

## اثر سیتالوپرام در جلوگیری از مسمومیت ناشی از اوایلین در دهیز مجزای خوکچه هندی

دکتر گلرخ مليحی<sup>۱</sup>، دکتر عباس پوستی<sup>۲</sup>، دکتر بیژن تقیبی<sup>۳</sup>، دکتر روح الله حسینی<sup>۴</sup>، دکتر لیلا هاشمی رهنی<sup>۵</sup>

- گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
- گروه توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی تهران
- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** اثر سیتالوپرام، یک داروی ضد افسردگی از نوع مهار کننده انتخابی باز جذب سروتونین، بر روی آریتمی های ناشی از اوایلین در دهیز مجزای خوکچه هندی مورد مطالعه قرار گرفت.

**مواد و روش ها:** ۳۲ دهیز مجزا از خوکچه های هندی در ۴ گروه کنترل، سیتالوپرام، اوایلین و سیتالوپرام + اوایلین مورد مطالعه قرار گرفتند.

غاظت برنهای سدیم، پتاسیم و کلسیم به روش جذب اتمی ارزیابی شد.

**یافته ها:** سیتالوپرام بطور مشخص موجب کاهش نیروی انتقباضی و تعداد ضربانات دهیز مجزا گردید. اوایلین به تنها بی پس از ۴/۵ دقیقه باعث بروز آریتمی دهیز گشت و پس از ۲۰/۷ دقیقه منجر به مسمومیت کامل، آسیستولی و وقفه دهیز گردید. با تجویز قلبی سیتالوپرام (۱ میکرو گرم/امیلی لیتر) زمان بروز آریتمی به تأخیر افتاده و به ۹ دقیقه افزایش یافت ( $P < 0/05$ ). مدت زمان ماندن دهیز نیز به بیش از ۵۶ دقیقه رسید ( $P < 0/001$ ). اندازه گیری یونی نسخ دهیز نشان داد که اوایلین به تنها بی موجب افزایش مشخص یون سدیم گردید و لی ر روی یون پتاسیم و کلسیم اثر مشخصی نشان نداد. سیتالوپرام به تنها بیون پتاسیم را افزایش داد ( $P < 0/05$ ) ولی میزان یونهای سدیم و کلسیم را کاهش داد که معنی دار نبود. در نمونه های با تجویز قلبی سیتالوپرام و سپس اوایلین مشاهده گردید که سیتالوپرام توانست تغییرات یونی ناشی از مسمومیت اوایلین به تنها بی را اصلاح و به حد طبیعی برگرداند.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** سیتالوپرام دارای یک اثر مستقیم اینتوکریوتیک و بیک منفی روی دهیز مجزاست که احتمالاً ناشی از مهار کاتالیزی سدیم و کلسیم و یا هیپریالریزاسیون پتاسیم می باشد. از طرف دیگر سیتالوپرام از مسمومیت و آریتمی ناشی از اوایلین در دهیز خوکچه هندی جلوگیری می کند که این امر احتمالاً بدلیل ثبت غشای سلولی و جلوگیری از تغییرات یونی مربوط به اوایلین در روی دهیز می باشد.

**وازگان کلیدی:** سیتالوپرام، اوایلین، تغییرات یونی.

### مقدمه

بطوریکه ایمی پرامین و کلومی پرامین باعث کاهش سرعت هدایت داخل بطئی می گردد (۱-۴). گزارش دیگری نشان داده است که سمتی اوایلین ممکن است بوسیله دزپرامین بر روی عضله قلب

گزارش شده است که داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA) مثل ایمی پرامین و آمی تریپتیلین با غلظتها درمانی دارای یک اثر شبیه کیندین بر روی آریتمی های دهیزی و بطئی می باشند (۱-۳).

$\text{NaH}_2\text{PO}_4$ : 1.0,  $\text{NaHCO}_3$ : 25.0, Glucose: 11.1, EDTA: 0.004, Ascorbic Acid: 0.11.

داروهای مورد استفاده عبارتند از:

Citalopram (Lundbeck), Ouabain (SIGMA)

۳۲ دهیز مجزا از خوکچهای هندی به چهار گروه کنترل (بدون دارو)، سیتالوپرام، اوایین و اوایین+ سیتالوپرام (هر گروه شامل هشت دهیز مجزا) تقسیم شدند. هر کدام از این داروها در هر گروه به محیط اضافه و حرکات آن ثبت گردید و بیست دقیقه بعد دهیز برای اندازه‌گیری مقادیر یونهای موجود در بافت آن مورد مطالعه قرار گرفت (۱۹).

دهیزها پس از وزن شدن در هر گروه با محلول هیستیدین سوکرورز (۰.۳۵ میلی مول) شستشو داده شدند و تا مرحله بعد در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد زیر صفر قرار گرفتند. سپس دهیزها برای اندازه‌گیری یونی داخل بافت آماده شدند. به این ترتیب که هر دهیز به طور مجزا پس از سایش در هاون چینی در دو لوله آزمایش محتوی دو میلی لیتر اسید نیتریک غلظتی قرار داده شد. سپس برای مدت ۴۸ ساعت در گرمخانه ۶۰ درجه سانتیگراد نگهداری شد. پس از آماده سازی محلول زرد رنگ حاصله رقیق‌سازی شده و با تهیه گامهای استاندارد برای هر یک از یونها، غلظتهای داخل بافتی آنها به روش جذب اتمی در بافت اندازه‌گیری شد (۲۰). مشخصات دستگاه مورد اندازه‌گیری به قرار زیر است:

Shimadzu AA. Spectrophotometer-Flame. Model 680-A در آنالیز آماری برای محاسبه نیروی انقباضی و تعداد ضربانات دهیز مجزا قبل از تجویز دارو و بعد از بروز اثر دارو از Paired t test استفاده شده است. برای محاسبه مقادیر یونهای سدیم، پتاسیم و کلسیم دهیز در چهار گروه دهیز مجزا تحت تأثیر داروها و بدون دارو از روش آماری آنالیز واریانس، Newman Keuls و Tukey استفاده شده است.

### یافته‌ها

سیتالوپرام (۰-۳۲ میکروگرم/میلی لیتر) موجب کاهش تعداد ضربانات (۱۱-۷۲ درصد) و نیروی انقباضی (۶۲-۷۷ درصد) بر روی دهیز مجزا گشت که این کاهش از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0.05$ ) و به دور دارو بستگی داشت. سیتالوپرام به تنها یک آریتموژنیک نیود. اوایین (۱/۲ میکروگرم/میلی لیتر) به تنها یک در دهیز مجزای خوکچه هندی پس از ۴/۵ دقیقه تولید آریتمی نموده و آسیستولی پس از ۲۰/۷ دقیقه اتفاق افتاد. استفاده از سیتالوپرام (۸ میکروگرم/میلی لیتر) میانگین مدت زمان شروع آریتمی را به ۹ دقیقه ( $p < 0.05$ ) و آسیستولی را به ۵/۶ دقیقه افزایش داد ( $p < 0.001$ ). اوایین به تنها یک

تشدید گردد (۱۱). بنابراین همه داروهای TCA قادر به پیشگیری از ظهور آریتمی ناشی از اوایین نمی‌باشد. از طرف دیگر پیشنهاد شده است که داروهای دیگری از گروه جدید مهار کننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) برخی اثرات قلبی را از خود نشان می‌دهند، مانند برادیکاردی و اثرات شبیه کینیدین فلوكسامین که توسط ROOs گزارش شده است و از تحقیقات جالب انجام شده در این زمینه می‌باشد، بهره‌حال باید توجه داشت که اخیراً داروهای SSRI بطور اختصاصی به عنوان داروهای غیر کاردیوتوكسیک توسعه یافته‌اند (۱۲). در مطالعه دیگری که توسط Pacher انجام شد نشان داده شد که فلوكستین و برخی دیگر از داروهای SSRI دارای آثار مهمی بر روی الکتروفیزیولوژی عضله قلب می‌باشند بطوريکه فلوكستین (۱-۱۰۰ میکرومول) باعث مهار کانالهای سدیم و کلسیم عضله قلب می‌شود و همچنین معلوم شده است که داروی سیتالوپرام نیز همانند TCA و فلوكستین باعث تغییر دوره پتانسیل عمل قلب در عضله قطبی خوکچه هندی می‌گردد که احتمالاً از طریق مهار کانالهای سدیم و کلسیم می‌باشد (۱۴-۱۷). علاوه بر این یافته‌ها، دیگر مطالعات نیز تأیید می‌کنند که سیتالوپرام می‌تواند اثراتی مانند برادیکاردی و ضد آریتمی بر روی قلب داشته باشد (۱۳، ۱۶). بدین ترتیب هدف از این مطالعه، مشخص نمودن اثر مستقیم داروی سیتالوپرام بر روی قلب و همچنین اثر جلوگیری کننده آن از آریتمی ناشی از سمیت اوایین می‌باشد. ضمناً برای بهتر روشن شدن مکانیسم اثر این دارو اندازه‌گیری یونهای سدیم، کلسیم و پتاسیم بافت دهیز مجزا نیز بعمل آمد.

### مواد و روش‌ها

خوکچه هندی از هر دو جنس با وزنهای بین ۳۵۰-۶۰۰ گرم انتخاب شد. حیوان با اتر بیهوده و قلب به سرعت خارج شد. هر دو دهیز بطور کامل از بطن جدا گردید و داخل محلول کریس تغییر یافته اکسیژنه قرار گرفت و سپس در حمام حاوی محلول کریس تغییر یافته و اکسیژنه و در شرایط ایزوتوپنیک با درجه حرارت ۳۷-۳۶ درجه سانتیگراد، تحت کشش حدوداً ۰/۵ گرم به مدت ۲۰ دقیقه نگهداری شد تا استقرار یابد. pH محلول حدود ۷/۵ بود. در این حالت دو پارامتر نیروی انقباضی و تعداد ضربانات خود به خودی دهیز در هر دقیقه اندازه‌گیری می‌شد. برای هر گروه آزمایش ۵-۹ خوکچه هندی در نظر گرفته شد. ثبت انقباضات با دستگاه پلی گراف گراس مدل ۷۹C انجام گرفت. ترکیب محلول کریس تغییر یافته به شرح زیر می‌باشد. (بر حسب میلی مول در لیتر آب مقطر دیونیزه):  $\text{NaCl}$ : 118.0,  $\text{KCl}$ : 4.7,  $\text{CaCl}_2$ : 2.6,  $\text{mgCl}_2$ : 1.2,

## بحث

در این مطالعه اثر سیتالوپرام که یک داروی ضد افسردگی از نوع SSRI می‌باشد بر روی دهلیز مجزای خوکچه هندی مورد آزمایش قرار گرفت. این دارو دارای اثر اینوتروپیسم و کرونوتروپیسم منفی بوده که این اثر به دوز دارو بستگی دارد. این یافته توسط دیگر مطالعات نیز تأیید می‌شود زیرا نشان داده‌اند که داروهای ضد افسردگی از گروه SSRI مانند فلووکسامین دارای اثرات برادیکارדי مشخص و کاهش نیروی انقباضی بر روی عضله دهلیز مجزای خوکچه هندی و خرگوش می‌باشند(۲۱، ۲۲). این آزمایشات با مطالعاتی که توسط Pacher و همکاران انجام گرفته است قابل تطبیق می‌باشد زیرا آنها گزارش کرده‌اند که سیتالوپرام باعث تغییر دوره پتانسیل عمل قلب در عضله بطی خوکچه هندی می‌شود که احتملاً از طریق مهار کانالهای سدیم و کلسیم می‌باشد(۱۸، ۱۹). از طرف دیگر مطالعات نشان داد که سیتالوپرام قادر است از آریتمی‌های ناشی از دوز سمی اوابائین در دهلیز مجزای خوکچه هندی جلوگیری کند. برای بهتر روشن شدن مکانیسم اثر سیتالوپرام اثر جلوگیری کننده آن از مسمومیت با اوابائین اندازه‌گیری یونهای سدیم، پتانسیم و کلسیم نسج دهلیز به عمل آمد و معلوم شد که سیتالوپرام احتملاً با تأثیر روی کانالهای سدیم و کلسیم توانسته است از تغییرات یونی ناشی از اوابائین جلوگیری کند و آریتمی مربوط به اوابائین را تا حدودی اصلاح کند. این یافته با مطالعات دیگران که مبتنی بر مهار کانالهای سدیم و کلسیم می‌باشد، مطابقت دارد(۱۳).

در این مطالعه افزایش میزان یون پتانسیم داخل نسجی دیده شد که شاید قسمتی از اینوتروپیسم و کرونوتروپیسم منفی سیتالوپرام را بتوان به هیپرپلاریزاسیون این دارو نسبت داد. در این تحقیق افزایش مشخص یون سدیم و کاهش یون پتانسیم نسج دهلیز که توسط اوابائین حاصل شده بود با پیش‌مداوا با سیتالوپرام اصلاح شد. غاظت کلسیم نیز در اثر اوابائین کمی افزایش یافته بود که با حضور سیتالوپرام این تغییر به حالت اولیه بازگشت کرد. با در نظر گرفتن یافته‌های فوق می‌توان ادعا کرد که سیتالوپرام به علت دارا بودن اثر شبیه کینیدینی یعنی تثبیت غشاء سلولی و جلوگیری از تبادلات یونی، از مسمومیت با اوابائین جلوگیری می‌کند.

نظریه دیگر مؤید این ادعا آن است که در برخی از مطالعات نشان داده شده‌است برخی داروهای SSRI مانند فلوکستین اثر ضد تشنجی فنی توانین را تقویت می‌کنند(۲۳) و از آنجاییکه فنی توانین می‌تواند در جلوگیری از مسمومیت قلبی با اوابائین مؤثر

موجب افزایش نیروی انقباضی و سپس آریتمی گشته و به دنبال آن کاهش نیروی انقباضی و تعداد ضربات، منجر به مسمومیت کامل دهلیز و آسیستولی می‌شد، این در حالیست که در حضور سیتالوپرام افزایش نیروی انقباضی توسط اوابائین به تأخیر افتاده و نیروی انقباضی توسط بلوك کامل در حد قابل قبولی حفظ می‌گردید، و ضمناً آریتمی‌های مربوطه ریتمیک بوده و اکثراً وضع طبیعی خود را باز می‌یافتد. به این ترتیب سیتالوپرام باعث جلوگیری از سمیت اوابائین در دهلیز مجزای خوکچه هندی می‌گردید.

مطالعه بر روی میزان یونهای سدیم، پتانسیم و کلسیم در دهلیز مجزای خوکچه هندی به روش جذب اتمی نشان داد که در هنگام مصرف اوابائین به تنهایی (۱/۲ میکروگرم/میلی لیتر) میزان سدیم نسج دهلیز حدود ۴۷۲ میکروگرم در گرم نسج بود که نسبت به گروه کنترل (حدود ۳۸۹/۶ میکروگرم/گرم نسج) به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است ( $p < 0.05$ ). در گروه سیتالوپرام (۰/۰۵ میکروگرم/میلی لیتر) سدیم نسج دهلیز به ۳۱۲/۵ میکروگرم/گرم رسید که نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $p < 0.05$ ). با مصرف توأم سیتالوپرام و اوابائین این اختلاف جبران شده و میزان نسجی سدیم در مقایسه با گروه کنترل اختلاف جزئی نشان داد.

پتانسیم نسج دهلیز در گروه اوابائین حدود ۲۴۴/۸ میکروگرم/گرم نسج بود که نسبت به گروه کنترل (۲۹۲/۸ میکروگرم/گرم نسج) میزان آن کاهش یافته ولی اختلاف معنی‌داری بین این دو مشاهده نشد. مصرف سیتالوپرام به تنهایی میزان پتانسیم نسج دهلیز را به حدود ۳۲۷/۱ میکروگرم/گرم نسج رساند که نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافته بود ( $p < 0.05$ ). پتانسیم نسج در گروه سیتالوپرام در مقایسه با گروه اوابائین تنها اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد حال آنکه در گروه سیتالوپرام + اوابائین میزان یون پتانسیم نسج به حد گروه کنترل رسید.

کلسیم در گروه اوابائین حدود ۲۰۵/۱ میکروگرم/گرم نسج بود که در مقایسه با گروه کنترل (۱۶۵/۳ میکروگرم/گرم نسج) افزایش نشان می‌داد ولی این افزایش معنی‌دار نبود. مصرف سیتالوپرام به تنهایی میزان کلسیم نسج دهلیز را به حدود ۱۲۱/۵ میکروگرم/گرم نسج رساند که نسبت به گروه کنترل کاهش یافته و در مقایسه با اوابائین اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $p < 0.05$ ). میزان کلسیم نسج دهلیز در گروه سیتالوپرام + اوابائین تقریباً در حد گروه کنترل بود (۱۰۵/۱ میکروگرم/گرم).

۲۰-۲۰۰ برابر پلاسما از دارو در این بافتها ثبت شده است (۲۶، ۲۷). بنابراین غلظت آستانه چند میکرومولار که در این مطالعه ملاحظه می‌گردد به نظر می‌رسد که بیش از غلظت مناسب درمانی باشد. بر اساس این یافته‌ها می‌توان به این نتیجه رسید که اثرات تضعیف قلبی در محیط خارج از بدن (*in-vitro*) برای داروی سیتالوپرام کمی است نه کفی و کیفیت اثر سیتالوپرام در محیط زنده (*In-vivo*) مشخص و معلوم نمی‌باشد. این سؤال هنوز وجود دارد که آیا سیتالوپرام در محیط بدن انسان می‌تواند مشابه آنچه که در آزمایش فوق مشاهده شد، جلوی آریتمی قلبی را بگیرد؟ پاسخ به این سؤال نیاز به تحقیقات *in-vivo* دارد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مستولین شرکت Lundbeck که پودر سیتالوپرام را به رایگان در اختیار ما گذاشتند، سپاسگزاریم.

باشد (۲۱، ۱۹) و اثر ضد آریتمی دارد، امکان دارد اثر ضد آریتمی سیتالوپرام نیز از این راه توجیه شود زیرا ثابت شده است این داروهای ضد تشنج (مانند فنی تئین) از طریق تغییرات یونی در جلوگیری از مسمومیت با اوپیانین مؤثربند و اثر ضد آریتمی از خود نشان می‌دهند (۲۳، ۲۱).

در این مطالعه غلظت سیتالوپرام بین ۲-۳۲ میکروگرم/ملی لیتر (در حد میکرومولار) بود در صورتی که غلظتهاي درمانی پلاسمایی آن در حدود غلظتهاي زير میکرومولار می‌باشد (۲۴، ۲۵). مشکل است بتوان غلظتهاي پلاسمایي *in-vivo* را با غلظتهاي که برای آماده‌سازی عضو ايزوله مورد استفاده قرار می‌گيرد، مقایسه کرد، بخصوص زمانی که دارو بشدت به پروتئينهاي پلاسما اتصال می‌بند و همچنین به پروتئينهاي بافتی تمایل زيادي دارد که اين امر در مورد سیتالوپرام صادق می‌باشد (۲۴-۲۶). بعلاوه داروهایی که بشدت ليوفيليک می‌باشند سریعا در ارگانهاي مختلف بدن ذخیره و تجمع می‌بايند (مانند عضله قلبی). در واقع اغلب غلظتهاي در حدود

## REFERENCES

- 1.Bigger T, Giardina E, Perel JM, Kantor S, Glassman A. Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine HCl. New Engl J Med 1977; 296: 206-8.
- 2.Delpo E, Valenzuela C, Tamargo J. Tonic and frequency dependent  $V_{max}$  block induced by imipramine in guinea-pig ventricular muscle fibers. J Cardiovasc Pharmac 1990; 15: 414-20.
- 3.Wilkerson RD. Antiarrhythmic effects of tricyclic antidepressant drugs in ouabain-induced arrhythmia in the dog. J Pharmac Exp Ther 1978; 205: 666-73.
- 4.Delpo E, Tamargo J, Sanchez-Chapula J. Further characterization of the effects of imipramine on plateau currents in guinea-pig ventricular myocytes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmac 1991; 344: 645-52.
- 5.Delpo E, Tamargo J, Sanchez-Chapula J. Effects of imipramine on the transient outward current in rabbit atrial single cells. Br J Pharmac 1992; 106: 464-69.
- 6.Giardina EG, Bigger JT, Glassman AH, Perel JM, Kantor SJ. The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. Circulation 1979; 60: 1045-52.
- 7.Valenzuela C, Sanchez-Chapula J, Delpo E, Elizalde A, Perez O, Tamarog J. Imipramine blocks rapidly activating and delays activating  $K^+$  current activation in guinea-pig ventricular myocytes. Circ Res 1994; 74: 687-99.
- 8.Vohra J, Burrows GD, Hunt D, Sloman G. The effects of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs on intracardiac conduction. Eur J Cardiol 1975; 3: 219-27.
- 9.Weld FM, Bigger J TH Jr. Electrophysiological effect of imipramine on bovine cardiac Purkinje and ventricular muscle fibers. Circ Res 1980; 46: 167-75.
- 10.Glassman AH. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. Annu Rev Med 1984; 35: 503-11.
- 11.Sawyer AT, et al. Interaction between digoxin and tricyclic antidepressants in the rat. Eur J Pharmacol 1972; 19: 294-6.
- 12.Roos JC. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of tricyclic antidepressants and fluvoxamine. Br J Clin Pharmac 1983; 15: 439S-45S.

- 13.Ogata N, Narahashi T. Block of sodium channels by psychotropic drugs in single guinea-pig cardiac myocytes. *Br J Pharmac* 1989; 97: 905-13.
- 14.Pacher P, Kecskemeti V, Ungvari Z, Korom S, Pankucsi C. Cardiodepressant effects of fluoxetine in isolated heart preparations. *Naunyn-Schmeideberg's Arch Pharmac* 1998; 358(Suppl 2): R641.
- 15.Pacher P, Ungvari Z, Kecskemeti V, Furst S. Review of cardiovascular effects of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, compared to tricyclic antidepressants. *Curr Med Chem* 1998; 5: 381-90.
- 16.Pacher P, Bagi Z, Lako-Futo Z, Ungvari Z, Nanasi PP, Kecskemeti V. Cardiac electrophysiological effects of citalopram in guinea-pig papillary muscle comparison with clomipramine. *Gen Pharmac* 2000; 34: 17-23.
- 17.Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, Furst S, Kecskemeti V. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any?. *Curr Med Chem* 1999; 6: 469-80.
- 18.Personne M, Sjoberg G, Persson H. Citalopram overdose: Review of cases treated in Swedish hospitals. *Clin Toxicol* 1997; 35: 237-40.
- 19.Godfraind T, Lesne M, Pousti A. The action of diphenil hydantoin upon drug binding of the ionic effect and the inotropic action of ouabain. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1971; 191: 66-73.
- 20.Tani M, Shinmura, K, Hasegawa H, Nakamura Y. Effect of methyl isobutyl amiloride on  $\text{Na}^+$ , reperfusion arrhythmias, and function in ischemic rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 794-801.
- 21.Wouters W, Deiman W. Acute cardiac effects of fluvoxamine and other antidepressant in conscious rabbits. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1983; 263: 197-207.
- 22.Glassman AH, Bigger T. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 815-20.
- 23.Hytte J, Arnt J, Sanchez C. The pharmacology of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 271-85.
- 24.Christensen P, Thomsen HY, Pearsen OL, Gram LF, Kragh-Sorensen P. Orthostatic side effects of clomipramine and citalopram during treatment for depression. *Psychopharmacology* 1985; 86: 383-5.
- 25.Marshall J, Forker A. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs: Therapeutic usage, overdose, and management of complications. *Am Heart J* 1987; 103: 401-14.
- 26.Jusko WJ. Plasma and tissue protein binding of drug in pharmacokinetics. *Drug Metab* 1976; Rev 5: 43-140.
- 27.Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of SSRIs: an overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 1-21.