

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα σπουδών «ΔΙΑΣΥΝΔΕΤΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ :
ΑΠΑΡΤΙΩΜΕΝΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΘΕΜΑ: ΑΡΡΥΘΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΠΡΟΚΟΠΗΣ ΠΕΤΡΟΣ

Επιβλεπων: ΡΙΖΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ, επίκουρος καθηγητής

Ψυχιατρικής Ε.Κ.Π.Α .

ΑΘΗΝΑ ΕΤΟΣ 2015

Περίληψη

Ένας αριθμός διαφορετικών ψυχοτρόπων και μη φαρμάκων, συνδέθηκαν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ιδιαίτερα τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν συνδεθεί με ιατρογενή παράταση του QT αλλά και πολλά νεότερα όπως η σιταλοπράμη, έχουν δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα στην παράταση του QT η οποία πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν λόγω της πιθανότητας επικίνδυνων αρρυθμιών (TdP) και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Η καρδιοτοξικότητα είναι δεδομένη σε υπερδοσολογία ενώ σε θεραπευτικές δόσεις υπάρχουν λιγότερα δεδομένα.

Σε κυτταρικό επίπεδο αυτά συνήθως δρουν σε κανάλια ιόντων και οδηγούν σε αναστολή της δράσης τους που προδιαθέτει σε ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές. Η πιθανότητα βέβαια για επικίνδυνες αρρυθμίες δεν είναι ευθέως ανάλογη της παράτασης του QT, όπως επίσης και δεν προκαλούν παράταση του QT όλα τα αντικαταθλιπτικά που αναστέλλουν διαύλους HERG.

Σημαντικό είναι να λαμβάνονται υπόψιν όλοι οι παράγοντες καρδιοτοξικότητας, όπως επίσης και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων όταν συνταγογραφείται ένα αντικαταθλιπτικό.

Λέξεις κλειδιά: αρρυθμία, ηλεκτροκαρδιογράφημα, παράταση QT , SSRIs, SNRIs, TCAs, torsades des points, Σ.Brugada, δυναμικό ενεργείας, επαναπόλωση, αιφνίδιος θάνατος.

Abstract

A number of different psychotropic agents have been associated with an increased risk of cardiovascular disease, particularly tricyclic antidepressants have been associated with iatrogenic prolongation of QT interval; In addition a lot of new antidepressants such as citalopram have a dosage-dependent result in prolongation of QT that must be taken into account because of the possibility to cause malignant arrhythmias and sudden death. Cardiotoxicity appears as a result of the overdosage while there are a few data in therapeutical dosages. At cellular level, antidepressants inhibit ion-channels and predispose to electrocardiographic disorders. Indeed this possibility of malignant arrhythmias is not well associated with QT prolongation, while all the antidepressants that inhibit HERG channels are not prolonging QT interval. It is

important to be considered all the risk factors of cardiotoxicity and the drug interactions when an antidepressant is prescribed.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	ii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΟΥ QT ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ..3	
1.1 ΣΥΓΓΕΝΗ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	2
1.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΟΥ QT ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	7
1.3 Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΤΑΣΗΣ ΤΟΥ QT ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ	16
1.4 Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ QT	18
1.5 Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΡΕΥΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ	19
2.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ / ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΝΕΣΗΣ.....	26
ΦΑΣΕΙΣ AP:	
3.1ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΚΑΝΑΛΙΑ K^+	33
3.2 ΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΑ ΡΕΥΜΑΤΑ Na^{++} (INa) ΚΑΙ Ca^{++} (Ica).....	33
4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΝΕΣΗ ΑΠΟ ΤΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ	35
5. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ.....	39
Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά Ενδείξεις.....	
Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	
Αναστολές MAO	
Αναστολές MAO	
Αλληλεπίδραση με τυραμίνη.	
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)	
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs).	
Άλλες αλληλεπιδράσεις των SSRIs	
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (SNRals).	
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης 5-HT και NA (SNRIs).....	
Άλλες χρήσεις.	
6.ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	52
6.1ΤΡΙΚΥΚΛΑ (TCAs)	52
6.2ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΓΟΝΙΝΗΣ (SSRI1)	53
6.3 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ-ΝΟΡΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗΣ (SNRIs)	54
6.4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΟΝΟΑΜΙΝΟΞΕΙΔΑΣΗΣ (MAO)	54

6.5 ΑΤΥΠΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ	55
7. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.....	56
7.1 TCA.....	56
7.2 SSRIs και SNRIs.....	58
8. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ 226 ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ (Heart rate variability-HRV)	63
9. ΠΡΟΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	64
ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:	
ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ (Πiv13)	
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	67
Βιβλιογραφία.....	69

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Διάφορα φάρμακα αλλά και πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες όπως και γενετικές μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων έχουν συσχετισθεί με παράταση του QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία «torsades des points (TdP), κοιλιακή μαρμαρυγή και αιφνίδιο θάνατο.

Η παρούσα ανασκόπηση, σκοπό έχει να ασχοληθεί με τις αρρυθμιολογικές διαταραχές που μπορεί να προκύψουν με την χρήση των αντικαταθλιπτικών, να αναδειξει τους μηχανισμούς μέσω των οποίων προκύπτουν και να ευαισθητοποιήσει τους ιατρούς στην ορθή χρήση των αντικαταθλιπτικών. Το ενδιαφέρον προσφατά έχει γίνει εντονο λόγω της σχέσης νεότερων αντικαταθλιπτικών όπως η σιταλοπράμη και η εσιταλοπράμη με την παράταση του QT, ιδίως σε χορήγηση υψηλών δόσεων. Το γεγονός αυτό οδήγησε τον Αμερικανικό οργανισμό φαρμάκων και τροφίμων (FDA) να εκδώσει προειδοποιήσεις ασφαλείας και ανανέωσε το ενδιαφέρον για μελέτη της σχέσης των διαφόρων αντικαταθλιπτικών και του πιθανού κινδύνου αρρυθμίας και καρδιαγγειακής θνητότητας.

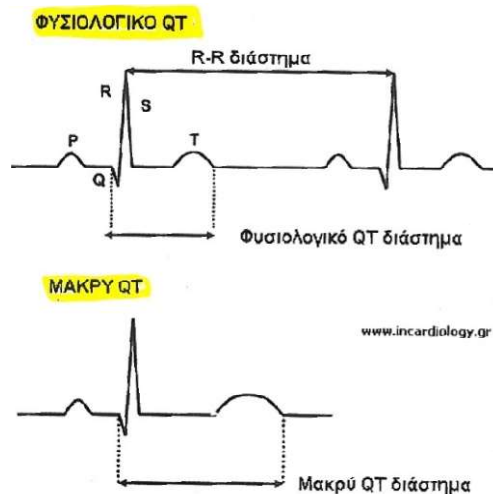
Ο πιο ευρέως αποδεκτός δείκτης του κινδύνου αρρυθμίας είναι το QT διάστημα και η παράταση του.

Αφού δούμε συγγενή σύνδρομα και επίκτητες καταστάσεις που σχετίζονται με την παράταση του QT διαστήματος, θα αναλύσουμε την κλινική σημασία της παράτασης του QT και θα δούμε τα κριτήρια που θέτουν την διάγνωση του συνδρόμου. Αφού θυμηθούμε μερικά στοιχεία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος θα δούμε τους τρόπους υπολογισμού του QT .

Μετά θα δούμε τους ηλεκτροφυσιολογικούς μηχανισμούς παραγωγής ρεύματος στο μυοκάρδιο και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αρρυθμογένεσης. Με πιο τρόπο προκαλούν οι διάφορες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών καρδιοτοξικότητα και αρρυθμίες και θα εστιάσουμε σε μια σειρά μελετών που αποδεικνύουν αυτήν την σχέση. Τέλος θα αναφέρουμε σημαντικές προαρρυθμιогόνες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων ,τονίζοντας την προσοχή που πρέπει να έχει ο θεράπων όταν συνταγογραφεί ένα αντικαταθλιπτικό.

1. ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΟΥ QT ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το QT διάστημα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα εκφράζει τη συνολική διάρκεια της εκπόλωσης και επαναπόλωσης του δυναμικού ενεργειας των κοιλιών⁴. Το σύνδρομο του παρατεταμένου διαστήματος QT είναι μια διαταραχή της καρδιακής επαναπόλωσης και εκφράζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ως παράταση του διαστήματος QTc (δηλαδή του διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα διαστήματος QT, QT corrected ή QTc). Σε ένα όμως ποσοστό της τάξης του 6-12% των ασθενών που έχουν μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν στην παράταση του QT η διάρκεια του QT διαστήματος παραμένει φυσιολογική⁵. Παλαιότερες αλλά και νεότερες μελέτες έδειξαν ότι η παράταση του QT διαστήματος μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο εξαιτίας κοιλιακής αρρυθμίας.⁶⁻⁷



σχήμα 1

1.1 Συγγενή σύνδρομο

Το συγγενές σύνδρομο μακρού QT αποτελεί την κυριότερη μορφή καναλοπάθειας γενετικής αιτιολογίας. Η συχνότητα του είναι 1:2500 γεννήσεις. Μαζί με άλλες σπανιότερες γενετικές αρρυθμιολογικές παθήσεις ευθύνεται για το 10% των αιφνίδιων θανάτων. Η κύρια διαταραχή που το χαρακτηρίζει είναι η αύξηση της διάρκειας του διαστήματος QT και συχνά μεταβολές της μορφολογίας του επάρματος T.

Συγγενή σύνδρομο που περιλαμβάνουν την παράταση του QT, τη συγκοπή ή ακόμα και τον αιφνίδιο θάνατο, περιγράφηκαν για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960⁸⁻¹⁰. Τα διάφορα σύνδρομα έλαβαν

ονόματα των ερευνητών που τα περιέγραψαν : σύνδρομο Jervell-Lange-Nielsen ή σύνδρομο Romano-Ward. Αρκετά χρόνια αργότερα , γενετικές μελέτες κατόρθωσαν να ταυτοποιήσουν τουλάχιστον 13 διαφορετικά γονίδια που σχετίζονται με το σύνδρομο μακρού QT , αλλά περίπου το 90% των περιπτώσεων οφείλεται στα κάτωθι 3 γονίδια²:

- KCNQ1 ή KvLQT1 (K^+ voltage-gated channel, υποοικογένεια Q, μέλος 1), που κωδικοποιεί πρωτεΐνες σχετιζόμενες με τη λειτουργία των βραδέως ενεργοποιούμενων διαύλων του K^+

- KCNH2 (K^+ voltage-gated channel, υποοικογένεια H, μέλος 2) ή αλλιώς HERG (human ether- à-go-go –related gene), που κωδικοποιεί πρωτεΐνες σχετιζόμενες με τη λειτουργία των ταχέως ενεργοποιούμενων διαύλων του K^+ συγκεκριμένα:

κωδικοποιεί την α-πρωτεϊνική υποομάδα ενός καναλιού ιόντων K^+ (Kv 11.1 πρωτεΐνη) που συμβάλλει στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς και συγκεκριμένα στην ρύθμιση του ταχέως επιβραδυνόμενου επανορθωτικού ρεύματος K^+ (IKr:Rapid delayed rectifier potassium current). Το κανάλι αυτό –GIRK (G-protein-activated Inwardly rectifying K^+ channel) ή HERG channel ³ – ρυθμίζει το ρεύμα επαναπόλωσης στο δυναμικό ενεργείας του καρδιακού μυοκυττάρου και την αποφυγή της παράτασης του QT διαστήματος.¹

- SCN5A (Na^+ voltage-gated channel, υποοικογένεια 5A). Κωδικοποιεί πρωτεΐνες σχετιζόμενες με διαύλους Na^+ . Τα γονίδια αυτά σχετίζονται με τους τύπους 1-3 του μακρού QT. Ο κάθε ένας από αυτούς τους τύπους παρουσιάζει χαρακτηριστική κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα.Ο τύπος 1 (LQT1) εκδηλώνεται συνήθως με συγκοπτικά επεισόδια ή αιφνίδιο θάνατο κατά την άσκηση, ιδιαίτερα κατά την κολύμβηση,

Ο τύπος 2 (LQT2) εκδηλώνεται με επεισόδια που σχετίζονται με δυνατούς ήχους και συγκινησιακή φόρτιση, σπανιότερα κατά την άσκηση και ενίοτε σε ηρεμία. Οι γυναίκες με LQT2 παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα επεισοδίων κατά την κύηση και ιδιαίτερα κατά την λοχεία,

Το τύπος 3 (LQT3) εκδηλώνεται με επεισόδια κατά τον ύπνο.

Καναλια ιοντων σχετιζομενα με LQTS:

ORIGINAL NAME	CHANNEL TYPE (SUBUNIT TYPE)	CHROMOSOMAL LOCATION	ALTERNATIVE NOMENCLATURE
HERG	K^+ (α)-I _{kr}	7q35-36	KCNH2
KVLQT1	K^+ (α)-I _{ks}	11p15.5	KCNQ1
SCN5A	Na^+ (α)	3p21-p24	hH1
MINK	K^+ (β)-I _{ks}	21q21-p23	KCNE1
HMIRP1	K^+ (β)-I _{kr}	21q21-p23	KCNE2

Πίνακας 1α

Ανάλυση πίνακα 1α

KVLQT1:γονιδιο που κωδικοποιεί α-υπομονάδα υπεύθυνη για το I_{Ks} ¹⁰⁵.

KCNE1:γονιδιο που κωδικοποιεί β-υπομονάδα καναλιών K^+ ($min K$), η οποία ενώνεται με την α και σχηματίζουν λειτουργικά κανάλια I_{Ks} .¹⁰⁶

KCNE2:γονιδιο που κωδικοποιεί β-υπομονάδα καναλιών K^+ (*MiRP1*) που είναι μέρος του καναλικού συμπλέγματος με την *HERG* (α υπομονάδα) υπεύθυνο για τα κανάλια *Ikr*. Πρόσφατα δείχθηκε ότι συνδέεται με αρρυθμίες επαγόμενες από την *ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ*. Οι μεταλλάξεις του είναι σιωπηλές και όταν συνδυαστούν με άλλους αρρυθμογόνους παράγοντες προκαλούν αρρυθμίες.

HERG:γονιδιο που κωδικοποιεί α-πρωτεϊνική υπομονάδα που ρυθμίζει το ταχέως επιβραδυνόμενο επανορθωτικό ρεύμα K^+ (*IKr*).

SCN5A: γονιδιο που κωδικοποιεί κανάλια Na^+ , μεταλλάξεις που σχετίζονται επίσης με συγγενείς *LQTS* αλλά και με *Σ.Brugada*. Αντίθετα με τις μεταλλάξεις στα κανάλια K^+ που μπλοκάρουν το εξωτερικό (outward) ρεύμα K^+ της επαναπόλωσης, αυτές οδηγούν σε απενεργοποίηση των καναλιών Na^+ αναγκάζοντας το κανάλι να άγει ιόντα Na (*INa*)

εσωτερικά (*inward*) κατά την φάση 2 του AP (*plateau*) καθυστερώντας έτσι την επαναπόλωση . (σχήμα 14)

Σε όλες τις περιπτώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγράφεται η μεγάλη παράταση του QT διαστήματος. Η διάρκεια του διορθωμένου διαστήματος QT (QTc), (QTc= QT/RR), η οποία μπορεί να παρουσιάζει νυχθημερινές διακυμάνσεις, στα συμπτωματικά άτομα του συνδρόμου υπερβαίνει , κατά κανόνα τα 460ms , στους ασυμπτωματικούς όμως φορείς της νόσου αυτό δύναται να είναι φυσιολογικό. Η εκτίμηση της δυναμικής κατάστασης της κοιλιακής επαναπόλωσης με τη βοήθεια της τεχνικής Holter φαίνεται ότι συμβάλλει στην αποκάλυψη των ασυμπτωματικών φορέων του συνδρόμου και ιδιαίτερα της LQT1 μορφής του

- Ο τύπος 1 χαρακτηρίζεται από παράταση του QT με καθυστερημένη κορύφωση
 - Ο τύπος 2 εμφανίζει κύματα Τα με ευρεία βάση ή δικόρυφα, και
 - Ο τύπος 3 καθυστερημένα κύματα Τ με μακρύ ισοηλεκτρικό ST διάστημα.
- (Σχ.2)

Όταν η διάρκεια του διορθωμένου διαστήματος QT είναι μεγαλύτερη των 500ms, ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακού συμβάντος είναι της τάξης του 21,27 και 54% αντίστοιχα στις μορφές LQT3, LQT2, LQT1. Όταν το QTc δεν υπερβαίνει τα 440ms ο κίνδυνος κυμαίνεται συλλήβδην μεταξύ 5 και 6%. Η απώλεια της συνείδησης ή και ο αιφνίδιος θάνατος παρουσιάζονται συχνότερα στη μορφή LQT1 (63%) συγκριτικά με τις μορφές LQT2 (46%) και LQT3 (18%). Η πιθανότητα ένα καρδιακό επεισόδιο να έχει μοιραία κατάληξη είναι μεγαλύτερη στα άτομα της μορφής LQT3 (20%) σε σχέση με τους ασθενείς των δύο άλλων μορφών του συνδρόμου στις οποίες αυτή είναι 4%.¹¹

LQT1



LQT2



LQT3

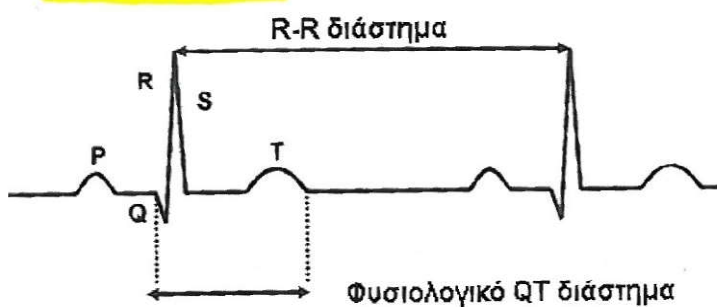


Το ΗΚΓ στις διάφορες μορφές μακρού QT

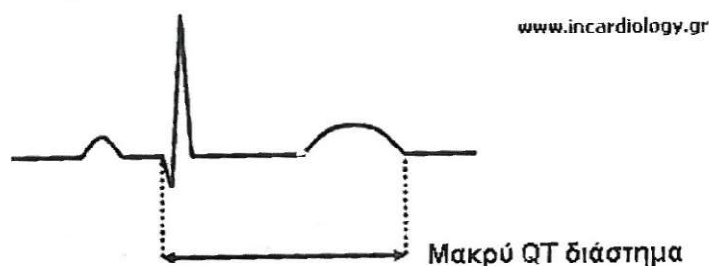
Σχ.2

Έχει πλέον αποδειχθεί ότι το σύνδρομο είναι μια νόσος με πρωτοπαθή διαταραχή των διαύλων των ιόντων καλίου και νατρίου, είναι δηλαδή μία διαυλοπάθεια, που επηρεάζει την μυοκαρδιακή λειτουργία στο κυτταρικό επίπεδο και εκφράζεται με τη μορφολογική μεταβολή της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης στο ΗΚΓ φήμα.

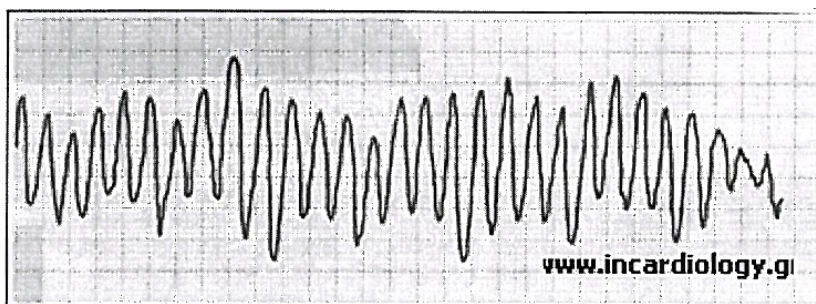
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ QT



ΜΑΚΡΥ QT



Τα συγκοπτικά επεισόδια ή και ο αιφνίδιος θάνατος στα άτομα αυτά, οφείλονται σε πολύμορφες κοιλιακές ταχυκαρδίες τύπου Torsades de pointes, οι οποίες συχνά εξελίσσονται σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Πριν από την εμφάνιση της ταχυκαρδίας μπορεί να προηγείται επιτάχυνσης της καρδιακής συχνότητας με σύγχρονη εμφάνιση ή όχι έκτακτων κοιλιακών συστολών.



Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

— Σχ 3.

Όπως γίνεται με το γονίδιο HERG η μετάλλαξη του οποίου μειώνει την δραστηριότητα του IKr και οδηγεί σε παράταση του δυναμικού ενεργείας του καρδιακού μυοκυττάρου προκαλώντας το σύνδρομο μακρού QT διαστήματος, το ίδιο συμβαίνει και σε μεταλλάξεις των διαφόρων γονιδίων που ελέγχουν αντίστοιχους διαύλους ιόντων.

Επίσης φάρμακα που δεσμεύουν τα κανάλια HERG μιμούνται τον προαναφερθέντα υπότυπο 2 του συγγενούς LQTS¹². Όμως το εύρημα αυτό δεν είναι ειδικό καθώς διάφορα φάρμακα που προκαλούν παράταση QT ή και κοιλιακές αρρυθμίες δεν δεσμεύουν αυτόν το διαύλο. Για παράδειγμα σε μια μελέτη βρέθηκε ότι το αντιδιαβητικό φάρμακο γλιβενκλαμίδη αυξάνει τις τιμές του QTc σε σχέση με την μετφορμίνη δρώντας μέσω ενός διαύλου τριφωσφορικής αδενοσίνης, που είναι ευαίσθητος στο K⁺.¹³

Άλλες μελέτες προτείνουν ότι ένα ποσοστό της τάξης του 5-10% των ατόμων που έχουν κοιλιακές αρρυθμίες από φάρμακα λόγω παράτασης του QT διαστήματος, έχουν μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν διαύλους ιόντων. Έτσι θεωρείται ότι τα άτομα αυτά έχουν μία υποκλινική μορφή του συγγενούς συνδρόμου¹⁴ (βλ.: Γενετική προδιάθεση στην εκδήλωση αρρυθμίας από τα αντικαταθλιπτικά)

1.2 ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΟΥ QT ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι Khan¹⁵ και Roden¹⁶ σε δύο εξαιρετικές ανασκοπήσεις, αναφέρουν τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου καθώς και τα φάρμακα που μπορεί να οδηγήσουν σε επίκτητη παράταση του QT διαστήματος:

– Προδιαθεσικοί Παράγοντες κινδύνου

- Φύλλο: θήλυ
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές: Υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, υπασβεστιαιμία.

- Βραδυκαρδία: Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, υποθυρεοειδισμός, υποθερμία.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Θεραπεία με δακτυλίτιδα
- Τοξίνες: Κοκαΐνη, οργανοφωσφορικοί εστέρες
- Πολυμορφισμός των διαύλων ανταλλαγής ιόντων
- Άλλα αίτια: Υπαραχνοειδής αιμορραγία αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο , ισχαιμία του μυοκαρδίου νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος HIV-λοίμωξη, υποθυρεοειδισμός

– Φάρμακα

- Αντιαρρυθμικά: Δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη, προκαΐναμίδη, κινιδίνη, σοταλόλη, αμιωδαρόνη.
- Αντιμικροβιακά: Κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, γκρεπαφλοξασίνη, πενταμιδίνη, μοξιφλοξασίνη, σουλφαμεθοξαζόλη, κετοναζόλη, ιτρακοναζόλη.
- Αντιεμετικά: Δομπεριδόνη, δροπεριδόλη
- Αντιψυχωσικά: Χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, μεσοριδαζίνη, θειοριδαζίνη.
- Αντιισταμινικά: Τερφεναδίνη, αστεμιζόλη
- Άλλα: Αρσενικό, σισαπρίδη, μεθοδόνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, tacrolimus

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η μυοκαρδιακή συμπεριφορά κάθε φαρμακευτικής ουσίας, και κατ' επέκταση η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας μορφής TdP, εξαρτάται και από τη συνύπαρξη ή μη άλλων καταστάσεων, οι οποίες αυτοτελώς δύνανται να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QTc. Αυτές είναι οι κατωτέρω:

1. Φύλο – Ηλικία. Οι γυναίκες παρουσιάζουν κοιλιακή επαναπόλωση μεγαλύτερης διάρκειας (μέση τιμή QTc 433ms), από τους άνδρες (μέση τιμή QTc 422ms) και είναι πιο ευάλωτες στην εμφάνιση φαρμακογενούς TdP σε όλες τις ηλικίες γεγονός που μειώνει την πιθανή προστατευτική επίδραση των οιστρογόνων στην παρατηρούμενη διαφορά του QT διαστήματος μεταξύ των δύο φύλων. Επίσης, τα ηλικιωμένα άτομα λόγω των παθολογικών καταστάσεων που συνήθως συνυπάρχουν είναι πιο επιρρεπή στην φαρμακευτική παράταση του διαστήματος QT.
2. Χαμηλή καρδιακή συχνότητα, συνέπεια φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας (<50/min) ή κολποκοιλιακών αποκλεισμών, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με πλήρη διακοπή της αγωγής.

3. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία και υπασβεστιαιμία. Η αύξηση της διάρκειας του διαστήματος QTC είναι πιο έκδηλη στις περιπτώσεις υποκαλιαιμίας λόγω της μεγαλύτερης ανασταλτικής επίδρασης της στους ιοντικούς διαύλους του I_{Kr} .
4. Μεταβολικές διαταραχές. Σακχαρώδης διαβήτης (υπογλυκαιμία και υπεργλυκαιμία), υποθυρεοειδισμός, παχυσαρκία, αστιτία, νευρογενής ανορεξία και υποθερμία
5. Καρδιοπάθειες. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα, καρδιακή ανεπάρκεια και υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια.
6. Αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις (αιμοραγία, θρόμβωση, όγκος)
7. Νεφρική ανεπάρκεια. Άτομα με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να παρουσιάσουν παράταση του διαστήματος QTC λόγω παθολογικής συγκέντρωσης στο πλάσμα διαφόρων φαρμάκων (τοξική επίδραση)
8. Συγγενή σύνδρομα «μακρού QTc»

Φάρμακα και διάστημα QT^{17,18}

Τα μη καρδιολογικά φάρμακα τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση TdP, λόγω αύξησης του διαστήματος QT, είναι ανά κατηγορία τα εξής:

1. **Αντιψυχωσικά και αντικαταθλιπτικά**^{19,20 (Πiv3)}. Πολλά από αυτά τα φάρμακα σε μακρόχρονη χορήγηση παρουσιάζουν αρρυθμολογικές παρενέργειες, των οποίων οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση. Έτσι, εμφάνιση π.χ. ενός συγκοπτικού επεισοδίου είναι δυνατόν να αποδοθεί στην υποκείμενη πάθηση, ενώ στην πραγματικότητα μπορεί να πρόκειται για παρενέργεια του λαμβανόμενου φαρμάκου. Η παράταση της διάρκειας του διαστήματος QT, που οφείλεται κυρίως στην διεύρυνση του QRS συμπλέγματος (αποκλεισμός διαύλων ιόντων νατρίου- INa) και λιγότερο στην αναστολή της λειτουργίας των ιοντικών διαύλων του καλίου, δύναται να οδηγήσει στην έκλυση TdP, με μοιραία ενίοτε κατάληξη. Η αύξηση της διάρκειας της κοιλιακής επαναπόλωσης συσχετίζεται θετικά με την ποσότητα της χορηγούμενης ουσίας ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή όχι καρδιοπάθειας. Αντιψυχωσικά όπως η αλοπεριδόλη, η θειοριδαζίνη, η χλωροπρομαζίνη, το άτυπο αντιψυχωσικό σερτινδόλη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όπως η ημιπραμίνη, η αμιτρυπτιλίνη, τετρακυκλικά, όπως η μαπροτυλίνη και νεότερα

όπως SSRIs (σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σερτραλίνη, φλουοξετίνη) , σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο TdP και αιφνίδιου θανάτου λόγω επιμήκυνσης του QTc.

Drugs responsible for hypokalemia

Πίνακας 1

HYPOKALEMIA AND MECHANISM FOR ITS OCCURRENCE		DRUGS INVOLVED
PROKINETIC EFFECT		Cisapride (Prepulsid®)
DIGESTIVE LOSS		Laxatives, Kayexalate
URINARY LOSS		Glucocorticoids
		Mineralocorticoids
		High ceiling diuretics and thiazides
		Glycyrrhizinic acid
		b-lactamines at high doses
		Aminosides
		Amphotericin B (by acute tubular necrosis)
TRANSFER OF INTRACELLULAR K⁺		β ₂ Mimetics (IV) : salbutamol, adrenalin
		Insulin at high doses (IV)
		Blood alkalinizing drugs

CNS drug	Clinical reference	HERG reference
Amitriptyline	21	22, 23, 24
Amoxapine	25,26,	
Carbamazepine	With other factors,27, 28	
Chloral hydrate	Rare, 23,29	
Chlorpromazine	30	24
Citalopram	In overdose, 31'	31

Clomipramine	32	
Clozapine	With other drugs, 32'	
Desipramine	32	
Doxepin	33	
Droperidol	34	35
Fluoxetine	With other drugs, 36	31
Haloperidol	37	38
Imipramine	39	22
Lithium	Wither other drugs, 39'	
Maprotiline	40	
Nortriptyline	41	
Olanzapine	Not significant, 42	43
Pergolide	+CAD or levodopa, 44	
Pimozide	45	46
Prochlorperazine	In overdose, 47	
Quetiapine	In overdose, 48,49	
Risperidone	Rare, 50	43
Sertindole	51	52
Sultopride	53	
Trazodone	In overdose, 54	
Thioridazine	57,55	56
Venlafaxine	In overdose, 58	
Zimeldine	With hypokalaemia, 59	
Ziprasidone	60	43

Πίνακας 3 The putative arrhythmogenic effects of psychotropic and other selected CNS drugs. Clinical references refer to either evidence of TdP, QT prolongation, or sudden cardiac death. In some examples the citations refer to causes of overdose and poisoning.

2. **Αντιχολινεργικά.** Από τα φάρμακα αυτά η σισαπρίδη αποκλείει τους ιοντικούς διαύλους του καλίου (IKr) και προκαλεί παράταση του QT διαστήματος. Ο κίνδυνος πρόκλησης TdP είναι μικρός , αλλά αυξάνεται όταν χορηγηθεί με φάρμακα που αναστέλλουν τη λειτουργία του κυτοχρώματος CYP3A4.

3. **Αντισταμινικά.** Η τερφεναδίνη και η αστεμιζόλη ανήκουν στα μη κατασταλτικά αντισταμινικά φάρμακα, προκαλούν παράταση του διαστήματος QT και εμφάνιση TdP. Η μυοκαρδιακή δράση τους εξαρτάται από την πυκνότητα τους το πλάσμα και ασκείται μέσω αποκλεισμού των διαύλων IKr ή IKs, όταν η συγκέντρωση τους είναι μικρή ή μεγάλη αντίστοιχα. Η αρρυθμιογόνος επίδραση τους ενισχύεται όταν συνυπάρχουν διάφορες παθολογικές καταστάσεις (ηπατοπάθεια, υποκαλιαιμία) και όταν η χορήγηση τους συνδυάζεται με φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A4 ή παρατείνουν τη διάρκεια της κοιλιακής επαναπόλωσης
4. **Αντιμικροβιακά.** Από φάρμακα της κατηγορίας αυτής οι μακρολίδες και οι κινολόνες δύνανται να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT με ή χωρίς εμφάνιση TdP. Από τις μακρολίδες η ερυθρομυκίνη και πιθανόν και κλαριθρομυκίνη παρατείνουν τη διάρκεια του διαστήματος QT λόγω αποκλεισμού των ιοντικών διαύλων του καλίου (IKr). Η εμφάνιση TdP έπεται από θεραπεία με ερυθρομυκίνη είναι συχνότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (58% και 32% αντίστοιχα), ιδιαίτερα δε έπεται από ενδοφλέβια χορήγηση. Πρέπει να επισημανθεί ότι απαιτείται μεγάλη προσοχή όταν οι εν λόγω ουσίες συγχωρηγούνται με άλλα φάρμακα που συνεπάγονται παρόμοιες η ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές (π.χ. η τερφεναδίνη) ή αναστέλλουν τη λειτουργία του ηπατικού κυτοχρώματος CYP3A4. Από τις κινολόνες και ιδιαίτερα φλουοροκινολόνες, η σιπροφλοξασίνη και η γραπαφλοξασίνη λόγω του αποκλεισμού των διαύλων του καλίου (IKr) παρατείνουν διάστημα QT και ενδέχεται να προκαλέσουν TdP. Η αρρυθμιογόνος δράση τους επιτείνεται όταν συνυπάρχει μεγάλη βραδυκαρδία ή έκδηλη υποκαλιαιμία.
5. **Αντιμυκητιασικά .** Η κετοконаζόλη, αντιμυκητιασικό φάρμακο, αναστέλλει τη λειτουργία του κυτοχρώματος 450CYP3A4 και συγχρόνως αποκλείει τους διαύλους του καλίου (IKr). Η πιθανότητα εμφάνισης TdP αυξάνεται όταν συγχωρηγείται μαζί με άλλα φάρμακα παρόμοιας δράσης , όπως π.χ. με την τερφεναδίνη.
6. **Διουρητικά.** Η αλόγιστη χρήση τους προκαλεί ηλεκτρολυτικές διαταραχές και κυρίως υποκαλιαιμία, η οποία δύναται να οδηγήσει σε αύξηση της διάρκειας του διαστήματος QT. Από τα φάρμακα αυτά, για πρόκληση TdP ενοχοποιείται ιδιαίτερα η ινδαπαμίδα, η δράση της οποίας ασκείται πιθανώς μέσω εκλεκτικού αποκλεισμού των ιόντων διαύλων του καλίου (IKs).
7. **Διάφορα.** Στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνονται όλες οι φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες, πέραν των συνήθων ηλεκτροκαρδιογραφικών μεταβολών,

παρουσίασαν και παθολογική επιμήκυνση του διαστήματος QT και επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες, μεταξύ των οποίων και TdP. Επειδή, όπως είναι ευνόητο, η παρουσίαση όλων είναι αδύνατη, θα γίνει εκλεκτική αναφορά τους.

Η κετανσερίνη, φάρμακο για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και της διαλειπούσας χωλότητας, αναστέλλει τους διαύλους των ιόντων καλίου (IKr). Η χορήγηση της σε ασθενείς με βραδυκαρδία ή διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής ή υποκαλιαιμία προκαλεί μεγαλύτερη παράταση του διαστήματος QT αφού αυξάνει την πιθανότητα έλκυσης TdP. Η σιντεναφίλη, προκαλεί επιμήκυνση της διάρκειας κοιλιακής επαναπόλωσης με αποκλεισμό των ιοντικών διαύλων του καλίου (IKr)⁷. Η πενταμιδίνη, χρησιμοποιούμενη για τη θεραπεία της λοίμωξης από πνευμονοκύστη *carinii*, και το ανθελονοσιακό φάρμακο αλοφαντρίνη αυξάνουν τη διάρκεια του διαστήματος QT και κατ' επέκταση τον κίνδυνο εμφάνισης TdP. Η σακουιναβίρη, αντιρετροϊκό φαρμακευτικό προϊόν, παρατείνει τη διάρκεια του διαστήματος QT και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν συγχωρηγείται με ουσίες που αυξάνουν τη πυκνότητα της στο πλάσμα. Επίσης η χορήγηση του τριοξειδίου του αρσενικού σε ασθενείς με προμυελοκυτταρική λευχαιμία δύναται να παρατείνει τη διάρκεια της κοιλιακής επαναπόλωσης και να επισυμβεί θανατηφόρος αρρυθμία. Τέλος διάφορα αντιπαρκινσονικά, αντιεπιληπτικά και νευροληπτικά μπορεί να παρατείνουν το QTc

8. Καρδιολογικά.

Αντιαρρυθμικά: Τάξη Ia (κινιδίνη, δυσοπιραμίδη), Τάξης III (αμιοδαρόνη, σοταλόλη, ιβουτιλίδη), Τάξης IV (βεραπαμίνη), διγοξίνη.

Συνοψίζοντας τα σημαντικότερα αίτια παράτασης QT σε ένα πίνακα έχουμε:

Σύμφυτες διαταραχές	Φάρμακα	Άλλα
---------------------	---------	------

Σύνδρομο Jervell-Lange-Nielsen (περιλαμβάνει κώφωση και οφείλεται σε παθολογικό δίαυλο καλίου)	Αμιοδαρόνη, σολατόλη, τάξη I ^a αντιαρρυθμικά, Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, Εκλεκτικοί αναστολείς επαναρροφήσεως σεροτονίνης (ειδικώς η σιταλοπράμη), η μεθαδόνη, η χλωροκίνη, η τερφεναδίνη, η κλαρυθρομυκίνη, η αλλοπεριδόλη	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, Υπασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, μυοκαρδίτις, υποθερμία, υπαραχνοειδής αιμορραγία
Σύνδρομο Romano-Ward (δεν συνοδεύεται με κώφωση)		

Πίνακας 3

Η συχνότητα της παθολογικής παράτασης του διαστήματος QT μετά από χορήγηση μιας φαρμακευτικής ουσίας είναι άγνωστη. Σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος QT (>50%) και του διορθωμένου QTC (>40%) έχει βρεθεί στο ΗΚΓ σχεδόν όλων των ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν TdP έπειτα από χορήγηση φαρμάκων. Η ποσότητα της ουσίας και η χρονική διάρκεια της λήψης της δεν φαίνεται να συσχετίζονται πάντα με τη συχνότητα της TdP, της οποίας η εμφάνιση δεν συνδέεται απόλυτα με την τιμή του διαστήματος QT c . Πάντως , τιμές μεγαλύτερες των 450 ms επιβάλλουν τη στενότερη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση του ασθενούς.

Την περασμένη δεκαετία, ο συχνότερος λόγος απαγόρευσης ή περιορισμού της κυκλοφορίας ορισμένων φαρμάκων, τουλάχιστον στις ΗΠΑ, ήταν η παράταση του QT διαστήματος, που συσχετιζόταν με την πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (τύπου torsades des pointes). Είναι γνωστό ότι αυτή η αρρυθμία μπορεί να είναι θανατηφόρος. Εννέα σκευάσματα που κυκλοφορούσαν στην αμερικανική και στην ευρωπαϊκή αγορά, για μια σειρά μη καρδιολογικών παθήσεων, αποσύρθηκαν (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, γκρεπαφλοξασίνη, τεροδιλίνη, δροπεριδόλη, λιδοφλαζίνη, σερτινδόλη, λεβομεθαντύλη, σισαπρίδη)³¹, ενώ και στην ελβετική αγορά έχουν ενοχοποιηθεί >70 φάρμακα για παράταση του QT διαστήματος³². Οι παρούσες

συστάσεις περιλαμβάνουν τη σταθερή αναγραφή στις ανεπιθύμητες ενέργειες ενός σκευάσματος της πιθανότητας ενός νέου φαρμάκου να προδιαθέτει σε αυτή τη διαταραχή. Επιπροσθέτως, άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη διάρκεια του QT διαστήματος μέσω των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας. Έτσι, ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν ανεξάρτητα τον καρδιακό ρυθμό και το QT διάστημα, ενώ η επιτυχής αντιμετώπιση μιας νόσου (π.χ. λοίμωξη ή ψύχωση) μπορεί από μόνη της να αλλάξει τον καρδιακό ρυθμό, κάνοντας ακόμη δυσχερέστερο τον υπολογισμό του QT διαστήματος. Σε αυτό βέβαια μας διευκολύνει ο υπολογισμός του διορθωμένου QT (QTc).

1.3 Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΤΑΣΗΣ ΤΟΥ QT ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η παράταση του QT διαστήματος αντιπροσωπεύει την παράταση των δυναμικών ενεργείας σε μερικά κύτταρα του μυοκαρδίου. Όταν προκαλείται ανάλογη παράταση σε πειραματόζωα μπορεί να συμβούν διαταραχές του δυναμικού ενεργείας, που με τη σειρά τους πυροδοτούν έκτακτες κοιλιακές συστολές. Όταν μια τέτοια έκτακτη συστολή διασπαρεί σε όλη τη καρδιά, αναπτύσσεται ένας κοιλιακός έκτοπος ρυθμός, που ακολουθείται από παράταση QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Συγκεκριμένα ομάδες κυττάρων του ερεθισματοαγωγού συστήματος, όπως οι ίνες του Purkinje⁶¹ και τα μυοκύτταρα M,⁶² φαίνεται να είναι ευαίσθητες στην ανάπτυξη πρώιμων εκπολώσεων μετά από χορήγηση φαρμάκων, όπως είναι η κινιδίνη και η διγοξίνη. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η διασπορά του QT διαστήματος (δηλαδή η διαφορά μεταξύ της μεγαλύτερης και της μικρότερης τιμής του σε οποιαδήποτε από τις 12 απαγωγές) μπορεί να οφείλεται σε διάχυτη μυοκαρδιακή ίνωση, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ηλεκτρική ανομοιογένεια και ανισοτροπικές αρρυθμίες επανεισόδου.^{63,64}

Οι Darbar et al⁶⁵ αναφέρουν ότι η ισχαιμία, τόσο η ενεργός όσο και τα παρελθόντα μείζονα ισχαιμικά επεισόδια-έμφρακτα, αποτυπώνονται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ως διαταραχή της διασποράς του διαστήματος QT. Η διασπορά του QT διαστήματος σχετίζεται επίσης με τη διάταση της αριστερής κοιλίας,⁶⁶ ενώ η ίνωση του μυοκαρδίου ενδέχεται να αποτελεί άμεσο αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, επειδή τόσο η αγγειοτασίνη όσο και η αλδοστερόνη θεωρείται ότι προάγουν τη σύνθεση του κολλαγόνου στο μυοκάρδιο.⁶⁷ Ας σημειωθεί ότι οι Haigney et al⁶⁸ αναφέρουν πως η διασπορά του QT διαστήματος, ως δείκτης της κοιλιακής επαναπόλωσης, σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αρρυθμιών (όπως αυτές καταγράφηκαν μέσω εμφυτευμένων απινιδωτών) σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με σημαντική διαταραχή της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Η εμφάνιση της αρρυθμίας TdP πιθανόν να εξαρτάται από πολλούς άλλους παράγοντες εκτός της παράτασης του QT, π.χ. προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή εμφάνιση εκτάκτων κοιλιακών συστολών που μπορεί να προδιαθέτουν στο “R on T” φαινόμενο, γενετική προδιάθεση, κάπνισμα, λήψη οιοπνεύματος, έλλειψη φυσικής άσκησης κ.α.

Τι είναι όμως αυτό που πυροδοτεί την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών σε ορισμένους ασθενείς με παράταση του QT διαστήματος και πότε γίνεται αυτό; Οι μελέτες προτείνουν ένα ενιαίο μοντέλο για την εξήγηση της μεταβλητότητας και της ποικιλομορφίας του κινδύνου για παράταση του QT , το οποίο στηρίζεται στη λεγόμενη «μειωμένη αποθήκη επαναπόλωσης»⁶⁹. Σύμφωνα με αυτό, οι μηχανισμοί που φυσιολογικά διατηρούν την καρδιακή επαναπόλωση ποικίλλουν στους ασθενείς, αλλά δεν είναι εμφανείς σε φυσιολογικές συνθήκες. Έτσι η έκθεση σε ένα ύποπτο φάρμακο ή σε έναν παράγοντα κινδύνου είναι περισσότερο πιθανό να προκαλέσει παράταση του QT διαστήματος σε έναν ευαίσθητο ασθενή παρά σε ένα λιγότερο ευαίσθητο.^{70,71}

In vitro μελέτες προτείνουν ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση πολυμορφής κοιλιακής ταχυκαρδίας ποικίλλει ακόμα και μεταξύ ατόμων με ανάλογο βαθμού παράταση του QT διαστήματος.⁷² Σε εξέλιξη βρίσκεται υποσχόμενη ερευνητική προσπάθεια για την κατανόηση της μεταβλητότητας του κινδύνου, που περιλαμβάνει τη μελέτη των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας και του διαστήματος QT στη φυσιολογική καρδιά και σε νοσήματα όπως η συγγενής παράταση του QT διαστήματος και η καρδιακή ανεπάρκεια.⁷³

1.4 Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ QT

Βασίζεται σε κλινικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα και στο οικογενειακό ιστορικό.

Στον πίνακα 4 παρατίθενται τα προτεινόμενα κριτήρια από τους Schanartzt et al.⁷⁴

Πίνακας 4 Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου παρατεταμένου QT διαστήματος

Χαρακτηριστικά	Βαθμοί
Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα	
QTc	
>480msec	3
460-470 msec	2
450 msec (σε άνδρες)	1
Torsades se pointes	2
Αναστροφή του κύματος Τα	1
«Οδοντωτό» κύματα Τα σε 3 απαγωγές	1
Χαμηλός για την ηλικία καρδιακός ρυθμός	0,5
Κλινικό ιστορικό	
Συγκοπή	
Με stress	2
Χωρίς stress	1
Συγγενής κώφωση	0,5
Οικογενειακό ιστορικό	
Συγγενείς με διαγνωσμένο σύνδρομο	1
Ανεξήγητος αιφνίδιος θάνατος	
Συγγενείς α' βαθμού (<30 ετών)	0,5

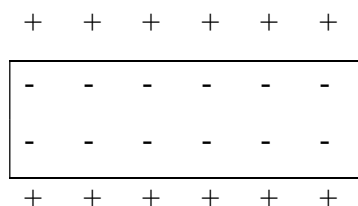
Το ως άνω κριτήρια εκφράζουν μια ποσοτική προσέγγιση στη διάγνωση και κατατάσσουν τους ασθενείς ανάλογα με τη βαθμολογία σε χαμηλού (<1), μέσου (2-3) και υψηλού (>4) κινδύνου

1.5 Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΡΕΥΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ QT

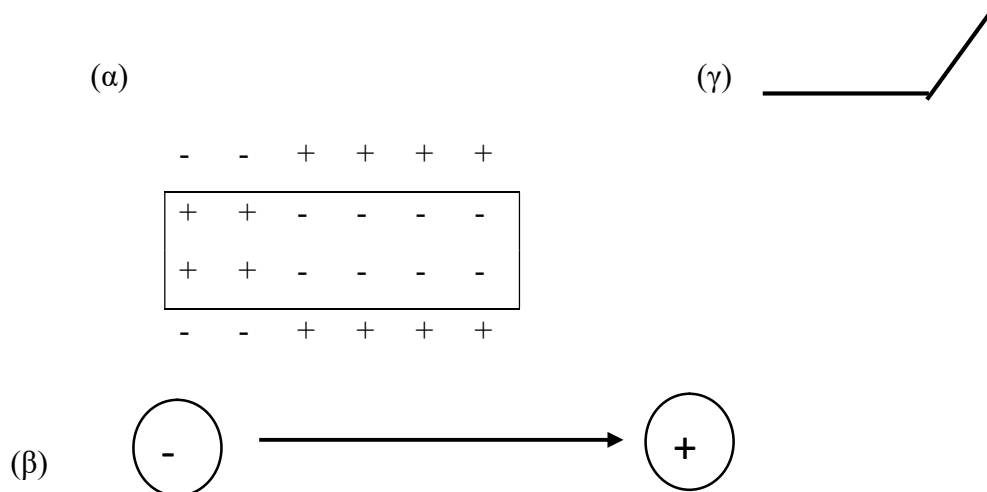
Στην μεμβράνη των κυττάρων σε κατάσταση ηρεμίας υπάρχουν θετικά φορτία εξωτερικά και αρνητικά φορτία εσωτερικά

Σχ.4



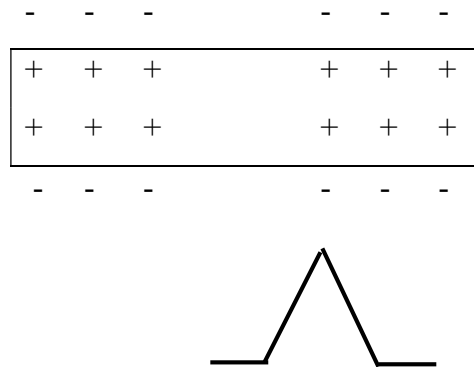
Όταν διεγερθεί το κύτταρο στο ένα άκρο του, (σχ. 5α) τα ιόντα της διπλοστιβάδας αναστρέφονται και το κύτταρο καθίσταται ηλεκτρικό δίπολο με κίνηση του ρεύματος όπως το βέλος.

Σχ.5



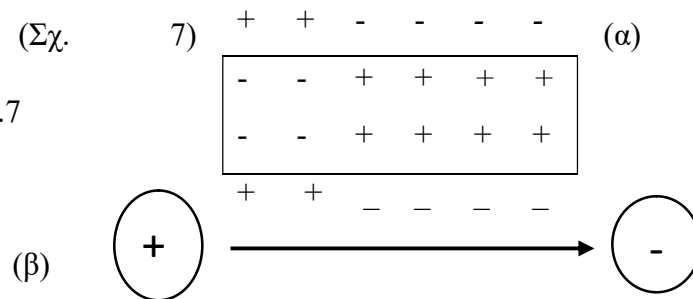
Η διέγερση προχωρεί προς τα θετικά και ο ηλεκτροκαρδιογράφος καταγράφει θετικά δυναμικά (Σχ. 5γ). Όταν ολοκληρωθεί η διέγερση του κυττάρου, ολόκληρη η μεμβράνη εξωτερικά περιβάλλεται από αρνητικά φορτία ενώ τα θετικά βρίσκονται εσωτερικά [ΕΚΠΟΛΩΣΗ]. (Σχ.6),

Σχ.6



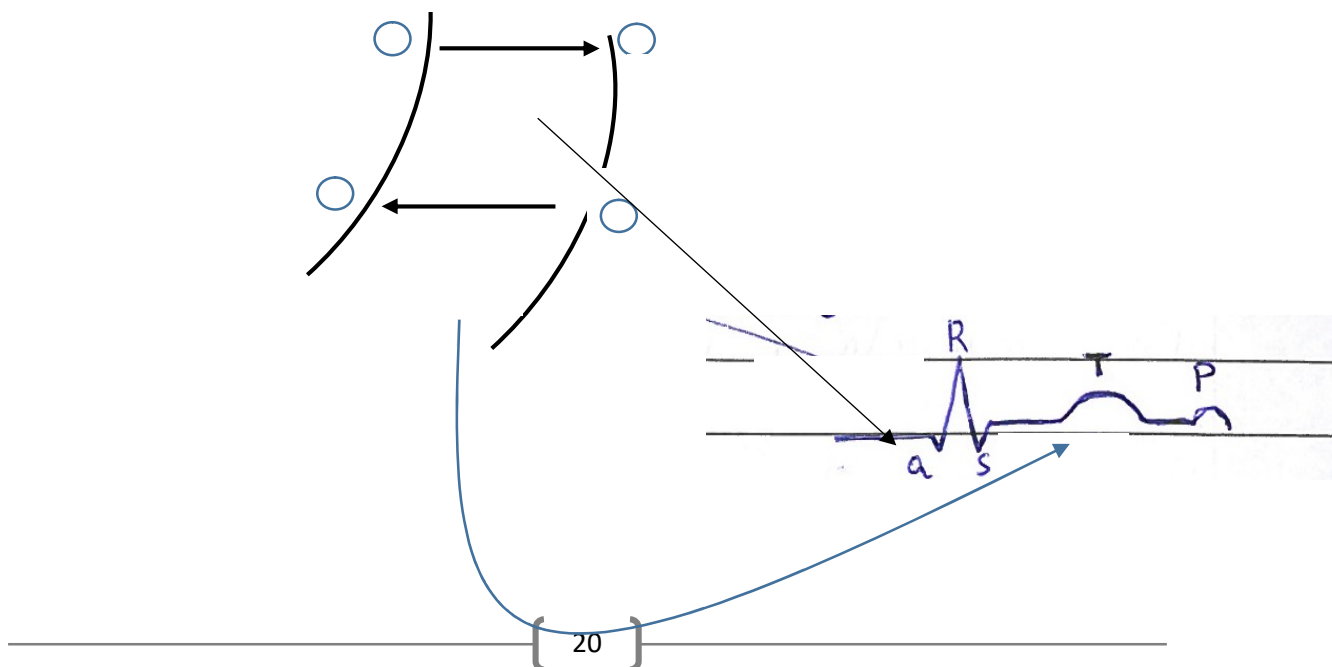
Η επαναπόλωση σε κάθε άλλο κύτταρο εκτός της καρδιάς, ξεκινά από το σημείο που άρχισε η διέγερση (Σχ.7α) και προχωρά όπως το βέλος (Σχ. 7)

Σχ.7



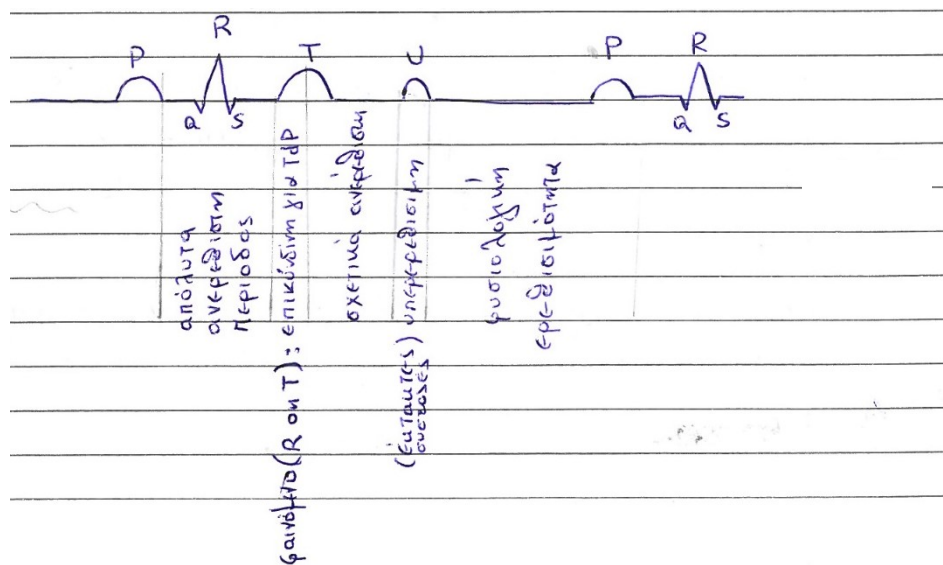
Έτσι το έπαρμα Τα θα έπρεπε να είναι αρνητικό αν η επαναπόλωση άρχιζε από το ενδοκάρδιο όπως η εκπόλωση. Όμως για λόγους ισχαιμίας του ενδοκαρδίου η επαναπόλωση αρχίζει από το επικάρπιο.

Έτσι το δίπολο της επαναπόλωσης πορεύεται με τον αρνητικό πόλο στο μπροστινό άκρο του βέλους (Σχ. 8) και καταγράφεται στο ηλεκτροκαρδιογράφο θετικό T.



Μετά την επαναπόλωση επικρατεί ηλεκτρική ηρεμία (διάστημα T-P) μέχρι να αρχίσει η επόμενη κολπική διέγερση (P) .

Το ρεύμα στην καρδιά κατευθύνεται από τον δεξιό κόλπο προς την αριστερή κοιλία. Κάθε απαγωγή του ΗΚΓ/φου όταν βλέπει το ρεύμα να πλησιάζει προς αυτή καταγράφει ανάλογο θετικό δυναμικό. Όταν βλέπει το ρεύμα να απομακρύνεται καταγράφει ανάλογο αρνητικό δυναμικό. Όταν το ρεύμα κινείται παράλληλα προς την απαγωγή (ούτε πλησιάζει , ούτε απομακρύνεται) δεν καταγράφει δυναμικό (ισοηλεκτρική γραμμή). Έτσι οι διάφορες φάσεις ερεθισιμότητας του μυοκαρδίου φαίνονται στο σχήμα 9.



P: Διέγερση κολπικού μυοκαρδίου

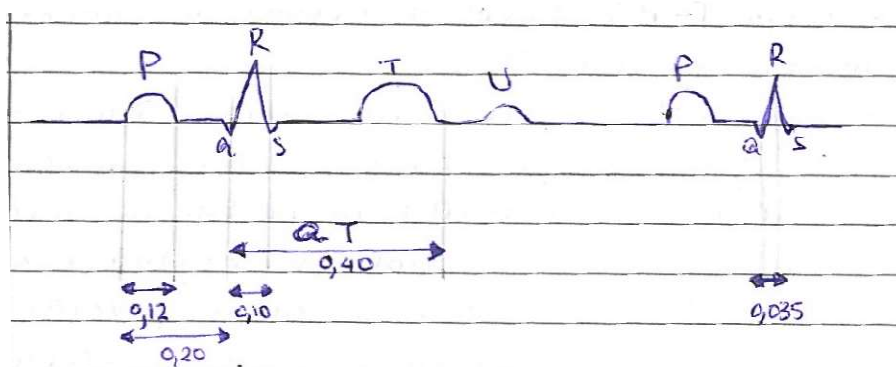
PQ: Καθυστέρηση της αγωγής στον κολποκοιλιακό κόμβο (ισοηλεκτρική γραμμή)

QRS: Διέγερση των κοιλιών (από AP προς ΔΕ)- εκπόλωση

ST: ισοηλεκτρική γραμμή ηρεμίας

T: επαναπόλωση μυοκαρδίου

Διάρκεια των διαφόρων επαγμάτων στο φυσιολογικό ΗΚΓ (1 μικρό τετράγωνο = 0,04 sec)



(Σχ.10)

$P = 0,12s$ (3 μικρά τετράγωνα)

$P-Q < 0,20s$ (5 μικρά τετράγωνα)

$QRS < 0,10s$ (2,5 μικρά τετράγωνα)

Το διάστημα QT μετράται από την αρχή του Q έως το τέλος του T.

QT: 0,35-0,40 s (ανάλογα με την συχνότητα)!

Το QT όπως θα δούμε πρέπει πάντα να διορθώνεται ανάλογα με την καρδιακή συχνότητα σε QTc (QT corrected). Έτσι το ιδανικό QTc μπορεί να υπολογιστεί με τον πίνακα 5.

Συχνότητα (↓)	125	118	110	100	95	90	85	80	74	69	63	60	56
QTc (ιδανικό) (↑)	0,28	0,29	0,30	0,31	0,32	0,33	0,34	0,35	0,36	0,37	0,38	0,39	0,40

Συχνότητα	52	50	47	44	42
QTc (ιδανικό)	0,41	0,42	0,43	0,44	0,45

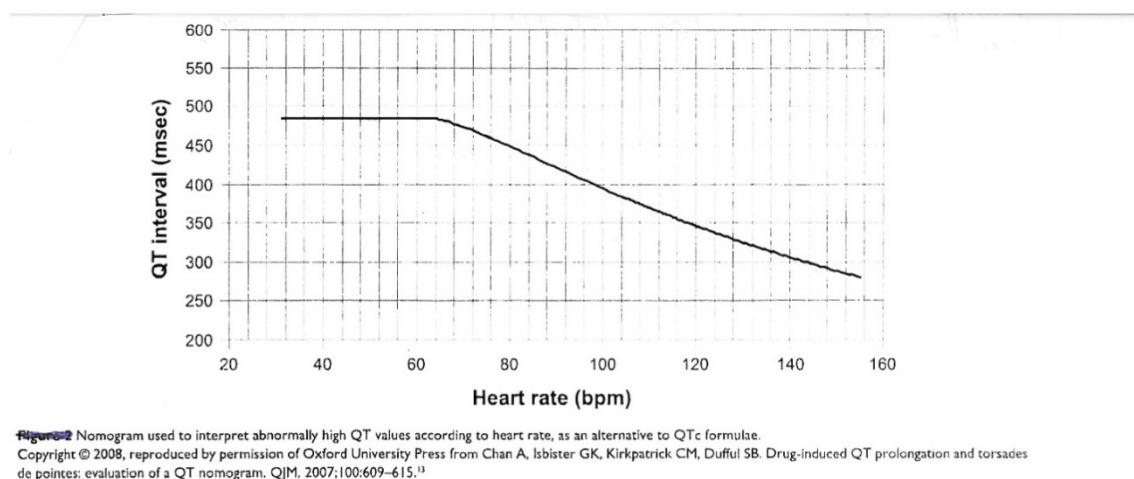
Πίνακας 5

Το QT ποικίλλει από άτομο σε άτομο αλλά και υπόκειται σε ευρεία μεταβλητότητα στο ίδιο άτομο επηρεαζόμενο από την καρδιακή συχνότητα, τον αυτόνομο τόνο και τις συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών.

Η σχέση του με την καρδιακή συχνότητα είναι πολύπλοκη και έχει αναλυθεί περισσότερο από τους άλλους παράγοντες. Ένας τρόπος να ελαχιστοποιήσουμε την επίδραση της καρδιακής συχνότητας το QT σε οποιονδήποτε ασθενή είναι να εκφράσουμε την τιμή του QT σε σχέση με την κλίση ($\frac{1}{R-R}$) του R-R διαστήματος (που είναι το αντίστροφο της καρδιακής συχνότητας)⁷⁷. Αυτό επιτρέπει να εκφράζουμε το QT διάστημα σε σχέση με την καρδιακή συχνότητα λαμβάνοντας υπόψη και τις διατομικές διαφορές. Αυτή η προσέγγιση όμως απαιτεί τη συλλογή στοιχείων από ευρύ αριθμό καρδιακών συχνοτήτων ώστε να δημιουργηθεί η κλίση QT/R-R και να εξετασθεί πριν την έναρξη θεραπείας με φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν το QT.

Έτσι οποιαδήποτε πιθανή επίδραση στην κλίση θα ληφθεί υπόψη. Αυτός λοιπόν ο τύπος εξατομικευμένης προσέγγισης είναι καλός για ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές αλλά δύσκολα εφικτός στην αξιολόγηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG) στην καθημερινή πρακτική.

Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι να εξετασθεί το QT σε σύγκριση με ένα βασισμένο στον πληθυσμό νομόγραμμα: QT-καρδιακής συχνότητας^{78,79}, η οποία εύκολα εφαρμόζεται στην κλινική πράξη. (Σχ 11)



Διάφοροι μαθηματικοί τύποι^{80,81} προσπαθούν να περιορίσουν την επίδραση της καρδιακής συχνότητας όπως εκείνος του Bazett: $QT_c (QT_c B) = QT / (RR)^{1/2} = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$ και του Fridericia: $QT_c (QT_c F) = QT / (RR)^{1/3} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$ (παρουσιάζεται στο πίνακα 6).

Summary of various formulae used to correct QT on the basis of heart rate

Formula	QTc calculation	Advantages	Disadvantages
Bazett (QTcB)	$QT/(R-R)^{1/2}$	Widely used, performs well for HR 60–100 per minute	Overcorrects at high HR, undercorrects at low HR
Fredricia (QTcF)	$QT/(R-R)^{1/3}$	More accurate than QTcB at extremes of HR	Complexity of calculation
Hodges (QTcH)	$QT + 1.75 (HR-60)$	Less influenced by HR than other formulae	Reference range and outcomes are poorly defined
Framingham (QTcL)	$QT + 0.154 \times (1-RR)$	More accurate than QTcB	Derived from single population, few validation data
Individual (QTcI)	$QT/(QT-R-R \text{ slope})$	Ability to detect intraindividual QT outliers	Requires many baseline QT values across range of R-R
Nomogram	QT "above line"	Requires knowledge of HR and QT only	Limited validation, especially HR > 110 per minute

Note: R-R is the interval between successive R waves in seconds, the inverse of heart rate.

Πίνακας 6

Αυτοί βέβαια δεν λαμβάνουν υπόψη τις διατομικές διαφορές και είναι συχνά αναξιόπιστοι. Παραδείγματος χάρη ο τύπος του Bazett υπερδιορθώνει το QTc σε υψηλές συχνότητες και δείχνει παρατεταμένο QT ευκολότερα από άλλους τύπους. (υπερεκτιμά την παράταση σε υψηλές συχνότητες). Αυτοί οι τύποι ενσωματώνονται στους ηλεκτροκαρδιογράφους ώστε τα στοιχεία QT και QTc από τις αυτοματοποιημένες αναλύσεις να είναι εύκολα διαθέσιμο στην κλινική πράξη. Αυτές οι αυτοματοποιημένες αναλύσεις ενσωματώνουν ένα αλγόριθμο μέτρησης που δύσκολα προσδιορίζει το τέλος των T κυμάτων ιδιαίτερα όταν αυτά είναι χαμηλού ύρους.

Σε ερευνητικό επίπεδο μια λεπτομερής μελέτη απαιτεί ημιαυτόματη διόρθωση του QT όπου το τέλος του T κύματος να υπολογίζεται με το χέρι χρησιμοποιώντας την μέση μέτρηση 3 έως 5 συμπλεγμάτων QRS-T και να χρησιμοποιείται μεταβολικός αναστολέας⁸².

Μεγάλος αριθμός μελετών επεδίωξε να καθορίσει το ιδανικό QTc και να θέσει ένα ανώτατο όριο πάνω από το οποίο θεωρείται σημαντικός ο κίνδυνος αρρυθμιών. Αρχικά θεωρήθηκε φυσιολογικό QTc B έως 450msec σε γυναίκες⁸³. Ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων από το 1946 σε 129 υγιείς ενήλικους έδειξε την 2^η και την 98^η

εκατοστιαία θέση για το QTc B (361-457 msec), και για το QTc F (359-445 msec)⁸⁴.

Η φυσιολογική τιμή QT και QTc ποικίλλει μεταξύ ατόμων, αλλά και στο ίδιο το άτομο υπάρχει ημερήσια διακύμανση μεταξύ 76 και 102 msec.

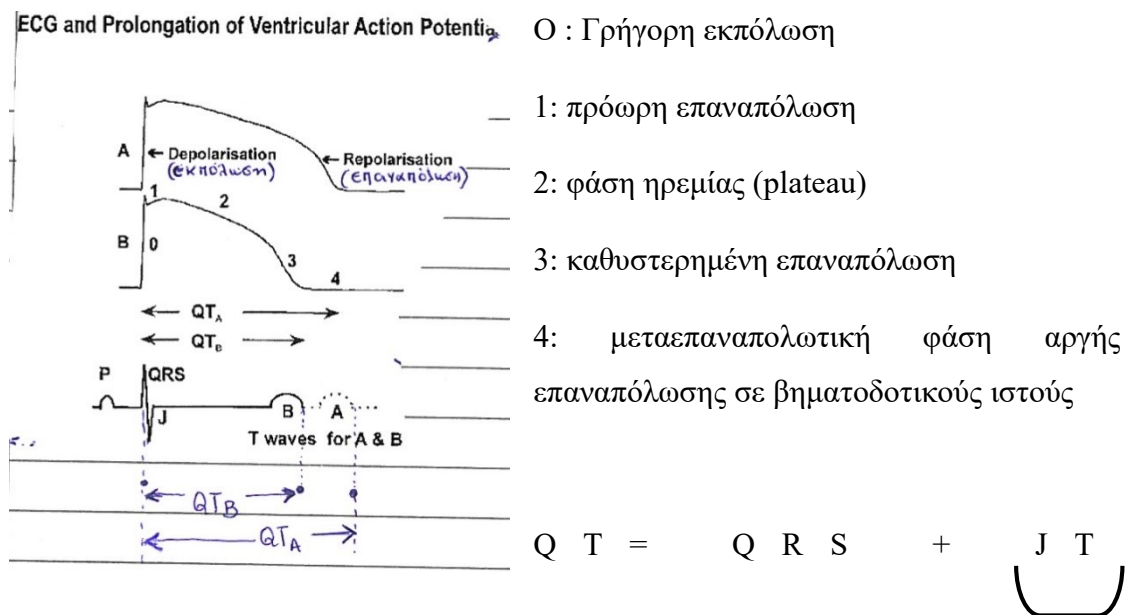
Είναι βέβαιο ότι ένα QTc B>500 msec θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη TdP.^{11,17}

Είναι σημαντικό να καθορίσουμε την βασική διακύμανση του QT ή QTc πριν την έναρξη θεραπείας ώστε να αποδίδουμε σωστά τις όποιες μεταβολές του στο φάρμακο. Τέλος άλλοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες έχουν προταθεί για την παρακολούθηση του κινδύνου αρρυθμίας με φάρμακα όπως: η διασπορά QT, οι εναλλαγές του κύματος Tα και η εμφάνιση του συνδρόμου Brugada στο ΗΚΓ.⁸⁹⁻⁹²

2.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ / ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΝΕΣΗΣ

Όμως ας δούμε τι σημαίνει παράταση του QT σε ηλεκτροφυσιολογικό επίπεδο:

Εκτός από τον χρόνο κοιλιακής αγωγής το διάστημα QT αντικατοπτρίζει την διάρκεια του δυναμικού ενεργείας AP (Action Potential) του κοιλιακού καρδιακού μυοκυττάρου. Σχ.12



Η εκπόλωση αντιπροσωπεύει ροή ιόντων Na^+ προς τα μέσα στο κύτταρο ενώ η επαναπόλωση αντιπροσωπεύει ροή ιόντων K^+ προς τα έξω από το κύτταρο.

Έτσι μια παράταση του QT αντικατοπτρίζει αλλαγές στα ιοντικά κανάλια των κυτταρικών μεμβρανών που επηρεάζουν την διάρκεια του δυναμικού ενεργείας (AP) του κοιλιακού μυοκαρδίου δηλαδή την διάρκεια της κοιλιακής επαναπόλωσης.

Η παράταση του όπως είπαμε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας TdP (torsades des points-αναστροφή των σημείων σε ακριβή μετάφραση). Αυτή χαρακτηρίζεται από συνεχώς μεταβαλλόμενες μορφολογίες των

QRS συμπλεγμάτων που εναλλάσσονται γύρω από την μέση γραμμή (Σχ.3). Η ταχυαρρυθμία αυτή που στην χώρα μας περιγράφηκε το 1976⁸⁵, είναι πολύ επικίνδυνη και μπορεί να εμφανισθεί με ζάλη, κοιλιακή μαρμαρυγή μέχρι και αιφνίδιο θάνατο.

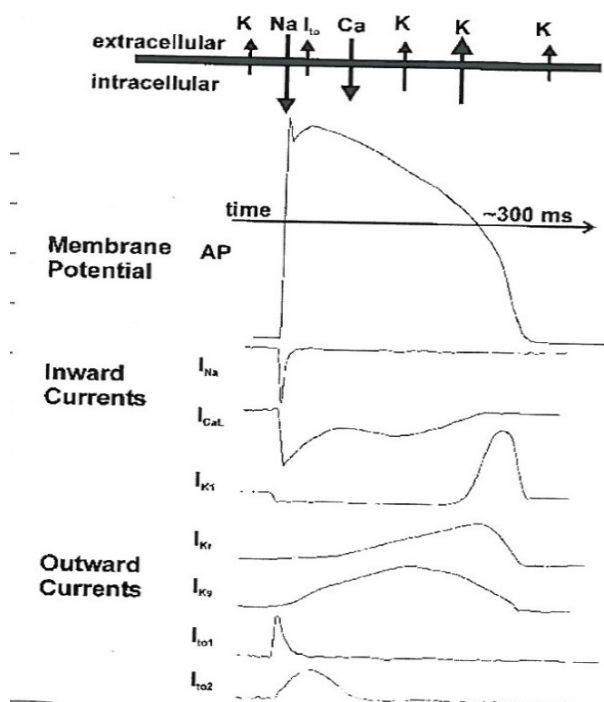
Ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων επιμηκύνουν το διάστημα QTc με αποκλεισμό των ρευμάτων καλίου IKs (slow delayed rectifier potassium current) και Iks (rapid delayed rectifier potassium current), ή ενεργοποίηση των ρευμάτων νατρίου I_{Na} (Fast sodium current) στις φάσεις 2 και 3 του δυναμικού ενεργείας (Σχ.12). πρόκειται για επίκτητες διαυλοπάθειες που προκαλούν LQTS (σύνδρομο μακρού QT) παρόμοιο με το συγγενές που οφείλεται στις μεταλλάξεις του γονιδίου HERG(Human ether a-go-go-related gene) ή αλλιώς KCNH₂ (K⁺-voltage-gated channel, υποοικογένεια H, μέλος 2), το οποίο κωδικοποιεί τον ιοντικό διάυλο ρευμάτων K⁺ (IK).⁸⁶

Στο επίκεντρο LQTS συχνά συνυπάρχουν στο ΗΚΓ επιφανείας ανωμαλίες του T και ύπαρξη U κύματος.

Η γνώση αυτή ότι δηλαδή φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν LQTS είναι σημαντική όχι μόνο για τις αρχές προστασίας και ελέγχου της κυκλοφορίας νέων φαρμάκων (πχ.EDA) αλλά και για τον ίδιο τον θεράποντα⁸⁷.

Οι δράσεις των αντικαταθλιπτικών σε κυτταρικό επίπεδο που επηρεάζουν το δυναμικό ενεργείας (AP) μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας μια ευρεία γκάμα μοντέλων in vitro: μεταφορά σχετικών γονιδίων σε κύτταρα θηλαστικών ή σε κύτταρα βατράχων *Xenopus*, καλλιέργειες κυττάρων και σε καρδιές που αρδεύονται με Ringer's Lactate⁹⁴.

Ο έλεγχος της διάρκειας του AP στο κοιλιακό μυοκύτταρο διαμορφώνεται από την ισορροπία μεταξύ εσωτερικών (inward) και εξωτερικών (outward) ρευμάτων της κυτταρικής μεμβράνης⁹⁵. (Σχ.13)



Ionic activity during the cardiac ventricular action potential. Above is a schematic of the dominant ionic currents moving across the myocyte membrane over time (abbreviations: K = potassium, Na = sodium, Ca = calcium; I_{to} = transient outward current, which is a compound current). Below that is shown the resultant membrane voltage profile over time during an idealized action potential. Downward is polarized (negative voltages) and upward is depolarized (positive voltages). The arrow indicating the time occurs at 0 mV. The lower 7 traces show the main ionic currents contributing to the action potential over time; downward represents inward (depolarizing) currents, upward represents outward (repolarizing) currents. For the sake of simplicity, some currents have been omitted (e.g. Na/Ca exchange), and the current records only demonstrate relative polarities and time courses—relative amplitudes are not to scale.

Η δημιουργία του AP στο σύστημα His-Purkinje φαίνεται και στο σχ. 4, όπου έχουμε παθητικές κινήσεις ιόντων στις φάσεις 0,1,2 και 3 και ενεργητική μεταφορά κατά την διαστολή των κοιλίων (εξαρτώμενη από ATPase).

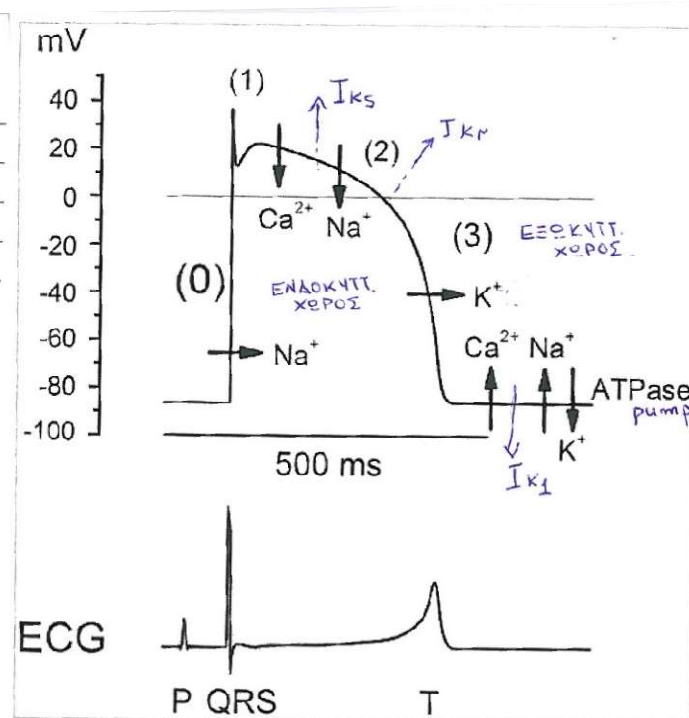
Παρακάτω βλέπουμε τις σχέσεις των φάσεων με το ECG:

ΦΑΣΕΙΣ AP:

0: Άνοδος του AP: Όταν το κύτταρο φθάσει τον **ουδό** δυναμικού **65mV**, ανοίγουν οι διάυλοι Na^+ και μπαίνει το Na^+ ενδοκυττάρια (INa). Η μεμβράνη γίνεται λιγότερο αρνητικά φορτισμένη δηλαδή ΕΚΠΟΛΩΝΕΤΑΙ.

1. **Ταχεία πρώτη επαναπόλωση:** Το παροδικό ρεύμα εξόδου K^+ (**I_{to}**) ενεργοποιείται ταχέως όταν οι διάυλοι Na μουν σε κατάσταση μη αγωγιμότητας και ξεκινά η ΕΠΑΝΑΠΟΛΩΣΗ. Το I_{to} απενεργοποιείται ταχέως

2. **Οροπέδιο του AP:** τα δύο κυρίαρχα ρεύματα είναι το ρεύμα εισόδου Ca^{++} (I_{Ca}) και το καθυστερημένο επανορθωτικό ρεύμα εξόδου K^+ (I_{Ks}). Λόγω της κλίσης της συγκέντρωσης του Ca^{++} ανοίγουν οι δίαυλοι Ca^{++} και μπαίνει στο ενδοκυττάριο χώρο (εκπολωτικό ρεύμα εισόδου).
 3. **Τελική επαναπόλωση:** Απενεργοποιούνται οι δίαυλοι Ca^{++} (τέλος οροπεδίου) αλλά παραμένουν ενεργές οι αγωγιμότητες για το K^+ . Τα καθυστερημένα επανορθωτικά ρεύματα I_{Kr} και I_{Ks} κλείνουν και καθώς το κύτταρο επαναπολώνεται υπερισχύει το προς τα έξω επανορθωτικό ρεύμα K^+ (I_{K_1}).
 4. **Διαστολικό δυναμικό ηρεμίας:** το δυναμικό ηρεμίας παραμένει σταθερό κατά την διαστολή. Το I_{K_1} παραμένει η κύρια αγωγιμότητα στην ηρεμία και είναι αυτό που κυρίως καθορίζει το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης.
- (σχ.14)



Development of action potential in the His-Purkinje system: passive ion movements (phase 0, 1, 2, and 3), and then active ionic movements (ATPase-dependent during diastole). Lower trace: correlation with ECG recording.

[Frontiers in pharmacology 2012; 3:76]

Η παράταση της διάρκειας του AP (APD: action potential delay) που οδηγεί σε παράταση του QT στο ECG προκύπτει από την διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ εσωτερικών (εκπολωτικών) και εξωτερικών (επαναπολωτικών) ρευμάτων της φάσης

2. Θεωρητικά αυτό γίνεται με μια αύξηση του ρεύματος εκπόλωσης ή μια μείωση του ρεύματος επαναπόλωσης από τα ιόντα K^+ . Και οι δύο αυτές καταστάσεις συναντιούνται στις διάφορες μορφές του συγγενούς LQTS⁹⁶.

Compound	Model system	Potassium channels/currents			Calcium channels/ current	Sodium channels/ currents
		KV/delayed rectifier (rapid) I_{Kr}	Transient outward I_{to}	HERG	Ca_L	
TRICYCLIC DRUGS						
Imipramine	Guinea-pig ventricular myocytes				$\geq 1 \mu M$	$\geq 1 \mu M$
	Rabbit atrial myocytes		$\geq 1 \mu M$			$\geq 1 \mu M$
	Guinea-pig ventricular myocytes	$\geq 1 \mu M$				
	Guinea-pig ventricular myocytes					$3 \mu M$
	Human cardiomyocytes					$\geq 1 \mu M$
Amitriptyline	Rat ventricular myocytes				$4 \mu M$	$5 \mu M$
	CHO			$3.4 \mu M$		
	CHO			$\sim 4 \mu M$ $4.7 \mu M$		
	Rabbit atrial and ventricular myocytes					$\geq 1 \mu M$
	Rat ventricular myocytes				$3.75 \mu M$	
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS						
Fluoxetine	Rat pheochromocytoma (PC12) cell	$16 \mu M$			$13.4 \mu M$	$25.6 \mu M$
	HEK - 293			$1.5 \mu M$ $\sim 3.1 \mu M$		
	Rat ventricular myocytes		$40 \mu M$		$2.8 \mu M$	
	Canine ventricular myocytes				$5.4 \mu M$	
Citalopram	HEK - 293			$3.97 \mu M$		
	Rat ventricular myocytes				$\geq 10 \mu M$	
Sertaline	Rat ventricular myocytes		$38 \mu M$		$2.3 \mu M$	
Venlafaxine	Guinea -pig ventricular myocytes					$\sim 8 \mu M$

Πίνακας 7^A: TIMEΣ IC₅₀* ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΙΟΝΤΙΚΑ ΚΑΝΑΛΙΑ

Στην αξιολόγηση των δράσεων των αντικαταθλιπτικών στην παράταση του δυναμικού ενεργείας σε πειράματα αξίζει να σημειωθεί ότι τα διαγράμματα των δυναμικών ενεργείας διαφέρουν (άρα και οι ισορροπίες των ιοντικών ρευμάτων) μεταξύ των ειδών αλλά και μεταξύ διαφορετικών ιστών παρατήρησης (π.χ κόλποι /κοιλίες). Επίσης παραλλαγές εμφανίζονται μεταξύ διαφορετικών κυτταρικών παρασκευασμάτων λόγω εγγενούς ποικιλομορφίας της APD⁹⁵.

Έτσι συμπεραίνουμε ότι τα αποτελέσματα των αντικαταθλιπτικών στην APD ποικίλουν στα διάφορα πειράματα. Παραδείγματος χάριν η ημιπραμίνη προκαλεί μείωση της APD σε απομονωμένα κύτταρα κοιλιών καρδιάς βοοειδών⁹⁷ και ινδικών χοιριδίων⁹⁸, ενώ την παρατείνει σε κολπικά μυοκύτταρα κουνελιών⁹⁹ και αρουραίων¹⁰⁰.

*IC₅₀ είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου που οδηγεί σε αναστολή κατά 50% των ιοντικών καναλιών (είναι μέτρο της ικανότητας ενός φαρμάκου να αναστέλλει μια συγκεκριμένη βιολογική ή βιοχημική λειτουργία).

Τα διαφορετικά αποτελέσματα των αντικαταθλιπτικών στην επαναπόλωση του AP εξαρτώνται από την ισορροπία μεταξύ αναστολής των διαφόρων εσωτερικών (inward) ρευμάτων ιόντων και αναστολής των εξωτερικών (outward) ρευμάτων ιόντων. Διάφορα κανάλια ιόντων K^+ παίζουν προέχοντα ρόλο στην έναρξη και ολοκλήρωση της επαναπόλωσης του AP. Ο βαθμός της καθαρής διάχυσης ιόντων K^+ και άρα ο βαθμός της επαναπόλωσης) καθορίζεται από την πυκνότητα και τις ιδιότητες των διαφόρων διαύλων K^+ .

Από τα σημαντικότερα κανάλια που καθορίζουν την διάρκεια του AP και έχουν διαφορετικές κινητικές ιδιότητες και διάφορους υπότυπους, είναι αυτά του καθυστερημένου επανορθωτικού ρεύματος K (I_K) αποτελούμενα από γρήγορο (I_{Kr}) και αργό τμήμα^{101,102}.

Το I_K αναπτύσσεται κατά τη φάση 2 (plateau) και αντιτάσσεται στα εσωτερικά ρεύματα επαναπόλωσης. Ως καθαρό αποτέλεσμα της επικράτησης των εξωτερικών ρευμάτων (outward) K^+ εμφανίζεται η επαναπόλωση.

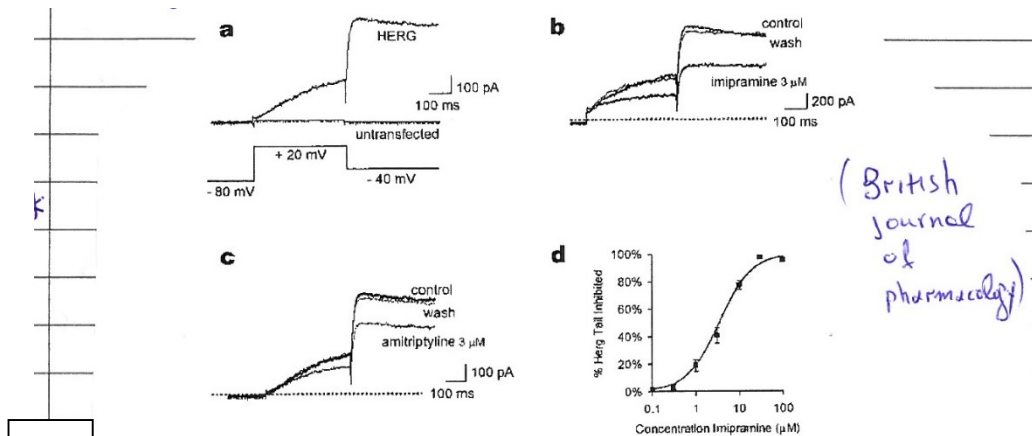
Σε κυτταρικό επίπεδο η φαρμακολογικά προκληθείσα επιβράδυνση της επαναπόλωσης οδηγεί σε αυτόματες-στιγμιαίες αποπολώσεις που δημιουργούνται στην φάση 2 του AP και ονομάζονται ΠΡΟΩΡΕΣ ή ΠΡΩΙΜΕΣ ΜΕΤΕΚΟΠΟΛΩΣΕΙΣ (EADs- early after depolarizations) οι οποίες σε αντίθεση με το AP αυτό καθ' αυτό δεν είναι συγχρονισμένες με το ενισχυτικό ερέθισμα (in vivo ένα κύμα διέγερσης, πειραματικά ένα εφαρμοζόμενο με έγχυση ρεύμα διέγερσης), έτσι δίνουν αφορμή για ασύγχρονη διέγερση ιστού οδηγώντας σε ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΕΣΗ και LQTS σύνδρομο.

Εδώ αξίζει να σημειώσουμε ότι οι δράσεις άλλων – μη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων – όπως η διγοξίνη, ή καταστάσεων όπως η στεφανιαία νόσος, οδηγούν σε ΟΨΙΜΕΣ ΜΕΤΕΚΠΟΛΩΣΕΙΣ (DAD_s –delay after depolarizations) οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε αρρυθμίες τύπου CPVT (catecholaminergic polymorphic ientricular tachycardia)¹⁰³.

Η ανακάλυψη των μηχανισμών και των μεταλλάξεων στο συγγενές LQTS οδήγησε στη σκέψη ότι μια φαρμακολογική αναστολή του ρεύματος ιόντων K^+ θα μπορούσε να είναι ο μηχανισμός και στο επίκτητο φαρμακοεπαγόμενο LQTS¹⁰⁴.

Οι μοριακές γενετικές μελέτες με κλωνοποιημένα κανάλια διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην σύνδεση μεταξύ διαυλοπάθεια και LQTS αλλά και στην μελέτη λειτουργίας των διαφόρων πρωτεϊνικών διαύλων.

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΡΕΥΜΑΤΟΣ ΜΕΣΩ HERG ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΠΟ ΤΑ TCAs(Σχ.15)



TCAs inhibit current mediated by heterologous HERG. (A) Shows the currents elicited from a CHO cell transfected with HERG and from an untransfected cell. Membrane potential was held at -80 mV, depolarized to +20 mV for 400 ms, before the tail current was observed at -40 mV. The HERG current of a typical cell in extracellular solution is shown in (B) in the absence of drug (control), in the presence of 3 μM imipramine, and after washout. The holding potential and voltage steps are identical to those in Figure 3a. Interpulse interval was 15 seconds. (C) Shows a typical cell superfused with 3 μM amitriptyline under the same conditions as in (B). The dotted line in (B) and (C) indicates zero current level. In (D), the concentration response curve shows mean ($\pm$ SEM) inhibition of tail currents measured with the same protocol as above. Reproduced with permission, from reference¹⁷.

- Προκαλούμενα ρεύματα σε κύτταρα εμποτισμένα με HERG πρωτεΐνες. Το δυναμικό της μεμβράνης είναι στα -80 mV, εκπολώνεται στα +20 mV για 400 ms και καταλήγει στα -40 mV.
- Εξωκυττάριο διάλυμα κυττάρων εμποτισμένων με HERG απουσία φαρμάκου (control) και παρουσία 3 μM ιμιπραμίνης αφού πρώτα ξεπλυθούν. Το μεσοδιάστημα ήταν 15 sec. Φαίνεται καθαρά η πτώση του δυναμικού παρουσία του φαρμάκου
- Ομοίως με αμιτρυπτιλίνη.
- Αναστολή (μπλοκ) των HERG διαύλων αυξανόμενης της συγκέντρωσης του φαρμάκου.

ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΚΑΝΑΛΙΑ K^+

3.1 ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ – OUTWARD ΡΕΥΜΑΤΑ :Η παρεμπόδιση αγωγής του ρεύματος I_{Ks} ή I_{Kr} εμφανίζεται στο επίκτητο LQTS και τώρα είναι σαφώς αναγνωρισμένο ότι διάφορα αντικαταθλιπτικά όπως η ιμιπραμίνη και η αμιτριπτυλίνη οδηγούν σε LQTS λόγω αναστολής του I_{Kr} (HERG) , με ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο (Σχ.15) που εξαρτάται και από το δυναμικό ²³.

Επίσης μπορεί να οδηγήσουν σε παράδοξη ελάττωση της διάρκειας του AP λόγω αναστολής των διαύλων Ca^{++} ($I_{Ca^{++}}$). Η δράση της ιμιπραμίνης δεν εξαρτάται τόσο από το δυναμικό όσο από την έκταση της ενεργοποίησης των διαύλων. ²². Επίσης βρέθηκε ότι καθυστερεί την ενεργοποίηση του I_{Ks} στα κοιλιακά μυοκύτταρα της καρδιάς ινδικών χοιριδίων. Όμως ο φραγμός του I_{Kr} είναι ισχυρότερος από το I_{Ks} . Διάφορα αντικαταθλιπτικά (ιμιπραμίνη, αμιτριπτυλίνη, μιανσερίνη, τραζοδόνη) μπλοκάρουν επίσης το I_{to1} ¹⁰⁹ (το συστατικό το Ito-παροδικού ρεύματος εξόδου K^+ της φάσης 1 βλ.Σχ.14), οδηγώντας επίσης σε παράταση AP (APD) και LQTS. ¹¹⁰. Τα δεδομένα προτείνουν αλλαγές στην ηλεκτρική ετερογένεια των μυοκαρδιακών κυττάρων ¹¹¹ από την αναστολή του I_{to1} , αντίθετα με την αναστολή του HERG/ I_{Kr} που οδηγεί κατευθείαν σε παράταση του AP και προ-αρρυθμία.

Τέλος η ιμιπραμίνη ενισχύει το I_{K1} [προς τα έσω επανορθωτικό ρεύμα K^+ της φάσης 4 (σχ.14) που διατηρεί το δυναμικό ηρεμίας] παροδικά και μετά το μειώνει (19% στα 3,6 Mm)⁹⁷. Βλέπουμε δηλαδή πολύπλοκους μηχανισμούς που οδηγούν σε διαταραχές επαναπόλωσης και αυξημένο κίνδυνο για TdP.

3.2 ΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΑ ΡΕΥΜΑΤΑ Na^{++} (I_{Na}) ΚΑΙ Ca^{++} (I_{Ca})

Εκτός από τις δράσεις στα εξωτερικά (outward) ρεύματα K^+ τα αντικαταθλιπτικά (π.χ. ιμιπραμίνη) αναστέλλουν τα εσωτερικά (inward) ιοντικά ρεύματα Na^+ και Ca^{++} κατά τη φάση 2 του δυναμικού ενεργείας (Plateau), οδηγώντας σε μείωση της παράτασης του ($\downarrow$ APD) και αντιαρρυθμική δράση ¹¹⁴. Η δράση αυτή είναι δράση παρόμοια με το αντιαρρυθμικό κατηγορίας Ia, την κινιδίνη (quinidine-line) ¹¹² που επιβραδύνει την φάση 0 της εκπόλωσης του AP (σχ.14) οδηγώντας σε επιβράδυνση της αγωγής μέσω του συστήματος His-purkinje του μυοκαρδίου. Εκτός από αυτή την αντιαρρυθμική δράση η κινιδίνη έχει και προ-αρρυθμική δράση ¹¹² . Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου τα αντιαρρυθμικά τάξης I

συνδέθηκαν με αυξημένη θνητότητα λόγω αρρυθμιών ¹¹⁵. Οπότε οι συστάσεις είναι να μην χορηγούνται αυτά όπως και τα TCAs μετά από έμφραγμα.¹¹⁶

Αυτοί οι ασθενείς είναι ασφαλέστερο να θεραπεύονται με SSRIs, αν και οι αποφάσεις πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε ασθενή.¹¹⁷

Από αυτά συμπεραίνουμε ότι ένα αντικαταθλιπτικό (TCA) μπορεί να δράσει ως αντιαρρυθμικό ή ως καρδιοτοξικό. Αυτό εξαρτάται από την κατάσταση του μυοκαρδίου (π.χ στεφανιαίοι ασθενείς είναι ευάλωτοι στις τοξικές δράσεις τους).

4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΕΝΝΕΣΗ ΑΠΟ ΤΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Ενώ οι τρέχουσες παρατηρήσεις σε κυτταρικό επίπεδο για τον κίνδυνο αρρυθμίας εστιάζονται στο HERG/ I_{Kr} , είναι πολύ δύσκολο αυτό να αναχθεί σε *in vivo* συμπέρασμα για την παράταση του QT και χρειάζονται πολύπλοκες ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις εκτός από τις μετρήσεις του I_{Kr} . Το φαρμακοεπαγόμενο μπλοκάρισμα των I_{Kr} , δεν δείχνει ξεκάθαρη σχέση με τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με επίκτητο LQTS²⁰.

Έτσι ισχυροί αναστολείς HERG μπορεί να επιμηκύνουν το QT λιγότερο από άλλους πιο ασθενείς αναστολείς (π.χ. *sertindole* vs *Aloperidol*, TCAs, *thioridazine*)¹¹⁸. αυτό δείχνει ότι υπάρχουν ένας ή περισσότεροι μηχανισμοί που κάνουν την καρδιά πιο ευάλωτη ή πιο προστατευμένη στην παράταση QT που προκαλεί το μπλοκάρισμα των διαύλων HERG.

Η ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΤΟΥ QT ΔΕΝ ΟΔΗΓΕΙ ΠΑΝΤΑ ΣΕ TdP¹¹⁹ και ΑΙΦΝΙΔΙΟ ΘΑΝΑΤΟ.¹²⁰⁻¹²³

Οι διαφορές στον κλινικό φαινότυπο ατόμων με συγγενές LQTS δεν είναι απλά αποτέλεσμα μεταλλάξεων των διαύλων ιόντων, αλλά μπορεί να είναι συνάρτηση άλλων γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων. Έτσι κάποιοι σιωπηλοί φορείς γονιδιακών μεταλλάξεων είναι πιο ευάλωτοι σε φαρμακοεπαγόμενο TdP από άλλους¹²⁵.

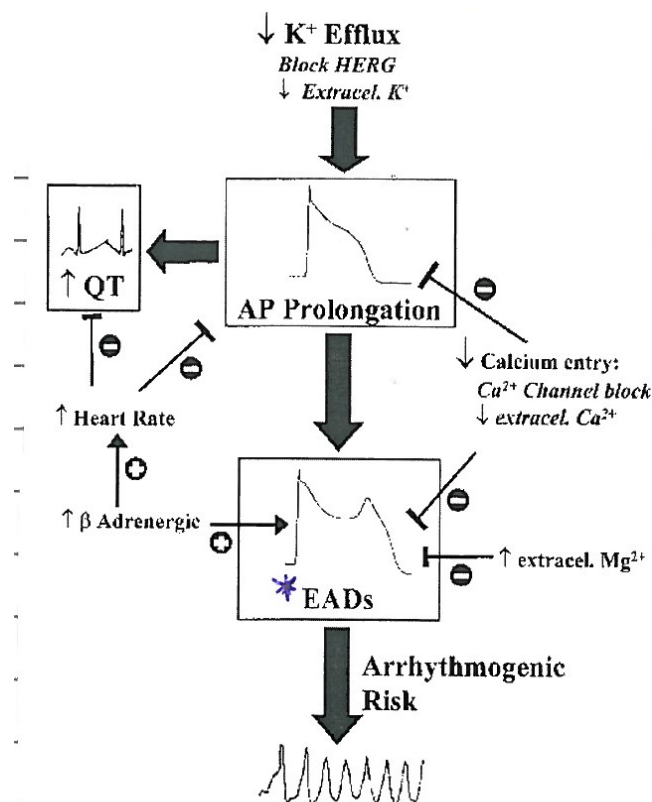
Άλλος παράγοντας που επηρεάζει την επικινδυνότητα της αναστολής του I_{Kr} είναι η δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος^{126,127} σε ασθενείς με καρδιοαγγειακή νόσο που έχουν αυξημένο συμπαθητικό τόνο ο κίνδυνος κοιλιακών αρρυθμιών είναι μεγαλύτερος.¹²⁸ επίσης σε κατάθλιψη¹²⁹ όπως και σε σχιζοφρένεια^{130,131}, αυξάνουν τα επίπεδα νοραδρεναλίνης στο πλάσμα. Έτσι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αρρυθμίας με την χορήγηση αναστολέων επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης σ' αυτούς τους ασθενείς.¹³² Όπως και η δεσιπραμίνη (ένα TCA που μπλοκάρει την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης) παρουσίαζε αυξημένη συχνότητα παράτασης του QTC σε μια μετανάλυση¹²⁹ σε σχέση με άλλα TCAs.

Έτσι εξηγείται ίσως και ο μεγαλύτερος δείκτης θανατηφόρας τοξικότητας (*Fatal toxicity index-FTI*) της δεσιπραμίνης σε σχέση με την χλωμιπραμίνη (κυρίως

μπλοκάρει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης)⁹ όπως και η αυξημένη συχνότητα παράτασης QTc στα παιδιά με δεσιπραμίνη απ' ότι με άλλα TCAs.¹³³

Παρ' όλα αυτά, ο αυξημένος αδρενεργικός ερεθισμός οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας η οποία τείνει να μειώσει την παράταση του AP (APD) και ως εκ τούτου τον κίνδυνο αρρυθμίας, ενώ η αύξηση της κινητοποίησης Ca^{++} οδηγεί σε κοιλιακές έκτακτες συστολές και αύξηση του κινδύνου αρρυθμίας Σχ. 16.

Σχ. 16: Παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο αρρυθμίας



Factors influencing arrhythmogenic risk. This diagram illustrates the influence of heart rate, HERG blockade, beta adrenergic activity, and calcium channel blockade within the myocardium upon the pathway from AP prolongation to arrhythmogenic risk. Small upward arrows (↑) indicate an increase in levels, whereas small downward arrows (↓) indicate a decrease. Larger arrows suggest the pathway indicated by the arrow is increased, whilst blunt (T shaped) arrows indicate that the pathway is attenuated (e.g. an increased heart rate shortens the cardiac ventricular action potential).

EADs (early after- depolarizations) είναι τα αίτια θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών.

Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και TdP

Στο σύνδρομο QT και σε καρδιακή ανεπάρκεια

Η EAD δημιουργεί έκτακτοσυστολή που αν πέσει στην φάση 2 του AP οδηγεί σε "R" on "T" & TdP

Οι διαφορετικοί αυτοί μηχανισμοί αδρενεργικής δράσης εξαρτώνται από την κατάσταση του μυοκαρδίου και τις τυχόν αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα. Παραδείγματος χάριν σε επείγουσες περιπτώσεις TdP ατόμων με επίκτητο LQTS, η ισοπρεναλίνη (isuprel) λύνει το TdP αυξάνοντας την συχνότητα του φλεβοκόμβου.

Μία πιθανή εξήγηση σε κυτταρικό επίπεδο είναι το ότι σε βραδυκαρδία αυξάνει αντανakλαστικά ο β-αδρενεργικός ερεθισμός στα κύτταρα Purkinje ευoδώνοντας την δράση της Ca^{++} - ΑΤΡάσης στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, του IcaL (L-type calcium current) ¹³⁴ και της αντλίας Ca^{++} - Na^{+} ¹³⁵. Και τα τρία αυτά οδηγούν σε αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{++} και δημιουργία μετα-εκπολώσεων (EAD) Σχ.16

Ο ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ, η χρήση ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗΣ, η ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ, συνθήκες που όπως είδαμε στον Πίνακα1β, οδηγούν σε παράταση του QT, σπάνια συνδέονται με TdP. Ίσως γιατί και στα 3 τα ρεύματα Ica εξασθενούν.

Η χορήγηση Μαγνησίου μειώνει την ενδοκυτταρική ροή Ca^{++} ¹³⁶ και περιορίζει την TdP χωρίς να εξομαλύνει εξ' ολοκλήρου το QT ¹³⁷. αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι τα SSRIs σιταλοπράμη και φλουοξετίνη μπλοκάρουν τους HERG διαύλους σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με τα TCAs. Όμως η σιταλοπράμη μπλοκάρει επίσης τα IcaL μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο αρρυθμίας από την πρώτη δράση της στα HERG. ίσως γι αυτό τα SSRIs έχουν χαμηλό FTI (fatal toxicity index).

Για το συμπαθητικό σύστημα έγινε αναφορά όμως πως επηρεάζει η παρασυμπαθητική δράση του πνευμονογαστρικού την APD.

Το παρασυμπαθητικό σχετίζεται με μείωση της καρδιακής συχνότητας και μείωση της αρρυθμογέννεσης. Σε κυτταρικό επίπεδο η ακετυλοχολίνη (ACh), ο κύριος νευρομεταβιβαστής του, συνδέεται με μείωση APD και αρνητική ινότροπο δράση, μειώνοντας το εσωτερικό ρεύμα Ca^{++} και το ενδοκυττάριο Ca^{++} κατά την διάρκεια του AP ¹³⁸ (υπερπόλωση), οδηγεί σε μείωση της κοιλιακής αγωγής και της καρδιακής συχνότητας.

Σε ένα πείραμα με κόλπους από καρδιές ινδικών χοιριδίων χρησιμοποιήθηκε d-sotalol (IKr blocker) που παρατείνει το APD. Η δράση της αμβλύθηκε με χορήγηση ACh ¹³⁹. Έτσι φάρμακα που μπλοκάρουν το HERG/ IKr και έχουν και αντιμυοκαρδινικές δράσεις όπως η Ιμιπραμίνη μπορεί να έχουν πιο τοξικά αποτελέσματα σε ευάλωτα, σε αρρυθμίες άτομα όπως οι ηλικιωμένοι που έχουν μειωμένη δράση παρασυμπαθητικού.

Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση αρρυθμίας από τα αντικαταθλιπτικά. Πάνω από 5-10% των ατόμων που αναπτύσσουν

TdP από φάρμακα έχουν υποκλινική μορφή του συνδρόμου LQTS με μεταλλάξεις.
140-144

Οι Abbott et al ¹⁴⁵ ανακάλυψαν πολυμορφισμό στο γονίδιο KCNE₂ που κωδικοποιεί την β-υπομονάδα του Ikr καναλιού και υπάρχει στο 1,6% του πληθυσμού. Σχετίζεται με TdP με χρήση κινιδίνης ή τριμεθοπρίμης/σουλφαμεδοξαζόλης.

Ο Splawski et al ¹⁴⁶ ανακάλυψαν πολυμορφισμό στο γονίδιο SCN5A (αλλαγή της τυροσίνης από σερίνη στο κωδόνιο 1103) καναλιών Na⁺, που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο TdP.

Άλλος πολυμορφισμός είναι στο KCNH₂ ¹⁴⁷ που οδηγεί σε μείωση του Ikr ¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

Τέλος πολυμορφισμός στο SCN5A συνδέεται με παράταση PR και QRS, προδιαθέτοντας για σύνδρομο Brugada(γενετική διαυλοπάθεια K⁺, N⁺ που οδηγεί σε κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο).

Αξίζει να πούμε ότι ένζυμα με γενετικές μεταλλάξεις μειώνουν τον μεταβολισμό φαρμάκων που ενοχοποιούνται για αρρυθμίες άρα αυξάνουν τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα με πιθανή καρδιοτοξικότητα και (drug induced) φαρμακοεπαγόμενες καναλοπάθειες.

5. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ

Πριν προχωρήσουμε στην αναλυτική παρουσίαση των καρδιαγγειακών επιδράσεων των διαφόρων αντικαταθλιπτικών ας θυμηθούμε τις κατηγορίες τους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών: (Ιατρική Σχολή Παν.Αθηνών- Χριστίνα Δάλλα-Φαρμακολογία)

TCA	<u>Τρικυκλικά</u> 1. Ιμιπραμίνη 2. Αμιτρυπτιλίνη (saroten) 3. Ντοξεπίνη (sinequan) <u>Τετρακυκλικά</u> 1.Μαπροτριπυλίνη ή Μαπροτιλίνη 2.Χλωριπραμίνη (Anafranil)	A ΓΕΝΙΑ
MAO	1. Φενελζίνη 2. Μοκλοβεμίδη (Aurorix) 3. Σελεγγιλίνη (procythol) ☞ αυξημένη ντοπαμίνη (Αναστολέας MAO B)	
SSRIs	1. Φλουοξετίνη (Ladose) 2. Παροξετίνη (Seroxat) 3. Σιταλοπράμη (Seropram) 4. Εσιταλοπράμη (Entact) 5. Σερταλίνη (Zoloft) 6. Φλουβοξαμίνη (Dumyrox)	B ΓΕΝΙΑ
SNaRIs	1. Ατομοξετίνη (Strattera) = ΣΕ: i) ναρκοληψία και ii) διαταραχή ελλειμματικής προσοχής παιδιών. 2. Ρεβοξετίνη	
SNRIs	1. Βενλαφαξίνη (Efexor) 2. Ντουλοξετίνη (Cymbalta)	
ΑΤΥΠΑ	1. Βουπροπιόνη (Wellbutrin, Zyban) 2. Μιρταζαπίνη (Remeron) 3. Τραζοδόνη (Trittico) 4. Νεφαζοδόνη	

Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά Ενδείξεις

Αναστολή επαναπρόληψης νοραδρεναλίνης- σεροτονίνης – ντοπαμίνης

Αποκλεισμός υποδοχέων:

σεροτονίνης

α- ανδρενεργικών

ισταμινικών

μουσκαρινικών

Φαρμακολογικές δράσεις: ΚΝΣ, αυτόνομο, καρδιαγγειακό

Ενδείξεις: μείζων κατάθλιψη, νυχτερινή ενούρηση, καταθλιπτικό επεισόδιο, διαταραχές όρεξης, αντιδράσεις πανικού, ιδεοκαταναγκαστική διαταραχή, χρόνιος πόνος.

Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά Ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μη ειδική δράση (M_1 , H_1 , α_1 , Na^+ , Ca^{2+} διαύλους)

- **Αντιχολινεργική (M_1):** ξηροστομία, ξηροφθαλμία, θολή όραση, μυδρίαση, εφίδρωση, μείωση σύρησης.
- **Αντιϊσταμινική (H_1):** υπνηλία, αύξηση βάρους, ζαλη.
- **Κυκλοφορικό – Καρδιοτοξική δράση:** Ορθοστατική υπόταση, αρρυθμίες (δίαυλοι Na^+), υπέρταση (αναστολή α_1 και α_2), αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία.
- **Σεξουαλικές διαταραχές (αναστολή α_1 , α_2 , 5-HT₂).**

ANTENΔΕΙΞΕΙΣ:τρίτη ηλικία,υπερπλασία
προστατη,γλαυκωμα,καρδιολογικά
προβλήματα,διπολική
διαταραχή,ασθμα,ηπατικές και
αιματολογικές διαταραχές,εγκυμοσύνη και
θηλασμός,επιληψία.

Αναστολές MAO

- Αναστέλλουν MAO – A και B μη εκλεκτικά και μη αναστρέψιμα (Φενελζίνη και Τρανυλκιπρομίνη). Η δράση τους παραμένει για 1-3 εβδομάδες μετά τη διακοπή.
- Αλληλεπίδραση με φάρμακα που αυξάνουν τις μονοαμίνες: SSRIs, τρικυκλικά, μεπεριδίνη (οποιοειδές αναλγητικό), φενυλεφρίνη, αμφεταμίνες, συμπαθομιμητικά ---Υπερτασική κρίση, αιμοραγίες, υπερθερμία, αρρυθμίες.
- Αλληλεπίδραση με αναισθητικά, αλκοόλ --- Καταστολή, υπόταση.
- Η χρήση τους έχει περιοριστεί πάρα πολύ – νέες πιθανές χρήσεις για νευροεκφυλιστικές παθήσεις π.χ. Σελεγιλίνη για τη θεραπεία του Parkinson MAO-B αναστολές.
- Αναστρέψιμοι και εκλεκτικοί αναστολείς MAO-A (RIMAs)/ Τρίτη ηλικία: Μοκλοβεμίδη, βεφλοξατόνη, τολοξατόνη.
- Περισσότερο ασφαλή φάρμακα γιατί δεν προκαλούν αντίδραση τυραμίνης (μικρότερη συγγένεια με τη MAO- A απο την τυραμίνη).

Αναστολές ΜΑΟ

Αλληλεπίδραση με τυραμίνη.

1960- Διαιτητικός περιορισμός για τροφές που περιέχουν τυραμίνη/
Υπερτασική κρίση/ ενδοκρανική αιμορραγία, αρρυθμίες.

ΤΡΟΦΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΤΥΡΑΜΙΝΗ:

Τυρια (παλαιομενα)

Ορισμενες μπυρες

Κρασια

Φρουτα:αβοκαντο,συκα,μπανανες

Κρεας(παλαιομενο)

Συκωτι,λουκανικα

Αντζουγιες

Σογια,φαβα

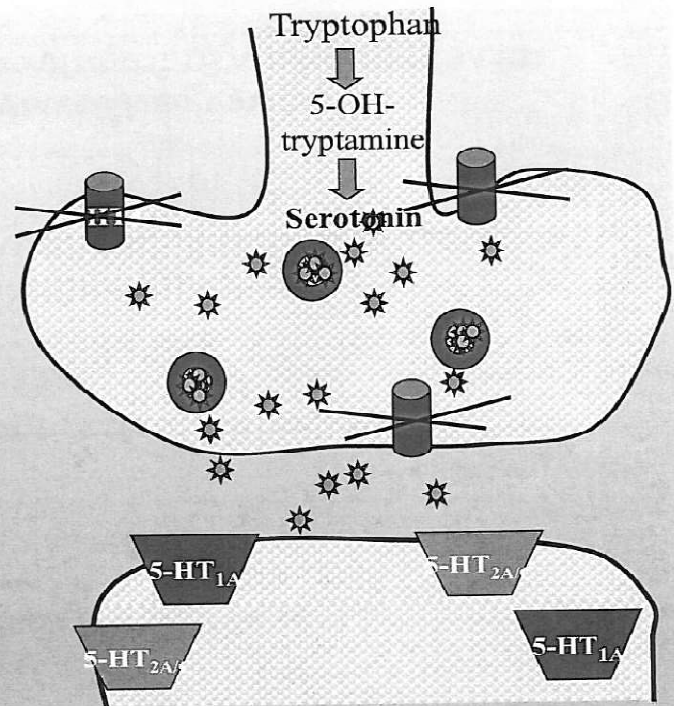
Σοκολατες,γιαουρτι

Ξηροι καρποι

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)

- Η φλουοξετίνη κυκλοφόρησε πρώτα το 1986.
- $T_{1/2}$ φλουοξετίνης 16-24hrs (μεταβολίτης: νοφλουοξετίνη 8 ημέρες)
- Αναστέλλει εκλεκτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης (5-HT), αναστέλλοντας το μεταφορέα της
- Κλινικό αποτέλεσμα μετά από 1- 6 εβδομάδες (αποτελεσματικά 70% ασθενών)



ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ(SSRIs)

- Περισσότερο ασφαλή και ανεκτά φάρμακα: δεν προσδένονται σε άλλους υποδοχείς (α_1 , α_2 , β , χολινεργικοί, GABA, ντοπαμινεργικοί, ισταμινεργικοί).
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: άγχος, ανησυχία, τρόμο, αναστολή libido, σεξουαλική διαταραχή, αδυναμία. Σύνδρομο σεροτονίνης.
- Αναστολή ενζύμου P 450-2D6 (Φλουοξετίνη, παροξετίνη), ενεργοί μεταβολιτές.
- Πρόκληση τοξικότητας σε μεγάλες δόσεις.



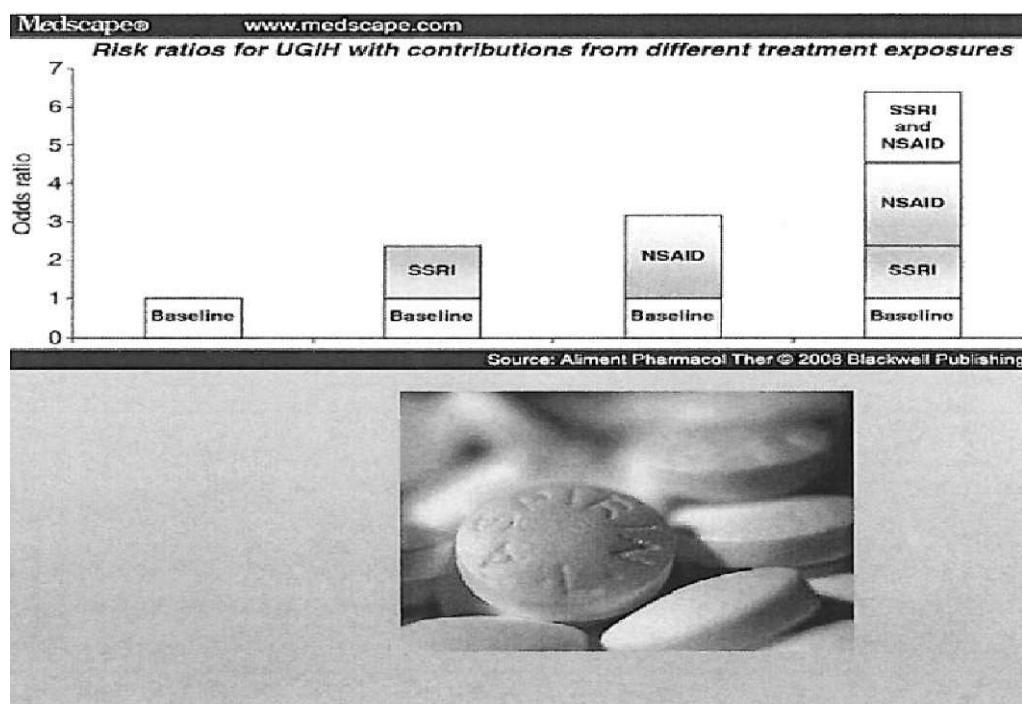
Σύνδρομο σεροτονίνης: αύξηση μονοαμινών.

- Ταχυκαρδία. Υπέρταση
- Σύμπτωμα μανίας, Λογόρροια, Σύγχυση
- Στομαχικές κράμπες, Διάρροια
- Τρόμος, Δυσαρθρία, Αταξία
- Υπερθερμία, Καρδιακή κάμψη (θάνατος)

Τα αντικαταθλιπτικά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (SSRI, MAOIs κ.α.), αλλά και με ορισμένα αντιψυχωσικά (κλοζαπίνη), σιμπουτραμίνη (ανορεξικά φάρμακα), 5-HT₁ αγωνιστές (σουματριπτάνη), σελλεγιλίνη, δεξτρομεθορφάνη και πεθιδίνη.

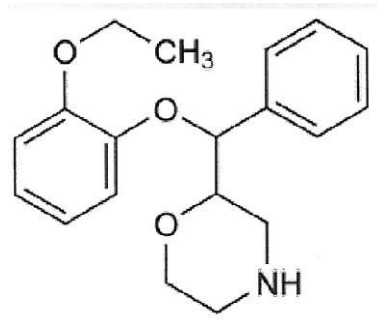
Άλλες αλληλεπιδράσεις των SSRIs

- SSRI και ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν γαστρεντερική αιμορραγία λόγω συνεργικής αναστολής της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων.
- SSRI αναστέλλουν το μεταβολισμό της κωδεΐνης σε μορφίνη.



Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (SNaRIs).

Ρεβοξετίνη, τομοξετίνη, αμοξαπίνη, μαπροτιλίνη



Ανεπιθύμητες ενέργειες:

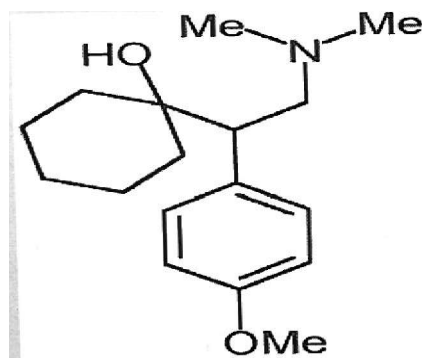
Τρόμος, ταραχή, αϋπνία, αρτηριακή πίεση, αλλαγή καρδιακού ρυθμού.

Αντοχή στις ανεπιθύμητες ενέργειες με χρόνια χορήγηση.

Η ρεβοξετίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 και ο μεταβολισμός της αναστέλλεται από την παπαβερίνη και κετοконаζολη. αλληλεπιδρά με άλλα
ανταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιαρρυθμικά, κυκλοσπορίνη και μακρολιδία αντιβιοτικά.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης 5-HT και NA (SNRIs).

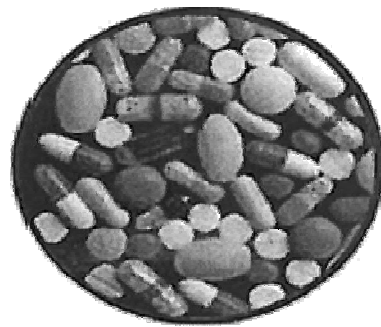
Βενφλαφαξίνη (XR), Ντουλοξετίνη



- Ιδιαίτερα αποτελεσματικά φάρμακα λόγω συνεργιστικής δράσης (NA και 5-HT).
- Δεν εμφανίζουν συγγένεια για α_1 , χολινεργικούς και ισταμινεργικούς υποδοχείς/ λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα τρικυκλικά.
- Ανεπιθύμητες ενέργειες (δρροσοεξαρτώμενες): κόπωση, αϋπνία, σεξουαλικές διαταραχές, υπέρταση, ζαλάδα, ναυτία, εφίδρωση, εκνευρισμός, ξηροστομία.
- Η βενφλαφαξίνη έχει μικρό $T_{1/2}$ και δεν πρέπει να χάνονται δόσεις (σύνδρομο στέρησης) – σκεύασμα βραδείας απελευθέρωσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες				
Φάρμακο	Καταστολή	Αντιχολινεργική	Ορθοστατική υπόταση	Καρδιαγγειακό
Αμιτρυπτιλίνη	Υψηλή	Υψηλή	Μέτρια	Υψηλή
Χλωμιπραμίνη	Υψηλή	Υψηλή	Χαμηλή	Μέτρια
Ινιπραμίνη	Μέτρια	Μέτρια	Υψηλή	Υψηλή
Αμοξαπίνη	Χαμηλή	Χαμηλή	---	---
Βενφλαφαζίνη	Χαμηλή	Πολύ χαμηλή	Πολύ χαμηλή	Χαμηλή
Μιρταζαπίνη	Μέτρια	Χαμηλή	Χαμηλή	Χαμηλή
Φλουοξετίνη	Χαμηλή	---	---	---
Παροξετίνη	Χαμηλή	Χαμηλή	---	---
Σερταλίνη	Χαμηλή	---	---	---
Τραζοδόνη	Υψηλή	Χαμηλή	Μέτρια	Χαμηλή
Νεφαζοδόνη	Χαμηλή	Χαμηλή	Χαμηλή	Χαμηλή
Βουπροπιόνη	Υψηλή	Πολύ χαμηλή	Μέτρια	Χαμηλή
Φενελζίνη	Χαμηλή	---	Υψηλή	---
Τρανυλκιπρόμινη	Υψηλή	Πολύ χαμηλή	Πολύ χαμηλή	---

Άλλες χρήσεις.



- Αγχώδεις διαταραχές: γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, κρίσεις πανικού, αγοραφοβία, ψυχαναγκαστικές διαταραχές, μετατραυματική διαταραχή (νέα γενιά αντικαταθλιπτικών φαρμάκων)
- Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος
- Επιλόχεια κατάθλιψη (SSRIs)
- Προεμμηνορυσιακό δυσφορικό Σύνδρομο (SSRIs)
- Ενούρηση σε παιδιά και έλλειψη προσοχής (ADHD) (τρικυκλικά)
- Διαταραχές της όρεξης (τρικυκλικά και SSRI)
- Αϋπνία, Ημικρανία (τρικυκλικά και SNRI)

6. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ

6.1 Τρικυκλικά (TCAs): Οι παράγοντες αυτοί έχουν αντιχολινεργικές ιδιότητες που οδηγούν σε παρενέργειες από το αυτόνομο νευρικό σύστημα όπως η ταχυκαρδία.¹⁵¹ Οι νεότεροι ασθενείς είναι πιο ευαίσθητοι στην συμπαθητικομιμητική δράση τους¹⁶³. Αυτό συνοδεύεται με μείωση της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης, η οποία επιδεινώνει την ταχυκαρδία. Τα TCAs μπλοκάρουν τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς οδηγώντας σε μείωση των αγγειακών αντιστάσεων και ορθοστατική υπόταση¹⁵². Η νορτριπτυλίνη προκαλεί πιο σπάνια υπόταση¹⁶⁵⁻¹⁶⁷, ενώ η δεσιπραμίνη αυξάνει την πίεση κατά την ύπτια θέση σε νεότερους ασθενείς¹⁶⁴.

Σε υψηλές δόσεις αυξάνουν τον συμπαθητικό τόνο και μειώνουν τον παρασυμπαθητικό οδηγώντας σε ταχυαρρυθμίες¹⁵³. Αναστέλλουν την αγωγιμότητα των διαύλων Na^+ με συνέπεια, καθυστέρηση της φάσης 0 (εκπόλωσης) του AP, πράγμα που οδηγεί σε καθυστέρηση της κολποκοιλιακής αγωγής¹⁵⁴ διαμέσου του His και των ινών purkinje και επιμήκυνση του QRS συμπλέγματος στο ECG(155).

Η δράση αυτή που έχουν όπως το ανταρρυθμικό τύπου I κινιδίνη (quinidine-line) είναι προαρρυθμιογόνος¹⁶⁶. Εδώ αξίζει να θυμηθούμε την μελέτη CAST (cardiac arrhythmia Suppression trial) η οποία έδειξε ότι δίνοντας αντιαρρυθμικά τύπου I μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, αυξάνεται ο κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου. Ο ίδιος κίνδυνος υπάρχει και με τα TCAs¹⁶⁷.

Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, οι καταθλιπτικοί ασθενείς με διαταραχές αγωγιμότητας όπως ατελές block σκέλους, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό.¹⁵⁶ Ο βαθμός βαρύτητας της προϋπάρχουσας κατάστασης καθορίζει σε μεγαλύτερο βαθμό την ευπάθεια σε σχέση με το είδος του αντικαταθλιπτικού που χορηγείται.¹⁵⁷

Τέλος η ήδη αναφερθείσα παράταση του QTc που προκύπτει από την δράση τους στο ιοντικό ρεύμα επαναπόλωσης (HERG διάλυοι) προκαλεί σε κάποιες περιπτώσεις TdP, συγκοπή ή και αιφνίδιους θανάτους.

Τα TCA αξίζει να πούμε ότι δεν επηρεάζουν την συσταλτικότητα και το κλάσμα εξώθησης της καρδιάς.

6.2 ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ (SSRIS)

Προκαλούν απελευθέρωση σεροτονίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ) η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ήπια υπόταση.¹⁵⁸ επίσης προκαλούν δοσοεξαρτώμενη επιμήκυνση του QTc διαστήματος ιδίως η σιταλοπράμη και λιγότερο η εσιταλοπράμη^{159,160} με ανεξάρτητο μηχανισμό από την αναστολή επαναπρόσληψης σεροτονίνης, η οποία σε υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο^{161,162}. Για άλλους SSRIs υπάρχουν λιγότερα δεδομένα. Σε κάποιες αναφορές περιγράφονται επεισόδια συγκοπής και αρρυθμίας με χρήση φλονοζετίνης¹⁷².

Τα SSRIs έχουν εκτοπίσει τα TCAs ως πρώτη γραμμή θεραπείας ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ιδιαίτερα των καρδιολογικών ασθενών¹⁶⁵. Η αποτελεσματικότητά τους είναι συγκρίσιμη με τα TCAs, είναι καλύτερα ανεκτά, ασφαλέστερα και έχουν λιγότερες παρενέργειες από το καρδιαγγειακό.¹⁶⁸ Έχουν μικρή αντιχολινεργική, αντισταμινική και νοραδρενεργική δράση και φαίνεται να αναστέλλουν την συγκόλληση των αιμοπεταλίων.¹⁶⁹

Σε καρδιολογικούς ασθενείς δεν εμφανίζουν σημαντικές διαταραχές στο ECG ή στην αρτηριακή πίεση αν και μπορεί να μειώσουν την καρδιακή συχνότητα¹⁶³ και πολύ σπάνια προκαλούν φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Η αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας είναι συνέπεια της αντιαιμοπεταλιακής τους δράσης.

Η προσοχή πρέπει να στραφεί στις αλληλεπιδράσεις που εμφανίζουν σε συγχορήγηση με πολλά φάρμακα, αναστέλλοντας ισοένζυμα του ηπατικού κυττοχρώματος P₄₅₀, τα οποία είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό πολλών φαρμάκων¹⁷⁰ (b-blouers, ca-blouers, αντιαρρυθμικά Ic, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, αντιεπιληπτικά, διγοξίνη, αντισταμινικά, βενζοδιαζεπίνες, TCAs, κωδεΐνη, βαρφαρίνη κ.α) π.χ. αυξάνουν τον χρόνο προθρομβίνης όταν συγχορηγούνται με βαρφαρίνη ή τα επίπεδα διγοξίνης κατά την συγχορήγηση.¹⁷¹

6.3 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ-ΝΟΡΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗΣ (SNRIs)

Αυτή η κατηγορία σε υψηλές δόσεις έχει συμπαθητικομιμητική δράση με αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία.^{173,174} Για παράδειγμα η ντουλοξετίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις νορεπινεφρίνης στην περιφέρεια και τον συμπαθητικό τόνο,¹⁷⁵

προδιαθέτοντας σε ταχυαρρυθμίες. Η βενλαφαξίνη μπλοκάρει τα κανάλια Na^+ όπως τα TCA, μειώνοντας την καρδιακή αγωγιμότητα και σε αυξημένες δόσεις μπορεί να προκαλέσει άνοδο της αρτηριακής πίεσης και επιμήκυνση του QTc ^{176,177} με ένα δοσοεξαρτάμενο τρόπο. Όμως λίγα δεδομένα υπάρχουν για πρόκληση αρρυθμιών με θεραπευτικές δόσεις ¹⁷⁸.

Επίσης η βενλαφαξίνη δεν αναστέλλει το κυτόχρωμα P₄₅₀ και δεν δεσμεύεται ιδιαίτερα από πρωτεΐνες πλάσματος, ιδιότητες χρήσιμες για ασθενείς που λαμβάνουν πολλά καρδιολογικά φάρμακα. ¹⁷¹

6.4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΟΝΟΑΜΙΝΟΞΕΙΔΑΣΗΣ (ΜΑΟ)

Αυτοί οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις διαφόρων νευροδιαβιβαστών όπως η νοραδρεναλίνη οδηγώντας σε ταχυκαρδία και αύξηση της αρτηριακής πίεσης ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις. Οι καρδιαγγειακές τους επιπλοκές εμφανίζονται με καθυστέρηση 12-24 ωρών από την έκθεση λόγω του χρόνου που χρειάζεται για να αυξηθούν τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών στο πλάσμα ^{179,180}. Συγχορήγηση φαρμάκων ή τροφών πλουσίων σε τυραμίνη (μια πρόδρομο ουσία της αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης) όπως τυριά, κόκκινο κρασί ή ψευδοεφεδρίνη (ρινικό αποσυμφορητικό), μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτη αύξηση της αρτηριακής πίεσης «cheese reaction»¹⁸³, ταχυκαρδία και ίσως ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας.

Η Moclobemide (Aurorix) σε υπερδοσολογία αυξάνει το QTc και προδιαθέτει σε TdP ¹⁸¹. Επίσης σε συγχορήγηση με TCA ή SSRIs προκαλούν αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης με συνέπεια ταχυκαρδία και υπόταση ¹⁸².

6.5 ΑΤΥΠΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

- ❖ **ΒΟΥΠΡΟΠΙΟΝΗ:** Έχει αδρενεργική και ντοπαμινεργική δράση. Προκαλεί σε μικρότερο βαθμό υπόταση από τα TCAs, δεν επηρεάζει την καρδιακή αγωγιμότητα και συσταλτικότητα και δεν προκαλεί αρρυθμίες ή αποκλεισμούς. Άρα είναι ασφαλής σε καρδιολογικούς ασθενείς. Επίσης βοηθά στην διακοπή του καπνίσματος. Σε υψηλές δόσεις μπορεί περιστασιακά να αυξήσει την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Επειδή όπως τα SSRIs αναστέλλει ισοένζυμα του P₄₅₀ μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο αίμα άλλων φαρμάκων όπως b-blouers, αντιαρρυθμικών Ic κ.τ.λ.¹⁸⁴
- ❖ **ΜΙΡΤΑΖΑΠΙΝΗ:** άτυπο τετρακυκλικό. Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε καρδιολογικούς ασθενείς αλλά σε υγιείς δεν επηρεάζει την καρδιακή αγωγιμότητα και την αρτηριακή πίεση. Δεν έχει αντιχολινεργική δράση και ίσως να αυξάνει ελάχιστα την καρδιακή συχνότητα.¹⁸⁵ Τοξικές δόσεις προκαλούν ήπια υπόταση.²²⁰⁻²²²
- ❖ **ΤΡΑΖΟΔΟΝΗ (trittico):** θειαζολοπυριδίνη με δράση σε χαμηλή δόση. Σπάνια προκαλεί παρενέργειες από το καρδιαγγειακό (αποκλεισμοί-αρρυθμίες). Δρα και ως b-blouer έχοντας αντιαρρυθμική και αντυπερτασική δράση (προκαλεί ορθοστατική υπόταση) και σε υψηλές δόσεις²²³ ίσως προκαλεί παράταση του QTcB.
- ❖ **ΝΕΦΑΖΟΔΟΝΗ:** Προκαλεί σημαντική αναστολή του P₄₅₀ (αυξάνει τα επίπεδα:Ca⁺⁺-blouers κινιδίνη, λιδικαΐνη κ.τ.λ.)¹⁸⁵ και ορθοστατική υπόταση.

7. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Αφού είδαμε σε γενικές γραμμές τις καρδιαγγειακές επιδράσεις των διαφόρων κατηγοριών, θα αναφερθούμε σε κάποιες μελέτες που τις τεκμηριώνουν. Και θα δούμε τον συγκριτικό κίνδυνο αρρυθμιών από τα διάφορα αντικαταθλιπτικά.

7.1 TCA

Συνδέονται αδιαμφισβήτητα σε υψηλές δόσεις με παράταση του QTcB και με TdP, με συνέπεια υψηλή καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.^{186,187} Όμως η σχέση αυτή με θεραπευτικές δόσεις είναι λιγότερο βέβαιη. Κάποιες μελέτες συνδέουν την έναρξη αγωγής με TCAs με παράταση του QTc από 0 έως 20 msec (παρόμοιες τιμές μεταξύ των διαφόρων TCAs)¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Όμως και σε αυτές τις μελέτες άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες παράτασης του QTc (φύλο, ηλικιωμένοι, καρδιοπαθείς, υποκαλιαμμία, συγχορήγηση φαρμάκων κ.τ.λ) προκαλούν σύγχυση.¹⁹⁰⁻¹⁹¹

Σε μια άλλη μελέτη, βραχυπρόθεσμη χορήγηση αμιτρυπτιλίνης σε καταθλιπτικούς ασθενείς συνδέθηκε με παράταση του QRS και του QTcB¹⁹².

Όπως ήδη έχουμε αναφέρει η ταχυκαρδία λόγω αντιχολινεργικής δράσης των TCAs οδηγεί σε υπερδιόρθωση του QTcB (Bazett) πράγμα που μπερδεύει τον θεράποντα. Πειράματα στο εργαστήριο παράγουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια μελέτη in vivo στις ίνες Purkinje έδειξε ότι η ιμιπραμίνη προκαλούσε πρώιμες μετά-εκπολώσεις (EADs) που οδηγούν στην ανάπτυξη TdP, αλλά μόνο παρουσία υποκαλιαμμίας, πράγμα που δεν φάνηκε για την αμιτρυπτιλίνη¹⁹³.

Μια παλαιότερη in vivo μελέτη πάνω στην αγωγιμότητα των καναλιών HERG, έδειξε ότι η νορτρυπτιλίνη δεν είχε επιπτώσεις στο QTcB σε δόσεις μεταξύ 2 mg/kg και 6mg/kg, ενώ παρουσίασε μέτρια παράταση στα 20mg/kg. Έτσι ήταν απίθανο να ασκήσει σημαντική επίδραση στην κοιλιακή επαναπόλωση σε θεραπευτικές δόσεις¹⁹⁴. Αντίθετα η χλωμιπραμίνη ήταν ικανή να μπλοκάρει την αγωγιμότητα των καναλιών HERG ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις. αυτό σημαίνει διαφορετικές επιδράσεις φαρμάκων που ανήκουν στην ίδια ομάδα¹⁹⁵.

Αξίζει να σημειωθεί περίπτωση άνδρα 42 ετών που παρουσίασε με υψηλές δόσεις δεσιπραμίνης Σύνδρομο Brugada (γενετική διαυλοπάθεια διαύλων K^+ , Na^+ που οδηγεί σε κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο). Μετά από γενετικό έλεγχο αποδείχθηκε μετάλλαξη στο γονίδιο της SCN5A καναλικής πρωτεΐνης¹⁹⁶. Σε άλλη μελέτη 98 ασθενών που λαμβάνουν TCAs, οι 15 παρουσίασαν

ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις συνδρόμου Brugada ¹⁹⁷. Η ολική θνητότητα ήταν 3% αλλά ανέβαινε στο 6,7% σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και άλλα φάρμακα (π.χ αμιτριπτυλίνη μαζί με φαινοβεταζίνη) ή σε υπερδοσολογία. Οι Barbaliavos και Hurst ¹⁹⁸ ανέφεραν περίπτωση φαινοτύπου Brugada σε ασθενή που λάμβανε υψηλές δόσεις μιπραμίνης.

Οι Akhtar και Goldschlager ¹⁹⁹ ανέφεραν φαινότυπο Brugada σε ασθενή που έλαβε υψηλές δόσεις δεσιπραμίνης μαζί με κλοναζεπάμη. Ο Bolognesi et al περιέγραψαν Σ. Brugada με χορήγηση υπερβολικής δόσης αμιτριπτυλίνης μαζί με μαπροτυλίνη. ²⁰⁰

Όπως φαίνεται στις παραπάνω περιπτώσεις, για να εκδηλωθεί το Σ. Brugada έχουμε είτε υπερδοσολογία TCAs είτε συγχορήγηση φαρμάκων. Βλέπε Πίνακα 9,10^α

Πίνακας 9

TCAs ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ Brugada (τύπου 1-με ανάσπαση ST)

- Αμιτριπτυλίνη
- Δεσιπραμίνη
- Ντρυπτιλίνη
- Μαπροτυλίνη

Πίνακας 10α

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ TdP ή/και Σ. Brugada ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ		
Παράγοντες κινδύνου	↑κινδύνου για LQTS	↑κινδύνου για Σ.Brugada
ΦΥΛΟ	♀	♂
ΒΡΑΔΥΚΑΡΔΙΑ	+	+
ΥΠΟ K⁺ ΑΙΜΙΑ	+	+
ΥΠΟ Mg⁺ ΑΙΜΙΑ	+	-
Φάρμακα που παρατείνουν το QTc	+	-

Φάρμακα που δεσμεύουν διαύλους $\text{Na}^{++}, \text{Ca}^{++}$, παρασυμπαθητικοτονικά	-	+
Φάρμακα που μειώνουν τον μεταβολισμό από το P_{450} (2D6, 1A2, 3A4 ισότοποι)	+	+
Ηπατική ανεπάρκεια	+	+
Γενετική Προδιάθεση (Σιωπηλοί φορείς)	Συγγενής LQTS	Συγγενής Σ.Brugada

Psychotropic drugs contra-indicated in patients with Brugada syndrome (Antzelevitch et al., 2005).

Therapeutic class	International denomination
Tricyclic anti-depressants	Clomipramine
Tetracyclic anti-depressants	Maprotiline
Inhibitors of serotonin reuptake	Fluoxetine
Phenothiazine neuroleptics	Cyamemazine

Επειδή τα επίπεδα των TCAs στο πλάσμα ποικίλουν πολύ ώστε να καθορισθεί μια ασφαλής θεραπευτική δόση, γι' αυτό προτείνεται στενή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση σε άτομα που εμφανίζουν καρδιολογικές παρενέργειες (όπως αρρυθμίες, παράταση PR, QRS αλλαγές στα T υπόταση κ.τ.λ) πριν συνεχίσουν την θεραπεία²⁰¹.

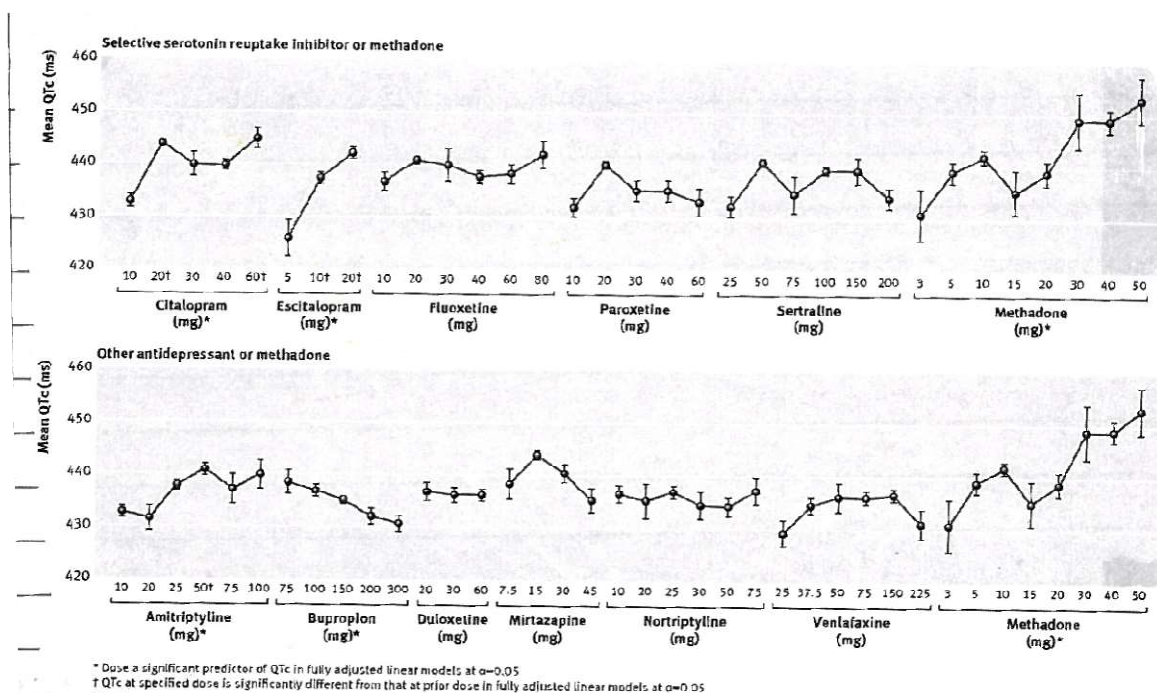
7.2 SSRIs και SNRIs

Πολλές μελέτες έχουν συνδέσει την χορήγηση SSRIs με παράταση QTc και TdP:

Αναλύσεις βάσεων δεδομένων της Σουηδικής φαρμακοεπαγρύπνησης έδειξαν ότι η σιταλιπράμη συνδέθηκε με 10% των περιστατικών TdP²⁰².

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται σε παράταση QTcB ή αρρυθμία μετά από τοξικές δόσεις SSRIs όπως σε περιπτώσεις απόπειρας αυτοκτονίας.²⁰³⁻²⁰⁶

Σε άλλες μελέτες, επιπλοκές από την καρδιά εμφανίζονται όταν συγχωρηγούνται με άλλα φάρμακα που ανεξάρτητα επιμηκύνουν το QTc ^{207,208} όπως επίσης και σε περιπτώσεις υπο καλιαμίας και υπομαγνησταιμίας ^{209,210}. Η παράταση του QTc από τα SSRIs κυμαίνεται μεταξύ 5 msec και 10 msec σε πληθυσμιακές μελέτες ²¹¹. Τα περισσότερα στοιχεία υπάρχουν για την σιταλοπράμη. Σε χορήγηση σιταλοπράμης 40 mg δύο φορές την ημέρα σε 40 χρονή γυναίκα, φάνηκε παράταση του QTcB και ανάπτυξη TdP. Το QTcB μειώθηκε 3 ημέρες μετά την διακοπή του φαρμάκου (από 535 msec σε 469 msec). ²¹². Άλλη μελέτη έδειξε παράταση QT (572 msec) και QTcB (695 msec) με θεραπευτικές δόσεις σιταλοπράμης σε γυναίκα, η οποία ομαλοποιήθηκε 3 ημέρες μετά την διακοπή του φαρμάκου ²¹³. Το S – εναντιομερές της σιταλοπράμης, η εσιταλοπράμη προκαλεί αναστρέψιμη παράταση του QTcB ακόμη και μετά από 2 ημέρες χορήγησης 5 mg ²¹⁴. Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας σιταλοπράμης και εσιταλοπράμης συστήνεται στενή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση. Σε μια αναδρομική ανασκόπηση 235 ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε νοσοκομείο του Εδιμβούργου λόγω απόπειρας αυτοκτονίας με βενλαφαξίνη, μεταξύ 2000 και 2006, φάνηκε ότι οι υψηλές της δόσεις συνδέονταν με επιπλοκές από το καρδιαγγειακό (ταχυκαρδίες, παράταση QTc) οι οποίες ήταν δοσοεξαρτώμενες αλλά σπάνια οδηγούσαν σε επικίνδυνη αρρυθμία ^{215,216}. Ο Rajamani et al ²¹⁷ αναφέρει παράταση QTc με χορήγηση φλουοξετίνης, και την σχετίζουν με διπλή επίδραση αυτής και του μεταβολιτή της νορφλουοξετίνη στα κανάλια HERG άμεσα με φαρμακολογικό αποκλεισμό αλλά και έμμεσα διακόπτοντας την φυσιολογική διακίνηση της πρωτεΐνης HERG στην κυτταρική μεμβράνη με διαφορετικό μηχανισμό. Ήδη είναι γνωστοί τουλάχιστον 6 αναστολείς διακίνησης HERG²¹⁸ οι οποίοι δεν είναι αποκλειστές. Άρα χρειάζεται η ανακάλυψη δοκιμών που ανιχνεύουν και το μπλοκάρισμα των καναλιών HERG αλλά και την διακίνηση τους ώστε να λυθεί η πολυπλοκότητα του προβλήματος και να μην βασιζόμαστε μόνο στον αποκλεισμό στα υπό ανάπτυξη φάρμακα. Επίσης ένα μεμονωμένο περιστατικό όπου υπήρξε παράταση QT σε νεογνό του οποίου η μητέρα λάμβανε φλουοξετίνη κατά την εγκυμοσύνη, αξίζει να σημειωθεί ²¹⁹. Σε μια πρόσφατη σχετικά του 2013 συγχρονική (cross- sectional) μελέτη, προκειμένου να εκτιμήσουν πόσο ένα μακρύ QT συνδέεται με την λήψη SSRIs, Αμερικανοί ερευνητές από διαφορετικά κέντρα της Βοστώνης και της νέας Υόρκης αποφάσισαν να



Mean (SD) corrected QT (QTc) interval recorded on electrocardiogram 14–90 days after prescription of antidepressant or methadone, by drug dose

Σχ 17.

μελετήσουν τους ιατρικούς φακέλους από 38.397 ασθενείς. Οι περισσότεροι από αυτούς είχαν λάβει έστω και ένα SSRI ενώ κάποιοι άλλοι είχαν λάβει μεθαδόνη. Οι τελευταίοι χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα σύγκρισης καθώς η μεθαδόνη ως γνωστό επιμηκύνει το QTc. Όπως προέκυψε, η σιταλοπράμη, η εσιταλοπράμη, η αμιτριπτυλίνη και η μεθαδόνη, συνδέθηκαν με μικρή αλλά σημαντική επιμήκυνση του QTc η οποία ήταν δόσοεξορτόμενη. Η φλουοξετίνη, η παροξετίνη, η σερταλίνη, η ντουλοξετίνη, η μιρταζαπίνη, η βενλαφαξίνη και η νορτριπτυλίνη δεν έδειξαν κάτι τέτοιο, ενώ μείωση του QT παρατηρήθηκε με την βουπροπιόνη.

Δοσοεξαρτωμένη επιδραση στο QTc

Medication	Dose	Change in QTc (95% CI), ms
Citalopram	20 mg	8.5 (6.2–10.8)
	40 mg†	12.6 (10.9–14.3)
	60 mg	18.5 (16.0–21.0)
Escitalopram	10 mg	4.5 (2.5–6.4)
	20 mg†	6.6 (5.3–7.9)
	30 mg	10.7 (8.7–12.7)

CI = confidence interval; QTc = corrected QT interval.

*Revised Mar. 27, 2012, to include escitalopram.

†Estimate based on the relationship between blood concentrations and QT interval.

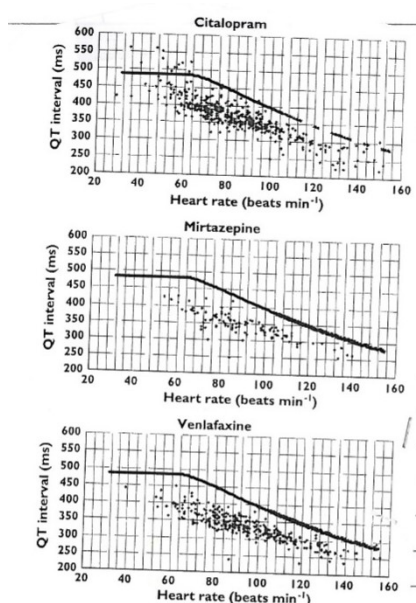
Source: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm297391.htm (accessed 2012 Dec. 19).

Πίνακας 11²²⁴

Τέλος μια αναδρομική μελέτη ασθενών μαρτύρων (case control study) έγινε με στόχο να προταθεί το νομόγραμμα QT ως δείκτης του κινδύνου TdP μετά από υπερδοσολογία σιταλοπράμης, μιρταζαπίνης και βενλαφαξίνης. Έτσι ελέγχθηκαν 858 ηλεκτοκαρδιογραφήματα από 541 ασθενείς που πήγαν στο νοσοκομείο μετά από χρήση υπερβολικών δόσεων των παραπάνω αντικαταθλιπτικών. Το QTc ήταν υψηλότερο από το νομόγραμμα σε 2,4% ενώ ήταν ≥ 440 σε 23,1% και ≥ 500 σε 1,1%.

Η υπερβολική δόση σιταλοπράμης συνδέθηκε με υψηλότερα QT από το νομόγραμμα της σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών από τα άλλα αντικαταθλιπτικά²²⁵.

Σχ 18.



ΝΟΜΟΓΡΑΜΜΑ QT ΩΣ
ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ TdP

ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΠΟΥ ΕΠΙΜΗΚΥΝΟΥΝ ΤΟ QT ή/και ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ TdP ²³⁰ (Σχετικός κίνδυνος για TdP; 4=χαμηλός, 1=υψηλός)

Φάρμακα	Σχετικός κίνδυνος για TdP
Μαπροτυλίνη	4
Αμιτρυπτιλίνη	4
Ιμιπραμίνη	4
Δεσιπραμίνη	4
Δοξεπίνη	4
Νορτρυπτιλίνη	4
Σιταλοπράμη	4
Φλουοξετίνη	4
Σερτραλίνη	4
Βενλαφαξίνη	2

Πίνακας 12

! Όλα πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα με συγγενές LQTS

! Πιο συχνά παρατηρήθηκε παράταση QT με τα πρώτα 3. Η μεγαλύτερη παράταση με μαπροτυλίνη

8. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ (Heart rate variability-HRV)

Τα TCAs συνδέονται με μείωση της HRV και αύξηση της καρδιακής συχνότητας (HR) ενώ για τα SSRI φάνηκε μια μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας αλλά το αποτέλεσμα στην HRV δεν ήταν ξεκάθαρο.

Η HRV είναι δείκτης λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και σχετίζεται με την έκβαση μετά από καρδιακά συμβάματα. Είναι μειωμένη στην μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) και μειώνεται και με την χρήση TCAs. Πράγμα σημαντικό διότι και η κατάθλιψη αλλά και, μειωμένη HRV είναι παράγοντες αυξημένης καρδιακής θνησιμότητας σε καρδιολογικούς ασθενείς²²⁶

9. ΠΡΟΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ ψυχοτρόπως ή μεταξύ ψυχοτρόπων και άλλων φαρμάκων που έχουν δράση στο καρδιαγγειακό μπορεί όπως έχουμε δει, να οδηγήσουν με συνέργεια σε παράταση QT και TdP.

ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:

- Τα αντιαρρυθμικά κλάσης III (Σοταλόλη, Ιμπουτιλίδη) παρατείνουν το APD μπλοκάροντας κυρίως το HERG/IKr οπότε δεν πρέπει να συγχωρηθούν με TCA²²⁷.
- Τα αντιαρρυθμικά κλάσης I (κινιδίνη, προπαφενόνη) αναστέλλουν του διαύλους Na^+ και έχουν όπως είδαμε προαρρυθμική δράση, οπότε δεν συγχωρηούνται με τα TCAs, που επίσης έχουν προαρρυθμική δράση (quinidine-line)²²⁸, διότι μπορεί να μειώσουν την αγωγιμότητα. Ιδιαίτερα αυτό συμβαίνει σε καταστάσεις όπως: Υποκαλιαιμία, βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, συγγενές LQTS.
- Προϋπάρχουσες διαταραχές αγωγής (KK π.χ αποκλεισμός) αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμίας με την χρήση TCAs (αναστολή διαύλων $\text{Ca}^{++} \rightarrow \downarrow$ επιπλέον αγωγής)
- Αντιχολινεργικά όπως κινιδίνη, δισοπυραμίδη επιτείνουν τις αντιχολινεργικές δράσεις των TCAs (atropine line) όπως ταχυκαρδία, ξηροστομία κ.τ.λ

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ (Πιν13)

Η αναστολή μεταβολικών ενζύμων, αλλαγές στη πρωτεϊνική σύνδεση ή μεταβολές στην απορρόφηση συμβαίνουν με την συγχωρήγηση φαρμάκων πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και καρδιοτοξικότητα.

Examples of pharmacokinetic interactions of psychotropics relating to LQTS

Metabolic Pathway	Inhibitors	Prevents Metabolism of	CV Reaction
CYP2D6	Fluoxetine Paroxetine	TCA's Phenothiazines Pindolol Metoprolol Flecainide Desipramine	Orthostatic Hypot. ↑ QT Bradycardia Bradycardia
CYP2D6	Quinidine Propafenone		Orthostatic Hypot.
CYP1A2	Fluvoxamine	Propranolol Theophylline Imipramine Ca ²⁺ channel blockers	Bradycardia Tachycardia Orthostatic Hypot.
CYP3A4	Ketoconazole Itraconazole Mibefradil	Terfenadine (H ₁ -blockers) Astemizole Imipramine Amitriptyline Amiodarone Dofetilide Quinidine Propafenone Disopyramide Tamoxifen Erythromycin	Flushing ↑ QT ↑ QT Orthostatic Hypot. Orthostatic Hypot. ↑ QT ↑ QT ↑ QT ↑ QT ↑ QT ↑ QT
	<i>Less strongly:</i> Fluoxetine Fluvoxamine		

CV reaction - cardiovascular effects of interaction

Orthostatic Hypot. - orthostatic hypotension

↑ QT - may prolong the QT interval, with associated risk of arrhythmia

(Πιν13)

Κάποια SSRIs που αναστέλλουν το κυτόχρωμα P₄₅₀ οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις TCAs, b-blockers κ.τ.λ (μελέτες σε μικροσώματα ηπατοκυττάρων)²²⁹⁻²³⁶ και καρδιοτοξικότητα.

Η ΦΛΟΥΟΞΕΤΙΝΗ ΚΑΙ Η ΠΑΡΟΞΕΤΙΝΗ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΠΙΟ ΙΣΧΥΡΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ P₄₅₀²³⁷⁻²³⁹ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΑΛΛΑ SSRIs.

Αντίστροφα η κινιδίνη²⁴⁰ (Ia αντιαρρυθμικό) και η προπαφαινόνη (Ic αντιαρρυθμικό)²⁴¹ αναστέλλουν το CYP2D6 του P₄₅₀ και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα δεσιπραμίνης²⁴² στο πλάσμα. Η φλουβοξαμίνη αναστέλλει το CYP1A₂ και το CYP2D6 έτσι οδηγεί σε μειωμένο μεταβολισμό θεοφυλλίνης, προπανολόλης και ιμιπραμίνης^{243,244,239}.

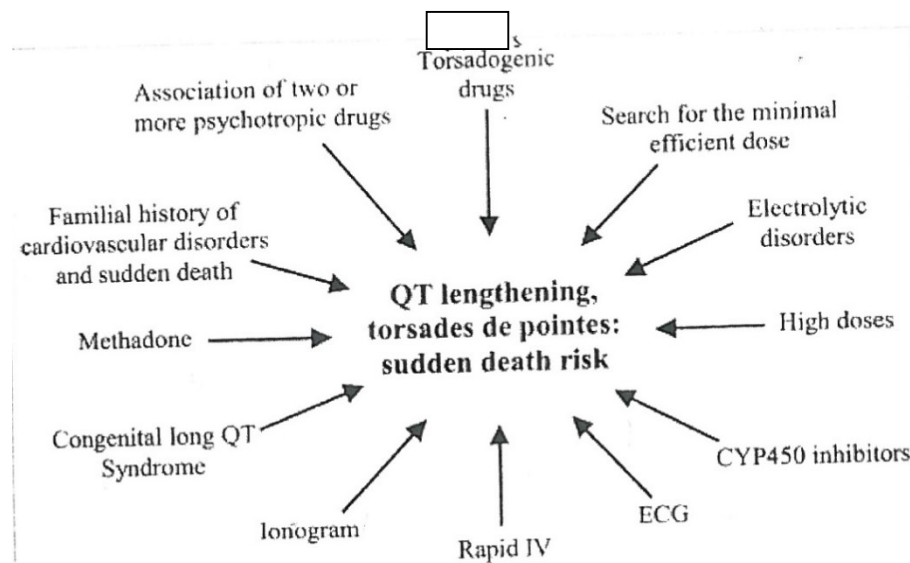
Τα αντιμυκητιασικά και λιγότερο τα SSRIs (φλουβοξαμίνη, φλουοξετίνη)^{245,246} αναστέλλουν το CYP3A₄ και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις Ca⁺⁺ blockers (Flushing), H₁ -blockers (παράταση QT), TCAs και ερυθρομυκίνης (↑HERG block και παράταση QT) οπότε δεν συνιστάται η συγχορήγηση τους!

Τέλος σε επίπεδο δέσμησης από πρωτεΐνες πλάσματος τα αντικαταθλιπτικά ανταγωνίζονται άλλα καρδιολογικά φάρμακα (π.χ. διγοξίνη, βαρφαρίνη) τα οποία

δεσμεύονται ισχυρά από πρωτεΐνες πλάσματος και έχουν στενό θεραπευτικό παράθυρο (αυξημένη πιθανότητα τοξικότητας) ²⁴⁷ π.χ. ↑PT (χρόνου προθρομβίνης) όταν συγχορηγηθεί φλουβοξαμίνη με βαρφαρίνη ²⁴³ και αύξηση επιπέδων διγοξίνης όταν συγχορηγηθεί με παροξετίνη ²⁴⁸.

Για τα άλλα SSRIs έχουν γίνει λίγες μελέτες ²⁴⁹.

ΤΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΜΕ ΤΑ ΑΠΟ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΒΓΑΙΝΕΙ ΓΙΑ ΤΟ ΠΩΣ ΝΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΖΟΜΑΣΤΕ ΤΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ TdP ΦΑΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΠΙΝΑΚΑ 14 ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΥΜΕ ΚΑΛΑ ΥΠΟΨΗ ΠΡΙΝ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΟΥΜΕ ΕΝΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟ



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Τα βέλτιστα μέσα προσδιορισμού του QT διαστήματος στην κλινική πράξη παρμένουν ασαφή λόγω αποκλίσεων των μεθόδων που χρησιμοποιούνται.. Πρέπει να καθοριστεί η βέλτιστη μέθοδος μέτρησης του κινδύνου για αρρυθμία και η βέλτιστη μέθοδος παρακολούθησης των ασθενών υψηλού κινδύνου , που να μπορεί εύκολα να εφαρμόζεται στην κλινική πράξη
- Για κάποια φάρμακα είναι σαφής η σχέση μεταξύ παράτασης QT και κινδύνου TdP π.χ αντιαρρυθμικά Ia, Ic, και III, μακρολίδες κ.α. Άλλα παλι προκαλούν δοσοεξαρτημένη παράταση, η οποία δεν οδηγεί πάνω σε TdP π.χ.αμιοδαρίνη, SSRIS. Έτσι από μόνη της η παράταση του QT δεν οδηγεί με βεβαιότητα σε TdP ή άλλες αρρυθμίες
- Ο θεράπων πρέπει να ζυγίζει το όφελος και τον συνολικό κίνδυνο από τη λύψη αντικαταθλιπτικών σε κάθε ασθενή και να παρακολουθεί στενά εκείνους που έχουν τον μέγιστο κίνδυνο παράτασης του QT και ως εκ τούτου επικίνδυνο για την ζωή τους αρρυθμιών. Η ισορροπία μεταξύ συνολικού κινδύνου και οφέλους της θεραπείας, πρέπει να βασίζεται στην δύναμη της ένδειξης για θεραπεία, στους προϋπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακών κινδύνων, στην δοσολογία και στον κίνδυνο υπερδοσολογίας ηθελημένης ή μη. Σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου είναι φρόνιμο να γίνεται ECG πριν την έναρξη της θεραπείας. Μια παράταση QTcB>500msec δείχνει αυξημένο κίνδυνο αρρυθμίας και πρέπει να οδηγεί στην διακοπή της θεραπείας, μείωση, αντικατάσταση του φαρμάκου ή της δόσης.
- Υπάρχουν ελλειπή δεδομένα για την βέλτιστη επιλογή αντικαταθλιπτικών που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο για αρρυθμίες. Ιδιαίτερα αυτό θα ήταν χρήσιμο σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως καρδιολογικούς ασθενείς. Ίσως να απαιτούνται μεγάλες κλινικές μελέτες για λεπτομερή καρδιαγγειακό έλεγχο σε ομάδες ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ή τουλάχιστον εκτενέστερη μελέτη των υποσυνόλων απο τις υπάρχουσες μελέτες.
- Η επιλογή του αντικαταθλιπτικού πρέπει να γίνεται βάση της ειδικότητας , της δραστηρότητας και της ασφάλειας.
- Καλύτερα είναι να συνδιάζονται μελέτες in vitro με μελέτες in vivo διότι όπως είδαμε η αναστολή HERG/Ikr σε κυτταρικό επίπεδο δεν είναι πάντα αρρυθμογένεσης in vivo. Στην φαρμακολογία το HERG κανάλι έχει αναδειχθεί ως

σημαντικός αντίστοχος (antitarget), δηλαδή υποδοχέας του οποίου η σύνδεση με ορισμένο φάρμακο επιμερεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι ανασυνδιασμένα HERG K^+ κανάλια *in vitro* χρησιμοποιούνται ευρέως ως πρώτης γραμμής έλεγχος για την καρδιακή ασφάλεια στις δοκιμές νέων αντικαταθλιπτικών (*in vitro* επιδράσεις φαρμάκων στα ανασυνδιασμένα HERG αρδευόμενων με Ringer's Lactate καρδιών-*in vivo*, ηλεκτροκαρδιογραφικές μελέτες).

- Ο συνδυασμός αντικαταθλιπτικών φαρμάκων μεταξύ τους, αλλά και με άλλα φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε παράταση QT, TdP και αιφνίδιο θάνατο.
- Όσο προχωρούν οι μελέτες πάνω στις δράσεις των αντικαταθλιπτικών στην καρδιά τόσο θα παράγονται πιο ασφαλή φάρμακα
- Σε μελλοντικές μελέτες ίσως πρέπει να διαχωριστούν οι χημικές εκείνες υποδομές των αντικαταθλιπτικών που είναι υπεύθυνες για τις αρρυθμίες και να τροποποιηθούν στο εργαστήριο ώστε να μην παρεμβαίνουν στα κανάλια ιόντων. Επίσης πρέπει να ανακαλυφθούν πειράματα που ανιχνεύουν όχι μόνο το μπλοκάρισμα των διαύλων HERG αλλά και την διακίνηση τους.

Βιβλιογραφία

1. Sanguinetti et al. 1995, Trudeau et al. 1995, Warmke and Ganetzky, 1994.
2. Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S, Wangari, Romilda et al. (2009) “The genetic basis of long QT Human Mutation 30(11):1486-511.
3. Sanguinetti MC, Tristani- Fizouri M (March 2006) “HERG potassium channels and cardiac arrhythmia” Nature 440 (7083):463-9.
4. BEDNAR MM, HARRIGAN EP, ANZIANO RJ, CAMM AJ, RUSKIN JN. The QT interval. Prog Cardiovasc Dis 2001, 43:1-45
5. MOSS AJ, SCHARTZ PJ, CRAMPTON RS, TZIVONI D, TZIVONI EH, McCLUER J ET AL. The long QT syndrome: Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation 1991, 339:960-
6. LUBINSKI A, LEWICKA-NOWAK E, KEMPA M, BACZYNSKA AM, ROMANOWSKA I, swiatecka G. New insights into repolarization . abnormalities in patients with congenital long QT syndrome. The increased transmural dispersion of repolarization. PACE . 1998, 21:172-175
7. WOLK R, STEC S, KULAKOWSKI P. Extrasystolic beats affect transmural electrical dispersion during programmed electrical stimulation. Eur / Clin Invest 2001, 4:293-301
8. JERVELL A, LANGE-NIELSEN F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. Am Heart J 1957, 54:59/Article in press, 68
9. ROMANO C, GEMME G, PONGIGUONE R. Aritmie cardiache rare in dell'eta pediatrica. Clin Pediatr (Bologna) 1963, 45:656- 683
10. WARD OC. A new familial cardiac syndrome in children. J Ir Med Assoc 1964, 54:104-106
11. RIORI SG, SCHARTZ PG, NAPOLITANO C, BLOISE R, RONCHETTI E, GRILLO M ET AL. Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003, 348:1866—1874

12. DILAVERIS PE. Molecular predictors of drug-induced prolongation of the QT interval, *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005, 3:105-118
13. NAJEED SA, KHAN IA, MOLNAR J, SOMBERG JC. Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: A potential adenosine triphosphate sensitive K⁺ channel effect. *Am J Cardiol* 2002, 15:1103-1106
14. YANG P, KANKI H, DROLET B. Allelic variants in long-QT' disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002, 105:1943-1948
15. KHAN IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med* 2002, 112:58-66
16. RODEN DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004, 350:1013-1021
17. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J*. 2001;22(suppl K):K70-80
18. KAO LW. Drug-induced QT prolongation. *Med Clin North Am* 2005;89:1125-1144.
19. Glassman AH, Bigger TJ. Antipsychotic drugs prolonged QTc interval, torsades de pointes and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1774-1782
20. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of TDP. Wenzel-Seifert. Wittmann M. Hoene. *Dtsch Arztebl. Int.* 2011 Oct; 108(41):678-93.
21. Moir DC, Cornwell WB, Dingwall-Fordyce I, Crooks J, O'Malley K, Turnbull MJ, Weir RD. Cardiotoxicity of amitriptyline. *Lancet* 1972;2:561-564,
22. Teschemacher AG, Seward EP, Han Cox JC, Witchel HJ. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. *Br J Pharmacol* 1999;128:479-485.
23. Jo SH, Youm JB, Lee CO, Earm YE, Ho WK. Blockade of the HERG human cardiac K(+) channel by the antidepressant drug amitriptyline. *Br J Pharmacol* 2000;129:1474-1480.
24. Tie H, Walker BD, Valenzuela SM, Breit SN, Campbell TJ. The heart of psychotropic drug therapy. *Lancet* 2000;355:1825.

25. Munger MA, Effron BA. Amoxapine cardiotoxicity. *Ann Emerg Med* 1988;17:274-278.
26. Henry JA. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drugs in overdose. *Drug Safety* 1997;16:374-390.
27. Iwahashi K. Significantly higher plasma haloperidol level during cotreatment with carbamazepine may herald cardiac change. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:267-270.
28. Kenneback G, Bergfeldt L, Vallin H, Tomson T, Edhag O. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurologic disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system. *Am Heart J* 1991;121:1421-1429.
29. Fetu D, Carel N, Fossier T, Motreff C. Chloral hydrate poisoning. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:745-748.
30. Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:311-313.
31. Witchel HJ, Pabbathi VK, Hofmann G, Paul AA, Hancox JC. Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents *FEBS Lett* 2002;512:59-66
31. Personne M, Sjöberg G, Person H. Citalopram overdose-review of cases treated in Swedish hospitals *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:237-240
32. Leonard HI, Meyer MC, Swedo SE, Richter D, Hamburger SD, Allen AJ, Tucker E. Electrocardiographic changes during desipramine and clomipramine treatment in children and adolescents *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1460-1468
32. Hoehns JD, Fouts MM, Kelly MW, Tu KB. Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother* 2001; 35:862-866
33. Baker B, Dorian P, Sandoz F, Shapiro C, Schell C, Mitchell J, Irvii MJ. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:15-21.

34. Lischke V, Behne M, Doelken P, Schledt U, Probst S, Vettermann J. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval *Anesth Analg* 1994;79:983-986.
35. Drolet B, Zhang S, Deschenes D, RailJ, Nadeau S, Zhou Z, January CT, Turgeon J. Droperidol lengthens cardiac repolarization due block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1597-1604.
36. Michalets EL, Smith LK, Van Tassel ED. Torsade de pointes resulting from the addition of droperidol to an existing cytochrome P450 drug interaction. *Ann Pharmacother* 1998;32:761-765.
37. Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13: 128—132
38. Suessbrich H, Schonherr R, Heinemann SH, Attali B, Lang F, Busch AE. The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Brit J Pharmacol* 1997;120:968-974.
39. Giardina EG, Bigger JT, Glassman AH, Perel JM, Kantor SJ. The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. *Circulation* 1979;60:1045-1052.
39. Lyman GH, Williams CC, Dinwoodie WR, Schocken DD. Sudden death in cancer patients receiving lithium. *J Clin Oncol* 1984;2:1270-1276.
40. Knudsen K, Heath A. Effects of self poisoning with maprotiline. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:601-603
41. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EG, Bigger JT. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155:660-665.
42. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H Linka T, Klieser E. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:8-13

43. Crumb WJ, Beasley CM, Jr., Thornton A, Breier A. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics Presented at 38th Annual meeting, American College Of Neuropsychopharmacology; Acapulco, Mexico, 1999
44. Lieberman M, Lieberman AN, Neophytides A, Gopinathan G, Goldstein M. The effects of pergolide on the Cardiovascur system of 40 patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1983;37:121-130
45. Krahenbuhl S, Sauter B, Kupferschmidt H, Krause M, Wyss PA Meier PJ. Case report: reversible QT prolongation with torsades de pointes in a patient with pimozide intoxication. *Am J Med Sci* 1995;309:315-316.
46. Kang J, Wang L, Cai F, Rampe D. High affinity blockade of the HERG cardiac K(+) channel by the neuroleptic pimozide. *Eur J Pharmacol* 2000;392:137-140.
47. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with otl^er neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:199-204.
48. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20:215-219.
49. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000;41:63—65.
50. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother* 1997;31:867-870.
51. Barnett AA. Safety concerns over antipsychotic drug, sertindole. *Lancet* 1996;348:256.
52. Rampe D, Murawsky MK, GrauJ, Lewis EW. The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG. *J Pharmacol Exp Therapeu* 1998;286:788-793
53. Lande G, Drouin E, Gauthier C, ChevalherJC, GodmJK Chifioleau A Le Marec H. Arrhythmogenic. effects of sultopride chlorhydrate: clinical and cellular electrophysiological correlation. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11:629-635.

54. Levenson JL. Prolonged QT interval after trazodone overdose. *Am J Psychiatry* 1999;156:969-970.
55. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58-64.
56. Drolet B, Vincent F, Rail J, Chahine M, Deschenes D, Nadeau S, Klialifa M, Hamelin BA, Turgeon J. Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1999;288:1261-1268.
57. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-1052.
58. Partridge SJ, MacIver DH, Solanki T. A depressed myocardium. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:453-455.
59. Liljeqvist JA, Edvardsson N. Torsade de pointes tachycardias induced by overdosage of zimekline. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14:666-670.
60. Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. Briefing document for Zeldox capsules (ZiprasidoneHCl). The Food and Drug Administration (FDA) of the U.S. Department of Health and Human Services; Rockville, MD; 19 Jul 2000. NDA—825:1-173.
61. RODEN DM THOFFMAN BF Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers: Relationship, to potassium and cycle length. *Circ Res* 1985, 56:857-886
62. SICOURI S, ANTZELEVITCH C. Drug-induced after depolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: Quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:48-58
63. PYE MP, COBBE SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1992;26:740-750

64. BELTRAMI CA, FINATO N, ROCCO M, FERUGLIO GA, PURICELLI C, CIGOLA E ET AL. Structural basis of end-stage failure in ischaemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994, 89:151-163
65. DARBAR D, LUCK J, DAVIDSON N, PRINGLE T, MAIN G, McNEIL A ET AL. Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *Br Med J* 1996, 312:874-879
66. PYE M, QUINN AC, COBBE SM. QT interval dispersion: A non invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart* / 1994,71:511-514
67. WEBER KT, PECK R, SILVER MA, MOE GW, JANICKIJS, ZUCKER IH ET AL. Fibrillar collagen and remodelling of dilated canine left ventricle. *Circulation* 1990, 82:1387-1401
68. HAIGNEY M, ZAREBA W, GENTLESK P, GOLDSTEIN R, ILLOVSKY M, McNITT S ET AL. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II patients. *J -Am Coll Cardiol* 2004, 44:1481-1487 ,
69. SODEN DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": Predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998, 21:1029-1034
70. DONGER C, DENJOY I, BERTHET M, NEYROUD N, CRUAUD C BENNACEYR M ET AL. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997 96:2778-2781
71. JOSHI A, DIMINO T, VOHRA Y, CUI C, YAN CX. Predinical strategies to assess QT liability and torsadogenic potential of new drugs: The role of experimental models. *J Electrocardiol* 2004, (Suppl):7-14
72. SHIMIZU W, ANTZELEVITCH C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsades de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *Circulation* 1997 96:2038- 2047

73. BURASHNIKOF A, ANTZELEVITCH C Block of I_{kr} does not induce early afterdepolarization activity but promotes . betaadrenergic agonist-induced delayed afterdepolarization activity. *Cardiovasc Electroophysiol* 2000, 11 ;458-465
74. SCHWARTZ PJ, WOLF S. QT prolongation as a predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978, 57:1074-1077
75. Το ΗΚΓ στην κλινική πράξη. Γ. Παπαζάχος 1993, σελ:11-13,24.
76. Malik M, Hnatkova K, Sisakova M, Schmidl G. Subject-specific heart rate dependency of electrocardiographic QT, PQ, and QRS intervals. *J Electrocardiol.* 2008;41:491-497.
77. Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CM, Dufful SB. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram *QJM.* 2007;100:609-615.
78. Waring WS, Graham A, Gray J, Wilson AD, Howell C, Bateman DN. Evaluation of a QT nomogram for risk assessment alter antidepressant ■ overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:881-885.
79. Extramiana F, Maison-Blanche P, Cabanis MJ, Ortemann-Renon C, Beaufils P, Leenhardt A. Clinical assessment of drug-induced QT - prolongation in association with heart rate changes. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:247-258.
80. Luo S, Michler K, Johnston P, MacFarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal FCGs. *J Electrocardiol.* 2004;37 Suppl:81-90.
81. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances. *Curr Opin Cardiol.* 2007;22:39-43.
82. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non- cardiovascular medicinal products (CPMP/986/96) London, UK:EMA; 1997. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ ac/03/briefing/pubs%5Ccpmp.pdf>. Accessed July 27, 2012.

83. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol.* 2007;40:228-234
84. Μάλλιος Κ, Μπακούλας Γ, Κελεσίδης Κ κ.α. “Κοιλιακή ταχυκαρδία δικήν ριπιδίου” *Ελλ. Καρδ. Επιθ.* 1976;17:112-128.
85. Roden OM. Clinical practice: LQTS. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:169-176.
86. Crumb W, Cavero I. QT interval prolongation by non cardiovascular drugs: issues and solutions for novel drug development, *Pharm Sci Technol Today* 1999;2:270-280.
87. Havranek S, Micck M, Paclt et al. QT dispersion estimated from 80 body surface potential map leads and from standard 12-leads FCG in psychiatric patients treated with dosulepin. *Prague Med Rep.* 2004; 105:53-63
88. Nielsen J, Andersen MP, GRAFF C. Et al. The effect of sertindole on QTd and TPTE. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121:385-388
89. Ravina T, Suarez ML, Mendez-Castrillon J. Fluoxetine-induced QTU interval prolongation, T wave alternans and syncope. *Int J Cardiol* 1998;65:311-313
90. Meert A, Vermeesch N, Beckers R, Hoste W, Brugada P, Hubloue I. Brugada-like ECG pattern induced by tricyclic antidepressants. *Eur J Emerg Med* 2010;17:325-327
91. Srirnimann G, Petiprez S, Abriel H, Schwick NG. Brugada syndrome ECG provoked by the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Europace.* 2010;12:282-283.
92. Miyazaki S, Shah AJ, Haissaguerre M. early repolarization syndrome: a new electrical disorder associated with sudden cardiac death. *Circ J* 2010;74:2039-2044.
93. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non- anti-arrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000; 47:219-233.

94. Carmeliet E. Mechanisms and control of repolarization. *Eur Heart J* 1993;14:3-13.
95. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, Jongsma HJ, Kleber AG, McKenna WJ, Roden DM, Rudy Y, Schwartz K, Schwartz PJ, Towbin JA, Wilde AM. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II. *Circulation* 1999;99:518-528
96. Isenberg G, Tamargo J. Effect of imipramine on calcium and potassium currents in isolated bovine ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* 1985;108:121-131.
97. Delpon E, Tamargo J, Sanchez-Chapula J. Further characterization of the effects of imipramine on plateau membrane currents in guinea-pig ventricular myocytes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991; 344:645-652.
98. Delpon E, Tamargo J, Sanchez-Chapula J. Effects of imipramine on the transient outward current in rabbit atrial single cells. *Brit J Pharmacol* 1992;106:464-469.
99. Manzanares J, Tamargo J. Electrophysiological effects of imipramine in nontreated and in imipramine-pretreated rat atrial fibres. *Br J Pharmacol* 1983;79:167-175.
100. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990;96:195-215.
101. Hancox JC, Levi AJ, Witchel HJ. Time course and voltage dependence of expressed HERG current compared with native 'rapid' delayed rectifier K current during the cardiac ventricular action potential. *Pflügers Arch* 1998;436:843-853.
102. Μανωλάτος ή ά- Μηχανισμοί αρρυθμογένεσης. «Μαθήματα Ν.Ευαγγελισμού»
103. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell* 1995;81:299-307.

104. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. KvLQT1 and I_{sk} (minK) proteins associate to form the I_{ks} cardiac potassium channel. *Nature* 1996;384:78-80.
105. Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson, Keating MT. Coassembly of KvLQT1 and minK (I_{sk}) proteins form cardiac I_{kr} , potassium channel. *Nature* 1996;384:80-83
106. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck M, Lehmann MH Timothy, KW, Keating MT, Goldstein SAN. MiRP1 form I_{kr} potassium channels with HERG and in associated with cardiac arrhythmia, *Cell* 1999;97:175-187
107. Wang Q, Shen J, Li Z, Timothy K, Vincent GM, Priori SG, Schwartz PJ, Keating MT. Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Human Molecular Genetics* 1995;4:1603-1607.
108. Casis O Sanchez-Chapula JA. Mechanism of block of cardiac transient outward K^+ current (I_{to}) by antidepressant drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:527-534.
109. Guo W, Li H, London B, Nerbonne JM. Functional consequences of elimination of $i_{to,f}$ and $i_{to,s}$: early afterdepolarizations, atrioventricular block, and ventricular arrhythmias in mice lacking Kv1.4 and expressing a dominant-negative Kv4 alpha subunit. *Circ Res* 2000;87:73-79.
110. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA, Liu DW. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res* 1991;69:1427-1449.
111. of heterocyclic antidepressants, *J Clin Psychiatry* 1993;54 Suppl: 16-22 Pentel PR, Benowitz NL. Tricyclic antidepressant poisoning. Management of arrhythmias. *Med Toxicol* 1986;1:101-121.
112. Grace AA, Camm AT. Quinidine. *N Engl J Med* 1998;338:35-4
113. Bigger JT, Giardina EG, PerelJM, Kantor SJ, Glassman AH. Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride. *N Engl J Med* 1977;296:206-208.

114. Edit DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
115. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *JAMA* 1993;269:2673-2675.
116. Roose SP, Spatz E. Treatment of depression in patients with heart disease. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 20:34-37.
117. Drici MD, Wang WX, Liu XK, Woosley RL, Flockhart DA. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:477-481.
118. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 1996;94:1996-2012.
119. Nguyen PT, Scheinman MM, Seger J. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical characterization, therapy and the QT interval. *Circulation* 1986;74:340-349
120. Thomas M, Maconochie JG, Fletcher E. The dilemma of the prolonged QT interval in early drug studies. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:77-81
121. Schwartz PJ, Locati E. The idiopathic long QT syndrome: pathogenetic mechanisms and therapy. *Eur Heart J* 1985;6 Suppl D:103-114
122. Rubart M, Pressler ML, Pride HP, Zipes DP. Electrophysiological mechanisms in a canine model of erythromycin-associated long QT syndrome. *Circulation* 1993;88:1832-1844
123. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999;99:529-533.
124. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-1633.

125. Zipes DP. Sympathetic stimulation and arrhythmias. *N Engl J Med* 1991;325:656-657.
126. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD. Evidence of a
127. Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990;82:1103-1113.
128. Veith RC, Lewis N, Linares OA, Barnes RF, Raskind MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and S desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:411-422.
129. Breier A, Wolkowitz OM, Roy A, Potter WZ, Pickar D. Plasma norepinephrine in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1467-1470.
130. Castellani S, Ziegler MG, van Kammen DP, Alexander PE, Siris SG, Lake CR. Plasma norepinephrine and dopamine-beta-hydroxylase activity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1145-1149.
131. Walsh BT, Giardina EG, Sloan RP, Greenhill L, Goldfein J. Effects of desipramine on autonomic control of the heart. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:191-197.
132. Wilens TE, Biederman J, Baidessarini R], Geller B, Schleifer D, Spencer TJ, Birmaher B, Goldblatt A. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1491-1501.
133. Brum G, Osterrieder W, Trautwein W. Beta-adrenergic increase in the calcium conductance of cardiac myocytes studied with the patch clamp. *Pflugers Arch* 1984;401:111-118
134. Perchenet L, Hinde AK, Patel KC, Hancox JC, Levi AJ. Stimulation of Na/Ca exchange by the beta-adrenergic/protein kinase A pathway in guinea-pig ventricular myocytes at 37 degrees C. *Pflügers Arch* 2000;439:822-828.
135. Wu JY, Lipsius SL. Effects of extracellular Mg^{2+} on T- and L-type Ca^{2+} currents in single atrial myocytes. *Am J Physiol* 1990;259: / H1842-III850.

136. Arsenian MA Magnesium and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1993;35:271-310
137. Boyett MR Kirby MS, Orchard CH, Roberts A. The negative inotropic effect of acetylcholine on ferret ventricular myocardium, *J Physiol* 1988;404:613-635.
138. Zaza A, Malfatto G, Schwartz PJ. Sympathetic modulation of the relation between ventricular repolarization and cycle length. *Circ Res* 1991;68:1191-1203
139. Roden DM . Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22. Excellent review of acquired LQTS. [PubMed]
140. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation*. 1997;96:2778-81. [PobMed]
141. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying druginduced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000; 11:691-6. [PubMed]
142. Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. A llelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation*. 2002;105:1943-8. [PubMed]
143. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med*. 2006;259:59-69. [PubMed]
144. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell*. 1999;97:175-87. [PubMed]
145. Splawski I, Timothy KW, Tateyama M, et al. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science*. 2002;297:1333-6. [PubMed]
146. Pollevick GD, Oliva A, Viskin S, et al. Genetic predisposition to post-myocardial infarction long QT intervals and Torsade se pointes (abstract) *Heart Rhythm* 2007;4:S121
147. Crotti L, Lundquist AL, Insolia R, et al. KCNH2-K897T is a genetic modifier of latent congenital long =-QT syndrome. *Circulation* 2005;112:1251-8 [PubMed]

148. Anson BD, Ackerman MJ, Tester DJ, et al. Molecular and functional characterization of common polymorphisms in HERG (KCNH2) potassium channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H2434-41
149. Paanonen KJ, Chapman H, Laitinen PJ, et al. Functional characterization of common amino acid 897 polymorphism of the cardiac potassium channel KCNH2 (HERG) *Cardiovasc Res*. 2003;59:63-11
150. *Toxicol Rev*. 2005;24:205-214
151. Lee MY, Kim SJ, Kim JS, Kang HS. Imipramine-induced cardiac depression is responsible for the increase in intracellular magnesium and activation of ERK 1/2 in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:303-310
152. Waring WS, Rhee JY, Bateman DN, Leggett GE, Jamie H. Impaired heart rate variability and altered cardiac sympathovagal balance after antidepressant overdose. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1037-1041
153. Yang YC, Huang CS, Kuo CC. Lidocaine, carbamazepine, and imipramine have partially overlapping binding sites and additive inhibitory effect on neuronal Na⁺ channels. *Anesthesiology*. 2010;113:160-174
154. Bradberry SM, Thanacoody HK, Watt BE, Thomas SH, Vale JA. Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning: role of sodium bicarbonate. *Toxicol Rev*. 2005;24:195-204
155. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Walsh BT, Woodring S, Bigger JT. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:273-275
156. Glassman AH, Preud'homme X. A Review of the cardiovascular effects
157. Linder AE, Diaz J, Ni W, Szasz T, Burnett R, Watts SW. Vascular reactivity, 5-HT uptake, and blood pressure in the serotonin transporter knockout rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H1745-H1752
158. Medicines and Healthcare products Regulatory Authority. Citalopram and escitalopram: QT interval prolongation: New maximum daily dose restrictions (including in elderly patients), contraindications, and warnings. Available

from: www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON137769. Accessed July 27,2012

159. Food and drug administration. FDA Drug Safety Communication: revised recommendation for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. Available from: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm297391. Accessed July 27,2012.

160. Yilmaz Z, Ceschi A, Rauber-Luthy C, et al escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. Clin Toxicol. 2010;48:207-212

161. Waring WS, Gray JA Graham A. Predictive factors for generalized seizures after deliberate citalopram overdose. Br J Clin Pharmacol . 2008;66:861-865

162. Woolf AD, Erdman AR et al. TCA poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management clin. Toxicol 2007;45:203-233.

163. O' Shea B, Antidepressant cardiotoxicity. Ir Med J 1985;78:22-24.

164. Akhondzadeh S, Faraji H et al. Double blind comparison of fluoxetine-nortriptyline in treatment of moderate to severe major depression. J. Clin. Pharm and Therapeutics 2003;28:379-384.

165. Oosterheld J. TCA cardiotoxicity: the latest. J. Am. Acad child Adolesc Psychiatry 1996;35:701-702.

166. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT Jr. The safety of TCA in cardiac patients: risk/benefit reconsidered. JAMA 1993;269:2673-2675.

167. Leonard BE. Pharmacological differences of SSRI, and possible clinical relevance, Drugs 1992;43:3-9.

168. Hetrick S, Merry S et al. SSRIs for depressive disorders in children and adolescents Cahrane Database Syst. Rev. 2007;18:CD 004851.

169. Green B. Focus on paroxetine. Curr Med Res Opin 2003;19:13-21.

170. Richelson E. Pharmacology of antidepressants-characteristic of the ideal drug. Mayo Clin. Proceed 1994;69:1069-1081.

171. Pacher P, Ugras Z. et al. Review of cardio-vascular effects of fluoxetine, a SSRI, compared to TCA. Curr Med Chem 1998;5:381-390.

172. Rudolph RL, Derivan AT. The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16:54S—59S.
173. Ferini-Strambi L, Manconi M, Castronovo V, Riva L, Bianchi A. Effects of reboxetine on sleep and nocturnal cardiac autonomic activity in patients with dysthymia. *J Psychopharmacol*. 2004; 18:417-422
174. Chalon SA, Granier LA, Vandenhende FR, et al. Duloxetine increases serotonin and norepinephrine availability in healthy subjects: a double-blind controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1685-1693.
175. Khalifa M, Daleau P, Turgeon J. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291:280-284.
176. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:192-197.
177. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22:129-133.
178. Hamer M, David Batty G, Seldenrijk A, Kivimäki M. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J* 2011;32:437-442,
179. Wimbiscus M, Kostenko U, Malone D. MAO inhibitors: risks, benefits, and lore. *Cleve Clin J Med* 2010;77:859-882.
180. Downes MA, Whyte IM, Isbister GK. QTc abnormalities in deliberate self-poisoning with moclobemide. *Intern Med J* 2005;35:388-321
181. Riederer P, Lachenmayer L, Laux G. Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr Med Chem*. 2004; 11:2033-2043.
182. Lavin MR, Mendelovvilz A, Kronig MH. Spontaneous hypertensive reactions with monoamine oxidase inhibitors. *Biol Psychiatry* 1993;34:146-151.

183. Lader M, Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs* 2007;67:1657-1663.
184. Pinder RM. Designing a new generation of antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1997;391:7-13.
185. Davison ET. Amitriptyline-induced torsade de pointes. Successful therapy with atrial pacing. *J Electrocardiol.* 1985; 18:299-301.
186. Alter P, Tontsch D, Grimm W. Doxepin-induced torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med.* 2001; 135:384—385.
187. van Noord C, Straus S, Sturkenboom M et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:9-15.
188. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3:479-498. Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics.* 2004 4V 371-377.
189. Dorsey ST, Biblo LA. Prolonged QT interval and torsades de pointes caused by the combination of fluconazole and amitriptyline. *Am J Emerg Med.* 2000; 18:227-229.
190. Robinson DS, Nies A, Corcella J, Cooper TB, Spencer C, Keefover R. Cardiovascular effects of phenelzine and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 1982;43:8-15.
191. Studenik C, Lemmens-Gruber R, Heistnwher P. Proarrhythmic effect, of antidepressants and neuroleptic drugs on isolated, spontaneously beating guinea-pig Purkinje fibers. *Eur J Pharm Sci.* 1999;7:113-118
192. Jeon SH, Jackal J, Lee SH, et al. Effects of nortriptyline on QT prolongation: a safety pharmacology study. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30:1649-1656.
193. Jo SH, Hong HK, Chong SH, Won KH, Jung SJ, Choe H. Clomipramine block of the HERG K⁺ channel: accessibility to F656 and Y652. *Eur J pharmacol.* 2008; 592:19-25

194. JO. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases Br J Clin Pharmacol. 2007;64:192-197.
195. y. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. Hum Psychopharmacol. 2007;22:129-133.
196. Brugada Syndrome precipitated by a TCA. BJW Chow, M. Gollob, D. Birnie. Doi:101136/hrt.2004.049593.
197. Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. N Engl J Med. 2002;346:1591-2. [PubMed]
198. Babaliaros VC, Hurst JW. Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome: an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine. Clin Cardiol. 2002;25:395-8. [PubMed]
199. Akhtar M, Goldschlager NF. Brugada electrocardiographic pattern due to tricyclic antidepressant overdose. J Electrocardiol. 2006;39:336-9. [PubMed]
200. Bolognesi R, Tsialtas D, Vasini P, et al. Abnormal ventricular repolarization mimicking myocardial infarction after heterocyclic antidepressant overdose. Am J Cardiol. 1997;79:242-5. [PubMed]
201. C Bilgi, R Cambell. Can. Fam Physician 25:619-625,1997.
202. Astrom-Lilja C, Odeberg JM, Bkman E, Hagg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008; 17:587-592.
203. Tarabar AF, Hoffman RS, Nelson L. Citalopram overdose: late presentation of torsades de pointes (TdP) with cardiac arrest. J Med Toxicol. 2008;4:101-105.
204. Lherm T, Lottin E, Larbi D, Bray M, Legall C, Caen D. Torsade de pointes after poisoning with fluoxetine alone. Presse Med. 2000;29:306-307. French.
205. Mohammed R, Norton J, Gcraci SA, Newman DB, Koch CA. Prolonged QTc interval due to escitalopram overdose. J Miss State Med Assoc. 2010;51:350-353.

206. Baranchuk A, Simpson CS, Methot M, Gibson K, Strum D. Corrected QT interval prolongation after an overdose of escitalopram, morphine, oxycodone, zopiclone and benzodiazepines. *Can J Cardiol.* 2008;24: e38-e40. –
207. Fayssoil A. Issi J, Guerbaa M. Raynaud JC, Herogucille V Torsade de pointes induced by citalopram and amiodarone. *Ann Cardiol Angeiol.* 2011;60:165-168. French,
208. Blaschke D, Parwani AS, Huemer M, et al. Torsade de pointes during combined treatment with risperidone and citalopram. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40:294-295.
209. Digby G, Machaalany J, Malik P, et al. Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiol J.* 2010; 17:184-188.
210. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. Torsade de pointes episodes under treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43:279-281.
211. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl 1 Int.* 2011; 108:687-693.
212. Deshmukh A, Ulveling K, Alla V, Abuissa H. Airey K. Prolonged QTc interval and torsades de pointes induced by citalopram. *Tex Heart Inst.I.* \ 2012;39:68-70.
213. Kanjanauthai S, Kanluen T, Chareonthaitawee P. Citalopram induced torsade de pointes, a rare life threatening side effect, *Int J Cardiol.* -2008; 131 :e33-e34.
214. Tseng PT, LeeY, Lin YE. Lin PY. Low-dose escitalopram for 2 days associated with corrected QT interval prolongation in a middle-aged woman: a case report and literature review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012; 34:210 e13-e 15
215. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose. Geoffrey K. Isbister. *BJCP.* 67:5/572-576.
216. Howel, C Wilson, A.D. and Waring, W.S. (2007), cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *BJCP* 64:192-197. Doi:101111/j.1365-2125(2007).

217. Rajamani S, Eckhardt LL, Vadiviah CR et al. (2006), Drug induced LQTS: hERG⁺ channel block and disruption of norfluoxetine BJP 149:481-489,457-459.
218. Wible BA, Hawrylyuk P et al. (2005), HERG-Lite: a novel comprehensive high-throughput screen for drug-induced HERG risk. J Pharmacol. Toxicol Methods 52:136-145.
219. Prolonged QT in an infant of a fluoxetine treated mother. G Dubnov, R. Fogelman, P. Merlob Arch. Dis child (2005);90:972-973.
220. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U , De Ponti F. Drug –induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system (AERS). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18:512-518
221. Lo Vecchio F, Riley B, Pizon A, Brown M. Outcomes after isolated mirtazapine (Remeron) supratherapeutic ingestions. J Emerg Med. 2008;34:77-78
222. Waring WS, Good AM, Bateman DN, Lack of significant toxicity after mirtazapine overdose: a five –year review of cases admitted to a regional toxicology unit. Clin Toxicol. 2007;45:45-50
223. Krahn LE, Hanson CA ,Pileggi TS, Rumman TA Electroconvulsive therapy and cardiovascular complications in patients taking trazodone for insomnia. J Clin Psychiatry .2001;62:108-110.
224. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. BMS2013. 346:F288 DOI:10.1136.
225. W. Stephen Waring, Ann Graham et al. Evaluation of a QT nomogram for risk assessment after antidepressant overdose. British Journal of Clin Pharmacology DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.
226. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression. A quantitative review. Louis T. van Zyl, Tauuya Hasegawa, and Katsutaro Nagat. Biopsychosocial medicine (2008),2:12
227. Witchel HJ, Hancox JC Familial And Acquired Long Qt Syndrome And The Cardiac Rapid Delayed Rectifier Potassium Current . Clin Exp Pharm Physiol 2000;27:753-766

228. Glassman AH. Cardiovascular Effects Of Tricyclic Antidepressants *Annu Rev Med* 1998;35:503-511
229. Parkinson A. An Overview Of Current Cytochrome P450 Technology For Assessing The Safety And Efficacy Of New Materials. *Toxicol Pathol* 1996;24:48-57
230. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J, Wright CE, Harmatz JS, Shader RI. In Vitro Approaches To Predicting Drug Interaction In Vivo. *Biochem Pharmacol* 1988;55:113-122
231. Taylor D. Selective serotonin Reuptake Inhibitors And Tricyclic antidepressants in combination . interactions and therapeutic uses. *Br J Psychiatry* 1995;167:575-580
232. Shin JG, Kane K, Flockhart DA. Potent Inhibition of CYP2D6 By haloperidol metabolites :inhibitionby reduced haloperidol.. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:81-86
233. Greenblatt DJ , von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI. Human cytochromes and some newer antidepressants: kinetics, metabolism, and drug interactions . *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:23S-35S
234. Westermeyer J. Fluoxetine-induced tricyclic toxicity: extent and duration. *J Clin Pharmacol* 1991;31:338-392
235. Walley T, Pirmohamed M, Proudlove C, Maxwell D. Interaction of metoprolol and fluoxetine. *Lancet* 1993;341:967-968
236. Lin K, Poland RE , Ethnicity, culture and psychopharmacology. In: Bloom FE , Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology : the fourth generation of progress* . New York: Raven Press 1995:1907-17
237. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI. Metabolism of drugs by cytochrome P450 3A isoforms . implications for drug interactions in psychopharmacology. *Clin Pharmacokinet* 1995;29: suppl 1:33-44
238. Preskorn SH , Alderman J, Chung M, Harrison W, Messig M, Harris S. Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:90-98

239. Harvey AT, Preskorn SH. Interactions of serotonin reuptake inhibitors with tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:783-785
240. Branch RA, Adedoyin A, Frye FR, Wilson JW, Romkes M. In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:401-411
241. Kroemer HK, Mikus G, Kronbach T, Meyer UA, Eichelbaum M. In Vitro characterization of the human cytochrome P450 involved in polymorphic oxidation of propafenone. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:28-33
242. Katz MR. Raised serum levels of desipramine with the antiarrhythmic propafenone. *J Clin Psychiatry* 1991;52:432-433
243. Benfield P, Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986;32:313-334
244. Thomson AH, McGovern EM, Bennie P, Caldwell C, Smith P. Interaction Between fluvoxamine and theophylline. *Pharmaceut J* 1992;1:137
245. Fritze J, Unsang B, Lanczik M. Interaction between carbamazepine and fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:583-584
246. Greenblatt DJ, Preskorn SH, Cotreau MM, Horst WD, Harmatz JS. Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:479-486
247. Antifungal agents and by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: relation to pharmacokinetic Interaction in vivo. *J Clin psychopharmacol* 1996;16:104-112
248. Gram L, Resiby N, Ibsen I, Nagy A, Dencker SJ, Bech P, Petersen GO, Christiansen J. Plasma levels and antidepressive effect of imipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:318-324
249. Bannister SJ, Houser VP, Hulse JD, Kisicki JC, Rasmussen JG. Evaluation of the potential for interactions of paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin and digoxin. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989;350:102-106

250. Apseloff G, Wilner KD, Gerber N, Tremaine LM. Effect of sertraline on protein binding of warfarin. Clin pharmacokinetic 1997;32:suppl 1:37-42
251. QT Drug Lists By Risk Groups. Available from [url:www.torsades.org/medical-pros/drug-lists.htm](http://www.torsades.org/medical-pros/drug-lists.htm)
252. Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation and torsade de pointes. Psychosomatics 2004;45:371-7

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

INa: γρήγορο ρεύμα Na^+

I_{Ca}(L): Λτύπος ρεύμα Ca^{++}

I_{Kr}: ρεύμα ταχέως επιβραδυναμικής επανορθωτή ρεύματος K^+

I_{Ks}: χρονοεξαρτώμενο ρεύμα K^+

I_{to}: παρδικό εξωτερικό ρεύματα K^+

HERG: human ether a go-go related gene

ECG: ηλεκτροκαρδιογράφημα

TdP: torsades de points

AP: δυναμικό ενεργειας

APD: παράταση δυναμικής ενεργειας

SSRIs: αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονινης

SNRIs: αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονινης- νοραδρεναλίνης

SnaRIs: αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης

TCAs: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

LQTS: σύνδρομο μακρού QT

QTc: διορθωμένο QT