

С. І. МЕРЗЛІКІН¹, Т. В. КУЧЕР², В. І. СТЕПАНЕНКО¹, О. Г. ПОГОСЯН¹

¹ Національний фармацевтичний університет, Україна

² Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України, Україна

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ПОБІЧНОЇ ДІЇ ТА ЛЕТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ ТА АНТИДЕПРЕСАНТАМИ

Актуальність. Зростання вживання нейролептиків та антидепресантів у багатьох країнах світу призводить до збільшення кількості гострих отруєнь з летальними наслідками. Серед них значна частина припадає на комбіновані отруєння, у тому числі в поєднанні з іншими лікарськими засобами, що значно ускладнює проведення хіміко-токсикологічного аналізу.

Мета роботи. Проведення аналітичного огляду побічних дій та летальних наслідків гострих отруєнь нейролептиками та антидепресантами, у тому числі при комбінації з іншими препаратами.

Матеріали та методи. Аналіз сайтів ehealthme.com і patientsville.com та наукових баз джерел літератури у мережі Інтернет, таких як: Academia.edu, PubMed, ResearchGate, Scopus тощо.

Результати та їх обговорення. За результатами аналізу джерел встановлено, що у період з 2013 по 2018 рр. у світі зареєстровано 5094 випадків побічних дій та 56 летальних отруєнь при застосуванні найбільш вживаних нейролептиків похідних фенотіазинового ряду, а також 6013 випадків побічних дій та 675 летальних отруєнь при застосуванні трициклічних антидепресантів. Визначені їх основні побічні ефекти та причини смертельних випадків. Підвищує ризик отруєнь нейролептиками та антидепресантами їх комбіноване застосування та одночасний прийом лікарських засобів інших фармакологічних груп, що у значній мірі ускладнює проведення хіміко-токсикологічних досліджень для встановлення причини отруєння.

Висновки. Проведені дослідження визначили фактори підвищення токсикологічної ситуації, що склалася останнім часом при застосуванні нейролептиків та антидепресантів, та обґрунтували розробку методів хіміко-токсикологічного аналізу засобів, які спричинили смертельне отруєння.

Ключові слова: нейролептики; антидепресанти; отруєння; побічні дії; хіміко-токсикологічний аналіз

S. Merzlikin¹, T. Kucher², V. Stepanenko¹, O. Pogosyan¹

¹ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

² I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Analytical review of side effects and lethal cases of acute poisoning by antipsychotics and antidepressants

Topicality. Increase in the use of antipsychotics and antidepressants in many countries led to augmentation of acute poisoning amount with lethal cases. Among them, the main part is combined poisoning, including combination with other medicines, which significantly complicates the conduction of chemical-toxicological analysis.

Aim. To conduct the analytical review of side effects and lethal cases of acute poisoning by antipsychotics and antidepressants, including combination with other medicines.

Materials and methods. Analysis of websites and online literature sources such as: ehealthme.com, patientsville.com, Academia.edu, PubMed, ResearchGate, Scopus etc.

Results and discussion. According to the results of sources analysis, in the period from 2013 to 2018, there were registered 5094 cases of side effects and 56 lethal poisonings with the use of the most commonly used antipsychotics of phenothiazine derivatives. Also 6013 cases of side effects and 675 lethal poisonings were registered with the use of tricyclic antidepressants. The main side effects and causes of fatalities have been identified. The combined use of antipsychotics and antidepressants and its simultaneous application with medicines from other pharmacological groups, increases the risk of poisoning. It greatly complicates the chemical and toxicological searches to determine the cause of poisoning.

Conclusions. The conducted research determined the factors of deterioration the toxicological situation recently which has developed with the use of antipsychotics and antidepressants and substantiated feasibility of the development of methods of chemical-toxicological analysis for drugs that caused fatal poisoning.

Key words: antipsychotics; antidepressants; poisoning; side effects; chemical-toxicological analysis

С. И. Мерзликин¹, Т. В. Кучер², В. И. Степаненко¹, Е. Г. Погосян¹

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина

² Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
МЗ Украины, Украина

Аналитический обзор побочного действия и летальных последствий острых отравлений нейролептиками и антидепрессантами

Актуальность. Рост потребления нейролептиков и антидепрессантов во многих странах мира приводит к увеличению количества острых отравлений с летальным исходом. Среди них значительная часть приходится на комбинированные отравления, в том числе в сочетании с другими лекарственными средствами, что значительно осложняет проведение химико-токсикологического анализа.

Цель работы. Проведение аналитического обзора побочных действий и летальных последствий острых отравлений нейролептиками и антидепрессантами, в том числе в комбинации с другими препаратами.

Материалы и методы. Анализ сайтов ehealthme.com и patientsville.com и научных баз источников литературы в сети Интернет, таких как: Academia.edu, PubMed, ResearchGate, Scopus и др.

Результаты и их обсуждение. По результатам анализа источников установлено, что в период с 2013 по 2018 гг. в мире зарегистрировано 5094 случаев побочных действий и 56 летальных отравлений при применении наиболее употребляемых нейролептиков производных фенотиазинового ряда, а также 6013 случаев побочных действий и 675 летальных отравлений при применении трициклических антидепрессантов. Определены их основные побочные эффекты и причины смертельных случаев. Повышает риск отравлений нейролептиками и антидепрессантами их комбинированное применение и одновременный прием лекарственных средств других фармакологических групп, что в значительной мере осложняет проведение химико-токсикологических исследований для установления причины отравления.

Выводы. Проведенными исследованиями определены факторы повышения токсикологической ситуации, которая сложилась в последнее время при применении нейролептиков и антидепрессантов, и обоснована разработка методов химико-токсикологического анализа средств, вызвавших смертельное отравление.

Ключевые слова: нейролептики; антидепрессанты; отравления; побочные действия; химико-токсикологический анализ

ВСТУП

Токсикологічна ситуація, що склалася в багатьох країнах світу, в тому числі в Україні, характеризується зростанням вживання різних нейролептичних, антидепресивних, психостимулюючих та інших груп лікарських засобів, що впливають на центральну нервову систему. Відповідно до цього збільшується кількість гострих отруєнь цими препаратами, які посідають одне з провідних місць у структурі госпіталізованих хворих з отруєннями хімічного походження. За своїм складом та характером впливу на організм отруєння лікарськими засобами поділяються на отруєння антидепресантами, нейролептиками, транквілізаторами тощо [1, 2]. Серед них значна частина припадає на комбіновані отруєння вказаними групами препаратів, у тому числі в поєднанні з іншими лікарськими засобами, що значно ускладнює проведення хіміко-токсикологічного аналізу (ХТА).

З токсикологічної точки зору найбільш значущими є три- та тетрациклічні антидепресанти, нейролептики фенотіазинового ряду, похідні бутирофенонів, тіоксантенів та деякі інші нейролептики [3, 4]. Причинами отруєння можуть бути застосування при суїцидах та з метою одурманювання, передозування під час лікування та безконтрольний прийом препаратів внаслідок самолікування [4, 5].

Ці обставини роблять актуальною розробку методів ХТА на лікарські засоби, що спричинили отруєння.

У продовження праць з розробки методів ХТА психотропних засобів **метою дослідження** є проведення аналітичного огляду побічних дій та летальних наслідків гострих отруєнь нейролептиками та антидепресантами, у тому числі при комбінації з іншими препаратами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз сайтів ehealthme.com і patientsville.com та наукових баз джерел літератури у мережі Інтернет, таких як: Academia.edu, PubMed, ResearchGate, Scopus тощо.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Маючи різні механізми фармакологічної дії, речовини групи психотропних засобів, зокрема нейролептики та антидепресанти, при отруєннях викликають переважно розлад з боку центральної нервової системи, що призводить до її пригнічення аж до коматозного стану, нейролептичний синдром, а також токсичне ураження серця, яке є однією з провідних причин його раптової зупинки [3, 4].

До групи нейролептичних засобів відносяться антипсихотичні препарати, що застосовуються для лікування психозів та психічних розладів. Виділяють типові та атипові нейролептики. Типові нейролептики: 1) похідні фенотіазину – а) аліфатичного ряду: левомепромазин (тизерцин), хлоропромазин (аміазин), алімемазин (тераліджен); б) похідні піперазину: перфеназин (етаперазин), трифлуоперазин (трифтазин), флуфеназин (модітен депо), тіопроперазин (мажептил); в) похідні піперидину: периціазин (неулептил), тіорідазин (сонапакс); 2) похідні бутирофенону: галоперидол, дроперидол; 3) похідні індолу: зипрасидон (зелдокс), сертиндол (сердолек); 4) похідні тіоксантену: зуклопентиксол (клопиксол), флупентиксол (флюанксол), хлорпротиксен (труксал). Атипові нейролептики: кветіапін (квентіакс), клозапін (азалептин, лепонекс), оланзапін (зіпрекса), амисульпірид (соліан), сульпірид (еглоніл), рисперидон (рисполепт), арипіпразол (зилаксера) [5].

Основний механізм дії нейролептиків полягає у формуванні блокади дофамінергічних систем у мезолімбічній області на рівні базальних гангліїв і гіпоталамусу. Вважають, що чим більше виражений дофамінолітичний ефект препарату, тим вище його антипсихотичний потенціал і тим у більшій мірі формуються екстрапірамідні порушення. Різноманітність ефектів і їх наслідків призводить до численних клінічних проявів при отруєнні нейролептиками, які пов'язані не тільки з порушенням рухової активності, а й зі зміною рівня гормональних процесів (гіперпролактинемія), терморегуляції (злоякісний нейролептичний

синдром, «серотоніновий синдром»), з порушеннями вегетативних функцій (небезпечні зміни ритму, ді-енцефальні розлади, гепатити, гемолітичні анемії), а також з психічними порушеннями [6, 7].

Як правило, типові нейролептики мають високу спорідненість до D2-рецептора. Дані препарати проявляють ряд побічних ефектів, включаючи високу швидкість розвитку екстрапірамідних симптомів при клінічно ефективних антипсихотичних дозах та їх відносно неефективність при лікуванні деяких симптомів шизофренії [8]. Депресія досить часто зустрічається і частково стосується антагонізму рецептора гістаміну H1. Антихолінергічні ефекти спостерігаються з деякими типовими нейролептиками (хлорпромазином, локсапіном, мезоридазиним та тіоридазиним). Ця антихолінергічна токсичність включає змі-«нений психічний статус, затримку сечі, тахікардію тощо. Гіпотензія поширена і багато в чому пов'язана з ортостазом. Однак деяку гіпотонію можна спостерігати через пряму депресію міокарда. Ортостаз є досить поширеним для багатьох цих агентів і стосується антагонізму α -рецепторів. Всі нейролептики здатні знижувати поріг судом. Хоча деякі засоби (клозапін, локсапін та деякі фенотіазини) мають більш високу схильність до виникнення судом, останні залишаються порівняно рідкісними навіть при їх застосуванні. Нейролептики з високою терапевтичною дозою (левомепромазин, хлорпромазин тощо) вважаються більш токсичними, ніж препарати з малою терапевтичною дозою (галоперидол) [8, 9]. Екстрапірамідні ефекти описані з усіма типовими антипсихотичними засобами. Екстрапірамідні симптоми можна поділити на зворотні (гостра дистонія, акатизія, паркінсонізм, нейролептичний злоякісний синдром) [10, 11] та незворотні синдроми (тардивна дискінезія). Гостра дистонія, як правило, виникає впродовж від декількох годин до декількох днів після початку прийому ліків. Іноді може виникати спазм м'язів глотки або гортані, що може заважати диханню [12].

Здійснений аналіз сайтів ehealthme.com та patientsville.com [13-16, 18-20] стосовно отруєнь деякими типовими фенотіазинними нейролептиками свідчить, що у період 2013-2018 рр. у світі зареєстровано значну кількість отруєнь даними засобами, у тому числі з летальними наслідками (табл. 1).

Хлорпромазин (аміназин) – перший синтезований нейролептик, один з основних та найбільш типових препаратів цього класу, який є представником фенотіазинів аліфатичного ряду. Прийом 3-4 г хлорпромазину призводить до важкого отруєння. Відповідно до даних сайту ehealthme.com з 2975 пацієнтів, які приймали аміназин, побічні ефекти мали 818 [13], зокрема: цукровий діабет 2 типу, панкреатит, тардивну дискінезію, гіперчутливість до засобу, зниження або збільшення ваги, підвищення рівня холестерину в крові, блювоту, тремор. Згідно з даними patientsville.com [14] у період 2013-2018 рр. зареєстровано

Таблиця 1

**КІЛЬКІСТЬ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ
ТОКСИКОЛОГІЧНИХ НАСЛІДКІВ ЗАСТОСУВАННЯ
ФЕНОТІАЗИНОВИХ НЕЙРОЛЕПТИКІВ
У ПЕРІОД 2013-2018 рр.**

Найменування лікарського засобу	Кількість побічних дій	Кількість летальних отруєнь
Хлорпромазин	1267	16
Трифлуорперазин	1219	–
Перфеназин	1245	14
Прохлорперазин	118	14
Флуфеназин	1132	12
Тіоридазин	113	–

449 випадків побічних ефектів, з них 16 випадків завершених суїцидів, госпіталізовано 107 пацієнтів. Одночасно з цим препаратом при суїцидах застосовувались: ацетаминофен, амітриптилін, амоксапін, бупропіон, карбамазепін, нортриптилін, флуоксетин, габапентин, ламотриджин, дезипрамін, сертролін, вальпроєва кислота, міртазапін.

Піперазинові фенотіазини (фторфеназин, перфеназин, трифлуорперазин) чинять сильнішу дію і викликають отруєння в менших дозах. Трифлуорперазин є одним з найбільш активних антипсихотичних засобів. Серед традиційних препаратів цього ряду він дещо поступається лише галоперидолу, трифлуперидолу і тіпроперазину. Відповідно до даних [13] із зареєстрованих пацієнтів, які його приймали, побічні ефекти мали 1219 особи. Серед них 40 (3,28 %) мали спробу суїциду.

Перфеназин – нейролептик фенотіазинового ряду, що за вираженістю антипсихотичного ефекту перевершує аміназин, наближаючись в цьому відношенні до трифтазину. Відповідно до [15] при застосуванні перфеназину 1245 пацієнтів мали побічні ефекти. Серед побічних ефектів виявлено: збільшення ваги, спроби суїциду, тремор, параліч кишкових м'язів, тардивну дискінезію, інфекції сечовивідних шляхів. Відповідно до даних patientsville.com у період 2013-2018 рр. зареєстровано 14 випадків завершених суїцидів перфеназином та 33 випадки передозувань. Одночасно з ним при суїцидах застосовувались: амітриптилін, карбамазепін, літію цитрат, нортриптилін, симвастатин, верапаміл [16].

Прохлорперазин розроблений як антипсихотичний препарат, проте на теперішній час застосовується переважно як протиблювотний засіб та для лікування запаморочення. При застосуванні прохлорперазину виявлено ряд побічних ефектів, зокрема екстрапірамідальні симптоми [17]. Також було зареєстровано 307 пацієнтів, які мали такі його побічні ефекти як: втрата свідомості, легенева емболія, амнезія, неінфекційний цистит, дизартрія. Згідно з даними patientsville.com [18] зареєстровано 118 випадків

побічних ефектів прохлорперазину, серед них 10 смертей, 6 випадків конвульсій, 41 випадок передозування та 4 випадки завершених суїцидів. Одночасно з ним застосовувались: діазепам, ламотриджин, іміпрамін, симвастатин, сероквель, сертралін, міконазол.

Флуфеназин – потужний нейролептик з додатковим психоактивуючим та седативним ефектом, піперазинове похідне фенотіазину. Застосовується для лікування шизофренії та інших психічних розладів, які супроводжуються гіперактивністю та збудженням. Згідно з даними [19] при застосуванні флуфеназину 1132 пацієнти мали ряд побічних ефектів, зокрема: збільшення ваги, цукровий діабет, гранулоцитопенія, психотичний розлад. Згідно з даними patientsville.com зареєстровано 106 випадків побічних ефектів, серед них 12 смертей, 45 госпіталізацій через передозування, 7 випадків коми та 3 випадки летаргії. Одночасно з флуфеназином при передозуваннях застосовувались: галоперидол, амітриптилін, гідрохлортіазид, доксорубіцин, фенітоїн, діазепам, алпрозолам.

Тіоридазин – піперидинове похідне фенотіазину, що відноситься до групи антипсихотичних препаратів. Ця група препаратів виявляє менш сильну антипсихотичну активність, ніж аліфатичні і піперазинові похідні фенотіазину. Тіоридазин синтезований у лабораторії компанії «Novartis» під торговою назвою «Меларил». Тіоридазин застосовується при психічних та емоційних порушеннях, що супроводжуються страхом, тривожністю, збудженням; при шизофренії; органічних психозах; психомоторному збудженні; маніакально-депресивних станах; алкогольному абстинентному синдромі; для корекції психічних розладів та розладів поведінки у дітей. Проте на теперішній час застосування препарату в багатьох країнах заборонено у зв'язку з частими побічними ефектами з боку серцево-судинної системи та виникненням ретинопатії. Згідно з даними сайту ehealthme.com [20] при застосуванні тіоридазину 113 пацієнтів мали побічні ефекти. Зокрема: пригнічення рівня свідомості, асцит, брадикардію, агранулоцитоз, хвилювання, тривогу, підвищену чутливість до лікарських засобів, агресію, зупинку серця, астенію, біль у животі.

Антидепресанти застосовуються головним чином при ендогенних депресіях. Особливо вони ефективні при тривожно-депресивних станах, зменшують тривогу, ажитацію і власне депресивні прояви різної етіології. Найчастіше отруєння антидепресантами відбуваються з суїцидальною метою, рідше – з метою самолікування. Крім того, деякі антидепресанти вживаються з метою наркотичного сп'яніння (тіанептин) часто в комбінаціях з іншими засобами, наприклад, з амфетамінами. Основні представники антидепресантів: 1) трициклічні антидепресанти (ТЦА) – амітриптилін (триптизол), нортриптилін, іміпрамін (імізин, меліпрамін, тофраніл), анафраніл, хлорпротиксен (труксал), азафен, тіанептин (коаксил) та ін.; 2) тетрациклічні антидепресанти – мапротилін і міансерин;

різні циклічні – тразодон (дезирел, моліпаксин), амоксапін, флуоксетин (прозак), номіфензин, вілоксазин, пізотифен; 3) антидепресанти – вибірково інгібітори моноаміноксидази (іМАО): ніаламід (ніамід, нуредаль), фенелзин, транілципрамін (трансамін), моклобемід, піразидол; 4) антидепресанти – інгібітори зворотнього захоплення серотоніну: флуоксетин, флувоксамін, циталопрам, сертралін, пароксетин [21, 22].

ТЦА структурно схожі з фенотіазинами і карбамазепіном. Основою їх дії є блокада зворотнього захоплення норадреналіну, серотоніну і частково дофаміну. Антидепресанти – блокатори зворотнього захоплення серотоніну є високоселективними сполуками і за рахунок цього виявляють помірні токсичні ефекти (нудоту, блювоту, порушення поведінки). Однак вони становлять велику небезпеку при застосуванні в комбінаціях з наркотичними анальгетиками. У цих випадках такі препарати викликають «серотоніновий» синдром, який характеризується високою летальністю. Інгібітори МАО блокують активність ферменту, що руйнує норадреналін, дофамін і серотонін, в результаті чого формується надлишок катехоламінів і гіпертензійний синдром. Оскільки МАО локалізована в багатьох органах, то отруєння препаратами цієї групи часто супроводжується розвитком ішемічних ушкоджень, таких як некрози печінки, інфаркти міокарда, інфаркти плаценти. При комбінації іМАО з іншими фармакологічними засобами (антигіпертензивними, протиаритмічними, наркотичними анальгетиками, блокаторами зворотнього захоплення серотоніну) розвиваються смертельні випадки, причиною яких вважають розвиток «серотонінового синдрому» (делірію, гіпертермії, гіпертензії, м'язової ригідності, рабдоміолізу) в результаті фармакодинамічної взаємодії цих препаратів з іМАО [22].

Передозування ТЦА, як правило, викликає симптоми впродовж перших 2 годин після прийому і майже завжди впродовж перших 6 годин після прийому. Симптоми передозування характеризуються депресією, гіпотонією, судомами та антихолінергічною токсичністю [22]. Блокада натрієвих каналів призводить до затримки внутрішньошлуночкової провідності. Існують повідомлення про розвиток тромбоцитопенії та внутрішньосудинної коагуляції при передозуванні та терапевтичному прийомі ТЦА. До факторів ризику виникнення отруєнь ТЦА відносяться: похилий вік, патологія серцевої діяльності, генетичний поліморфізм цитохрому Р-450-2D6, який обумовлює повільне гідроксилювання (дезипрамін). Для всіх ТЦА (крім дезипраміну, нортриптиліну, триміпраміну та протриптиліну) доза, що дорівнює або перевищує найменшу токсичну дозу, становить > 5 мг/кг. Для дезипраміну, нортриптиліну, фортриміпраміну дана доза > 2,5 мг/кг; а для протриптиліну – > 1 мг/кг [23, 24].

Передозування антидепресантами небезпечніше, ніж передозування нейролептиками. ТЦА посідають одне з провідних місць серед причин смерті від отруєнь.

Найчастіше отруєння антидепресантами відбуваються з суїцидальною метою, рідше – при самолікуванні. Суїцидальні спроби із вживанням ТЦА є основною причиною госпіталізації. Крім того деякі антидепресанти вживаються з метою наркотичного сп'яніння (тіанептин), часто в комбінаціях з іншими засобами, наприклад, з амфетамінами [25, 26].

Згідно з дослідженнями [26-28] встановлена причинно-наслідкова роль антидепресантів у індукованні суїцидальних думок та дії у педіатричних пацієнтів. З 2005 року відповідно до рекомендацій FDA виробники антидепресантів мають включити в опис попередження, в якому детально описується ризик самогубства у педіатричних пацієнтів. Відповідно до посилаць [27, 28] з 82802 суїцидальних випадків антидепресантами, зареєстрованих у США, переважна більшість випадків зустрічається серед жінок та підлітків. Близько 40 летальних на 1000 суїцидальних випадків. Смертельні випадки були у віці від 40 до 49 років. Відповідно до типу антидепресанта середній показник небезпеки для 25 антидепресантів становив 79 (діапазон: від 0 до 292). Найвищі показники небезпеки мали амоксапін (292), мапротилін (211) та дезипраміні (187). Трициклічні антидепресанти та бупропіон мали високі показники відповідно до класифікації. Небезпека для життя пацієнтів при гострому передозуванні ТЦА полягає у кардіотоксичній та нейротоксичній дії з розвитком коматозного стану. Гострі отруєння найчастіше зустрічаються амітриптиліном та іміпраміном, а також їх похідними. Все частіше з'являються повідомлення про випадкові отруєння у дітей. Гострі отруєння у дорослих розвиваються при разовому прийомі 1,5-2 г цих препаратів, що відповідає їх сироватковій концентрації понад 1000 нг/мл. Прийом більше 2 г часто призводить до летального наслідку [29-31].

Здійснений аналіз сайтів ehealthme.com та patientsville.com стосовно отруєнь антидепресантами свідчить, що у період 2013-2018 рр. у світі зареєстровано значну кількість отруєнь ТЦА, у тому числі летальних (табл. 2).

Амітриптиліні (елавіл) за хімічним складом є третинним аміном. Згідно з даними [32] зі 7451 випадку при застосуванні амітриптиліну 2589 пацієнтів мали ряд побічних ефектів. Серед побічних ефектів - зниження або збільшення ваги, тремор, біль, нудота, суїцидальні думки та спроба суїциду. Відповідно до даних patientsville.com зареєстровано 1328 випадків побічних ефектів, серед них 281 смертельний, 502 госпіталізації через передозування, 96 завершених суїцидів. У випадках суїцидів одночасно з амітриптиліном застосовувались: піоглітазон, верапаміл, етанол, габапентин, хлорпромазин, венлафаксин, перфеназин, міртазапін, метформін, кодеїн, флуфеназин, пропранолол, циталопрам.

Нортриптиліні (памелор) – метильований метаболіт амітриптиліну, трициклічний антидепресант

Таблиця 2

**КІЛЬКІСТЬ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ
ТОКСИКОЛОГІЧНИХ НАСЛІДКІВ ЗАСТОСУВАННЯ
ТРИЦИКЛІЧНИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ
У ПЕРІОД 2013-2018 рр.**

Найменування лікарського засобу	Кількість побічних дій	Кількість летальних отруєнь
Амітриптиліні	1328	281
Нортриптиліні	268	43
Іміпраміні	207	68
Дезипраміні	67	8
Амоксапін	75	7
Міртазапін	4068	268

для лікування депресії. Серед проаналізованих 2164 випадків застосування нортриптиліну у 1065 пацієнтів виявлені побічні ефекти: розлади сну, суїцидальні думки та спроби суїциду, блювота, гіперчутливість до ЛЗ. Памелор при використанні в дозах більше 150 мг/день зазвичай викликає сухість у роті, запаморочення, вади зору, запори та затримку сечовипускання. При передозуванні нортриптиліні володіє потенційно фатальною токсичністю для серцево-судинної системи і головного мозку. Відповідно до даних patientsville.com [33] зареєстровано 268 випадків побічних ефектів, серед них 43 смертельних, 92 госпіталізації через передозування, 19 завершених суїцидів. Одночасно з нортриптиліном при суїцидах пацієнти приймали: флуоксетин, циталопрам, дигоксин, етанол, перфеназин, оксазепам, метопролол, оксикодон, тразадон.

Іміпраміні (тофраніл) – синтетичний ЛЗ, за хімічним складом є похідним дибензоазепіну. Серед проаналізованих [34] 847 випадків 312 пацієнтів мали різноманітні побічні ефекти. Побічні ефекти включали: зниження або збільшення ваги, психотичний розлад, блювоту, тендоніт, гіпотонію, пневмонію, тремор, інфекції сечовивідних шляхів. Відповідно до даних patientsville.com [35] зареєстровано 207 випадків побічних ефектів, серед них 68 смертельних, 73 госпіталізації через передозування, 40 завершених суїцидів. Одночасно з іміпраміном при суїцидах пацієнти приймали: дезипраміні, алпрозолам, клоназепам, прохлорперазин, амітриптиліні.

Дезипраміні (норпраміні) – диметильований аналог іміпраміну. В організмі утворюється як його природний метаболіт. За механізмом дії, показаннями до застосування і терапевтичним ефектом близький до іміпраміну. Серед проаналізованих [36] 243 випадків 128 пацієнтів мали різноманітні побічні ефекти. Зокрема: ректальну кровотечу, біліарний цироз, гіпергідроз, висипку, затримку сечі, зміну кольору шкіри. Відповідно до даних patientsville.com [37] зареєстровано 67 випадків побічних ефектів, серед них 8 смертельних, 23 госпіталізації через передозування та 4 ви-

падки завершених суїцидів. Одночасно з дезипраміном при суїцидах застосовувались: клоназепам, венлафаксин, ацетамінофен, хлорпромазин, іміпрамін.

Амоксапін (асендин) – N-диметильований метаболіт локсапіну, що за дією близький до іміпраміну. З проаналізованих 752 випадків побічні ефекти проявилися у 130 пацієнтів, що включали: спробу самогубства, серотоніновий синдром, рабдоміоліз, збільшення ваги, епілептичний статус. Відповідно до даних patientsville.com [38] зареєстровано 75 випадків побічних ефектів, серед них 5 смертельних, 20 госпіталізацій через передозування та 7 випадків завершених суїцидів. Одночасно з амоксапіном при суїцидах були використані: хлорпромазин, діазепам, флуоксетин, венлафаксин.

Мапротилін (людіоміл) відноситься до групи ТЦА. З проаналізованих [39] 1203 випадків побічні ефекти проявилися у 463 пацієнтів, що включали: рабдоміоліз, вади зору, спроби самогубства, тремор, гіпонатріємію. Відповідно до даних patientsville.com зареєстровано 45 випадків побічних ефектів, серед них 1 смертельний, 16 госпіталізацій через передозування.

Міртазапін (ремерон) відноситься до групи ТЦА. З проаналізованих 8752 випадків побічні ефекти проявилися у 2930 пацієнтів, що включали: збільшення та зниження ваги, тремор, блювоту, суїцидальні думки, спроби самогубства та самогубства. Відповідно до даних patientsville.com зареєстровано 4068 випадків побічних ефектів, серед них 268 завершених суїцидів [40], 1490 госпіталізацій через передозування, 206 випадків контузії. Одночасно з міртазапіном при суїцидах пацієнти приймали: ацетамінофен, хлорпромазин, діазепам, флуоксетин, венлафаксин, циталопрам, верапаміл, пароксетин, трифлуорперазин, лоразепам, габапентин.

Типові фенотіазинові нейролептики та ТЦА часто призначаються у комбінованій терапії, при цьому відбувається потенціювання їх фармакологічної дії. Оскільки і фенотіазини, і ТЦА володіють схожими побічними ефектами, то їх побічні ефекти додаються [41]. При отруєнні даною комбінацією характерним є виражений антихолінергічний синдром. ТЦА також можуть підвищувати рівень нейролептиків у крові, що може призводити до підвищення частоти побічних ефектів, особливо при застосуванні препаратів з дозозалежною холінолітичною та седативною дією [42, 43]. Підвищення рівня в крові ТЦА на 25-100 %, що виникає при їх поєднанні з нейролептиками, може призвести до М-холіноблокуючих ефектів (запорів, кишкової непрохідності, подовження інтервалів PQ і QT на ЕКГ). При поєднанні фенотіазинових нейролептиків з ТЦА також можливий тимонеуролептичний синдром (як правило, у пацієнтів літнього віку). Згідно з даними PubMed [43] виявлено ряд випадків поліморфної шлуночкової тахікардії та/або раптової смерті у літніх людей (60 років і старше), яка розвивала-

ся під час прийому нейролептиків чи антидепресантів або їх комбінації.

Комбінований препарат тріавіл (Triavil), що містить амітриптилін та перфеназин, застосовується для лікування шизофренії та депресії. З проаналізованих 152 випадків [44] побічні ефекти проявилися у 29 пацієнтів, що включали: набряки, синдром відміни, збільшення ваги, панічні атаки, тремор, зупинку серця. При дослідженні взаємодії амітриптиліну з вальдоксаном, венлафаксином та флуоксетином, що застосовуються для лікування пацієнтів з шизофренією та параноїдальними психозами, виявлено ряд побічних ефектів, зокрема: випадки важких екстрапірамідних реакцій (дистонія, дискінезія, паркінсонізм, акатизія) та злюкисного нейролептичного синдрому [45, 46]. При поєднанні норттриптиліну з прохлорперазином чи хлорпромазином виявлено, що такі комбінації є потенційно шкідливими. Додавання норттриптиліну різко змінює терапевтичну дію вищезазначених похідних фенотіазину головним чином за рахунок фармакодинамічної взаємодії. У частини хворих, які лікувалися комбінацією дезипраміну з нейролептиками, розвивалися важкі ускладнення, які не спостерігалися при монотерапії дезипраміном в аналогічній дозі – генералізовані епілептичні напади, делірій та затримка сечі [47-49].

Відповідно до міжнародної практики судово-медичної експертизи для встановлення причини отруєння хімічною речовиною будь-якого походження необхідна наявність розроблених методів ХТА. Проте здійснений аналіз джерел практично не виявив методів хіміко-токсикологічного дослідження біологічних об'єктів при комбінованих отруєннях нейролептиками та антидепресантами з визначеним переліком лікарських засобів інших фармакологічних груп, що одночасно з ними застосовувались.

ВИСНОВКИ

Здійснений аналітичний огляд токсикологічних наслідків застосування нейролептиків та антидепресантів. Встановлено, що зростання вживання цих засобів останнім часом, в тому числі в Україні, призводить до загострення токсикологічної ситуації. Так, за даними сайтів ehealthme.com та patientsville.com у період з 2013 по 2018 рр. в світі зареєстровано 5094 випадків побічної дії та 56 летальних отруєнь при застосуванні найбільш вживаних нейролептиків похідних фенотіазинового ряду, а також 6013 випадків побічних дій та 675 летальних отруєнь при застосуванні ТЦА. Визначені їх основні побічні ефекти та причини смертельних випадків. Останні в основному обумовлені передозуванням під час лікування та з суїцидальною метою у дозах, які перевищують терапевтичні в десятки разів залежно від обставин. Підвищує ризик отруєнь нейролептиками та антидепресантами їх комбіноване застосування та одночасний

прийом лікарських засобів інших фармакологічних груп, що значною мірою може ускладнювати проведення хіміко-токсикологічних досліджень для вста-

новлення причини отруєння. Визначений перелік цих засобів для розробки методів ХТА.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Острые отравления лекарственными препаратами : диагностика, меры неотложной терапии / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова, др. – К., Запорожье, 2018. – 100 с.
2. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study / J. Tiihonen, E. Mittendorfer-Rutz, M. Torniainen et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173. – P. 600–606. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050618>
3. Недашківський, С. М. Отруєння трициклічними антидепресантами / С. М. Недашківський, О. А. Галушко // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* – 2016. – № 5. – С. 20–28.
4. Що відомо про ефективність та безпеку лікарських засобів в Україні? [Електронний ресурс]. – 2018. – Режим доступу : <https://www.arteka.ua/article/472756>
5. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Л. І. Казак і др. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 784 с.
6. Stroup, T. S. Management of common adverse effects of antipsychotic medications / T. S. Stroup, N. Gray // *World Psychiatry.* – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 341–356. <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
7. Desmarais, J. E. Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia / J. E. Desmarais, L. Beauclair, L. Annable // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 257–267. <https://doi.org/10.1177/2045125314553611>
8. Newcomer, J. W. Switching antipsychotic medications to reduce adverse event burden in schizophrenia: establishing evidence-based practice / J. W. Newcomer, P. J. Weiden, R. W. Buchanan // *J. Clin. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74. – P. 1108–1120. <https://doi.org/10.4088/JCP.12028ah1>
9. Gardner, D. M. Incidence of oculogyric crisis and long-term outcomes with second-generation antipsychotics in a first-episode psychosis program / D. M. Gardner, S. Abidi, Z. Ursuliak // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 715–718. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000411>
10. Taylor, J. Neuropsychiatric complications of Parkinson disease treatments: importance of multidisciplinary care / J. Taylor, W. S. Anderson, J. Brandt // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 24. – P. 1171–1180. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.017>
11. Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis : a 6-week randomised study of antipsychotic treatment / M. Juncal-Ruiz, M. Ramirez-Bonilla, J. Gomez-Arnau et al. // *Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 234. – P. 2563–2570. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4646-1>
12. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis / M. Carbon, C. H. Hsieh, J. M. Kane et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 78. – P. 264–278. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10832>
13. Побічні ефекти препаратів. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/>
14. Побічні ефекти препаратів. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <http://patientsville.com/>
15. Побічні ефекти перфеназину. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/drug/perphenazine/side-effects/>
16. Випадки передозування перфеназином з амітриптиліном. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/condition/amitriptyline-and-perphenazine-overdose/>
17. Аналітичний огляд побічних ефектів та гострих отруєнь прохлорперазинном / С. І. Мерзлікін, Т. В. Кучер, В. І. Степаненко та ін. // *Укр. біофармац. журн.* – 2019. – № 2 (59). – С. 14–20. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.214>
18. Випадки суїцидів прохлорперазинном. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <http://patientsville.com/prochlorperazine/completed-suicide.htm>
19. Побічні ефекти проліксину. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/drug/prolixin/side-effects/>
20. Побічні ефекти Меларилу. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/drug/mellaril/>
21. Компендіум 2015 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Морион, 2015. – 2448 с.
22. Дрогвоз, С. М. Антидепрессанты в фокусе лекарственной токсикологии / С. М. Дрогвоз, В. Д. Лукьянчук, Б. С. Шейман // *Медицина неотложных состояний.* – 2014. – № 2 (57). – С. 90–94.
23. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence / M. P. Rochester, A. M. Kane, S. A. Linnebur et al. // *Ther. Adv. Drug Saf.* – 2018. – Vol. 9 (6). – P. 297–308. <https://doi.org/10.1177/2042098618772979>
24. Batchvarov, V. N. The brugada syndrome – diagnosis, clinical implications and risk stratification / V. N. Batchvarov // *Eur. Cardiol.* – 2014. – Vol. 9 (2). – P. 82–87. <https://doi.org/10.15420/ecr.2014.9.2.82>
25. Hawton, K. Toxicity of antidepressants: Rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose / K. Hawton, H. Bergen, S. Simkin // *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science.* – 2010. – Vol. 196 (5). – P. 354–358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070219>
26. Sheridan, D. Suicidal bupropion ingestions in adolescents: increased morbidity compared with other antidepressants / D. Sheridan, A. Lin, B. Z. Horowitz // *Clin. Toxicol. (Phila).* – 2018. – Vol. 56 (5). – P. 360–364.
27. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64 : cohort study using a primary care database / C. Coupland, T. Hill, R. Morriss et al. // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. 517–530. <https://doi.org/10.1136/bmj.h517>
28. White, N. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type / N. White, T. Litovitz, C. Clancy // *J. Med. Toxicol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 238–250. <https://doi.org/10.1007/BF03161207>
29. Баун, Б. Т. Сравнение эффективности антидепрессантов по их влиянию на когнитивные нарушения у больных с большим депрессивным расстройством / Б. Т. Баун, М. Бриньон, К. Г. Ларсен // *Социальная и клин. психиатрия.* – 2018. – № 2. – С. 45–49.
30. Li, W. From heartbreak to left bundle branch block : a case of amitriptyline overdose / W. Li, J. Lamichhane // *Am. J. of Therapeutics.* – 2017. – Vol. 24. – P. 621–623. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000614>
31. Kiberd, M. B. Lipid therapy for the treatment of a refractory amitriptyline overdose / M. B. Kiberd, S. F. Minor // *CJEM.* – 2012. – Vol. 14. – P. 193. <https://doi.org/10.2310/8000.2011.110486>
32. Побічні ефекти амітриптиліну. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/drug/amitriptyline-hydrochloride/side-effects/>
33. Випадки суїциду нортриптиліном. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <http://patientsville.com/nortriptyline/completed-suicide.htm>
34. Побічні ефекти іміпраміну гідрохлориду. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/drug/imipramine-hydrochloride/side-effects/>
35. Випадки суїциду іміпраміном. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <http://patientsville.com/imipramine/completed-suicide.htm#XcBvgK9wnIU>
36. Побічні ефекти дезипраміну. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/drug/desipramine-hydrochloride/side-effects/>
37. Випадки суїциду дезипраміном. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <http://patientsville.com/desipramine/completed-suicide.htm#XcBw0a9wnIU>

38. Випадки суїциду амоксапіном. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <http://patientsville.com/amoxapine/completed-suicide.htm>
39. Побічні ефекти мапротиліну. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <http://patientsville.com/maprotiline/#.XcB0xa9wnIU>
40. Випадки суїциду міртазапіном. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <http://patientsville.com/mirtazapine/completed-suicide.htm#.XcB2Sa9wnIU>
41. Циприани, А. Сравнительная эффективность и переносимость 21 антидепрессанта, применяемого для купирующей терапии большого депрессивного расстройства у взрослых : систематический обзор и сетевой мета-анализ / А. Циприани, Т. А. Фурукама, Дж. Саланти // Социальная и клин. психиатрия. – 2018. – № 4. – С. 61–69.
42. Медведев, В. Э. Возможность комбинированной терапии депрессий мелатонинэргическими и трициклическими антидепрессантами / В. Э. Медведев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – № 1. – С. 53–56.
43. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly / W. V. Vieweg, M. A. Wood, A. Fernandez et al. // *Drugs Aging*. – 2009. – Vol. 26 (12). – P. 997–1012.
44. Побічні ефекти триавілу. [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу : <https://www.ehealthme.com/drug/triavil-2-25/side-effects/>
45. Собенников, В. С. Комбинированное лечение вальдоксаном и амитриптилином терапевтически резистентной соматизированной депрессии / В. С. Собенников, М. Л. Прокопьева // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – № 2. – С. 20–24.
46. Экспериментальная и клиническая фармакокинетика флуоксетина и амитриптилина: сравнительный анализ и возможные методы экстраполяции / С. Н. Кондратенко, М. И. Савельева, В. Г. Кукес и др. // Бюлл. эксперимент. биол. и медицины. – 2019. – № 3. – С. 330–337.
47. Mao, Y. M. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment : benefit or risk / Y. M. Mao, M. D. Zhang // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2015. – Vol. 16. – P. 701–713. <https://doi.org/10.2147/NDT.S62266>
48. Zink, M. Polypharmacy in schizophrenia / M. Zink, S. Englisch, A. Meyer-Lindenberg // *Curr. Opin. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 23 (2). – P. 103–111. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283366427>
49. Зотов, П. Б. Преднамеренные отравления с суицидальной целью: характеристика контингента отделения токсикологии / П. Б. Зотов, Е. В. Родяшин, А. Б. Приленский // Суицидол. – 2017. – № 4 (29). – С. 98–106.

REFERENCES

1. Chekman, Y. S., Belenichev, Y. F., Gorchakova, N. A., Bukhtyarova, N. V., Nagornaia E. A. (2018). *Ostrye otravleniia lekarstvennymi preparatami : diagnostika, mery neotlozhnoi terapii*. Kyiv, Zaporizhia, 100.
2. Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Torniaainen, M., Alexanderson, K., & Tanskanen, A. (2016). Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *American Journal of Psychiatry*, 173 (6), 600–606. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050618>
3. Nedashkivskii, S. M., Galushko, O. A. (2016). *Ostrye i neotlozhnye sostoiianiia v praktike vracha*, 5, 20–28.
4. *Shcho vidomo pro efektyvnist ta bezpeku likarskykh zasobiv v Ukraini?* (2018). Available at : <https://www.apteka.ua/article/472756>
5. Chekman, I. S., Gorchakova, N. O., Kazak, L. I. (2011). *Farmakologiya*. Vinnytsia, Nova knyha, 784.
6. Stroup, T. S., & Gray, N. (2018). Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*, 17 (3), 341–356. <https://doi.org/10.1002/wps.20567>
7. Desmarais, J. E., Beauclair, L., Annable, L. (2014). Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*, 4, 257–267. <https://doi.org/10.1177/2045125314553611>
8. Newcomer, J. W., Weiden, P. J., Buchanan, R. W. (2013). Switching antipsychotic medications to reduce adverse event burden in schizophrenia: establishing evidence-based practice. *J Clin Psychiatry*, 74, 1108–1120. <https://doi.org/10.4088/JCP.12028ah1>
9. Gardner, D. M., Abidi, S., Ursuliak, Z. (2015). Incidence of oculogyric crisis and long-term outcomes with second-generation antipsychotics in a first-episode psychosis program. *J Clin Psychopharmacol*, 35, 715–718. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000411>
10. Taylor, J., Anderson, W. S., Brandt, J. (2016). Neuropsychiatric complications of Parkinson disease treatments: importance of multidisciplinary care. *Am J Geriatr Psychiatry*, 24, 1171–1180. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.017>
11. Juncal-Ruiz, M., Ramirez-Bonilla, M., Gomez-Arnau, J., Ortiz-Garcia de la Foz, V., Suarez-Pinilla, P., Martinez-Garcia, O., Neergaard, K. D., Tabares-Seisdedos, R., Crespo-Facorro, B. (2017). Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology*, 234, 2563–2570. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4646-1>
12. Carbon, M., Hsieh, C. H., Kane, J. M., Correll, C. U. (2017). Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 78, 264–278. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10832>
13. *Pobichni efekty preparativ*. (2019). Available at: <https://www.ehealthme.com/>
14. *Pobichni efekty preparativ*. (2019). Available at: <http://patientsville.com/>
15. *Pobichni efekty per fenazynu*. (2019). Available at: <https://www.ehealthme.com/drug/perphenazine/side-effects/>
16. *Vypadky peredozuvannia perfenazynom z amitriptylinom*. (2019). Available at: <https://www.ehealthme.com/condition/amitriptyline-and-perphenazine-overdose/>
17. Merzlikin, S. I., Kucher, T. V., Stepanenko, V. I., Pogoyan, O. G. (2019). *Ukrayins'kyj biofarmacevtychnyj zhurnal*, 2 (59), 14–20. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.214>
18. *Vypadky suitsydiv prochlorperazynom*. (2019). Available at: <http://patientsville.com/prochlorperazine/completed-suicide.htm>.
19. *Pobichni efekty prolixysynu*. (2019). Available at: <https://www.ehealthme.com/drug/prolixin/side-effects/>
20. *Pobichni efekty Melarylu*. (2019). Available at: <https://www.ehealthme.com/drug/mellaril/>
21. Kovalenko, V. N. (Ed.). (2015). *Kompendium 2015 – lekarstvennye preparaty*. Kyiv: Morion, 2448.
22. Drogovoz, S. M., Lukianchuk, V. D., Sheiman, B. S. (2014). *Medicina neotlozhnykh sostoianii*, 2 (57), 90–94.
23. Rochester, M. P., Kane, A. M., Linnebur, S. A., Fixen, D. R. (2018). Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*, 9 (6), 297–308. <https://doi.org/10.1177/2042098618772979>
24. Batchvarov, V. N. (2014). The brugada syndrome – diagnosis, clinical implications and risk stratification. *Eur Cardiol* 9 (2), 82–87. <https://doi.org/10.15420/ecr.2014.9.2.82>
25. Hawton, K., Bergen, H., Simkin, S., Cooper, J., Waters, K., Gunnell, D., Kapur, N. (2010). Toxicity of antidepressants: Rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 196 (5), 354–358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070219>
26. Sheridan, D., Lin, A., Horowitz, B. Z. (2018). Suicidal bupropion ingestions in adolescents: increased morbidity compared with other antidepressants. *Clin Toxicol (Phila)*, 56 (5), 360–364.
27. Coupland, C., Hill, T., Morriss, R., Arthur, A., Moore, M., Hippisley-Cox, J. (2015). Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ*, 350, 517–530. <https://doi.org/10.1136/bmj.h517>
28. White, N., Litovitz, T., Clancy, C. (2008). Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol*, 4, 238–250. <https://doi.org/10.1007/BF03161207>
29. Baun, B. T., Brinon, M., Larsen, K. G. (2018). *Sotcialnaia i klinicheskaia psikiatritia*, 2, 45–49.
30. Li, W., Lamichhane, J. (2017). From heartbreak to left bundle branch block: a case of amitriptyline overdose. *American Journal of Therapeutics*, 24, 621–623. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000614>

31. Kiberd, M. B., Minor, S. F. (2012). Lipid therapy for the treatment of a refractory amitriptyline overdose. *CJEM*, 14, 193. <https://doi.org/10.2310/8000.2011.110486>
32. *Pobichni efekty amitriptylinu*. (2019). Available at: <https://www.ehealthme.com/drug/amitriptyline-hydrochloride/side-effects/>
33. *Vypadky suitsydu nortryptylinom*. (2019). Available at: <http://patientsville.com/nortriptyline/completed-suicide.htm>
34. *Pobichni efekty imipraminu hidro khlorydu*. (2019). Available at: <https://www.ehealthme.com/drug/imipramine-hydrochloride/side-effects/>
35. *Vypadky suitsydu imipraminom*. (2019). Available at: <http://patientsville.com/imipramine/completed-suicide.htm#XcBvgK9wnIU>
36. *Pobichni efekty dezypraminu*. (2019). Available at: <https://www.ehealthme.com/drug/desipramine-hydrochloride/side-effects/>
37. *Vypadky suitsydu dezypraminom*. (2019). Available at: <http://patientsville.com/desipramine/completed-suicide.htm#XcBw0a9wnIU>
38. *Vypadky suitsydu amoksapinom*. (2019). Available at: <http://patientsville.com/amoxapine/completed-suicide.htm>
39. *Pobichni efekty maprotylinu*. (2019). Available at: <http://patientsville.com/maprotiline/#XcB0xa9wnIU>
40. *Vypadky suitsydu mirtazapinom*. (2019). Available at: <http://patientsville.com/mirtazapine/completed-suicide.htm#XcB2Sa9wnIU>
41. Тсиприани, А. Furukama, Т. А., Salanti, Dzh. (2018). *Sotcialnaia i klinicheskaia psikhiaitriia*, 4, 61–69.
42. Medvedev, V. E. (2012). *Psikhiaitriia i psikhofarmakoterapiia*, 1, 53–56.
43. Vieweg, W. V., Wood, M. A., Fernandez, A., Beatty-Brooks, M., Hasnain, M., Pandurangi, A. K. (2009). Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs Aging*, 26(12), 997–1012.
44. *Pobichni efekty tryavilu*. (2019). Available at: <https://www.ehealthme.com/drug/triavil-2-25/side-effects/>
45. Sobennikov, V. S. (2013). *Zhurnal nevrologii i psikhiaitrii im. S. S. Korsakova*, 2, 20–24.
46. Kondratenko, S. N., Saveleva, M. I., Kukes, V. G., Shikh, E. V., Gneushev, E. T. (2019). *Biulleten eksperimentalnoi biologii i meditsyny*, 3, 330–337.
47. Mao, Y. M., Zhang, M. D. (2015). Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 16, 701–713. <https://doi.org/10.2147/NDT.S62266>
48. Zink, M., Englisch, S., Meyer-Lindenberg, A. (2010). Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 23 (2), 103–111. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283366427>
49. Zotov, P. B., Prilenskii, A. B. (2017). *Suitcidologiya*, 4(29), 98–106.

Відомості про авторів:

Мерзликін С. І, доктор фармацевт. наук, професор кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: merzlikinerg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Кучер Т. В, канд. фармацевт. наук, асистентка кафедри фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. E-mail: kucher_tv@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-5590>

Степаненко В. І, канд. фармацевт. наук, доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: volstep58@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1381-8015>

Погосян О. Г., канд. фармацевт. наук, доцентка кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: olenapogosyan64@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-1445>

Information about authors:

Merzlikin S., Doctor of Pharmacy, Professor of the Department of Drug and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy.

E-mail: merzlikinerg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Kucher T., PhD in Pharmacy, Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

E-mail: kucher_tv@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-5590>

Stepanenko V., PhD in Pharmacy, Associate Professor of the Department of Drug and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy.

E-mail: volstep58@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1381-8015>

Pogosyan O., PhD in Pharmacy, Associate Professor of the Department of Drug and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy.

E-mail: olenapogosyan64@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-1445>

Сведения об авторах:

Мерзликін С. І, доктор фармацевт. наук, профессор кафедры лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: merzlikinerg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Кучер Т. В, канд. фармацевт. наук, ассистент кафедры фармацевтической химии, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского. E-mail: kucher_tv@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-5590>

Степаненко В. И., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры лекарственной и аналитической токсикологии,

Национальный фармацевтический университет. E-mail: volstep58@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1381-8015>

Погосян О. Г., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: olenapogosyan64@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-1445>

Надійшла до редакції 14.01.2020 р.