

doi : 10.52485/19986173_2024_4_133

УДК : 615.065

^{1,2}Шнайдер Н.А., ¹Макаров Е.А., ^{1,3}Кидяева А.В., ^{1,4}Гречкина В.В., ²Петрова М.М., ^{1,5}Насырова Р.Ф.
**СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА: ПРОБЛЕМА
 БЕЗОПАСНОСТИ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

¹*Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования,
 Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
 им. В.М. Бехтерева, 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3;*

²*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
 им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, 660022, Россия, г.
 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;*

³*СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»;
 190121, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д.126;*

⁴*СПб ГКУЗ Городская психиатрическая больница № 6, городской эпилептологический центр,
 наб. Обводного канала, д. 13, 191167, Россия, г. Санкт-Петербург;*

⁵*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки,
 300012, Россия, г. Тула, пр. Ленина, д.92.*

Резюме. Авторы провели поиск, анализ и систематизацию результатов отечественных и зарубежных исследований СИОЗС-индуцированного удлинения интервала QT и риска пароксизмальной пируэтной желудочковой тахикардии Torsade de Pointes (полнотекстовые версии оригинальных статей, клинических случаев, системных обзоров, мета-анализов, кокрейновские обзоры) на русском и английском языках, доступных в наукоемких библиографических базах данных (e-LIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB) для обновления знаний практикующих неврологов, кардиологов, клинических фармакологов и врачей общей практики (терапевтов, педиатров) о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических нежелательных реакций. Наиболее высокий риск показан для эсциталопрама и циталопрама. Также исследования свидетельствуют о значимом влиянии сертралина на интервал QT в терапевтических и токсических дозах. Наибольшую безопасность продемонстрировали флувоксамин и флуоксетин, исследования которых не показали статистически значимое увеличение интервала QT.

Ключевые слова: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нежелательные лекарственные реакции, кардиотоксичность, синдром удлиненного QT, пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, синдром внезапной смерти

^{1,2}Shnayder N.A., ¹Makarov E.A., ^{1,3}Kidyayeva, A.V., ¹Grechkina V.V., ²Petrova M.M., ^{1,5}Nasyrova R.F.
**SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS: A SAFETY ISSUE (SYSTEMATIC
 REVIEW)**

¹*Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre of
 Psychiatry and Neurology; 3 Bekhterev St., Saint Petersburg, Russia, 192019;*

²*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky,
 1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, Russia, 660022;*

³*State Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker, 126 Moika River emb.,
 Saint Petersburg, Russia, 190121;*

⁴*St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 6, City Epileptology Center, 13 Obvodny Canal Embankment,
 St. Petersburg, Russia, 191167;*

⁵*Tula State University, 92 Lenin ave., Tula, Russia, 300012*

Abstract. The authors searched, analyzed and systematized the results of domestic and foreign studies of SSRI-

induced QT prolongation and the risk of Torsades de Pointes (full-text versions of original articles, clinical cases, systemic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews) in Russian and English languages available in bibliographic databases (e-LIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB) to update the knowledge of practicing neurologists, cardiologists, clinical pharmacologists and general practitioners (physicians, pediatricians) about the possibility of predicting and preventing life-threatening cardiac adverse reactions. From the obtained results it can be judged that escitalopram and citalopram have a potentially high risk. Also, some studies show significantly affects the QT interval at therapeutic and toxic doses of sertraline. The safety was demonstrated by fluvoxamine and fluoxetine. Studies of these SSRIs didn't show a statistically significant increase the QT interval.

Keywords: selective serotonin reuptake inhibitors, adverse drug reaction, cardiotoxicity, long QT syndrome, Torsade de pointes, ventricular tachycardia, sudden cardiac death

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — это антидепрессанты третьего поколения [1], которые относятся к одной из наиболее популярных фармакологических групп лекарственных средств (ЛС) и назначаются при широком круге неврологических заболеваний и психических расстройств у взрослых, подростков и, в меньшей мере, у детей [2, 3, 4]. Прием СИОЗС часто продолжительный (3 и более месяцев), что ассоциировано с риском развития нежелательных реакций (НР), среди которых кардиотоксические НР требуют междисциплинарного подхода с участием невролога, кардиолога, клинического фармаколога и врача общей практики (терапевта, педиатра). К кардиотоксическим НР относят повышение артериального давления (АД), снижение АД, ортостатическую гипотензию, брадикардию, тахикардию, удлинение интервала QT (УИQT) и другие нарушения сердечного ритма и проводимости. Наиболее серьезной НР является СИОЗС-индуцированное УИQT в связи с риском последующей трансформации в потенциально жизнеугрожающую пируэтную желудочковую тахикардию (Torsade de pointes – TdP, фр.) [5].

Цель исследования. Систематизация результатов отечественных и зарубежных исследований СИОЗС-индуцированного УИQT и риска TdP для обновления знаний о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических НР.

Материалы и методы. Настоящий систематический обзор подготовлен согласно международным рекомендациям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, англ.) в редакции от 2020 года (рис. 1). Выполнен поиск полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций на русском и английском языках с использованием ключевых слов и их комбинаций, доступных в наукоемких библиографических базах данных (табл. 1). Глубина поиска составила 10 лет (2013–2023 гг.).

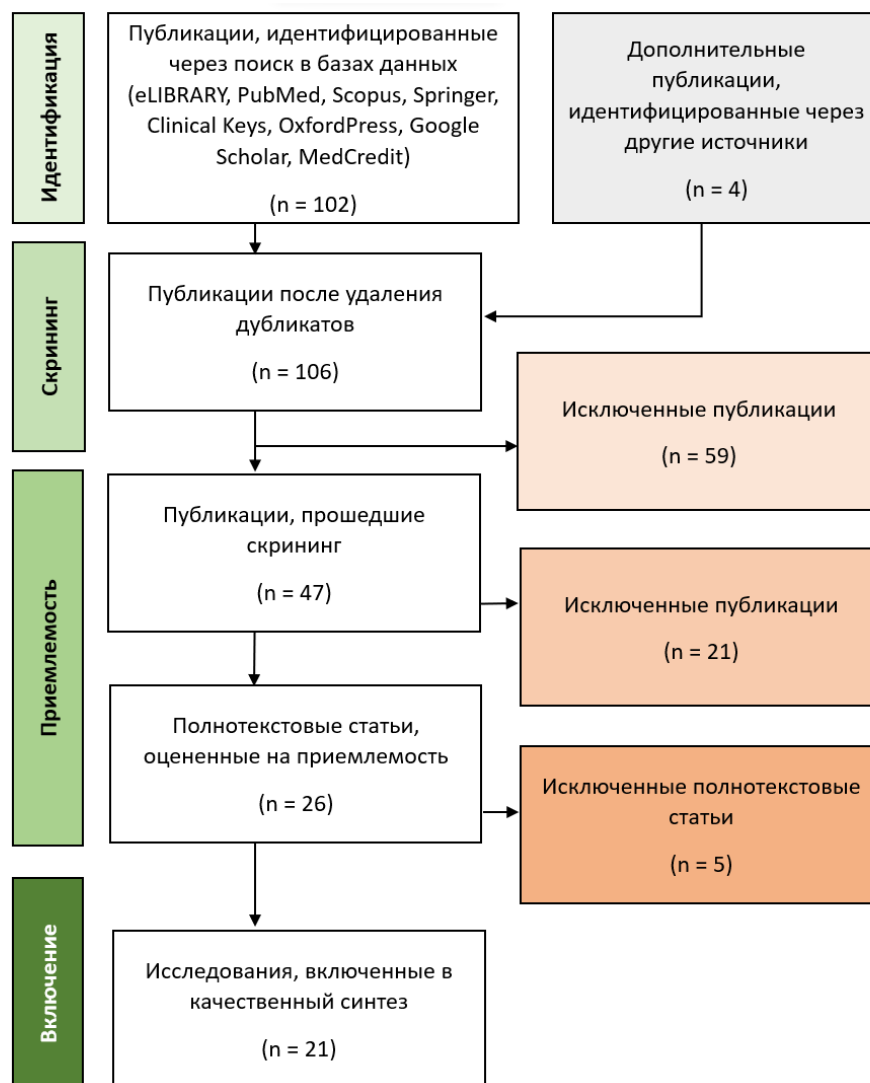


Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2020 [6]

Таблица 1.

Критерии включения и исключения исследуемых публикаций.

Критерий	Критерии включения	Критерии исключения
Тип публикации	Полнотекстовые версии: оригинальные статьи, клинические случаи, систематические обзоры, мета-анализы, кокрейновские обзоры	Тезисы, конференции, постеры, диссертации и авторефераты
Доступ к публикации	Доступ к полной версии	Отсутствие доступа к полной версии
Язык публикации	Английский, русский	Другие языки
Базы данных	e-LIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, Clinical Keys, OxfordPress, Google Scholar	Другие базы данных
Интернет-ресурсы	Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС), Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration – FDA), DrugBank, PharmGKB, CredibleMeds	Другие интернет-ресурсы
Глубина поиска	2013–2023 гг. (10 лет)	До декабря 2013 г.

Результаты. В Российской Федерации зарегистрированы шесть СИОЗС: пароксетин, сертралин, флувоксамин, флуоксетин, циталопрам и эсциталопрам (рис. 2, табл. 2, 3). За рубежом спектр СИОЗС несколько шире и включает дапоксетин, но это ЛС не применяется в качестве антидепрессанта. СИОЗС

первой генерации (индалпин и зимелидин) изъяты с фармацевтического рынка в связи с низким профилем безопасности.

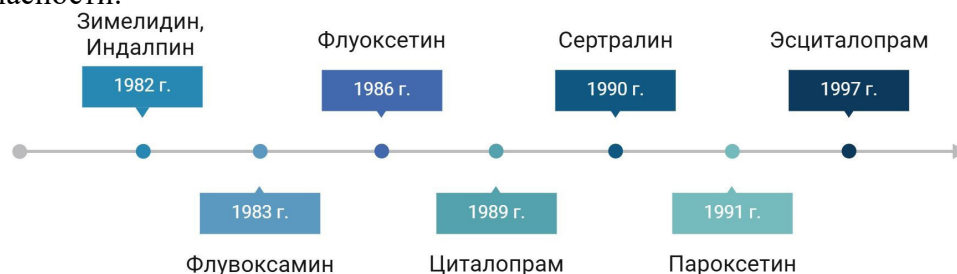


Рис. 2. Динамика регистрации селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в мире (по данным FDA [7] в модификации авторов)

Таблица 2.

Показания для назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Лекарственное средство	Показания, одобренные FDA [8]	Показания, одобренные ГРЛС [9]
Пароксетин	Депрессия, ОКР, паническое расстройство, ГТР, ПТСР	Депрессия, ОКР, паническое расстройство, ГТР, ПТСР
Сертралин	БДР, ОКР, ПТСР, ПМДР, паническое расстройство	Депрессия
Флувоксамин	Депрессия, ОКР	Депрессия, ОКР
Флуоксетин	Депрессия, ОКР, булимия	Депрессия, ОКР, булимический невроз
Циталопрам	Депрессия	Депрессия, БАР, ГТР, соматизированное расстройство, психосоматические заболевания, анорексия, булимия
Эсциталопрам	Депрессия, панические расстройства, ОКР, ГТР	Депрессия, панические расстройства

Примечание: БАР – биполярное аффективное расстройство; БДР – большое депрессивное расстройство; ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации; ГТР – генерализованное тревожное расстройство; ПМДР – предменструальное дисфорическое расстройство; ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; FDA - U.S. Food and Drug Administration.

СИОЗС имеют более широкие показания к применению у взрослых пациентов, но в последние годы расширяются показания для их применения у детей и подростков (например, сертралин и флувоксамин – в Российской Федерации [9]; флувоксамин, сертралин, флуоксетин и эсциталопрам – за рубежом [8]). В Российской Федерации СИОЗС имеют ограниченные показания в детской клинической практике – обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР). За рубежом, флувоксамин, сертралин и флуоксетин назначаются детям и подросткам при ОКР, флуоксетин и эсциталопрам - при депрессии детского возраста [8]. Хотя, помимо официально зарегистрированных показаний, СИОЗС доказали свою эффективность и при других заболеваниях у детей и подростков (например, функциональная диспепсия [2], хронический болевой синдром [3, 4]). Пароксетин и циталопрам официально противопоказаны для назначения в возрасте до 18 лет как в России [9], так и за рубежом [8], но в ряде клинических случаев назначаются «off-label» (например, по решению врачебной комиссии) [10].

Таблица 3.

Рекомендуемые дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у детей и взрослых (ГРЛС, 2024) [9]

СИОЗС	Дети			Взрослые		
	Начальная доза (мг/сут)	Поддерживающая доза (мг/сут)	Максимальная суточная доза (мг/сут)	Начальная доза (мг/сут)	Поддерживающая доза (мг/сут)	Максимальная суточная доза (мг/сут)
Пароксетин	X	X	X	10**	20–40**	50–60**

Сертралин	25 (6–12 лет), 50 (13–17 лет)	50–200*	200*	25–50**	50–200**	200**
Флувоксамин	25*	50*	100*	50–100**	100**	300**
Флуоксетин	X	X	X	20**	20**	60**
Циталопрам	X	X	X	10**	10**	20–40**
Эсциталопрам	X	X	X	5**	10**	20**

Примечание: * – возраст не указан; ** – 18 лет и старше.

Механизм действия СИОЗС заключается в ингибировании пресинаптического обратного захвата серотонина (5-гидрокситриптамина – 5-НТ), что приводит к повышению его уровня в различных областях головного мозга, относящихся к серотонинергической системе [1] (рис. 3). При длительном приеме СИОЗС (более 3 месяцев) повышается риск развития НР, включая увеличение веса [11], желудочно-кишечные расстройства [12], серотониновый синдром [13]. Известно, что СИОЗС обладают некоторыми антихолинергическими, адренолитическими и кардиотропными эффектами [14]. Согласно инструкциям, зарегистрированным ГРЛС [9], СИОЗС могут вызвать различные кардиотоксические НР: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, брадикардия, тахикардия, удлинение интервала QT и другие виды нарушения сердечного ритма и проводимости. Потенциально жизнеугрожающей НР считается СИОЗС-индуцированное УИQT в связи с возможностью трансформации в TdP.

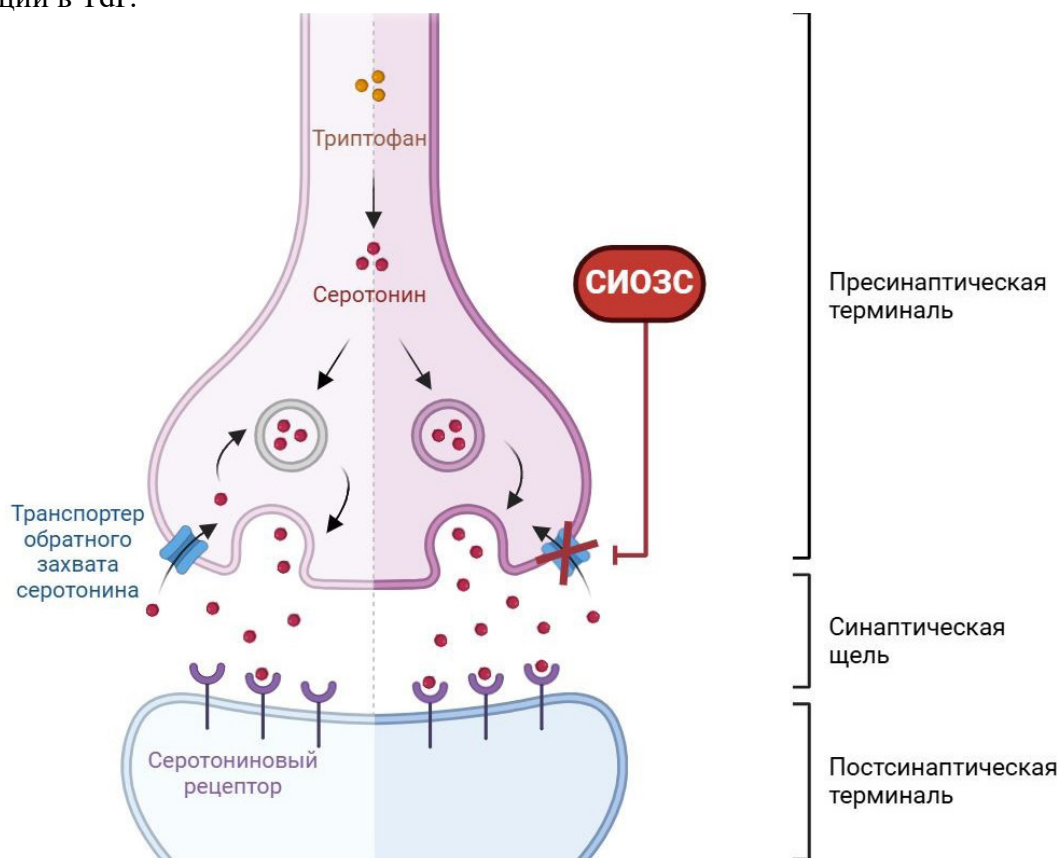


Рис. 3. Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Интервал QT — это время от начала деполяризации до окончания реполяризации желудочков. Основные физиологические процессы являются результатом натриевых, калиевых и кальциевых ионных токов через специфические рецепторы, расположенные в клеточной мембране и эндоплазматической сети кардиомиоцитов. Потенциал-зависимые натриевые ионные каналы в основном ответственны за деполяризацию, однако поздний натриевый ток способствует реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Кальциевые ионные каналы играют важную роль в поддержании фазы плато потенциала действия

(ПД), а калиевые ионные каналы играют важную роль в реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Ингибирование (блокада) этих ионных каналов может оказать значимое влияние на ПД кардиомиоцитов. Вызванное приемом СИОЗС нарушение функциональной активности потенциал-зависимых калиевых каналов может продлевать реполяризацию мембраны кардиомиоцитов, что приводит к УИQT [5].

Под СИОЗС-индуцированным УИQT подразумевают феномен, когда введение этих ЛС вызывает вторичную пролонгацию сердечной реполяризации и приводит к повышенному риску развития TdP, клинические симптомы которой включают тахикардию, синкопе и аноксические судороги, вторичные по отношению к желудочковой аритмии [15]. Известно, что продолжительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Замедление ЧСС приводит к УИQT и наоборот [16]. В связи с этим для корректной интерпретации результатов электрокардиографии (ЭКГ) и идентификации случаев СИОЗС-индуцированного УИQT могут применяться различные формулы расчета скорректированного интервала QT – QTc [5], включая формулы Базетта [16], Фредерика, Фрамингема и Ходжеса [15] (рис. 4).



Рис. 4. Формулы для расчета скорректированного интервала QT в зависимости от частоты сердечных сокращений (цит. [5] в модификации авторов)

К сожалению, пока механизмы СИОЗС-индуцированного УИQT недостаточно изучены. Результаты фундаментальных исследований последних лет (табл. 4) показали, что ведущим механизмом рассматриваемой кардиотоксической НР является ингибирование потенциал-зависимых калиевых каналов медленного тока (hERG или Kv1,5 по новой номенклатуре) и блокада калиевого ионного тока (IhERG или IKv1,5 по новой номенклатуре) через мембрану кардиомиоцитов. Все СИОЗС, разрешенные к клиническому применению в Российской Федерации и за рубежом, имеют вышеописанный механизм действия. Наибольший риск УИQT и торсадогенности подтвержден для циталопрама и эсциталопрама, которые избирательно блокируют IKv1,5, что нашло отображение в рекомендациях FDA об осторожном использовании или отказе от использования этих СИОЗС у пациентов группы риска (например, при отягощенном семейном анамнезе по синдрому УИQT или синдрому внезапной сердечной смерти, и/или при отягощенном фармакологическом анамнезе – в случае идентификации УИQT при назначении ЛС других фармакологических групп) [14, 16, 17, 18, 19].

Таблица 4.

Механизмы удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

Лекарственное средство	Механизм действия	Источник
Сертралин	Ингибирование потенциал-зависимых ионных каналов (Na ⁺ , Ca ²⁺ и K ⁺), включая Kv1,5 (или hERG)	[16]
Флувоксамин	Ингибирование калиевых ионных каналов Kv1,5 (или hERG)	[19]

Флуоксетин	Избирательная блокада калиевых ионных токов $IK_{v1,5}$ (или $IhERG$) за счет двух механизмов: 1) прямая блокада каналов; 2) опосредованное нарушение транспорта белков через каналы.	[14]
Пароксетин	Ингибирование потенциал-зависимых калиевых каналов ионных $K_{v1,5}$ (или $hERG$), блокада калиевого ионного тока $IK_{v1,5}$ (или $IhERG$)	[18]
Циталопрам	Избирательная блокада калиевых ионных токов $IK_{v1,5}$ (или $IhERG$) за счет двух механизмов: 1) прямая блокада каналов; 2) опосредованное нарушение транспорта белков через каналы.	[14, 17]
Эсциталопрам		

При оценке риска развития СИОЗС-индуцированного УИQT важно помнить о том, что синдром УИQT может быть не только вторичным (приобретенным), но и врожденным (моногенные и мультифакторные формы). Лишь у 15% пациентов с клинической и ЭКГ картиной УИQT не удастся идентифицировать каузальных генетических мутаций или генетических вариаций при выполнении таргетного секвенирования ДНК [20]. Известно, что моногенные формы синдрома УИQT, которые наследуются преимущественно по аутосомно-доминантному типу, обусловлены передающейся из поколения в поколение кардиальной ионной каналопатией, являющейся причиной задержки реполяризации ПД кардиомиоцитов [21]. Число идентифицированных локусов, ответственных за развитие моногенных форм синдрома УИQT, возрастает по мере развития современных методов молекулярно-генетической диагностики [22, 23, 24, 25] (табл. 5).

Таблица 5.

Моногенные формы синдрома удлиненного интервала QT [23, 26, 27, 28]

Ген (номер OMIM)	Белок	Расположение гена на хромосоме	Тип наследования	Фенотип (номер OMIM)	Частота мутации среди всех случаев синдрома УИQT, %
<i>KCNQ1</i> (607542)	Подсемейство потенциал-зависимых калиевых каналов Q1 типа	11p15.5-p15.4	AP	JLNS1 (220400)	40 - 55
			АД	LQTS1 (192500)	
<i>KCNH2/HERG</i> (152427)	Потенциал-зависимый калиевый канал H2 типа	7q36.1	АД	LQTS2 (613688)	30 - 45
<i>ALG10B</i> (603313)	Связанный с аспарагином гликозилированный 10 гомолог В	12q22	АД	LQTS2 (613688)	< 1
<i>SCN5A</i> (600163)	Альфа-субъединица потенциал-зависимого натриевого канала V типа	3p22	АД	LQTS3 (603830)	< 1
<i>ANK2</i> (106410)	Анкринин 2	4q25-q26	АД	LQTS4 (600919)	< 1
<i>KCNE1/MIRP1</i> (176261)	Потенциально-зависимый калиевый канал E1 типа	22q22.12	AP	LQTS5 (613695)	< 1
				JLNS2 (612347)	< 1
<i>KCNE2</i> (603796)	Потенциал-зависимый калиевый канал E2 типа	21q22.11	АД	LQTS6 (613693)	< 1
<i>KCNJ2</i> (600681)	Потенциал-зависимый калиевый канал J2 типа	17q24	АД	ATS или LQTS7 (170390)	< 1
<i>CACNA1C</i> (114205)	Альфа 1C субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала	12p13.33	-	BS или LQTS8 (618447)	< 1
<i>CAV3</i> (601253)	Кавеолин 3	3p25.3	АД	LQTS9 (611818)	< 1
<i>SCN4B</i> (608256)	Бета 4 субъединица потенциал-зависимого натриевого канала	11q23.3	АД	LQTS10 (611819)	< 1
<i>AKAP9/KCNQ1</i> (604001)	Якорный протеин А-киназы 9 типа	7q21.2	АД	LQTS11 (611820)	< 1
<i>SNTA1</i> (601017)	Синтрофин альфа 1	20q11.21	АД	LQTS12 (612955)	< 1
<i>KCNJ5</i> (600734)	Потенциал-зависимый калиевый канал J5 типа		АД	LQTS13 (613485)	< 1

<i>CALM1</i> (114180)	Кальмодулин 1	14q32.11	АД	LQTS14 (616247)	< 1
<i>CALM2</i> (114182)	Кальмодулин 2	2p21	АД	LQTS15 (616249)	< 1
<i>CALM3</i> (114183)	Кальмодулин 3	19q13.32	АД	LQTS16 (618782)	< 1

Примечание: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный; ATS – Andersen-Tawil syndrome (синдром Андерсена-Тавила); BS – Brugada syndrome (синдром Бругада); JLNS – Jervell and Lange-Nielsen syndrome (синдром Джервелла и Ланге-Нильсена); LQTS – long QT syndrome (синдром удлиненного интервала QT).

Подавляющее большинство проанализированных и систематизированных нами клинических исследований кардиобезопасности СИОЗС выполнено в участием взрослых пациентов, поскольку применение антидепрессантов этой фармакологической группы в детской практике ограничено узким спектром показаний и возрастными ограничениями.

Сертралин. Всего за анализируемый период нами найдено 9 исследований влияния сертралина на интервал QT. Из них 4 исследования [26, 28, 29, 30] не подтвердили статистически значимого УИQT в динамике на фоне приема сертралина по сравнению с исходными значениями QTc. Однако эти исследования были неоднородны по дизайну и суточной дозе ЛС. Так, суточная доза сертралина варьирована от 50 мг [26] до 200 мг в сутки [28, 29, 30], а длительность наблюдения за пациентами указана лишь в 2-х исследованиях и составила 6 недель [30] и 5 лет [26], соответственно. Для расчета QTc в одном исследовании использовалась формула Фредерика [26], в остальных 8 исследованиях используемая формула не указана авторами. При этом 5 исследований [23, 31, 32, 33, 34] продемонстрировали клинически значимое сертралин-индуцированное УИQT от пограничного (412 ± 22 мс, при терапевтических дозах – от 50 до 200 мг/сут) [23, 31, 32, 34]) до значительного (при максимальных суточных и токсических дозах – до 400 мг/сут) [33]. Эти исследования также характеризовались неоднородностью дизайна, критериев включения и исключения, объемов выборок (от 378 [23] до 1834 [31] пациентов) и длительности наблюдения за пациентами (от 14 дней [33] до 3 лет [23]). Важно отметить, что ни в одном из представленных исследований сертралин-индуцированного УИQT пациентам не проводился генетический скрининг для исключения моногенных форм синдрома УИQT, а также фармакогенетическое исследование для исключения генетически детерминированного замедления метаболизма этого ЛС в печени (рис. 5). Интенсивный метаболизм сертралина в печени в основном осуществляется изоферментами CYP3A4 и CYP2B6 цитохрома P450, при этом некоторую активность проявляют изоферменты CYP2C19 и CYP2D6.

Флувоксамин. За анализируемый период было найдено 5 исследований влияния флувоксамина на интервал QT. В одном исследовании для расчета QTc авторы использовали формулу Фредерика [26], а в четырех публикациях [28, 29, 30, 34] методология расчета QTc авторами не указана. В результате 4 исследования продемонстрировали, что флувоксамин статистически значимо не удлиняет интервал QTc [26, 28, 29, 30]. В этих исследованиях участвовали пациенты, принимающие флувоксамин в средних поддерживающих дозах (100 мг/сут). К сожалению, авторы не указали длительность приема флувоксамина к моменту регистрации повторной ЭКГ. Интересно, что одно исследование продемонстрировало флувоксамин-индуцированное укорочение QTc [34], но обращает на себя внимание низкая достоверность этого исследования ввиду небольшой выборки (всего 27 участников).

Флуоксетин. Всего за анализируемый период нами найдено 7 исследований влияния флуоксетина на интервал QT. При этом 5 из 7 исследований не подтвердили значимого флуоксетин-индуцированного УИQT [26, 28, 29, 30, 34]. Они были неоднородны по дизайну: наблюдение за пациентами продолжалось от 3-х месяцев [30] до 5-ти лет [26]; значительно варьировался объем выборок (39 [26], 54 [30], 105 [34], 186 [28], 397 [29] участников); в некоторых исследованиях допускалось повышение суточной дозы флуоксетина до токсической (80 мг/сут) [2]. В 2-х исследованиях флуоксетина зафиксировано пограничное УИQT до 413 ± 22 мс при приеме флуоксетина в терапевтических дозах [31] (объем выборки – 8 537 человек); при разовом приеме токсических доз [35] флуоксетина зафиксирован прирост интервала QTc (ΔQTc) в среднем на +12,2 мс (от +2,6 до +21,8 мс). Таким образом, флуоксетин оказывает дозозависимый кардиотоксический эффект, что важно учитывать при его назначении

пациентам с тяжелыми тревожно-депрессивными расстройствами, а также при назначении пациентам с фармакогенетическим профилем «медленный метаболизатор» (рис. 5) [36, 37], поскольку замедление метаболизма флуоксетина в печени может приводить к росту его уровня в крови и значительно увеличивать риск кардиотоксичности. Известно, что флуоксетин метаболизируется до норфлуоксетина с помощью изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и CYP3A5), при этом изоферменты CYP2D6, CYP2C9 и CYP3A4, по-видимому, являются основными ферментами, участвующими в метаболизме первой фазы.

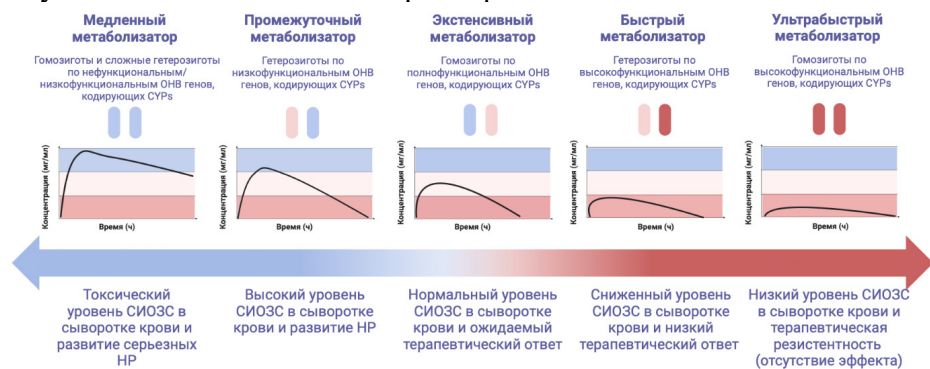


Рис. 5. Генетически детерминированные изменения скорости метаболизма СИОЗС в печени в оценке безопасности и эффективности

Эсциталопрам. За анализируемый период нами найдено 9 исследований влияния эсциталопрама на интервал QT: 4 из 8 исследований выявили эсциталопрам-индуцированное УИQT [28, 30, 34, 35]. В одном исследовании продемонстрирован дозозависимый кардиотоксический эффект эсциталопрама. Дозы этого ЛС в этом исследовании варьировались от 5 до 20 мг/сут, а QTc рассчитывался по формуле Фредерика. Значимое УИQTc при приеме эсциталопрама подтверждено авторами как при наращивании дозы с 5 мг/сут до 10 мг/сут, так и с 10 мг/сут до 20 мг/сут [18, 27]. Однако другие 3 исследования не подтвердили значимого УИQT [26, 29, 38], но обращает на себя внимание небольшой объем выборок в этих исследованиях (от 5 [26] до 154 [38] испытуемых). Достоверно известно использование формулы Фредерика только в одном из исследований [26], в двух других [29, 38] метод расчета QTc авторами не указан. Ни в одном из проанализированных исследований авторы не учитывали вероятность моногенных форм синдрома УИQT и фармакогенетического профиля «медленный метаболизатор» у наблюдаемых пациентов. Хотя известно, что эсциталопрам активно метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP2D6, CYP2C19 и CYP3A4. Сначала он метаболизируется с помощью N-деметилирования до S-десметилциталопрама с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, после чего этот метаболит подвергается дальнейшему деметилированию изоферментом CYP2D6 с образованием S-дидеметилциталопрама.

Пароксетин. Два исследования продемонстрировали значимое пароксетин-индуцированное УИQT [18, 31]. В первое исследование был включен 4 531 участник [31]. На фоне приема пароксетина УИQT было зафиксировано у 304 участников (6,7% случаев). При подсчете QTc авторы использовали формулы Фредерика и Базетта. Во второй публикации представлен клинический случай 43-летней женщины [27], которая принимала пароксетин в дозе 50 мг/сут в течение 17 дней по назначению лечащего врача, на фоне чего было зарегистрировано УИQT (QTc = 476 мс по формуле Базетта). Через три дня после отмены пароксетина интервал QTc вернулся в пределы референсного коридора (396 мс). Однако другие 5 исследований не подтвердили клинически значимое УИQT [28, 29, 30, 34, 36], TdP и синдрома внезапной смерти [34]. В этих исследованиях авторы также использовали формулы Фредерика и Базетта, объем выборок варьировался от 66 [28] до 263 [26] участников, пациенты принимали пароксетин в средней рекомендуемой дозе (20–40 мг/сут). ДНК-профилирование наблюдаемых пациентов для исключения моногенных форм синдрома УИQT и неблагоприятного фармакогенетического профиля «медленный метаболизатор» не проведено ни в одной из доступных публикаций, соответствующих критериям отбора. Метаболизм пароксетина происходит в печени и в значительной степени опосредуется изоферментом CYP2D6 цитохрома P450, а также CYP3A4 и, возможно, другими изоферментами. Известно, что

генетические полиморфизмы изофермента CYP2D6 могут изменять фармакокинетику этого СИОЗС.

Циталопрам. Два исследования подтвердили циталопрам-индуцированное УИQT при приеме токсических доз: в одном исследовании у 26 из 104 пациентов зафиксировано УИQT от 12,1 до 31,4 мс при разовом приеме токсической дозы [35, 38]. Еще 6 исследований подтвердили циталопрам-индуцированное УИQT при приеме терапевтических доз [26, 28, 34, 39]. Интересно исследование с регулярной регистрацией ЭКГ с первого дня назначения циталопрама в дозе 30 мг/сут [39], которое показало значительное УИQT (≥ 30 мс от исходного уровня) у большего количества участников максимально к началу 3-й недели приема. Еще 3 исследования продемонстрировали дозозависимый эффект циталопрама на интервал QTc [23, 27, 40]: при приеме в средней суточной дозе (10 – 20 мг/сут) зарегистрировано УИQT на 7,8 мс; при приеме максимальной суточной или токсической суточной доз (20 – 40 мг/сут) средний прирост УИQT составил 10,3 мс [28]. Однако, два исследования не подтвердили статистически значимого УИQT [29, 41]. В одном исследовании [41] авторы ретроспективно проанализировали 798 записей ЭКГ у 487 участников (95% – пациенты мужского пола), но никаких различий длительности интервала QTc при приеме циталопрама и других антидепрессантов авторами не обнаружено. Никакой дозовой зависимости между циталопрамом и длительностью QTc не выявлено [41]. Второе исследование, проведенное с участием 397 пациентов отделений хирургического профиля, также не подтвердило статистически значимого УИQT при приеме циталопрама и других СИОЗС в средних суточных дозах [29]. ДНК-профилирование наблюдаемых пациентов для исключения моногенных форм синдрома УИQT и неблагоприятного фармакогенетического профиля «медленный метаболит» не проведено ни в одном из этих исследований. Циталопрам активно метаболизируется в печени с участием трех изоферментов цитохрома P450. CYP2C19 и CYP3A4 играют ключевую роль в метаболизме этого СИОЗС, а CYP2D6 играет второстепенную роль.

Обсуждение. Представленный систематический обзор продемонстрировал, что СИОЗС-индуцированные кардиотоксические НР могут проявляться с разной степенью вероятности, что зависит от ЛС, его дозы и длительности приема. СИОЗС могут оказывать неоднородное влияние на процессы реполяризации и деполяризации миокарда желудочков, включая укорочение интервала QT, отсутствие эффекта, пограничное удлинение интервала QT, удлинение интервала QT. Однако вследствие высокой опасности торсадогенности и синдрома внезапной смерти у пациентов с УИQT перед назначением СИОЗС лечащему врачу важно обратить особое внимание на идентификацию модифицируемых и немодифицируемых факторов риска рассматриваемой НР у конкретного человека. В условиях дефицита времени, выделяемого на амбулаторном приеме на одного пациента, это выполнить достаточно сложно, но можно использовать результаты настоящего систематического обзора, выбрав в сомнительных (неуточненных) клинических случаях СИОЗС с наименьшим риском УИQT (например, флуоксетин и флувоксамин) или очень осторожное наращивание дозы СИОЗС среднего риска УИQT (рис. 6). Важно выполнение ЭКГ в динамике (клинически значимым УИQT считается прирост на 30–50 мс по сравнению со стартом терапии) с интервалом 1, 3 и 6 месяцев от начала назначения СИОЗС в зависимости от группы риска (низкий, средний или высокий) с подсчетом QTc по формуле в зависимости от ЧСС, а также проведение фармакогенетического тестирования для исключения профиля «медленный метаболит», поскольку такие пациенты нуждаются в проведении терапевтического лекарственного мониторинга пиковой и остаточной концентраций принимаемого СИОЗС в крови (стратегия «пик-спад»), особенно при длительной терапии у пациентов с отягощенным семейным и/или фармакологическим анамнезом.



Рис. 6. Градация риска удлинения интервала QT, индуцированного селективными ингибиторами обратного захвата серотонина: зеленый цвет – низкий риск; оранжевый цвет – средний риск; красный цвет – высокий риск

Несомненно, важными является изучение наследственного анамнеза (случаи синдрома УИQT, TdP и синдрома внезапной сердечной смерти в родословной) и проведение по показаниям таргетного секвенирования ДНК. Фармакологический анамнез с уточнением наличия указаний на случай УИQT при приеме ЛС других фармакологических групп также важен для прогнозирования риска СИОЗС-индуцированной кардиотоксичности, поскольку может косвенно свидетельствовать об уязвимости потенциал-зависимых ионных каналов (прежде всего, калиевых) при наличии ранее недиагностированной предрасположенности к развитию рассматриваемой НР у пациентов-носителей аллелей риска (мультифакторные формы синдрома УИQT).

В целом, представленный обзор подчеркивает актуальность проблемы СИОЗС-индуцированного УИQT в клинической практике, которая требует междисциплинарного подхода с привлечением неврологов, терапевтов (кардиологов), клинических фармакологов, генетиков.

Заключение.

Представленный систематический обзор демонстрирует схожий механизм основного действия СИОЗС на сердечные ионные каналы, но при этом риск УИQT и развития TdP варьирующ, что необходимо учитывать при персонализированном подходе к выбору СИОЗС, дозы и длительности приема. Наибольший риск УИQT имеют эсциталопрам и циталопрам. Сертралин также может оказывать значимое влияние на интервал QT при приеме в терапевтических и токсических дозах, а кардиобезопасность пароксетина варьирующ. Наибольшую безопасность в отношении риска СИОЗС-индуцированного УИQT продемонстрировали флувоксамин и флуоксетин.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Шнайдер Н.А., Петрова М.М. – концепция и дизайн исследования;

Макаров Е.А., Кидяева А.В., Гречкина В.В. – анализ литературы по теме исследования;

Шнайдер Н.А., Макаров Е.А. – написание текста;

Петрова М.М., Насырова Р.Ф. – редактирование.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Долевое участие каждого автора:

Шнайдер Н.А. – 25%;

Макаров Е.А. – 25%;

Кидяева А.В. – 10%;

Гречкина В.В. – 10%;

Петрова М.М. – 10%;

Насырова Р.Ф. – 10%

Информация о соответствии статьи научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.20. – Кардиология,

3.1.24. – Неврология,

3.1.17. – Психиатрия и наркология.

Список литературы:

1. Edinoff A.N., Akuly H.A., Hanna T.A., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurol Int.* 2021;13(3):387-401. doi: 10.3390/neurolint13030038
2. Roohafza H., Pourmoghaddas Z., Saneian H., Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(11):1642-1650. doi: 10.1111/nmo.12444
3. Cooper T.E., Heathcote L.C., Clinch J., et al. Antidepressants for chronic non-cancer pain in children and

- adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD012535. doi: 10.1002/14651858.CD012535.pub2
4. Banerjee S., Butcher R. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: A review of Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 5, 2020.
5. Shnayder N.A., Kidyayeva A.V., Vaiman E.E., et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):72-119. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
6. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372:n160 doi: 10.1136/bmj.n160
7. Данилов Д.С. Антидепрессанты селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;19(1):18–24. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-66-74
8. FDA: Drug Approvals and Databases. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>.
9. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> State register of drugs. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. in Russian.
10. Gupta N., Gupta M. Off-label psychopharmacological interventions for autism spectrum disorders: strategic pathways for clinicians. *CNS Spectr.* 2024;29(1):10-25. doi: 10.1017/S1092852923002389.
11. Strawn J.R., Mills J.A., Poweleit E.A., Ramsey L.B., Croarkin P.E. Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents. *Pharmacotherapy.* 2023;43(7):675-690. doi: 10.1002/phar.2767.
12. Baumel W.T., Mills J.A., Schroeder H.K., et al. Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with anxiety disorders and their relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment or placebo. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2023. doi: 10.1007/s10578-023-01586-x.
13. Simon L.V., Keenaghan M. Serotonin Syndrome. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2023.
14. Cubeddu L.X. 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.
15. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62-67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415.
16. Wang G.K., Mitchell J., Wang S.Y.. Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol.* 2008;222(2):79-90. doi: 10.1007/s00232-008-9103-y.
17. Cubeddu L.X. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: Mechanisms and clinical significance. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(3):166-176. doi: 10.2174/157340309788970397.
18. Otsuka Y. Paroxetine-induced QTc prolongation. *J Gen Fam Med.* 2017;18(6):442-445. doi: 10.1002/jgf2.137.
19. Yamazaki-Hashimoto Y., Nakamura Y., Ohara H., et al. Fluvoxamine by itself has potential to directly induce long QT syndrome at supra-therapeutic concentrations. *J Toxicol Sci.* 2015;40(1):33-42. doi: 10.2131/jts.40.33.
20. Wilde A.A., Roden D.M. Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science. *Circulation.* 2000;102(23):2796-2798. doi: 10.1161/01.cir.102.23.2796.
21. Wallace E., Howard L., Liu M., et al. Long QT syndrome: Genetics and future perspective. *Pediatr Cardiol.* 2019;40(7):1419-1430. doi: 10.1007/s00246-019-02151-x
22. Нестерец А.М., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические маркеры длительности интервала QT и внезапная сердечная смерть: обзор литературы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(1):133-143. doi: 10.20538/1682-0363-2022-1-133-143.
23. Okayasu H., Ozeki Y., Fujii K., et al. Investigation of the proarrhythmic effects of antidepressants according to QT Interval, QT dispersion and T wave peak-to-end interval in the clinical setting. *Psychiatry Investig.*

- 2019;16(2):159-166. doi: 10.30773/pi.2018.12.11.
24. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L.Jr., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(3):169-180. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
25. Vaiman E.E., Shnayder N.A., Zhuravlev N.M., et al. Genetic biomarkers of antipsychotic-induced prolongation of the QT interval in patients with schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 15786. doi: 10.3390/ijms232415786.
26. Maljuric N.M., Noordam R., Aarts N., et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):698-705. doi: 10.1111/bcp.12681.
27. Nosè M., Barbui C. Do antidepressants prolong the QT interval?. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2014;23(1):19-20. doi: 10.1017/S204579601300070X.
28. Ojero-Senard A., Benevent J., Bondon-Guitton E., et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(20):3075-3081. doi: 10.1007/s00213-017-4685-7.
29. Van Haelst I.M., van Klei W.A., Doodeman H.J., et al. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(1):15-21. doi: 10.4088/JCP.13m08397.
30. 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.
31. Iribarren C., Round A.D., Peng J.A., et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(11):1222-1232. doi: 10.1002/pds.3479.
32. Elsayed M., Abdel-Kahaar E., Gahr M., et al. Arrhythmias related to antipsychotics and antidepressants: an analysis of the summaries of product characteristics of original products approved in Germany. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(5):767-775. doi: 10.1007/s00228-020-03049-x.
33. Abbas R., Riley S., LaBadie R.R., et al. A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of a Supratherapeutic Dose of Sertraline on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(3):307-320. doi: 10.1002/cpdd.749.
34. Aronow W.S., Shamliyan T.A.. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *Arch Med Sci.* 2020;16(4):727-741. doi: 10.5114/aoms.2019.86928.
35. Campleman, S. L., Brent, J., Pizon, A. F., et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clinical Toxicology.* 2020. 58(12), 1326–1334. doi: 10.1080/15563650.2020.1746330.
36. Клиническая психофармакогенетика / под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. СПб.: ДЕАН, 2020. 408 с.
37. Шнайдер Н. А., Хасанова А. К., Насырова Р. Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2022;(1):15–30. doi: 10.37489/2588-0527-2022-1-15-30.
38. Ryan K., Benz P., Zosel A., et al. QTc Prolongation in poison center exposures to CredibleMeds list of substances with "Known Risk of Torsades de Pointes". *Cardiovasc Toxicol.* 2022;22(9):866-877. doi: 10.1007/s12012-022-09764-4.
39. Drye L.T., Spragg D., Devanand D.P., et al. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. *PLoS One.* 2014;9(6):e98426. doi: 10.1371/journal.pone.0098426.
40. Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов. *Современная терапия психических расстройств.* 2023;(2):48-56. doi: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006.
41. Straley C.M., Sochacki M., Reed E., et al. Comparison of the effect of citalopram, bupropion, sertraline, and tricyclic antidepressants on QTc: A cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2022; 296:476-484. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.149.

References:

1. Edinoff A.N., Akuly H.A., Hanna T.A., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurol Int.* 2021;13(3):387-401. doi: 10.3390/neurolint13030038
2. Roohafza H., Pourmoghaddas Z., Saneian H., Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(11):1642-1650. doi: 10.1111/nmo.12444
3. Cooper T.E., Heathcote L.C., Clinch J., et al. Antidepressants for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD012535. doi: 10.1002/14651858.CD012535.pub2
4. Banerjee S., Butcher R. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: A review of Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 5, 2020.
5. Shnayder N.A., Kidyaeva A.V., Vaiman E.E., et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):72-119. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119
6. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372:n160 doi: 10.1136/bmj.n160
7. Danilov D.S. Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2015, 1(7): 66-74. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-66-74. in Russian.
8. FDA: Drug Approvals and Databases. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>.
9. State register of drugs. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. in Russian.
10. Gupta N., Gupta M. Off-label psychopharmacological interventions for autism spectrum disorders: strategic pathways for clinicians. *CNS Spectr.* 2024;29(1):10-25. doi: 10.1017/S1092852923002389.
11. Strawn J.R., Mills J.A., Poweleit E.A., Ramsey L.B., Croarkin P.E. Adverse effects of antidepressant medications and their management in children and adolescents. *Pharmacotherapy.* 2023;43(7):675-690. doi: 10.1002/phar.2767.
12. Baumel W.T., Mills J.A., Schroeder H.K., et al. Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with anxiety disorders and their relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment or placebo. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2023. doi: 10.1007/s10578-023-01586-x.
13. Simon L.V., Keenaghan M. Serotonin Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2023.
14. Cubeddu L.X. 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.
15. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum.* 2019;21(3):62-67. doi: 10.26442/20751753.2019.5.190415. in Russian.
16. Wang G.K., Mitchell J., Wang S.Y.. Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol.* 2008;222(2):79-90. doi: 10.1007/s00232-008-9103-y.
17. Cubeddu L.X. Iatrogenic QT abnormalities and fatal arrhythmias: Mechanisms and clinical significance. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(3):166-176. doi: 10.2174/157340309788970397.
18. Otsuka Y. Paroxetine-induced QTc prolongation. *J Gen Fam Med.* 2017;18(6):442-445. doi: 10.1002/jgf2.137.
19. Yamazaki-Hashimoto Y., Nakamura Y., Ohara H., et al. Fluvoxamine by itself has potential to directly induce long QT syndrome at supra-therapeutic concentrations. *J Toxicol Sci.* 2015;40(1):33-42. doi: 10.2131/jts.40.33.
20. Wilde A.A., Roden D.M. Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science. *Circulation.* 2000;102(23):2796-2798. doi: 10.1161/01.cir.102.23.2796.
21. Wallace E., Howard L., Liu M., et al. Long QT syndrome: Genetics and future perspective. *Pediatr Cardiol.*

- 2019;40(7):1419-1430. doi: 10.1007/s00246-019-02151-x
22. Nesterets A.M., Maksimov V.N. Molecular genetic markers of QT interval duration and sudden cardiac death: literature review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):133-143. doi: 10.20538/1682-0363-2022-1-133-143. in Russian.
23. Okayasu H., Ozeki Y., Fujii K., et al. Investigation of the proarrhythmic effects of antidepressants according to QT Interval, QT dispersion and T wave peak-to-end interval in the clinical setting. *Psychiatry Investig*. 2019;16(2):159-166. doi: 10.30773/pi.2018.12.11.
24. Schwartz P.J., Ackerman M.J., George A.L.Jr., Wilde A.A.M. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(3):169-180. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
25. Vaiman E.E., Shnayder N.A., Zhuravlev N.M., et al. Genetic biomarkers of antipsychotic-induced prolongation of the QT interval in patients with schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 15786. doi: 10.3390/ijms232415786.
26. Maljuric N.M., Noordam R., Aarts N., et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):698-705. doi: 10.1111/bcp.12681.
27. Nosè M., Barbui C. Do antidepressants prolong the QT interval?. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2014;23(1):19-20. doi: 10.1017/S204579601300070X.
28. Ojero-Senard A., Benevent J., Bondon-Guitton E., et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(20):3075-3081. doi: 10.1007/s00213-017-4685-7.
29. Van Haelst I.M., van Klei W.A., Doodeman H.J., et al. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(1):15-21. doi: 10.4088/JCP.13m08397.
30. 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.
31. Iribarren C., Round A.D., Peng J.A., et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(11):1222-1232. doi: 10.1002/pds.3479.
32. Elsayed M., Abdel-Kahaar E., Gahr M., et al. Arrhythmias related to antipsychotics and antidepressants: an analysis of the summaries of product characteristics of original products approved in Germany. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):767-775. doi: 10.1007/s00228-020-03049-x.
33. Abbas R., Riley S., LaBadie R.R., et al. A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of a Supratherapeutic Dose of Sertraline on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(3):307-320. doi: 10.1002/cpdd.749.
34. Aronow W.S., Shamliyan T.A.. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *Arch Med Sci*. 2020;16(4):727-741. doi: 10.5114/aoms.2019.86928.
35. Campleman, S. L., Brent, J., Pizon, A. F., et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. *Clinical Toxicology*. 2020. 58(12), 1326–1334. doi: 10.1080/15563650.2020.1746330.
36. *Clinical psychopharmacogenetics*. Ed by Nasyrova RF, Neznanov NG. Saint-Petersburg: DEAN; 2020. in Russian.
37. Shnayder N.A., Khasanova A.K., Nasyrova R.F. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role of oxidation. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2022;(1):15–30. doi: 10.37489/2588-0527-2022-1-15-30. in Russian.
38. Ryan K., Benz P., Zosel A., et al. QTc Prolongation in poison center exposures to CredibleMeds list of substances with "Known Risk of Torsades de Pointes". *Cardiovasc Toxicol*. 2022;22(9):866-877. doi: 10.1007/s12012-022-09764-4.
39. Drye L.T., Spragg D., Devanand D.P., et al. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. *PLoS One*. 2014;9(6):e98426. doi: 10.1371/journal.pone.0098426.
40. Malin D.I., Ryvkin P.V., Bulatova D.R. QT prolongation syndrome with Antipsychotic and Antidepressant

Drugs. Current Therapy of Mental Disorders. 2023;(2):48-56. doi: 10.21265/PSYPH.2023.69.57.006 (In Russ.).

41. Straley C.M., Sochacki M., Reed E., et al. Comparison of the effect of citalopram, bupropion, sertraline, and tricyclic antidepressants on QTc: A cross-sectional study. J Affect Disord. 2022; 296:476-484. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.149.

Сведения об авторах.

1. **Шнайдер Наталья Алексеевна**, д.м.н., профессор, невролог, врач функциональной диагностики, психотерапевт, главный научный сотрудник, заместитель руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург, руководитель группы персонализированной неврологии; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: naschnaider@yandex.ru, Elibrary ID: 185359; SPIN-код: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>.
2. **Макаров Евгений Александрович**, невролог, ординатор НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, e-mail: tolsur@vk.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1752-094X>.
3. **Кидяева Алла Викторовна**, психиатр, младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, e-mail: alla.kid@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>.
4. **Гречкина Виолетта Владимировна**, невролог, младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, e-mail: grechkina.vv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>.
5. **Петрова Марина Михайловна**, д.м.н., профессор, кардиолог, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной, e-mail: stk99@yandex.ru, SPIN-код: 161-057; Researcher ID: M-3898-2014; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>.
6. **Насырова Регина Фаритовна**, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, общей и клинической психологии, клинический фармаколог, психиатр, главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru, Elibrary ID: 551543; SPIN-код: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

About the authors.

1. **Shnayder N.A.**, Doctor of Medical Sciences, professor; Neurologist, functional diagnostics physician, psychotherapist, chief researcher, deputy head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, St. Petersburg, head of the personalized neurology group; leading researcher of the shared use center "Molecular and cellular technologies" of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky, Krasnoyarsk. Elibrary ID: 185359; SPIN-code: 6517-0279; Researcher ID: M-7084-2014; Scopus ID: 24503222300; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. e-mail: naschnaider@yandex.ru
2. **Makarov E.A.**, Neurologist, resident of the National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, St. Petersburg; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1752-094X>; e-mail: tolsur@vk.com
3. **Kidyayeva A.V.**, Psychiatrist of the St. Petersburg State Healthcare Institution "St. Nicholas the Wonderworker Psychiatric Hospital", St. Petersburg. Young researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, St. Petersburg; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>, e-mail: alla.kid@mail.ru
4. **Grechkina V.V.**, Neurologist, St. Petersburg State Healthcare Institution City Psychiatric Hospital No. 6, City Epileptology Center, 13 Obvodny Canal Embankment, St. Petersburg; Young researcher of the

Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, St. Petersburg; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>, e-mail: grechkina.vv@mail.ru

5. **Petrova M.M.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Cardiologist, Head of the Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a Course in Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Russian Federation, Krasnoyarsk; SPIN-code: 161-057; Researcher ID: M-3898-2014; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>, e-mail: stk99@yandex.ru
6. **Nasyrova R.F.**, Doctor of Medical Sciences, Clinical pharmacologist, psychiatrist, chief researcher, head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology n.a. V.M. Bekhterev (St. Petersburg); Elibrary ID: 551543; SPIN-code: 3799-0099; Researcher ID: B-1259-2014; Scopus ID: 15769218400; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>, e-mail: regina_nmrcpn@mail.ru

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024