

Риск удлинения интервала QT при антипсихотической терапии

А. В. Кидяева^{1,2}, Р. Ф. Насырова^{1,2,3}

- ¹ Институт персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия
² СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия
³ Кафедра психиатрии, медицинской психологии и наркологии и курсом ПДО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, Алтайский край, Россия

РЕЗЮМЕ

Удлинение интервала QT является одной из наиболее значимых нежелательных реакций, ассоциированных с применением антипсихотиков, в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Цель исследования – определить риск удлинения интервала QT при антипсихотической терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ 1000 случаев госпитализаций пациентов с диагнозом расстройства шизофренического спектра (F20-F29), проходивших стационарное лечение в период с 01.01.2022 по 31.12.2024. Удлинение интервала QTc определялось как разница ≥ 30 мс между величинами интервала QTc базовой и повторной электрокардиограмм.

Результаты. Удлинение интервала QTc зарегистрировано в 17,7% случаев монотерапии и в 25,3% случаев политерапии (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,063–2,348). Доза АП при монотерапии была ниже дозы АП при политерапии ($p < 0,001$). Политерапия чаще применялась у мужчин (84%), чем у женщин (16%). При монотерапии разница между группами QTc по полу ($p = 0,691$), возрасту ($p = 0,960$), дозе АП ($p = 0,369$) не обнаружена. Наиболее часто удлинение интервала QTc наблюдалось при лечении клозапином как при моно- (32,8%, в том числе 6,1% ≥ 60 мс), так и при политерапии (30,5%, в том числе 2,8% ≥ 60 мс). Лurasidone и trifluoperazine не обнаружили влияния на интервал QTc при монотерапии.

Обсуждение. Повышенный риск удлинения интервала QTc при политерапии может быть обусловлен увеличением совокупной дозы АП, назначением в качестве вспомогательной терапии АП с высоким риском удлинения интервала QTc, аугментацией клозапина другими антипсихотиками. Полученные нами результаты отличаются от информации в международной базе данных CredibleMeds®, что может быть обусловлено генетическими различиями в популяциях разных регионов.

Заключение. Рекомендуется проводить базовую ЭКГ до назначения антипсихотика, регулярный мониторинг ЭКГ в течение терапии, корректировать лечение в случае удлинения интервала QTc ≥ 30 мс. Особого внимания требуют пациенты, принимающие клозапин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотик, удлинение интервала QT, расстройство шизофренического спектра, клозапин, политерапия, ЭКГ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk of QT prolongation with antipsychotic therapy

A. V. Kidyayeva^{1,2}, R. F. Nasyrova^{1,2,3}

- ¹ Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia
² St. Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicholas, St. Petersburg, Russia
³ Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Postgraduate Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

SUMMARY

QT prolongation is one of the most significant adverse reactions associated with the use of antipsychotics due to the high risk of life-threatening ventricular arrhythmias.

The aim of the study was to determine the risk of QT prolongation during antipsychotic therapy.

Materials and methods. An analysis of 1000 cases of hospitalization of patients diagnosed with schizophrenia spectrum disorder (F20-F29) who underwent inpatient treatment in the period from 01/01/2022 to 12/31/2024 was conducted. QTc interval prolongation was defined as a difference of ≥ 30 ms between the QTc interval values of the baseline and repeat electrocardiograms.

Results. QTc interval prolongation was registered in 17.7% of cases of monotherapy and in 25.3% of cases of polytherapy (OR 1.58; 95% CI 1.063–2.348). The AP dose in monotherapy was lower than the AP dose in polytherapy ($p < 0.001$). Polytherapy was used more often in men (84%) than in women (16%). In monotherapy, no difference was found between QTc groups by gender ($p = 0.691$), age ($p = 0.960$), or AP dose ($p = 0.369$). QTc interval prolongation was most frequently observed during clozapine treatment, both in mono- (32.8%, including 6.1% ≥ 60 ms) and polytherapy (30.5%, including 2.8% ≥ 60 ms). Lurasidone and trifluoperazine had no effect on the QTc interval in monotherapy.

Discussion. The increased risk of prolongation of the QTc interval during polytherapy may be due to an increase in the total dose of AP, the appointment of AP with a high risk of prolongation of the QTc interval as adjuvant therapy, augmentation of clozapine with other antipsychotics. Our results differ from the information in the international CredibleMeds® database, which may be due to genetic differences in the populations of different regions.

Conclusion. It is recommended to conduct a baseline ECG before prescribing an antipsychotic, regular ECG monitoring during therapy, and adjust treatment in case of prolongation of the QTc interval ≥ 30 ms. Particular attention is required for patients taking clozapine.

KEYWORDS: antipsychotic, prolongation of the QT interval, schizophrenia spectrum disorder, clozapine, polytherapy; ECG.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

Актуальность

Антипсихотики (АП) незаменимы для лечения большинства психотических расстройств [1]. Поскольку терапия хронических психотических расстройств продолжается

длительное время, чаще всего в течение всей жизни пациента, психиатр должен оценивать не только эффективность, но и безопасность психофармакотерапии [2].

Продолжительность жизни пациентов с хроническими психотическими расстройствами ниже, чем в общей популяции. Наиболее частой причиной естественной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания [3]. Среди пациентов с хроническими психотическими расстройствами наблюдаются необъяснимые случаи внезапной сердечной смерти (ВСС), частота которой варьирует от 2,8 до 52 %, причинами которой, вероятно, являются аритмии [4]. Предиктором развития желудочковых аритмий, приводящих к ВСС, в частности желудочковой тахикардии типа «пируэт» (Torsade de Pointes, TdP), является удлинение интервала QTc [5]. Частота встречаемости его у пациентов, принимающих АП, достигает 8 %, вдвое превышая среднепопуляционную [6]. Удлинение интервала QTc <5 мс, как правило, не считается проаритмическим, а удлинение на ≥20 мс рассматривается как определенный фактор риска развития аритмии [7]. Прием АП может вызывать удлинение интервала QTc, вероятно, за счет ингибирования быстрого калиевого тока замедленного выпрямления (IKr), обусловленного блокадой калиевых каналов hERG (Kv11.1) [8].

По результатам проведенного анализа данных [8], большинство АП первого поколения дозозависимо удлиняют интервал QTc, наибольший риск наблюдается при применении тиоридазина, левомепромазина и хлорпромазина. Для АП второго и третьего поколений в меньшей степени характерна связь между выраженностью удлинения интервала QTc и концентрацией АП в сыворотке. В наибольшей степени удлиняют интервал QTc и повышают риск развития TdP сертиндол и зипрасидон. Не обнаружено удлинение интервала QTc при приеме луразидона. Сведений о развитии кардиотоксических нежелательных реакций при приеме брекспипразола и карипразина нами не обнаружено [8].

Цель и задачи

Определить риск удлинения интервала QT при антипсихотической терапии с помощью анализа случаев госпитализаций пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

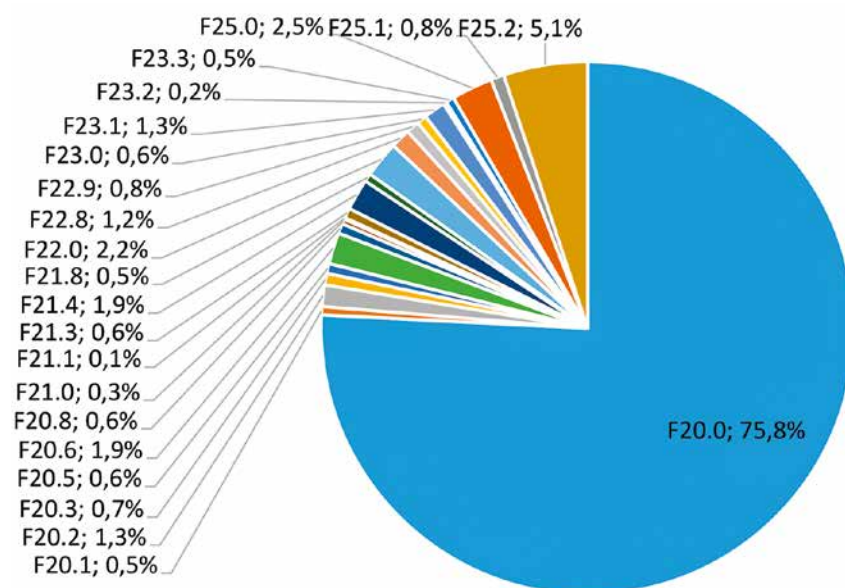


Рисунок 1. Диагнозы пациентов исследуемой группы

Материалы и методы

Из 7366 пациентов, госпитализированных в психиатрический стационар в период с 01.01.2022 по 31.12.2024, было отобрано 3415 пациентов с установленным диагнозом расстройства шизофренического спектра (РШС) (F20-F29, МКБ-10). В соответствии с целью и задачами исследования из них выбраны для анализа 1000 пациентов, которым проведена запись электрокардиограммы (ЭКГ) минимум дважды: до начала (базовая) и в течение АП-терапии (повторная).

Коррекция по ЧСС длительности интервала QT проводилась с помощью формулы Фредерика (QTcF) [9]. В соответствии с международными рекомендациями удлинение интервала QTc определялось как разница ≥30 мс между длительностью интервала QTcF повторной и базовой ЭКГ [10, 11]. В зависимости от величины удлинения интервала QTc пациенты были разделены на группы QTc: 1 – удлинение интервала QTc отсутствует или составляет < 30 мс; 2 – удлинение интервала QTc ≥30 мс, но <60 мс; 3 – удлинение интервала QTc ≥60 мс.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи свободного программного обеспечения Jamovi (Version 2.3). Распределение оценивалось с помощью критерия Шапиро – Уилка. Центральные тенденции представляли в виде среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы и интерквартильных размахов в виде M±SD (Me; 25%; 75%). Категориальные и ранговые переменные были представлены как количество случаев – абсолютное число (n) и удельный вес – относительное число (%). Для оценки межгрупповых различий в несвязанных выборках на основании характера распределения выборки использовали параметрический критерий t Стьюдента или непараметрический критерий U Манна – Уитни. Для оценки связи номинальных переменных применяли χ^2 Пирсона. Значимость моделей оценивалась на основании критериев F Фишера и rho Спирмена. Уровень критической значимости p, при котором отвергалась нулевая гипотеза, был равен 0,05.

Результаты

Количество пациентов с РШС составило 3415 (46,4 % всех поступивших в психиатрический стационар). Среди них базовая ЭКГ проведена 3404 пациентам (99,7 % всех поступивших в стационар пациентов с РШС), повторная ЭКГ – 1274 пациентам (37,3 %). Были проанализированы случаи госпитализаций 1000 пациентов с РШС: 549 мужчин возрастом от 18 до 82 лет, 42,1±13,2 (Me; Q₁; Q₃: 40; 32; 51) и 451 женщина возрастом от 20 до 90 лет, 52,0±15,0 (Me; Q₁; Q₃: 52; 40,5; 63,5). Большинству пациентов (75,8 %) установлен диагноз «шизофрения параноидная» (F20.0, МКБ-10), распространенность других диагнозов представлена на рисунке 1.

Таблица 1
Распределение пациентов по количеству одновременно принимаемых антипсихотиков

	Количество пациентов (n; %)	Пол	Количество пациентов (n; %)
Монотерапия	838 (83,8)	Мужчины	413 (49,3)
		Женщины	425 (50,7)
Политерапия	162 (16,2)	Мужчины	136 (84,0)
		Женщины	26 (16,0)

Монотерапия (прием 1 АП) применялась у 838 пациентов, политерапия (одновременный прием 2 АП) – у 162 (табл. 1). Прием 3 и более АП не зафиксирован. Дозы АП не превышали рекомендованные инструкциями по применению.

Удлинение интервала QTc зарегистрировано в 17,7% случаев монотерапии и в 25,3% случаев политерапии (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,063–2,348).

При монотерапии удлинение интервала QTc ≥ 30 мс, но < 60 мс зафиксировано у 121 пациента (14,4%), ≥ 60 мс – у 27 пациентов (3,2%). Статистически значимая разница по полу между группами QTc нами не обнаружена (χ^2 0,740; $p=0,691$) (табл. 2).

Также не обнаружена значимая разница в возрасте между группами QTc при монотерапии (F 0,0407; $p=0,960$) (табл. 3).

В таблице 4 представлена частота удлинения интервала QTc зависимости от принимаемого АП.

Из анализа частоты удлинения интервала QTc при монотерапии были исключены АП с крайне маленькой выборкой ($< 1\%$): амисульприд, брекспипразол, перициазин, сертиндол, сульпирид, тиаприд, флупентиксол. Частота удлинения интервала QTcF в зависимости от принимаемого АП в режиме монотерапии представлена на рисунке 2. Чаще всего удлинение интервала QTc наблюдалось при лечении клозапином. Луразидон и трифлуоперазин при монотерапии не обнаружили влияния на интервал QTcF.

Дозы АП были переведены в оланзапиновый эквивалент в соответствии с последними рекомендациями [12, 13]. Доза АП при монотерапии составляла 11,6 (Me 9,8; SD 7,98; SE 0,276; $Q_1=5,96$; $Q_3=15$) и была значимо ниже дозы АП при политерапии – 21,8 (Me 17,7; SD 13,3; SE 1,05; $Q_1=13,8$; $Q_3=26,2$) (F 175; $p<0,001$). Дозы АП снижались с увеличением возраста как в группе монотерапии ($\rho(\text{rho}) -0,132$; $p<0,001$), так и в группе политерапии

Таблица 2
Распределение групп QTc по полу при монотерапии

Группа QTc	Пол	Количество (n; %)
1	Мужчины	336 (40,1)
	Женщины	354 (42,2)
2	Мужчины	64 (7,6)
	Женщины	57 (6,8)
3	Мужчины	13 (1,6)
	Женщины	14 (1,7)

Примечание: 1-я группа QTc – удлинение интервала QTc отсутствует или < 30 мс; 2-я группа QTc – удлинение интервала QTc ≥ 30 мс, но < 60 мс; 3-я группа QTc – удлинение интервала QTc ≥ 60 мс.

Таблица 3
Распределение групп QTc по возрасту при монотерапии

Группа QTc	Средний возраст	SD	SE
1	47,4	15,5	0,590
2	47,0	15,2	1,381
3	47,0	14,5	2,799

Примечание: 1-я группа QTc – удлинение интервала QTc отсутствует или < 30 мс; 2-я группа QTc – удлинение интервала QTc ≥ 30 мс, но < 60 мс; 3-я группа QTc – удлинение интервала QTc ≥ 60 мс.

Таблица 4
Распределение групп QTc по антипсихотикам при монотерапии

Антипсихотик		Количество пациентов (n)	Количество пациентов (n; %)	Группа QTc	Количество пациентов (n; %)
Амисульприд		1	1 (0,1)	1	1 (0,1)
				2	0
				3	0
Арипипразол		36	36 (4,3)	1	32 (3,8)
				2	3 (0,4)
				3	1 (0,1)
Брексипразол		4	4 (0,5)	1	2 (0,2)
				2	1 (0,1)
				3	1 (0,1%)
Галоперидол	Галоперидол (пероральная форма)	57	68 (8,2)	1	62 (7,4%)
	Галоперидол деканоат	11		2	3 (0,4)
				3	3 (0,4)
Зипрасидон		10	10 (1,2)	1	8 (1,0)
				2	2 (0,2)
				3	0
Зуклопентиксол	Зуклопентиксол (пероральная форма)	14	34 (4,0)	1	31 (3,6)
	Зуклопентиксол деканоат	19		2	2 (0,2)
	Зуклопентиксол ацетат	1		3	1 (0,1)
Карипразин		32	32 (3,8)	1	25 (3,0)
				2	7 (0,8)
				3	0
Кветиапин		78	78 (9,3)	1	63 (7,5)
				2	11 (1,3)
				3	4 (0,5)
Клозапин		131	131 (15,6)	1	88 (10,5)
				2	35 (4,2)
				3	8 (1,0%)

Продолжение таблицы 4

Левомепромазин		6	6 (0,7)	1	4 (0,5)
				2	2 (0,2)
				3	0
Луразидон		16	16 (1,9)	1	16 (1,9)
				2	0
				3	0
Оланзапин		156	156 (18,6)	1	128 (15,3)
				2	21 (2,5)
				3	7 (0,8%)
Палиперидон	Палиперидон (пероральная форма)	48	71 (8,5)	1	62 (7,3)
	Палиперидона пальмитат	23		2	8 (0,9)
				3	1 (0,1)
Перициазин		8	8 (1,0)	1	6 (0,7)
				2	2 (0,2)
				3	0
Рisperидон	Рisperидон (пероральная форма)	127	141 (16,8)	1	120 (14,4)
	Рisperидон (пролонгированного высвобождения)	14		2	20 (2,4)
				3	1 (0,1)
Сульпирид		3	3 (0,4)	1	2 (0,2)
				2	1 (0,1)
				3	0
Тиаприд		1	1 (0,1)	1	1 (0,1)
				2	0
				3	0
Трифлуоперазин		12	12 (1,4)	1	12 (1,4)
				2	0
				3	0
Хлорпромазин		14	14 (1,7)	1	13 (1,6)
				2	1 (0,1)
				3	0
Хлорпротиксен		16	16 (1,9)	1	14 (1,7)
				2	2 (0,2)
				3	0

Примечание: 1-я группа QTc – удлинение интервала QTc отсутствует или <30 мс; 2-я группа QTc – удлинение интервала QTc ≥30 мс, но <60 мс; 3-я группа QTc – удлинение интервала QTc ≥60 мс.

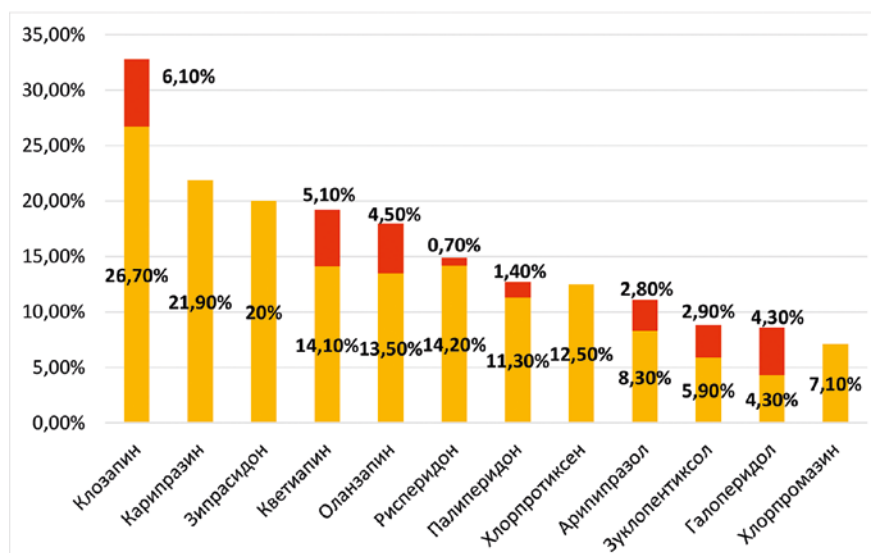


Рисунок 2. Частота удлинения интервала QTcF в зависимости от принимаемого АП при монотерапии

Примечание: желтая зона – удлинение интервала QTc ≥30 мс, но <60 мс; красная зона – удлинение интервала QTc ≥60 мс.

($p(\rho) - 0,154$; $p = 0,05$). Статистически значимая разница между группами QTc по дозе АП при монотерапии не обнаружена ($F 0,997$; $p = 0,369$) (табл. 5).

Используемые при политерапии комбинации АП и случаи удлинения интервала QTc при их приеме представлены в таблице 6.

Обсуждение

Согласно результатам исследования, в психиатрическом стационаре для лечения РШС в большинстве случаев используется монотерапия АП. Для нее наиболее часто назначают АП второго поколения подгруппы мультирецепторных блокаторов [14]: оланзапин, клозапин, кветиапин (18,6, 15,6, 9,3 % соответственно) и селективный антагонист дофаминовых D2- и 5-HT2A-рецепторов рisperидон и его метаболит палиперидон (16,8, 8,5 % соответственно).

В нашем исследовании пол, возраст и доза АП при монотерапии не обнаружили себя как факторы риска развития удлинения интервала QTc. Возможно, определенную роль сыграло снижение дозы АП при повышении возраста пациента. Однако такой результат позволяет предположить, что наибольшее значение в развитии удлинения интервала QTc имеют особенности влияния конкретного АП на кардиомиоциты.

Наиболее опасным АП в плане удлинения интервала QTc в нашем исследовании оказался клозапин как при моно- (32,8 % случаев удлинения QTcF, в том числе 6,1 % ≥60 мс), так и при политерапии (30,5 %, в том числе 2,8 % ≥60 мс), значимо превышая риск удлинения интервала QTc при терапии другими АП, в том числе первого поколения. Зарубежные исследования показали высокий риск удлинения интервала QTc и развития TdP при приеме клозапина [6, 15, 16]. Помимо ингибирования калиевых каналов hERG (Kv11.1), клозапин может повышать чувствительность кардиомиоцитов к эффекту удлинения интервала QTc других одновременно принимаемых с ним АП [17]. Однако, несмотря на потенциально летальную кардиотоксичность, ассоциированную с приемом клозапина, в клинических

Таблица 5

Распределение групп QTc по дозе антипсихотика при монотерапии

Группа QTc	Средняя доза в ОЭ	SD	SE
1	11,6	8,12	0,309
2	11,1	7,2	0,655
3	13,5	7,79	1,500

Примечание: ОЭ – оланзапиновый эквивалент; 1-я группа QTc – удлинение интервала QTc отсутствует или <30 мс; 2-я группа QTc – удлинение интервала QTc ≥30 мс, но <60 мс; 3-я группа QTc – удлинение интервала QTc ≥60 мс.

рекомендациях и инструкциях по применению АП отсутствуют четкие указания по мониторингу ЭКГ на предмет изменений, которые могли бы предвещать развитие жизнеугрожающих аритмий [17]. В России косвенный мониторинг ЭКГ ранее осуществлялся благодаря Стандарту специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе, с резистентностью, интолерантностью к терапии, утвержденному приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. N1233н, согласно которому регистрация, расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ проводились каждые 20 дней [18]. Однако приказом Минздрава России от 30 июля 2024 г. N397н настоящий документ признан утратившим силу с 13 сентября 2024 г. [19].

Удлинение интервала QTc не зафиксировано при монотерапии луразидоном и трифлуоперазином, однако выборки пациентов, принимавших эти АП, были малы (1,6 и 1,2% соответственно).

Политерапия чаще применялась у мужчин (84%), чем у женщин (16%). Согласно результатам исследования, политерапия значительно увеличивает риск удлинения интервала QTc. Это может быть обусловлено увеличением при политерапии совокупной дозы АП, назначением в качестве вспомогательной терапии АП первого поколения с преимущественно седативным действием [14] с высоким риском удлинения интервала QTc, таких как хлорпромазин, хлорпротиксен, левомепромазин, а также аугментация клозапина другими АП. Ранее проведенные исследования показали высокий риск удлинения интервала QTc и развития TdP при приеме клозапина в режиме политерапии [20]. В настоящее время существует недостаточно данных о потенциальных эффектах политерапии АП на величину интервала QTc. Этот вопрос особенно актуален в свете широкого использования политерапии при РШС [21]. Большинство исследователей считают, что политерапия связана с повышенным риском удлинения интервала QTc в связи с более высокими дозами АП [22] и их аддитивным эффектом на ионные каналы кардиомиоцитов. Тем не менее, по результатам некоторых исследований, политерапия не была связана с повышенным риском удлинения интервала QTc [15], возможно, потому, что в этих случаях не достигались максимальные суточные дозы АП [15].

Полученные нами результаты отличаются от классификации АП в базе данных CredibleMeds® – постоянно обновляемом некоммерческом ресурсе, разработанном специалистами Аризонского университета для безопасного использования лекарственных средств [23]. Это может быть обусловлено генетическими различиями в популяциях разных регионов, обуславливающими различия в фармакокинетике и фармакодинамике АП. В связи с этим важное значение

для прогнозирования безопасности АП-терапии приобретает поиск индивидуальных предикторов развития нежелательных реакций [24], в том числе получаемых посредством фармакогенетического тестирования [25–27].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, ряд АП не могли быть учтены в анализе в связи с крайне малыми выборками, вплоть до единичных случаев приема. Во-вторых, дизайн исследования не предполагал учет сопутствующей острой и хронической соматической патологии пациентов. В-третьих, в исследовании проводился анализ только антипсихотической терапии без учета межлекарственных взаимодействий с другими препаратами.

Выводы

Для снижения риска развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС у пациентов с хроническими психическими расстройствами рекомендуется проводить базовую ЭКГ до назначения АП, повторную ЭКГ в течение первой недели АП-терапии, при повышении дозы, смене АП и дальнейший регулярный ежемесячный мониторинг ЭКГ с обязательной оценкой изменения интервала QTcF. В случае удлинения интервала

Таблица 6

Комбинации антипсихотиков и удлинение интервала QTc при политерапии

	Хлорпромазин, n (%), n	Левомепромазин, n (%), n	Хлорпротиксен, n (%), n	Клозапин, n (%), n	Кветиапин, n (%), n	Оланзапин, n (%), n	Рisperидон, n (%), n	Карипразин, n (%), n	Арипипразол, n (%), n
Галоперидол, n (%), n	4 (2,5) 1*	2 (1,2) 1*	2 (1,2)	22 (13,6) 7*		1 (0,6)		1 (0,6)	2 (1,2)
Трифлуоперазин, n (%), n				2 (1,2)					
Зуклопентиксол, n (%), n	2 (1,2)		1 (0,6)	13 (8,0) 4*		2 (1,2)			
Рisperидон, n (%), n	1 (0,6)		3 (1,9)	21 (13,0) 9*					
Палиперидон, n (%), n	9 (5,6) 1*	3 (1,9)	5 (3,1)	30 (18,5) 7*			2 (1,2)		
Зипрасидон, n (%), n				2 (1,2) 2*					
Луразидон, n (%), n			1 (0,6) 1*				1 (0,6) 1*		
Арипипразол, n (%), n			4 (2,5)	18 (11,1) 4*	1 (0,6)		2 (1,2)		
Брексипипразол, n (%), n			1 (0,6) 1*						
Карипразин, n (%), n	1 (0,6) 1*		1 (0,6) 1*		1 (0,6)	1 (0,6)			

Примечание: * – количество пациентов с удлинением интервала QTc при указанной комбинации антипсихотиков.

QTcF ≥ 30 мс необходимо принимать комплексные меры коррекции лечения с участием клинического фармаколога, терапевта, кардиолога. Следует избегать назначения пациентам с РПШ более одного антипсихотика в случае достаточной эффективности монотерапии. Особого внимания требуют пациенты, принимающие клозапин, в связи с его неблагоприятным влиянием на кардиомиоциты, что проявляется в высокой частоте удлинения интервала QTc, выявленной в настоящем исследовании. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при назначении клозапина в комбинации с другими АП, избегать использования в качестве аугментации клозапина лекарственных средств, удлиняющих интервал QTc. При политерапии следует контролировать совокупную дозу АП в оланзапиновом эквиваленте, избегая превышения максимальной суммарной дозы. Помощь в подборе наиболее безопасного АП и его дозы также могут оказать результаты фармакогенетического тестирования пациента.

Список литературы / References

- Селиванов Г.Ю. Основы психиатрии. СПб: Санкт-Петербургский университет ГПС МЧС России им. Героя Российской Федерации генерала армии Е.Н. Зиничева, 2023. Selivanov G. Yu. Fundamentals of Psychiatry. SPb: Saint Petersburg University of the State Fire Service of the Ministry of Emergency Situations of Russia named after Hero of the Russian Federation, General of the Army E.N. Zinichev, 2023. (In Russ.). ISBN 978-5-907724-64-8. EDN NASWDU.
- Потанин С.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Мирошниченко И.И. Рекомендации по применению терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотиков для индивидуализации подбора терапии при обострении шизофрении. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2023; 57 (4): 111–119. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-778> Potanin S.S., Morozova M.A., Beniashvili A.G., Burminskiy D.S., Miroshnichenko I.I. Guideline for the use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics to individualize the selection of therapy in the treatment of exacerbation of schizophrenia. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2023; 57 (4): 111–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-778>
- Акимов Е.С., Зиганшина Л.Е., Лоранская И.Д., Качан В.О., Клепикова М.В., Кочетков А.И. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания. М.: Прометей, 2022. Akimov E.S., Ziganshina L.E., Loranskaya I.D., Kachan V.O., Klepikova M.V., Kochetkov A.I. et al. Drug-induced diseases. Moscow: Prometheus, 2022. (In Russ.). EDN: SSCYIA.
- Destere A., Merino D., Lavrut T. et al. Drug-induced cardiac toxicity and adverse drug reactions, a narrative review. Therapies. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.008>
- 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 (5): 62–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
- Friedrich M.E., Winkler D., Konstantinidis A., Huf W., Engel R., Toto S. et al. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013. Int J. Neuropsychopharmacol. 2020; 23 (2): 67–75. <https://doi.org/10.1093/jnp/npz046>
- Iribarren C., Round A.D., Peng J.A., Lu M., Zaroff J.G., Holte T.J. et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled cross-over study. Pharmacoeconomics. 2013; 22 (11): 1222–32. <https://doi.org/10.1002/pds.3479>
- Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsades de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор. Безопасность и риск фармакотерапии. 2024; 12 (4): 380–395. Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Petrova M.M., Shnyder N.A. Antipsychotic-induced QT prolongation and Torsades de Pointes in patients with mental disorders: A review. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2024; 12 (4): 380–395. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410>

Сведения об авторах

Кидяева Алла Викторовна, младший научный сотрудник¹, зав. психиатрическим отделением². SPIN-код: 6713-0375. ORCID: 0009-0006-8999-9296
Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель¹, врач – клинический фармаколог², доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии и курсом ПДО³. SPIN-код: 3799-0099. ORCID: 0000-0003-1874-9434

¹ Институт персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

³ Кафедра психиатрии, медицинской психологии и наркологии и курсом ПДО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул, Алтайский край, Россия

Автор для переписки: Кидяева Алла Викторовна. E-mail: alla.kid@mail.ru

Для цитирования: Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Риск удлинения интервала QT при антипсихотической терапии. Медицинский алфавит. 2025; (21): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-21-39-44>

- Vandenberk B., Vandaal E., Robyns T., Vandenbergh J., Garweg C., Foulon V. et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? J Am Heart Assoc. 2016; 5 (6): e003264. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003264>
- E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. FDA, 2005. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e14-clinical-evaluation-qtqtc-interval-prolongation-and-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-0>
- E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs questions and answers (R3) Guidance for Industry. FDA, 2017. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e14-clinical-evaluation-qtqtc-interval-prolongation-and-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-1>
- Leucht S., Crippa A., Sifakis S., Patel M., Orsini N., Davis J.M. Dose response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. Am J Psychiatry. 2017; <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
- Roth P.H., Heres S., Leucht S. Dose equivalents for second generation long-acting injectable antipsychotics: The minimum effective dose method. Schizophr Res. 2017; [S0920-9964 \(17\): 30444–9. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.033](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.033)
- Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT в психиатрии и неврологии / под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова, Н.А. Шнайдер, М.М. Петровой. СПб.: Издательство ДЕАН, 2024. Drug-induced long QT syndrome in psychiatry and neurology. Edited by R.F. Nasyrova, N.G. Neznanov, N.A. Schneider, M.M. Petrova. St. Petersburg: DEAN Publishing House, 2024. (In Russ.). ISBN 978-5-6051473-9-8
- Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M. et al. QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update. Psychosomatics. 2018; 5 (2): 105–122. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.10.009>
- Lambiose P.D., de Bono J.P., Schilling R.J. et al. British heart rhythm society clinical practice guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2019; 8 (3): 161–165. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3.G1>
- Adeiloye A.O., Abdelmottaleb W., Ahmed M.F., Victoria A.M., Ozbay M.B., Valencia Manrique J.C., Alaameri R., Badero C., Mushyev S. Clozapine-induced myocarditis in a young man with refractory schizophrenia: case report of a rare adverse event and review of the literature. Am J Case Rep. 2022; 23: e936306. <https://doi.org/10.12659/AJCR.936306>
- Приказ N 1233н Минздрава РФ от 20 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при шизофрении, острой (подострой) фазе, с резистентностью, intolerантностью к терапии». Order N 1233n of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 «On approval of the standard of specialized medical care for schizophrenia, acute (subacute) phase, with resistance, intolerance to therapy». [Accessed on March 1, 2025]. Available from: <https://base.garant.ru/70338502/>
- Приказ N 397н Минздрава РФ от 30 июля 2024 года «О признании утратившими силу некоторых приказов и отдельных положений приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации о стандартах медицинской помощи». Order N 1233n of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 30, 2024 «On the recognition of certain orders and individual provisions of orders of the Ministry of Health of the Russian Federation on standards of medical care as invalid». [Accessed on March 1, 2025]. Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202409020020?index=1>
- Aronow W.S., Shamliyan T.A. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders. Ann Transl Med. 2018; 6 (8): 147. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.03.17>
- Luthra S., Duggan L., Agrawal A., Kaur G., Luthra N. Prevalence of high-dose antipsychotic prescribing in schizophrenia: a clinical audit in a regional queensland mental health service. Int J Appl Basic Med Res. 2023; 13 (2): 70–76. https://doi.org/10.4103/ijabmr.ijabmr_504_22
- John A.P., Dragovic M. Antipsychotic polypharmacy is not associated with reduced dose of individual antipsychotics in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2015; 35 (2): 193–195. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000280>
- CredibleMeds® [Accessed on March 1, 2025]. Available from: www.CredibleMeds.org
- Petrova N.N. Modern psychiatry: from theory to practice. Personalized Psychiatry and Neurology. 2024; 4 (4): 11–25. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-4-11-25>
- Otmakhov A.P., Proydina D.S., Kibirova A.Y., Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. The role of pharmacogenetic testing in optimizing antipsychotic therapy. Personalized Psychiatry and Neurology. 2024; 4 (4): 34–42. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-4-34-42>
- Kostyuk G.P., Zakharova N.V., Reznik A.M., Surkova E.I., Ilinsky V.V. Perspectives of the use of pharmacogenetic tests in neurology and psychiatry. Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova. 2019; 119 (9): 131–135. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091131>
- Zhuravlev N.M., Otmakhov A.P., Bartasinskaya A.E. Clinical case of a 36-year-old patient with paranoid schizophrenia and drug-induced QT prolongation. Personalized Psychiatry and Neurology. 2022; 2 (2): 78–83. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-78-83>

Статья поступила / Received 05.03.2025
 Получена после рецензирования / Revised 03.09.2025
 Принята в печать / Accepted 08.09.2025

About authors

Kidyayeva Alla V., junior researcher¹, head of Psychiatric Dept². SPIN code: 6713-0375. ORCID: 0009-0006-8999-9296

Nasyrova Regina F., DM Sci (habil.), chief researcher, scientific director¹, cClinical pharmacologist², associate professor at Dept of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology and the Course of Advanced Medical Studies³. SPIN code: 3799-0099. ORCID: 0000-0003-1874-9434

¹ Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicholas, St. Petersburg, Russian Federation

³ Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Postgraduate Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Corresponding author: Kidyayeva Alla V. E-mail: alla.kid@mail.ru

For citation: Kidyayeva A.V., Nasyrova R.F. Risk of QT prolongation with antipsychotic therapy. Medical alphabet. 2025; (21): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-21-39-44>

