

Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов городской психиатрической больницы

Д.И. Малин¹, Д.Р. Булатова¹, Л.Ю. Шустова², Р.П. Гордеева¹

¹ Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина Департамент здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель работы – выявление частоты встречаемости и факторов риска синдрома удлинения интервала QT среди пациентов городской психиатрической больницы.

Пациенты и методы. Проанализировано 2140 электрокардиограмм (ЭКГ) 999 мужчин и 1241 женщины, находившихся на стационарном лечении, за двухмесячный период времени. У пациентов с выявленным удлинением интервала QT (более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин) проанализированы данные истории болезни на предмет диагноза, демографических характеристик, наличия сопутствующих соматических заболеваний и характера проводимой терапии. Для оценки рациональности применения фармакологических средств использован индекс рациональности применения лекарственных средств Medication Appropriateness Index (MAI). Для определения степени выраженности влияния каждого препарата на интервал QT использованы данные интернет-ресурса CredibleMeds®.

Результаты. Синдром удлинения интервала QT был выявлен у 42 больных (1,96 % случаев), из них у 15 мужчин (1,5 % случаев) и 27 женщин (2,2 % случаев). У 9 больных (0,4 % случаев) выявлялось критическое удлинение интервала QT до значения более 500 мс. Средний возраст больных составил $58,6 \pm 2,7$ лет, а в среднем по группе – $46,0 \pm 5,6$ лет ($t = 2,48$; $p < 0,005$). В процентном отношении наиболее часто синдром удлиненного интервала QT выявлялся у пациентов с деменцией по сравнению с больными другими психическими заболеваниями. Тяжелые сопутствующие хронические соматические заболевания выявлялись у 37 больных (88,1 % случаев), из них заболевания сердечно-сосудистой системы – у 33 больных (78,6% случаев). Пациенты одновременно получали в среднем $5,96 \pm 0,32$ лекарственных средств. Из них 25 больным (59,5 % случаев) назначали препараты с высоким риском удлинения интервала QT. Антипсихотическую полипрагмазию с назначением двух и более антипсихотических средств применяли у 12 больных (28,6 % случаев). Индекс рациональности применения фармакологических средств MAI в среднем составил $3,24 \pm 0,25$ балла.

Выводы. У пациентов психиатрического стационара синдром удлинения интервала QT выявляется чаще, чем в общей популяции. Факторами риска развития синдрома удлинения интервала QT у психически больных служат средний и пожилой возраст, наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, полипрагмазия с одновременным назначением нескольких лекарственных средств, обладающих кардиотоксическим действием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интервал QT, психические расстройства, факторы риска, полипрагмазия, лекарственные взаимодействия

КОНТАКТ: Малин Дмитрий Иванович, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Малин Д.И., Булатова Д.Р., Шустова Л.Ю., Гордеева Р.П. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов городской психиатрической больницы // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 3. – С. 50–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.60.92.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в рамках Госзадания, регистрационный номер АААА-А18-111118032390066-5

The study has been performed within the framework of the State Assignment, registration number АААА-А18-111118032390066-5

Prevalence and Risk Factors for Long QT Interval Syndrome in Patients of the City Psychiatric Hospital

D.I. Malin¹, D.R. Bulatova¹, L.Yu. Shchustova², R.P. Gordeeva¹

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry, Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

² Psychiatric Clinical Hospital No 4 of Department of Health Care of Moscow named after P.B. Gannushkin, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim – identification of the frequency of occurrence and risk factors for the long QT-interval syndrome among patients of the city psychiatric hospital.

Patients and methods. In this study we analyzed 2140 electrocardiograms (ECGs) of 999 men and 1241 women who have been treated over a two-month period. In patients with identified increase of the QT interval (over 450 ms in men and over 470 ms in women), medical records were screened for diagnosis, demographic characteristics, the presence of concomitant medical diseases and pharmacotherapy. The Medication Appropriateness Index (MAI) was used to assess the rationality of the use of pharmacological agents. To determine the severity of the effect of each drug on the QT interval, data from the Internet resource CredibleMeds® were used.

Result. Long QT interval syndrome was detected in 42 patients (1.96 % of cases), including 15 men (1.5 % of cases) and 27 women (2.2 % of cases). In 9 patients (0.4 % of cases) a critical increase in the QT interval over 500 ms was revealed. The mean age of the patients was 58.6 ± 2.7 years, and the group average was 46.0 ± 5.6 years ($t = 2.48$; $p < 0.005$). In percentage terms, long QT syndrome was most often detected in patients with dementia compared with other mental disorders. Severe chronic somatic diseases were detected in 37 patients (88.1 % of cases), including diseases of the cardiovascular system in 33 patients (78.6 % of cases). Patients simultaneously received an average of 5.96 ± 0.32 medications. Of these, 25 patients (59.5 % of cases) were prescribed with medications with high risk of QT interval prolongation. Antipsychotic polypharmacy with the prescription of 2 or more antipsychotics was detected in 12 patients (28.6 % of cases). The rationality index for the use of pharmacological agents MAI averaged 3.24 ± 0.25 points.

Conclusion. The long QT interval syndrome was more prevalent among patients from the city psychiatric hospital compared with general population. Risk factors for the development of long QT-interval syndrome in patients with mental disorders included: middle and older age, the presence of chronic diseases of the cardiovascular system, polypharmacy with the simultaneous prescription of several medications with cardiotoxic side effects.

KEY WORDS: QT interval, mental disorders, risk factors, polypharmacy, drug interactions

CONTACT: Malin Dmitry Ivanovich, doctormalin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5728-7511

CITATION: Malin D.I., Bulatova D.R., Shchustova L.Yu., Gordeeva R.P. Prevalence and risk factors for long QT interval syndrome in patients of the city psychiatric hospital // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 3. – Pp. 50–56. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.60.92.006 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

В последние годы проблема удлинения интервала QT привлекает к себе пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей как фактор, приводящий к развитию фатальной желудочковой «пируэтной» тахикардии – torsade de pointes (TdP) и внезапной смерти. Клинически синдром удлинения интервала QT (СУИ-QT) может проявляться частыми обмороками, головокружениями, слабостью или протекать бессимптомно [1, 2].

Анализ частоты встречаемости удлиненного интервала QT в общей популяции (от 12 лет и выше) показал, что распространенность заболевания варьируется в пределах от 1 : 7000 до 1 : 3000 человек [3]. СУИ-QT диагностируется по кардиограмме при значении интервала QT, превышающем значение нормы. Для этого используют оценку скорректированного интервала QTc, который рассчитывают по формуле Базетта [4]. Нормальные значения скорректированного интервала QT обычно составляют менее 450 мс у мужчин и менее 470 мс у женщин. Установлено, что с удлинением интервала QT на каждые 10 мс риск развития TdP увеличивается примерно на 5 % [5, 6].

СУИ-QT может быть врожденным и приобретенным. Врожденное удлинение интервала QT является наследственным заболеванием, имеющим несколько форм, и вызывается мутациями в генах, кодирующих специфические субъединицы ионного канала или регуляторные белки [7, 8]. С приобретенным удлинением интервала QT связывают такие факторы риска, как пожилой возраст, женский пол, наличие структурной

патологии сердца, заболевания печени и/или почек, нарушения электролитного обмена (гипокалиемию и гипомагниемию), использование лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, и их комбинацию [2, 9]. Удлинению интервала QT могут способствовать лекарственные средства различных групп и классов, такие как антибиотики, антиаритмические, антигистаминные, противомолекулярные, противогрибковые, антиретровирусные и др. [10–12].

К лекарственным средствам, применяемым в лечении психических заболеваний, способных удлинять интервал QT, относятся антипсихотики, антидепрессанты, препараты солей лития, лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера (донепезил и галантамин) [13–15]. Установлено, что антипсихотики и трициклические антидепрессанты проявляют электрофизиологические эффекты, характерные для антиаритмических препаратов класса Ia, в связи с чем они могут удлинять интервал QT и индуцировать развитие аритмии [16]. Этот механизм связан с ингибированием антипсихотиками и антидепрессантами ионных каналов Na^+ , Ca^{2+} и K^+ , способствующим нарушению процессов деполяризации и реполяризации проводящей системы сердца [17, 18], а также с электролитными нарушениями [19].

Электрофизиологические исследования с использованием широкого спектра моделей *in vitro* показали, что антипсихотики различных химических групп негативно влияли на сердце, изменяя его ионные свойства и электрические потоки во время потенциала действия [20]. С практической точки зрения беспокойство должны вызывать препараты,

способные удлинять интервал QT на 20 и более миллисекунд, – так называемые препараты с высоким риском – или случаи, когда назначается одновременно несколько препаратов, имеющих умеренный и условный риск удлинения интервала QT [6, 21]. При полипрагмазии с одновременным назначением нескольких лекарственных средств, обладающих кардиотоксическим побочным эффектом, возникает проблема лекарственного взаимодействия препаратов как на фармакодинамическом, так и на фармакокинетическом уровне [22, 23]. Большая часть фармакокинетических лекарственных взаимодействий на метаболическом уровне на первой фазе оксидации, как правило, связана с изменением активности фермента монооксигеназы цитохрома P450(CYP) [24, 25].

Список лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT и TdP, постоянно обновляется на интернет-ресурсе (<http://crediblemeds.org>). Этот ресурс включает официально одобренный список препаратов, которые подразделяют на три различные группы: 1) с установленным риском развития TdP (имеются убедительные доказательства, подтверждающие, что данные препараты удлиняют интервал QT и могут спровоцировать развитие TdP при использовании в соответствии с инструкцией); 2) с возможным риском TdP (имеются недостаточно полные доказательства, что эти препараты, используемые в соответствии с инструкцией, могут удлинять интервал QT и вызывать TdP); 3) с условным риском TdP (данные препараты удлиняют интервал QT и имеют риск развития TdP только при определенных условиях, например, при избыточной дозе или передозировке, наличии сердечно-сосудистой патологии или назначении одновременно нескольких препаратов, вызывающих удлинение интервала QT или замедляющих их метаболизм).

Цель исследования состояла в выявлении частоты встречаемости и факторов риска СИУ-QT среди пациентов городской психиатрической больницы.

Материал и методы

По дизайну исследование являлось когортным кроссекционным (cross-sectional study) наблюдательным, включающим сплошной анализ 2140 электрокардиограмм (ЭКГ) 999 мужчин и 1241 женщины, находившихся на лечении на протяжении двухмесячного периода времени в Клинической психиатрической больнице № 4 имени П.Б. Ганнушкина г. Москвы численностью 1158 коек. У пациентов с выявленным удлинением скорректированного интервала QT (более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин) были проанализированы данные истории болезни на предмет диагноза, демографических характеристик, наличия сопутствующих соматических заболеваний и характера проводимой терапии. Для определения частоты встречаемости и факторов риска развития СИУ-QT использованы данные о количестве пролеченных в стационаре больных за изучаемый период времени с определением их возрастных и нозологических характеристик. Для оценки рациональности применения фармакологических средств использован индекс

рациональности применения лекарственных средств Medication Appropriateness Index (MAI) [26, 27]. С целью выявления неблагоприятных лекарственных взаимодействий проанализированы листы назначений и дана оценка фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам препаратов в соответствии с официальными инструкциями по их применению. Для оценки выраженности влияния каждого препарата на интервал QT использованы данные интернет-ресурса CredibleMeds®. Полученные результаты подвергали статистической обработке. Категориальные переменные описывали абсолютными значениями и долями целого (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали стандартным и средним отклонениями. Для оценки различий между средними величинами применяли *t*-критерий Стьюдента, для оценки частоты встречаемости различных признаков – критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали статистические различия при $p < 0,05$.

Пациенты давали добровольное информированное согласие на изучение и обработку материалов истории болезни. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14.09.2020, протокол № 31.

Результаты

Характеристика больных с выявленным СИУ-QT представлена в табл. 1. Как видно из полученных данных, анализ ЭКГ 2140 больных (999 мужчин и 1241 женщина), находившихся на лечении в психиатрическом стационаре на протяжении двух месяцев, выявил СИУ-QT у 42 больных (1,96 % случаев) из них у 15 мужчин (1,5 % случаев) и 27 женщин (2,2 % случаев). Таким образом, удлинение интервала QT чаще выявлялось у женщин по сравнению с мужчинами, хотя эти различия не имеют статистически достоверной значимости и находятся на уровне тенденции ($\chi^2 = 1,5$; $p = 0,25$). У 9 больных (0,4 % случаев) выявлялось критическое удлинение интервала QT до значений более 500 мс, требующее внесения существенной коррективной в проводимую фармакотерапию. При поступлении (первые двое суток) СИУ-QT был выявлен у 16 больных (38,1 % случаев), а у остальных 26 больных (61,9 % случаев) – на разных сроках проводимого лечения (от 7 до 45 дней). Таким образом, СИУ-QT чаще выявлялся на фоне проводимой фармакотерапии. Ни в одном случае TdP во время снятия ЭКГ зафиксировано не было. У 40 пациентов отмечался синусовый ритм или синусовая тахикардия, у одного пациента – фибрилляция предсердий и еще у одного пациента – предсердечный ритм.

Возраст больных с СИУ-QT варьировался в диапазоне от 26 до 85 лет и в среднем составлял $58,6 \pm 2,7$ лет, в то время как в среднем по группе он составлял $46,0 \pm 5,6$ лет ($t = 2,48$; $p < 0,005$). Таким образом, возраст больных с синдромом удлиненного интервала QT оказался достоверно выше, чем средний возраст всех поступивших в стационар

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных с синдромом удлинённого интервала QT
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with long QT syndrome

Показатель	Значение
Количество больных:	42
мужчин	15 (35,7 %)
женщин	27 (64,3 %)
Возраст ($M \pm m$)	От 26 до 85 лет ($58,6 \pm 2,72$ лет)
Диагноз: шизофрения параноидная, непрерывный тип течения (F20.0)	24 больных (57,1 % случаев)
Деменция (F00–F03)	10 больных (23,8 % случаев)
Органическое психическое расстройство (F06–F07)	6 больных (14,3 % случаев)
Биполярное аффективное расстройство, текущий тяжелый депрессивный эпизод (F31.4)	1 больной (2,4 % случаев)
Алкогольный делирий (F10.03)	1 больной (2,4 % случаев)
Сопутствующие соматические заболевания, из них:	33 больных (78,6 % случаев)
• цереброваскулярные заболевания (I67)	16 больных (38,1 % случаев)
• кардиомиопатия (I42)	14 больных (33,3 % случаев)
• гипертоническая болезнь с поражением сердца (I11.9)	15 больных (19 % случаев)
• ишемическая болезнь сердца (I25)	11 больных (11,9 % случаев)
• нарушение сердечного ритма (I49)	2 больных (9,5 % случаев)
• инсулиннезависимый сахарный диабет (E11)	2 больных (9,5 % случаев)
• кахексия (R64)	1 больной (2,4 % случаев)
Число одновременно назначаемых фармакологических средств ($M \pm m$)	От 4 до 10 ($5,96 \pm 0,32$ препарата)
Индекс рациональности применения фармакологических средств (MAI) ($M \pm m$)	От 0 до 6 баллов ($3,24 \pm 0,25$ баллов)

пациентов за указанный период времени. Наибольшее число больных с СИУ-QT были с диагнозом параноидной формы шизофрении – 24 человека (57,1 % случаев). Это составляло 5,2 % всех поступивших на лечение больных с данным диагнозом. Больных с деменцией было 10 человек (23,8 % случаев), что составляло 7,8 % всех больных с диагнозом деменции. С органическим психическим расстройством было 6 больных (14,3 % случаев), или 5,2 % всех больных с органическим психическим расстройством. Больных с биполярным аффективным расстройством и алкогольным делирием было по одному человеку (2,4 % случаев), что составляло соответственно 0,3 и 0,06 % всех больных, находившихся на лечении с данными диагнозами психических заболеваний. Таким образом, в процентном отношении наиболее часто СИУ-QT выявлялся у больных с деменцией, однако эти различия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

В рамках исследования была предпринята попытка проанализировать роль сопутствующей соматической патологии в развитии СИУ-QT. Тяжелые хронические соматические заболевания выявлялись у 37 больных (88,1 % случаев). Из них заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождавшиеся структурным поражением сердца, которые служат доказанными факторами риска удлинения интервала QT, были выявлены у 33 пациентов (78,6 % случаев); из них гипертоническая болезнь с поражением сердца (I11.9) – у 15 больных, ишемическая болезнь сердца (I25) – у 11 больных, кардиомиопатия (I42) – у 8 больных, нарушение сердечного ритма (I49) – у 2 больных. У 14 пациентов имело место сочетание ишемической

болезни сердца (I25) с гипертонической болезнью (I11.9). Таким образом, у подавляющего большинства больных выявлялась сердечно-сосудистая патология, что подтверждает ее определяющую роль в развитии СИУ-QT.

Анализ терапии на предмет выявления возможных фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий, способных приводить к развитию СИУ-QT, дал следующие результаты. Пациенты одновременно получали от 4 до 10 фармакологических средств различных групп и классов, в среднем $5,96 \pm 0,32$ лекарственных препарата. Из них 25 больным (59,5 % случаев) назначали препараты с высоким риском удлинения интервала QT, такие как галоперидол, хлопротиксен, сульпирид, донепезил, ципрофлоксацин и левофлоксацин. Полипрагмазию с назначением двух и более антипсихотических средств применяли у 12 больных (28,6 % случаев). Индекс рациональности применения фармакологических средств MAI варьировался от 0 до 6 баллов и в среднем составил $3,24 \pm 0,25$ баллов.

Большая часть лекарственных взаимодействий возникала на фармакодинамическом уровне – 20 больных (47,6 % случаев) – и была связана с одновременным назначением нескольких препаратов, обладающих кардиотоксическим действием. Фармакокинетические взаимодействия на уровне метаболизма CYP 1A2, 2D6, 3A4 были выявлены у шести больных (14,3 % случаев) и сочетались с фармакодинамическими взаимодействиями. Варианты выявленных фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий представлены в табл. 2.

Таблица 2. Варианты выявленных фармакодинамических и фармакокинетических лекарственных взаимодействий, способных вызывать увеличение интервала QT у изучаемых больных**Table 2.** Variants of identified pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions that can cause an increase in the QT interval in the studied patients

Препарат	Препарат, с которым отмечено взаимодействие	Результат взаимодействия
Галоперидол ⁺⁺⁺	Алимемазин ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Донепезил ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Хлорпротиксен ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма хлорпротиксена (ингибирование CYP 2D6)
	Тиаприд ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Клозапин ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма клозапина (ингибирование галоперидолом CYP 2D6)
	Арипипразол ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма арипипразола (ингибирование галоперидолом CYP 2D6)
	Миртазапин ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма миртазапина (ингибирование галоперидолом CYP 2D6)
	Кветиапин ⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Омепразол ⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
Алимемазин ⁺⁺⁺	Амантадин ⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Ципрофлоксацин ^{****}	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма алимемазина (ингибирование ципрофлоксацином CYP 1A2)
Сульпирид ⁺⁺⁺	Хлорпротиксен ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Тиаприд ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Рisperидон ⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
Зуклопентиксол ⁺⁺	Тиаприд ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Омепразол ⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
Рisperидон ⁺	Литий ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Клозапин ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
Кветиапин ⁺	Левовфлоксацин ⁺⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Миртазапин ⁺⁺	Усиление кардиотоксического эффекта
	Флувоксамин ^{****}	Усиление кардиотоксического эффекта. Замедление метаболизма кветиапина (ингибирование флувоксамином CYP3A4)

Примечание: +++ – препарат с установленным риском удлинения интервала QT; ++ – препарат с возможным риском удлинения интервала QT; + – препарат с условным риском удлинения интервала QT; * – ингибитор CYP 2D6; ** – ингибитор CYP 1A2; **** – ингибитор CYP3A4.

Обсуждение

Полученные результаты подтвердили тот факт, что среди пациентов, страдающих психическими заболеваниями и находящихся на стационарном лечении, СИУ-QT выявляется значительно чаще, чем в общей популяции [3]. Это прежде всего связано с наличием у психически больных среднего и пожилого возраста факторов риска в виде сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также с применением препаратов, обладающих кардиотоксическим действием. О важной роли фармакогенного фактора в развитии говорит тот факт, что в 61,9 % случаев СИУ-QT возникает на фоне проводимой фармакотерапии.

Полученные результаты согласуются с результатами других исследований, в которых отмечается наличие у психически больных как фармакогенных, так

и нефармакогенных факторов риска СИУ-QT и связанной с этим возможности развития TdP и риска внезапной смерти. К нефармакогенным факторам риска СИУ-QT относятся заболевания сердечно-сосудистой системы, электролитные нарушения с гипокалиемией и гипомагниемией, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, печеночная и почечная недостаточность, а к фармакогенным факторам – назначение вызывающих СИУ-QT препаратов, в первую очередь антипсихотических средств и их комбинации [28].

Высокая распространенность СИУ-QT, по всей видимости, может служить одной и причин высокой смертности среди лиц с хроническими психическими заболеваниями [29, 30]. В ряде работ было показано, что среди пациентов с шизофренией, получавших лечение психотропными средствами, частота остановки сердца и желудочковой аритмии была выше, чем в контрольной группе, с коэффициентом от 1,7

до 3,2 [31]. Анализ проводимой фармакотерапии у психически больных с СИУ-QT показал, что почти в половине случаев назначение лекарственных средств происходит нерационально, без учета соматического состояния пациентов. Это соответствует высокому значению индекса рациональности применения фармакологических средств MAI, который в среднем составил $3,24 \pm 0,25$ балла, с одновременным использованием большого числа лекарственных препаратов (в среднем $5,96 \pm 0,32$), что укладывается в критерии оценки полипрагмазии [32, 33]. При этом более чем в половине случаев назначали препараты, обладающие высоким риском удлинения интервала QT. К ним относятся антипсихотики, такие как галоперидол, хлопротиксен, сульпирид, средства для лечения болезни Альцгеймера – донепезил, а также антибиотики левофлоксацин и циклофлоксацин. Применение двух и более антипсихотических средств выявлялась почти у одной трети пациентов, а неблагоприятные лекарственные взаимодействия, приводящие к усилению кардиотоксического побочного эффекта, – почти у половины больных.

Полученные результаты подтверждают важную роль фармакогенного фактора в развитии СИУ-QT и связанного с ним риска TdP [6]. Однако в проводимом нами наблюдении ни в одном случае TdP зафиксировано не было, что подтверждает мнение некоторых исследователей об отсутствии прямой корреляции между СИУ-QT и TdP [28].

Заключение

Результаты проведенного кросс-секционного наблюдательного исследования показали, что СИУ-QT выявляется у 1,96 % больных с различной формой психической патологии, поступивших на лечение в психиатрический стационар, а его критическое значение превышает 500 мс у 0,4 % больных. Факторами риска развития СИУ-QT служат средний и пожилой возраст, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, нерациональная фармакотерапия с использованием одного или одновременно нескольких лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT и TdP. При выявлении удлинения интервала QT у пациентов психиатрического стационара и особенно при превышении его скорректированного значения 500 мс необходимо внести коррективы в проводимую схему терапии с отменой лекарственных средств, обладающих выраженным кардиотоксическим действием, и заменой их препаратами с более благоприятным профилем побочных эффектов. В качестве первичной профилактики рациональным подходом может служить отказ от назначения вызывающих удлинение интервала QT препаратов и их комбинации у пациентов с нефармакогенными факторами риска возникновения СИУ-QT. Подобный подход поможет снизить риск развития TdP и внезапной смерти у лиц с хроническими психическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия О. Л., Санакоев М. К. Синдром удлиненного QT-интервала // *Анналы аритмологии*. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 114–127.
2. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: Распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // *Consilium Medicum*. – 2019. – Вып. 25, № 5. – С. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
3. Stramba-Badiale M., Crotti L., Goulene K. et al. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrome: results from a prospective study on 44,596 neonates // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116 (Abstr Suppl), part II. – 377 p.
4. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms // *Heart*. – 1920. – Vol. 7. – Pp. 353–370.
5. Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Co // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53. – Pp. 982–991. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>
6. Khatib R., Sabir F.N., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J*. – 2021. – Vol. 97 (1149). – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
7. Zang X., Li S., Zhao Y. et al. Systematic meta-analysis of the association between a common NOS1AP genetic polymorphism, the QTc interval, and sudden death // *Int Heart J*. – 2019. – Vol. 60. – Pp. 1083–1090. – <https://doi.org/10.1536/ihj.19-024>
8. Baracaldo-Santamaría D., Llinás-Caballero K., Corso-Ramirez J.M. et al. Genetic and Molecular Aspects of Drug-Induced QT Interval Prolongation // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22 (15). – Art. 8090. – <https://doi.org/10.3390/ijms22158090>
9. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes // *J Physiol*. – 2016. – Vol. 594. – P. 2459–2468. – <https://doi.org/10.1113/JP270526>
10. Zeltser D., Justo D., Halkin A. et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs most patients have easily identifiable risk factors // *Medicine (Baltimore)*. – 2003. – Vol. 82. – Pp. 282–290. – <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085057.63483.9b>
11. Nachimuthu S., Assar M.D., Schussler J.M. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management // *Ther Adv Drug Saf*. – 2012. – Vol. 3 (5). – Pp. 241–253. – <https://doi.org/10.1177/2042098612454283>
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – Вып. XIII. – М.: Эко, 2012. – 980 с.
13. Zhu J., Hou W., Xu Y. et al. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps // *Psychiatry Res*. – 2019. – Vol. 281. – Art. 112598. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112598>

REFERENCES

1. Bokeriya O. L., Sanakoev M. K. Sindrom udlinennogo QT-intervalu // *Annaly aritmologii*. – 2015. – T. 12, № 2. – S. 114–127.
2. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Lekarstvenno-indutsirovannoe udlinenie intervalu QT: Rasprostranennost', faktory riska, lechenie i profilaktika // *Consilium Medicum*. – 2019. – Vyp. 25, № 5. – S. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
3. Stramba-Badiale M., Crotti L., Goulene K. et al. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrome: results from a prospective study on 44,596 neonates // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116 (Abstr Suppl), part II. – 377 p.
4. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms // *Heart*. – 1920. – Vol. 7. – Pp. 353–370.
5. Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Co // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53. – Pp. 982–991. – <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>
6. Khatib R., Sabir F.N., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J*. – 2021. – Vol. 97 (1149). – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
7. Zang X., Li S., Zhao Y. et al. Systematic meta-analysis of the association between a common NOS1AP genetic polymorphism, the QTc interval, and sudden death // *Int Heart J*. – 2019. – Vol. 60. – Pp. 1083–1090. – <https://doi.org/10.1536/ihj.19-024>
8. Baracaldo-Santamaría D., Llinás-Caballero K., Corso-Ramirez J.M. et al. Genetic and Molecular Aspects of Drug-Induced QT Interval Prolongation // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22 (15). – Art. 8090. – <https://doi.org/10.3390/ijms22158090>
9. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes // *J Physiol*. – 2016. – Vol. 594. – P. 2459–2468. – <https://doi.org/10.1113/JP270526>
10. Zeltser D., Justo D., Halkin A. et al. Torsade de pointes due to noncardiac drugs most patients have easily identifiable risk factors // *Medicine (Baltimore)*. – 2003. – Vol. 82. – Pp. 282–290. – <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085057.63483.9b>
11. Nachimuthu S., Assar M.D., Schussler J.M. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management // *Ther Adv Drug Saf*. – 2012. – Vol. 3 (5). – Pp. 241–253. – <https://doi.org/10.1177/2042098612454283>
12. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – Vyp. XIII. – M.: Ekho, 2012. – 980 s.
13. Zhu J., Hou W., Xu Y. et al. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps // *Psychiatry Res*. – 2019. – Vol. 281. – Art. 112598. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112598>

14. Bordet C., Garcia P., Salvo F. et al. Antipsychotics and risk of QT prolongation: A pharmacovigilance study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2023. – Vol. 240 (1). – Pp. 199–202. – <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06293-4>
15. 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. – Vol. 59 (2). – Pp. 105–122. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.10.009>
16. Zareba W., Lin D.A. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation // *Psychiatr Q*. – 2003. – Vol. 74 (3). – Pp. 291–306. – <https://doi.org/10.1023/a:1024122706337>
17. Muir W.W., Strauch S.M., Schaal S.F. Effects of tricyclic antidepressant drugs on the electrophysiological properties of dog Purkinje fibers // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1982. – Vol. 4 (1) – Pp. 82–90. – <https://doi.org/10.1097/00005344-198201000-00014>
18. Valenzuela C., Sánchez-Chapula J., Delpón E. et al. Imipramine blocks rapidly activating and delays slowly activating K⁺ current activation in guinea pig ventricular myocytes // *Circ Res*. – 1994. – Vol. 74 (4). – Pp. 687–699. – <https://doi.org/10.1161/01.res.74.4>
19. Aunsholt N.A. Prolonged Q-T interval and Hypokalemia by haloperidol // *Acta Psychiatr Scand*. – 1989. – Vol. 79 (4). – Pp. 411–420. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1989.tb10279.x>
20. Pacher P., Kecskemet V. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? // *Curr Pharm Des*. – 2004. – Vol. 10 (20). – Pp. 2463–2475. – <https://doi.org/10.2174/1381612043383872>
21. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Эко, 2007.
22. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных средств. – М.: Медицина, 1991. – 304 с.
23. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
24. Spina E., Scordo M., D, Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents // *Blackwell Publishing Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 17. – Pp. 517–538.
25. Spina E., Leon J. Clinically relevant interaction between newer antidepressants and second-generation antipsychotics // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 721–746.
26. Hanlon J.T., Schmadler K.E., Samsa G.P. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness // *Clin Epidemiol*. – 1992. – Vol. 45 (10). – Pp. 1045–1051.
27. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2016. – № 3. – С. 78–82.
28. Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A., Januzzi J.L., Huffman J.C. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications // *Psychosomatics*. – 2013. – Vol. 54 (1). – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>
29. Taipale H., Mittendorfer-Rutz E., Alexanderson K. et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 197. – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
30. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs // *BMI*. – 2002. – Vol. 325 (7375). – Pp. 1253–1254. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1253>
31. Hennessy S., Bilker W.B., Knauss J.S., Margolis D.J., Kimmel S.E., Reynolds R.F., Glasser D.B., Morrison M.F., Strom B.L. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data // *BMJ*. – 2002. – Vol. 325 (7372). – Art. 1070. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7372.1070>
32. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблемы и решения. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. – 250 с.
33. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения // *Современная терапия психических расстройств*. – 2022. – № 2. – С. 27–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>
14. Bordet C., Garcia P., Salvo F. et al. Antipsychotics and risk of QT prolongation: A pharmacovigilance study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2023. – Vol. 240 (1). – Pp. 199–202. – <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06293-4>
15. 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. – Vol. 59 (2). – Pp. 105–122. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.10.009>
16. Zareba W., Lin D.A. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation // *Psychiatr Q*. – 2003. – Vol. 74 (3). – Pp. 291–306. – <https://doi.org/10.1023/a:1024122706337>
17. Muir W.W., Strauch S.M., Schaal S.F. Effects of tricyclic antidepressant drugs on the electrophysiological properties of dog Purkinje fibers // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1982. – Vol. 4 (1) – Pp. 82–90. – <https://doi.org/10.1097/00005344-198201000-00014>
18. Valenzuela C., Sánchez-Chapula J., Delpón E. et al. Imipramine blocks rapidly activating and delays slowly activating K⁺ current activation in guinea pig ventricular myocytes // *Circ Res*. – 1994. – Vol. 74 (4). – Pp. 687–699. – <https://doi.org/10.1161/01.res.74.4>
19. Aunsholt N.A. Prolonged Q-T interval and Hypokalemia by haloperidol // *Acta Psychiatr Scand*. – 1989. – Vol. 79 (4). – Pp. 411–420. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1989.tb10279.x>
20. Pacher P., Kecskemet V. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? // *Curr Pharm Des*. – 2004. – Vol. 10 (20). – Pp. 2463–2475. – <https://doi.org/10.2174/1381612043383872>
21. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М.: Эко, 2007.
22. Baltkais Ya.Ya., Fateev V.A. Vzaimodeistvie lekarstvennykh sredstv. – M.: Meditsina, 1991. – 304 s.
23. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodeistviya preparatov, primenyaemykh v psikiatricheskoj praktike // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
24. Spina E., Scordo M., D, Arrigo C. Metabolic drug interaction with new psychotropic agents // *Blackwell Publishing Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 17. – Pp. 517–538.
25. Spina E., Leon J. Clinically relevant interaction between newer antidepressants and second-generation antipsychotics // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. – 2014. – Vol. 10. – Pp. 721–746.
26. Hanlon J.T., Schmadler K.E., Samsa G.P. et al. A method for assessing drug therapy appropriateness // *Clin Epidemiol*. – 1992. – Vol. 45 (10). – Pp. 1045–1051.
27. Sychev D.A., Sosnovskii E.E., Otdelenov V.A. Indeks ratsional'nosti primeneniya lekarstvennogo sredstva kak metod bor'by s polipragmaziej // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. – 2016. – № 3. – С. 78–82.
28. Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A., Januzzi J.L., Huffman J.C. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications // *Psychosomatics*. – 2013. – Vol. 54 (1). – Pp. 1–13. – <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>
29. Taipale H., Mittendorfer-Rutz E., Alexanderson K. et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2018. – Vol. 197. – Pp. 274–280. – <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>
30. Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs // *BMI*. – 2002. – Vol. 325 (7375). – Pp. 1253–1254. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7375.1253>
31. Hennessy S., Bilker W.B., Knauss J.S., Margolis D.J., Kimmel S.E., Reynolds R.F., Glasser D.B., Morrison M.F., Strom B.L. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data // *BMJ*. – 2002. – Vol. 325 (7372). – Art. 1070. – <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7372.1070>
32. Sychev D.A. Polipragmaziya v klinicheskoi praktike: problemy i resheniya. – M.: GBOU DPO RMAPO, 2016. – 250 s.
33. Malin D.I., Bulatova D.R., Ryvkin P.V. Otsenka ratsional'nosti primeneniya psikhofarmakoterapii u bol'nykh paranoidnoi shizofrenii na etape statsionarnogo lecheniya // *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv*. – 2022. – № 2. – С. 27–32. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.68.83.003>