

Citalopramo saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai: perspektyvieji tyrimai ir retrospektyviosios analizės

Cardiac Safety of Citalopram: Prospective Trials and Retrospective Analyses

Soren Lind RASMUSSEN¹, Kerstin F. OVERØ² ir Per TANGHØJ²

¹ Kardiologijos departamentas, Hvidovre ligoninė, Kopenhagos universitetas, Kopenhaga
Department of Cardiology, Hvidovre Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen

² H. Lundbeck A/S, Valby, Danija
Lundbeck A/S, Valby, Denmark

SANTRAUKA

Manoma, kad selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) pasižymi švelnesniu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemai negu tricikliai antidepresantai. Čia aptariami perspektyvieji ir retrospektyvieji tyrimai. Norint įvertinti su doze susijusius pokyčius EKG buvo registruojama prieš tyrimą ir po trijų dvigubai aklų, placebo ar aktyviai kontroliuotų tyrimų su atsitiktinai parinktais suaugusiais ar pagyvenusiais pacientais (N=1460) gydant nekintama vaisto doze nuo didžiosios depresijos ir/ar demencijos. Siekiant pakartotinai standartizuotais metodais įvertinti citalopramo poveikį EKG parametrams, iš viso iš 1978-1996 m. atliktų klinikinių tyrimų metu buvo surinkta ir įvertinta daugiau negu 6000 EKG (N=1789 citalopramu gydytų pacientų). Tiek perspektyvieji, tiek retrospektyvieji tyrimai parodė, kad vienintelis citalopramo poveikis EKG yra nedidelis širdies susitraukimo dažnio suretėjimas. Nebuvo jokio reikšmingo poveikio PQ, QRS ar QT_c intervalams, o tai rodo, kad citalopramas tiek trumpalaikio, tiek ilgalaikio gydymo metu neveikia širdies laidžiosios sistemos ir repoliarizacijos.

Raktažodžiai: EKG, citalopramas, placebo, QT_c intervalas, repoliarizacija, širdies ir kraujagyslių sistema, širdies laidumas.

SUMMARY

The selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are believed to have a more benign cardiovascular safety profile than do the tricyclic antidepressants. The prospective and retrospective studies are presented. To document any dose-related changes, ECGs were performed at baseline and at the end of study in three randomized, double-blind, placebo- or active-controlled, fixed-dose trials in adult and elderly patients (N=1460) with major depression and/or dementia. Finally, more than 6000 ECGs (N=1789 citalopram treated patients) collected from all clinical trials conducted from 1978 through 1996 were assessed in a standardized manner to identify any effects of citalopram on ECG parameters. Results of both prospective and retrospective analyses showed that the only effect of citalopram on ECG findings is a small reduction in heart rate. There were no significant effects on PQ, QRS, or QT_c intervals, indicating that citalopram has no effect on cardiac conduction and repolarization during short- or long-term treatment.

Key words: cardiac conduction, cardiovascular system, citalopram, EKG, placebo, QT_c interval, repolarization.

Kadangi ilgą laiką kelia susirūpinimą faktas, kad triciklių antidepresantų (TCA) perdozavimas dažnai išprovokuoja mirtį dėl širdies ritmo sutrikimo [1], yra tiriamas ir kitų antidepresantų poveikis širdies laidžiajai sistemai. Terapinėmis dozėmis skiriami TCA prailgina PR, QRS ir QT intervalus [2] ir pasižymi panašiais į chinidino IA klasės vaistų nuo aritmijos poveikiais [3]. Visi I klasės vaistai nuo aritmijos, tarp jų ir TCA, blokuoja greituosius natrio jonų kanalus [4]. Tai, neseniai atliktų tyrimų duomenimis, gali padidinti mirštamumą nuo greituosiu širdies ir kraujagyslių ligų [5]. Tikėtina, kad selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) grupė bus saugesnė širdies ir kraujagyslių sistemai negu TCA, nes SSRI neblokuoja greitųjų natrio jonų kanalų ir neilgina PR ar QRS intervalų [6]. Selektiviausias SSRI yra citalopramas, kurio saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai parodo gerai aprašyti klinikiniai tyrimai [8-10] bei parduoto vaisto kontrolė. Citalopramo poveikis širdies laidžiajai sistemai ir repoliarizacijai buvo įvertintas atliekant daugelį tyrimų su sveikais savanoriais ir pacientais.

METODAI

Perspektyvieji suaugusiųjų ir pagyvenusių pacientų tyrimai

Pagal tyrimo protokolą buvo renkami EKG duomenys pradedant ir baigiant tris dvigubai aklius kontroliuojamus tyrimus

su atsitiktinai atrinktais didžiąja depresija ar demencija sergančiais suaugusiais ir pagyvenusiais pacientais, vartojusiais nekintamą citalopramo dozę. Vienas tyrimas buvo 6 savaites trukęs placebo kontroliuojamas palyginamasis 10, 20, 40 ir 60 mg/p. citalopramo dozių tyrimas su ambulatoriškai gydomais pacientais (18-65 m., N=650), sergančiais vidutinio sunkumo depresija [11]. Kitas buvo 8 savaitių citalopramo (40 mg/p.) ir fluoksetino (20 mg/p.) palyginamasis tyrimas su didžiąja depresija sergančiais stacionare ir ambulatoriškai gydomais pacientais (18-65 m., N=316) [12]. Trečiasis buvo 12 savaitių trukęs placebo kontroliuojamas palyginamasis nekintamą citalopramo dozių tyrimas (5-40 mg/p.) su pagyvenusiais Alzheimerio liga sergančiais pacientais (65-92 m., N=494).

EKG įvertinimai

Perspektyviųjų klinikinių tyrimų metu kvalifikuotos diplomuotos medicinos seserys, prižiūrimos kardiologijos specialistų, aklu būdu matuodavo kiekvieną EKG komponentą, o vėliau kardiologai analizuodavo EKG, kurių parametrai nukrypavo nuo normos [13-16]. EKG parametrai norma buvo laikoma: PQ>0,24 sek., QRS>0,12 sek. ir QT_c>0,435 sek. Šios normos yra žemesnės negu paprastai šiuo metu naudojamos medicinoje.

Siekiant pakartotinai standartizuotais metodais įvertinti citalopramo poveikį EKG parametrams, iš viso iš 1978-1996 m. atlik-

Adresas korespondencijai: Kerstin F. Overø, DscPharm, H.Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Danija, el. paštas: kfo@lundbeck.com

Lentelė. Citalopramo ir placebo poveikio palyginimas širdies ir kraujagyslių parametrams atliekant trumpalaikį (6-8 savaičių trukmės) tyrimą

	Placebas (N=146)	Citalopramas			
		10 mg (N=144)	20 mg (N=149)	40 mg (N=254)	60 mg (N=113)
Vidutinis ŠSD (k./min.)*					
Prieš tyrimą	68	68	68	72	69
Tyrimo pabaigoje	68	66	66	70	67
Skirtumas	0	-1	-2	-3	-2
Vidutinis QRS (sek.)					
Prieš tyrimą	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Tyrimo pabaigoje	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Skirtumas	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00
Vidutinis QT _c (sek.)					
Prieš tyrimą	0,41	0,41	0,41	0,42	0,41
Tyrimo pabaigoje	0,41	0,41	0,41	0,42	0,41
Skirtumas	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00	-0,00

k./min. – kartai per minutę, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

tų klinikinių tyrimų buvo surinkta ir įvertinta 6517 EKG (1789 citalopramu ir 270 placebo gydytų pacientų) (retrospektyvusis tyrimas). Apžvelgti tyrimai buvo ir atviri, ir dvigubai aklai, o skiriama citalopramo dozė buvo 20-60 mg vieną kartą per dieną. Retrospektyviojo tyrimo metu atkreiptas dėmesys į pradinės EKG ir bent vienos EKG, užrašytos vartojant vaisto, duomenis.

Parduoto vaisto kontrolė

Be to, H.Lundbeck A/S visus nepageidaujamus poveikius, kurie per 9 metus, kai vaistas yra prekyboje, pasireiškė kliniškai, surašė į duomenų bazę. Ši duomenų bazė buvo peržiūrėta aiškiantis, ar yra nepageidaujamų poveikių širdies ir kraujagyslių sistemai, tarp jų ir širdies laidžiosios sistemos sutrikimų bei aritmijų.

REZULTATAI**Perspektyvieji suaugusiųjų ir pagyvenusių pacientų tyrimai**

Iš viso buvo sukaupta ir išanalizuota 2831 EKG, registruota 1035 pacientams, tarp jų 2038 EKG 754 pacientams iki 60 m. ir 795 EKG 60 m. ir vyresniems pacientams. Įvairių širdies ir kraujagyslių diagnozių (kairiojo skilvelio hipertrofija, dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada) prieš tyrimą ir vartojant vaistų buvo <3 proc., skirtumo tarp grupių nebuvo. Nei vienas pacientas nenutraukė tyrimo dėl nepageidautinų poveikių širdies ir kraujagyslių sistemai, taip pat nebuvo pranešta apie aritmijos atvejus. Vidutinis širdies susitraukimų dažnis buvo 65-71 k./min. prieš gydymą ir 65-70 k./min. po gydymo. Citalopramu gydytiems pacientams jis suretėjo vidutiniškai nuo 1 iki 3 k./min., gydytiems fluoksetinu – 5 k./min. Palyginti su placebo, nebuvo širdies susitraukimo dažnio pakitimų skirtumų (lentelė). Bradikardija (širdies susitraukimų dažnis < 50 k./min.) pasitaikė nedažnai ir buvo vienodai paplitusi aktyviai gydomų pacientų ir placebo grupėse. QRS intervalo vidurkis gydant nepakito, skirtumų tarp grupių nebuvo. Nebuvo jokio skirtumo tarp placebo grupių bei skirtingų citalopramo dozių grupių.

Retrospektyviosios analizės

Išanalizuota 4471 EKG, užregistruota tiriant 1116 nuo 1 savaitės iki 1 metų ir ilgiau gydytų pacientų. Kiekvienam iš jų buvo registruotos bent dvi EKG: prieš tyrimą ir mažiausiai viena vartojant citalopramo. Taip pat ištirta 381 EKG, regist-

ruota tiriant 118 pacientų, kuriems 8 savaites skirta placebo.

Pastebėta, kad, nepaisant amžiaus, statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) suretėjo širdies susitraukimų dažnis (4-8 k./min.) citalopramu gydytiems pacientams, palyginti su gydytais placebo. Vidutinis širdies susitraukimų dažnis iki 60 m. amžiaus pacientams buvo 75 k./min., o vartojant citalopramo – 63-71 k./min. Placebo grupėje – 68 k./min. prieš tyrimą ir 68-73 k./min. tyrimo metu. Panašiai širdies susitraukimų dažnis suretėjo citalopramu gydytiems ≥ 60 m. pacientams, tuo tarpu placebo akivaizdus poveikio neturėjo. Širdies susitraukimų dažnis, suretėjęs gydymo pradžioje, išliko stabilus per visą vienerius metus ir ilgiau trukusį gydymą.

Iki gydymo vidutinis QT_c intervalas buvo 0,410 sek., o gydant citalopramu – 0,400-0,425 (per visą gydymo laiką su nedidelėmis variacijomis) (pav.). Kaip buvo pastebėta perspektyviųjų tyrimų metu, QT_c intervalai $\geq 0,435$ sek. buvo gana dažnai ir prieš tyrimą, t.y. 18 proc. pacientų iki 60 m. ir 25 proc. pacientų 60 ir daugiau metų amžiaus grupėje.

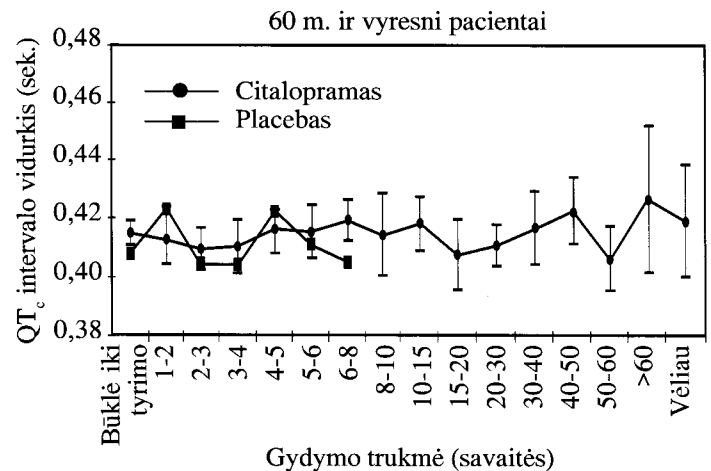
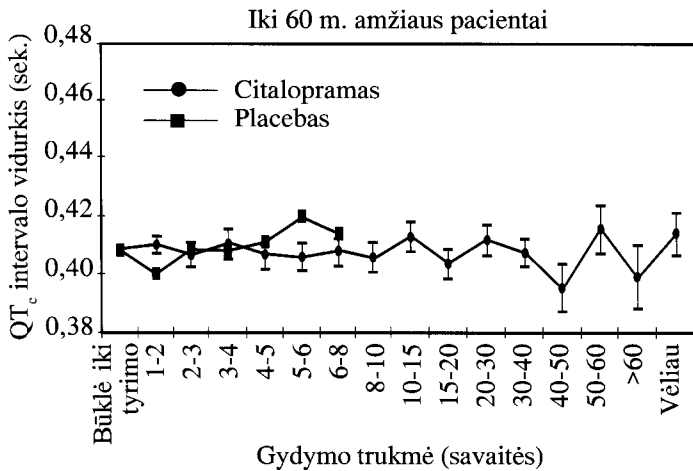
Parduoto vaisto kontrolė

Per 8-erius prekybos vaistu metus, per kuriuos apytikriais paskaičiavimais citalopramo vartojo per 5 mln. žmonių, gauta tik keletas pranešimų apie sunkius nepageidautinus poveikius širdies ir kraujagyslių sistemai.

DISKUSIJA

Skiriant antidepresanto labai svarbu, kad jis būtų saugus širdies ir kraujagyslių sistemai, kadangi į suicidinius bandymus linkę pacientai gali mėginti žudyti, perdozuodami jiems paskirtų vaistų. Be to, tiek širdies ir kraujagyslių ligos, tiek depresija populiacijoje plačiai paplitę, ir yra svarių įrodymų, kad širdies ir kraujagyslių ligos bei depresija tarpusavyje susijusios [17, 18], taip pat kad depresija po infarkto pablogina prognozę [19]. Taigi tikėtina, kad nuo širdies ir kraujagyslių ligų bei depresijos gali tekti gydyti vienu metu.

Išsamūs klinikiniai farmakologiniai tyrimai su sveikais savanoriais, kaip ir aklų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai iki 92 m., duomenys, akivaizdžiai parodė, kad ilgalaikis gydymas rekomenduojamomis citalopramo dozėmis neturi poveikio QT_c intervalui – citalopramas jo neveikia. Daugelis iš jų buvo



Pav. Pacientų QT_c intervalo vidurkių kitimas gydant citalopramu ar placebo. Gydant pacientus citalopramu iki 1 m. ir ilgiau, QT_c intervalai (vidurkis ± 2SN) buvo tarp 0,400 ir 0,425 sek. Nebuvo QT_c intervalų skirtumo tarp citalopramu gydytų pacientų ir placebo grupės (tiriant bet kuriuo laikotarpiu iki 8 savaitėjų), taip pat skirtumo tarp pacientų iki 60 m., palyginti su ≥ 60 m. amžiaus pacientais

pagyvenę ir gydomi citalopramu ilgai, iki 1 m. ir ilgiau. Vienintelis citalopramo poveikis EKG parametrams buvo nedidelis ir kliniškai nereikšmingas širdies susitraukimų dažnio suretėjimas [20].

Standartizuotas klinikinių citalopramo tyrimų metu užregistruotų EKG įvertinimas parodė, kad 20-30 proc. pacientų, kuriems prieš tyrimą buvo užregistruoti nenormalūs EKG parametrai, pakitimai buvo neatpažinti ar tyrėjai juos vertino kaip kliniškai nereikšmingus. Analogiška proporcija buvo gydant (citalopramo ir placebo grupėse vienodai). Tai leidžia manyti, kad EKG pakitimų be klinikinių požymių yra gana dažnai sutinkama bendroje populiacijoje, ypač pagyvenusiems asmenims.

Gerai žinoma, kad TCA, priešingai nei SSRI, sukelia nepageidautinų poveikių širdies ir kraujagyslių funkcijai. Dėl savo anticholinerginio poveikio TCA, skiriami terapinėmis dozėmis, dažnai sukelia tachikardiją ir širdies plakimą [6, 21]. Taip pat būna EKG pakitimų, iš kurių dažniausi yra PR ir QRS intervalų prailgėjimas bei T dantelio pažemėjimas [22, 23].

Tiek klinikiniai tyrimai, tiek kontrolė po vaisto pardavimo parodė, kad vien tik citalopramo perdozavimas nėra susijęs su kardiotoksiškumu ir padidėjusiu mirštamumu. Neseniai atliktos citalopramo perdozavimų apžvalgos [24, 25] rodo, kad iš 108 pacientų, kurie vienu metu suvartojo daugiau kaip 5200 mg citalopramo, nė vienam nebuvo piktybinės aritmijos ir visi pacientai visiškai pasveiko. Mažiau negu 600 mg išgėrusiems pacientams pasireiškė tik švelnių simptomų, priešingai nei TCA, kurių kardiotoksiškumas yra gerai žinomas ir gali sukelti mirtį jų perdozavus [26].

Čia aprašoma nemažai išsamių citalopramo tyrimų, kurių metu buvo vertinamas antidepresanto poveikis EKG parametrams ir širdies laidumui. Remdamiesi perspektyviaisiais suaugusiųjų ir pagyvenusių žmonių tyrimais bei retrospektyviosiomis EKG duomenų analizėmis, darome išvadą, kad citalopramo terapinės dozės neturi poveikio žmonių širdies laidumui ir repoliarizacijai tiek trumpalaikio, tiek ilgalaikio gydymo metu.

LITERATŪRA:

- Willjams R.B. Jr., Sherter C. Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy // Ann. Intern. Med. - 1971, vol. 74, p. 395-398.
- Glassman A.H., Bigger J.T. Jr. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants: a review // Arch. Gen. Psychiatry. - 1981, vol. 38, p. 815-820.
- Rawling D.A., Fouzard H.A. Effects of imipramine on electrophysiological properties of Cardiac Purkinje fibers // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1979, vol. 209, p. 371-375.
- Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms // Circulation. - 1991, vol. 84, p. 1831-1851.
- Morganroth J., Goin J.E. Quinidine-related mortality in the short-to-medium-term treatment of ventricular arrhythmia: a meta analysis // Circulation. - 1991, vol. 84, p. 1977-1983.
- Glassman A.H., Stage K.B. Depressed patients with cardiovascular disease: treatment considerations // Pract. Ther. CNS Drugs. - 1994, vol. 1, p. 435-440.
- Hytel J., Arnt J., Sanchez C. The pharmacology of citalopram // Rev. Contemp. Pharmacother. - 1995, vol. 6, p. 271-281.
- Montgomery S.A., Johnson F.H. Citalopram in the treatment of depression // Rev. Contemp. Pharmacother. - 1995, vol. 6, p. 297-305.
- Baldwin D., Johnson F.N. Tolerability and safety of citalopram // Rev. Contemp. Pharmacother. - 1995, vol. 6, p. 315-325.
- Wade A.G., Lepola U., Koponen H.J., et al. The effect of citalopram in panic disorder: a multicentre double-blind active (clomipramine) and placebo-controlled study // Br. J. Psychiatry. - 1997, vol. 170, p. 549-553.
- Feighner J., Overo K., Fleve R., et al. Fixed dose comparison of citalopram versus placebo in the treatment of outpatients with moderate to severe depression // Presented at the 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Diego, CA, May 21, 1997.
- Bougerol T., Scotto J.-C., Patris M., et al. Citalopram and fluoxetine in major depression // Clin. Drug Invest. - 1997, vol. 14, p. 77-89.
- Sandoe E., Sigurd B. Arrhythmia, diagnosis and treatment. - St.Gallen, Switzerland, Verlag fur Fachmedien, Fach Med AG, 1984.
- Surawicz B., Uhley H., Borin R., et al. The quest for optimal electrocardiography. Task Force I: standardisation of terminology and interpretation // Am. J. Cardiol. - 1978, vol. 41, p.130-145.
- Rebbs de Medina E.O., ed. Definition of terms related to cardiac rhythms. WHO/ISFC Task Force // Eur. J. Cardiol. - 1978, vol. 2, p. 127-144.
- Rebbs de Medina E.O., ed. Classification of cardiac arrhythmias and conduction disturbance. WHO/ISFC Task Force // Am. Heart. J. - 1979, vol. 98, p. 263-267.
- Everson S.A., Goldberg D.E., Kaplan G.A., et al. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer // Psychosom. Med. - 1996, vol. 58, p. 113-121.
- Alexopoulos O.S., Meyers B.S., Young E.C., et al. The "vascular depression" hypothesis // Arch. Gen. Psychiatry. - 1997, vol. 54, p. 915-922.
- Frasere-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival // J.A.M.A. - 1993, vol. 270, p. 1819-1825.
- Nyth A.L., Gottfries C.G., Lyby K., et al. A controlled multicentre clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia // Acta Psychiatr. Scand. - 1992, vol. 86, p. 138-145.
- Halper J.P., Mann J.J. Cardiovascular effects of antidepressant medication // Br. J. Psychiatry. - 1988, vol. 153, p. 87-98.
- Roose S.P. Modern cardiovascular standards for psychotropic drug // Psychopharmacol. Bull. - 1992, vol. 28, p. 35-43.
- Glassman A.H., Roose S.P., Bigger J.T. Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients: risk-benefit reconsidered // J.A.M.A. - 1993, vol. 269, p. 2673-2675.
- Personne M., Sjöberg G., Persson H. Citalopram-review of cases treated in Swedish hospitals // Clin/ Toxicol. - 1997, vol. 35, p. 237-240.
- Personne M., Sjöberg G., Persson H. Citalopram toxicity // Lancet. - 1997, vol. 350, p. 518-519.
- Henry J.A., Alexander C.A., Sener E.K. Relative mortality from overdose of antidepressants // B.M.J. - 1995, vol. 310, p. 221-224.

Straipsnis parengtas pagal: Rasmussen. S.L., Overo K.F., Tanghuj P. Cardiac Safety of Citalopram: Prospective Trials and Retrospective Analyses // J. Clin. Psychopharmacol. - 1999, 19, p. 407-415.

**Parengė gyd. Zita Alseikienė
Medicinos centras: "Neuromeda"**

Gauta: 2002 08 30
Priimta spaudai: 2002 09 10