

Second generation antidepressants and the risk of arrhythmia

Leki przeciwdepresyjne II generacji a ryzyko zaburzeń rytmu serca

Julia Suwalska¹, Maria Napierała², Marek Proch², Iwona Szymańska²,
Magdalena Szydłowska², Bartosz Szablewski³, Dorota Łojko⁴

1 Department of Treatment of Obesity, Metabolic Disorders and Clinical Dietetics, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

2 Department of Mental Health, Chair of Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

3 HCP Medical Centre

4 Chair of Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

ABSTRACT

Objectives. Second generation antidepressants belong to the most commonly prescribed medications; they are used in the treatment of depression, anxiety disorder,

and pain. The aim of the study is to evaluate their risk of QT prolongation, which can lead to potentially life-threatening ventricular arrhythmias.

Literature review. Based on the Summary of Product Characteristics and CredibleMeds database, we present current knowledge about the risk of QT prolongation caused by second generation antidepressants. Recommendations concerning planning and conducting treatment using second generation antidepressants are discussed.

Conclusions. As scientific research shows, newer antidepressants cause fewer side effects than tricyclic antidepressants, but they are not devoid of them. For some of them, there is a proven risk of QT prolongation and *torsade de pointes*, which can, very rarely, lead to patient's death. Before prescribing new antidepressants, clinicians should evaluate the patient's risk of QT prolongation and, in case of high risk, they should apply the lowest effective dose, regularly monitor the patient's condition, and inform the patient to consult a cardiologist if any alarming symptoms, such as syncope or palpitations, occur.



Received: 2.12.2020
Accepted: 12.01.2021

KEYWORDS

- drug-induced arrhythmias
- QT interval
- *torsade de pointes*
- second generation antidepressants

SŁOWA KLUCZOWE

- zaburzenia rytmu spowodowane przez leki
- odstęp QT
- *torsade de pointes*
- leki przeciwdepresyjne II generacji

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Julia Suwalska
Department of Treatment of Obesity, Metabolic Disorders and Clinical Dietetics
Poznan University of Medical Sciences
84 Szamarzewskiego str., 60-569 Poznań, Poland
email: jsuwalska@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Cel. Leki przeciwdepresyjne II generacji należą do leków najczęściej stosowanych nie tylko przez psychiatrów – mają one obecnie zastosowanie w leczeniu depresji,

zaburzeń lękowych i bólu. Artykuł omawia ryzyko wydłużenia odcinka QT przy stosowaniu tych leków, które wiąże się z ryzykiem rozwoju potencjalnie niebezpiecznych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca.

Przegląd piśmiennictwa. Na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych i bazy CredibleMeds zaprezentowano dotychczasową ocenę ryzyka wydłużania QT przy zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych II generacji. Przedstawiono także propozycje postępowania w trakcie planowania, rozpoczynania i prowadzenia terapii lekami przeciwdepresyjnymi II generacji.

Wnioski. Badania wskazują, że nowsze leki przeciwdepresyjne powodują mniej objawów ubocznych niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ale nadal

istnieje możliwość ich wystąpienia. W odniesieniu do części z nich udowodniono, że istnieje ryzyko wydłużenia odcinka QT i wywołania zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, które mogą doprowadzić nawet do śmierci pacjenta, choć jest to zjawisko bardzo rzadkie. Przed rozpoczęciem leczenia przeciwdepresyjnego klinicysta powinien ocenić ryzyko wydłużenia odcinka QT u pacjenta, a gdy jest ono wysokie – rozważyć wybór leku przeciwdepresyjnego o niskim ryzyku wywołania TdP, stosować najniższe skuteczne dawki leku, regularnie monitorować stan pacjenta i poinformować go o konieczności pilnego zgłoszenia się do kardiologa w razie występowania niepokojących objawów, takich jak omdlenia i kołatania serca.

Introduction

Second generation antidepressants are among the drugs most commonly used not only by psychiatrists. They are used to treat depression, anxiety disorders, and pain (Pratt *et al.*, 2017). In recent years, second generation antidepressants (SGAs) have been prescribed with increasing frequency. This group includes selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), noradrenaline reuptake inhibitors (NRIs), selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) as well as mirtazapine, bupropion, agomelatine, and vortioxetine (Kasper, 2019).

Second generation antidepressants are thought to cause fewer side effects than tricyclic antidepressants. However, SGAs are not free from the risk of causing clinically significant side effects (Stella *et al.*, 2018). Some of these symptoms resolve after a few days or weeks of treatment, but potentially severe side effects may persist during treatment or occur later in the course of therapy (Carvalho *et al.*, 2016). SGAs show a safer profile in terms of the cardiovascular system as compared to older drugs; the main side effects of SGAs include accelerated heart rate, hypertension, orthostatic hypotonia, and QT prolongation (Carvalho *et al.*, 2016; Kasper, 2019).

Literature review

QT prolongation

Prolongation of the QT interval predisposes to ventricular tachyarrhythmias, such as *torsade de pointes* (TdP) and ventricular fibrillation, which can cause fainting, sudden cardiac arrest, or sudden cardiac death (SCD). QT prolongation is considered a marker, or surrogate marker, of the risk of developing ventricular TdP (Girardin and Sztajzel, 2007; Zaręba, 2008).

The QT interval is the period between the start of depolarisation and the end of repolarisation. QT interval is influenced by the heart rhythm; its slow-down causes QT prolongation. A number of formulas have been developed to correct for this variability. Bazett's formula defines the corrected QT interval (QTc) as the quotient of the QT interval (in seconds) by the square root of the RR interval (in seconds) (Bazett, 1920). This formula is also used in automatic electrocardiographs. Many authors point out its weaknesses; it is less useful in cases of fast heart rate (excessive correction leads to overestimation of QTc), in which case the Fridericia formula or its modification is proposed (Malik, 2002). However, calculation of QTc by Bazett's formula remains the best and most widely used method for TdP risk prediction (Nielsen *et al.*, 2011). Cut-off points for QTc interval prolongation (Goldenberg *et al.*, 2006; Funk *et al.*, 2020) are shown in Table 1.

Table 1 Recommended Bazett-corrected QTc interval measurements for diagnosing QT interval prolongation

Bazett-corrected QT assessment	Adult men (ms)	Adult women (ms)
Standard	< 430	< 450
Borderline values	431–470	451–480
Prolongation	> 470	> 480

Other authors consider a QTc interval above 450 ms in men and 460 ms in women to be prolonged (Sicouri and Antzelevitch, 2018) or 440 ms for men and 450 for women (Glassman, 2002).

It should be remembered that prolongation of the QT interval is a prerequisite, however, not in itself sufficient for the development of TdP. An increased risk of TdP is found when QTc exceeds 500 ms and when the drug increases QTc by > 60–70 ms, especially when the increase occurs rapidly (Viskin, 2009; Drew *et al.*, 2010).

TdP can be caused by congenital (genetically conditioned) or acquired long QT syndrome (LQTS). Acquired long QT syndrome may result from exposure to QT-prolonging drugs or it may be secondary to cardiomyopathy or QT prolongation associated with bradycardia or electrolyte abnormalities. The acquired form is much more common than the congenital form and, in some cases, there may be a genetic predisposition (Sicouri & Antzelevitch, 2018).

QT prolongation is a significant clinical problem because it can lead to sudden cardiac death (SCD) (Schwartz & Woosley, 2016). Prolongation of the QTc interval rarely leads to TdP, but it should be remembered that mortality due to TdP is high, i.e. approximately 10% (Darpö, 2001). TdP is considered to be a rather rare complication, but it is emphasised that their frequency may be 10–100 times higher than clinical reports indicate (Sarganas *et al.*, 2014). Confirmation of the predictive importance of QTc interval prolongation is provided by a longitudinal study by Straus *et al.* (Straus *et al.*, 2006), in which QTc interval prolongation was associated with a threefold increased risk of sudden cardiac death during six/seven years of follow-up; in older patients, this risk increased 8-fold.

TdP usually occurs as brief episodes that resolve spontaneously. They may recur and progression to fatal ventricular arrhythmias is possible. Symptoms of TdP include palpitations, dizziness, and a brief loss of consciousness. Nonspecific symptoms of TdP such as chest pain, dyspnoea, and sweating may also occur (Funk *et al.*, 2020).

Sudden cardiac death is one of the leading causes of premature mortality among psychiatric patients (Ray *et al.*, 2009). Psychotropic drugs contribute to an increased risk of SCD among psychiatric patients, mainly due to their potential to prolong the QT interval (Beach *et al.*, 2013). It should be noted that in addition to psychotropic drugs, other medications commonly used in psychiatric patients can cause QT prolongation. These include antiarrhythmic drugs, antibiotics, antifungals, and antiemetics (Trinkley *et al.*, 2013).

The first reports of changes in the electrocardiogram (ECG) due to antipsychotic drugs date back to the 1960s. There are many studies, literature reviews, and meta-analyses summarising the effects of antipsychotics on QT prolongation (i.a. Welch & Chue, 2000; Stöllberger *et al.*, 2005; Beach *et al.*, 2013; Taylor, 2003; Kosydar-Piechna, 2010). In this literature review, we would like to focus on the effect of antidepressants on the length of the QT interval, which is a lesser known issue.

Assessment of the risk of QT prolongation and the occurrence of TdP at the initial stage of pharmacotherapy with antidepressants

The inclusion of psychotropic or other medications in patients with psychiatric disorders should begin with

the evaluation of these medications (Fanoe *et al.*, 2014; Danielsson *et al.*, 2016; Tisdale, 2016; Ojero-Senard *et al.*, 2017). Summaries of product characteristics should be the primary source of information. In Poland, the Register of Medicinal Products Authorised for Marketing on the territory of the Republic of Poland is maintained by the President of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products, and all information on use, dosage, and adverse reactions is available in the Summary of Product Characteristics (SmPC).

A comprehensive and easily accessible resource on drugs associated with risk of QT prolongation and TdP are the CredibleMeds lists (Woosley *et al.*, 2018) available via www.crediblemeds.org. This website is maintained by AZCERT (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics), a non-profit organisation that performs risk stratification to determine the likelihood of developing QT interval prolongation or TdP. The data on the website is closely monitored and updated and it is possible to subscribe to updates after free registration. CredibleMeds is also available through a mobile app for mobile phones and other devices. CredibleMeds divides drugs into four categories (Woosley *et al.*, 2018):

- Category 1 *Known Risk (KR)* – includes medications with a known risk of TdP; these medications prolong the QT interval and therefore have a risk of TdP, even when taken as prescribed.
- Category 2 *Possible Risk (PR)* – includes drugs with a possible risk of TdP. These drugs can cause QT prolongation, but there is currently no evidence that they cause TdP when taken as prescribed.
- Category 3 *Conditional Risk (CR)* – drugs with a conditional risk of TdP. These drugs carry a risk of causing TdP, but only under certain circumstances or in patients with risk factors (such as overdose, hypokalaemia, hypomagnesaemia, bradycardia, or drug interactions). Also included in this category are drugs that cause a risk of TdP by creating conditions in which another drug induces TdP (e.g., loop diuretics or drugs that block the metabolism of QT-prolonging drugs).
- Category 4 – includes drugs that should be avoided in patients with congenital LQTS. This category will not be presented in this paper.

Based on Summary of Product Characteristics and information in CredibleMeds, Table 2 provides information on the risk of QTc interval prolongation and the risk of causing TdP by second generation antidepressants.

Assessment of other risk factors for QTc prolongation and TdP occurrence

Antidepressants are only one of many possible risk factors for QTc interval prolongation. Other factors are presented in Table 3.

Combinations of these risk factors have been shown to be associated with causing QTc interval prolongation

Table 2 QTc interval prolongation and TdP risk by newer antidepressants

Drug	CredibleMeds information	SmPC information		Notes
		Risk of QT prolongation	Risk of TdP	
Citalopram	KR	+ frequency unknown	+ frequency unknown	Contraindications: treatment of patients with QT prolongation and LQTS; combination treatment with other drugs causing QT prolongation.
Escitalopram	KR	+ frequency unknown	+ frequency unknown	Contraindications: treatment of patients with QT prolongation and LQTS; combination treatment with other drugs causing QT prolongation.
Mianserin	PR	+ frequency unknown	+ frequency unknown	Caution should be exercised in patients with risk factors predisposing to QT prolongation and TdP. Risk increased with concomitant use of other QT prolonging agents. Overdose: cases of QT prolongation and TdP.
Mirtazapine	PR	-	-	Caution should be exercised in patients with known cardiovascular disease and family history of QT prolongation, and during concomitant use of other drugs causing QTc prolongation.
Venlafaxine	PR	+ rarely	+ rarely	
Paroxetine	CR	-	-	
Sertraline	CR	+ uncommonly/ rarely	+ rarely	
Fluoxetine	CR	+ rarely	+ rarely	
Fluvoxamine	CR	-	-	Not to use in combination with terfenadine, astemizole, and cisapride (may increase their plasma concentrations and lead to increased risk of QT prolongation and TdP).
Trazodone	CR	+ frequency unknown	+ frequency unknown	Caution should be exercised if used with QT-prolonging agents and in patients with cardiovascular diseases (including QT prolongation).
Duloxetine	NI	-	-	
Milnacipran	NI	-	-	
Bupropion	NI	-	-	Overdose: QTc interval prolongation. No clinically significant effect of bupropion on the QTc interval was observed in healthy volunteers compared with placebo.
Agomelatine	NI	-	-	
Vortioxetine	NI	-	-	No clinically significant effect on the QT interval was observed in patients treated for depression. No trend towards QTc interval prolongation was observed in healthy subjects in a thorough QTc study.
Reboxetine	NI	-	-	
Moclobemide	NI	-	-	
Tianeptine	NI	-	-	

KR – Category 1: *Known Risk* (KR) – drugs with a known risk of TdP

PR – Category 2: *Possible Risk* (PR) – drugs with possible risk of TdP

CR – Category 3: *Conditional Risk* (CR) – drugs with conditional risk of TdP

NI: drug not included in CredibleMeds

SmPC information: "+" – data on the risk of QT prolongation/risk of TdP are included in the description

SmPC information: "-" – data on the risk of QT prolongation/risk of TdP are not included in the description

in at-risk patients (Tisdale *et al.*, 2013). The risk of psychiatric medication inducing TdP is not significant, but the coexistence of other risk factors results in a significantly increased risk of this syndrome (Viskin *et al.*, 2003; Hasnain & Vieweg, 2014). In addition, the influence of gene variants related to the metabolism of used

antidepressants and antipsychotics may be of great importance (Pawlak & Twarowska-Hauser, 2020). It is, therefore, necessary to know other risk factors in order to adequately assess and monitor patients if a drug associated with a risk of QTc interval prolongation is being considered (Funk *et al.*, 2020).

Table 3 TdP risk factors (Drew *et al.*, 2010; Nachimuthu *et al.*, 2012; Funk *et al.* 2020; Sicouri & Antzelevitch, 2018)

Non-modifiable risk factors	Modifiable risk factors
Female sex	Concomitant use of 2 (or more) QTc-prolonging drugs
Old age	Drug interactions
Congenital long QT syndrome (congenital LQTS)	Drug overdose
History of drug-induced QTc interval prolongation	Rapid intravenous administration of a QTc-prolonging drug
Drug metabolism (polymorphism in cytochrome P450 isoenzymes)	Severe somatic condition
	Bradycardia
	Starvation
	Inadequate dosing of drugs metabolised in the liver in patients with cirrhosis
	Inadequate dosing of renally excreted drugs in patients with acute or chronic kidney disease
	Electrolyte disturbances (hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia)

Recommendations to reduce the risk of QT prolongation and TdP in patients treated with antidepressants

Below, you will find an antidepressant-specific recommendations based on a literature review (Flugelman *et al.*, 1982; Kosydar-Piechna, 2010; Nielsen *et al.*, 2011; Trinkley *et al.*, 2013; Beinart *et al.*, 2014; Funk *et al.*, 2020; Rochester *et al.*, 2018; Sicouri & Antzelevitch, 2018).

1. Medical history and physical examination

- Before prescribing antidepressants known to prolong the QTc interval in the therapy, patient's history of fainting, epileptic seizures, and a family history of fainting, epilepsy, and sudden death should be carefully gathered. Any information suggestive of congenital LQTS warrants an ECG prior to the treatment.
- Patients should be advised to contact their doctor if they experience heart palpitations, dizziness, or fainting.

2. Selection of antidepressant and decisions about other medications

- In patients with significant cardiovascular risk factors, antidepressants with a known risk of prolonging the QTc interval (data from the summary of product characteristics, CredibleMeds, or other source) should be avoided if treatment with a drug with greater safety in this regard is available.
- In patients with QTc prolongation, a comprehensive risk-benefit analysis should be performed before treatment, including pharmacological and nonpharmacological risk factors for TdP on the one hand, and the possibility of deterioration of the patient's psychological state and lack of control of increased psychopathological symptoms on the other. Special attention should be paid to risk mitigation strategies.
- If the use of drugs that prolong the QTc interval is necessary, the lowest effective dose should be used.
- When starting a QTc-prolonging drug, routine cardiology consultation is not necessary if the patient has no cardiovascular risk factors. Consultation should be considered if significant cardiac disease

coexists and/or if other risk factors for QTc prolongation are present.

- It is necessary to evaluate the effect of other drugs that are added or discontinued.
- Treatment of depression in the elderly requires careful consideration of the risks of comorbidities, assessment of liver and kidney function, and taking these factors into account before starting drug therapy.
- Polypharmacotherapy is potentially associated with an accumulation of risks. Treatment with two or more drugs that prolong the QTc interval requires special attention.
- Antidepressants with a high risk of QT prolongation should be avoided in patients with acute systemic diseases (myocardial infarction, renal, or hepatic disease).
- Supplementation with magnesium may be considered in patients at risk for chronic electrolyte deficiencies.

3. ECG evaluation

- Before starting the drug, ECG should be considered. The time between the ECG examination with QTc assessment and the visit during which the treatment decision is made should not exceed 1 month, and there should be no changes in treatment or changes in the patient's health status between them. However, the lack of access to an ECG cannot be an obstacle to start treatment – in this case, known risk factors and benefits of starting treatment should be carefully considered.
- For drugs classified as being associated with a risk of significant QT interval prolongation and/or TdP occurrence, ECG monitoring is recommended.
- ECG is particularly important in patients treated with potentially QT-prolonging drugs, in situations which predispose to QT prolongation (hypokalaemia, hypomagnesaemia, stress, and other QT-prolonging drugs) and in patients with pre-existing cardiovascular disease or cardiovascular risk factors.
- ECG monitoring, if applied, is recommended before the drug is started, after the steady state is reached,

i.e. after 5–6 half-lives of the drug, and then every 6 to 12 months and in case of any new bradyarrhythmias, severe hypokalaemia, or hypomagnesaemia.

4. Laboratory tests

- Electrolyte monitoring is essential if there is a risk of electrolyte disturbances, especially hypokalaemia or hypomagnesaemia. Monitoring is recommended especially in patients with severe diarrhoea or vomiting, alcohol-dependent patients, dialysis patients, and those receiving certain drugs, such as loop and thiazide diuretics, amphotericin B, and proton-pump inhibitors.
- Renal and/or hepatic function should be monitored, depending on the drug used and the patient's condition.

5. Management of emergency situations

- QT interval prolongation and TdP can occur in both outpatients and hospitalised patients. However, hospitalised patients are considered to be at higher risk as they have more risk factors, such as electrolyte abnormalities, renal diseases and cardiovascular diseases.
- In the event of QTc prolongation to more than 500 ms, sudden prolongation by 60 ms or the onset of bradycardia, the treatment (including discontinuation or change of a drug) should be evaluated and other risk factors should be verified. In particular, the correction of electrolyte disturbances is necessary.

- Patients taking drugs with a known cardiac risk who experience symptoms, such as fainting, dizziness, and palpitation, should be referred immediately for a cardiology consultation.
- In middle-aged and older people, even a slight prolongation of the QTc interval can be an early marker of major cardiovascular events and increased risk of premature death.

Summary

Research shows that newer antidepressants have fewer side effects than tricyclic antidepressants, but are not free of side effects. Some of them have been shown to have a risk of QT prolongation and causing *torsade de pointes*, which may even lead to the patient's death, although this is very rare. Valuable sources of information on the risk of QT prolongation include the Summary of Product Characteristics and the CredibleMeds database. Before prescribing antidepressant treatment, the clinician should evaluate the patient's risk of QT prolongation and, if high, consider using an antidepressant with a low risk of TdP, use the lowest effective dose of the drug, monitor the patient's condition regularly and advise the patient to see a cardiologist as a matter of urgency if alarming symptoms, such as fainting and palpitation, occur. ■

Wstęp

Leki przeciwdepresyjne II generacji należą do leków najczęściej stosowanych nie tylko przez psychiatrów. Znajdują zastosowanie w leczeniu depresji, zaburzeń lękowych i bólu (Pratt i wsp., 2017). W ostatnich latach coraz częściej przepisywane są leki przeciwdepresyjne II generacji (*second generation antidepressants*, SGA). Grupa ta obejmuje selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (*noradrenaline reuptake inhibitors*, NRI), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors*, SNRI) oraz mirtazapinę, bupropion, agomelatynę i wortioksetynę (Kasper, 2019).

Uważa się, że leki przeciwdepresyjne II generacji powodują mniej objawów ubocznych niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. SGA nie są jednak wolne od ryzyka wywołania klinicznie istotnych objawów ubocznych (Stella i wsp., 2018). Część tych objawów ustępuje po kilku dniach lub tygodniach leczenia, jednak potencjalnie ciężkie objawy uboczne mogą utrzymywać się w trakcie

leczenia lub wystąpić w dalszym okresie terapii (Carvalho i wsp., 2016). SGA wykazują bezpieczniejszy profil w zakresie układu sercowo-naczyniowego w porównaniu ze starszymi lekami; główne objawy niepożądane SGA obejmują przyspieszenie czynności serca, nadciśnienie, hipotonię ortostatyczną oraz wydłużenie odstępu QT (Carvalho i wsp., 2016; Kasper, 2019).

Przegląd piśmiennictwa

Wydłużenie odstępu QT

Wydłużenie odstępu QT sprzyja występowaniu tachyarytmii komorowych, takich jak *torsade de pointes* (TdP) i migotanie komór, które mogą być przyczyną omdlenia, nagłego zatrzymania krążenia lub nagłej śmierci sercowej (*sudden cardiac death*, SCD). Wydłużenie odstępu QT jest uważane za marker, czy zastępczy wskaźnik, ryzyka rozwoju komorowych zaburzeń rytmu TdP (Girardin i Sztajzel, 2007; Zaręba, 2008).

Odstęp QT jest to okres między rozpoczęciem depolaryzacji a zakończeniem repolaryzacji. Na długość

QT ma wpływ rytm serca, jego zwolnienie powoduje wydłużenie odstępu QT. Opracowano szereg wzorów korygujących tę zmienność. Reguła Bazetta określa skorygowany odstęp QT (QTc) jako iloraz odstępu QT (w sekundach) przez pierwiastek kwadratowy odstępu RR (w sekundach), (Bazett, 1920). Reguła ta stosowana jest także w elektrokardiogramach automatycznych. Wielu autorów wskazuje na jej słabe strony; jest ona mniej przydatna w przypadkach szybkiej czynności serca (nadmierna korekta prowadzi do przeszacowania QTc), proponuje się wówczas stosowanie formuły Fridericia lub jej modyfikacji (Malik, 2002). Jednak obliczanie QTc według reguły Bazetta pozostaje najlepszą i najszerszej stosowaną metodą predykcji ryzyka TdP (Nielsen i wsp., 2011). Punkty odcięcia wydłużenia odstępu QTc (Goldenberg i wsp., 2006; Funk i wsp., 2020) przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 Wartości referencyjne wydłużenia odstępu QTc z korektą Bazetta

Ocena QT z korektą Bazetta	Dorośli mężczyźni (ms)	Dorośle kobiety (ms)
Norma	<430	<450
Wartości graniczne (<i>borderline</i>)	431–470	451–480
Wydłużenie	>470	>480

Inni autorzy za wydłużony uważają odstęp QTc powyżej 450 ms u mężczyzn i 460 ms u kobiet (Sicouri i Antzelevitch, 2018) lub 440 ms dla mężczyzn i 450 dla kobiet (Glassman, 2002).

Pamiętać należy, że wydłużenie odstępu QT jest warunkiem koniecznym, lecz niewystarczającym do rozwoju TdP. Zwiększone ryzyko TdP stwierdza się, gdy QTc przekracza 500 ms i gdy lek powoduje zwiększenie QTc o >60–70 ms, zwłaszcza gdy wzrost następuje szybko (Viskin, 2009; Drew i wsp., 2010). TdP mogą być spowodowane przez wrodzony (uwarunkowany genetycznie) lub nabyty zespół długiego odstępu QT (*long QT syndrome*, LQTS). Nabyty zespół długiego odstępu QT może być wynikiem ekspozycji na leki wydłużające QT, może też być wtórny do kardiomiopatii lub wydłużenia QT związanego z bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Forma nabyta jest znacznie częstsza niż wrodzona, w części przypadków może występować predyspozycja genetyczna (Sicouri i Antzelevitch, 2018).

Wydłużenie odstępu QT stanowi istotny problem kliniczny, ponieważ może prowadzić do nagłej śmierci sercowej (*sudden cardiac death*, SCD) (Schwartz i Woosley, 2016). Wydłużenie odstępu QTc rzadko prowadzi do TdP, pamiętać jednak należy, że śmiertelność z powodu TdP jest wysoka, wynosi ok. 10% (Darpö, 2001). TdP uważa się za raczej rzadkie powikłanie, podkreśla się jednak, że ich częstość może być 10–100 razy większa niż wskazują doniesienia kliniczne (Sarganas i wsp., 2014).

Potwierdzenie znaczenia predykcyjnego wydłużenia odstępu QTc stanowi badanie longitudinalne, jakie przeprowadzili Straus i wsp. (Straus i wsp., 2006), w którym wydłużenie odstępu QTc wiązało się z trzykrotnym zwiększeniem ryzyka nagłej śmierci sercowej w ciągu sześć-, siedmioletniej obserwacji; u pacjentów starszych ryzyko to wzrosło 8-krotnie.

TdP zazwyczaj występują jako krótkotrwałe epizody, które ustępują samoistnie. Mogą nawracać, możliwa jest również progresja do kończących się śmiercią komorowych zaburzeń rytmu. Objawy TdP obejmują kołatanie serca, poczucie oszołomienia oraz krótkotrwałą utratę przytomności. Mogą również wystąpić niespecyficzne objawy TdP, takie jak ból w klatce piersiowej, duszność i pocenie (Funk i wsp., 2020).

Nagła śmierć sercowa stanowi jedną z głównych przyczyn przedwczesnej śmiertelności wśród pacjentów psychiatrycznych (Ray i wsp., 2009). Leki psychotropowe mają udział w zwiększonym ryzyku SCD wśród pacjentów psychiatrycznych, głównie ze względu na ich potencjał wydłużania odstępu QT (Beach i wsp., 2013). Należy podkreślić, że oprócz leków psychotropowych inne leki powszechnie stosowane u pacjentów psychiatrycznych mogą powodować wydłużenie odstępu QT. Należą do nich między innymi leki przeciwwymiotne, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze i przeciwwymiotne (Trinkley i wsp., 2013).

Pierwsze doniesienia o zmianach w elektrokardiogramie (EKG) spowodowanych lekami przeciwpsychotycznymi pochodzą z lat sześćdziesiątych. Istnieje wiele badań, przeglądów literatury i metaanaliz podsumowujących wpływ leków przeciwpsychotycznych na wydłużenie odcinka QT (m.in. Welch i Chue, 2000; Stöllberger i wsp., 2005; Beach i wsp., 2013; Taylor, 2003; Kosydar-Piechna, 2010). W niniejszym przeglądzie literatury chcielibyśmy skupić się na wpływie leków przeciwdepresyjnych na długość odcinka QT – co stanowi kwestię mniej znaną.

Ocena ryzyka wydłużenia odstępu QT i wystąpienia TdP na początkowym etapie farmakoterapii z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych

Włączenie leków psychotropowych lub innych leków u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi powinno rozpoczynać się od oceny tych leków (Fanoie i wsp., 2014; Danielsson i wsp., 2016; Tisdale, 2016; Ojero-Senard i wsp., 2017). Podstawowym źródłem informacji powinny być charakterystyki leków. W Polsce Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest prowadzony przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, a wszystkie informacje dotyczące zastosowania, dawkowania i działań niepożądanych dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Kompleksowym i łatwo dostępnym źródłem wiedzy na temat leków związanych z ryzykiem wydłużenia odstępu QT i TdP są listy CredibleMeds (Woosley i wsp., 2018) dostępne za pośrednictwem strony www.crediblemeds.org. Ta strona internetowa jest prowadzona przez AZCERT (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics), organizację non profit, która dokonuje stratyfikacji ryzyka w celu określenia prawdopodobieństwa wystąpienia wydłużenia odstępu QT lub TdP. Dane na stronie są ściśle monitorowane i aktualizowane, po bezpłatnej rejestracji możliwa jest subskrypcja aktualizacji. CredibleMeds jest również dostępne za pośrednictwem aplikacji mobilnej na telefony komórkowe i inne urządzenia.

CredibleMeds dzieli leki na cztery kategorie (Woosley i wsp., 2018):

- Kategoria 1: *Known Risk* (KR) – obejmuje leki ze znanym ryzykiem TdP; leki te wydłużają odstęp QT i w związku z tym istnieje ryzyko wystąpienia TdP, nawet jeśli są przyjmowane zgodnie z zaleceniami.
- Kategoria 2: *Possible Risk* (PR) – tu przynależą leki z możliwym ryzykiem TdP; leki te mogą powodować wydłużenie odstępu QT, ale obecnie brak jest dowodów na to, że powodują one TdP, gdy przyjmowane są zgodnie z zaleceniami.
- Kategoria 3: *Conditional Risk* (CR) – leki z warunkowym ryzykiem TdP; leki wiążą się z ryzykiem spowodowania TdP, ale tylko w pewnych okolicznościach lub u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka (takie jak przedawkowanie, hipokaliemia, hipomagnezemia, bradykardia lub interakcje lekowe). Zalicza się do tej kategorii również leki, które powodują ryzyko wystąpienia TdP poprzez tworzenie warunków, w których inny lek indukuje TdP (np. diuretyki pętlowe lub leki blokujące metabolizm leków wydłużających odstęp QT).
- Kategoria 4 – do niej przynależą leki, których należy unikać u pacjentów z wrodzonym LQTS. Kategoria ta nie zostanie przedstawiona w niniejszym artykule.

W tabeli 2 przedstawiono informacje na temat ryzyka wydłużenia odstępu QTc i ryzyka spowodowania TdP przez nowsze leki przeciwdepresyjne II generacji – na podstawie charakterystyk produktów leczniczych i informacji w CredibleMeds.

Ocena innych czynników ryzyka wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia TdP

Leki przeciwdepresyjne stanowią tylko jeden z wielu możliwych czynników ryzyka wydłużenia odstępu QTc. Inne czynniki przedstawiono w tabeli 3.

Wykazano, że kombinacje tych czynników ryzyka wykazują związek z powodowaniem wydłużenia odstępu QTc u pacjentów z grupy ryzyka (Tisdale i wsp., 2013). Ryzyko wywołania TdP przez leki psychiatryczne nie jest znaczne, jednak współistnienie innych czynników

ryzyka powoduje znaczne zwiększenie zagrożenia wystąpienia tego zespołu (Viskin i wsp., 2003; Hasnain i Vieweg, 2014). Ponadto, duże znaczenie może mieć wpływ wariantów genów związanych z metabolizmem stosowanych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych (Pawlak i Twarowska-Hauser, 2020). Trzeba zatem znać inne czynniki ryzyka, aby odpowiednio ocenić i monitorować pacjentów, jeśli rozważa się zastosowanie leku związanego z ryzykiem przedłużenia odstępu QTc (Funk i wsp., 2020).

Zasady postępowania mającego na celu zmniejszenie ryzyka wydłużenia odstępu QT i wystąpienia TdP u pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi

Poniżej przedstawiamy dostosowane do leków przeciwdepresyjnych zasady postępowania opracowane na podstawie przeglądu literatury (Flugelman i wsp., 1982; Kosydar-Piechna, 2010; Nielsen i wsp., 2011; Trinkley i wsp., 2013; Beinart i wsp., 2014; Funk i wsp., 2020; Rochester i wsp., 2018; Sicouri i Antzelevitch, 2018).

1. Wywiad i badanie przedmiotowe

- Przed włączeniem leków przeciwdepresyjnych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, należy starannie zebrać wywiad osobisty dotyczący omdleń, napadów padaczkowych oraz historię rodzinną dotyczącą omdleń, padaczki i nagłych śmierci. Wszelkie informacje sugerujące wrodzony LQTS uzasadniają wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia.
- Należy pacjenta poinformować, aby koniecznie skontaktował się z lekarzem, jeśli wystąpią: palpitacje serca, zawroty głowy, omdlenie.

2. Wybór leku przeciwdepresyjnego i decyzje odnośnie do innych leków

- U pacjentów ze znaczącymi czynnikami ryzyka kardiologicznego należy unikać leków przeciwdepresyjnych o znanym ryzyku wydłużenia odstępu QTc (dane z charakterystyki produktu leczniczego, CredibleMeds lub innego źródła), jeśli istnieje możliwość leczenia lekiem o większym bezpieczeństwie w tym zakresie.
- U pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc przed leczeniem należy dokonać kompleksowej analizy stosunku ryzyka i korzyści, obejmującej z jednej strony farmakologiczne i pozafarmakologiczne czynniki ryzyka TdP, a z drugiej – możliwość pogorszenia stanu psychicznego pacjenta i braku kontroli nasilonych objawów psychopatologicznych. Szczególną uwagę należy zwrócić na strategię ograniczania ryzyka.
- Jeśli stosowanie leków wydłużających odstęp QTc jest konieczne, należy stosować najmniejsze skuteczne dawki.
- Przy włączaniu leku przedłużającego odstęp QTc rutynowa konsultacja kardiologiczna nie jest

Tabela 2 Ryzyko wydłużenia odstępu QTc i wywołania TdP przez nowsze leki przeciwdepresyjne

Lek	Informacja w Credible Meds	Informacja w ChPL		Uwagi
		ryzyko wydłużenia QT	ryzyko TdP	
Citalopram	KR	+ częstość nieznana	+ częstość nieznana	Przeciwwskazania: leczenie pacjentów z wydłużeniem QT i LQTS, leczenie skojarzone z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT.
Escitalopram	KR	+ częstość nieznana	+ częstość nieznana	Przeciwwskazania: leczenie pacjentów z wydłużeniem QT i LQTS, leczenie skojarzone z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT.
Mianseryna	PR	+ częstość nieznana	+ częstość nieznana	Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka sprzyjającymi wydłużeniu odstępu QT i TdP. Ryzyko zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania innych środków wydłużających QT. Przedawkowanie – przypadki wydłużenia QT i TdP.
Mirtazapina	PR	-	-	Ostrożność u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego i osób, w których rodzinie występowały przypadki wydłużenia odstępu QT, a także podczas jednoczesnego stosowania innych leków powodujących wydłużenie odstępu QTc.
Wenlafaksyna	PR	+ rzadko	+ rzadko	
Paroksetyna	CR	-	-	
Sertralina	CR	+ niezbyt często/ rzadko	+ rzadko	
Fluoksetyna	CR	+ rzadko	+ rzadko	
Fluwoksamina	CR	-	-	Nie należy stosować w skojarzeniu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (może zwiększać ich stężenia w osoczu i prowadzić do wzrostu ryzyka wydłużenia QT i TdP).
Trazodon	CR	+ częstość nieznana	+ częstość nieznana	Ostrożność przy stosowaniu ze środkami wydłużającymi QT i u pacjentów z chorobami krążenia (w tym wydłużeniem QT).
Duloksetyna	NU	-	-	
Milnacipran	NU	-	-	
Bupropion	NU	-	-	Przedawkowanie – wydłużenie odstępu QTc. U zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na odcinek QTc bupropionu w porównaniu z placebo.
Agomelatyna	NU	-	-	
Wortiooksetyna	NU	-	-	Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na odstęp QT u pacjentów leczonych z powodu depresji. W badaniu z gruntowną oceną QTc u osób zdrowych nie obserwowano tendencji do wydłużenia odstępu QTc.
Reboksetyna	NU	-	-	
Moklobemid	NU	-	-	
Tianeptyna	NU	-	-	

KR – kategoria 1: *Known Risk* (KR) – leki ze znanym ryzykiem TdP.

PR – kategoria 2: *Possible Risk* (PR) – leki z możliwym ryzykiem TdP.

CR – kategoria 3: *Conditional Risk* (CR) – leki z warunkowym ryzykiem TdP.

NU – lek nieuwzględniony w CredibleMeds.

Informacja w ChPL: „+” – opis zawiera dane na temat ryzyka wydłużenia QT / ryzyka TdP.

Informacja w ChPL: „-” – opis nie zawiera danych na temat ryzyka wydłużenia QT / ryzyka TdP.

konieczna, jeśli u pacjenta nie stwierdza się czynników ryzyka kardiologicznego. W przypadku współistnienia istotnej choroby serca i/lub w przypadku

obecności innych czynników ryzyka wydłużenia odstępu QTc należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji.

Tabela 3 Czynniki ryzyka TdP (Drew i wsp., 2010; Nachimuthu i wsp., 2012; Funk i wsp. 2020; Sicouri i Antzelevitch, 2018)

Czynniki ryzyka niepodlegające modyfikacji	Modyfikowalne czynniki ryzyka
Płeć żeńska	Równoczesne stosowanie 2 (lub więcej) leków wydłużających QTc
Podeszły wiek	Interakcje lekowe
Wrodzony zespół długiego odstępu QT (wrodzony LQTS)	Przedawkowanie leków
Wywołane lekami wydłużenie odstępu QTc – w wywiadzie	Szybkie podanie dożylnie leku wydłużającego QTc
Metabolizm leków (polimorfizm w zakresie izoenzymów cytochromu P450)	Ciężki stan somatyczny
	Bradykardia
	Wyłodzenie
	Niedostosowanie dawki leków metabolizowanych w wątrobie u pacjentów z marskością wątroby
	Niedostosowanie dawki leków wydalanych przez nerki u pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą nerek
	Zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia)

- Konieczna jest ocena wpływu innych leków, które są dołączane lub odstawiane.
- Leczenie depresji u osób w podeszłym wieku wymaga starannego rozważenia zagrożeń wynikających z chorób współistniejących, oceny czynności wątroby i nerek – i uwzględnienia tych czynników przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej.
- Polifarmakoterapia może wiązać się z kumulacją ryzyka. Szczególnej uwagi wymaga leczenie dwoma lub więcej lekami wydłużającymi odstęp QTc.
- U pacjentów z ostrymi chorobami ogólnoustrojowymi (zawał serca, choroba nerek lub wątroby) należy unikać leków przeciwdepresyjnych z wysokim ryzykiem wydłużenia QT.
- Suplementację preparatami magnezu można rozważyć u pacjentów z ryzykiem przewlekłych niedoborów elektrolitowych.

3. Ocena EKG

- Należy rozważyć wykonanie badania EKG przed włączeniem leku. Czas pomiędzy badaniem EKG z oceną QTc a wizytą, w trakcie której podejmuje się decyzję co do terapii, nie powinien przekraczać 1 miesiąca, a pomiędzy nimi nie powinno być zmian w leczeniu czy zmian stanu zdrowia pacjenta. Jednak brak dostępu do EKG nie może stanowić przeszkody w rozpoczęciu kuracji – w takim wypadku należy wnikliwie rozważyć znane czynniki ryzyka i korzyści z włączenia leczenia.
- W przypadku leków sklasyfikowanych jako związane z ryzykiem istotnego wydłużenia odstępu QT i/lub wystąpienia TdP, zaleca się monitorowanie EKG.
- EKG jest szczególnie istotne u pacjentów leczonych lekami potencjalnie wydłużającymi odstęp QT, w sytuacjach predysponujących do jego wydłużania (hipokaliemia, hipomagnezemia, stres, inne leki wydłużające QT) oraz u pacjentów z rozpoznaną już uprzednio chorobą układu krążenia lub czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.
- Jeśli prowadzone jest monitorowanie EKG – zaleca się je przed włączeniem leku, po osiągnięciu stanu

stacjonarnego (*steady state* – po upływie 5–6 okresów półtrwania leku), a następnie co 6 do 12 miesięcy oraz kiedy wystąpią jakiegokolwiek nowe bradyarytmie, ciężka hipokaliemia lub hipomagnezemia.

4. Badania laboratoryjne

- Monitorowanie elektrolitów jest istotne, jeśli występuje ryzyko wystąpienia zaburzeń elektrolitowych, zwłaszcza hipokaliemii lub hipomagnezemia. Zaleca się monitorowanie szczególnie u pacjentów z ciężką biegunką lub wymiotami, uzależnionych od alkoholu, dializowanych oraz u osób otrzymujących niektóre leki, takie jak leki moczopędne pętlowe i tiazydowe, amfoterycyna B i inhibitory pompy protonowej.
- Należy monitorować czynność nerek i (lub) wątroby, w zależności od stosowanego leku i stanu pacjenta.

5. Postępowanie w sytuacjach nagłych

- Wydłużenie odstępu QT i TdP może wystąpić zarówno u pacjentów ambulatoryjnych, jak i w szpitalu, jednak pacjentów hospitalizowanych uważa się za bardziej zagrożonych, jako że mają więcej czynników ryzyka, takich jak nieprawidłowości elektrolitowe, choroby nerek i choroby układu krążenia.
- W przypadku wydłużenia odstępu QTc do wartości ponad 500 ms, nagłego wydłużenia o 60 ms lub wystąpienia bradykardii należy przeprowadzić ocenę leczenia (uwzględniając odstawienie lub zmianę leku) oraz kontrolę innych czynników ryzyka. Konieczna jest m.in. korekta zaburzeń elektrolitowych.
- Pacjenci przyjmujący leki o znanym ryzyku kardiologicznym, u których występują takie objawy, jak omdlenia, zawroty głowy i kołatanie serca, powinni natychmiast zostać skierowani na konsultację kardiologiczną.
- U osób w średnim i starszym wieku nawet niewielkie wydłużenie odstępu QTc może stanowić wczesny marker ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zwiększonego ryzyka przedwczesnej śmierci.

Podsumowanie

Badania wskazują, że nowsze leki przeciwdepresyjne powodują mniej objawów ubocznych niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ale nadal nie są ich pozbawione. W wypadku części z nich udowodniono ryzyko przedłużenia odcinka QT i wywołania zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, które mogą doprowadzić nawet do śmierci pacjenta, choć jest to zjawisko bardzo rzadkie. Do wartościowych źródeł informacji na temat ryzyka

wydłużania odcinka QT należą Charakterystyka Produktu Leczniczego i baza CredibleMeds. Przed włączeniem leczenia przeciwdepresyjnego klinicysta powinien ocenić ryzyko wydłużenia odcinka QT u pacjenta, a gdy jest ono wysokie – rozważyć wybór leku przeciwdepresyjnego o niskim ryzyku wywołania TdP, zastosować najniższe skuteczne dawki leku, regularnie monitorować stan pacjenta i poinformować go o konieczności pilnego zgłoszenia się do kardiologa w razie występowania niepokojących objawów, takich jak omdlenia i kołatania serca. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: JS – basic conceptual work, literature search, data collection and interpretation, acceptance of the final article version / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie piśmiennictwa, zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MN – literature search, data collection and interpretation, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MP – literature search, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; ISz – literature search, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; MSz – literature search, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; BSz – literature search, acceptance of the final article version / zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; DŁ – critical reviewing, acceptance of the final article version / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

References / Piśmiennictwo

1. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-370.
2. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013; 54(1): 1-13.
3. Beinart R, Zhang Y, Lima JA, Bluemke DA, Soliman EZ, Hecker SR *et al.* The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(20): 2111-2119.
4. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother and Psychosom* 2016; 85(5): 270-288.
5. Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, Borg N, Salmi P, Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(4): 773-783.
6. Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Suppl K): K70-K80.
7. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, P. Kligfield, V. Menon *et al.* Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology tCoCN, *et al.* Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121(8): 1047-1060.
8. Fanoe S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J *et al.* Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J* 2014; 35(20): 1306-1315.
9. Flugelman MY, Pollack S, Hammerman H. Congenital prolongation of Q-T interval: a family study of three generations. *Cardiology* 1982; 69.
10. Funk MC, Beach SR, Bostwick JR, Celano CM, Hasnain M, Pandurangi A *et al.* QTc Prolongation and Psychotropic Medications. *Am J Psychiatry* 2020; 177(3): 273-274.
11. Girardin F, Sztajzel J. Cardiac adverse reactions associated with psychotropic drugs. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9(1): 92.
12. Glassman A. Clinical management of cardiovascular risks during treatment with psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 9: 12-17.
13. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(3): 333-336.
14. Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014; 28(10): 887-920.
15. Kasper S. Choosing among second-generation antidepressant treatments for depressed patients with cardiac diseases. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2019; 23(2): 134-148.
16. Kosydar-Piechna M. Leki przeciwpsychotyczne a odstęp QT. *Forum Med Rodz* 2010; 4(3): 194-203.

17. Malik M. Is there a physiologic QT/RR relationship? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13(12): 1219-21.
18. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3(5): 241-253.
19. Nielsen J, Graff C, Kanters JK. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs* 2011; 25(6): 473-70.
20. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M *et al.* A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology* 2017; 234(20): 3075-3081.
21. Pawlak JM, Twarowska-Hauser JW. Poradnictwo genetyczne i farmakogenetyczne w psychiatrii. *Farmakoter Psychiatri Neurol* 2020; 36(3): 239-249.
22. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use Among Persons Aged 12 and Over: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief* 2017; 283: 1-8.
23. Ray WA, Chung CP, Murray KT. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 225-235.
24. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9(6): 297-308.
25. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Eurpace* 2014; 16(1): 101-108.
26. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(13): 1639-1650.
27. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7(3): 199-209.
28. Stella F, Loureiro JC, Pais MV, Canineu PR, Forlenza OV. Safety Limits of Antidepressant Use Plus Combinations: Focus on Cardiovascular Function. *Curr Drug Metab* 2018; 19(8): 641-652.
29. Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(5): 243-251.
30. Straus SM, Kors A, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J *et al.* Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2): 362-367.
31. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107(2): 85-95.
32. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J* 2016; 149(3): 139-152.
33. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR *et al.* Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6(4): 479-487.
34. Trinkley KE, Page RL, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT Interval Prolongation and the Risk of Torsades de Pointes: Essentials for Clinicians. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(12): 1719-26.
35. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart rhythm* 2009; 6(5): 711-715.
36. Viskin S, Justo D, Halkin A. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45(5): 415-427.
37. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(2): 154-160.
38. Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: What does it offer? *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28(2): 94-99.
39. Zaręba W. Polekowe wydłużenie odstępu QT. *Folia Cardiologica* 2008; 3(2): 52-73.