

Kardiovaskulární nežádoucí účinky neurologických a psychiatrických léčiv

MUDr. Václav Boček, Ph.D.¹, PharmDr. Kristina Pechandová, Ph.D.²

¹Neurologické oddělení Nemocnice Strakonice, a. s.

²Klinický farmaceut Nemocnice Strakonice, a. s.

S přibývajícími farmakoterapeutickými možnostmi narůstá spektrum nežádoucích účinků (NÚ) a lékových interakcí (LI) jednotlivých léčiv používaných v neurologii. Kardiovaskulární NÚ a LI patří k častým a potenciálně život ohrožujícím stavům, kterým lze předcházet správnou indikací jednotlivých léčivých přípravků. Předkládaný přehledový článek se zaměřuje na výčet základních polékových komplikací jako arteriální hypertenze, ortostatická hypotenze, poruchy srdečního vedení, ischemie myokardu a kardiomyopatie. Dále se v menší míře zabývá interakcemi neurologických léčiv s kardiologickými léčivými přípravky. Cílem každé farmakoterapie by měl být co nejšetrnější postup, dosažený s pokud možno co nejmenším množstvím přípravků a s ohledem na individuální dispozici pacienta. Důležitou roli při tom hraje mezioborová spolupráce, včetně kardiologa a klinického farmakologa či farmaceuta.

Klíčová slova: neurokardiologie, neurofarmakologie, nežádoucí účinky, lékové interakce, racionální farmakoterapie.

Cardiovascular adverse effects of neurological and psychiatric drugs

With increasing pharmacotherapeutic options, the spectrum of adverse effects and drug interactions of individual drugs used in neurology is expanding. Cardiovascular adverse effects and drug interactions are among the frequent and potentially life-threatening conditions that can be prevented by correctly indicating individual medicinal products. The present review article focuses on providing an account of basic drug-induced complications, such as arterial hypertension, orthostatic hypotension, cardiac conduction disorders, myocardial ischaemia, and cardiomyopathy. It also deals, to a lesser extent, with interactions of neurological drugs with cardiological medicinal products. The goal of any pharmacotherapy should be the most reasonable strategy, achieved with the least possible number of products while taking into consideration the patient's individual circumstances. Interdisciplinary collaboration, including a cardiologist and a clinical pharmacologist or pharmacist, plays an important role here.

Key words: neurocardiology, neuropharmacology, adverse effects, drug interactions, rational pharmacotherapy.

Úvod

Kardiovaskulární komplikace představují oprávněně obávané situace pro jejich náhlost a časté letální komplikace. Nemoci oběhové soustavy postihují zároveň nejpočetnější skupinu pacientů. Proto je znalost nežádoucích kardiovaskulárních účinků léčiv používaných v neurologii a psychiatrii klí-

čová. Zvažujeme-li preskripci jednotlivých léčivých přípravků (LP), měli bychom však brát na zřetel nejen samotné nežádoucí účinky (NÚ), ale také interakční potenciál nového léčiva se stávající medikací.

Terapeutické, vedlejší i nežádoucí účinky léčiv vznikají majoritně na základě interakce léčiva a cílové molekulární struktury (Berger

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(5):357-361

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.015>

Článek přijat redakcí: 8. 12. 2023

Článek přijat k publikaci: 2. 3. 2024

MUDr. Václav Boček, Ph.D.

vaclav.bocek@centrum.cz

Tab. 1. Klasifikace nežádoucích účinků léčiv dle závažnosti dle Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0 (CTCAE v5.0)

Stupeň	Typ postižení	Symptomy a nutná opatření
Stupeň 1	Mírné	Bez symptomů; doporučena pouze observace; bez nutnosti intervence
Stupeň 2	Střední	Minimální; nutná pouze lokální či neinvazivní intervence; limituje běžné denní činnosti (např. příprava jídla atd.)
Stupeň 3	Těžké či medicínsky významné, avšak nevedoucí k bezprostřednímu ohrožení života	Nutná hospitalizace či prodloužení hospitalizace, limitující běžnou sebeobsluhu
Stupeň 4	Život ohrožující	Nutná urgentní intervence
Stupeň 5	Smrt v souvislosti s nežádoucím účinkem	

et Iyengar, 2010). Vzájemně vytvořený komplex poté ovlivňuje celé molekulární síť, jež mění expresi genů a modulují patologické procesy v orgánech a tkáních. Pro většinu léčiv je cílovou strukturou protein, který se většinou nachází v postižené tkáni. Vedlejší a nežádoucí účinky mohou vzniknout na podkladě žádoucího mechanismu účinku léčiva, anebo naopak na podkladě jiného, nezamýšleného mechanismu.

Nežádoucí účinky jsou obvykle tříděny podle závažnosti, četnosti a mechanismu vzniku. Vedle klasického dělení NÚ na typy A až E můžeme podle mechanismu vzniku ještě rozlišovat trojí druh NÚ.

1. NÚ dané přímo mechanismem účinku léčiva, které jsou přímým negativním důsledkem terapeutického účinku (např. malátnost po nasazení antihypertenziva, krvácení při užívání antikoagulační medikace apod.).

2. NÚ dané stejným terapeutickým cílem, který je ale přítomen v jiných tkáních (např. zácpa vlivem aktivace μ -opioidních receptorů ve střevě, přičemž cílovou strukturou terapeutického účinku jsou receptory v centrálním a periferním nervovém systému, nebo snížená srážlivost destiček vlivem aktivace serotoninových receptorů antidepresivy blokujícími zpětné vychytávání serotoninu).

3. NÚ dané aktivací nezamýšleného cíle (tzv. off target, např. Stevens-Johnsonův syndrom po nasazení lamotriginu) (Edinoff et al., 2021).

Klasifikace nežádoucích účinků dle závažnosti je uvedena v tabulce 1.

Důležitou roli ve vyjádření NÚ hrají také vzájemné farmakokinetické a farmakodynamické interakce. Farmakokinetickými rozumíme interakce, které probíhají na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece účinné

látky (Spoelhof et al., 2017). Jako farmakodynamické označujeme interakce, které se uskutečňují na úrovni cílové struktury léčiva (např. neurotransmiterových receptorů apod.).

Potřeba znalosti výše uvedených mechanismů narůstá s přítomností komorbidit a jim přidružené medikace. V rámci nemocniční péče se jeví dostupnost klinického farmaceuta čím dále důležitější, především pro možnost konzultace složitějších farmakoterapeutických intervencí, zejména v terénu polypragmatie a polymorbidity. Klinický farmaceut tak popřípadě může sám proaktivně iniciovat a doporučovat změny v předepisované léčbě.

Nápomocné mohou být také volně přístupné lékové a interakční databáze dostupné on-line, jako např. seznam léků prodlužujících QT interval na <https://crediblemeds.org/> či aplikace ke kontrole lékových interakcí na <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

Arteriální hypertenze, tachykardie a bradykardie

Zahájení léčby neurologickými či psychiatrickými LP může vést v některých případech ke zvýšení krevního tlaku (Manolis et al., 2019) nebo tepové frekvence. Rizikové jsou svým sympatomimetickým efektem inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (např. venlafaxin), inhibitory monoaminoxidázy A i B, prvoliniové léčivo pro roztroušenou sklerózu (disease modifying drug; DMD) teriflunomid či antiepileptikum karbamazepin, ale také v neurologii běžně podávané kortikosteroidy (Rommer et Zettl, 2018; Grossmann et al., 2015). Tachykardie se může reflexně projevit při kompenzaci hypotenze vyvolané bloádou α_1 receptorů (např. trazodonem či risperidonem) nebo anticholinergním působením

psychofarmak (např. tricyklická antidepresiva, olanzapin).

Naopak inhibitory acetylcholinesterázy u 3,5 % pacientů mohou vyvolat svým vagotonickým účinkem významnou bradykardii. Tento efekt je často závislý na dávce a je vidán především v kombinaci s další bradykardizující medikací, tj. s betablokátory, verapamilem, amiodaronem, digoxinem a dalšími (Ali et al., 2015; Hoffman et al., 2011).

Ortostatická hypotenze

Ortostatickou hypotenzí (OH) rozumíme pokles krevního tlaku při vertikalizaci o více než 30 mmHg systolického a/nebo 10 mmHg diastolického tlaku, který je doprovázen malátností či závrativostí, pocitem na omdlení, v krajním případě synkopou (Espay et al., 2016). Těžší případy OH mohou být doprovázeny hypertenzí vleže. Potenciál k OH mají z neuropsychiatrických léčiv zejména přípravky blokující α_1 receptory ze skupin antipsychotik (klozapin), antidepresiv (především starší tricyklicka, trazodon), agonisté dopaminu a L-DOPA samotná (Manolis et al., 2019). Jedná se o dávkově závislý NÚ a nejvíce rizikové jsou vzájemné kombinace těchto léčiv nebo kombinace s diuretiky a antihypertenzivy. Proto by první krok v léčbě OH měla být revize stávající farmakoterapie, následovaná režimovými opatřeními, a teprve poté přidáváním dalších léčiv k léčbě projevů OH či hypertenze vleže (Espay et al., 2016).

Kazuistika 1: Muž, 60 let, závislý na

benzodiazepinech a alkoholu přivezený RZS pro vertigo vázané na vertikalizaci. Recentně byl propuštěn z psychiatrické léčebny, kde mu byla nastavována medikace. Již před propuštěním pozoroval krátké epizody závratí, vázaných na postavení se. Z psychiatrické medikace: dosulepin 25 mg 2× denně, chlorprothixen 15 mg tbl až 3× denně při úzkosti, levomepromazin 25 mg 0-0-2, mirtazapin 15 mg večer a trazodon 50 mg večer, dále užíval fixní 3kombinaci antihypertenziva (amlodipin, perindopril, indapamid) a metoprolol. Vstupně bylo pomýšleno na benigní paroxysmální polohově vázané vertigo, polohové testy však byly negativní. Schellongův ortostatický test s hodnotou TK vleže 130/89 mm Hg, tepová frekvence 101/min, po postavení pokles TK na

97/64 mm Hg, TF 118/min. Jako nejrizikovější se jeví levomepromazin, dosulepin, chlorprothi- xen a trazodon, navíc mají tyto léky významný synergický interakční potenciál s antihypertenzi- vy (zejména trazodon často indukuje hypotenzi u pacientů a je proto ve vyšších dávkách špatně snášen), což mohlo symptomy ortostatické hy- potenze dále prohlubovat. Pacient byl referován ošetřujícím psychiatrovi k úpravě medikace.

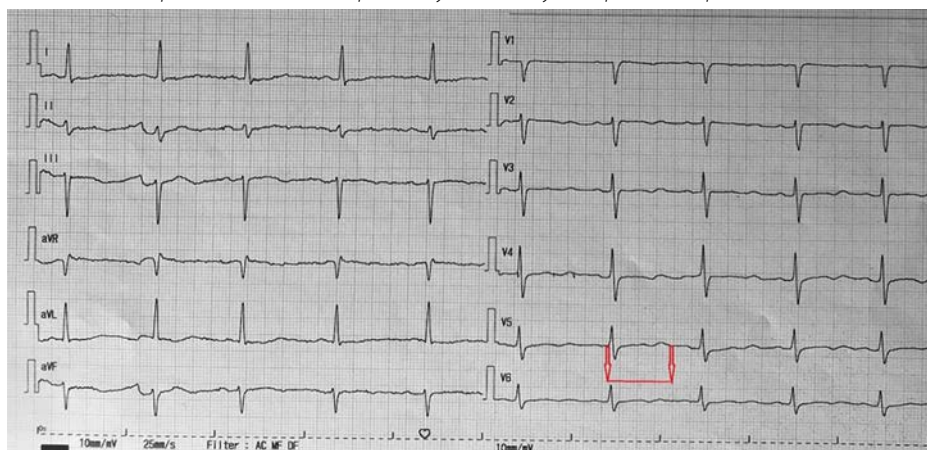
Poruchy síňového vedení

Epilepsie sama o sobě je rizikovým faktorem pro rozvoj srdeční arytmie (Wang et al., 2023). Mezi nejčastější komplikace patří fibrilace síní, bradyarytmie a ventrikulární tachyarytmie. Některá léčiva mohou toto riziko dále význam- něji zvyšovat. Prakticky všechna antiepileptika blokující rychlý sodíkový kanál jsou spjata s vyš- ším výskytem arytmií (Yadav et al., 2021). Ze starších přípravků je to zejména fenytoin ve své infuzní formě (u perorální formy byly tyto účin- ky referovány velmi ojediněle) a karbamazepin (Guldiken et al., 2016; Jia et al., 2022). Při léčbě status epilepticus se infuze fenytoinu do 50 mg/ min jeví u mladších pacientů jako bezpečná, u starších je preferována pomalejší aplikace, nebo lépe volba jiného léčiva, pokud je možná (Guldiken et al., 2016). Nebezpečí karbamaze- pinu spočívá v potenciálu rozvoje AV bloků vyššího stupně, bradyarytmií, ale také rozšíření QRS komplexu se vznikem komorových tachya- rytmií (Jia et al., 2022).

Z novějších LP se jako rizikovější jeví la- cosamid (Yadav et al., 2021). Kardiovaskulární komplikace se mohou vyskytnout při běž- ných dávkách 200–600 mg/den. Při součas- ném užívání s karbamazepinem či fenyto- inem se pravděpodobnost výskytu poruch nitrosrdečního vedení zvyšuje, a proto je tato kombinace nevhodná, zejména u paci- entů s onemocněním srdce a obecně ve starší věkové populaci. Relativně nedávno byla po- psána varianta EKG obrazu Brugada I syndro- mu u septického pacienta užívajícího laco- samid (Goodnough et al., 2021). Po vysazení léčiva došlo k normalizaci EKG.

Inhibitory S1P receptorů (fingolimod a siponimod), používané jako tzv. „disease modifying drugs“ v léčbě roztroušené skle- rózy rovněž mohou zpomalovat vedení AV uzlem, a vést tak k blokádám a bradykardií (Al-Yafeai et al., 2022).

Obr. 1. Ukázka prodlouženého QTc u pacientky z kazuistiky 2 bezprostředně po залечení infektu



Poruchy komorového vedení

QT interval na záznamu EKG odpovídá depolarizaci a repolarizaci myokardu komor, neboli tzv. „elektrické systole“. V průběhu repolarizační fáze se mj. otevírají rychlé dras- líkové kanály (tzv. inward rectifier), a zabez- pečují tak rychlý návrat k původní hodnotě nulového potenciálu a nové možnosti depo- larizace (Isbister et Page, 2013). Pokud dojde k prodloužení repolarizační fáze, zvyšuje se pravděpodobnost vzniku re-entrantních okru- hů a výskytu závažné komorové tachykardie torsades de pointes (TdP).

QT interval může prodloužit celá řada lé- čiv, buď za dokumentovaného vzniku TdP, ne- bo s možným či podmíněným rizikem vzniku TdP, současně za přítomnosti dalších riziko- vých faktorů, jako je hypokalemie, hypomag- nezemie, kombinace několika léčiv prodlužují- cích QT atd. (Shao et al., 2019). Prodloužení QT intervalu s sebou také nese aspekty genetické, pohlavně vázané, etnické či rasové (Lima et al., 2023). Nejvýrazněji se QT interval prodlužuje při maximálních plazmatických koncentracích (tzv. peak) léčiva, proto je daleko rizikovější intravenózní aplikace. Metodika měření QT intervalu se může různit, důležité je operovat s tzv. korigovaným QT intervalem (QTc, korek- ce se provádí na 60 tepů/min) (Isbister et Page, 2013).

Za vhodnou úpravy či změny medikace se považuje délka QTc více než 450 ms u mužů a u žen nad 470 ms. Délka na 500 ms je považo- vána za velmi významnou a je nutné vysazení rizikové medikace.

Nejvíce riziková, s dokumentovaným vzni- kem arytmie TdP, jsou léčiva ze skupiny anti- psychotik (např. haloperidolu po i. v. podání,

sertindol, ziprasidon či amisulpirid) a antide- presiv, především tricyklických, méně SSRI (z nich nejvíce citalopram) (Shao et al., 2019; Sicouri et Antzelevitch, 2018). Inhibitory cho- linesterázy používané v symptomatické léčbě Alzheimerovy nemoci jsou další potenciálně rizikovou skupinou. Tento efekt byl doložen ta- ké u DOPA-agonistů či triptanů (Stilman et al., 2013a). Kromě výše uvedených léčiv existují doklady o prodloužení QT intervalu u uživa- telů kyseliny valproové (Wang et al., 2023).

Kazuistika 2: Žena, 81 let, s bohatou psychiatrickou medikací přijatá pro bron- chopneumonii. V trvalé farmakoterapii se vyskytovala kombinace tricyklických antide- presiv (amitriptylin 25 mg 0-0-1, nortriptylin 25 mg 2-1-0), trazodonu 150 mg večer, an- tipsychotika ziprasidonu 40 mg 1-0-1 a ben- zodiazepinů (alprazolam 1 mg, retardovaná forma 1-0-1 a klonazepam 0,5 mg 0-1/2-0). Empiricky byla zahájena antibiotická terapie bronchopneumonie dvojkombinací ampicilin i. v. a klarithromycin p. o. Došlo k prohlou- bení farmakologického útlumu. Na EKG po zaléčení infektu bylo patrné prodloužení QT intervalu na 600 ms (Obr. 1). Léčba významně rizikovým klarithromycinem byla již ukon- čena a další rizikové léčivo ziprasidon bylo nahrazeno olanzapinem s menším poten- ciálem ovlivnit QTc. V další EKG kontrole se QTc zkrátil na 459 ms. Postoupnou úpravou psychiatrické medikace došlo i ke zlepšení vigility pacientky.

Strukturální poruchy

Stresová dilatační kardiomyopatie tako- tsubo byla popsána u pacientů užívajících

Tab. 2. Riziková neurologická léčiva z hlediska kardiovaskulárního profilu

Skupina	Zástupce	Spektrum kardiovaskulárních NÚ
Antiepileptika	karbamazepin	AV blokády, bradykardie
	fenytoin (i. v. forma)	AV blokády, bradykardie, rozšíření QRS komplexu, potenciálně maligní arytmie
	lakosamid	AV blokády vyššího stupně, Brugada syndrom, strukturální postižení srdce
Antimigrenika	triptany	Chest symptom, myokardiální ischemie u disponovaných, prodloužení QT intervalu
Disease modifying drugs u roztroušené sklerózy	S1P inhibitory (fingolimod)	Bradykardie, AV blokády, hypertenze
	teriflunomid	Arteriální hypertenze
Inhibitory acetylcholinesterázy	donepezil	Bradykardie, prodloužení QT

triptany (Stillmann et al., 2013a). Kromě toho je také doložen případ této kardiomyopatie po nasazení lamotriginu (Zhou et al., 2019). Užívání dopaminergních agonistů (zejména těch vyhrazených pro endokrinní léčbu, antiparkinsonských léčivých přípravků pramipexolu a ropinirolu) je spojeno s rizikem rozvoje chlopní vady (Ceron et al., 2023).

Ischemie myokardu a přidružené symptomy

Užívání triptanů je spojováno s vícero kardiovaskulárními symptomy (Stillmann et al., 2013a, b). Mezi nejčastější patří tzv. chest symptom, připomínající anginózní bolest, ovšem bez korelátu na EKG, v laboratoři či angiografii. Kromě triptanů byly popsány také u pacientů s roztroušenou sklerózou užívajících glatimer acetát a fingolimod (Rommer et Zettl, 2018). Podávání triptanů je u pacientů s ischemickou chorobou srdeční kontraindikováno. Vyšší riziko myokardiální ischemie a případně plicní embolie (obecně prokoagulační a proagregační stav) s sebou nese také aplikace intravenózních imunoglobulinů (Rommer et Zettl, 2018).

Interakční potenciál neuropsychofarmak s léčivy užívanými v kardiologii

U pacientů trpících více chorobami je třeba vzít na zřetel potenciál interakcí léčiv indikovaných neurologem se stávající medicací et vice versa. Proto je zásadní dobře znát farmakologickou anamnézu pacientů, jimž léky indikujeme.

Karbamazepin je potentním a vysoce účinným antiepileptikem, zároveň silným induktorem enzymů cytochromu P450 (CYP450), zejména enzymu CYP3A4, jímž je metabolizována celá řada dalších léčiv (Zaccara et Perruca, 2014) včetně antiepileptik (např. ethosuximid). Má široké spektrum interakcí, nepřekvapivě také s LP používanými pro léčbu kardiovaskulárních chorob. Například snižuje účinek warfarinu, apixabanu, rivaroxabanu, digoxinu, u kterého bude nutné při této kombinaci monitorovat jeho plazmatické hladiny, blokátorů kalciových kanálů (verapamil, nifedipin apod.), některých statinů a dalších. Obdobný efekt na tyto skupiny má fenytoin, fenobarbital a primidon. Výše zmínění induktori meta-

bolismu léčiv také významně ovlivňují hladiny ostatních antiepileptik v kombinační terapii a jejich souběžné užívání opět vyžaduje kontrolní stanovení jejich plazmatických hladin. Naopak nasazení některých léčiv může vést ke zvýšení hladin karbamazepinu (diltiazem, verapamil, z léčiv mimo kardiologické indikace je vhodné připomenout makrolidová antibiotika (především klarithromycin), antimykotika (zejména itraconazol, vorikonazol) či antivirotika (ritonavir)). Nasazení hydrochlorothiazidu může vést ke zvýšení hladiny topiramátu. Neměli bychom opomenout významnou interakci kyseliny valproové s intravenózním podáním karbapenemových antibiotik (nejčastěji v nemocniční praxi užívaný meropenem, ale i imipenem nebo u nás neregistrovaný panipenem). Dochází k poklesu kyseliny valproové o 60–100 %, proto je jejich souběžné podávání považované za nezvladatelné a nedoporučované (Chai et al., 2021). V mechanismu lékové interakce se uplatňuje inhibice dekonjugace valproát-glukoronidu zpět na farmakologicky aktivní volný valproát inhibicí valproát-glukuronid-hydrolázy meropenemem.

Závěr

Znalost nežádoucích kardiovaskulárních účinků léčiv používaných v neurologii je důležitá, zejména v těch případech, kdy se v naší péči nachází pacienti s kardiologickým onemocněním. Některá léčiva tak přes vyhovující účinek na neurologická onemocnění nebudou vhodná, jejich nástin uvádíme v tabulce 2. V jiných případech je zapotřebí provést změnu v rámci ATC skupiny tak, aby nedocházelo k nežádoucím interakcím, a tím snižování terapeutického efektu. Zásadní je mezioborová spolupráce a ochota své kroky konzultovat.

LITERATURA

1. Ali TB, Schleret TR, Reilly BM, et al. Adverse Effects of Cholinesterase Inhibitors in Dementia, According to the Pharmacovigilance Databases of the United-States and Canada. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144337. doi: 10.1371/journal.pone.0144337. PMID: 26642212; PMCID: PMC4671709.
2. Al-Yafeai Z, Carvajal-González A, Abduljabar H, et al. Novel multiple sclerosis agents-associated cardiotoxicity: A real-world pharmacovigilance study. *Int J Cardiol*. 2022;362:153-157. doi: 10.1016/j.ijcard.2022. 05. 052. Epub 2022 May 26. PMID: 35643216.
3. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year

- Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105-122. doi: 10.1016/j.psych.2017. 10. 009. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29275963.
4. Berger SI, Iyengar R. Role of systems pharmacology in understanding drug adverse events. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2011;3(2):129-35. doi: 10.1002/wsbm.114.
5. Ceron C, Goyal A, Makaryus AN. *Drug-Induced Valvular Heart Disease*. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29262190.
6. Edinoff AN, Nguyen LH, Fitz-Gerald MJ et al. Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. *Psychopharmacol Bull*. 2021;51(2):96-114. PMID: 34092825; PMCID: PMC8146560.

7. Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, et al. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):954-66.
8. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension – An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt A):15-22. doi: 10.1016/j.ejphar.2015. 06. 027. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26096556.
9. Guldiken B, Rémi J, Noachtar S. Cardiovascular adverse effects of phenytoin. *J Neurol*. 2016;263(5):861-870. doi: 10.1007/s00415-015-7967-1. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26645393.
10. Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B et al. Impact

- of geriatric comorbidity and polypharmacy on cholinesterase inhibitors prescribing in dementia. *BMC Psychiatry*. 2011;11:190. doi: 10.1186/1471-244X-11-190. PMID: 22145796; PMCID: PMC3262154.
11. Chai PY, Chang CT, Chen YH, Chen HY, Tam KW. Effect of drug interactions between carbapenems and valproate on serum valproate concentration: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(2):215-223. doi: 10.1080/14740338.2021.1865307. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33322967.
12. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):48-57. doi: 10.1111/bcp.12040. PMID: 23167578; PMCID: PMC3703227.
13. Jia L, Eroglu TE, Wilders R, et al. Carbamazepine Increases the Risk of Sudden Cardiac Arrest by a Reduction of the Cardiac Sodium Current. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:891996. doi: 10.3389/fcell.2022.891996. PMID: 35721495; PMCID: PMC9204209.
14. Lima B, Razmjouei S, Bajwa MT, et al. Polypharmacy, Gender Disparities, and Ethnic and Racial Predispositions in Long QT Syndrome: An In-Depth Review. *Cureus*. 2023;15(9):e46009. doi: 10.7759/cureus.46009. PMID: 37900391; PMCID: PMC10600617.
15. Manolis TA, Manolis AA, Manolis AS. Cardiovascular Safety of Psychiatric Agents: A Cautionary Tale. *Angiology*. 2019;70(2):103-129. doi: 10.1177/0003319718780145. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29874922.
16. Rommer PS, Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):483-498. doi: 10.1080/14656566.2018.1446944. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29528247.
17. Shao W, Ayub S, Drutel R, et al. QTc Prolongation Associated With Psychiatric Medications: A Retrospective Cross-Sectional Study of Adult Inpatients. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(1):72-77. doi: 10.1097/JCP.0000000000000992. PMID: 30531476.
18. 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. doi: 10.15420/aer.2018. 29. 2. PMID: 30416734; PMCID: PMC6141916.
19. Spoelhof B, Farrokhi S, Rivera-Lara L. Drug Interactions in Neurocritical Care. *Neurocrit Care*. 2017;27(2):287-296. doi: 10.1007/s12028-016-0369-0. PMID: 28054285.
20. Stillman MJ, Tepper S, Tepper DE, et al. QT prolongation, Torsade de Pointes, myocardial ischemia from coronary vasospasm, and headache medications. Part 1: review of serotonergic cardiac adverse events with a triptan case. *Headache*. 2013;53(1):208-216. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02300.x. Epub 2012 Dec 6. Erratum in: *Headache*. 2013 Mar;53(3):579-80. PMID: 23216317.
21. Stillman MJ, Tepper DE, Tepper SJ, et al. QT prolongation, Torsade de Pointes, myocardial ischemia from coronary vasospasm, and headache medications. Part 2: review of headache medications, drug-drug interactions, QTc prolongation, and other arrhythmias. *Headache*. 2013;53(1):217-224. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02299.x. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23216298.
22. Yadav R, Schrem E, Yadav V, et al. Lacosamide-Related Arrhythmias: A Systematic Analysis and Review of the Literature. *Cureus*. 2021;13(12):e20736. doi: 10.7759/cureus.20736. PMID: 35111429; PMCID: PMC8790938.
23. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Blood*. 2018;132(21):2230-2239. doi: 10.1182/blood-2018-06-848747. PMID: 30463993.
24. Wang J, Huang P, Yu Q, et al. Epilepsy and long-term risk of arrhythmias. *Eur Heart J*. 2023;44(35):3374-3382. doi: 10.1093/eurheartj/ehad523. PMID: 37602368; PMCID: PMC10499547.
25. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31. doi: 10.1684/epd.2014.0714. PMID: 25515681.
26. Zhou JY, Martinez JA, Shen JP. Lamotrigine-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with Takotsubo cardiomyopathy: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):345. doi: 10.1186/s13256-019-2295-1. PMID: 31767022; PMCID: PMC6878683.