

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 616.895.87:616-036:616.1:616.12-073.7:615.214

Для цитирования: Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Гематологические коэффициенты воспаления как предикторы удлинения интервала QT при терапии клозапином. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 62-69. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-62-69](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-62-69)

Гематологические коэффициенты воспаления как предикторы удлинения интервала QT при терапии клозапином

Кидяева А.В., Насырова Р.Ф.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт персонализированной психиатрии и неврологии
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В соответствии с литературными данными более двух третей пациентов с шизофренией умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Среди средств медикаментозной терапии шизофрении предпочтение отдается антипсихотическим препаратам. Удлинение интервала QT как прогностический маркер фатальных нарушений ритма является одной из наиболее значимых нежелательных реакций, ассоциированных с применением антипсихотиков, в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий. **Цель:** определить наличие взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и удлинением интервала QTc у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин. **Материалы и методы.** В исследование включены 129 стационарных пациентов с установленным диагнозом по МКБ-10: Шизофрения параноидная (F20.0), принимавших терапию клозапином. Удлинение интервала QTc определялось как разница ≥ 30 мс между величинами интервала QTc повторной и базовой электрокардиограмм. **Результаты.** Повышенный риск удлинения интервала QTc был обнаружен со статистически значимой более высокой частотой у женщин (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,163-0,842; $p=0,016$), при увеличении возраста пациентов ($p=0,007$), уровней липопротеинов высокой плотности ($p=0,014$) и тромбоцитов ($p=0,008$), индекса системного иммунного воспаления ($p=0,018$) и при снижении отношения моноцитов к липопротеинам высокой плотности ($p=0,002$). Вместе с тем отсутствовала статистически значимая взаимосвязь между удлинением интервала QTc, количеством одновременно принимаемых антипсихотиков и их совокупной дозой. **Обсуждение.** Помимо ингибирования калиевых каналов hERG (Kv11.1), клозапин может вызывать воспалительные повреждения миокарда и приводить к его необратимому ремоделированию, диагностируемому как миокардит и дилатационная кардиомиопатия. Однако, несмотря на потенциально летальную кардиотоксичность, в клинических рекомендациях и инструкциях по применению клозапина отсутствуют четкие указания по мониторингу электрокардиограммы и оценке возможных предикторов жизнеугрожающих аритмий при приеме этого антипсихотика. **Заключение.** Проведенное нами исследование показало повышение риска удлинения интервала QTc у женщин, с увеличением возраста пациентов, уровней липопротеинов высокой плотности и тромбоцитов, индекса системного иммунного воспаления и снижением моноцитов к липопротеинам высокой плотности.

Ключевые слова: удлинение интервала QT, гематологические коэффициенты воспаления, тромбоцит, липопротеины высокой плотности, шизофрения, клозапин, электрокардиография.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с шизофренией имеют более низкую продолжительность жизни по сравнению с общей популяцией, основной причиной их смерти являются сердечно-сосудистые заболевания [1]. Антипсихотики (АП) играют ключевую роль в лечении шизофрении и используются на протяжении десятилетий [2]. Однако, несмотря на появление новых препаратов, проблема нежелательных реакций по-прежнему остается актуальной [3, 4].

Среди пациентов с хроническими психическими расстройствами наблюдаются необъяснимые случаи внезапной сердечной смерти (ВСС), частота которой варьирует от 2,8% до 52%, и причиной которой, вероятно, являются аритмии [5]. Предиктором развития желудочковых аритмий, приводящих к ВСС, в частности желудочковой тахикардии типа «пируэт» (Torsade de Pointes), является удлинение интервала QTc [6], частота встречаемости которого у пациентов,

принимающих АП, достигает 9,7%, вдвое превышая среднепопуляционную [3, 7]. Удлинение интервала QTc менее 5 мс, как правило, не считается проаритмическим, а удлинение более 20 мс рассматривается как определенный фактор риска развития аритмии [3]. Показано, что фактором риска вторичных кардиомиопатий у мужчин-военнослужащих с эндогенными психическими расстройствами является использование типичных АП, кардиомиопатии формируются на ранних сроках заболевания и характеризуется зависимостью от длительности психофармакотерапии, коморбидностью с патологией печени и поджелудочной железы, наличием анемического синдрома, ростом показателей общего холестерина, триглицеридов, билирубина. Клиническими проявлениями являются повышение ЧСС, синусовые аритмии, нарушения внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости сердца, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолии, удлинение интервала QTc, ригидность ритма сердца [8].

В связи с этим важное значение для прогнозирования безопасности АП терапии приобретает поиск индивидуальных предикторов развития нежелательных реакций [9]. Недавно в качестве специфичных предикторов были предложены гематологические коэффициенты воспаления (ГКВ): отношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛС), отношение моноцитов к лимфоцитам (МЛС), отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности (МЛВП) и индекс системного иммунного воспаления (ИСИВ), рассчитываемый по следующей формуле: количество тромбоцитов \times количество нейтрофилов/лимфоцитов [10, 11]. Эти показатели просты в определении, недороги и коррелируют с риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить наличие взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и удлинением интервала QTc у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин.

МАТЕРИАЛЫ

Исследование проводилось с 01.03.2024 г. по 28.02.2025 г. В исследование включены 129 пациентов с установленным диагнозом: Шизофрения параноидная, проходивших лечение в психиатрическом стационаре во время стабилизирующей терапии клозапином. Диагноз шизофрении параноидной устанавливался в соответствии с диагностическими критериями рубрики F20.0 МКБ-10 [13]. Клозапин применялся в соответствии с наличием у пациентов признаков терапевтической резистентности, а именно: отсутствие положительной динамики в состоянии пациента после последовательного лечения двумя и более антипсихоти-

ками различных фармакологических групп в течение 6-8 недель в средних терапевтических или максимально допустимых дозах [14].

МЕТОДЫ

Клинико-психопатологический, клинико-динамический, лабораторный, электрокардиографический, статистический.

Коррекция по ЧСС длительности интервала QT проводилась с помощью формулы Фредерика (QTcF) [6]. В соответствии с международными рекомендациями удлинение интервала QTc определялось как разница ≥ 30 мс между длительностью интервала QTcF повторной (во время приема АП) и базовой (до начала приема АП) электрокардиограмм (ЭКГ) [15]. В зависимости от величины удлинения интервала QTc пациенты были разделены на две группы: группа 1 – QT+ (удлинение интервала QTc ≥ 30 мс), группа 2 – QT- (удлинение интервала QTc отсутствует или составляет ≤ 30 мс).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи свободного программного обеспечения Jamovi (Version 2.3). Распределение оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Центральные тенденции представлены в виде среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы и интерквартильных размахов. Категориальные и ранговые переменные были представлены как количество случаев (абсолютное число, n) и удельный вес (относительное число, %). Для оценки полученных межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для оценки связи переменных применяли критерии Пирсона (χ^2) и Спирмена (r). Значимость моделей оценивалась на основании критерия Фишера (F). Уровень критической значимости p, при котором отвергалась нулевая гипотеза, был равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовательскую выборку вошло 129 пациентов. Всем пациентам установлен диагноз: Шизофрения параноидная (F20.0 по МКБ-10). Анализ распределения по признаку пола показал преобладание мужчин (n=94) в возрасте от 23 до 59 лет (Me; Q1; Q3: 44; 38; 53) по сравнению с женщинами (n=35) в возрасте от 32 до 59 лет (Me; Q1; Q3: 53; 49; 58). Средний возраст мужчин оказался ниже, чем у женщин (44,8 \pm 9,32 года против 51,5 \pm 7,97 года).

Монотерапия (прием одного АП) применялась у 65 (50,4%) пациентов, политерапия (одновременный прием двух АП) – у 64 (49,6%), чаще у мужчин (табл. 1). Прием трех и более АП не зафиксирован. Дозы АП не превышали рекомендованные инструкциями по применению. Дозы АП переведены в оланзапиновый эквивалент в соответствии с последними рекомендациями [16].

Т а б л и ц а 1. Распределение пациентов в зависимости от количества одновременно принимаемых антипсихотиков

Режим терапии	Количество пациентов (n, %)	Пол	Количество пациентов (n, %)
Монотерапия	65 (50,4%)	Мужчины	38 (29,5%)
		Женщины	27 (20,9%)
Политерапия	64 (49,6%)	Мужчины	56 (43,4%)
		Женщины	8 (6,2%)

Доза АП при монотерапии составляла 8,38 (Ме 6,7; SD 4,76; SE 0,590), что было статистически значимо ($p < 0,001$) ниже дозы АП при политерапии – 20,2 (Ме 19,1; SD 7,12; SE 0,89). Мужчины принимали АП в статистически значимо ($p < 0,001$) более высокой дозе – 16,0 (Ме 15,4; SD 8,83; SE 0,911), чем женщины – 9,45 (Ме 10,0; SD 4,83; SE 0,817). Несмотря на высокие совокупные дозы

при политерапии, нами не обнаружена статистически значимая связь между количеством одновременно принимаемых АП и удлинением интервала QTc ($p = 0,539$).

Используемые при политерапии комбинации назначенных АП и удлинение интервала QTc при их приеме представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2. Комбинации антипсихотиков и частота удлинения интервала QTc при политерапии

Наименование антипсихотика		Количество пациентов	
		Всего (n)	С удлинением QTc (n)
Арипипразол		10	4
Галоперидол	Галоперидол	7	5
	Галоперидол деканоат	7	3
Зипрасидон		1	1
Зуклопентиксол деканоат		7	4
Карипразин		2	0
Палиперидон	Палиперидон	4	2
	Ксеплион	9	3
	Тревикта	3	0
Рисперидон	Рисперидон	8	6
	Рисперидон конста	5	3
Трифлуоперазин		2	2

Несмотря на преимущественно применявшуюся монотерапию, повышенный риск удлинения интервала QTc обнаружен со статистически значимой более высокой частотой у женщин по сравнению с мужчинами (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,163-0,842; $p = 0,016$).

Установлено, что риск удлинения интервала QTc возрастал с увеличением возраста пациентов ($p = 0,007$), повышением уровней липопротеинов высокой плотности ($p = 0,014$) и тромбоцитов ($p = 0,008$) крови, ИСИБ ($p = 0,018$) и снижением МЛВП ($p = 0,002$) (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Клинические и лабораторные показатели пациентов группы 1 (QT+) и группы 2 (QT-)

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	SD	SE	p
Возраст, лет	QT+	66	48,9	51,5	8,8	1,1	0,007*
	QT-	63	44,2	44,0	9,5	1,2	
Доза клозапина, мг/сут	QT+	66	235	225,0	123	15,1	0,103
	QT-	63	203	200,0	124	15,6	
Доза в оланзапиновом эквиваленте, мг/сут	QT+	66	14,5	13,3	8,6	1,1	0,727
	QT-	63	14,0	12,5	8,4	1,1	
Индекс массы тела, кг/м ²	QT+	66	25,0	24,3	5,0	0,6	0,340
	QT-	63	25,9	25,0	5,0	0,7	
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	QT+	66	30,9	26,2	18,7	2,3	0,794
	QT-	63	29,6	25,1	16,4	2,1	
Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л	QT+	66	30,9	26,0	19,1	2,4	0,634
	QT-	63	27,2	24,6	10,7	1,4	
Билирубин, мкмоль/л	QT+	66	13,4	11,9	6,0	0,7	0,932
	QT-	63	13,9	12,4	7,5	0,9	
Глюкоза, ммоль/л	QT+	66	5,0	4,9	0,7	0,1	0,531
	QT-	63	5,1	5,0	1,0	0,1	

Холестерин, ммоль/л	QT+	66	5,0	5,2	1,1	0,1	0,345
	QT-	63	4,8	4,7	1,1	0,1	
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л	QT+	66	2,4	2,3	0,9	0,1	0,983
	QT-	63	2,4	2,4	0,9	0,1	
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л	QT+	66	1,2	1,2	0,4	0,04	0,014*
	QT-	63	1,1	1,0	0,3	0,03	
Индекс атерогенности, общий холестерин - ЛПВП/ЛПВП	QT+	66	3,5	3,3	1,4	0,2	0,166
	QT-	63	3,8	3,6	1,5	0,2	
Креатинин, мкмоль/л	QT+	66	71,5	71,5	12,2	1,5	0,255
	QT-	63	74,9	73,7	13,4	1,7	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	QT+	66	98,6	101,0	14,7	1,8	0,164
	QT-	63	101,9	106,0	15,6	2,0	
Гемоглобин, г/л	QT+	66	130,5	130,5	14,9	1,8	0,052
	QT-	63	135,0	136,0	13,1	1,6	
Эритроциты, 10 ¹⁵ /л	QT+	66	4,4	4,4	0,6	0,1	0,540
	QT-	63	4,4	4,4	0,4	0,1	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	QT+	66	6,6	6,5	1,8	0,2	0,364
	QT-	63	6,9	6,7	1,8	0,2	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	QT+	66	260,9	249,5	68,0	8,4	0,008*
	QT-	63	227,3	233,0	52,8	6,7	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	QT+	66	2,6	1,9	4,9	0,6	0,087
	QT-	63	4,4	2,0	7,2	0,9	
Моноциты, 10 ⁹ /л	QT+	66	0,5	0,4	0,2	0,02	0,080
	QT-	63	0,5	0,5	0,2	0,02	
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	QT+	66	4,0	3,8	1,4	0,2	0,617
	QT-	63	4,0	4,0	1,3	0,2	
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	QT+	66	14,2	10,0	13,0	1,6	0,189
	QT-	63	11,0	8,0	9,6	1,2	
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам	QT+	66	2,2	1,9	1,2	0,1	0,174
	QT-	63	1,9	1,7	1,1	0,1	
Отношение моноцитов к лимфоцитам	QT+	66	0,3	0,2	0,2	0,01	0,333
	QT-	63	0,3	0,3	0,2	0,02	
Индекс системного иммунного воспаления	QT+	66	604,3	478,3	464,6	57,2	0,018*
	QT-	63	435,6	356,4	275,8	34,8	
Отношение моноцитов к липопротеинам высокой плотности	QT+	66	0,4	0,4	0,3	0,03	0,002*
	QT-	63	0,6	0,5	0,2	0,03	

Примечание. Уровень статистической значимости: * – $p < 0,05$; SD – стандартное отклонение; SE – стандартная ошибка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Зарубежные авторы представили высокий риск удлинения интервала QTc и развития TdP при приеме клозапина [3]. Установлено, что помимо ингибирования калиевых каналов hERG (Kv11.1), клозапин может повышать чувствительность кардиомиоцитов к эффекту удлинения интервала QTc на фоне других одновременно принимаемых с ним АП [17]. Длительное воздействие АП может напрямую повреждать миокард и приводить к его необратимому ремоделированию, диагностируемому как миокардит и дилатационная кардиомиопатия [18]. Однако, несмотря на потенциально летальную кардиотоксичность, ассоциированную с приемом клозапина, в клинических рекомендациях и инструкциях по применению АП отсутствуют четкие указания по мониторингу ЭКГ и возможным предикторам жизнеугрожающих аритмий при терапии клозапином [17].

В нашем исследовании женский пол и старший возраст пациентов отнесены к факторам риска развития удлинения интервала QTc. Полученные собственные данные соответствуют результатам публикаций зарубежных и отечественных авторов [19, 20, 21]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали высокий риск удлинения интервала QTc и развития TdP при приеме клозапина в режиме политерапии [22]. Однако в нашем исследовании политерапия не оказывала существенного влияния на удлинение интервала QTc. В настоящее время существует недостаточно данных о потенциальных эффектах политерапии АП на величину интервала QTc. Большинство исследователей считают, что политерапия связана с повышением риска удлинения интервала QTc из-за более высоких доз АП и аддитивного эффекта на ионные каналы кардиомиоцитов [23].

Тем не менее в соответствии с результатами некоторых исследований политерапия не привела к повышению риска удлинения интервала QTc [24].

По результатам собственного исследования, уровень ЛПВП в крови положительно коррелировал с удлинением интервала QTc. Это соответствует данным других авторов, показавших, что пол ($p=0,010$), возраст ($p=0,000$), концентрация липопротеина высокой плотности ($p=0,014$) и доза АП ($p=0,036$) значимо связаны с удлинением QTc [25]. Интересной находкой нашего исследования стала положительная корреляция между удлинением интервала QTc и уровнем тромбоцитов крови. Эта взаимосвязь требует дальнейших наблюдений.

Взаимосвязь между удлинением интервала QTc и ГКВ при приеме клозапина, вероятно, не оценивалась ранее. Длительное использование АП связано с метаболическими нарушениями (увеличение веса, дисгликемия, ухудшение основного кардиометаболического заболевания), сами АП могут вызывать воспалительные повреждения миокарда, если их дозы слишком высоки для пациента [26]. У пациентов, принимающих клозапин, по сравнению с не принимавшими клозапин выявлено статистически значимое ($p=0,031$) более высокое количество нейтрофилов ($5,03\pm 2,07$ и $3,48\pm 1,27$), отмечалась тенденция к повышению уровня системных маркеров воспаления, за исключением моноцитов и отношения моноцитов к лимфоцитам. При этом корреляции между уровнем маркеров воспаления и суточной дозой клозапина не обнаружено [27]. Эти результаты согласуются с экспериментальными исследованиями на животных моделях: увеличение нейтрофилов и снижение лимфоцитов наблюдалось через несколько часов после однократного введения клозапина. Эффективность препарата и вызываемые им нежелательные эффекты связаны с полом, возрастом, гормональным статусом, диетой, образом жизни, наследственностью [28]. В нашем исследовании обнаружены положительная корреляция между удлинением интервала QTc и индексом системного иммунного воспаления и отрицательная корреляция между удлинением интервала QTc и отношением моноцитов к липопротеинам высокой плотности. Установленная взаимосвязь требует дальнейших исследований с целью возможного использования в качестве предиктора удлинение интервала QTc.

Ограничением нашего исследования является присутствие в группе политерапии АП с различным рецепторным профилем и влиянием на интервал QTc.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам проведенного нами исследования обнаружено повышение риска удлинения интервала QTc у женщин, с увеличением возраста пациентов, уровнем липопротеинов высокой плотности и тромбоцитов, индекса системного иммунного воспаления и со снижением отношения моноцитов к липопротеинам высокой плотности. При обнаружении факторов риска у пациента следует рассмотреть назначение АП с низким риском удлинения интервала QTc, а в случае невозможности избежать назначения клозапина целесообразно проводить базовую ЭКГ до назначения АП, повторную ЭКГ в течение первой недели АП терапии, ежемесячный мониторинг ЭКГ в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежеквартальный мониторинг с обязательной оценкой изменения интервала QTc и принимать меры по своевременной коррекции терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведение исследования одобрено на заседании независимого этического комитета НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № ЭК-И-4/24 от 01.02.2024 г.) и соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность администрации Санкт-Петербургского ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца» в лице главного врача Андрея Павловича Отмахова, заместителя главного врача Олеси Эдуардовны Слободянок и заместителя главного врача Григория Владимировича Русановского за предоставленные условия для проведения научного исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии. Современная терапия психических расстройств. 2024. № 3. С. 51-57. Kidyayeva AV, Nasyrova RF. The role of cariprazine in the prevention and correction of antipsychotic-induced cardiometabolic disorders. Current Therapy of Mental Disorders. 2024;3:51-57. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.75.87.005> (in Russian).

2. Селиванов Г.Ю. Основы психиатрии: учебное пособие. СПб.: СПбУ ГПС МЧС России, 2023. 216 с. Selivanov GYu. Fundamentals of Psychiatry: a textbook. SPb.: St. 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, 2023:216 (in Russian).
3. Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Петрова М.М., Шнайдер Н.А. Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор. Безопасность и риск фармакотерапии. 2024. Т. 12, № 4. С. 380-395. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Petrova MM, Shnayder NA. Antipsychotic-induced QT prolongation and Torsade de pointes in patients with mental disorders: A review. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2024;12(4):380-395. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-410> (in Russian).
4. Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов. Современная терапия психических расстройств. 2023. № 2. С. 48-56. Malin DI, Ryvkin PW, Bulatova DR. QT prolongation syndrome with antipsychotic and antidepressant drugs. Current Therapy of Mental Disorders. 2023;2:48-56. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.69.57.006> (in Russian).
5. Destere A, Merino D, Lavrut T, Rocher F, Viard D, Drici MD, Gérard AO. Drug-induced cardiac toxicity and adverse drug reactions, a narrative review. Therapie. 2024 Mar-Apr;79(2):161-172. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.10.008>. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37957054.
6. 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.: Изд-во ДЕАН, 2024. 592 с. Drug-induced long QT syndrome in psychiatry and neurology. RF Nasyrova, NG Neznanov, NA Schneider, MM Petrova (ed.). St. Petersburg: DEAN Publishing House, 2024:592 (in Russian).
7. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков. Современная терапия психических расстройств. 2024. № 2. С. 32-39. Galkin SA, Kornetova EG, Mednova IA, Tiguntsev VV, Kornetov AN. Prevalence and risk factors for long qt interval syndrome in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. Current Therapy of Mental Disorders. 2024;2:32-39. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.004> (in Russian).
8. Козлова С.Н. Коморбидная сердечно-сосудистая патология у военнослужащих с эндогенными психическими заболеваниями и невротическими расстройствами: автореф. дис. ... к.м.н. СПб., 2013. 25 с. Kozlova SN. Comorbid cardiovascular pathology in military personnel with endogenous mental illnesses and neurotic disorders: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). St. Petersburg, 2013:25 (in Russian).
9. Petrova NN. 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>.
10. Кибитов А.О., Шумская Д.С. Современные полногеномные ассоциативные исследования психических расстройств: фокус на механизмы воспаления. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 56-65. Kibitov AO, Shumskaya DS. Modern genome-wide association studies of mental disorders: focus on the mechanisms of inflammation. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2024;4(125):56-65. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4\(125\)-56-65](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-56-65) (in Russian).
11. Попов М.Ю., Попов Ю.В., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гематологические коэффициенты воспаления при психических расстройствах в подростковом возрасте: обзор предметного поля. Consortium Psychiatricum. 2024. Т. 5, № 2. С. 45-61. Popov MYu, Popov YuV, Kosterin DN, Lepik OV. Inflammatory hematological ratios in adolescents with mental disorders: a scoping review. Consortium Psychiatricum. 2024;5(2):45-61. <https://doi.org/10.17816/CP15514> (in Russian).
12. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Shnayder NA. Hematological predictors of antipsychotic-induced metabolic syndrome in a female patient with schizophrenia: Case report. Personalized Psychiatry and Neurology. 2024;4(2):39-46. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-2-39-46>.
13. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992:362.
14. Становая В.В., Гусейнова З.Т., Иванов М.В., Бигдай Е.В. Феномен терапевтической резистентности при лечении шизофрении: возможности современной диагностики и методов противорезистентных воздействий. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2023. Т. 57, № 4. С. 120-130. Stanovaya VV, Guseynova ZT, Ivanov MV, Bigday EV. The phenomenon of therapeutic resistance in the treatment of schizophrenia: the possibilities of modern diagnostics and methods of antiresistant effects. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2023;57(4):120-130. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-4-893> (in Russian).
15. E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs questions and answers (R3) Guidance for Industry. FDA; Silver Spring, MD : Center for Drug Evaluation and Research, 2017.

16. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull.* 2016 Jul;42 Suppl 1(Suppl 1):S90-4. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv167>. PMID: 27460622; PMCID: PMC4960429.
17. Adetiloye AO, Abdelmottaleb W, Ahmed MF, Victoria AM, Ozbay MB, Valencia Manrique JC, Alaameri R, Badero O, Mushiyevev 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 Jul 6;23:e936306. <https://doi.org/10.12659/AJCR.936306>. PMID: 35793273; PMCID: PMC9274917.
18. Li XQ, Tang XR, Li LL. Antipsychotics cardiotoxicity: What's known and what's next. *World J Psychiatry.* 2021 Oct 19;11(10):736-753. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.736>. PMID: 34733639; PMCID: PMC8546771.
19. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Шустова Л.Ю. Синдром удлинения интервала QT у больных шизофренией городской психиатрической больницы. Социальная и клиническая психиатрия. 2024. Т. 34, № 1. С. 19-25. Malin DI, Bulatova DR, Shustova LYu. Prolonged QT syndrome in patients with schizophrenia of a city psychiatric hospital. *Social and Clinical Psychiatry.* 2024;34(1):19-25 <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2024.34.1.002> (in Russian).
20. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2021 Jul;97(1149):452-458. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33122341; PMCID: PMC8237186.
21. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm.* 2017 Feb;39(1):16-25. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0414-2>. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28012118.
22. Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Apr;6(8):147. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.03.17>. PMID: 29862236; PMCID: PMC5952011.
23. 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 Apr-Jun;13(2):70-76. https://doi.org/10.4103/ijabmr.ijabmr_504_22. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37614838; PMCID: PMC10443448.
24. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Huffman JC. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics.* 2018 Mar-Apr;59(2):105-122. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.10.009>. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29275963.
25. He L, Yu Y, Zhang L, He S, Yu W, Li L, Huang J, Li H. A real-world study of risk factors for QTc prolongation in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 2022 Jan-Feb 01;42(1):71-74. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001501>. PMID: 34928562.
26. Prestwood TR, Asgariroozbehani R, Wu S, Agarwal SM, Logan RW, Ballon JS, Hahn MK, Freyberg Z. Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2021 Mar 26;402:113101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113101>. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33453341; PMCID: PMC7882027.
27. Cordova VHS, Teixeira AD, Anzolin AP, Moschetta R, Belmonte-de-Abreu PS. Inflammatory markers in outpatients with schizophrenia diagnosis in regular use of clozapine: a cross-sectional study. *Front Psychiatry.* 2023 Oct 9;14:1269322. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1269322>. PMID: 37876624; PMCID: PMC10591218.
28. Seeman MV. The pharmacodynamics of antipsychotic drugs in women and men. *Front Psychiatry.* 2021 Apr 9;12:650904. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.650904>. PMID: 33897500; PMCID: PMC8062799.

Поступила в редакцию 24.01.2025
Утверждена к печати 19.05.2025

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. SPIN-код РИНЦ 3799-0099. Author ID РИНЦ 551543. ORCID iD 0000-0003-1874-9434. regina_nmrcpn@mail.ru

Кидяева Алла Викторовна, младший научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. SPIN-код РИНЦ 6713-0375. Author ID РИНЦ 1200419. ORCID iD 0009-0006-8999-9296 alla.kid@mail.ru

✉ Кидяева Алла Викторовна, alla.kid@mail.ru

UDC 616.895.87:616-036:616.1:616.12-073.7:615.214

For citation: Kidyaeva A.V., Nasyrova R.F. Hematological inflammation coefficients as predictors of QT interval prolongation during clozapine therapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 62-69. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-62-69](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-62-69)

Hematological inflammation coefficients as predictors of QT interval prolongation during clozapine therapy

Kidyaeva A.V., Nasyrova R.F.

*Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Institute of Personalized Psychiatry and Neurology
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. According to the literature, more than two thirds of patients with schizophrenia die from cardiovascular diseases. Among the agents of drug therapy for schizophrenia, preference is given to antipsychotic drugs. Prolongation of the QT interval as a prognostic marker of fatal rhythm disturbances is one of the most significant adverse reactions associated with the use of antipsychotics due to the high risk of life-threatening arrhythmias. **Objective:** to determine the relationship between clinical and laboratory parameters and prolongation of the QTc interval in patients with schizophrenia taking clozapine. **Materials and Methods.** The study included 129 inpatients with an established diagnosis according to ICD-10: paranoid schizophrenia (F20.0), receiving clozapine therapy. Prolongation of the QTc interval was defined as a difference of ≥ 30 ms between the QTc interval values of the repeated and baseline electrocardiograms. **Results.** An increased risk of QTc interval prolongation was found with a statistically significant higher frequency in women (OR 0.37; 95% CI 0.163-0.842; $p=0.016$), with increasing patient age ($p=0.007$), high-density lipoprotein ($p=0.014$) and platelet ($p=0.008$) levels, systemic immune inflammation index ($p=0.018$) and a decrease in the monocyte to high-density lipoprotein ratio ($p=0.002$). However, there was no statistically significant relationship between QTc interval prolongation, the number of concomitantly administered antipsychotics and their cumulative dose. **Discussion.** In addition to inhibition of potassium channels hERG (Kv11.1), clozapine can cause inflammatory damage to the myocardium and lead to its irreversible remodeling, diagnosed as myocarditis and dilated cardiomyopathy. However, despite the potentially fatal cardiotoxicity, clinical guidelines and instructions for the use of clozapine do not provide clear instructions on monitoring the electrocardiogram and possible predictors of life-threatening arrhythmias when taking this antipsychotic. **Conclusion.** Our study showed an increased risk of prolongation of the QTc interval in women, with increasing patient age, high-density lipoprotein and platelet levels, systemic immune inflammation index and a decrease in monocytes to high-density lipoproteins.

Keywords: QT prolongation, hematological inflammation indices, platelet, high density lipoproteins, schizophrenia, clozapine, electrocardiography.

Received January 24, 2025

Accepted May 19, 2025

Nasyrova Regina F., D. Sc. (Medicine), Chief Researcher, Scientific Director, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3799-0099. Author ID RSCI 551543. ORCID iD 0000-0003-1874-9434. regina_nmrcpn@mail.ru

Kidyaeva Alla V., junior researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code RSCI 6713-0375. Author ID RSCI 1200419. ORCID iD 0009-0006-8999-9296 alla.kid@mail.ru

✉ Kidyaeva Alla V., alla.kid@mail.ru