پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
سال ۲۷، شماره ۱، صفحات۴۱تا ۴۵، (بهار ۱۳۸۲)

Original Article

اثر سیتالوپرام در جلوگیری از مسمومیت ناشی از اوابائین در دهلیز مجزای خوکچه هندی

دکتر گلرخ ملیحی[۱]، دکتر عباس پوستی[۲]، دکتر بیژن نقیبی[۳]، دکتر روح‌الله حسینی[۴]، دکتر لیلا هاشمی رهنی[۵]

۱- گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- گروه فارماکولوژی. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۴- گروه توکسیکولوژی، دانشکده داروسازی تهران
۵- 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 آریتمی‌های ناشی از اوابائین در دهلیز مجزای خوکچه هندی مورد مطالعه قرار گرفت.*

مواد و روش‌ها : *۳۲ دهلیز مجزا از خوکچه‌های هندی در ٤ گروه کنترل، سیتالوپرام، اوبائین و سیتالوپرام + اوبائین مورد مطالعه قرار گرفتند. غلظت بونهای سدیم، پتاسیم و کلسیم به روش جذب اتمی ارزیابی شد.*

یافته‌ها : *سیتالوپرام بطور مشخص موجب کاهش نیروی انقباضی و تعداد ضربانات دهلیز مجزا گردید. اوابائین به تنهایی پس از ٤/٥ دقیقه باعث بروز آریتمی دهلیز گشت و پس از ۲۰/۷ دقیقه منجر به مسمومیت کامل، آسیستولی و وقفه دهلیز گردید. با تجویز قبلی سیتالوپرام (۸ میکروگرم/میلی‌لیتر) زمان بروز آریتمی به تأخیر افتاده و به ۹ دقیقه افزایش یافت ($p< ۰/۰۵$). مدت زنده ماندن دهلیز نیز به بیش از ٥٦ دقیقه رسید ($p<۰/۰۰۱$). اندازه‌گیری یونی نسج دهلیز نشان داد که اوابائین به تنهایی موجب افزایش مشخص یون سدیم گردید ولی روی یون پتاسیم و کلسیم اثر مشخصی نشان نداد. سیتالوپرام به تنهایی یون پتاسیم را افزایش داد ($p< ۰/۰۵$) ولی میزان یونهای سدیم و کلسیم را کاهش داد که معنی‌دار نبود. در نمونه‌های با تجویز قبلی سیتالوپرام و سپس اوابائین مشاهده گردید که سیتالوپرام توانست تغییرات یونی ناشی از مسمومیت اوابائین به تنهایی را اصلاح و به حد طبیعی برگرداند.*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها : *سیتالوپرام دارای یک اثر مستقیم اینو و کرونوتروپیک منفی روی دهلیز مجزاست که احتمالا ناشی از مهار کانالهای سدیم و کلسیم و یا هیپرپلاریزاسیون پتاسیم می‌باشد. از طرف دیگر سیتالوپرام از مسمومیت و آریتمی ناشی از اوابائین در دهلیز خوکچه هندی جلوگیری می‌کند که این امر احتمالا بدلیل تثبیت غشای سلولی و جلوگیری از تغییرات یونی مربوط به اوابائین در روی دهلیز می‌باشد.*

واژگان کلیدی: *سیتالوپرام، اوبائین، تغییرات یونی.*

مقدمه

گزارش شده است که داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA) مثل ایمی‌پرامین و آمی‌تریپتیلین با غلظتهای درمانی دارای یک اثر شبه کینیدین بر روی آریتمی‌های دهلیزی و بطنی می‌باشند (۳-۱)، بطوریکه ایمی‌پرامین و کلومی‌پرامین باعث کاهش سرعت هدایت داخل بطنی می‌گردند(۱۰-٤). گزارش دیگری نشان داده است که سمیت اوابائین ممکن است بوسیله دزیپرامین بر روی عضله قلب

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-30]

تشدید گردد(۱۱). بنابراین همه داروهای TCA قادر به پیشگیری از ظهور آریتمی ناشی از اوبائین نمی‌باشند. 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 شبه کینیدین فلوکسامین که توسط Roos گزارش شده است و از تحقیقات جالب انجام شده در این زمینه می‌باشد، بهرحال باید توجه داشت که اخیراً داروهای SSRI بطور اختصاصی به عنوان داروهای غیر کاردیوتوکسیک توسعه یافته‌اند (۱۲). در مطالعه دیگری که توسط Pacher انجام شد نشان داده شد که فلوکستین و برخی دیگر از داروهای SSRI دارای آثار مهمی بر روی الکتروفیزیولوژی عضله قلب می‌باشند بطوریکه فلوکستین (۱۰۰-۱ میکرومول) باعث مهار کانالهای سدیم و کلسیم عضله قلب می‌شود و همچنین معلوم شده است که داروی سیتالوپرام نیز همانند TCA و فلوکستین باعث تغییر دوره پتانسیل عمل قلب در عضله بطنی خوکچه هندی می‌گردد که احتمالاً از طریق مهار کانالهای سدیم و کلسیم بوده است (۱۷-۱۴). علاوه بر این یافته‌ها، دیگر مطالعات نیز تأیید می‌کند که سیتالوپرام می‌تواند اثراتی مانند برادیکاردی و ضد آریتمی بر روی قلب داشته باشد (۱۶،۱۳). 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 اوابائین می‌باشد. ضمناً برای بهتر روشن شدن مکانیسم اثر این دارو اندازه‌گیری یونهای سدیم، کلسیم و پتاسیم بافت دهلیز مجزا نیز بعمل آمد.

مواد و روش‌ها

خوکچه هندی از هر دو جنس با وزنهای بین ۶۰۰-۳۵۰ گرم انتخاب شد. حیوان با اتر بیهوش و قلب به سرعت خارج شد. هر دو دهلیز بطور کامل از بطن جدا گردید و داخل محلول کربس تغییر یافته اکسیژنه قرار گرفت و سپس در حمام حاوی محلول کربس تغییر یافته و اکسیژنه و در شرایط ایزوتونیک با درجه حرارت ۳۶تا۳۷ درجه سانتیگراد، تحت کشش حدودا 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 دهلیز در هر دقیقه اندازه‌گیری می‌شد. برای هر گروه آزمایش ۹-۵ خوکچه هندی در نظر گرفته شد. ثبت انقباضات با دستگاه پلی‌گراف گراس مدل 79C انجام گرفت. ترکیب محلول کربس تغییر یافته به شرح زیر می‌باشد. (بر حسب میلی مول در لیتر آب مقطر دیونیزه):

NaCl: 118.0, KCl: 4.7, $CaCl_2$:2.6,$mgcl_2$:1.2, NaH_2PO_4: 1.0, $NaHCO_3$: 25.0, Glucose: 11.1,EDTA: 0.004, Ascorbic Acid: 0.11.

داروهای مورد استفاده عبارتند از:

Citalopram (Lundbeck), Ouabain (SIGMA)

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

دهلیزها پس از وزن شدن در هر گروه با محلول هیستیدین سوکروز (۰/۳۵ میلی‌مول) شستشو داده شدند و تا مرحله بعد در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد زیر صفر قرار گرفتند. سپس دهلیزها برای اندازه‌گیری یونی داخل بافت آماده شدند. به این ترتیب که هر دهلیز به طور مجزا پس از سایش در هاون چینی در دو لوله آزمایش محتوی دو میلی‌لیتر اسید نیتریک غلیظ 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 دهلیز 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 دهلیز در چهار گروه دهلیز مجزا تحت تأثیر داروها و بدون دارو از روش آماری آنالیز واریانس، Newman Keuls و Beferroni و Tukey استفاده شده است.

یافته‌ها

سیتالوپرام (۳۲-۲ میکروگرم/میلی‌لیتر) موجب کاهش تعداد ضربانات (۷۲-۱۱ درصد) و نیروی انقباضی (۶۲-۷درصد) بر روی دهلیز مجزا گشت که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ($p<0/05$) و به دوز دارو بستگی داشت. سیتالوپرام به تنهایی آریتموژنیک نبود. اوابائین (۱/۲ میکروگرم/میلی‌لیتر) به تنهایی در دهلیز 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/میلی‌لیتر) میانگین مدت زمان شروع آریتمی را به ۹ دقیقه ($p<0/05$) و آسیستولی را به ۵۶ دقیقه افزایش داد($p<0/001$). اوابائین به تنهایی

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-30]

موجب افزایش نیروی انقباضی و سپس آریتمی گشته و به دنبال آن کاهش نیروی انقباضی و تعداد ضربانات، 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 بلوک کامل در حد قابل قبولی حفظ می‌گردید، و ضمنا آریتمی‌های مربوطه ریتمیک بوده و اکثرا وضع طبیعی خود را باز می‌یافتند. به این ترتیب سیتالوپرام باعث جلوگیری از سمیت اوابائین در دهلیز مجزای خوکچه هندی می‌گردید.

مطالعه بر روی میزان یونهای سدیم، پتاسیم و کلسیم در دهلیز مجزای خوکچه هندی به روش جذب اتمی نشان داد که در هنگام مصرف اوابائین به تنهایی (۱/۲ میکروگرم/میلی‌لیتر) میزان سدیم نسج دهلیز حدود ٤٧٢ میکروگرم در گرم نسج بود که نسبت به گروه کنترل (حدود ۳۸۹/٦ میکروگرم/گرم‌سنج) به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است ($p<0/05$). در گروه سیتالوپرام (۸میکروگرم/میلی‌لیتر) 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.

پتاسیم نسج دهلیز در گروه اوابائین حدود ۲٤٤/۸ 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 پتاسیم نسج دهلیز را به حدود ۳۲۷/۱ میکروگرم/گرم نسج رساند که نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافته بود ($p<0/05$). پتاسیم نسج در گروه سیتالوپرام در مقایسه با گروه اوابائین تنها اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد حال آنکه در گروه سیتالوپرام + اوابائین میزان یون پتاسیم نسج به حد گروه کنترل رسید.

کلسیم در گروه اوابائین حدود ۲۰۵/۱میکروگرم/گرم نسج بود که در مقایسه با گروه کنترل (۱٦۵/۳ 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 تقریبا در حد گروه کنترل بود (۱۵۵/۱ میکروگرم/گرم).

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 برادیکاردی مشخص و کاهش نیروی انقباضی بر روی عضله دهلیز مجزای خوکچه هندی و خرگوش می‌باشند(۲۱،۱۲). 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 بطنی خوکچه هندی می‌شود که احتمالا از طریق مهار کانالهای سدیم و کلسیم می‌باشد(۱٦،۱۸). 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، پتاسیم و کلسیم نسج دهلیز به عمل آمد و معلوم شد که سیتالوپرام احتمالا 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 پتاسیم 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 پتاسیم نسج دهلیز که توسط اوابائین حاصل شده بود با پیش‌مداوا با سیتالوپرام اصلاح شد. غلظت 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 شبه 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 فنی‌توئین را تقویت می‌کنند(۲۳) و از آنجائیکه فنی‌توئین می‌تواند در جلوگیری از مسمومیت قلبی با اوابائین مؤثر

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-30]

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 فنی‌توئین) از طریق تغییرات یونی در جلوگیری از مسمومیت با اوابائین مؤثرند و اثر ضد آریتمی از خود نشان می‌دهند(۲۳،۲۱).

در این مطالعه غلظت سیتالوپرام بین ۳۲-۲ میکروگرم/میلی‌لیتر (در حد میکرومولار) بود در صورتی که غلظتهای درمانی پلاسمایی آن در حدود غلظتهای زیر میکرومولار می‌باشد(۲۴،۲۵). مشکل است بتوان غلظتهای پلاسمایی in-vivo را با غلظتهایی که برای آماده‌سازی عضو ایزوله مورد استفاده قرار می‌گیرد، مقایسه کرد، بخصوص زمانی که دارو بشدت به پروتئینهای پلاسما اتصال می‌یابد و همچنین به پروتئینهای بافتی تمایل زیادی دارد که این امر در مورد سیتالوپرام صادق می‌باشد(۲۶-۲۴). بعلاوه داروهایی که بشدت لیپوفیلیک می‌باشند سریعا در ارگانهای مختلف بدن ذخیره و تجمع می‌یابند (مانند عضله قلبی). در واقع اغلب غلظتهایی در حدود ۲۰۰-۲۰ برابر پلاسما از دارو در این بافتها ثبت شده است(۲۷،۲۶). 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 کیفی 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

بدین‌وسیله از مسئولین شرکت Lundbeck که پودر سیتالوپرام را به رایگان در اختیار ما گذاشته‌اند، سپاسگزاریم.

REFERENCES

1.Bigger T, Giardina E, Perel JM, Kantor S, Glassman A. Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine HCI. New Engl J Med 1977; 296: 206-8.

2.Delpon 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.Delpon 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.Delpon 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, Delpon 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.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-30]

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, Kecskmeti 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, Kecskmeti 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, Kecskmeti 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, Kecskmeti 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 hydantion 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 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.Hyttel 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.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-06-30]