

СИНДРОМ БРУГАДА И БРУГАДОПОДОБНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКГ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

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

Анализируется современная литература, посвященная врожденному и приобретенному синдрому Бругада, приводится собственное наблюдение приобретенного синдрома Бругада у больной психиатрической больницы.

Ключевые слова: синдром Бругада, электрокардиография, желудочковая тахикардия, синкопальные состояния, внезапная смерть, психотропные препараты.

The up-to-date literature data on hereditary and acquired Brugada syndrome are analyzed; the case report is presented of acquired Brugada syndrome in a female psychiatric patient observed by the authors.

Key words: Brugada syndrome, electrocardiography, ventricular tachycardia, syncope, sudden death, psychoactive drugs.

Проблеме безопасности психотропной терапии в настоящее время уделяется большое внимание [1-9]. Частота негативных кардиоваскулярных эффектов при лечении нейролептиками, антидепрессантами, антиконвульсантами, нормотимиками достигает 75% [2, 3]. Психически больные имеют достоверно более высокий риск внезапной смерти (ВС). Так, в сравнительном исследовании (Herxheimer A. et Healy D., 2002 г.) показано 2-5-кратное увеличение частоты ВС у пациентов с шизофренией в сравнении с двумя другими группами (больные глаукомой и псориазом) [5]. Риск ВС для индивидов, принимающих типичные антипсихотики, в 2,39 раза [6], а атипичные - в 1,5 раза [7] превышает таковой у тех, кто не получает эти препараты. Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами (USFDA) сообщило в 2006 году об 1,6-1,7-кратном повышении риска ВС при использовании всех современных антипсихотических препаратов [9]. Одним из предикторов ВС считают синдром Бругада (СБ), являющийся причиной смерти 4% всех случаев ВС и 20% случаев ВС у лиц со структурально неизменённым сердцем [10].

В 1992 году испанские кардиологи Педро и Джо-зеф Бругада опубликовали наблюдение за 8 пациентами (6 мужчин и 2 женщины) с эпизодами клинической смерти в анамнезе [11]. Инструментальные методы исследования (эхокардиография, ангиография, электрофизиологическое исследование, биопсия миокарда у 4 пациентов) не выявили какое-либо органическое заболевание сердца. Единственной особенностью у этих пациентов было наличие на ЭКГ особой формы блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) с подъёмом сегмента ST. Синкопальные состояния сопровождались регистрацией на ЭКГ полиморфной желудочковой тахикардии «torsade de pointes» (TdP), возникавшей после ранних парных желудочковых экстрасистол и при программной стимуляции. В дальнейшем 4 пациентам имплантировали кардиовертеры-дефибрилляторы, у 2 нарушения ритма исчезли на фоне приёма бета-блокаторов, седьмой пациент принимал амиодарон и дифенилгидантоин (дифенин) на фоне электрокардиостимуляции в режиме VVI, восьмой пациент неожиданно скончался во время имплантации кардиостимулятора. Таким образом, братья Бругада впервые подробно описа-

ли характерный паттерн ЭКГ, позволяющий определить высокий риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий у лиц без органической патологии сердца.

В настоящее время СБ - это клинко-электрокардиографический синдром, характеризующийся синкопальными состояниями и эпизодами ВС у пациентов без органических изменений сердца и проявляющийся на ЭКГ постоянной или транзиторной БПНПГ с подъёмом сегмента ST в правых грудных отведениях (V1-V3). По клинической картине различают симптомный (синкопальный) и бессимптомный (бессинкопальный) вариант СБ, по выраженности изменений на ЭКГ - классический (явный), интермиттирующий и латентный (скрытый) СБ.

Эпидемиология СБ изучена недостаточно. С одной стороны, в связи с недавним описанием синдрома лишь немногие кардиологи хорошо знают его клинические проявления, а с другой стороны, диагностика СБ затрудняется наличием интермиттирующих и скрытых форм синдрома и манифестацией его в виде ВС. Считается, что у мужчин СБ встречается в 8-10 раз чаще, чем у женщин [12], и риск ВС выше в 5,5 раз [13]. По данным различных исследований, распространённость ЭКГ-признаков СБ составляет от 1 до 60 на 10000 человек [13], среди жителей Европы - 1-5 на 10000 человек.

В странах Юго-Восточной Азии и Японии распространённость СБ значительно выше. В данном регионе значительно распространены случаи внезапной ночной смерти в молодом возрасте (в год от 4 до 10 случаев на 10000 жителей, в том числе в Лаосе - 1 случай на 10000 жителей; в Таиланде - 26-38 на 100000 жителей). Для обозначения людей, умерших во сне, в этих странах даже существуют специальные названия: бангунгут («стонущий во сне») на Филиппинах, поккури в Японии, лаи таи («смерть во сне») в Таиланде. Существует мнение, что до 50% случаев ВС среди пациентов без органических поражений сердца в этом регионе может быть вызвано СБ [14]. Интересно, что СБ не регистрируется у афроамериканцев, с другой стороны, в Европе СБ чаще выявляется у представителей «кавказского» этнического типа и выходцев из стран Восточной Европы. По-видимому, следует ожидать достаточно высокой распространённости СБ в российской популяции.

В настоящее время СБ считается первичной «электрической» болезнью сердца [10, 15, 16], развивающейся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда правого желудочка в области выносящего тракта. Генетической основой СБ является мутация гена SCN5A на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24 [16, 17]. Этот ген кодирует структуру белка альфа-субъединицы натриевых каналов, которые обеспечивают натриевый ток потенциала действия [18]. Этот же ген поражен при третьем молекулярно-генетическом варианте синдрома удлинённого интервала QT (LQT3) и при синдроме Ленегра, также ассоциированных с высоким риском внезапной аритмогенной смерти. Насчитывается более 80 возможных мутаций гена SCN5A. Исследования 24 геновариантов показали, что нарушения функционирования натриевых каналов происходят вследствие изменения уровня экспрессии гена, изменения вольтаж- и времязависимой активации, инактивации и реактивации, изменения времени вхождения натриевых каналов в состояние промежуточной инактивации и ускоренной инактивации каналов [13]. Мутации гена SCN5A обнаруживаются у 18-30% пациентов с СБ, больше при семейных случаях [19]. Белок гена SCN5A имеет большие размеры (2016 аминокислот), и это существенно осложняет его генетические исследования. Несомненно, СБ вызывается патологическими вариантами и других генов, ответственных за кодирование каналов и белков ионного транспорта [20]. Например, имеется описание бессимптомного варианта СБ при мутации, приводящей к нарушению связи кальмодулина с натриевым каналом и к изменениям модуляции работы натриевого канала ионами кальция [21]. СБ наследуется по аутосомно-доминантному типу [14, 15].

Ионным механизмом СБ при мутации гена SCN5A является уменьшение количества или ускоренная инактивация натриевых каналов в клетках эпикарда правого желудочка, приводящие к уменьшению плотности потока натрия и преждевременной реполяризации эпикарда [20]. Функция натриевых каналов нарушается также вследствие перемещения их с поверхности клеток в эндоплазматический ретикулум [22]. Потеря вершины потенциала действия (ПД) с характерной «вырезкой» в начале фазы плато на некоторых участках эпикарда при том, что в эндокарде ПД имеет нормальную величину, создаёт дисперсию реполяризации стенки желудочка и трансмуральный градиент напряжения, что на ЭКГ проявляется подъёмом сегмента ST (точки J) [23]. Волна реполяризации появляется от седловины или купола ПД (в зависимости от разницы во времени деполяризации эндокарда и эпикарда). При задержке в деполяризации эпикарда на ЭКГ появляется отрицательный зубец Т. Изменения ЭКГ по типу БПНПГ при СБ связаны с ранней реполяризацией, но не с задержкой проведения импульса по системе Гиса - Пуркинье.

Возрастание градиента между эндокардом и эпикардом, когда на различных участках эпикарда реполяризация идёт с разной скоростью, приводит к выраженной дисперсии реполяризации и рефрактерности между эпикардом и эндокардом и образованию «уязвимого окна», попав в которое экстрасистола может вызвать аритмию по механизму re-entry. ПД из тех мест, где он проте-

кает быстрее, проводится к местам, где его образование задерживается, и возникает дополнительное возбуждение по типу повторного входа во 2-ую фазу ПД. Появляющиеся вследствие этого ранние экстрасистолы попадают в «уязвимое окно» и запускают желудочковую тахикардию и/или фибрилляцию желудочков (ФЖ) [24].

Предполагается, что, помимо генетических нарушений, большое значение в развитии ПЖТ и ФЖ при СБ имеет автономная нервная система. В ряде исследований показано, что активация парасимпатической или торможение симпатической нервной системы усиливает аритмогенез [25, 26]. Действительно, в 93,3% случаев синкопальные приступы при СБ возникают в вечернее и ночное время (с 18 до 6 часов), причём чаще во второй половине ночи [27]. Кроме того, в патогенезе СБ играет роль дисбаланс между α - и β -адренергической стимуляцией. Так, при введении пациентам α -адреномиметиков или β -адреноблокаторов наблюдалось увеличение подъёма сегмента ST, а при введении α -адреноблокаторов и β -адреномиметиков - его уменьшение [28].

Основные клинические признаки СБ - синкопальные состояния и эпизоды ВС. Выраженность клинических проявлений СБ определяется степенью повреждения натриевых каналов: при повреждении менее 25% каналов ЭКГ-паттерн и нарушения ритма наблюдаются только после введения блокаторов натриевых каналов, при увеличении количества повреждённых натриевых каналов свыше 25% резко возрастает риск ВС. Приблизительно 80% больных, перенесших ВС, до этого имели в анамнезе обмороки, в том числе с судорогами [29]. У ряда пациентов приступы протекают без потери сознания, в виде резкой общей слабости и перебоев в работе сердца. Описаны различные нарушения ритма при СБ: суправентрикулярные аритмии, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная узловатая тахикардия, однако самыми частыми и жизнеопасными являются TdeP и ФЖ [10].

Основным диагностическим критерием СБ является обнаружение на ЭКГ признаков БПНПГ с подъёмом сегмента ST (точки J) в отведениях V_1 - V_3 [10]. Также в этих отведениях может регистрироваться инвертированный зубец Т. Описаны два типа подъёма сегмента ST при СБ: «saddle-back type» («седло») и «coved type» («свод») (см. рис. 1). Подъём «coved type» достоверно преобладает при симптомных формах СБ, с TdeP и ФЖ в анамнезе, в то время как «saddle-back type» чаще встречается при бессимптомных формах СБ. Однако изменения на ЭКГ при СБ могут носить преходящий характер, что требует поиска дополнительных методов верификации. Некоторые авторы для диагностики СБ предлагают использовать высокие (на 1-2 межреберья выше) правые грудные отведения. Для верификации СБ используют также тесты с введением блокаторов натриевых каналов (аймалин - 1 мг/кг за 5 мин внутривенно или 400 мг перорально, новокаиномид - 10 мг/кг за 10 мин внутривенно, пилсикаинид - 1 мг/кг за 10 мин внутривенно) [13]. Тест с блокаторами натриевых каналов проводится в условиях реанимационного отделения, так как во время его проведения велика вероятность развития TdeP и ФЖ.

За 15 лет изучения СБ накопились данные о приобретённом СБ. В настоящее время описаны следующие

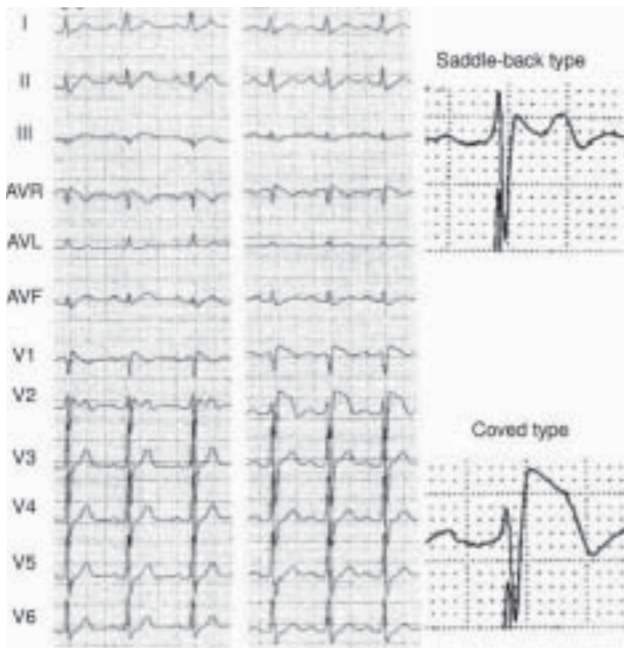


Рис. 1. ЭКГ изменения при синдроме Бругада.
Объяснения в тексте.

щие состояния и заболевания, вызывающие СБ [10, 30-37]: лихорадка, гиперкалиемия, гиперкальциемия, дефицит тиамина, отравление кокаином, гиперпаратиреозидизм, гипертестостеронемия, опухоли средостения, аритмогенная дисплазия правого желудочка, перикардит, инфаркт миокарда, стенокардия Принцметала, механическая обструкция выходящего тракта правого желудочка опухолями или при гемоперикарде, тромбоэмболия лёгочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, различные аномалии центральной и вегетативной нервной системы, мышечная дистрофия Дюшенна, атаксия Фредерика. Приём лекарственных препаратов, ингибирующих натриевые каналы, также может вызывать СБ. Лекарственно-индуцированный СБ описан при лечении месалазином, ваготоническими препаратами, α -адренергическими агонистами, β -адреноблокаторами, антигистаминами 1-ого поколения, антималярийными средствами, седативными, антиконвульсантами, нейролептиками, три- и тетрациклическими антидепрессантами, препаратами лития [38-50].

По данным экспериментов *in vitro* и *in vivo*, секционных и клинических исследований антиконвульсанты, антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики и нормотимики 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 [51-56]. Имеющиеся в медицинской литературе сообщения о СБ, тесно ассоциированном с приёмом психотропных препаратов, касаются, в основном, суицидов, случаев передозировки и интоксикации, то есть при токсических дозах лекарственных средств (overdose) [43, 45-48, 57-58].

В повседневной практической работе мы наблюдаем появление БПНПГ необычной формы (с умеренным подъёмом сегмента ST) конфигурации «saddle-back type» у пациентов, принимающих психотропные препараты в дозах терапевтического стандарта. При этом ре-

гистрация таких бругадоподобных изменений на ЭКГ сопровождается ухудшение психосоматического состояния больных по типу «чрезмерной транквилизации», с симптомами общей слабости, сонливости, гипотонии, брадикардии, что напоминает клиническую картину глубокой гиперседации. После коррекции терапии или отмены психотропного препарата наблюдается быстрая обратная динамика ЭКГ-изменений вслед за улучшением клинического состояния больных. Приводим собственное наблюдение.

Больная Ж. 56 лет поступила в психиатрическую больницу по направлению скорой психиатрической (СПП) помощи 10.05.2007 в 23.15 с диагнозом: Органическое поражение головного мозга с психическими нарушениями. Из анамнеза заболевания: систематически алкоголизировалась около 20 лет, сформировался абстинентный синдром, запои по 3-4 дня. Психическое состояние ухудшилось с декабря 2006 года, нарушился сон, появился страх, что могут завладеть комнатой, а её убить, слышала шаги в коридоре, ночью казалось, что кто-то вскрывает дверь в квартиру. Для улучшения самочувствия больная стала систематически употреблять корвалол (1 пузырёк на 2-3 приёма). Вечером 10 мая усилилось чувство страха, видела, как какие-то люди ножом открывали дверь её квартиры, слышала, как они переговаривались. Решила, что её могут убить, стала стучать по батареям, кричать. Соседями была вызвана СПП. Осмотрена врачом приёмного покоя. Сознание не помрачено, в целом, ориентирована верно. Настроение снижено, непрерывно плачет, тревожна, говорит, что видела людей, которые хотели её убить и завладеть квартирой. Интеллект значительно снижен. Соматически: пониженного питания, вес 46 кг, рост 162 см. Температура тела 36,5 °C. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, на спине, голених и в области лба ссадины. Язык влажный, не обложен. Тоны сердца приглушены. Пульс 96 в минуту, хорошего наполнения. АД 110/70 мм. рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 14 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края рёберной дуги. Стул, диурез в норме. Неврологический статус: черепные нервы - зрачки d=s, фотореакция замедлена, язык по средней линии. Снижена чувствительность стоп. При ходьбе неустойчива. Диагноз: Алкоголизм II-III стадии. Алкогольная энцефалопатия. Затяжной алкогольный параноид. В приёмном покое: Sol. Seduxeni 0,5%-2,0 внутримышечно. В отделении: усиленное наблюдение, обследование по схеме, Sol. Seduxeni 0,5%-4,0 в/м на ночь, Sol. Glucosae 40%-20,0 и Sol. Acidi ascorbinici 5%-4,0 внутривенно струйно.

11.05.2007 в 9.40 при первичном осмотре анамнез собрать невозможно из-за отсутствия продуктивного контакта с больной. Больная лежит в постели с закрытыми глазами, на вопросы не отвечает, на своё имя не откликается. Реагирует на интенсивные раздражители, открывает глаза, совершает нецеленаправленные движения конечностями, «мычит», избирательно выполняет простые команды. Степень нарушения сознания можно оценить как глубокое оглушение (сопор). Невролог: состояние средней тяжес-

ти. Складывается впечатление, что больная медикаментозно загружена. АД 110/70, PS 80 в 1 мин, температура 35,8 °С.

Неврологический статус: черепные нервы $d=s$, фотореакции вялые, ограничений движений глазных яблок не определяется, носогубные складки симметричны. Язык в полости рта. Глотание не нарушено. Речь дизартрична. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей низкие $d=s$, с нижних конечностей отсутствуют, патологических нет. Явных парезов нет. Мышечный тонус симметричный, диффузно умеренно снижен по экстрапирамидному типу. Менингеальных знаков нет. Снижение чувствительности стоп и голени. В области лба цветущая гематома. С диагностической целью проведена люмбальная пункция, получен бесцветный, прозрачный ликвор. Исследование ликвора: цитоз 7/3, белок 0,254%, реакция Нонне-Апельта ++, реакция Панди +, глюкоза 3,7 ммоль/л. Диагноз: Токсическая энцефалополиневропатия с психоорганическим синдромом и двигательными нарушениями.

Лечение: Sol. Prednisoloni 60 mg, Sol. Vit Acidi ascorbinici 5%-10,0, Sol. Piracetami 20%-10,0, Sol. Glucose 5%-200,0 внутривенно капельно №5. Sol. Reamberini 400,0 внутривенно медленно. Sol. Vit B1 2,0 в/м 2 раза в день. Sol. Vit B12 500 мг в/м №10.

На ЭКГ от 11.05.2007 (рис. 2а): ритм синусовый с частотой 66 в 1 мин. Одиночная предсердная экстрасистола. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса (с подъёмом точки J). Глюкоза крови 6,7 ммоль/л, билирубин общий 7,87 мкмоль/л, анализ крови: гемоглобин 105, эритроциты 3,5, цветовой показатель 0,9, лейкоциты 5,2, палочкоядерные 4, сегментоядерные 55, эозинофилы 3, базофилы 1, лимфоциты 27, моноциты 10. СОЭ 45 мм/час, СРБ ++. Осмотрена терапевтом. Из анамнеза: гепатит В в 2006 году. Диагноз: Токсическая миокардиодистрофия. Железододефицитная анемия.

На фоне дезинтоксикационной терапии состояние пациентки улучшилось. На следующий день при осмотре дежурным врачом: сидит в постели, утром завтракала, жалуется на головокружение, слабость. На ЭКГ от 14.05.2007 (рис. 2б): ритм синусовый частотой 62 в 1 мин. Обратная динамика «бругадоподобных» изменений. В последующем больная стала активнее, настроение выравнивалось, начала посещать прогулки. Выписана домой с улучшением, без психопродуктивной симптоматики, агрессивных, суицидных тенденций.

Почему в условиях реального психиатрического стационара у некоторых пациентов лечение терапевтическими дозами нейротропных препаратов приводит к опасным кардиотоксическим и гиперседативным эффектам? Известно, что за биотрансформацию лекарственных средств в организме ответственны: система микросомального окисле-

ния цитохромов Р450 (СYP), уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УГТ), Р-гликопротеин и другие фармакодинамические и фармакокинетические факторы [59].

Ферменты цитохромов Р450 локализуются в печени, кишечнике, слизистых оболочках, лёгких, почках, головном мозге и в коже. На каждый фермент влияют генетические, конституциональные и средовые факторы [60]. Выделяют 4 статуса генетически детерминированного метаболического фенотипа [61]: extensive (fast) metabolizers - быстрые метаболизанты, имеющие две активные формы ферментов, в клиническом аспекте - это пациенты стандартных терапевтических доз; intermediate metabolizers - промежуточные, имеющие одну активную форму фермента; poor (slow) metabolizers - медленные метаболизанты, не имеющие активных форм ферментов, вследствие чего концентрация препарата в плазме крови может возрастать в 5-10 раз; ultra-extensive (rapid) metabolizers - сверхинтенсивные метаболизанты, имеющие три и более форм ферментов и ускоренный лекарственный метаболизм.

Пожилой возраст, различные заболевания печени и почек снижают метаболический фенотип вплоть до poor (slow) metabolizers. Из одиннадцати известных ферментов СYP в метаболизме психотропных препаратов важную роль играют пять: СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6 и СYP3A4, причём СYP3A4 ответствен за метаболизм более 90% психотропных препаратов, подвергающихся биотрансформации в печени [59, 62]. Различные лекарственные средства (в том числе и сами нейротропные), состояния и пищевые про-

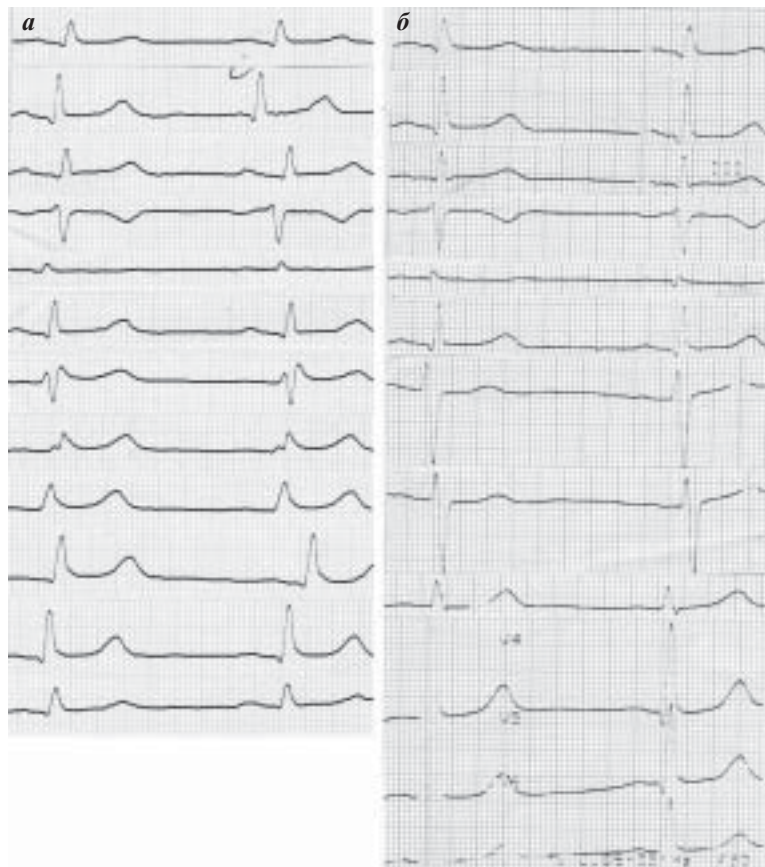


Рис. 2. ЭКГ больной Ж. 56 лет: а - исходно, б - на фоне терапии. Объяснения в тексте.

дукты являются ингибиторами СYP и при определённых лекарственных комбинациях может сложиться ситуация, когда концентрация лекарственного средства, метаболизируемого посредством фермента СYP, повышается многократно из-за ингибирования этого же фермента другим, совместно назначенным препаратом. УГТ [63] и Р-гликопротеин [64] ответственны за метаболизм многих анксиолитиков, антидепрессантов, антипсихотиков, стабилизаторов настроения. При ингибировании этих систем некоторыми лекарственными препаратами складывается аналогичная СYP ситуация с повышением терапевтических доз до уровня токсических.

Недавно был описан механизм взаимодействия, касающийся распределения лекарственного препарата на клеточном уровне - захват лизосомами [65]. Антидепрессанты и нейролептики считаются основными липофильными соединениями, которые в клетке поглощаются лизосомами. Ткани таких органов, как лёгкие, печень и почки, богаты лизосомами и больше других в организме поглощают лекарственные вещества с этим типом распределения. Взаимное ингибирование процесса захвата лекарственных препаратов лизосомами приводит к повышению концентрации их в плазме крови, что более всего влияет на ткани с низкой плотностью лизосом, например, сердца, и вызывает усиление кардиотоксического действия.

Эти и многие другие фармакокинетические факторы могут объяснить случаи неблагоприятных побочных

действий лекарственных препаратов, назначенных в средних дозах, включая описанные выше. Наблюдаемые нами на ЭКГ бругадоподобные изменения встречались, преимущественно, у пациентов среднего и пожилого возраста, с сопутствующей соматической патологией, при лечении антидепрессантами (в том числе атипичными, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина), нейролептиками, антиконвульсантами и бензодиазепиновыми анксиолитиками и сопровождали клиническую картину глубокой и пролонгированной гиперседации. На наш взгляд, лечащие врачи-психиатры должны быть осведомлены в вопросах безопасности и кардиотоксичности назначаемых ими нейротропных лекарственных средств. Выделяют группу индивидуального риска кардиоваскулярных осложнений при лечении психотропными препаратами. Это лица пожилого возраста, пациенты с сердечно-сосудистой патологией (заболевания сердца, аритмии, брадикардия менее 50 ударов в минуту), с синкопальными состояниями в анамнезе, с синдромом удлинённого интервала QT (врождённым или приобретённым), с электролитным дисбалансом (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомagneзиемия, гипоцинкемия), с низким уровнем метаболизма, с дисфункцией автономной нервной системы, с выраженными нарушениями функций печени и почек, с сопутствующей терапией препаратами, блокирующими калиевые, натриевые или кальциевые каналы сердца и/или ингибирующими СYP, УГТ и Р-гликопротеин.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brien P, Oyebode F. Psychotropic medication and the heart. // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2003; 9: 414-423.
2. Buckley N.A., Sanders P. Cardiovascular Adverse Effects of Antipsychotic Drugs // *Drug Safety* 2000; 23(3): 215-228.
3. Abdelmawla N., Mitchel A.J. Sudden cardiac death and antipsychotics // *Advances in Psychiatric Treatment* 2006; 12:35-44; 100-109.
4. Wilens T.E., Biederman J., Baldessarini R.J. et al. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1491-1501.
5. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs. // *BMJ* 2002; 325: 1253-1254.
6. Ray W. A., Meredith S., Thapa P. B. et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. // *Archives of General Psychiatry* 2001; 58:1161-1167.
7. Liperotti R., Gambassi G., Lapane K. L. et al. Conventional and atypical antipsychotics and risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. // *Archives of Internal Medicine* 2005; 165: 696-701.
8. Mehtonen O.P., 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 Scand*, 1991; 84: 58-64.
9. 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).
10. Brugada P., Brugada R., Antzelevitch C., Brugada J. The Brugada syndrome // *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98(2): 115-122.
11. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. // *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
12. Di Diego J.M., Cordeiro J.M., Goodrow R.J. et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. // *Circulation* 2002; 106: 2004-2011.
13. Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M et al. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. // *Circulation* 2005; 111: 659-670.
14. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Brugada syndrome. // *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92: 847-850.
15. Shimizu W., Aiba T., Kurita T., Kamakura S. Paradoxical abbreviation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during augmentation of Brugada-type ST segment elevation. // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 86: 161-166.
16. Brugada J., Brugada R., Brugada P. Channelopathies: a new category of diseases causing sudden death. // *Herz* 2007; 32(3):185-191 .
17. Chen Q., Kirsch G.E., Zhang D. et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. // *Nature* 1998; 392 : 293-296.
18. Smits JP, Eckardt L, Probst V et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiale SCN5A-related patients from nonSCN5A-related patients. // *JACC* 2002; 40: 350-356.

19. Schulze-Bahr E., Eckardt L., Breithardt G. et al. Sodium channel gene (SCN5A) mutation in 44 index patients with Brugada syndrome: different incidences in familial and sporadic disease. // *Hum Mutat* 2003; 21: 651-652.
20. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. // *J Cardiovascular Electrophysiol* 2001; 12: 268-272.
21. Tan H.L., Kupersmidt S., Zhang R. et al. A calcium sensor in the sodium channel modulates cardiac excitability. // *Nature* 2002; 415: 442-447.
22. Baroudi G., Pouliot V., Denjoy I et al. Novel mechanism for Brugada syndrome: defective surface localization of an SCN5A mutant (R1432G). // *Circ Res* 2001; 88: E78-E83.
23. Kurita T., Shimizu W., Inagaki M. et al. The Electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. // *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 330-334.
24. Yan G.X., Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. // *Circulation* 1999; 100: 1660-1666.
25. Katanuki H., Ohnishi S., Matuda N., Nirei T. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. // *Circulation* 1997; 95: 2277-2285.
26. Wichter T., Matheja P., Eckardt L. et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. // *Circulation* 2002; 105: 702-706.
27. Matsuo K., Kurita T., Inagaki M et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. // *Eur Heart J* 1999; 20: 465-470.
28. Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. // *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-1070.
29. Priori S.G., Allot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. // *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450.
30. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Синдром Бругада. // *Кардиология* 2003; 11: 80-85.
31. Генерозов Э.В., Гиляров Н. А., Новикова М.В. и др. Синдром Бругада: обзор литературы и клиническое наблюдение необычного течения заболевания // *Кардиология* 2006; 46(9): 77-87.
32. Unlu M., Bengi F., Amasyali B., Kose S. Brugada-like electrocardiographic changes induced by fever. // *Emerg Med J.* 2007; 24(1): e4.
33. Shimizu W., Matsuo K., Kokubo Y. et al. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(4): 415-421.
34. Littmann L., Monroe M.H., Taylor L. et al. The hyperkalemic Brugada sign. // *J Electrocardiol* 2007; 40(1): 53-59.
35. Wu L.S., Wu C.T., Hsu La et al. Brugada-like electrocardiographic pattern and ventricular fibrillation in a patient with primary hyperparathyroidism. // *Europace* 2007; 172-174.
36. Ortega-Camicer J., Bertos-Polo J., Gutierrez- Tirado C. Aborted sudden death, transient Brugada pattern and wide Qrs dysrhythmias after massive cocaine ingestion. // *J Electrocardiol* 2001; 34: 345-349.
37. Ozeke O., Selsuk M.T., Topaloglu S. et al. Brugada-like early repolarisation pattern associated with acute pericarditis // *Emerg Med J* 2006; 23(12): 957-959.
38. Roberts-Thomson K.S., Teo K.S., Young G.D. Drug-induced Brugada Syndrome with ST-T wave alternans and long QT. // *Intern Med J* 2007; 37(3): 199-200.
39. Hermida J-S., Six I., Jarry G. Drug-induced pericarditis mimicking Brugada syndrome // *Europace* 2007; 9(1): 66-68.
40. Wataru & Shimizu .Gender Difference and Drug Challenge in Brugada syndrome // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 70-71.
41. Aouate P., Clerc J., Viard P., Seoud J. Propranolol intoxication revealing a Brugada syndrome // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(3): 348-351.
42. Rouleau F., Asfar P., Boulet S. et al. Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs: relationship to the Brugada syndrome. // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 61-65.
43. Goldgran-Toledano D., Sideris G., Kevorkian J. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. // *N Engl J Med* 2002; 346: 1591-1592.
44. Shah S.U., Iqbal Z., White A., White S. Heart and mind: psychotropic and cardiovascular therapeutics. // *Postgrad Med J* 2005; 81: 33-40.
45. Thanacoody, Ruben H.K., Thomas, Simon H.L. Tricyclic Antidepressant Poisoning: Cardiovascular Toxicity. Review Article. // *Toxicological Reviews* 2005; 24: 3.
46. Brahmi N., Thabet H., Kouraichi N. et al. Brugada syndrome and other cardiovascular abnormalities related drugs intoxication // *Arch Mal Coer Vaiss* 2007; 100(1): 28-33.
47. Akhtar M., Goldschlager N.F. Brugada electrocardiographic pattern due to tricyclic antidepressant overdose. // *J Electrocardiol* 2006; 39(3): 336-339.
48. Bebartha V.S., Waksman J.C. Amitriptyline-induced Brugada pattern fails to respond to sodium bicarbonate. // *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45(2): 186-188.
49. Darbar D., Yang T., Churchwell K. et al Unmasking of Brugada syndrome by lithium. // *Circulation* 2005; 112(11): 1527-1531.
50. Al Aloul B., Adabag A.S., Houghland M.A., Tholakanahalli V. Brugada pattern electrocardiogram associated with supratherapeutic phenytoin levels and the risk of sudden death. // *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(5): 713-715.
51. Fish J.M., Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in masking the Brugada syndrome. // *Heart Rhythm* 2004; 1: 210-217.
52. Kupriyanov V.V., 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.
53. Jo S.H., Youm J.B., Lee C.O. et al. Blockade of the HERG human cardiac K⁺ channel by the antidepressant drug amitriptyline. // *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1474-1480.
54. Rampe D., Murawsky M.K., Grau et al The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the

- human cardiac potassium channel HERG. // J Pharmacol Exp Ther 1998; 286(2): 788-793.
55. 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.
 56. Crumb W.J., 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.
 57. W.E. Monteban-Kooistra, M.P. van den Berg, J.E. Tulleken et al. Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose // Intensive Care Medicine 2006; 32(2): 281-285.
 58. Tada H., Sticherling C., Oral H., Morady F. Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose // J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 275. Case report.
 59. Chadwick B., Waller D.G., Edwards G. Potentially hazardous drug interactions with psychotics // Advances in Psychiatric Treatment 2005; 11: 440-449.
 60. Rogers J.F., Nafziger A.N., Bertino J.S. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy and toxicity of cytochrome P450 metabolized drugs // Amer J of Medicine 2002; 113: 746-750.
 61. Meyer U.A. Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism // Pharmacogenetics 1991; 1: 66-67.
 62. Camm A. John. Drug-induced Long QT Syndrome // Vol.6, Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 2002: 20-24; 36.
 63. Kiang T.K.L., Ensom M.H.H, Chang T.K.H. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. // Pharmacology and Therapeutics 2005; 106: 97-132.
 64. Lin J.H. and Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics // Clinical Pharmacokinetics 2003; 42: 59-98.
 65. Daniel W.A. Mechanisms of cellular distribution of psychotic drugs. Significance for drug action and interaction. // Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry 2003; 27: 65-73.