

Kalp hastalarında antidepresan ve antipsikotik tedavide ilaç seçimi ve dikkat edilmesi gereken özellikler

Antidepressant and antipsychotic treatment in patients with cardiac diseases: drug choice and issues to be considered

Dr. Serkan Çay, Dr. Şule Korkmaz

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Antidepresan ve antipsikotik ilaç kullanımı genellikle konunun uzmanı psikiyatri hekimleri dışındaki hekimler tarafından çok iyi bilinmemektedir. Hemen hemen her ilaçta olduğu gibi bu ilaçların da kardiyovasküler etkileri vardır. Kardiyak ve psikiyatrik hastalıkların birlikte bulunabileceği göz önüne alındığında konunun önemi artmaktadır. Bu derlemede, kalp hastalığı bulunan kişilerde antidepresan ve antipsikotik tedavinin yeri, güvenilirliği, yan etkileri ve tedavi seçimi son bilgiler ışığında irdelendi.

Anahtar sözcükler: Antidepresif ajan, trisiklik; antipsikotik ajan; anksiyete hastalıkları; kardiyovasküler hastalık; komorbidite; koroner hastalık; depresif bozukluk; serotonin geri alım inhibitörleri.

Psikolojik faktörler hastalıkların patogenezi, değerlendirilmesi ve tedavisinde önemli rol oynar. Duygu durum bozuklukları depresif bozukluk, bipolar bozukluk, tıbbi hastalık ve/veya maddelere bağlı depresyon olarak sınıflandırılabilir. (Metildopa ve rezperin, klonidin, guanetidin ve propranolol gibi antihipertansif ilaçlar da depresyona yol açabilir.)

Ruhsal rahatsızlıklarda sempatik sinir sistemi aktivasyonu artar, parasempatik (vagal) sinir sistemi aktivasyonu azalır. Akut ya da kronik mental stres, katekolaminlerde, kalp hızında, kan basıncında, koroner vazokonstriksiyon ve trombosit aktivitesinde artışları içeren fizyolojik yanıtlar oluşturur.^[1]

Bütün bu faktörler ateroskleroz, miyokard infarktüsü (Mİ), elektriksel dengesizliğe bağlı aritmiler, kalp nedenli ani ölüm ve kan basıncında ani artışlar ile sonuçlanabilir.^[1,2]

The use of antidepressant and antipsychotic drugs is not generally well-appreciated among physicians other than psychiatrists. Like almost all drugs, they are not devoid of cardiovascular effects. Since cardiac disorders and psychiatric diseases may well coexist, implications of this coexistence should be considered. In this article, the use of antidepressant and antipsychotic therapy is reviewed in patients with cardiac diseases in terms of role, safety, adverse effects, and treatment choice.

Key words: Antidepressive agents, tricyclic; antipsychotic agents; anxiety disorders; cardiovascular diseases; comorbidity; coronary disease; depressive disorder; serotonin uptake inhibitors.

Majör depresyonlu hastalarda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın aşırı aktivasyonu, beyin-omurilik sıvısında kortikotropin serbestleştirici faktörün (CRF) artışı, hipotalamik CRF nöronlarının, plazma ve idrar norepinefrin ve metabolitlerinin artışı söz konusudur.

Majör depresyon

Yüksek oranda görülen, fiziksel ve sosyal disfonksiyona neden olan mental bir hastalıktır. Bu hastalığın patofizyolojisi monoamin hipotezine dayanır. Bu hipotezde katekolaminler ve serotonin merkezi sinir sisteminde (özellikle beyinde) azalmıştır.

Genelde psikolojik stres, özellikle depresyon, kardiyovasküler hastalığa zemin oluşturur. Majör depresif hastalık, özellikle iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetersizliği bulunan olgularda da-

ha sıklığı.^[3,4] Depresyon kardiyovasküler hastalıkların seyrini ve prognozunu önemli derecede ve olumsuz etkiler; bu yüzden, kardiyak hastalıklar için önemli bir risk faktörü olabilir.^[5,6] Depresyonu bulunan kişilerde ölümcül olan ve olmayan iskemik kalp hastalığı olaylarının sıklığı daha fazla bulunmuştur. Konjestif kalp yetersizliği hastalarında depresyonun sıklığı %24-42'dir.^[7] Majör depresif bozukluğun koroner arter hastalığı bulunan olgulardaki sıklığı ise %15-23'tür.^[7-14] Majör depresyon ve kardiyovasküler hastalıkların birlikte bulunuşu tesadüfün ötesinde birbirleri ile olan etkileşimlerden kaynaklanır.^[15] Akut Mİ sonrası mortalitede, depresyon bağımsız bir risk faktörüdür.^[16] Miyokard infarktüsü sonrasında depresyon görülen hastalarda altı aylık mortalite, depresif olmayanlara göre artmış bulunmuştur.^[10]

Kalp hızı değişkenliğindeki (HRV) azalma mortalite artışının nedenlerinden biridir.^[17] Ciddi koroner arter hastalığı ya da kalp yetersizliği bulunan olgularda kalp hızı değişkenliği 24 saatlik Holter analizlerinde önemli derecede azalmış olarak bulunmuştur; bu da parasempatik aktivitenin azaldığını gösterir.^[18] Bu yüzden, akut Mİ sonrası azalmış HRV, mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.^[19]

Aritmiler de önde gelen ölüm nedenidir.^[10,20] Azalmış vagal, artmış sempatik tonus, depresif hastalarda ventrikül fibrilasyonu eşliğini düşürerek kardiyak aritmilere ve ani ölüme yol açabilir.^[21-25] Depresif hastalarda kalp nedenli ani ölüm sıklığı artar. Artmış QT değişkenliği de aritmilerde artışa yol açar; bu da sempatik tonustaki artışa bağlıdır.^[26-28]

Bunlardan başka, trombosit aktivitesindeki anormallikler de (artmış trombosit agregasyonu) mortalite nedenleri arasındadır.^[29,30] Trombositler, katekolaminler ve serotonin (5-HT) için reseptörler içerirler. Depresyonda olduğu gibi, katekolamin düzeylerindeki artış, akut koroner sendromu tetikleyen trombosit agregasyonuna yol açar. Trombositler ağırlaştığında, serotonin, β -tromboglobulin ve platelet faktör-4 (PF-4) gibi faktörler ile kemotaktik, mitojenik faktörleri serbestleştirirler. Diğer trombositleri stimüle ederler ve vazokonstriksiyona neden olurlar.^[30-32] Depresif hastalarda, serotonin taşıyıcı bölgelerinde azalma, 5-HT₂ reseptör bağlanma bölgelerinde artma^[33-35] ve intrasellüler serbest kalsiyum artışı^[36,37] gibi trombosit fonksiyonlarında bozukluklar görülebilir.

Akut koroner sendromlu hastalarda depresyon hastalığa bir karşı reaksiyon olabilir. Bu tür olguların yarısına yakını kendiliğinden düzelir.^[11,13,38-40]

Antidepresanlar

1. Trisiklik antidepresanlar (TCA): Norepinefrin ve serotoninin sinir uçlarından gerilimini bloke ederek etki gösterirler. Antikolinergik, antihistaminik, α -antiadrenerjik ve kinidin benzeri etkilere sahiptirler. Bu özellikleriyle TCA'lar, kalp hızı, ritim, elektriksel iletim, kan basıncı ve miyokard kontraktilesi üzerine etkilidirler.

Kalp hızı genellikle antikolinergik etkiyle 10-20 vuru/dak aralığında artar;^[41] bu artış da genellikle iyi tolere edilir. Bu ilaçlar, QTc aralığını uzatıp, QT değişkenliğini artırır. QT aralığındaki uzama aritmijenik etki gösterir. Bu aritmijenik etki, yüksek dozlarda ve koroner arter hastalığında daha belirgindir. Kalp hızı değişkenliğini azaltırlar.^[42,43] Dal bloku olan hastalarda ileti gecikmeleri olabilir.^[41] Kardiyak iletideki gecikmeler PR, QRS ve QT aralıklarında uzamalarla sonuçlanır. Bu yüzden, daha önce dal bloku olan hastalar dikkatle izlenmelidir.^[15] Genellikle ritim ve ileti kusurlarında [2/1 atriyoventriküler (AV) blok, hasta sinüs sendromu (HSS), dal bloku, uzamış QT] ve diğer antiaritmik ilaçlarla kullanılmazlar. Yüksek doz TCA *torsades de pointes*'e ve kalp nedenli ani ölüme yol açabilir.^[44,45] Kalp dokusundaki etkileri sınıf IA antiaritmiklere benzer.^[15,41] Bu etkileri ile iskemik kalp hastalığında kullanımları mortaliteyi artırabilir.^[46-49]

Ortostatik hipotansiyon (%20 oranında görülür), özellikle de yaşlılarda, konjestif yetersizlikte, volüm açığı olanlarda ve antihipertansif tedavi görenlerde önemlidir. Çünkü, düşmelere ve ciddi yaralanmalara yol açabilir.^[23,41] Ayrıca, TCA'lar dijital ilaçlarının renal klirensini, kinidin benzeri etki ile azaltırlar.

İmipraminin (TCA) sol ventrikül fonksiyonları üzerinde önemli etkileri olmasa da, hastalar ortostatik hipotansiyon yönünden takip edilmelidirler. Buna rağmen, özellikle ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventrikül fonksiyonlarını bozabilir.

Amitriptilin (TCA) depresif hastalarda HRV'yi önemli oranda azaltır.

Trisiklik antidepresanlar içinde ortostatik hipotansiyon etkisi en düşük olan nortriptilindir. Kalp yetersizlikli depresif hastalarda tedavi için güvenilir bir ajan olabilir. İletim defektli hastalarda imipramine göre daha güvenilir bir ajandır. Selektif serotonin gerilim inhibitörü (SSRI) olan paroksetine göre, majör depresyonu ve kardiyak hastalığı olanlarda kardiyak otonomik fonksiyonlar üzerinde daha güçlü vagolitik etkiye sahiptir.^[50] Altı hafta nortriptilin ile tedavi edilen iskemik kalp hastalığı ve

depresyonu olan olguların kalp hızları, paroksetinle tedavi edilenlere göre daha fazla bulunmuştur. Nortriptilin, paroksetine göre kalp hastalığı bulunan depresif olgularda daha fazla yan etkiye sahiptir.^[15]

2. *Bupropion*: Norepinefrin ve dopamin gerialımının zayıf bir inhibitörüdür. Bupropion ile kardiyak ileti, ejeksiyon fraksiyonu ya da kalp hızında önemli bir etki görülmemiştir. Bu ilaç, erken ventrikül depolarizasyonlarını %80 oranında baskılar.^[51] Aşırı dozlarda QTc'yi uzatabilir.^[52] Sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki ihmal edilebilir etkisi ve düşük oranda ortostatik hipotansiyon etkisiyle bupropion, kalp yetersizlikli depresif hastalarda imipramine göre daha güvenilirdir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarında artışlara neden olduğu için hipertansif hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

3. *Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI)*: Presinaptik sonlanmalarda serotoninin geri alınımını inhibe ederler. Daha az antikolinergik, noradrenergik, antihistaminik etkiye sahiptirler. Bu ilaçların kardiyovasküler yan etkilerinin çoğu, sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşimlerinden dolayıdır. Bu yüzden, özellikle warfarin gibi ilaçlarda dikkatli olunmalıdır.

Selektif serotonin gerialım inhibitörleri trombosit aktivasyonlarıyla etkileşebilirler. Majör depresyonlu hastalarda, trombositlerin yüzeyinde imipramin, paroksetin ve inositolü içeren çeşitli maddeler için bağlanma bölgeleri vardır.^[53-55] Ayrıca, depresif hastalarda monoamin oksidaz aktivitesi artmıştır. Trombositlerin serotonin alımında azalma ve serotonin reseptör ekspresyonunda artma da gözlenir.

Günümüze kadar SSRI'lar ile yapılan çalışmalar, bu ilaçların iskemik kalp hastalıklı depresif olgularda TCA'lara göre daha güvenli ve etkili bir kardiyovasküler profile sahip olduğunu göstermiştir. Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (paroksetin, fluoksetin, sertralin) HRV ve QT üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir. Antitrombosit aktivitelelerinden dolayı mortalitede azalmaya neden olabilirler. Bu ajanlar trombositlerde serotonin birikimine engel olurlar. Böylece, iskemik kalp hastalığı olan depresif kişilerde trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu normal düzeylere getirirler.

Paroksetin, özellikle kardiyak hastalarda kardiyoprotektif etkilere sahiptir. Diğer SSRI'lara göre, serotoninin geri alınımının inhibisyonunda 2-23 kat daha etkilidir.^[56] Trombosit faktör serilerini normalleştirir.^[32] Paroksetin ritim, iletim, kan basıncı, kalp

hızı ve HRV üzerinde önemli klinik etkilere sahip değildir.^[57] Trisiklik antidepresanlarla kıyaslandığında paroksetin muskarinik reseptörlere zayıf afinite gösterir.^[58] Bu ilaç, zayıf antimuskarinik etkileri nedeniyle Mİ'li hastalarda güvenli bir seçenek olabilir. Terapötik plazma konsantrasyonlarında, yaşlı hastalarda nortriptilinin antikolinergik etkisinin yaklaşık 1/5'ine sahiptir.^[59]

Sertralinin kalp hızı, kan basıncı, iletim ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) üzerine etkisi yoktur. Sertralin LVEF, QTc aralığı ya da diğer kardiyak parametreler (kalp hızı, tansiyon, PR, QRS aralığı) üzerinde önemli bir etkiye yol açmaz; erken ventrikül atımlarına neden olmaz. Sertralin Mİ ya da kararsız angina pektorisli (USAP) depresif hastalarda güvenilir ve etkili bir ilaçtır.^[7,60]

Fluoksetin PR, QRS ya da QTc aralığını uzatmaz ve ventrikül aritmilerine etki etmeyerek antiaritmik etki göstermez. Fluoksetin Mİ'li hastalarda güvenilir bir antidepresandır.^[61]

4. *Venlafaksin*: Norepinefrin ve serotonin gerialımını bloke eder. Kardiyovasküler etkileri çok sınırlıdır ve elektrokardiyografide değişikliğe yol açmaz. Yüksek dozlarda kan basıncını artırır. Sitokrom P450 enzim sistemini SSRI'lar gibi inhibe etmez. Bu ilaç defibrilasyon eşliğini yükselttiği için *implantable cardioverter-defibrillator* (ICD) bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.^[62]

Sonuç olarak, bir antidepresan seçerken klinisyen kalp hastalığı ve depresyonun türü ve şiddetini, ilaçların yan etki profilini düşünmelidir. Şu anda SSRI'lar tüm antidepresanlar içinde, kardiyovasküler hastalığı (Mİ, USAP, iletim defekti, LV disfonksiyonu, vb.) ve depresyonu bulunan kişiler için en güvenli ve ilk tercih edilecek ajanlardır. Miyokard infarktüsü, depresif olgularda fluoksetin ya da sertralin, miyokard infarktüsü bulunmayan iskemik kalp hastalığı olan olgularda ise paroksetin ya da sertralin kullanılabilir. Sertralin, daha iyi olan yan etki profili nedeniyle ilk tercih edilen ajandır. Kalp yetersizlikli hastalarda fluoksetin ya da sertralin kullanılabilir. Fakat sertralin daha çok tercih edilir; çünkü, LVEF'ye önemli etkisi yoktur. Akut koroner sendrom tanısıyla hastaneye yatırılmadan önce depresyon öyküsü olan hastalarda, sertralin tedavisi ile yaşam kalitesinde önemli derecede iyileşme olmuştur.^[63] Bir çalışmada ise, bilişsel davranış tedavisi ve gerektiğinde SSRI kullanan ile bu tedavileri görmeyen gruplar arasında sağkalım oranlarında fark bulunmamıştır.^[64]

Tablo 1. Psikiyatrik hastalıklar için sık kullanılan ilaçların kardiyovasküler etkileri ve ilaç etkileşimleri

	Kardiyovasküler etkiler	İlaç etkileşimleri
Antidepresanlar		
Trisiklik antidepresanlar		
İmipramin	Ortostatik hipotansiyon	Tip IA antiaritmikler
Amitriptilin	Kalp hızı değişkenliğinde azalma	Antihipertansifler
Nortriptilin	Taşikardi	Digoksin
	QTc, QT, PR, QRS'de artma	
	Ciddi ventriküler aritmiler	
	Kalp nedenli ani ölüm	
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri		
Paroksetin		Warfarin
Sertralin		Digitoksin
Fluoksetin		Tip IC antiaritmikler
Diğerleri		
Bupropion	Artmış QTc (yüksek dozda)	
	Hipertansiyon	
Venlafaksin	Hipertansiyon	
Antipsikotikler		
Haloperidol	Artmış QT	Tip I antiaritmikler
Risperidon	Ciddi ventriküler aritmiler	Antihipertansifler
Klozapin	Kalp nedenli ani ölüm	
Olanzapin	Ortostatik hipotansiyon	
Sertindol	Taşikardi	
Diğerleri		
Lityum	T-dalga düzleşmesi	Diüretikler (özellikle tiazid diüretikler)
	Sinüs nodu disfonksiyonu	Metildopa

Antipsikotikler

Bu ilaçlar şizofreni, organik psikoz ve psikotik özellikli duyu durum bozukluklarının tedavisinde; ayrıca, geriyatrik hastalarda ajitasyon, konfüzyon için kullanılırlar. Bu ajanlar da önemli hemodinamik ve elektrofizyolojik özelliklere sahiptirler.

Fenotiyazinlerle, RR ve QT aralığında uzama, QRS'de genişleme, ST segment depresyonu, T dalga depresyonu ve U dalga artışı görülebilir.^[65] Kalp bloklarında değişiklikler, *torsades de pointes*'i içeren ciddi ventrikül aritmileri oluşabilir.^[66] Bu etki tip I antiaritmik kullanan, hipokalemi bulunan hastalarda önemlidir. Özellikle, bu ilaçlarla kalp nedenli ani ölüm riski vardır. Düşük dozda dahi olsa antipsikotik kullanımı, genel nüfusta kalp nedenli ani ölüm riskini artırmaktadır.^[67]

Antipsikotiklerin antikolinergik etkisi önemsizdir. Alfa-adrenerjik ve dopamin reseptörlerini bloke ederek hipotansiyona ve sedasyona yol açabilirler.

Konjestif kalp yetersizliğinde kardiyovasküler etkileri en az olan antipsikotikler kullanılmalı-

dır. Bu açıdan, haloperidol, molindan, loksapin ve tiyotiksen gibi non-fenotiyazinler ya da flufenazin gibi piperazin grubu fenotiyazinler seçilebilir. Kalp yetersizliği için vazodilatör kullananlarda psikotrop ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Alfa-adrenerjik bloker etki, butirofenon olan haloperidol ile hafif olduğu için kalp yetersizliğinde en güvenli ilaç olabilir.

Günümüzde koroner yoğun bakım ünitelerinde, psikoz durumlarında antipsikotik olarak en yaygın haloperidol kullanılmaktadır.

Risperidon, serotonin ve dopamin antagonisti olarak ortostatik hipotansiyon ve taşikardiye yol açabilir. Ayrıca, sınıf III antiaritmiklere benzer elektrofizyolojik özelliği nedeniyle semptomatik bradikardiye de neden olabilir.^[68] Kinidin benzeri etkilerle QT aralığını da uzatır. Klozapin taşikardi ve ortostatik hipotansiyona yol açabilir. Bu ilaç antikolinergik etkilere sahiptir. Olanzapin hafif bir ortostatik hipotansiyona yol açabilir. Sertindol QT aralığını uzatır.

Şizofrenik hastalarda QTc uzamasının öngördürücülerinin kadın cinsiyet, ileri yaş ve klozapin gibi an-

tipsikotik ilaç kullanımını olduğu anlaşılmıştır.^[69] Bu ilaçların neden olduğu QTc uzaması magnezyum tedavisi ile düzeltilmiştir.^[70,71]

Lityum

Kardiyotoksik bir ajan olarak bilinmesine karşın genellikle kardiyovasküler sistem için güvenli bir ilaçtır. T dalgalarının düzleşmesi gibi geri dönüşümlü repolarizasyon değişiklikleri sık görülür. Fakat, bu kardiyak toksisiteyi göstermez. Sinüs nodu disfonksiyonu gelişen olgular bildirilmiştir.^[72] Konjestif kalp yetersizliği olan hastalardaki kullanımının kısıtlı olması, glomerüler filtrasyon hızı düşüklüğü, diüretik kullanımı (tiyazid diüretikler) ve/veya diyetten sodyum kısıtlamasının lityumun renal klirensini azaltmasına bağlıdır. Çünkü, böbrekte lityum glomerulusu ta filtre edilir ve daha sonra proksimal tubulusta reabsorbe edilir. Sodyum azalması ile sodyumun proksimal tubulustan emilimi artar ve bu da lityumun emilimini artırır.

Elektrokonvülfik tedavi

Bu tedavi şekli ağır depresyonda kullanılır. Elektrokonvülfik tedavi, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde dahi güvenli olduğu gösterilen bir işlemdir.^[73] Bu tedavi ile hipertansiyon, akut Mİ ve ventrikül ektopisi gibi^[74] aritmi görülebilir. Birkaç olguda asistoli^[75,76] ve T-dalgası inversiyonu^[77,78] görülmüştür. Bir çalışmada, medikal tedavi gören hastalarda elektrokonvülfik tedavi öncesi anormal uzun olan QT aralığı ve QTc'nin işlem sonrasında kısaldığı görülmüştür.^[79]

Sonuç olarak, kardiyak ve psikiyatrik hastalıklar toplumda sık karşılaşılan ve bu açıdan birlikte bulunma olasılığı yüksek olan hastalıklardır. Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da, birçok ilaçta olduğu gibi kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri vardır. Bu yüzden, bu tür hastaların tedavisi düzenlenirken, ilaçların diğer organ-sistemler, özellikle de kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri bilinmeli ve reçete edilirken bu noktalara dikkat edilmelidir (Tablo 1). Daha da önemlisi, hastalar sadece hastalıkları ile değil bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Krantz DS, Kop WJ, Santiago HT, Gottdiener JS. Mental stress as a trigger of myocardial ischemia and infarction. *Cardiol Clin* 1996;14:271-87.
- Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, Friedman J, Resser KJ, Morell M, et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1988;318:1005-12.
- O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Depression and ischemic heart disease. *Am Heart J* 2000;140(4 Suppl):63-9.
- Guck TP, Elsasser GN, Kavan MG, Barone EJ. Depression and congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2003;9:163-9.
- Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 1998;158:1422-6.
- Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:337-41.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SAD-HEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-9.
- Carney RM, Freedland KE, Jaffe AS. Insomnia and depression prior to myocardial infarction. *Psychosom Med* 1990;52:603-9.
- Forrester AW, Lipsey JR, Teitelbaum ML, DePaulo JR, Andrzejewski PL. Depression following myocardial infarction. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:33-46.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25.
- Hance M, Carney RM, Freedland KE, Skala J. Depression in patients with coronary heart disease. A 12-month follow-up. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18:61-5.
- Ladwig KH, Lehmacher W, Roth R, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Factors which provoke post-infarction depression: results from the post-infarction late potential study (PILP). *J Psychosom Res* 1992;36:723-9.
- Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:1785-9.
- Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;60:1273-5.
- Roose SP. Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the psychiatrist's perspective. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 8 :19-22.
- Carney RM, Blumenthal JA, Catellier D, Freedland KE, Berkman LF, Watkins LL, et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:1277-81.
- Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48(4-5):493-500.

18. Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC, Sheffield D, Golden RN, Finkel JB, et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med* 1997;59:231-5.
19. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
20. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
21. Carney RM, Rich MW, teVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE. The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res* 1988;32:159-64.
22. Esler M, Turbott J, Schwarz R, Leonard P, Bobik A, Skews H, et al. The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:295-300.
23. Roose SP, Glassman AH, Dalack GW. Depression, heart disease, and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1989;50 Suppl:12-6.
24. Kliks BR, Burgess MJ, Abildskov JA. Influence of sympathetic tone on ventricular fibrillation threshold during experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1975;36:45-9.
25. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85(1 Suppl): I77-91.
26. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, Bode F, Katus HA, Richardt G. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:44-50.
27. Vrtovec B, Starc V, Starc R. Beat-to-beat QT interval variability in coronary patients. *J Electrocardiol* 2000;33:119-25.
28. Murakawa Y, Inoue H, Nozaki A, Sugimoto T. Role of sympathovagal interaction in diurnal variation of QT interval. *Am J Cardiol* 1992;69:339-43.
29. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1313-7.
30. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:137-40.
31. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997;42:290-5.
32. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997;42:290-5.
33. Doogan DP, Caillard V. Sertraline: a new antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1988;49 Suppl:46-51.
34. Coppen A, Swade C, Wood K. Platelet 5-hydroxytryptamine accumulation in depressive illness. *Clin Chim Acta* 1978;87:165-8.
35. Sheline YI, Bardgett ME, Jackson JL, Newcomer JW, Csernansky JG. Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. *Biol Psychiatry* 1995;37:442-7.
36. Delisi SM, Konopka LM, O'Connor FL, Crayton JW. Platelet cytosolic calcium responses to serotonin in depressed patients and controls: relationship to symptomatology and medication. *Biol Psychiatry* 1998;43:327-34.
37. Konopka LM, Cooper R, Crayton JW. Serotonin-induced increases in platelet cytosolic calcium concentration in depressed, schizophrenic, and substance abuse patients. *Biol Psychiatry* 1996;39:708-13.
38. Stern MJ, Pascale L, Ackerman A. Life adjustment postmyocardial infarction: determining predictive variables. *Arch Intern Med* 1977;137:1680-5.
39. Travella JI, Forrester AW, Schultz SK, Robinson RG. Depression following myocardial infarction: a one year longitudinal study. *Int J Psychiatry Med* 1994;24:357-69.
40. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med* 1996;58:99-110.
41. Roose SP, Glassman AH. Cardiovascular effects of TCAs in depressed patients with and without heart disease. *J Clin Psychiatry Monograph* 1989;7:1-19.
42. Yeragani VK. Major depression and long-term heart period variability. *Depress Anxiety* 2000;12:51-2.
43. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Jung I, et al. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1991;37:35-46.
44. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:234-41.
45. Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics* 2004;45:371-7.
46. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:227-33.
47. Bigger JT Jr. Implications of the cardiac arrhythmia suppression trial for antiarrhythmic drug treatment. *Am J Cardiol* 1990;65:3D-10D.
48. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in

- patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
49. Greenberg HM, Dwyer EM Jr, Hochman JS, Steinberg JS, Echt DS, Peters RW. Interaction of ischaemia and encainide/flecainide treatment: a proposed mechanism for the increased mortality in CAST I. *Br Heart J* 1995; 74:631-5.
 50. Yeragani VK, Pesce V, Jayaraman A, Roose S. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on long-term heart rate variability measures. *Biol Psychiatry* 2002;52:418-29.
 51. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, Woodring S, Walsh BT, Giardina EG. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1991;148:512-6.
 52. Isbister GK, Balit CR. Bupropion overdose: QTc prolongation and its clinical significance. *Ann Pharmacother* 2003;37:999-1002.
 53. Briley MS, Raisman R, Sechter D, Zarifian E, Langer SZ. [3H]-Imipramine binding in human platelets: a new biochemical parameter in depression. *Neuropharmacology* 1980;19:1209-10.
 54. Hrdina PD, Bakish D, Ravindran A, Chudzik J, Cavazzoni P, Lapierre YD. Platelet serotonergic indices in major depression: up-regulation of 5-HT_{2A} receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 1997;66:73-85.
 55. Dwivedi Y, Janicak PG, Pandey GN. Elevated [3H]inositol 1,4,5-trisphosphate binding sites and expressed inositol 1,4,5-trisphosphate receptor protein level in platelets of depressed patients. *Psychopharmacology* 1998;138:47-54.
 56. Hiemke C. Paroxetine: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1994;62 Suppl 1:2-8. [Abstract]
 57. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:287-91.
 58. Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM. Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology* 1987;93:193-200.
 59. Pollock BG, Mulsant BH, Nebes R, Kirshner MA, Begley AE, Mazumdar S, et al. Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1110-2.
 60. Shapiro PA, Lesperance F, Frasure-Smith N, O'Connor CM, Baker B, Jiang JW, et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial. *Am Heart J* 1999;137:1100-6.
 61. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EG, Bigger JT Jr. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:660-5.
 62. Carnes CA, Pickworth KK, Votolato NA, Raman SV. Elevated defibrillation threshold with venlafaxine therapy. *Pharmacotherapy* 2004;24:1095-8.
 63. Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, Van Zyl LT, Swedberg K, Forman LM, et al. Sertraline antidepressant heart attack randomized trial (SADHART) group. Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92: 1271-6.
 64. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease patients (ENRICHD) randomized trial. *JAMA* 2003;289:3106-16.
 65. Chong SA, Mythily, Lum A, Goh HY, Chan YH. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:647-9.
 66. Kecskemeti V. Cardiac effects of antipsychotics: mechanism of arrhythmias and sudden cardiac death. *Neuropsychopharmacol Hung* 2004;6:5-12. [Abstract]
 67. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, Jong GW, Kingma JH, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004; 164:1293-7.
 68. Goyal RS, Goyal SB. Symptomatic bradyarrhythmia secondary to risperidone. *Am J Psychiatry* 2003;160: 2243.
 69. Lin CH, Chen MC, Wang SY, Lin CY. Predictive factors for QTc prolongation in schizophrenic patients taking antipsychotics. *J Formos Med Assoc* 2004; 103:437-41.
 70. Imran N, Rampes H, Rosen S. Antipsychotic induced prolongation of QTc interval treated with magnesium. *J Psychopharmacol* 2003;17:346-9.
 71. Bachman DM. Oral magnesium ion shortens prolonged QTc interval. *J Clin Psychiatry* 2003;64:733-4.
 72. Moltedo JM, Porter GA, State MW, Snyder CS. Sinus node dysfunction associated with lithium therapy in a child. *Tex Heart Inst J* 2002;29:200-2.
 73. Dec GW Jr, Stern TA, Welch C. The effects of electroconvulsive therapy on serial electrocardiograms and serum cardiac enzyme values. A prospective study of depressed hospitalized inpatients. *JAMA* 1985;253: 2525-9.
 74. Huuhka MJ, Seinela L, Reinikainen P, Leinonen EV. Cardiac arrhythmias induced by ECT in elderly psychiatric patients: experience with 48-hour Holter monitoring. *J ECT* 2003;19:22-5.
 75. Robinson M, Lighthall G. Asystole during successive

- electroconvulsive therapy sessions: a report of two cases. *J Clin Anesth* 2004;16:210-3.
76. Bhat SK, Acosta D, Swartz CM. Postictal asystole during ECT. *J ECT* 2002;18:103-6.
77. Cockey GH, Conti CR. Electroconvulsive therapy-induced transient T-wave inversions on ECG. *Clin Cardiol* 1995;18:418-20.
78. O'Brien KE, Pastis N, Conti JB. Diffuse T-wave inversions associated with electroconvulsive therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1573-4.
79. Nahshoni E, Manor N, Bar F, Stryjer R, Zalsman G, Weizman A. Alterations in QT dispersion in medicated schizophrenia patients following electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:121-5.