

Варданын Я.Т.

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия

Исследования последних десятилетий указывают на то, что некоторые психотропные препараты вызывают повышенный риск развития аритмий и внезапной сердечной смерти. Многие антидепрессанты и антипсихотические препараты имеют аритмогенный потенциал и ассоциированы с удлинением интервала QT и развитием желудочковой аритмии по типу «пируэт», в то время как некоторые психотропные препараты связаны с изменениями ЭКГ по фенотипу синдрома Бругада и развитием полиморфных желудочковых аритмий.

Ключевые слова: психотропные препараты; аритмия; антидепрессанты; внезапная сердечная смерть; синдром Бругада; интервал QT.

Для цитирования: Варданын Я.Т. Кардиоваскулярные эффекты психотропных препаратов. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):467–473. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-467-473>

Для корреспонденции: Варданын Яна Тиграновна — e-mail: yana.vardanyan.99@inbox.ru

Vardanyan Ya. T.

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF PSYCHOTROPIC DRUGS

Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia

Research over the past decade indicates that some psychotropic drugs increase the risk of developing arrhythmias and sudden cardiac death. Many antidepressants and antipsychotic drugs have arrhythmogenic potential and are associated with QT interval prolongation and development of ventricular arrhythmia of the “torsades de pointes” type, while some psychotropic drugs are associated with changes in ECG phenotype of Brugada syndrome and development of polymorphic ventricular arrhythmias.

Key words: psychotropic drugs; arrhythmia; antidepressants; sudden cardiac death; Brugada syndrome; QT interval.

For citation: Vardanyan Ya. T. Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):467–473. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-467-473>

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

For correspondence: Yana T. Vardanyan — e-mail: yana.vardanyan.99@inbox.ru

Received 22.03.2023

В последние 60 лет особое внимание уделяется влиянию психотропных препаратов на функции сердечно-сосудистой системы. В статье N. Buckley и соавт. [1] приведены данные масштабных клинических исследований, частота побочных кардиоваскулярных эффектов при терапии психотропными препаратами достигает 75%. Более значимым негативным последствием приема некоторых препаратов является риск развития аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов, имеющих факторы риска. В сравнительном исследовании A. Herxheimer и D. Healy [2] отмечено увеличение (в 2–5 раз) частоты остановки сердца, желудочковых аритмий и общей смертности в группе пациентов с шизофренией, принимающих психотропные препараты (галоперидол, тиоридазин, рисперидон и клозапин) по сравнению с группой пациентов, страдающих псориазом и глаукомой. Основным побочным эффектом — субстратом для развития внезапной сердечной смерти при терапии психотропными препаратами — является удлинение интервала QT.

Аритмогенный потенциал психотропных препаратов

Первое сообщение о том, что пациенты с шизофренией могут подвергаться особому риску аритмии и внезапной смерти, появилось в начале 1960-х гг., когда было

обнаружено, что типичный нейролептик тиоридазин увеличивает интервал QT [3].

Интервал QT является важным параметром при расшифровке электрокардиограммы (ЭКГ), он отражает электрическую систолу желудочков (время от начала комплекса QRS до конца зубца T). На продолжительность интервала влияют многие факторы: пол (у женщин QT длиннее), возраст (с возрастом QT удлиняется) и частота сердечных сокращений (ЧСС) (обратно пропорционально). Для объективной оценки интервала QT в настоящее время пользуются скорректированным (с поправкой на ЧСС) интервалом QT (QTc), определяемым по формулам Базетта и Фредерика: формула Базетта ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) при $RR < 1000$ мс, формула Фредерика ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) при $RR > 1000$ мс. Длительность интервала QTc свыше 450 мс у мужчин и 460 мс у женщин считается увеличенной, но не является доказанным предиктором развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (TdP). Удлинение скорректированного интервала QT (QTc) в ортостазе более 499–500 мс является предиктором развития желудочковых аритмий, а именно TdP, и внезапной сердечной смерти [4].

Доказанными факторами риска развития TdP являются врожденный синдром удлиненного интервала QT, структурные заболевания сердца (например, дилатаци-

онная и гипертрофическая кардиомиопатии), приобретенный синдром удлиненного интервала QT , внезапная сердечная смерть до 40 лет в семейном анамнезе, прием препаратов, удлиняющих реполяризацию кардиомиоцитов, а также прием препаратов, снижающих активность митохондриальных ферментов CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, брадикардия, женский пол, пожилой возраст, гипокалиемия, гипомagnesемия, нарушения функций печени и почек [5].

Синдром Бругада является врожденной каналопатией и характеризуется блокадой правой ножки пучка Гиса и стойким подъемом сегмента ST в отведениях V1–V3, сопряжен с развитием фибрилляции желудочков и высоким риском ВСС. Впервые синдром, ассоциированный с высоким риском ВСС среди мужчин 30–40 лет, определили Pedro и Josep Brugada в 1992 г. [6], диагностические критерии были определены в 2002 г. [7]. На вероятность развития фенотипа синдрома влияют некоторые факторы: натриевых и кальциевых каналов, парасимпатические агонисты, прием препаратов, снижающих активность митохондриальных ферментов CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, нарушения функции печени и почек и другие факторы.

Выделяют 3 типа изменений при синдроме Бругада. При лекарственно индуцированном синдроме Бругада развиваются изменения, относящиеся к 1-му типу: элевация сегмента $ST \geq 0,2$ мВ, переходящая в отрицательный зубец T [5].

Рутинная консультация кардиолога при назначении психотропных препаратов не рекомендована пациентам без факторов риска. В случаях повышенного риска, включая совместное назначение препаратов, удлиняющих интервал QT , выраженное удлинение интервала QTc (более 500 мс) или внезапное увеличение интервала QTc (на 60 мс от исходной длительности), показана консультация кардиолога или даже госпитализация в кардиологическое отделение. Причем наличие имплантированного устройства (электрокардиостимулятор — ЭКС или имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор — ИКД) не дает гарантии, что пациент «защищен» при назначении лекарственных препаратов с проаритмическими эффектами, наоборот, наличие имплантированного устройства должно указывать на необходимость повышенного внимания к такому пациенту при назначении лекарственных средств [8].

Кардиоваскулярные эффекты антидепрессантов

Пациенты, страдающие депрессией, имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а наличие депрессии и сердечно-сосудистого заболевания может привести к внезапной сердечной смерти [9]. Статистические данные говорят о том, что в США с 2005 по 2008 г. антидепрессанты были наиболее часто назначаемыми препаратами пациентам в возрасте 18–44 лет и были третьими по распространенности среди всех возрастов [10]. Наибольшим аритмогенным потенциалом среди антидепрессантов обладают трициклические антидепрессанты (ТЦА), часть из которых ассоцииро-

ваны не только с удлинением интервала QT , но и развитием синдром Бругада. Исследования указывают на то, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в целом обладают меньшими кардиоваскулярными эффектами, но риск развития аритмий при назначении СИОЗС имеет большое значение в клинике. Современные данные свидетельствуют о том, что антидепрессанты нового поколения оказывают меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему и проявляют меньше антихолинергических эффектов в случае передозировки по сравнению с ТЦА [11]. Тем не менее имеются препараты, ассоциированные не только с удлинением интервала QT , но и развитием паттерна синдрома Бругада, например тетрациклический антидепрессант мапротилин и препараты лития (класс доказательности IIa) [12, 13]. Среди наиболее часто назначаемых пожилым пациентам антидепрессантов препараты по риску удлинению интервала QT располагаются следующим образом (от высокого риска к низкому): мirtазапин (ТЦА), циталопрам, сертралин и амитриптилин [14]. Имеются сведения об изменении частоты сердечных сокращений при приеме антидепрессантов (СИОЗС и СИОЗСнН) [15, 16] и снижении вариабельности сердечного ритма [17], вероятно, что низкая вариабельность сердечного ритма является значимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий [18].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗС являются препаратами первой линии в терапии пожилых пациентов или пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за простоты их приема, безопасности и хорошей переносимости [19]. С начала продаж СИОЗС считались более предпочтительными антидепрессантами по сравнению с трициклическими для назначения кардиологическим пациентам [20]. До недавнего времени такие препараты, как флуоксетин, пароксетин и сертралин, в International Registry for Drug-Induced Arrhythmias Arizona Classification относились к группе 4, то есть препаратам с низкой вероятностью приводящим к удлинению интервала QTc или риску развития TdP. Но исследования последних лет показали, что некоторые препараты из группы СИОЗС, особенно циталопрам, могут оказывать негативный эффект на длительность интервала QT . На животной модели было доказано, что в основе удлинения интервала QT лежит блокада калиевых каналов задержанного выпрямления IK_r , играющих ключевую роль в процессе реполяризации кардиомиоцитов [7]. Другие препараты группы СИОЗС меньше влияют на длительность интервала QT . Эсциталопрам, несмотря на меньшее влияние на длительность интервала, не является безопасной альтернативой циталопраму при назначении пациентам с имеющимися факторами риска. Далее по степени влияния располагаются флуоксетин, флувоксамин и сертралин, и менее всего на длительность интервала QT в группе препаратов СИОЗС влияет пароксетин. Тем не менее при подборе препарата необходимо учитывать индивидуальные факторы паци-

ента и риск развития аритмий [21]. К развитию фенотипа синдрома Бругада могут привести флуоксетин, флувоксамин и пароксетин [22].

Применение препаратов, удлиняющих интервал QT , может быть использовано при синдроме короткого интервала QT , флуоксетин оказывает ингибирующее воздействие на $KV4.3$ альфа-субъединицу желудочкового транзиторного калиевого канала выходящего тока $I_{to,f}$, тем самым удлиняя длительность процесса реполяризации и интервала QT . В настоящее время ведутся исследования по использованию в лечении препаратов с подобным механизмом действия [23].

Ортостатическая гипотензия является распространенным побочным эффектом СИОЗС, хотя механизм ее развития до конца еще не изучен. Постуральная гипотензия при приеме СИОЗС особенно распространена у пожилых пациентов [24]. Пароксетин среди СИОЗС наиболее часто ассоциирован с ортостатической гипотензией, в том числе из-за его антихолинергических эффектов [25]. Также ортостатическая гипотензия может развиваться при приеме флуоксетина [26].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

В настоящее время нет большой доказательной базы связи селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСн) и нарушений проводимости сердца и аритмий [27]. Имеются доклады о некотором удлинении интервала QT при терапевтических и повышенных дозах венлафаксина и при превышении терапевтической дозы бупропиона [28]. E. Whiskey и D. Taylor [29] в обзоре говорят о повышении базальной частоты сердечных сокращений при приеме венлафаксина и дулоксетина. Левомилнаципран из-за своих норадренергических эффектов также ассоциирован с повышением базальной частоты сердечных сокращений [11]. Среди эффектов СИОЗСн на сердечно-сосудистую систему выделяется повышение диастолического давления (ДАД) до 15 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем при приеме венлафаксина, причем этот эффект являлся дозозависимым [29]. В исследовании E.M. Johnson и соавт. [30] ортостатическая гипотензия при приеме венлафаксина наблюдалась у 29% испытуемых. Также повышение диастолического давления может наблюдаться при приеме дулоксетина [31], при приеме левомилнаципрана может отмечаться клинически не значимое повышение как диастолического, так и систолического давления [32].

Трициклические антидепрессанты

В исследовании D. Goldgran-Toledano и соавт. [33] было проанализировано 98 случаев интоксикации трициклическими антидепрессантами, причем в 15 случаях отмечался паттерн синдрома Бругада. Смертность в результате аритмий достигала 3,0% среди всей выборки, причем 6,7% среди пациентов с фенотипом синдрома Бругада и 2,4% среди пациентов без подобного фенотипа.

Побочные эффекты ТЦА включают в себя ортостатическую гипотензию, так как они обладают антагонистической активностью к α_1 -адренергическим рецепторами [34], замедлением сердечной проводимости, повышение ЧСС и снижением вариабельности сердечного ритма [19]. Назначение трициклических антидепрессантов, как правило, приводит к значительному риску развития желудочковых аритмий у пациентов с имеющимися кардиологическими заболеваниями, включая нарушения внутрижелудочковой проводимости или ИБС [35]. ТЦА оказывают большее влияние на продолжительность интервала QT по сравнению с СИОЗС [36]. В основе механизма удлинения интервала QT при терапии ТЦА лежит блокада натриевых каналов (SCN5A), приводящая к расширению комплекса QRS , кальциевых каналов L-типа и калиевых каналов задержанного выпрямления (hERG). Наибольшим кардиотоксическим эффектом среди ТЦА выделяются амитриптилин и мапротилин, в то время как клопирамин меньше влияет на длительность интервала QT среди представителей данной группы препаратов [37, 38]. Считается, что дулоксетин не ассоциирован с удлинением интервала QT [39]. M.M. Alampay и соавт. [40] в своей статье говорят о бупропионе как препарате, способном привести к развитию фенотипу синдрома Бругада (класс доказательности Ib). Среди ТЦА с развитием синдрома Бругада (класс доказательности Ia) ассоциированы амитриптилин [41, 12], дезипрамин [42, 43], нортриптилин [44, 45], клопирамин [46]. Также с развитием фенотипа синдрома Бругада ассоциированы досулепин, доксепин [5].

Новые циклические и атипичные антидепрессанты более безопасны в отношении кардиоваскулярных осложнений, демонстрируя удлинение интервала QT и TdP лишь при превышении терапевтических доз.

Аритмогенный потенциал антипсихотических средств

Типичные антипсихотики

Проведенные исследования по-прежнему указывают на то, что типичные антипсихотические препараты оказывают большее влияние на пролонгирование интервала QT , чем атипичные антипсихотические препараты. В исследовании G. Cagga и соавт. (2016) у пациентов, принимающих типичные антипсихотические препараты, наблюдалось умеренное (< 5 мс), но статически значимое пролонгирование интервала QT по сравнению с пациентами, не принимающими препараты. Напротив, атипичные антипсихотики не были связаны с удлинением интервала QT .

При исследовании влияния антипсихотических препаратов на частоту возникновения желудочковых аритмий, TdP или BCC не было замечено статически значимых различий между терапией типичными и атипичными антипсихотиками. Перекрестное сравнение случаев C.S. Wu и соавт. (2015) [48], в выборку которого вошло более 17 тыс. человек, продемонстрировало повышение риска жизнеугрожающих аритмий и BCC в 1,53 раза. Хотя считается, что типичные антипсихотики при назна-

чении обладают большим кардиотоксическим эффектом по сравнению с атипичными, в этом же исследовании не было выявлено статистически значимой разницы.

Тиоридазин является первым антипсихотическим препаратом, ассоциированным с удлинением интервала QT и TdP [3], и до сих пор обладает большим риском ВСС среди нейролептиков [49].

В рандомизированном проспективном исследовании тиоридазин (в дозировке 300 мг/сут) продемонстрировал самое большее влияние на длительность интервала QT (увеличение длительности интервала на 30 мс) по сравнению с галоперидолом (15 мг/сут) и атипичными антипсихотиками — zipрасидоном (160 мг/сут), рисперидоном (более 16 мг/сут), олазапином (20 мг/сут).

Сообщения о ВСС чаще встречаются при терапии препаратами группы фенотиазинов в целом и тиоридазином в частности, чем при терапии антидепрессантами или другими антипсихотиками (например, бутирофенонами, тioxантенами), что указывает на аритмогенное следствие удлинения интервала QT при приеме фенотиазинов, особенно у пациентов с сопутствующими факторами риска [50]. Кроме того, тиоридазин и циаемазин ассоциированы с развитием фенотипа синдрома Бругада (класс доказательности IIa) [5].

Флуфеназин ассоциирован с удлинением интервала QT у пациентов с шизофренией [51]. Пимозид и дроперидол пролонгируют интервал QT и ассоциированы с развитием TdP [52]. В основе механизма удлинения интервала QT при приеме хлорпромазина, тиоридазина, как и в большинстве других случаев, лежит блокада калиевых каналов задержанного выпрямления (IKr), и большие дозы препарата могут привести к развитию TdP [53]. В целом считается, что типичные антипсихотики с низкой эффективностью несут больший риск, чем препараты с высокой эффективностью, и этот риск зависит от дозы [52].

Галоперидол ассоциирован с удлинением интервала QT и риском развития TdP, особенно у пожилых пациентов, причем парентеральное введение связано с большим риском пролонгации QT , чем таблетированная форма препарата [54]. Недавний метаанализ показал, что влияние галоперидола на длительность интервала несколько схоже с влиянием некоторых атипичных антипсихотических препаратов: арипипразолом, кветиапином и азенапином [55], но значительно меньше, чем у тиоридазина и ему подобных препаратов [48].

Большое ретроспективное когортное исследование Medicaid-Medicare, где в генеральную совокупность вошли пациенты 30–75 лет, находящиеся на монотерапии галоперидолом, показало, что его прием ведет к значительному повышению риска желудочковых аритмий и ВСС по сравнению с терапией олазапином, рисперидоном или кветиапином. Важно отметить, что галоперидол чаще назначается пациентам с уже имеющимися факторами риска (пожилым пациентам с хроническими заболеваниями) [56].

Локсапин, который с недавнего времени стал выпускаться в ингаляционной форме, выделяется среди ан-

типсихотиков тем, что пролонгирование интервала QT при его назначении обусловлено воздействием не только на калиевые каналы IKr, но и на натриевые [56]. Недавно проведенные исследования говорят о том, что первая доза локсапина (10 мг) привела к увеличению длительности интервала QTc на 5,42 мс [57], вторая доза (10 мг), принятая через 2 ч после первой, привела к увеличению QTc на 4 мс [58]. Результаты этих исследований приводят к выводу о том, что назначение локсапина пациентам без значительных факторов риска удлинения интервала QT является безопасным [56]. Также локсапин ассоциирован с развитием фенотипа синдрома Бругада (класс доказательности IIa) [5]. Послеоперационное назначение дроперидола не оказывает значительного влияния на длительность интервала QT , и препарат может назначаться в терапевтических дозах [59].

Атипичные антипсихотики

В исследовании J.V. Cassella и соавт. [58] было продемонстрировано, что илоперидон и zipрасидон оказывают выраженное воздействие на длительность интервала QT среди атипичных антипсихотиков.

Некоторое удлинение интервала QT , наблюдаемое при применении атипичных антипсихотических препаратов, может быть связано, по крайней мере частично, с тахикардией, влияющей на коррекцию Базетта, особенно для препаратов с антихолинергическими свойствами [56].

Среди атипичных антипсихотических препаратов арипипразол имеет меньший потенциал пролонгирования интервала QT . В недавнем метаанализе было продемонстрировано, что арипипразол не оказывает влияния на длительность интервала QT по сравнению с плацебо [60].

Zipрасидон, напротив, согласно недавним исследованиям, обладает высоким риском пролонгирования интервала QT [34], кроме того, этот риск является дозозависимым [61]: у большинства испытуемых без факторов риска пролонгирование интервала составило 3,6 мс, а у 9% — более 30 мс [62].

В метаанализе множественных методов лечения S. Leucht и соавт. [55] продемонстрировано, что илоперидон может влиять на длительность интервала QT в той же степени, что и zipрасидон, рисперидон, азенапин и олазапин, и вызывать большее удлинение QT , чем арипипразол, кветиапин, луразидон, галоперидол и палиперидон. [63]. Клозапин также ассоциирован с риском развития пролонгирования QT . Луразидон является относительно новым препаратом (в РФ запатентован в 2006 г.), но имеющиеся исследования указывают на то, что луразидон оказывает меньшее влияние на пролонгирование интервала QT по сравнению с галоперидолом, рисперидоном, кветиапином, илоперидоном, азенапином и zipрасидоном, схож с арипипразолом и палиперидоном [55].

Заключение

В последние десятилетия особое внимание уделяют мониторингу за длительностью интервала QTc при назначении психотропных препаратов. Различные психо-

Психотропные препараты и риск развития TdP (по Serge Sicouri, Charles Antzelevitch, 2018, с изменениями [5])

Психотропные препараты	Влияние на вероятность развития TdP
Антидепрессанты	
<i>Трициклические антидепрессанты</i>	
Амитриптилин	Доказанный риск развития TdP
Амоксапин	
Кломипрамин	
Дезипрамин	
Нортриптилин	
Протриптилин	
Доксепин	Возможный риск развития TdP
Имипрамин	
Тримипрамин	
Исрадилин	
<i>Другие антидепрессанты</i>	
Флуоксетин	«Ситуационный» риск развития TdP (только при определенных состояниях, например при высокой дозе, гипокалиемии или взаимодействии с другими препаратами)
Сертралин	
Флувоксамин	
Пароксетин	
Дулоксетин	
Бупропион	
Препараты лития	Возможный риск развития TdP
Венлафаксин	
Прометазин	
Левомилнаципран	
Дулоксетин	Доказанный риск развития TdP
Циталопрам	
Эсциталопрам	
Антипсихотические препараты	
Хлорпромазин	Доказанный риск развития TdP
Левопромазин	
Галоперидол	
Дроперидол	
Пимозид	
Тиоридазин	
Рisperидон	
Флупентиксол	
Циамемазин	
Дромперидон	
Сульпирид	Возможный риск развития TdP
Левосульпирид	
Сультоприд	
Зотепин	
Клозапин	
Сертиндол	
Зипрасидон	Возможный риск развития TdP
Протипендил	
Пимавансерин	
Бенперидол	«Ситуационный» риск развития TdP
Кветиапин	

тропные препараты обладают разной степенью влияния на длительность интервала *QT* и разными кардиотоксическими эффектами, поэтому при их назначении особое внимание стоит уделить факторам риска пролонгирования интервала *QT*. Хотя мониторинг электрокардиограммы полезен при назначении психотропных препаратов при наличии сопутствующих факторов риска, не обязательно его выполнять перед назначением терапии. Мониторирование ЭКГ до назначения потенциально аритмогенных препаратов следует проводить, если имеется повышенный риск пролонгирования интервала *QT* и сердечно-сосудистых событий, а также при наличии у пациента острого системного воспаления, недавно перенесенного инфаркта миокарда, заболеваний почек и печени. Результаты мониторинга состояния сердца следует оценивать в контексте общего состояния здоровья, в особенности возможных нарушений обмена. Если после назначенной терапии на ЭКГ отмечается удлинение интервала *QTc* > 500 мс, удлинение интервала > 60 мс от исходного, изменение *T*-волны, брадикардия или фенотип синдрома Бругада, то пациент нуждается в особом контроле.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Buckley N.A., Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety*. 2000;23(3):215–28. DOI: 10.2165/00002018-200023030-00004
- Herrheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs. *BMJ*. 2002;325(7375):1253–1254. DOI: 10.1136/BMJ.325.7375.1253
- Thioridazine hydrochloride (mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *PubMed*. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14045347/> (accessed Nov. 30, 2021)
- Yuhas J. et al. Patients' attitudes and perceptions of implantable cardioverter-defibrillators: potential barriers to appropriate primary prophylaxis. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012;35(10):1179–1187. DOI: 10.1111/J.1540-8159.2012.03497.X
- Sicouri S., Antzelevitch C. Clinical Reviews: Drugs and Devices Drug-induced Long QT Syndrome and Torsade de Pointes by Antidepressant and Antipsychotic Agents Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Crit. Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* 2018;7(3):199–209. DOI: 10.15420/aer.2018.29.2
- Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20(6):1391–1396. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90253-J
- Wilde A.A.M. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514–2519. DOI: 10.1161/01.CIR.0000034169.45752.4A
- Funk M.C. et al. QTc Prolongation and Psychotropic Medications. *Am. J. Psychiatry*. 2020;177(3):273–274. DOI: 10.1176/APPI.AJP.2019.1760501
- Teply R.M., Packard K.A., White N.D., Hilleman D.E., DiNicolantonio J.J. Treatment of Depression in Patients with Concomitant Cardiac Disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016;58(5):514–528. DOI: 10.1016/J.PCAD.2015.11.003
- Gibbons R.D., Hur K., Bhaumik D.K., Mann J.J. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62(2):165–172. DOI: 10.1001/archpsyc.62.2.165
- Carvalho A.F., Sharma M.S., Brunoni A.R., Vieta E., Fava G.A. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother. Psychosom.* 2016;85(5):270–288. DOI: 10.1159/000447034
- Bolognesi R., Tsialtas D., Vasini P., Conti M., Manca C. Abnormal ventricular repolarization mimicking myocardial infarction after heterocyclic antidepressant overdose. *Am. J. Cardiol.* 1997;79(2):242–245. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00727-8

13. Darbar D., Yang T., Churchwell K., Wilde A.A.M., Roden D.M. Unmasking of brugada syndrome by lithium. *Circulation*. 2005;112(11):1527–1531. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548487
14. 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. DOI: 10.1111/BCP.12829
15. O'Regan C., Kenny R.A., Cronin H., Finucane C., Kearney P.M. Antidepressants strongly influence the relationship between depression and heart rate variability: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Psychol. Med.* 2015;45(3):623–636. DOI: 10.1017/S0033291714001767
16. Kemp A.H. et al. Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: an ELSA-Brasil cohort baseline study. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(12):1328–1334. DOI: 10.1176/APPI.AJP.2014.13121605
17. Kemp A.H. et al. Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: an ELSA-Brasil cohort baseline study. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(12):1328–1334. DOI: 10.1176/APPI.AJP.2014.13121605
18. Taylor C.B. Depression, heart rate related variables and cardiovascular disease. *Int. J. Psychophysiol.* 2010;78(1):80–88. DOI: 10.1016/J.IJPSYCHO.2010.04.006
19. Behlke L.M., Lenze E.J., Carney R.M. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs*. 2020;34(11):1133–1147. DOI: 10.1007/S40263-020-00763-Z
20. Upward J., Edwards J., Goldie A., and Waller D. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1988;26(4):399–402. DOI: 10.1111/J.1365-2125.1988.TB03397.X
21. Funk K.A., Bostwick J.R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann. Pharmacother.* 2013;47(10):1330–1341. DOI: 10.1177/1060028013501994
22. Sicouri S., Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* 2018;7(3):199–209. DOI: 10.15420/AER.2018.29.2
23. Cubeddu L. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr. Cardiol. Rev.* 2016;12(2):141–154. DOI: 10.2174/1573403X12666160301120217
24. Seo J.S. et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder 2021, Fourth Revision: An Executive Summary. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2021;19(4):751–772. DOI: 10.9758/cpn.2021.19.4.751
25. Darowski A., Chambers S.A.C.F., Chambers D.J., Antidepressants and falls in the elderly. *Drugs Aging*. 2009;26(5):381–394. DOI: 10.2165/00002512-200926050-00002
26. Cherin P., Colvez A., De Periere G.D., Sereni D. Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs: a case-control study. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50(3):313–320. DOI: 10.1016/S0895-4356(96)00385-X
27. Pehrson A.L. et al. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder - A review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. *Eur. J. Pharmacol.* 2015;753:19–31. DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2014.07.044
28. Jasiak N.M., Bostwick J.R. Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *Ann. Pharmacother.* 2014;48(12):1620–1628. DOI: 10.1177/1060028014550645
29. Whiskey E., Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *J. Psychopharmacol.* 2013;27(8):732–739. DOI: 10.1177/0269881113492027
30. Johnson E.M. et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2006;14(9):796–802. DOI: 10.1097/01.JGP.0000204328.50105.B3
31. Thase M.E., Tran P.V., Wiltse C., Pangallo B.A., Mallinckrodt C., Detke M.J. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005;25(2):132–140. DOI: 10.1097/01.JCP.0000155815.44338.95
32. Asnis G.M., Henderson M.A. Levomilnacipran for the treatment of major depressive disorder: a review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015;11:125–135. DOI: 10.2147/NDT.S54710
33. Goldgran-Toledano D., Sideris G., Kevorkian J.-P. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(20):1591–1592. DOI: 10.1056/NEJM200205163462020
34. De La Torre B.R. et al. Serum levels and cardiovascular effects of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients. *Ther. Drug Monit.* 2001;23(4):435–440. DOI: 10.1097/00007691-200108000-00019
35. Glassman A.H. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Annu. Rev. Med.* 1984;35:503–511. DOI: 10.1146/ANNUREV.ME.35.020184.002443
36. Beach S.R. et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J. Clin. Psychiatry*. 2014;75(5):e441–449. DOI: 10.4088/JCP.13R08672
37. Vieweg W.V.R., Wood M.A. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics*. 2004;45(5):371–377. DOI: 10.1176/APPI.PSY.45.5.371
38. Wenzel-Seifert K., Wittmann M., Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011;108(41):687–693. DOI: 10.3238/ARZTEBL.2011.0687
39. Nelson J.C., Pritchett Y.L., Martynov O., Yu J.Y., Mallinckrodt C.H., Detke M.J. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. 2006;8(4):212–219. DOI: 10.4088/PCC.V08N0404
40. Alampay M.M., Haigney M.C., Flanagan M.C., Perito R.M., Love K.M., Grammer G.G., Transcranial magnetic stimulation as an antidepressant alternative in a patient with Brugada syndrome and recurrent syncope. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(11):1584–1587. DOI: 10.1016/J.MAYOCP.2014.08.010
41. Rouleau F. et al. Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs: relationship to the Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001;12(1):61–65. DOI: 10.1046/J.1540-8167.2001.00061.X
42. Chaw B.J.W., Gallab M., Birnie D. Brugada syndrome precipitated by a tricyclic antidepressant. *Heart*. 2005;91(5):651. DOI: 10.1136/HRT.2004.049593
43. Babalarios V.C., Hurst J.W. Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome: an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine. *Clin. Cardiol.* 2002;25(8):395–398. DOI: 10.1002/CLC.4950250809
44. Tada H., Sticherling C., Oral H., Morady F. Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001;12(2):275. DOI: 10.1046/J.1540-8167.2001.00275.X
45. Bigwood B., Galler D., Amir N., Smith W. Brugada syndrome following tricyclic antidepressant overdose. *Anaesth. Intensive Care*. 2005;33(2):266–270. DOI: 10.1177/0310057X0503300219
46. Sicouri S., Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* 2018;7(3):199–209. DOI: 10.15420/AER.2018.29.2
47. Carrà G. et al. First-generation antipsychotics and QTc: any role for mediating variables? *Hum. Psychopharmacol.* 2016;31(4):313–318. DOI: 10.1002/HUP.2540
48. Wu C.S., Tsai Y.T., Tsai H.J. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(2). DOI: 10.1161/JAHA.114.001568
49. Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A., Januzzi J.L., Huffman J.C. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013;54(1):1–13. DOI: 10.1016/J.PSYM.2012.11.001
50. Harrigan E.P. et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004;24(1):62–69. DOI: 10.1097/01.JCP.0000104913.75206.62
51. Chong S.A., Mythily A., Lum A., Goh H.Y., Chan Y.H. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol.* 2003;18(8):647–649. DOI: 10.1002/HUP.540
52. Glassman A.H., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am. J. Psychiatry*. 2001;158(11):1774–1782. DOI: 10.1176/APPI.AJP.158.11.1774
53. Thomas D. et al. The antipsychotic drug chlorpromazine inhibits HERG potassium channels. *Br. J. Pharmacol.* 2003;139(3):567–574. DOI: 10.1038/SJ.BJP.0705283
54. Zeuli J.D., Wilson J.W., Estes L.L. Effect of combined fluoroquinolone and azole use on QT prolongation in hematology patients. *An-*

- timicrob. Agents Chemother.* 2013;57(3):1121–1127. DOI: 10.1128/AAC.00958-12
55. Leucht S. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9896):951–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
56. Beach S.R. et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105–122. DOI: 10.1016/J.PSYM.2017.10.009
57. Spyker D.A., Voloshko P., Heyman E.R., Cassella J.V. Loxapine delivered as a thermally generated aerosol does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2014;54(6):665–674. DOI: 10.1002/JCPH.257
58. Cassella J.V., Spyker D.A., Yeung P.P. A randomized, placebo-controlled repeat-dose thorough QT study of inhaled loxapine in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015;53(11):963–971. DOI: 10.5414/CP202457
59. Tracz K., Owczuk R. Small doses of droperidol do not present relevant torsadogenic actions: a double-blind, ondansetron-controlled study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015;79(4):669–676. DOI: 10.1111/BCP.12527
60. Polcwiartek C. et al. The cardiac safety of aripiprazole treatment in patients at high risk for torsade: a systematic review with a meta-analytic approach. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(18):3297–3308. DOI: 10.1007/S00213-015-4024-9
61. Goff D.C. et al. High-dose oral ziprasidone versus conventional dosing in schizophrenia patients with residual symptoms: the ZEBRAS study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013;33(4):485–490. DOI: 10.1097/JCP.0B013E3182977308
62. Camm A.J. et al. Ziprasidone and the corrected QT interval: a comprehensive summary of clinical data. *CNS Drugs*. 2012;26(4):351–365. DOI: 10.2165/11599010-000000000-00000
63. Edinoff A. et al. Cariprazine to Treat Schizophrenia and Bipolar Disorder in Adults. *Psychopharmacol. Bull.* 2020;50(4):83–117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012874/>. Accessed: Nov. 30, 2021.

Поступила 22.03.2023

Информация об авторе/Information about the author

Варданыан Яна Тиграновна (Vardanyan Yana T.) — студентка 6-го курса факультета фундаментальной медицины