

Противодементные лекарственные средства и синдром удлиненного интервала QT

Н.А. Шнайдер^{1, 2} ✉, Е.А. Макаров¹, Д.В. Курдакова³, М.М. Петрова², Р.Ф. Насырова^{1, 4}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

³ СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»; Россия, г. Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»; Россия, г. Тула

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ и систематизация результатов отечественных и зарубежных исследований лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и риска пароксизмальной пируэтной желудочковой тахикардии (Torsade de Pointes — TdP), ассоциированных с применением противодементных лекарственных средств (ПЛС), для обновления знаний практикующих неврологов о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических нежелательных реакций.

Основные положения. Деменция — синдром, сопровождающий различные нейродегенеративные заболевания, который вызывает у больного значительную дезадаптацию и инвалидизацию. Для замедления прогрессии деменции в неврологии применяются ПЛС, требующие длительного (пожизненного) приема, в связи с чем в клинической практике важен профиль безопасности ПЛС, в частности в отношении синдрома лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и развития TdP. Авторы провели поиск полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций (полнотекстовых версий оригинальных статей, клинических случаев, систематических обзоров, метаанализов, кокрейновских обзоров) на русском и английском языках, доступных в наукоемких библиографических базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), по ключевым словам и их комбинациям. Работа проведена, согласно требованиям к систематическому обзору PRISMA 2022. Глубина поиска составила 10 лет (2013–2023).

Заключение. Систематический обзор продемонстрировал переменное влияние ПЛС на процессы реполяризации и депполяризации миокарда желудочков: укорочение интервала QT, отсутствие эффекта, пограничное удлинение интервала QT, удлинение интервала QT. Донеpezил имеет самый худший профиль кардиологической безопасности. Исследования галантамина дали противоречивые результаты. Наименьший риск удлинения интервала QT и развития TdP наблюдался при приеме ривастигмина и мемантина. Недостаточно данных о кардиобезопасности новой генерации ПЛС: адуканумаба, леканемаба и донанемаба.

Ключевые слова: противодементные лекарственные средства, нежелательная лекарственная реакция, деменция, удлинение интервала QT, кардиотоксичность, синдром удлиненного интервала QT, пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, синдром внезапной смерти.

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Макаров Е.А., Курдакова Д.В., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Противодементные лекарственные средства и синдром удлиненного интервала QT. Доктор.Ру. 2024;23(7):92–101. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-92-101

Anti-Dementia Drugs and Long QT Syndrome

N.A. Shnyder^{1, 2} ✉, E.A. Makarov¹, D.V. Kurdakova³, M.M. Petrova², R.F. Nasyrova^{1, 4}

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre of Psychiatry and Neurology; Saint Petersburg, Russian Federation

² Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russian Federation

³ State Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker; Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Tula State University; Tula, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Analysis and systematization of the results of domestic and foreign studies of drug-induced QT prolongation and the risk of Torsade de Pointes (TdP) associated with the use of antidementia drugs to update the knowledge of practicing neurologists about the possibility of predicting and preventing life-threatening cardiac adverse drug reactions.

Key points. Dementia is a syndrome that accompanies various neurodegenerative diseases, which causes significant maladjustment and disability in the patient. Anti-dementia drugs are used to slow down the progression of dementia which require long-term (lifelong) appointment. Therefore, the safety profile of these drugs is important in practice, in particular such conditions as the long QT syndrome and the development of ventricular tachycardia (TdP). The authors searched for full-text domestic and foreign publications (full-text versions of original articles, clinical cases, systematic reviews, meta-analyses, Cochrane reviews) in Russian and English, available in knowledge-intensive bibliographic databases (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), by keywords and their combinations. The study was conducted in accordance with the requirements for the PRISMA 2022 systematic review. The search depth is 10 years (2013–2023).

Conclusion. The systematic review demonstrated the variable effect of antidementia drugs on the processes of repolarization and depolarization of the ventricular myocardium: shortening of the QT interval, no effect, borderline prolongation of the QT interval, prolongation of the QT interval. Donepezil has the lowest cardiac safety profile. Studies of galantamine have yielded conflicting results. The lowest risk

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна / Shnyder, N.A. — E-mail: naschnaider@yandex.ru

of QT prolongation and TdP development was observed with rivastigmine and memantine. There is insufficient data on the cardiac safety of the new generation of antidementia drugs: aducanumab, lecanemab and donanemab.

Keywords: antidementia drugs, adverse drug reactions, dementia, prolongation of the QT interval, cardiotoxicity, long QT syndrome, Torsade de Pointes, ventricular tachycardia, sudden cardiac death.

For citation: Shnyder N.A., Makarov E.A., Kurdakova D.V., Petrova M.M., Nasyrova R.F. Anti-dementia drugs and long QT syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(7):92–101. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-92-101

ВВЕДЕНИЕ

Деменция — это синдром, причинами которого могут быть некоторые нейродегенеративные заболевания, со временем вызывающие гибель нейронов и прогрессирующее повреждение головного мозга, что обычно приводит к ухудшению когнитивных функций, выходящему за рамки обычных последствий биологического старения. Хотя сознание не затронуто, выраженные когнитивные расстройства обычно сопровождаются, а иногда и предшествуют изменениям настроения, эмоционального контроля, поведения и/или мотивации¹.

Деменция — признанная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) приоритетная цель общественного здравоохранения. В мае 2017 года Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила «Глобальный план действий по реагированию общественного здравоохранения на деменцию на 2017–2025 годы» [1]. Он представляет собой комплексный план действий для политиков, международных, региональных и национальных партнеров и ВОЗ в следующих областях: решение проблемы деменции как приоритет общественного здравоохранения; повышение осведомленности о деменции и создание общества, инклюзивного для людей с деменцией; снижение риска деменции; диагностика, лечение и уход; поддержка лиц, осуществляющих уход за больными с деменцией; исследования и инновации².

К сожалению, пока не существует абсолютно эффективного патогенетического лечения деменции. Для замедления ее прогрессирования используются противодементные лекарственные средства (ПЛС), которые чаще всего применяются для лечения деменции различной этиологии: болезни Альцгеймера (БА), сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, деменции при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе, болезни Хантингтона, CADASIL (от англ. cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), прионных болезнях, нейросифилисе, хронической травматической энцефалопатии; деменции, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека, дефицитом В12, гипотиреозом, отравлением свинцом, рассеянным склерозом, опухолями и другими патологиями, вызывающими анатомические изменения в головном мозге и затрагивающими корковые и подкорковые структуры. Наиболее распространенной причиной деменции среди этих заболеваний является БА [2, 3].

ПЛС требуется принимать длительно (всю жизнь), что объясняет важность сохранения оптимального баланса между их эффективностью и безопасностью. Профиль безопасности ПЛС для различных органов и систем, включая сердечно-сосудистую систему (ССС), варьирует в широком диапазоне в зависимости от дозы и длительности приема ПЛС и применения других ЛС по поводу фоновых заболеваний, являющихся причиной развития деменции, а также коморбидных болезней.

В связи с тем, что деменция в подавляющем большинстве случаев поражает людей старшей возрастной группы, эти пациенты, как правило, имеют хронические заболевания ССС, эндокринной и мочевыделительной систем, которые могут повышать риск ПЛС-индуцированной кардиотоксичности.

Среди ПЛС-индуцированных кардиотоксических нежелательных реакций (НР) особую озабоченность ученых и клиницистов вызывает синдром ЛС-индуцированного удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии (Torsade de Pointes — TdP). Несмотря на разработку ПЛС новой генерации, проблема ПЛС-индуцированного удлинения интервала QT не решена и по-прежнему недостаточно изучена, а настороженность практикующих неврологов и психиатров в большинстве медицинских учреждений остается низкой, ранняя диагностика — редкой. Это объясняет актуальность рассматриваемой проблемы, что побудило нас к подготовке настоящего систематического обзора.

Цель обзора — анализ и систематизация результатов отечественных и зарубежных исследований ЛС-индуцированного удлинения интервала QT и риска TdP, ассоциированных с применением ПЛС. Полученная информация необходима для обновления знаний практикующих неврологов и психиатров о возможности прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих кардиологических НР.

Проведен поиск полнотекстовых отечественных и зарубежных публикаций (полнотекстовых версий оригинальных статей, клинических случаев, систематических обзоров, мета-анализов, кокрейновских обзоров) на русском и английском языках, доступных в наукоемких библиографических базах данных (eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, ClinicalKeys, OxfordPress, Google Scholar, MedCredit, DrugBank, PharmGKB), по ключевым словам и их комбинациям: противодементные лекарственные средства, нежелательная лекарственная реакция, деменция, удлинение интервала QT, кардиотоксичность, синдром удлиненного интервала QT, пируэтная тахикардия, желудочковая тахикардия, синдром внезапной смерти. Работа проведена, согласно требованиям к систематическому обзору PRISMA 2020 [4] (рис. 1, табл. 1). Глубина поиска составила 10 лет (2013–2023).

Интервал QT — это время от начала деполяризации до окончания реполяризации желудочков. Основные физиологические процессы являются результатом Na^+ , K^+ и Ca^{2+} ионных токов через специфические рецепторы, расположенные в клеточной мембране и эндоплазматической сети кардиомиоцитов. Потенциал-зависимые натриевые ионные каналы в основном ответственны за деполяризацию, но поздний натриевый ток способствует реполяризации мембраны кардиомиоцитов. Кальциевые ионные каналы играют важную роль в поддержании фазы плато потенциала действия, а калиевые ионные каналы — в реполяризации мембраны кардиомиоцитов.

Нарушения функционирования этих потенциал-зависимых ионных каналов могут оказывать значительное влияние

¹ World Health Organization. Dementia. 2023 March 15. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата обращения — 04.05.2024).

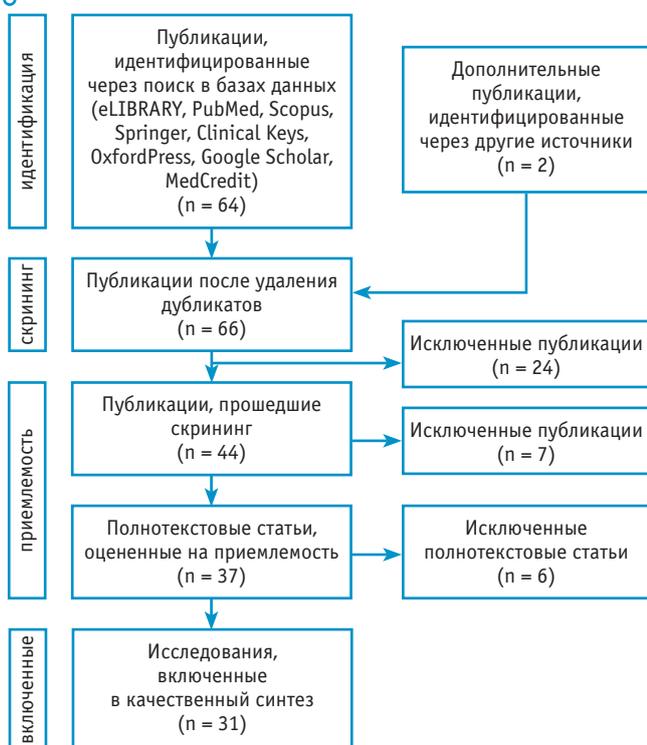
² World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2024: 27. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения — 04.05.2024).

Таблица 1. Критерии включения и исключения исследуемых публикаций
Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the studied publications

Критерий	Критерии включения	Критерии исключения
Тип публикации	Полнотекстовые версии: оригинальные статьи, клинические случаи, системные обзоры, метаанализы, кокрейновские обзоры	Тезисы, материалы конференций, постеры, диссертации
Доступ к публикации	Доступ к полной версии	Отсутствие доступа к полной версии
Язык публикации	Английский, русский	Другие иностранные языки
Базы данных	eLIBRARY, PubMed, Scopus, Springer, Clinical Keys, OxfordPress, Google Scholar	Другие базы данных
Интернет-ресурсы	Государственный реестр лекарственных средств, U.S. Food and Drug Administration, DrugBank, PharmGKB, MedCredit	Другие интернет-ресурсы
Глубина поиска	2013–2023 гг. (10 лет)	До декабря 2023 г.

Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2022

Fig. 1. PRISMA 2022 flowchart



на потенциал действия кардиомиоцитов. Вызванное приемом ПЛС нарушение функциональной активности потенциал-зависимых калиевых каналов способно продлевать реполяризацию мембраны кардиомиоцитов, что приводит к ПЛС-индуцированному удлинению интервала QT у пациентов с деменцией [5].

Под ПЛС-индуцированным синдромом удлиненного интервала QT (СУИQT) подразумевают феномен, при котором введение ПЛС вызывает пролонгацию сердечной реполяризации и приводит к повышенному риску развития потенциально фатальной TdP. Клинические симптомы этой кардиотоксической НР включают тахикардию, синкопе и аноксические судороги, вторичные по отношению к желудочковой аритмии [6].

Однако продолжительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений (ЧСС): уменьшение ЧСС при-

водит к удлинению интервала QT и наоборот [7]. В связи с этим для корректной интерпретации случаев удлинения интервала QT применяются различные формулы расчета скорректированного интервала QT — QTc (рис. 2) [5], включая формулу Базетта (при ЧСС от 60 до 100 уд/мин [6]), Фредерика (при ЧСС менее 60 и более 100 уд/мин), формулы Фрамингема и Ходжеса (при расчете QTc у пациентов с фибрилляцией предсердий) [6].

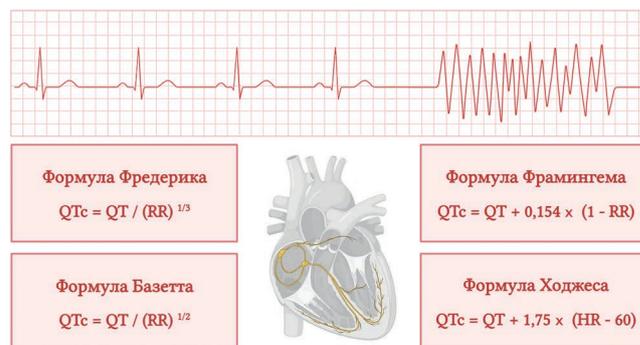
Согласно Приказу Минздрава России от 17.02.2022 г. N 81н «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах (диагностика и лечение)», разрешенные к приему ПЛС (донепезил, галантамин, ривастигмин, мемантин) у данной группы больных недостаточно безопасны в связи с риском удлинения QTc и развития TdP³, повышающей риск внезапной сердечной смерти (ВСС) (рис. 3).

Ингибиторы ацелилхолинэстеразы (АХЭИ) являются базовыми ПЛС для симптоматического лечения БА [9] легкой и средней степени тяжести. [10]. Кроме того, ПЛС данной группы часто назначают для замедления ухудшения когнитивных функций и психо-поведенческих расстройств у пожилых людей, страдающих деменцией иной этиологии, например сосудистой [11].

Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов умеренной аффинности [3], разрешенным для лечения БА средней и тяжелой степени [9].

Рис. 2. Формулы расчета скорректированного интервала QT [5]

Fig. 2. Formulas for calculating corrected QT interval [5]



³ Приказ Минздрава России от 17.02.2022 г. N 81н «Об утверждении стандарта медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при когнитивных расстройствах (диагностика и лечение)» (зарегистрирован в Минюсте России 24.03.2022 г. N 67892). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_412572/ef0da0b1dab5c6ccd6b940c7174ffb5e7db08f60/ (дата обращения — 04.05.2024).

Рис. 3. Хронология регистрации противодементных лекарственных средств в мире (по [8] и базе данных Drug.com⁴ в модификации авторов).

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера, ПЛС — противодементное лекарственное средство, FDA — U.S. Food and Drug Administration

Fig. 3. Registration timeline of anti-dementia drugs in the world (according to [8] and the Drug.com database as modified by the authors)



Стандартизированный экстракт гинкго двулопастного (СЭГБ) используется в качестве ПЛС при нарушениях памяти и деменции, включая БА [12]. Потенциальный механизм его действия остается неясным. Многообещающие химичес-

кие компоненты, идентифицированные в СЭГБ, в основном включают флавоноиды, терпеноиды, бифлавоноиды и органические кислоты, проявляющие такие фармакологические эффекты, как предотвращение окислительного стресса, увеличение мозгового кровотока, защита от токсичности β-амилоида, влияние на нейротрансмиссию и нейропластичность [13]. В исследовании 2021 года отвары, приготовленные из листьев гинкго билоба, способствовали умеренному ингибированию ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы [14]. Однако СЭГБ не имеет терапевтических показаний, одобренных регулирующими органами — Food and Drug Administration⁵, European Medicines Agency⁶ и Health Canada⁷.

Новой и перспективной группой ПЛС являются моноклональные антитела (адуканумаб⁸, леканемаб⁹, донанемаб¹⁰), влияющие на патофизиологические механизмы развития БА, такие как аномальное отложение β-амилоида, аномальное фосфорилирование тау-протеина, снижение активности ацетилхолина, токсичность глутамата, аутофагия и воспалительный ответ [15] (табл. 2, 3).

В Российской Федерации в качестве средств противодементной терапии используются и ноотропные ЛС (ницерголин, холина альфосцерат, цитиколин, идебенон, комплекс пептидов из головного мозга свиньи, депротенинизированный гемодериват крови телят¹¹), а также антитела к мозгоспецифическому белку S-100 аффинно очищенные, модифицированные.

Таблица 2. Классификация противодементных лекарственных средств (ЛС)

Table 2. Anti-dementia drug classification

Группа ЛС	ЛС	Механизм действия	Торговое наименование (зарегистрированное в РФ)
Антихолинэстеразные	Ипидакрин	Неселективный ингибитор ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ). Блокатор калиевых каналов	Ипидакрин Велфарм Ипидакрин Канон Ипидакрин Ипикрат Ипидакрин-С3 Аксамон
	Ривастигмин	Неселективный ингибитор АХЭ и БуХЭ	Ривастигмин Канон
	Такрин	Селективный ингибитор АХЭ	Исключен из клинического применения в 2013 г.
	Донепезил	Селективный ингибитор АХЭ	Донепезил Канон
	Галантамин	Селективный ингибитор АХЭ. Модуляция холинергических никотиновых рецепторов	Галантамин Галантамин Канон
Антагонист глутаматных NMDA-рецепторов	Мемантин	Блокатор постсинаптических глутаматных рецепторов	Мемантин Меморитаб Мемантин Канон Мемантинол Марукса Меманталь
Моноклональные антитела	Адуканумаб	Избирательно связывается с β-амилоидом	Не зарегистрирован в РФ
	Леканемаб	Избирательно связывается с β-амилоидом	Не зарегистрирован в РФ

⁴ Drugs.com — prescription drug information. URL: <https://www.drugs.com/> (дата обращения — 04.05.2024).

⁵ U.S. Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/drugs/> (дата обращения — 04.05.2024).

⁶ European Medicines Agency — European Union. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/> (дата обращения — 04.05.2024).

⁷ Drug and Health Products Portal. URL: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/dhpp/search> (дата обращения — 04.05.2024).

⁸ Aducanumab (marketed as Aduhelm) information. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information> (дата обращения — 04.05.2024); ADUHELM (aducanumab-awwa) injection. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s003lbl.pdf (дата обращения — 04.05.2024).

⁹ Leqembi FDA Approval History. URL: <https://www.drugs.com/history/leqembi.html#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug,approval%20on%20July%206%2C%202023> (дата обращения — 04.05.2024).

¹⁰ Donanemab for Alzheimer's disease. URL: <https://www.drugs.com/donanemab.html> (дата обращения — 04.05.2024).

¹¹ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. 2020. URL: http://psyrus.ru/med_psy/klinicheskie-rekomendatsii/kognitivnie_rasstroistva_pogilie_1204202.pdf (дата обращения — 04.05.2024).

Таблица 3. Показания и противопоказания к использованию противодементных лекарственных средств
 Table 3. Indications and contraindications for anti-dementia drugs administration

Противодементное ЛС	Показания	Противопоказания	Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы
Ривастигмин	Деменция альцгеймеровского типа; слабо или умеренно выраженная деменция при болезни Паркинсона	Гиперчувствительность к производным карбамата; контактный аллергический дерматит на фоне применения трансдермальной терапевтической формы; возраст до 18 лет	Повышение АД, брадикардия, тахикардия, АВБ, ФП, синдром слабости синусового узла, стенокардия, ОИМ
Ипидакрин	Моно- и полинейропатия; полирадикулопатия; миастенический синдром; дисфагия; дизартрия; двигательные и/или умственные нарушения; атония кишечника	Гиперчувствительность к ипидакрину; эпилепсия; стенокардия; брадикардия; бронхиальная астма; механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей; вестибулопатия; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки; беременность, лактация; возраст до 18 лет	Брадикардия, ощущение сердцебиения
Галантамин	Деменция альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени	Клиренс креатинина менее 9 мл/мин; печеночные нарушения (более 9 баллов по шкале Чайлд — Пью); возраст до 18 лет	Снижение или повышение АД, ортостатический коллапс, сердечная недостаточность, отеки, АВБ, ФП, удлинение интервала QT, вентрикулярная и суправентрикулярная тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия, брадикардия, ОИМ
Донепезил	Деменция альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени	Гиперчувствительность к донепезилу и производным пиперидина; возраст до 18 лет	Брадикардия; синоатриальная блокада, АВБ
Мемантин	Деменция средней и тяжелой степени при болезни Альцгеймера	Гиперчувствительность к мемантину; тяжелая печеночная недостаточность; беременность, лактация; возраст до 18 лет	Артериальная гипертензия, венозный тромбоз/тромбоэмболия, сердечная недостаточность
Гинкго двулопастного листьев экстракт	Когнитивные нарушения; головокружения вестибулярного происхождения; тиннитус	Сниженная свертываемость крови; эрозивный гастрит; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ; артериальная гипотензия; беременность, лактация; возраст до 18 лет; гиперчувствительность к гинкго билоба	НД
Адуканумаб*	БА	НД	НД
Леканемаб*	БА	НД	НД

* Препарат не зарегистрирован в РФ, данные приведены из официальной инструкции Food and Drug Administration¹².

Примечание: АВБ — атриовентрикулярная блокада, АД — артериальное давление, ЛС — лекарственное средство, НД — нет данных, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий.

* The drug is not registered in Russia; the data are taken from the official package insert prepared by the Food and Drug Administration¹².

¹² ADUHELM (aducanumab-avwa) injection. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s003lbl.pdf (дата обращения — 04.05.2024); Leqembi FDA Approval History. URL: <https://www.drugs.com/history/leqembi.html#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug,approval%20on%20July%206%2C%202023> (дата обращения — 04.05.2024).

Показано, что АХЭИ могут влиять на кардиомиоциты через повышение уровня ацетилхолина (табл. 4), т. к. АХЭ в большом количестве распределяется в сердце [16].

Один из механизмов удлинения интервала QT и развития TdP при приеме донепезила включает блокирование калиевого тока, регулируемого геном специфических калиевых каналов сердца (hERG), который лежит в основе быстро активирующихся потенциал-зависимых K⁺ (K_v) токов замедленного выпрямления в кардиомиоцитах человека [17].

Галантамин — блокатор hERG, он продлевает реполяризацию мембраны кардиомиоцита при сверхтерапевтических концентрациях в плазме [18]. Не найдены доступные опубликованные данные относительно риска ингибирования калиевых каналов hERG ривастигином [19]. Для всех АХЭИ общим

механизмом удлинения интервала QT и развития TdP является увеличение уровня внутриклеточного кальция в результате взаимодействия сердечных холинергических рецепторов [20]

Мемантин оказывает ингибирующее действие на активацию NMDA-рецепторов, но его влияние на кардиомиоциты еще недостаточно изучено [16]. Мемантин может напрямую ингибировать натриевые ионные токи I_{Na} как в предсердиях, так и в желудочках. Мемантин не вызывает задержку реполяризации мембраны кардиомиоцитов, что указывает на отсутствие риска развития TdP. Однако связанное с мемантином увеличение симпатикотонического выброса в центральную нервную систему способно потенциально индуцировать ишемию миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [21], что может быть сопряжено

Таблица 4. Механизм действия и влияние противодементных лекарственных средств на интервал QT

Table 4. Mechanism of action and effect of anti-dementia drugs on the QT interval

Лекарственное средство	Механизм действия	Влияние на интервал QT	Класс доказательности
Антихолинэстеразные средства			
<i>Неселективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы</i>			
Ривастигмин	Увеличение уровня внутриклеточного кальция в результате действия на сердечные холинергические рецепторы [22]	Не вызывает удлинение интервала QTc	D [22]
		Не вызывает удлинение интервала QT и QTc	B [23]
Ипидакрин	НД	НД	НД
<i>Селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы</i>			
Галантамин	Увеличение уровня внутриклеточного кальция в результате действия на сердечные холинергические рецепторы [20]. Блокирование калиевого тока через каналы hERG [18]	Удлинение интервала QTc	D [18]
Донепезил	Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция [24]. Увеличение уровня внутриклеточного кальция в результате действия на сердечные холинергические рецепторы, мощный ингибитор калиевого тока I _{Kr} [20]. Прямое ингибирование и нарушение трафика канала KNCH2-hERG-K ⁺ , влияющего на калиевый ток I _{Kr} [25]. Блокирование калиевых рецепторов [17]	Не вызывает удлинения интервала QTc. Риск TdP	C [24]
		Не влияет на интервал QTc	B [26]
		Удлинение интервала QTc. Риск TdP	C [27]
		Незначительно удлиняет интервал QT и QTc	B [28]
		Удлинение интервала QT, QTc	C [29]
		Удлинение интервала QTc	D [22]
		Удлинение интервала QT, QTc	B [30]
Удлинение интервала QT, QTc	B [31]		
Антагонист глутаматных NMDA-рецепторов			
Мемантин	Ингибирование натриевых токов I _{Na} в предсердиях и в желудочках [21]	Не влияет на интервал QT	B [32]
		Удлинение интервала QTc	C [33, 34]
Препарат растительного происхождения			
Гинкго двулопастного листьев экстракт	НД	НД	НД
Моноклональные антитела			
Адуканумаб*	НД	НД	НД
Леканемаб*	НД	НД	НД

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

Примечание: QTc — скорректированный интервал QT, TdP — Torsade de Pointes, НД – нет данных.

* The drug is not registered in Russia.

Note. QTc — corrected QT interval, TdP — Torsade de Pointes.

с острыми нарушениями сердечного ритма и проводимости, ассоциированными с инфарктом миокарда.

В доступной литературе нами не найдены сообщения о влиянии СЭГБ и адуканумаба на интервал QT и риск развития TdP.

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Ривастигмин

За анализируемый период нами найдена публикация о влиянии ривастигмина на интервал QTc и риск развития TdP в исследовании на 34 кроликах с использованием установки для перфузии изолированного сердца методом Лангендорфа. Результаты не показали удлинение интервала QTc [22].

Проведено также клиническое исследование с участием 1584 пациентов, которые были включены в открытую фазу лечения с применением трансдермальной терапевтической системы ривастигмина в дозе 9,5 мг/сут. После 24 недель лечения 567 пациентов, у которых наблюдалось функциональное или когнитивное ухудшение во время открытого лечения, вошли в двойную слепую фазу и продолжили терапию дозами 9,5 и 13,3 мг/сут. Спустя 48 недель по окончании исследования не получены доказательства удлинения интервала QTc в обеих группах [23].

В целом за анализируемый в период с 2013 по 2023 г. исследования или клинические случаи, подтверждающие ривастигмин-индуцированный СУИQT, не обнаружены.

Ипидакрин

Не найдено ни одной доступной публикации о влиянии ипидакрина на интервал QTc и риск TdP. Вероятнее всего, это связано с редким назначением данного ПЛС для лечения БА в связи с высоким риском развития НР и наличием более современных и безопасных АХЭИ, а сам препарат производится только на постсоветском пространстве¹³.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Галантамин

За анализируемый период выявлено исследование галантамина на 34 кроликах с использованием установки для перфузии изолированного сердца методом Лангендорфа [22]. Результаты показали триггерную активность галантамина: укорочение интервала QT в зависимости от дозы и 40 эпизодов TdP.

Наше внимание также привлекло более раннее доклиническое исследование. Проведены три эксперимента: с использованием патч-клампа на целых кардиомиоцитах, на изолированных сердцах самцов морских свинок и на живых морских свинках. В исследовании показано, что галантамин продлевает реполяризацию мембраны кардиомиоцитов, блокируя ток hERG, что является причиной удлинения интервала QT и фактором риска TdP [18].

Донепезил

При изучении влияния донепезила на интервал QTc и риск развития TdP нами обнаружены восемь исследований, отвечающих критериям включения. В двух клинических

исследованиях отсутствовало влияние этого ПЛС на интервал QT [26], на QT и QTc [28]. Первое исследование отличается небольшой выборкой (18 пациентов с установленной деменцией), но несмотря на отсутствие изменений интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), авторы зафиксировали удлинение среднего интервала PR с $177,3 \pm 30,9$ до $186,8 \pm 38,4$ мс ($p < 0,001$) [26]. Во втором исследовании участвовали 60 пациентов с ИБС и легкими когнитивными расстройствами, которые получали донепезил (5 мг/сут) и находились под наблюдением в течение как минимум четырех недель. Данное исследование также выявило удлинение среднего интервала PR [28].

В одном доклиническом исследовании на изолированных сердцах кроликов с использованием установки для перфузии изолированного сердца методом Лангендорфа показано удлинение интервала QTc [22]. В ретроспективном исследовании историй болезни 59 пациентов, получавших терапию донепезилом в течение 12 месяцев, обнаружено удлинение интервала QT ($393,3 \pm 35,6$ мс против $411,9 \pm 44,6$ мс, $p = 0,002$) [31].

В клиническом исследовании с участием 114 амбулаторных пациентов, принимавших донепезил, тоже выявлено удлинение интервала QTc (среднее значение — $0,443 \pm 0,032$ с против $0,426 \pm 0,026$ с; $p < 0,001$) [34].

При изучении трех клинических случаев получены следующие результаты. Описан один случай удлинения интервала QTc более 500 мс у 83-летней женщины европеоидной расы, которая поступила в отделение неотложной помощи с болью в бедре после падения в результате неожиданного синкопального эпизода. Она принимала донепезил в дозе 10 мг/сут. После отмены донепезила QTc вернулся к норме к 10-му дню [29].

Во втором случае у 80-летней женщины с БА после увеличения дозы донепезила с 5 до 10 мг/сут возникли диарея, рвота и спутанность сознания. На ЭКГ обнаружено удлинение интервала QTc. Вскоре после госпитализации у нее развилась TdP. Сердечно-легочная реанимация с разрядом мощностью 200 Дж оказалась успешной для восстановления сердечного ритма. После отмены донепезила интервал QTc нормализовался, и нарушения сердечного ритма в дальнейшем не регистрировались [27].

В третьем случае при поступлении в стационар у 86-летней женщины с синкопе была выявлена фибрилляция предсердий на ЭКГ, которая спонтанно восстановилась до нормального синусового ритма, а интервал QTc был в пределах нормы. На вторые сутки на ЭКГ зафиксирован TdP. После отмены донепезила рецидивы TdP не наблюдались [24].

Таким образом, наибольшее негативное влияние на интервал QTc и развитие TdP оказывает донепезил, но в первую очередь такие данные связаны с большим количеством исследований и описаний клинических случаев для этого ПЛС. Данные о риске удлинения интервала QT при применении галантамина и ривастигмина скудные, что не позволяет достоверно оценить их влияние на интервал QT. Отсутствуют и доступные сведения о возможной связи их приема с развитием TdP и ВСС.

Такрин

Нами не найдено ни одной доступной публикации за анализируемый период о влиянии такрина на интервал QTc и риск развития TdP, поскольку он исключен из клинического применения в 2013 г.

¹³ Ipidacrine. Drugs.com — prescription drug information. URL: <https://www.drugs.com/international/ipidacrine.html> (дата обращения — 04.05.2024).

АНТАГОНИСТ ГЛУТАМАТНЫХ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ МЕМАНТИН

За 2013–2023 годы описаны четыре случая влияния мемантина на интервал QT и QTc, но не обнаружено ни одного сообщения о развитии TdP на фоне приема этого ПЛС.

В доклиническом исследовании на 4 собаках мемантина гидрохлорид вводили внутривенно в дозах 0,01, 0,1 и 1 мг/кг в течение 10 мин, обеспечивая субтерапевтическую, клинически значимую и супратерапевтическую концентрации соответственно. В данном исследовании не было выявлено изменений интервала QT, по данным ЭКГ [21].

В одном клиническом исследовании 57 здоровых жителей Кореи принимали мемантин в дозе 20 мг/сут. По окончании исследования отсутствовали изменения интервала QT и другие серьезные НР [32].

Однако описаны два клинических случая негативного влияния мемантина на интервал QT. В одном из них у 73-летней женщины с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, застойной сердечной недостаточностью и сопутствующей терапией (варфарин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, фуросемид, питавастатин, лансопризол, карведилол, бенидипин, спиронолактон, трихлорметиазид, добавки калия и препараты железа) на фоне приема мемантина зарегистрировано удлинение интервала QTc более 500 мс. После отмены препарата на 4-й день продолжительность интервала QTc нормализовалась [33].

Во втором случае описан 70-летний мужчина с сахарным диабетом и полной блокадой правой ножки пучка Гиса без каких-либо нарушений электролитного баланса, функции почек или печени. У пациента на фоне приема мемантина и галоперидола интервал QTc увеличился более 500 мс. Мемантин был отменен. Продолжена терапия галоперидолом. Через 3 дня продолжительность QTc снизилась до 484 мс и вернулась к базальному значению (450 мс) через 3 недели после отмены мемантина [34].

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ ЭКСТРАКТ ГИНГКО БИЛОБА)

Не найдено ни одной доступной публикации о влиянии СЭГБ на интервал QTc и риск развития TdP.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный систематический обзор продемонстрировал неоднородное влияние ПЛС на процессы реполяризации и деполяризации миокарда желудочков: укорочение интервала QT, отсутствие эффекта, пограничное удлинение интервала QT, удлинение интервала QT.

На финальном этапе подготовки настоящего обзора все перечисленные в таблице 4 ПЛС были занесены в поисковую систему сайта CredibleMeds.org¹⁴, после чего разделены

на группы в зависимости от риска развития TdP. Полученные результаты соотносятся с данными базы CredibleMeds.org: к ПЛС с высоким риском СУИQT отнесен донепизил, а со средним риском — галантамин. Недостаточно сведений о влиянии на интервал QT ривастигмина и мемантина. В базе CredibleMeds.org отсутствуют СЭГБ, ипидакрин, адуканумаб, леканемаб¹⁵.

При назначении ПЛС с известной кардиотоксичностью для клинициста важен контроль ЭКГ в динамике (клинически значимым удлинением интервала QT считается 30–50 мс по сравнению с таковым на старте терапии) с интервалом 1, 3 и 6 месяцев от начала приема ПЛС в зависимости от группы риска (низкий, средний или высокий риск) с подсчетом QTc по формуле Фредерика (см. рис. 2). Необходимо также проведение фармакогенетического тестирования носительства нефункциональных аллельных вариантов генов, кодирующих ключевые изоферменты цитохрома P450, участвующих в метаболизме ПЛС в печени, для идентификации пациентов с замедленным метаболизмом ПЛС (фармакокинетический профиль — промежуточный или медленный метаболизатор), особенно при длительном (пожизненном) приеме этих препаратов в связи с высоким риском их кумуляции в организме человека и достижении токсического уровня в крови [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя ПЛС-индуцированные кардиологические НР встречаются реже, чем НР со стороны желудочно-кишечного тракта, они являются серьезным фактором риска ВСС у пациентов с деменцией. Представленный систематический обзор выявил вариабельность механизмов действия ПЛС двух основных доступных в РФ групп, обладающих кардиотропностью. Наихудший профиль кардиобезопасности имеет донепизил (6 из 8 исследований показали удлинение интервала QTc). При исследовании галантамина получены противоречивые данные (как укорочение интервала QT, так и более ранние случаи удлинения интервала QT).

Наиболее безопасны в отношении появления СУИQT ривастигмин и мемантин. Не описано ни одного случая увеличения интервала QTc, вызванного ривастигмином, но есть два клинических случая удлинения интервала QTc у пациентов с отягощенным анамнезом со стороны ССС.

К сожалению, данных о новой многообещающей генерации ПЛС (адуканумабе, леканемабе и донанемабе) недостаточно, чтобы провести полноценный обзор этой фармакологической группы, но, исходя из механизма их действия, можно предположить хороший профиль кардиобезопасности.

Другие ПЛС (СЭГБ и антитела к мозгоспецифическому белку S-100 аффинно очищенные, модифицированные) не приводили к удлинению интервала QT у пациентов с когнитивными расстройствами, но нуждаются в дальнейшем изучении.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Шнайдер Н.А. — разработка дизайна статьи, редактирование содержания рукописи; Макаров Е.А., Курдакова Д.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Петрова М.М., Насырова Р.Ф. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Shnyder, N.A. — development of article design, content verification; Makarov, E.A., Kurdakova, D.V. — review of publications,

¹⁴ Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., Woosley R.D. et al. QTdrugs List. URL: www.CredibleMeds.org (дата обращения — 04.05.2024).

¹⁵ Там же.

processing, analysis and interpretation of data, writing the text; Petrova, M.M., Nasyrova, R.F. — checking the particular importance of the content, approving the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Шнайдер Наталья Алексеевна / Shnayder, N.A. — д. м. н., профессор, невролог, врач функциональной диагностики, психотерапевт, главный научный сотрудник, заместитель руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279. <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Макаров Евгений Александрович / Makarov, E.A. — невролог, ординатор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. <https://orcid.org/0009-0004-1752-094X>. E-mail: tolsur@vk.com

Курдакова Дарья Владимировна / Kurdakova, D.V. — невролог, врач функциональной диагностики СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница святого Николая Чудотворца». eLIBRARY.RU SPIN: 6833-5169. <https://orcid.org/0009-0002-2280-4205>. E-mail: kurdakova_d08@mail.ru

Петрова Марина Михайловна / Petrova, M.M. — д. м. н., профессор, кардиолог, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. eLIBRARY.RU SPIN: 3531-2179. <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>. E-mail: stk99@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна / Nasyrova, R.F. — д. м. н., клинический фармаколог, психиатр, главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор ФГБОУ ВО ТулГУ. eLIBRARY.RU SPIN: 3799-0099. <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>. E-mail: regina_nmrcpn@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chowdhary N., Barbui C., Anstey K.J., Kivipelto M. et al. Reducing the risk of cognitive decline and dementia: WHO recommendations. *Front. Neurol.* 2022;12:765584. DOI: 10.3389/fneur.2021.765584
- Нестерова М.В. Актуальные аспекты диагностики и лечения болезни Альцгеймера на основе современных зарубежных рекомендаций. *Медицинский совет.* 2018;6:33–7. Nesterova M.V. Topical issues of diagnosis and treatment of Alzheimer's disease based on modern foreign guidelines. *Medical Council.* 2018;6:33–7. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-6-33-37
- McShane R., Westby M.J., Roberts E., Minakaran N. et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;3(3):CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
- Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
- Shnayder N.A., Kidyeva A.V., Vaiman E.E., Asadullin A.R. et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsades 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
- Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum.* 2019;21(5):62–7. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum.* 2019;21(3):62–7. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190415
- 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
- Pardo-Moreno T., González-Acedo A., Rivas-Domínguez A., García-Morales V. et al. Therapeutic approach to Alzheimer's disease: current treatments and new perspectives. *Pharmaceutics.* 2022;14(6):1117. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061117
- Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2018;25(1):59–70. DOI: 10.1111/ene.13439
- Malik B.H., Hamid P., Khan S., Gupta D. et al. Correlation between donepezil and QTc prolongation and Torsades de Pointes: a very rare phenomenon. *Cureus.* 2019;11(12):e6451. DOI: 10.7759/cureus.6451
- Ruangritchankul S., Chantharit P., Srisuma S., Gray L.C. Adverse drug reactions of acetylcholinesterase inhibitors in older people living with dementia: a comprehensive literature review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021;17:927–49. DOI: 10.2147/TCRM.S323387.
- Singh S.K., Srivastav S., Castellani R.J., Plascencia-Villa G. et al. Neuroprotective and antioxidant effect of Ginkgo biloba extract against AD and other neurological disorders. *Neurotherapeutics.* 2019;16(3):666–74. DOI: 10.1007/s13311-019-00767-8
- Liu L.W., Yue H.Y., Zou J., Tang M. et al. Comprehensive metabolomics and lipidomics profiling uncovering neuroprotective effects of Ginkgo biloba L. leaf extract on Alzheimer's disease. *Front. Pharmacol.* 2022;13:1076960. DOI: 10.3389/fphar.2022.1076960
- Fernandes F., Barroso M.F., De Simone A., Emriková E. et al. Multi-target neuroprotective effects of herbal medicines for Alzheimer's disease. *J. Ethnopharmacol.* 2022;290:115107. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115107
- Peng Y., Jin H., Xue Y.H., Chen Q. et al. Current and future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: an overview of drug development bottlenecks. *Front. Aging Neurosci.* 2023;15:1206572. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1206572
- Kobayashi S., Sugama N., Nagano H., Miyamori A. et al. Analysis of adverse events of cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists on arrhythmias using the Japanese adverse drug event report database. *Drugs Real World Outcomes.* 2023;10(2):321–9. DOI: 10.1007/s40801-023-00362-6
- Chae Y.J., Lee H.J., Jeon J.H., Kim I.B. et al. Effects of donepezil on hERG potassium channels. *Brain Res.* 2015;1597:77–85. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.057
- Vigneault P., Bourgault S., Kaddar N., Caillier B. et al. Galantamine (Reminyl) delays cardiac ventricular repolarization and prolongs the QT interval by blocking the HERG current. *Eur. J. Pharmacol.* 2012;681(1–3):68–74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.02.002
- Malone K., Hancox J.C. QT interval prolongation and Torsades de Pointes with donepezil, rivastigmine and galantamine. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2020;11:2042098620942416. DOI: 10.1177/2042098620942416
- Huang Y., Alsabbagh M.W. Comparative risk of cardiac arrhythmias associated with acetylcholinesterase inhibitors used in treatment

- of dementias — a narrative review. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2020;8(4):e00622. DOI: 10.1002/prp2.622
21. Kambayashi R., Goto A., Hagiwara-Nagasawa M., Izumi-Nakaseko H. et al. Analysis of clinically-reported, memantine-induced cardiovascular adverse responses using the halothane-anesthetized dogs: reverse translational study. *J. Pharmacol. Sci.* 2022;148(4):34–350. DOI: 10.1016/j.jphs.2022.01.011
 22. Ellermann C., Coenen A., Niehues P., Leitz P. al. Proarrhythmic effect of acetylcholine-esterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: benefit of rivastigmine in an experimental whole-heart model. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020;20(2):168–75. DOI: 10.1007/s12012-019-09543-8
 23. Riepe M.W. High-dose cholinergic therapy with rivastigmine patch does not prolong QTc time in patients with Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry.* 2014;75(3):288. DOI: 10.4088/JCP.13108730
 24. Hadano Y., Ogawa H., Wakeyama T., Iwami T. et al. Donepezil-induced Torsades de Pointes without QT prolongation. *J. Cardiol. Cases.* 2013;8(2):e69–71. DOI: 10.1016/j.jccase.2013.05.004
 25. 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):141–54. DOI: 10.2174/1573403x12666160301120217
 26. Igeta H., Suzuki Y., Tajiri M., Someya T. Cardiovascular pharmacodynamics of donepezil hydrochloride on the PR and QT intervals in patients with dementia. *Hum. Psychopharmacol.* 2014;29(3):292–4. DOI: 10.1002/hup.2398
 27. Kitt J., Irons R., Al-Obaidi M., Missouri C. A case of donepezil-related Torsades de Pointes. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211900. DOI: 10.1136/bcr-2015-211900
 28. Wang D., Wu Y., Wang A., Chen Y. et al. Electrocardiogram changes of donepezil administration in elderly patients with ischemic heart disease. *Cardiol. Res. Pract.* 2018;2018:9141320. DOI: 10.1155/2018/9141320
 29. Jackson E.G., Stowe S. Lesson of the month 1: prolonged QT syndrome due to donepezil: a reversible cause of falls? *Clin. Med. (Lond).* 2019;19(1):80–1. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-1-80
 30. Kuwahata S., Takenaka T., Motoya T., Masuda K. et al. Effect of QT prolongation in patients taking cholinesterase inhibitors (donepezil) for Alzheimer's disease. *Circ. Rep.* 2021;3(3):115–21. DOI: 10.1253/circrep.CR-20-0115
 31. Kho J., Ioannou A., Mandal A.K.J., Cox A. et al. Long term use of donepezil and QTc prolongation. *Clin. Toxicol. (Philadelphia).* 2021;59(3):208–14. DOI: 10.1080/15563650.2020.1788054
 32. Park J.W., Kim K.A., Park J.Y. Effect of memantine on QT/QTc interval in a healthy Korean population. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2021;10(10):1209–15. DOI: 10.1002/cpdd.931
 33. Takehara H., Suzuki Y., Someya T. QT prolongation associated with memantine in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015;69(4):239–40. DOI: 10.1111/pcn.12236
 34. Kajitani K., Yanagimoto K., Monji A., Maruyama T. Memantine exacerbates corrected QT interval prolongation in Alzheimer's disease: a case report from an unintentional rechallenge. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016;64(1):232–3. DOI: 10.1111/jgs.13897
 35. Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г., ред. Клиническая психофармакогенетика. СПб.: ДЕАН; 2020. 408 с. Nasyrova R.F., Neznanov N.G., eds. *Clinical psychopharmacogenetics.* SPb.: DEAN; 2020. 408 p. (in Russian)
 36. Neznanov N.G. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021;1(1):1–2. [DOI](#)

Поступила / Received: 24.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 04.09.2024