

СИНДРОМ УДЛИНЁННОГО ИНТЕРВАЛА QT И ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко

Рассматриваются особенности проявления приобретенного синдрома удлиненного интервала QT, развивающегося на фоне применения психофармакологических препаратов.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, жизнеугрожающие желудочковые аритмии, психофармакологические препараты, антидепрессанты

The peculiar features are considered of acquired long QT interval syndrome developed at the background of psychopharmacological medical treatment.

Key words: long QT interval syndrome, life threatening ventricular arrhythmias, psychopharmacological medications, antidepressants.

Частота негативных кардиоваскулярных эффектов психотропной терапии, по данным масштабных клинических исследований, достигает 75% [1]. Психически больные имеют достоверно более высокий риск внезапной смерти [1-4]. Так, в сравнительном исследовании (Herxheimer A. et Healy D., 2002) показано 2-5-кратное увеличение частоты внезапной смерти у пациентов с шизофренией в сравнении с двумя другими группами (больные глаукомой и псориазом) [5]. Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами (USFDA) сообщило об 1,6-1,7-кратном повышении риска внезапной смерти при использовании всех современных антипсихотических препаратов (как классических, так и атипичных) [6]. Одним из предикторов внезапной смерти при терапии психотропными препаратами считают синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) [7].

Интервал QT отражает электрическую систолу желудочков (время в секундах от начала комплекса QRS до конца зубца T). Его продолжительность зависит от пола (у женщин QT длиннее), возраста (с возрастом QT удлиняется) и частоты 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:

$$\text{Формула Базетта (Bazett) } QTc = QT / RR^{1/2}$$

при $RR < 1000$ мс

$$\text{Формула Фредерика (Friderici) } QTc = QT / RR^{1/3}$$

при $RR > 1000$ мс

В норме QTc составляет 340-450 мс для женщин и 340-430 мс для мужчин. Известно, что СУИ QT опасен развитием фатальных желудочковых аритмий и фибрилляции желудочков [7]. Риск внезапной смерти при врожденном СУИ QT в отсутствие адекватного лечения достигает 85%, при этом 20% детей умирают в течение года после первой потери сознания и более половины - в первое десятилетие жизни [8].

В этиопатогенезе заболевания ведущая роль отводится мутациям в генах, кодирующих калиевые и натриевые каналы сердца [7-10]. В настоящее время идентифицировано 8 генов, ответственных за развитие клинических проявлений СУИ QT (табл. 1). Кроме того

доказано, что у больных СУИ QT имеется врожденный симпатический дисбаланс (асимметрия иннервации сердца) с преобладанием левосторонней симпатической иннервации.

В клинической картине заболевания доминируют приступы потери сознания (синкопе), связь которых с эмоциональным (гнев, страх, резкие звуковые раздражители) и физическим стрессом (физическая нагрузка, плавание, бег) подчеркивает важную роль симпатической нервной системы в патогенезе СУИ QT.

Продолжительность потери сознания составляет в среднем 1-2 минуты и в половине случаев сопровождается эпилептиформными, тонико-клоническими судорогами с непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. Поскольку синкопальные состояния могут встречаться и при других заболеваниях, часто таких пациентов трактуют как больных с эпилепсией, истерией.

Особенности синкопальных состояний при СУИ QT:

- как правило, возникают на высоте психоэмоциональной или физической нагрузки;
- типичны предвестники (внезапная общая слабость, потемнение в глазах, сердцебиение, тяжесть за грудной);
- быстрое, без амнезии и сонливости, восстановление сознания;
- отсутствие изменений личности, характерных для больных эпилепсией.

Синкопальные состояния при СУИ QT обусловлены развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsades de pointes») (TdP). TdP называют ещё «сердечным балетом», «хаотической тахикардией», «желудочковой анархией», «сердечным штормом», что по сути является синонимом остановки кровообращения. TdP - неустойчивая тахикардия (общее количество QRS комплексов при каждом приступе колеблется от 6 до 25-100), склонная к рецидивам (уже через несколько секунд или минут приступ может повториться) и переходу в фибрилляцию желудочков (относится к жизнеугрожающим аритмиям). К другим электрофизиологическим механизмам внезапной кардиогенной смерти пациентов с СУИ QT относят электромеханическую диссоциацию и асистолию.

Гены, ответственные за развитие СУИ QT

Вариант	Локализация	Ген	Белковый продукт
LQT1	11p15,5	KCNQ1	α -субъединица калиевого канала (IKs)
LQT2	7q35-36	KCNH2	α -субъединица калиевого канала (IKr)
LQT3	3p21-24	SCN5A	α -субъединица натриевого канала (INa)
LQT4	4q25-27	AnkB	Анкирин B
LQT5	21q21.1-22	KCNE1	β -субъединица калиевого канала (IKs)
LQT6	21q22.1-22	KCNE2	β -субъединица калиевого канала (IKr)
LQT7	17q23.1-q24.2	KCNJ2	α -субъединица калиевого канала (IKr)
LQT8	12p13.3	CACN1C	α -1C субъединица кальциевого канала L-типа (ICa-L)

ЭКГ-признаки СУИ QT

1. Удлинение интервала QT превышающее норму для данной ЧСС более чем на 50 мс, независимо от причин, лежащих в его основе, общепризнанно считается неблагоприятным критерием электрической нестабильности миокарда. Комитет по патентованным лекарственным средствам Европейского Агентства по оценке медицинских продуктов (European Agency for the Evaluation of Medical Products) предлагает следующую интерпретацию продолжительности интервала QTc (табл. 2).

Таблица 2.

Интерпретация продолжительности интервала QTc

	Мужчины	Женщины
Нормальная	менее 430 мс	менее 450 мс
Пограничная	430-450 мс	450-470 мс
Удлиненная	более 450 мс	более 470 мс

Увеличение QTc на 30-60 мс у пациента, принимающего новые лекарственные средства, должно вызывать настороженность в отношении возможной связи с препаратом. Абсолютную продолжительность QTc свыше 500 мс и относительное увеличение более чем на 60 мс следует рассматривать в качестве угрозы TdP.

2. Альтернатива зубца T - изменение формы, полярности, амплитуды зубца T свидетельствует об электрической нестабильности миокарда.

Таблица 1.

3. Дисперсия интервала QT - разница между максимальным и минимальным значением интервала QT в 12 стандартных отведениях ЭКГ. $QTd = QT_{max} - QT_{min}$, в норме $QTd = 20-50$ мс. Увеличение дисперсии интервала QT свидетельствует о готовности миокарда к аритмогенезу.

Отмечаемый в последние 10-15 лет растущий интерес к исследованию приобретенного СУИ QT расширил наши представления о внешних факто-

рах, таких как различные заболевания, метаболические нарушения, электролитный дисбаланс, лекарственная агрессия, вызывающих нарушения функционирования ионных каналов сердца, аналогичные врожденным мутациям при идиопатическом СУИ QT.

Клинические состояния и заболевания, тесно ассоциированные с удлинением интервала QT представлены в табл. 3.

Согласно данным, приведенным в докладе Центров по контролю и предупреждению заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) от 2.03.2001 г., в США растет частота внезапной сердечной смерти среди людей молодого возраста. Высказывается мнение, что среди возможных причин этого роста важную роль играют лекарственные средства. Объем потребления лекарств в экономически развитых странах постоянно увеличивается. Фармацевтика давно стала таким же бизнесом как и любой другой. Только на разработку нового продукта у фармацевтических гигантов в среднем уходит около 800 млн. долларов, что на два порядка выше, чем в большинстве других областей.

Наметилась отчетливая негативная тенденция в проведении фармкомпаниями все большего числа препаратов как статусных или престижных (lifestyle drugs). Такие лекарства принимают не потому, что они нужны для лечения, а потому что они соответствуют определенному образу жизни. Это Виагра и ее конкуренты Сиалис и Левитра; Ксеникал (средство для снижения

Таблица 3.

Клинические состояния и заболевания, тесно ассоциированные с удлинением интервала QT [9, 10]

Электролитные нарушения	Гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneземия, синдром Кона, хронический алкоголизм, алкогольный абстинентный синдром, нервная анорексия, многократная рвота
Нарушения со стороны ЦНС	Нарушения мозгового кровообращения, субарахноидальные и интракраниальные кровоизлияния, эмболии, тромбозы, опухоли, инфекции, черепно-мозговые травмы, нейрохирургические операции
Заболевания сердца	Синусовая брадикардия, полная атриовентрикулярная блокада, острая ишемия миокарда, острый инфаркт миокарда, миокардиты, кардиомиопатии, пролапс митрального клапана, застойная сердечная недостаточность, ревмокардиты, перикардиты, пороки сердца
Эндокринная патология	Сахарный диабет, гипотиреоз, феохромоцитома
Разное	Гепатит, заболевания крови, болезни почек, семейный периодический паралич, карцинома легкого, низкокалорийная малобелковая диета, употребление жирной животной пищи, авитаминоз, операции на шее, гипотермия, ваготомия, психоэмоциональный стресс
Отравления	Ртуть, фосфорорганические соединения, яд скорпиона

веса), антидепрессанты, пробиотики, антигрибковые и многие другие препараты.

Другую тревожную тенденцию можно обозначить как Disease Mongering (торговлю болезнями). Крупнейшие фармкомпании, чтобы расширить рынок сбыта, убеждают вполне здоровых людей в том, что они больны и нуждаются в медикаментозном лечении. Количество мнимых недугов, искусственно раздуваемых до масштабов серьезных заболеваний, постоянно увеличивается. Синдром хронической усталости (синдром менеджера), климакс как заболевание, женская половая дисфункция, иммунодефицитные состояния, йоддефицит, синдром беспокойных ног, дисбактериоз, «новые» инфекционные заболевания становятся брендами для наращивания продаж антидепрессантов, иммуномодуляторов, пробиотиков, гормонов.

Самостоятельный и бесконтрольный прием лекарственных средств, полифармация, неблагоприятные комбинации препаратов и необходимость длительного приема лекарственных средств создают предпосылки для развития СУИ QT. Таким образом, индуцированное лекарствами удлинение интервала QT как предиктор внезапной смерти, приобретает масштабы серьезной медицинской проблемы. Разнообразные лекарственные препараты самых широких фармакологических групп способны приводить к удлинению интервала QT [9-10] (табл. 4). Список препаратов, удлиняющих интервал QT, постоянно пополняется. Все лекарственные средства центрального действия удлиняют интервал QT, зачастую клинически значимо, и именно поэтому проблема лекарственно-индуцированного СУИ QT в психиатрии стоит наиболее остро [11].

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Антиаритмические	Ia, Ib, Ic, III, IV классы
Диуретики	Кроме калийсберегающих
Антиангинальные	Бепридил, прениамин
Гиполипидемические	Пробукол
Сердечно-сосудистые	Адреналин, эфедрин, папаверин, вазопрессин, кавинтон, аденозин и др.
Антигистаминные	Терфенадин, лоратадин, мизоластин, димедрол, астемизол и др.
Антибиотики и сульфаниламиды	Эритромицин, спиромицин, бактрим, сульфатоксазол, ципрофлоксацин и др.
Противомикробные (для лечения лейшманиоза)	Пентамидин, сурьма
Антималарийные	Налофатрин, хлорохин, хинин, примахин
Противогрибковые	Кетоконазол, миконазол, флюконазол, имидазол
Прокинетики	Мозаприд, цизаприд
Антагонисты допаминовых рецепторов	Домперидон (мотилак, мотилиум)
Психотропные	нейролептики, антидепрессанты, препараты лития, анксиолитики, транквилизаторы
Серотонинергические	кетансерин, зимелдин, тегасерод
Иммуносупрессанты	такролимус
Другие препараты	фениламин, кокаин, будипин, хлоралгидрат, гепарин и др.

В серии многочисленных публикаций доказана связь между назначением антипсихотиков (как старых, классических, так и новых, атипичных) и СУИ QT, TdP и внезапной смертью [1-6, 12-17]. В Европе и США предоставление лицензии для нескольких нейролептиков не допускали или откладывали, другие были сняты с производства. После сообщений о 13 случаях внезапной необъяснимой смерти, связанной с приёмом пимозиды, в 1990 году было принято решение об ограничении его суточной дозы до 20 мг в сутки и лечении под контролем ЭКГ. В 1998 году после публикации данных о связи приёма сертиндола с 13 случаями серьёзной, но не фатальной аритмии (36 смертельных случаев были предположительными) фирма-производитель добровольно временно прекратила продажу препарата на 3 года. В том же году по поводу удлинения интервала QT тиоридазин, мезоридазин и дроперидол получили предостережение в форме «чёрной вставки», а зипразидон - полужирным шрифтом. К концу 2000 года после смерти 21 человека вследствие приёма назначенного врачами тиоридазина, этот препарат стал препаратом второй очереди в лечении шизофрении. Вскоре после этого дроперидол был отозван с рынка его производителями. В Соединённом Королевстве выпуск атипичного антипсихотического препарата зипразидона откладывают, поскольку более чем у 10% пациентов, принимающих этот препарат, возникло лёгкое удлинение интервала QT.

Из антидепрессантов кардиотоксический эффект в наибольшей степени проявляют циклические антидепрессанты [14, 18-22]. По данным исследования 153 случаев отравления ТЦА (из которых 75%

Таблица 4. приходилось на амитриптилин) клинически значимое удлинение интервала QTc отмечалось в 42% случаев [19]. Из 730 детей и подростков, получавших антидепрессанты в терапевтических дозах, удлинение интервала QTc > 440 мс сопровождало лечение дезипрамином в 30%, нортриптилином в 17%, имипрамином в 16%, амитриптилином в 11% и кломипрамином в 11% [20]. Описаны случаи внезапной смерти, тесно ассоциированной с СУИ QT, пациентов, длительно получавших трициклические антидепрессанты [21-23], в т.ч. с посмертной идентификацией «slow-metabolizer» фенотипа CYP2D6 вследствие кумуляции препарата [24]. Новые циклические и атипичные антидепрессанты более безопасны в отношении кардиоваскулярных осложнений, демонстрируя удлинение интервала QT и TdP лишь при превышении терапевтических доз.

Большинство психотропных препаратов, широко используе-

мых в клинической практике, относятся к классу В (по W.Haverkamp 2001), т.е. на фоне их применения имеется относительно высокий риск возникновения TdP [25]. По данным экспериментов *in vitro*, *in vivo*, секционных и клинических исследований антиконвульсанты, антипсихотики, анксиолитики, нормотимики и антидепрессанты способны блокировать быстрые калиевые HERG-каналы, натриевые каналы (вследствие дефекта гена SCN5A) и кальциевые каналы L-типа, вызывая, таким образом, функциональную недостаточность всех каналов сердца [26-33].

Кроме того, в формировании СУИ QT принимают участие хорошо известные кардиоваскулярные побочные эффекты психотропных препаратов [1, 3, 34]. Многие транквилизаторы, нейролептики, препараты лития, ТЦА снижают сократимость миокарда, что в редких случаях может привести к развитию застойной сердечной недостаточности. Циклические антидепрессанты способны накапливаться в сердечной мышце, где их концентрация в 100 раз превышает уровень в плазме крови. Многие психотропные препараты являются ингибиторами кальмодулина, что приводит к нарушению регуляции синтеза протеинов миокарда, к структуральному повреждению миокарда и к развитию токсической кардиомиопатии и миокардита [35-36].

Следует признать, что клинически значимое удлинение интервала QT является грозным, но редким осложнением психотропной терапии (8-10% при лечении антипсихотиками [37]). По-видимому, речь идет о латентной, скрытой форме врожденного СУИ QT с клинической манифестацией вследствие лекарственной агрессии. Интересна гипотеза о дозозависимом характере воздействия препарата на сердечно-сосудистую систему, согласно которой для каждого антипсихотика существует своя пороговая доза, превышение которой и приводит к удлинению интервала QT. Считается, что для тиоридазина это 10 мг/сутки, для пимозиды - 20 мг/сутки, для галоперидола - 30 мг/сутки, для дроперидо-

ла - 50 мг/сутки, для хлорпромазина - 2000 мг/сутки. Высказывается предположение, что удлинение интервала QT также может быть связано с электролитными нарушениями (гипокалиемией). Имеет значение и способ введения препарата.

Положение усугубляется сложным коморбидным церебральным фоном психически больных, который сам по себе способен вызывать СУИ QT. Необходимо также помнить, что психически больные получают препараты годами и десятилетиями, а метаболизм подавляющего большинства психотропных средств осуществляется в печени, с участием системы цитохрома P450 [38-42]. Лекарства, метаболизируемые определенными изомерами цитохрома P450 представлены в табл. 5.

Кроме того выделяют 4 статуса генетически детерминированного метаболического фенотипа:

- экстенсивные (быстрые) метаболиты (Extensive Metabolizers или fast), имеющие две активные формы энзимов микросомального окисления; в терапевтическом плане - это пациенты стандартных терапевтических доз;
- промежуточные метаболиты (Intermediate Metabolizers), имеющие одну активную форму энзима и вследствие этого несколько сниженный лекарственный метаболизм;
- низкие или медленные метаболиты (Poor Metabolizers или slow), не имеющие активных форм энзимов, вследствие чего концентрация препарата в плазме крови может возрастать в 5-10 раз;
- сверхинтенсивные метаболиты (Ultra-extensive Metabolizers), имеющие три и более активных форм энзимов и ускоренный лекарственный метаболизм.

Многие психотропные препараты (особенно нейролептики, производные фенотиазина) оказывают гепатотоксическое действие (вплоть до развития холестатической желтухи), обусловленное комплексным (физико-химическим, аутоиммунным и прямым токсическим) воздействием на печень,

что в ряде случаев может трансформироваться в хроническое поражение печени с нарушением ферментного метаболизма по типу «poor metabolizing» («бедного» метаболизма). Кроме того, многие нейролептики (седативные, антиконвульсанты, нейролептики и антидепрессанты) являются ингибиторами микросомального окисления системы цитохрома P450, главным образом, энзимов 2C9, 2C19, 2D6, 1A2, 3A4, 5, 7. Таким образом, создаются предпосылки для кардиоваскулярных осложнений при неменяющейся дозе психотропного препарата и при неблагоприятных лекарственных комбинациях.

Выделяют группу высокого индивидуального риска кардиоваскулярных осложнений при лечении психотропными препаратами. Это

Таблица 5.

Цитохром P450: лекарства, метаболизируемые определенными изомерами (по Pollock B.G. et al., 1999)

Изомер P450	Метаболизируемые лекарственные средства
1A2	Кофеин, диазепам, пропранолол, варфарин, теофиллин, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства и др.
2C9	Диазепам, флуоксетин, омепразол, лозартан, фенитоин, сетралин, варфарин, трициклические антидепрессанты и др.
2C19	Омепразол, пропранолол, трициклические антидепрессанты и др.
2D6	30% всех лекарственных средств, включая анальгетики, антиаритмики, антидепрессанты, антипсихотические средства, бета-адреноблокаторы и др.
3A4	50% всех лекарственных средств, включая анальгетики, антиаритмики, противогрибковые средства, антиконвульсанты, антидепрессанты, противоопухолевые средства, бензодиазепины, буспирон, блокаторы натриевых каналов, гипохолестеринемические средства, цизаприд, иммунодепрессанты, макролиды, рифампицин, варфарин, глюкокортикоиды и др.

пациенты пожилого и детского возраста, с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (заболевания сердца, аритмии, брадикардия менее 50 ударов в минуту), с генетическими повреждениями ионных каналов сердца (врождённый, в том числе латентный, и приобретённый СУИ QT), с электролитным дисбалансом (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагnezемия, гипопинкземия), с низким уровнем метаболизма («poor», «slow» metabolizers), с дисфункцией автономной нервной системы, с выраженными нарушениями функции печени и почек, получающие одновременно препараты, удлиняющие интервал QT, и/или ингибирующие цитохром P450. В исследовании Reilly (2000)

факторами риска удлинения интервала QT признаны возраст старше 65 лет (относительный риск, ОР=3,0), использование диуретиков (ОР=3,0), галоперидола (ОР=3,6), ТЦА (ОР=4,4), тиоридазина (ОР=5,4), дроперидола (ОР=6,7), высоких (ОР=5,3) и очень высоких доз нейролептиков (ОР=8,2).

Перед современным врачом стоят сложные задачи правильного выбора препарата из огромного количества лекарств (в России это 17 000 наименований!) по критериям эффективности и безопасности. Грамотное мониторирование интервала QT позволит избежать серьезных кардиоваскулярных осложнений психотропной терапии [43].

ЛИТЕРАТУРА

- Buckley N, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // *Drug Safety* 2000;23(3):215-228
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia, a meta-analysis. // *Br J Psychiatry* 1997;171:502-508
- O'Brien P and Oyeboode F. Psychotropic medication and the heart. // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2003;9:414-423
- Abdelmawla N and Mitchel AJ. Sudden cardiac death and antipsychotics drugs. // *Advances in Psychiatric Treatment* 2006;12:35-44;100-109
- Herxheimer A, Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs. // *BMI* 2002; 325:1253-1254
- FDA issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients (FDA talk Paper) Rochvill (MD): US Food and Drug Administration, 2006
- Schwartz PJ. The Long QT Syndrome. // Vol.7, Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 1997
- Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L et al The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: natural history, molecular basis and clinical outcome. // *Circulation* 2006;113:783-790
- Бутаев Т.Д., Трешкур Т.В., Овечкина М.А. и др. Врождённый и приобретённый синдром удлинённого интервала QT (учебно-методическое пособие) Инкарт. Санкт-Петербург, 2002
- Camm AJ. Drug-Induced Long QT Syndrome // Vol.16, Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 2002
- Van de Kraats GB, Slob J, Tenback DE. [Reduction of prolonged QTc-interval related risks with neuropharmacological drugs. Recommendations for clinical practice]. // *Tijdschr Psychiatr* 2007;49(1):43-47
- Glassman AH and Bigger JR. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes and sudden death. // *American Journal of Psychiatry* 2001;158:1774-1782
- Vieweg WVR. Neu-generation antipsychotic drugs and QTc-interval prolongation. // *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5:205-215
- Mehtonen OP, Aranki K, Malkonen L et al. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotics or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. // *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1991;84:58-64
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. // *Archives of General Psychiatry* 2001;58:1161-1167
- Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. // *Archives of Internal Medicine* 2004;164:1293-1297
- Trenton AJ, Currier GW, Zwemer FL. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics // *CNS Drugs* 2003;17:307-324
- Victor W, Wood M. Tricyclic Antidepressants, QT Interval and Torsade de Pointes. // *Psychosomatics* 2004;45:371-377
- Thorstrand C. Clinical features in poisoning by tricyclic antidepressants with special reference to the ECG. // *Acta Med Scan* 1976;199:337-344
- Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ et al. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;35:1474-1480
- Riddle MA, Geller B, Ryan N. Another sudden death in a child treated with desipramine. // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:792-797
- Varley CK, McClellan J. Case study: two additional sudden deaths with tricyclic antidepressants. // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:390-394
- Oesterheld J. TCA cardiotoxicity: the latest. // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;34:1460-1468
- Swanson JR, Jones GR, Krasselt W et al. Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. // *J Forensic Sci* 1997;42:335-339
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J* 2000;21(5):1216-1231
- Ogata N, Narahashi T. Block of sodium channels by psychotropic drugs in single guinea-pig cardiac myocytes // *Br J Pharmacol* 1989;97(3):905-913
- Crumb WJ, Beasley C, Thornton A et al. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics. Presented at the 38th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting; Acapulco, Mexico; December 12-16, 1999
- Jo SH, Youm JB, Lee CO et al. Blockade of the HERG human cardiac K⁺ channel by the antidepressant drug amitriptyline. // *Br J Pharmacol* 2000;129:1474-1480
- Kupriyanov VV, Xiang B, Yang L, Deslauriers R.

- Lithium ion as a probe of Na⁺channel activity in isolated rat hearts: a multinuclear NMR study.// *NMR Biomed* 1997;10:271-276
30. Kiesecker C, Alter M, Kathofer S et al. Atypical tetracyclic antidepressant maprotiline is an antagonist at cardiac HERG potassium channels.// *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2006;373(3):212-220
31. Tarantino P, Appleton N, Lansdell K. Effect of trazodone on HERG channel current and QT-interval.// *Eur J Pharmacol* 2005;510(1-2):75-85
32. Jow F, Tseng E, Maddox T et al. Rb⁺ efflux through functional activation of cardiac KCNQ1/mink channels by the benzodiazepine R-L3 (L-364,373).// *Assay Drug Dev Technol* 2006;4(4):443-450
33. Rajamani S, Eckhardt LL, Valdivia CR et al. Drug-induced long QT syndrome: HERG K⁺ channel block and disruption of protein trafficking by fluoxetine and norfluoxetine.// *Br J Pharmacol* 2006;149(5):481-489
34. Glassman AH. Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease.// *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 6:5-10
35. Shamgar L, Ma L, Schmitt N et al. Calmodulin is essential for cardiac I_KS channel gating and assembly: impaired function in long-QT mutations.// *Circ Res* 2006;98(8):1055-1063
36. Hull BE, Lockwood TD. Toxic cardiomyopathy: the effect of antipsychotic-antidepressant drugs and calcium on myocardial protein degradation and structural integrity.// *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;86(2):308-324
37. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drugs therapy in psychiatric patients.// *Lancet* 2000;355(9209):1048-1052
38. Andreassen OA, Steen VM. [Pharmacogenetics and tailored drug treatment in schizophrenia].// *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006;126(18):2400-2402
39. Kutscher EC, Carnahan R. Common CYP450 interactions with psychiatric medicines: A brief review for the primary care physician.// *S D Med* 2006;59(1):5-9
40. Kropp S, Lichtinghagen R, Winterstein K et al. Cytochrome P450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry.// *Clin Lab* 2006;52(5-6):237-240
41. Daniel WA. The influence of long-term treatment with psychotropic drugs on cytochrome P450: the involvement of different mechanisms.// *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1(2):203-217
42. Kootstra-Ros JE, Van Weelden MJ, Hinrichs JM et al. Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome P450 genotyping in general practice.// *J Clin Pharmacol* 2006;46(11):1320-1327
43. Андреев Б.В., Лиманкина И.Н. Проблема интервала QT в психиатрической практике.// *Медицина XX век* 2006;4:41-44