Citalopram a prodloužený QT interval

Štefan Alušík¹, Zoltán Paluch²

¹Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

²Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha

Souhrn

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (U.S. Food and Drug Administration – FDA) vydal v letech 2011–2012 varování o vlivu citalopramu na QT interval a omezil jeho dávkování. Od té doby byly publikovány další práce pojednávající o tomto problému. Autory zajímalo, zda přinesly nové poznatky, které by mohly změnit, resp. upřesnit FDA vydaná doporučení. Po analýze nejvýznamnějších studií autoři konstatují, že i práce publikované v posledních 5 letech potvrdily, že citalopram nejvíce prodlužuje QT interval z celé skupiny SSRI přípravků. Zatímco u mladých a jinak zdravých jedinců je prodloužení QT intervalu malé a léčba citalopramem relativně bezpečná, u starších polymorbidních pacientů s polymedikací mohou i současné doporučené dávky vést k významnému prodloužení QT intervalu. Proto rozhodnutí o léčbě bude záviset na stupni rizika u každého individuálního pacienta. Podle posledních údajů není citalopram účinnější než ostatní přípravky ze skupiny SSRI. Proto očekáváme, že zejména u starších pacientů bude mít léčba citalopramem postupně klesající trend.

Klíčová slova: citalopram – escitalopram – QT interval – SSRI

Citalopram and QT prolongation

Summary

In 2011/2012, the US Food and Drug Administration issued a warning about the effect of citalopram on the QT interval and decreased its dosing. Further studies addressing this issue have been published since then. The authors were interested to know whether or not the studies have furnished new information that could modify or further specify the FDA-issued recommendations. After analyzing the most relevant studies, the authors concluded that even papers published within the last 5 years confirmed that, of the SSRI class of drugs, citalopram prolongs the QT interval most significantly. While the QT interval prolongation in young and otherwise healthy individuals is small and treatment with citalopram relatively safe, in elderly comorbid patients with polypharmacy, use of even currently recommended doses may result in significant QT interval prolongation. Hence, the decision about future therapy will depend on the degree of risk of each individual patient. Judging by the most recent data, citalopram is not more effective compared with the other SSRIs. As a result, therapy with citalopram will presumably show a declining trend, particularly in elderly patients.

Key words: citalopram – escitalopram – QT interval – SSRI

Úvod

Pro současného pacienta interního oddělení je charakteristická polymorbidita a polymedikace. U těchto pacientů bývá poměrně vysoká prevalence deprese [1] a lékem první volby je citalopram. V letech 2011 a 2012 Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (U.S. Food and Drug Administration – FDA) vydal stanovisko k účinku citalopramu a escitalopramu na prodloužování QT intervalu (tab) a omezil jejich dávkování [2,3], k čemuž následně přistoupili regulátoři ostatních zemí. Od té doby bylo publikováno několik epidemiologických studií, data z farmakovigilančního sledování, výsledky pozorování malých souborů pacientů i kazuistických sdělení. Zaujímal nás, zda nové poznatky získané po roce 2012 mohou ovliv-

nit, resp. upřesnit tato doporučení, která u odborné veřejnosti nebyla přijímána úplně jednoznačně [4–6].

Po zadání hesla „citalopram and QT prolongation“ v databázi PUBMED jsme zjistili jen 52 záznamů za období 1. 1. 2012–1. 5. 2017. Po vyloučení experimentálních prací, kazuistik a malých souborů pacientů, přehledových prací a intoxikací, zůstalo 12 epidemiologických studií, kterým jsme se věnovali podrobněji.

Farmakologické a kardiologické minimum

Citalopram patří mezi nejpoužívanější léčiva v léčbě deprese. Patří do skupiny tzv. selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI). Citalopram je racemická směs

(50/50) dvou izomerů: S-citalopramu a R-citalopramu. S-enantiomer se nazývá escitalopram. Efekt inhibice zpětného vychytávání serotoninu je primárně vázán na S-citalopram a S-demetylcitalopram a jejich účinek je 167krát, resp. 6,6krát větší v porovnání s R-enantiomery [7]. Hlavní enzymy, které se uplatňují na demetylaci citalopramu v játrech, jsou CYP2C19, CYP 3A4 a CYP 2D6. Hlavními metabolity jsou demetylcitalopram (DCT) a di-demetylcitalopram (DDCT). Zhruba 12–23 % neporušeného citalopramu se vyloučí močí a asi 10 % stolicí [8].

Již v předklinickém jednoročném sledování dlouhodobějšího účinku citalopramu u 10 psů (plemena bígl) v perorální dávce 8 mg/kg/den, náhle zemřelo 5 psů mezi 17. a 31. týdnem. Naproti tomu žádná náhlá smrt nebyla pozorována u krys (dávka až 120 mg/kg/den). Přitom koncentrace CT, DCT a DDCT v plazmě v dávce 8 mg/kg/den byly u nich podobné jako u psů. V následných pokusech s i.v. aplikací citalopramu bylo zjištěno, že DDCT dosahovalo u psů extrémních hodnot: 810–3 250 nM, což je 39–155krát vyšší než u lidí při podávání 60 mg citalopramu v rovnovážném stavu. U lidí dosahují hodnoty DDCT jen asi 10 % plazmatických koncentrací citalopramu a zřídka převyšují 70 nM [9,10].

QT interval na povrchovém EKG zahrnuje depolarizaci i repolarizaci obou srdečních komor. Zatímco depolarizace trvá krátce a je podmíněna zejména rychlým vstupem sodíkových iontů do buněk, repolarizace je mnohem delší a je podmíněna zejména přesunem draslíkových iontů ven z buněk (graf).

Srdeční repolarizace je komplexní proces. V současnosti rozeznáváme více než 10 různých typů K^+ proudů a více než 20 typů K^+ iontových kanálů, které se na repolarizaci podílejí. Za hlavní zdroj repolarizačního proudu (IKs) je pokládán IKs kanál. Je složen z podjednotky α (kódovaná genem *KCNQ1*) a podjednotky β (je kódovaná genem *KCNE1*), jako i intercelulárních proteinů kontrolujících fosforylaci celého komplexu [11]. Naproti tomu α podjednotku iontového kanálu vedoucího proud IKr kóduje gen *KCNH2* [12,13]. Oba kanály a jimi generované proudy jsou pro srdeční repolarizaci rozhodující. Mutace uvedených genů mohou výrazně ovlivňovat funkci iontových kanálů a výrazně prodloužovat QT interval. Podrobnosti najdeme v článku publikovaném v tomto časopise nedávno [14]. Citalopram ovlivňuje zejména kaliové kanály srdečních buněk a prodloužuje fázi 3 akčního po-

tenciálu [15]. QT interval se mění se srdeční frekvencí – prodloužuje se při zpomalování a zkracuje při zvyšování srdeční frekvence. Ke korekci QT intervalu podle srdeční frekvence (QTc) se používají různé vzorce, kterých je dnes více než 20 a jsou většinou pojmenovány podle hlavních autorů – Bazett [16], Fridericia [17], Hodges [18], Dmitrenko [19], Rautaharju [20], výjimkou je Framinghamská formule podle stejnojmenné studie [21]. Žádný z korekčních vzorců není ideální a při nesprávném použití nesou s sebou riziko velké chyby. Prodloužený QT interval může vést ke vzniku polymorfní komorové tachykardie nazvané „torsades de pointes“ (TdP) [22], která typicky vyvolává synkopu, nebo může progredovat do komorové fibrilace a způsobit náhlou srdeční smrt. Za normální hodnoty QTc pokládáme 350–450 ms u mužů a 360–460 ms u žen [23]. Hodnota > 500 ms představuje pro pacienta vysoké riziko vzniku TdP. Určení konce QT intervalu může být někdy obtížné a představuje problém i pro zkušeného kardiologa. O úskalích měření QT intervalu odkazujeme na specializovanou literaturu [24]. Podle údajů ze švédské farmakovigilační databáze je citalopram na 3. místě jako příčina léky vyvolané TdP [25].

Epidemiologické studie

V Holandsku byla publikována studie, která byla částí tzv. Rotterdamské studie z období let 1991–2012. Zahrnovala celkem 12 589 pacientů s 26 620 EKG záznamů [26]. Při jejich analýze byla známa užívaná léčba. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) užívalo 436 pacientů. Jejich QT interval byl porovnáván s ostatními pacienty neužívajícími SSRI. QTc interval v celé skupině pacientů užívajících SSRI se v průměru prodloužil jen o 2,9 ms. Největší prodloužení QTc

Graf. EKG a komorový akční potenciál s vyznačením jednotlivých fází a označení hlavních iontových proudů, které se v jednotlivých fázích uplatňují

Tab. Prodloužení QTc intervalu ve vztahu k dávce; analýza FDA (2011). Upraveno podle [2]

dávka citalopramu (mg; 90% CI)	prodloužení QT intervalu (ms)	rozmezí
20 mg/den	8,5	6,2–10,8
40 mg/den*	12,6	10,9–14,3
60 mg/den	18,5	16,0–21,0

*odhad na základě vztahu mezi koncentrací citalopramu v krvi a QT intervalem

CI – konfidenční interval QT interval – vzdálenost mezi kmitem Q a koncem vlny T

intervalu bylo zaznamenáno u pacientů užívajících citalopram – 12,8 ms. Escitalopram užívalo jen 5 pacientů a výsledky nebyly pro malý počet hodnotitelné.

V USA byla provedena studie, v níž byly zpracovány údaje z elektronických databází z Bostonu za období let 1990–2011 [27]. Autoři zpracovali údaje od 38 397 pacientů, kteří užívali antidepresiva nebo metadon a měli provedený EKG záznam v požadovaném intervalu 14–90 dnů po zahájení léčby (citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin nebo metadon). Metadon je opioid, který také prodlužuje QT interval. Statisticky významné prodloužení QTc intervalu bylo zaznamenáno u citalopramu a escitalopramu. Autoři zaznamenali také prodloužení QTc intervalu při zvýšení dávky citalopramu z 10 na 20 mg (průměr 7,8 ms) a z 20 na 40 mg (průměr 10,3 ms).

Některé studie se zaměřily na sledování komorových arytmií při léčbě antidepresivy. Dánská studie zahrnovala 19 110 pacientů se srdeční zástavou v letech 2001–2007 [28]. Autoři sledovali, zda byli léčeni antidepresivy (90–60 dní a 120–90 dní před příhodou), a to tricyklickými antidepresivy (zejména nortriptylin) a SSRI. Více než polovinu všech antidepresiv zastupoval citalopram (50,8 %). Riziko srdeční zástavy se zvyšovalo u léčených nortriptylinem a citalopramem. U ostatních SSRI přípravků nebylo riziko zvýšené, ale počty léčených pacientů byly velmi malé.

V USA provedli studii u dětí a mladistvých do 18 let věku, kteří užívali SSRI. Po dobu 12 měsíců od zahájení léčby sledovali výskyt komorových arytmií, náhlou srdeční zástavu nebo náhlou smrt z kardiálních příčin [29]. Údaje získali z databází pojišťoven za období let 1997–2009. Identifikovali celkem 113 714 jedinců, kteří užívali SSRI, což představovalo 40 639 osoboroků expozice na SSRI. Autoři zaznamenali jen 40 sledovaných příhod, nejvíce při léčbě escitalopramem (19,5 na 10 000 osoboroků) a citalopramem (15,5/10 000 osoboroků). Nejnižší výskyt byl zaznamenán při léčbě fluoxetinem (4,2/10 000 osoboroků).

Také další retrospektivní studie provedená u dětí a mladistvých nezjistila významnější prodloužení QTc intervalu při léčbě jednotlivými antidepresivy [30]. Nejdelší průměrný QTc interval měla skupina léčená citalopramem (436 ms). U žádného z účastníků studie nebyla zdokumentována komorová arytmie. Autoři konstatují, že většina antidepresiv v používaných dávkách pro děti nezpůsobuje prodloužení QTc intervalu.

Naproti tomu multicentrická studie z USA, která sledovala QT interval u pacientů s Alzheimerovou nemocí léčených citalopramem pro agitovanost, zjistila významné prodloužení QT intervalu za 3 týdny po nasazení léčby citalopramem. Průměrně se QT interval prodloužil o 18,1 ms a u 7 pacientů dokonce o 30 ms [31].

Nedávno publikovaná britská studie [32] sledovala výskyt kardiovaskulárních příhod (srdeční infarkt, mozková příhoda nebo tranzitorní ischemie a arytmie) u pacientů ve věku 20–64 let léčených pro depresi. Údaje byly získány z databáze praktických lékařů.

Pacienti, kteří už měli některou ze sledovaných příhod v anamnéze, byli ze studie vyloučeni. Nejčastěji používanými léky byly citalopram (31,5 %), fluoxetin (23,9 %) a amitriptylin (7,3 %). Autoři neprokázali zvýšené kardiovaskulární riziko uvedené léčby. Studie byla značně kritizována, především komorové arytmie nebyly odlišeny od ostatních arytmií a výsledky nemohly hodnotit riziko torsades de pointes nebo náhlé srdeční smrti. Taktéž byla provedena v populaci s nízkým kardiovaskulárním rizikem.

V roce 2014 publikovala americká skupina metaanalýzu 16 klinických studií zahrnujících celkem 4 292 pacientů [33]. Autoři sledovali QT interval před a po zahájení léčby antidepresivy ze skupiny SSRI. SSRI statisticky významně prodlužovaly QTc interval (+ 6,10 ms) v porovnání s placebem, ale méně než tricyklická antidepresiva (+ 7,05 ms). Citalopram způsoboval významně větší prodloužení než sertralin, paroxetin a fluoxamin.

V Kanadě provedli retrospektivní kohortovou studii u starších pacientů (průměrný věk 76 let), ve které sledovali riziko komorových arytmií ve vztahu k léčbě citalopramem a escitalopramem v porovnání se sertralinem a paroxetinem [34]. Pacienti léčení citalopramem měli vyšší riziko hospitalizace pro komorovou arytmii i vyšší riziko mortality.

V italské studii bylo vyšetřeno celkem 2 411 psychiatricky neselektovaných pacientů, u kterých se vyšetřoval nejen QTc interval, ale i jiné faktory, které by mohly ovlivňovat QTc interval [35]. Prodloužený QT interval > 450 ms mělo 14,7 % mužů a 18,6 % žen, > 500 ms 1,26 % mužů a 1,01 % žen. S prodloužováním QTc intervalu pozitivně korelovaly další faktory, jako např. věk, ženské pohlaví, užívání alkoholu nebo dalších návykových látek, kardiovaskulární choroby, kardiovaskulární medikace, antipsychotická polymedikace atd. U pacientů léčených antidepresivy s prodloužováním QTc intervalu pozitivně korelovalo užívání citalopramu, jeho dávka a užívání haloperidolu současně s antidepresivní léčbou. Autoři konstatují, že nález korelace antipsychotické polymedikace a prodlouženého QTc intervalu podporuje současné doporučené postupy, které nabádají vyhnout se v léčbě současnému použití dvou a více antipsychotik. Také nález pozitivní korelace mezi užíváním citalopramu a prodloužováním QTc intervalu podporuje potřebu rutinního monitorování QTc intervalu.

Rizikové faktory: stáří, polymorbidita, polymedikace

Po varování FDA z let 2011/12 potvrdily i další práce, že z celé skupiny přípravků SSRI nejvíce QTc interval prodlužuje citalopram/escitalopram. I když je toto prodloužení při současném omezení dávek poměrně malé a někteří autoři se domnívají, že je klinicky bezvýznamné [26], některé skupiny pacientů mohou být ohroženy i při tomto dávkování. K rizikovým skupinám patří pacienti se srdečním onemocněním (nízká ejekční frakce, hypertrofie levé komory, ischemie myokardu), s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu, pacienti

s porušenou renální funkcí, s poruchami metabolismu elektrolytů (hypokalemie, hypokalcemie, hypomagnezémie), s polymedikací a také staří pacienti. Schopnost prodlužovat QT interval mají také některé současně užívané léky, a to na podkladě farmakodynamického nebo farmakokinetického typu interakce [36,37]. Jde o léky z různých lékových skupin, např. antiarytmika (amiodaron, sotalol), antibiotika (klaritromycin, azitromycin, fluorochinolony), antipsychotika a antidepresiva (haloperidol, droperidol, tricyklická antidepresiva a jiné), některá antihistaminika a antimykotika atd. Příkladem farmakokinetické interakce jsou např. současně užívané inhibitory protonové pumpy (PPI). Omeprazol zvyšoval koncentrace citalopramu a escitalopramu o 35,3 %, resp. 93,9 % a ezomeprazol o 32,8 %, resp. 81,8 %. Autoři uzavírají, že pokud jsou PPI užívány v kombinaci s escitalopramem, je nutno dávku redukovat na polovinu [38]. V našem souboru z geriatrického oddělení užívalo PPI inhibitory 70 % pacientů a koncentrace citalopramu se u nich pohybovaly vysoko nad terapeutickým rozmezím [39]. Podle analýzy údajů z geriatrické databáze v Bavorsku téměř 60 % pacientů užívalo aspoň 1 lék prodlužující QT interval, 2 nebo více léků prodlužujících QT interval užívalo 22 % geriatrických pacientů [40]. Při analýze léčby v souboru pacientů s Parkinsonovou nemocí užívalo 1 a více léků prodlužujících QT interval 34,7 % pacientů, nejčastěji domperidon a citalopram/escitalopram. Současné srdeční onemocnění mělo 20 % pacientů [41]. Kromě toho citalopram má i další nežádoucí účinky [42,43] a současně nemá lepší účinnost než ostatní přípravky ze skupiny SSRI [44]. Proto se domníváme, že omezení dávek citalopramu/escitalopramu bylo na místě zejména u starých pacientů. Někteří experti se dokonce domnívají, že není důvod tyto preparáty dále používat [45]. My tak radikální stanovisko nesdílíme a bude záviset na vyhodnocení rizika u individuálního pacienta. U pacientů se zvýšeným rizikem bychom měli zvolit jinou alternativu než citalopram [46]. Vzhledem k tomu, že antidepresivní účinek je vázán na S-enantiomer (dostupný jako escitalopram), ale QT prodlužují citalopram i escitalopram, někteří autoři doporučují, aby se v léčbě používal jen escitalopram [47,48].

Závěr

Ze skupiny SSRI prodlužují nejvíce QT interval citalopram a escitalopram, přičemž jejich terapeutický efekt není vyšší než u ostatních přípravků. U pacientů se zvýšeným rizikem bychom se měli jejich použití vyhnout. Předpokládáme, že použití citalopramu a escitalopramu, zejména u starých a polymorbidních pacientů, bude mít postupně klesající tendenci.

Literatura

1. Rentsch D, Dumont P, Borgacci S et al. Prevalence and treatment of depression in a hospital department of internal medicine. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29(1): 25–31.
2. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). Do-

stupné z WWW: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm>>.

3. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm>>.
4. Gerlach LB, Kales HC, Maust DT et al. Unintended consequences of adjusting citalopram prescriptions following the 2011 FDA warning. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 25(4):407–414. Dostupné z WWW: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2016.11.010>>.
5. Friesen K, Budgen SC. The effectiveness and limitations of regulatory warnings for the safe prescribing of citalopram. *Drug Health Patient Saf* 2015; 7: 139–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/DHPS.S91046>>.
6. Austin J, Yi K, Agius Met al. The impact of guidance on citalopram's effects on the period on the practice of clinicians. *Psychiatr Danub* 2014; 26(Suppl 1): S226–S230.
7. Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J et al. The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)-enantiomer. *J Neural Transm Gen Sect* 1992; 88(2): 157–160.
8. Baumann P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(Suppl 1): 5–11.
9. Informace dostupné z WWW: <<https://www.drugs.com/pro/citalopram-tablets.html-experiment>>.
10. Celexa (citalopram hydrobromide). Dostupné z WWW: <<https://www.drugs.com/pro/celexa.html>>.
11. Osteen JD, Sampson KJ, Kass RS. The cardiac IKs channel, complex indeed. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(44): 18751–18752. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1014150107>>.
12. Hancox JC, McPate MJ, El Harchi A et al. The hERG potassium channel and hERG screening for drug-induced torsades de pointes. *Pharmacol Ther* 2008; 119(2): 118–132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.009>>.
13. Guo J, Wang T, Yang T et al. Interaction between the cardiac rapidly (IKr) and slowly (IKs) activating delayed rectifier potassium channels revealed by low K⁺ – induced hERG endocytic degradation. *J Biol Chem* 2011; 286(40): 34664–34674. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.253351>>.
14. Šatková J, Bebarová M. Funkční význam hERG: od fyziologické role po cíl protinádorové terapie. *Vnitř Lék* 2017; 63(2): 114–123.
15. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3(5): 241–253. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2042098612454283>>.
16. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353–367.
17. Fridericia L. Die systolendauer in Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand* 1920; 53: 469–486.
18. Hodges M, Salerno D, Erlén D. Bazett's QT correction reviewed: evidence that linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 694.
19. Dmitrenko AA, Sides GD, Winters KJ et al. Electrocardiogram reference ranges derived from a standard clinical trial population. *Drug Inf J* 2005; 39(4): 395–405. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1177/009286150503900408>>.
20. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol* 2014; 174(3): 535–540. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.133>>.
21. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70(7): 797–801.
22. Dessertenne F. Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1966; 59(2): 263–272.
23. Viskin S. The QT interval: Too long, too short or just right. *Heart Rhythm* 2009; 6(5): 711–715. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.02.044>>.

24. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10(3): 287–294.
25. Aström-Lilja C, Odberg JM, Ekman E et al. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(6): 587–592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pds.1607>>.
26. Maljuric NM, Noordam R, Aarts N et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the QT interval in a real-life setting: the population – based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(4): 698–705. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12681>>.
27. Castro VM, Clements CC, Murphy SN et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013; 346:f288. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f288>>.
28. Weeke P, Jensen A, Folke F et al. Antidepressant use and risk of out-hospital cardiac arrest: A nationwide case-time-control study. *Clin Pharm Ther* 2012; 92(1): 72–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.368>>.
29. Czaja A, Valuck RJ, Anderson MD. Comparative safety of selective serotonin reuptake inhibitors among pediatric users with respect to adverse cardiac events. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(6): 607–614.
30. Uchida M, Spencer AE, Biederman J et al. A systematic evaluation of the QTc interval and antidepressant in youth: An electronic health record study. *J Dev Behav Pediatr* 2015; 36(6): 434–439. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/DBP.0000000000000188>>.
31. Drye LT, Spragg D, Devanand DP et al. Ad Research Group. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. *PLoS One* 2014; 9(6): e98426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098426>>.
32. Coupland C, Hill T, Morris R et al. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. *BMJ* 2016; 352: i1350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1350>>.
33. Beach SR, Kostic WJ, Celano CM et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(5): e441–e449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.13r08672>>.
34. Qirjazi E, McArthur E, Nash DM et al. Risk of ventricular arrhythmia with citalopram and escitalopram: A population-based study. *PLoS One* 2016; 11(8): e0160768. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160768>>.
35. Nosé M, Bighelli I, Castellazzi M et al. STAR NETWORK GROUP. Prevalence and correlates of QTc prolongation in Italian psychiatric care: cross-sectional multicentre study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016; 25(6): 532–540.
36. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. *Med praxi* 2014; 11(1): 34–39. Dostupné z WWW: <<https://www.medicinapropraxi.cz/magno/med/2014/mn1.php>>.
37. Wiśniovská B, Tylutky Z, Wyszogrodská G et al. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect-comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016; 17: 12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0053-1>>.
38. Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E et al. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram and sertraline. *Ther Drug Monit* 2015; 37(1): 90–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0000000000000101>>.
39. Richter T, Alusik S, Paluch Z et al. Suppressive effect of citalopram on plasma concentration of thromboxane B2. *Scand J Clin Lab Invest* 2015; 75(7): 615–620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/00365513.2015.1066848>>.
40. Schächtele S, Tümena T, Gasmann KG et al. Co-prescription of QT-interval prolonging drugs: An analysis in a large cohort of geriatric patients. *PLoS One* 2016; 11(5): 0155649. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155649>>.
41. Malek NM, Grosset KA, Stewart D et al. Prescription of drugs with potential adverse effects on cardiac conduction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19(6): 586–589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.02.004>>.
42. Richter T, Paluch Z, Alusik S. The non-antidepressant effect of citalopram: a clinician's perspective. *Neuroendocrinol Lett* 2014; 35(1): 7–12.
43. Alusik S, Kalatova D, Paluch Z. Serotonin syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2014; 35(4): 265–273.
44. Citalopram, escitalopram: no more effective than other SSRIs, but more toxic. *Prescrire Int* 2016; 25(170): 98.
45. Citalopram, escitalopram and QT prolongation. *Prescrire Int* 2016; 25(174): 209–211.
46. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother* 2013; 47(10): 1330–1341. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1060028013501994>>.
47. Keller DL. Prescribe escitalopram instead of citalopram. *Am J Med* 2013; 126(6): e21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.10.024>>.
48. Zhang Y, Baranchuk A, Hancox JC. Towards limiting QT interval prolongation and arrhythmia risk in citalopram use. *Cardiol J* 2014; 21(5): 454–457. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5603/CJ.2014.0076>>.

prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

✉ alusik@ipvz.cz

Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha
www.ipvz.cz

Doručeno do redakce 28. 6. 2017

Přijato po recenzi 17. 9. 2017