

# Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков

С.А. Галкин<sup>1, 2</sup>, Е.Г. Корнетова<sup>1</sup>, И.А. Меднова<sup>1</sup>, В.В. Тигунцев<sup>1, 2</sup>, А.Н. Корнетов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Развитие синдрома удлинения интервала QT как побочной реакции на терапию антипсихотиками у больных шизофренией является актуальной междисциплинарной проблемой, поскольку существенно повышает риск внезапной смерти. Вместе с тем далеко не у всех больных шизофренией, принимающих антипсихотики, развивается данный синдром, что свидетельствует о существовании дополнительных факторов риска, которые остаются малоизученными.

**Цель исследования** — выявление частоты встречаемости и факторов риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков.

**Материал и методы.** В исследование было включено 165 пациентов с установленным диагнозом шизофрении. Всем пациентам на момент поступления в стационар была проведена стандартная запись электрокардиограммы в 12 отведениях. Измеряли интервал QT и рассчитывали QTc по формуле Базетта. QTc считали удлиненным (синдром удлинения интервала QT) при значениях > 450 мс у мужчин и > 460 мс у женщин. Компоненты метаболического синдрома определяли согласно критериям Международной федерации диабета от 2005 г. Антропометрическое обследование пациентов выполняли по методике В.В. Бунака в модификации В.П. Теццова для взрослых выборок с вычислением основных интегральных индексов телосложения.

**Результаты.** Синдром удлинения интервала QT был выявлен у 16 (9,7 %) пациентов. В эту группу вошли 12 мужчин и 4 женщины, т. е. 15,6 % всех мужчин и 4,5 % всех женщин ( $p = 0,057$ ). Тип принимаемого антипсихотика, а также общая антипсихотическая нагрузка не различались в группах пациентов ( $p > 0,05$ ), длительность базисной терапии различалась лишь на уровне тенденции ( $p = 0,068$ ). Сравнение групп по распространенности метаболического синдрома и его отдельных компонентов показало статистически значимую разницу по частоте абдоминального ожирения ( $p = 0,032$ ) и артериальной гипертензии ( $p = 0,010$ ). Также были получены статистически значимые различия по частотам встречаемости конституционально-морфологических типов у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия синдрома удлинения интервала QT ( $p = 0,041$ ). По данным ANOVA, статистически значимыми факторами, влияющими на индивидуальные значения интервала QTc у больных шизофренией, являлись абдоминальное ожирение ( $p = 0,041$ ), артериальная гипертензия ( $p = 0,015$ ) и конституционально-морфологический тип ( $p = 0,003$ ).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования показали, что синдром удлинения интервала QT наблюдается у 9,7 % стационарных пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики. Факторами риска развития данного синдрома служат абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, а также принадлежность к гиперстеническому или мезостеническому конституционально-морфологическому типу телосложения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, интервал QT, факторы риска, метаболические нарушения, конституциональные особенности

**КОНТАКТЫ:** Галкин Станислав Алексеевич, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-002-7709-3917

Корнетова Елена Георгиевна, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727

Меднова Ирина Андреевна, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305

Тигунцев Владимир Владимирович, cristall2009@live.ru, ORCID: 0000-0001-9083-0339

Корнетов Александр Николаевич, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** 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. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.004

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ФИНАНСИРОВАНИЕ:** Исследование выполнено в рамках госзадания № 075-00712-24-00 «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири». Регистрационный номер 122020200054-8.

# Prevalence and Risk Factors for Long QT Interval Syndrome in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic Treatment

S.A. Galkin<sup>1,2</sup>, E.G. Kornetova<sup>1</sup>, I.A. Mednova<sup>1</sup>, V.V. Tiguntsev<sup>1,2</sup>, A.N. Kornetov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

## SUMMARY

**Relevance.** The development of long QT interval syndrome as an adverse reaction to antipsychotic therapy in patients with schizophrenia is an urgent interdisciplinary problem, since it significantly increases the risk of sudden death. However, not all patients with schizophrenia taking antipsychotics develop this syndrome, which indicates the existence of additional risk factors that remain poorly understood.

**The aim** – identification of the frequency of occurrence and risk factors for the long QT-interval syndrome in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment.

**Material and methods.** The study included 165 patients with an established diagnosis of schizophrenia. All patients had a standard 12-lead electrocardiogram recording at the time of admission to the hospital. The QT interval was measured and the QTc was calculated using the Bazett formula. QTc was considered to be prolonged (long QT-interval syndrome), with values > 450 ms in men and > 460 ms in women. The components of the metabolic syndrome were determined according to the 2005 criteria of the International Diabetes Federation. The anthropometric examination of patients was performed according to the V.V. Bunak method in Chitetsov's modification for adult samples with calculation of the basic integral anthropometric indices.

**Results.** Long QT-interval syndrome was detected in 16 (9.7 %) patients. This group included 12 men and 4 women, i.e. 15.6 % of all men and 4.5 % of all women ( $p = 0.057$ ). The type of antipsychotic used, as well as the total antipsychotic load, did not differ between the patient groups ( $p > 0.05$ ), and the duration of basic therapy differed only at the trend level ( $p = 0.068$ ). A comparison of the groups according to the prevalence of metabolic syndrome and its individual components showed a statistically significant difference in the frequency of abdominal obesity ( $p = 0.032$ ) and arterial hypertension ( $p = 0.010$ ). Statistically significant differences in the frequency of occurrence of constitutional and morphological types in patients were also obtained, depending on the presence/absence of long QT-interval syndrome ( $p = 0.041$ ). According to ANOVA, statistically significant factors influencing the individual values of the QTc interval in patients with schizophrenia were abdominal obesity ( $p = 0.041$ ), arterial hypertension ( $p = 0.015$ ) and constitutional morphological type ( $p = 0.003$ ).

**Conclusion.** The results of the study showed that long QT-interval syndrome was observed in 9.7 % of hospitalized patients with schizophrenia receiving antipsychotics. Risk factors for the development of this syndrome were abdominal obesity, arterial hypertension, as well as belonging to a hypersthenic or mesosthenic constitutional and morphological body type.

**KEYWORDS:** schizophrenia, QT interval, risk factors, metabolic disorders, constitutional features

**CONTACTS:** Galkin Stanislav Alekseevich, s01091994@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7709-3917  
Kornetova Elena Georgievna, ekornetova@outlook.com, ORCID: 0000-0002-5179-9727  
Mednova Irina Andreevna, irinka145@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8057-3305  
Tiguntsev Vladimir Vladimirovich, cristall2009@live.ru, ORCID: 0000-0001-9083-0339  
Kornetov Alexander Nikolaevich, alkornetov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2342-7504

**CITATION:** Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Tiguntsev V.V., Kornetov A.N. Prevalence and Risk Factors for Long QT Interval Syndrome in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic treatment // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2024. – No. 2. – Pp. 32–39. – DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.004 [in Russian].

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

**FUNDING:** The study was carried out within the framework of the State Task No. 075-00712-24-00 "Biopsychosocial mechanisms of pathogenesis and clinical polymorphism, adaptive potential and predictors of therapy effectiveness in patients with mental and behavioral disorders in the Siberian region". Registration number 122020200054-8.

## Введение

Как показывают данные многочисленных исследований, пациенты с шизофренией имеют более высокие показатели смертности по сравнению с показателями в общей популяции, особенно часто причиной смерти служат сердечно-сосудистые заболевания [1, 2]. Эти пациенты нуждаются в длительном применении антипсихотиков как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях, что приводит к развитию нежелательных явлений, включая метаболический синдром [3] и нарушения сердечной деятельности [1, 2]. Такие побочные эффекты являются вторичной причиной повышенной смертности у больных шизофренией. По сравнению с другими психотропными препаратами антипсихотики могут вызывать значительное удлинение интервала QT [4, 5]. Еще в 1960-х годах при исследовании электрокардиограммы (ЭКГ) впервые был зарегистрирован синдром удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией, которые длительное время принимали антипсихотики [5].

Интервал QT отражает цикл деполяризации и реполяризации желудочков сердца [6]. В норме продолжительность интервала QT составляет менее 450 мс у женщин и менее 430 мс у мужчин [7]. Удлинение интервала QT приводит к таким нежелательным явлениям, как нарушение сердечной проводимости, фибрилляция предсердий, злокачественная желудочковая тахикардия (Torsade de pointes — TdP) и синдром внезапной смерти [6, 7]. Анализ частоты встречаемости удлинения интервала QT в общей популяции взрослых лиц показывает, что распространенность синдрома варьирует в пределах от 1 : 7000 до 1 : 3000 человек [8]. В целом, согласно исследованиям, у принимающих антипсихотики пациентов частота развития синдрома удлинения интервала QT находится в диапазоне 1,7–10,9 % [9–11].

Синдром удлинения интервала QT может быть врожденным или приобретенным. Врожденное удлинение интервала QT является наследственным заболеванием и обусловлено мутациями в генах, кодирующих специфические субъединицы  $K^+$  или  $Ca^{++}$ -ионного канала или регуляторные белки [10, 11]. В случае приобретенного синдрома удлинения интервала QT к факторам риска относят пожилой возраст, заболевания печени и/или почек, структурное поражение сердца, нарушение электролитного баланса, использование некоторых лекарственных средств [10, 12].

Вместе с тем, как было уже отмечено, далеко не у всех больных шизофренией, принимающих антипсихотики, развивается синдром удлинения интервала QT, что свидетельствует о существовании дополнительных факторов риска, которые остаются малоизученными. Среди них следует выделить метаболические нарушения, достаточно часто наблюдаемые у больных шизофренией [3, 13, 14], а также конституционально-морфологические особенности больных, определяющие закономерности сомато-психического развития, а в дальнейшем, в случае наступления болезни, и особенности ее клинического полиморфизма и течения [14].

**Цель** исследования заключалась в выявлении частоты встречаемости и факторов риска синдрома удлинения интервала QT среди пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков.

## Материал и методы

В исследование было включено 165 стационарных пациентов (77 мужчин и 88 женщин) в возрасте 18–55 лет с установленным диагнозом шизофрении (F20 по критериям МКБ-10), проходивших лечение в отделении эндогенных расстройств клиники ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». На момент включения в исследование все пациенты получали базисную терапию препаратами из группы антипсихотиков (галоперидол, зуклопентиксол, кветиапин, оланзапин, рисперидон) в терапевтических дозировках, одобренных Минздравом России. *Критерии включения в исследование:* возраст пациентов 18–60 лет, принадлежность к славянской группе национальностей, верифицированный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10, согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения:* умственная отсталость или деменция, наличие отягощенного неврологического анамнеза, наличие тяжелого соматического заболевания, вызывающего симптоматическую психопатологию, нарушения скелетного остова, отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам на момент поступления в стационар была проведена стандартная запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях с помощью электрокардиографа NIHON KONDEN CARDIOFAX S ECG-2250 (Япония). Скорость записи ЭКГ составляла 50 мм/с. Измеряли интервал QT и рассчитывали QTc по формуле Базетта [15]. QT измеряли от начала комплекса QRS до конца зубца T, как минимум в трех разных отведениях 12-канальной ЭКГ. QTc считали удлиненным (синдром удлинения интервала QT), при значениях  $> 450$  мс у мужчин и  $> 460$  мс у женщин [7].

Объективная оценка тяжести клинико-психопатологической симптоматики пациентов выполнена с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, сокр. PANSS) [16] в адаптированной русской версии SCI PANSS [17]. Также были проанализированы данные истории болезни на предмет диагноза, демографических характеристик, наличия сопутствующих соматических заболеваний и характера проводимой ранее терапии.

Компоненты метаболического синдрома определяли согласно критериям Международной федерации диабета от 2005 г. (International Diabetes Federation, IDF) [18], которые включают наличие абдоминального ожирения (окружность талии  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин) плюс два или более из следующих факторов:

- гипертриглицеридемия: повышенный уровень триглицеридов (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л;
- низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)  $< 1,03$  ммоль/л у мужчин или  $< 1,29$  ммоль/л у женщин;

- артериальная гипертензия: артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт. ст.;
- гипергликемия: уровень глюкозы в плазме натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л.

Пациенты, которые принимали сахароснижающие (противодиабетические) препараты, антигипертензивные средства и/или специфическое лечение дислипидемии, считались отвечающими критерию по гипергликемии, артериальной гипертензии и/или дислипидемии соответственно. Артериальное давление регистрировали с помощью стандартного сфигмоманометра дважды в день (утром и вечером). Окружность талии измеряли посередине между нижними краями ребер и гребнем подвздошной кости с помощью сантиметровой ленты. Используя стандартные биохимические методы, в образцах сыворотки крови (взятие крови проводили натощак после 12-часового голодания, между 8 и 9 часами утра, путем антесубитальной венопункции в пробики (BD Vacutainer) с активатором свертывания крови (KAT)) измеряли уровень глюкозы, ТГ и ЛПВП.

Антропометрическое обследование пациентов выполняли по методике В.В. Бунака в модификации В.П. Чтецова [19] для взрослых выборок с вычислением основных интегральных индексов телосложения, а именно индекс конституционально-морфологического типа (индекс Rees–Eysenk) и соматической половой дифференциации (индекс Tanner). При идентификации типов телосложения пациентов учитывали фактор пола исходя из результатов антропометрического обследования 320 здоровых лиц, соответствовавших по полу и возрасту основной выборке. Индекс Rees–Eysenk рассчитывали по формуле

$$\frac{\text{Рост} \times 100}{\text{Поперечный диаметр грудной клетки}} \times 6.$$

Гиперстенический тип верифицировали при индексе  $< 96,2$  для мужчин и  $< 95,9$  для женщин; мезостенический — при значении от 96,2 до 104,8 для мужчин и от 95,9 до 104,3 для женщин; астенический — при  $> 104,8$  мужчин и  $> 104,3$  для женщин. Индекс Tanner рассчитывали по формуле  $3 \times \text{Ширина плеч} - \text{Ширина таза}$ . При значении индекса Tanner  $< 83,7$  для мужчин и  $< 73,1$  для женщин соматическую половую дифференциацию определяли как гинекоморфную; при ин-

дексе в границах от 83,7 до 93,1 для мужчин и от 73,1 до 82,1 для женщин — как мезоморфную; при значениях  $> 93,1$  для мужчин и  $> 82,1$  для женщин — как андроморфную. Указанные значения получены в результате антропометрического обследования группы 320 здоровых добровольцев, соответствовавшей основной группе по полу и возрасту.

Результаты подвергали статистической обработке с помощью программы Statistica 12. Категориальные (качественные) переменные описывали абсолютными значениями и долями —  $n$  (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали медианой, нижним и верхним квартилями —  $Me [Q_1; Q_3]$ . Для оценки частоты встречаемости различных признаков использовали критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера (в случае объема выборки менее 5). Для оценки различий между количественными данными применяли критерий Манна — Уитни. Для оценки влияния качественных переменных (факторов) на зависимую количественную переменную использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Принятый в исследовании уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ от 18.11.2022, протокол № 157.

## Результаты

Возраст пациентов (77 мужчин и 88 женщин) на момент включения в исследование составлял 34 [29; 42] года. В целом значение интервала QTc составило 406,6 [391,6; 418,3] мс и было выше у женщин, чем у мужчин (410,2 [396,3; 421,1] мс против 401,6 [382,9; 413,3] мс,  $p = 0,004$ ). Синдром удлинения интервала QT был выявлен у 16 (9,7 %) пациентов. В эту группу вошли 12 мужчин и 4 женщины, т. е. 15,6 % всех мужчин и 4,5 % всех женщин ( $p = 0,057$ ). Критическое повышение интервала QTc ( $> 500$  мс) не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Сравнение клинических характеристик выделенных групп пациентов с шизофренией не выявило статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

**Таблица 1.** Клинические показатели групп пациентов

**Table 1.** Clinical indicators of patient groups

Показатель		Пациенты с удлиненным QTc (n = 16)	Пациенты с нормальным QTc (n = 149)	Значение p
Возраст, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		33 [27; 38]	34 [29; 42]	0,907
Возраст манифестации заболевания, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		25 [20; 26]	23 [19; 29]	0,794
Длительность заболевания, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		11 [2; 16]	10 [4; 17]	0,959
PANSS, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Позитивные симптомы	20 [18; 24]	20 [15; 24]	0,431
	Негативные симптомы	26 [23; 29]	25 [21; 27]	0,182
	Общепсихопатологические симптомы	51 [43; 56]	50 [44; 57]	0,931
	Общий балл	98 [92; 106]	95 [85; 108]	0,535
Зависимость от табака, n (%)		6 (37,5)	64 (42,9)	0,878

**Таблица 2.** Терапевтические показатели групп пациентов**Table 2.** Therapeutic indicators of patient groups

Показатель		Пациенты с удлинённым QTc (n = 16)	Пациенты с нормальным QTc (n = 149)	Значение p
Длительность базисной терапии, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		8 [2; 18]	4 [1; 10]	0,068
Тип антипсихотика, n (%)	Конвенциональный	4 (25)	30 (20,1)	0,849
	Атипичный	12 (75)	119 (79,9)	
Антипсихотическая нагрузка (CPZeq), Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]		425 [200; 687]	410 [200; 586]	0,571

Тип принимаемого антипсихотика, а также общая антипсихотическая нагрузка не различались в группах пациентов ( $p > 0,05$ ), длительность базисной терапии различалась лишь на уровне тенденции ( $p = 0,068$ ) (табл. 2).

Сравнение групп по распространенности метаболического синдрома и его отдельных компонентов показало статистически значимую разницу по частоте встречаемости абдоминального ожирения ( $p = 0,032$ ) и артериальной гипертензии ( $p = 0,010$ ) (табл. 3).

Также были получены статистически значимые различия по частотам встречаемости конституционально-морфологических типов у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия синдрома удлинения интервала QT ( $p = 0,041$ ) (табл. 4).

Для выявления факторов риска удлинения интервала QT нами дополнительно был проведен апостериорный однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), где в качестве факторов (категориальных переменных) использовались клинические и терапевтические показатели, компоненты метаболического синдрома и конституциональные особенности пациентов с шизофренией (табл. 5).

По данным ANOVA, статистически значимыми факторами, влияющими на индивидуальные значения интервала QTc у больных шизофренией, являлись абдоминальное ожирение (критерий Фишера  $F = 3,977$ ;  $p = 0,041$ ), артериальная гипертензия ( $F = 6,094$ ;  $p = 0,015$ ) и конституционально-морфологический тип ( $F = 6,124$ ;  $p = 0,003$ ). Для наглядности значимые факторы были представлены на диаграммах (см. рисунок).

**Таблица 3.** Метаболические нарушения в группах пациентов**Table 3.** Metabolic disorders in patient groups

Компоненты метаболического синдрома	Пациенты с удлинённым QTc (n = 16)	Пациенты с нормальным QTc (n = 149)	Значение p
Абдоминальное ожирение, n (%)	11 (68,8)	56 (37,6)	0,032*
Гипертриглицеридемия, n (%)	8 (50)	40 (26,8)	0,099
Низкий уровень ЛПВП, n (%)	11 (68,8)	78 (52,3)	0,323
Артериальная гипертензия, n (%)	11 (68,8)	49 (32,9)	0,010*
Гипергликемия, n (%)	5 (31,3)	22 (14,8)	0,181
Метаболический синдром, n (%)	8 (50)	46 (30,9)	0,204

\* Уровень статистической значимости различий.

**Таблица 4.** Конституциональные особенности групп пациентов**Table 4.** Constitutional features of patient groups

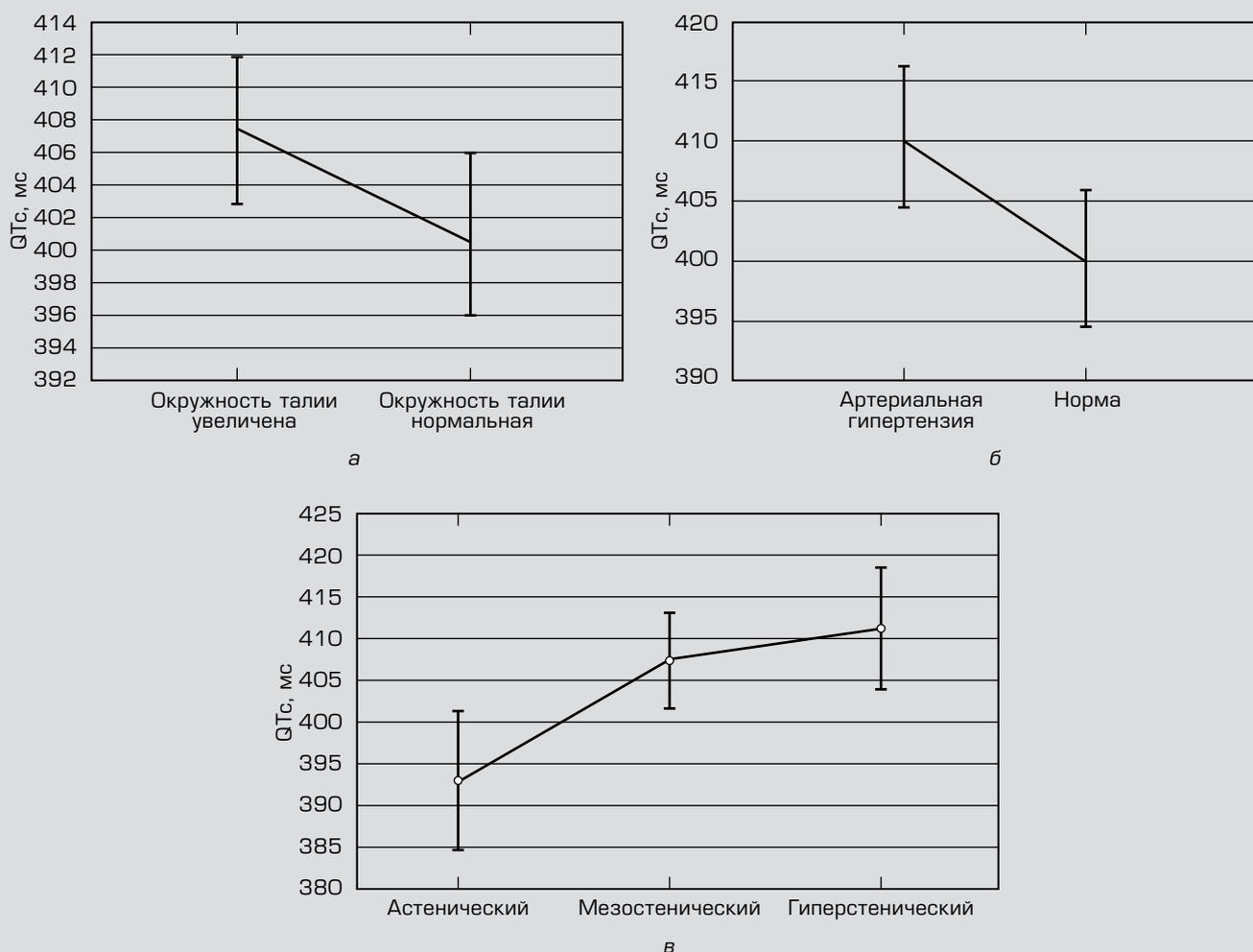
Тип телосложения		Пациенты с удлинённым QTc (n = 16)	Пациенты с нормальным QTc (n = 149)	Значение p
Соматическая половая дифференциация, n (%)	Гинекоморфная	0 (0)	7 (4,7)	0,669
	Мезоморфная	6 (37,5)	51 (34,2)	
	Андроморфная	10 (62,5)	91 (61,1)	
Конституционально-морфологический тип, n (%)	Гипертенический	8 (50)	37 (24,8)	0,041*
	Мезостенический	7 (43,8)	76 (51)	
	Астенический	1 (6,2)	36 (24,2)	

\* Уровень статистической значимости различий.

**Таблица 5.** Оценка факторов риска удлинения интервала QT у больных шизофренией**Table 5.** Assessment of risk factors for prolongation of the QT interval in patients with schizophrenia

Категориальные переменные		Критерий Фишера F	Значение p
Зависимость от табака		0,092	0,912
Терапевтические показатели	Длительность базисной терапии	0,571	0,776
	Вид антипсихотика	0,383	0,537
Компоненты метаболического синдрома	Абдоминальное ожирение	3,977	0,041*
	Гипертриглицеридемия	1,374	0,243
	Низкий уровень ЛПВП	0,989	0,322
	Артериальная гипертензия	6,094	0,015*
	Гипергликемия	0,978	0,324
Конституциональные особенности	Соматическая половая дифференциация	0,441	0,645
	Конституционально-морфологический тип	6,124	0,003*

\* Уровень статистической значимости различий.

**Рисунок.** Факторы риска синдрома удлинения интервала QT у больных шизофренией: а – абдоминальное ожирение; б – артериальное давление; в – конституционально-морфологический тип**Figure.** Risk factors for long QT-interval syndrome in patients with schizophrenia: а – abdominal obesity; б – blood pressure; в – constitutional morphological type

## Обсуждение

Полученные результаты исследования подтвердили, что у больных шизофренией, получающих антипсихотики, синдром удлинения интервала QT встречается значительно чаще, чем в общей популяции. В частности, распространенность данного синдрома в исследуемой когорте пациентов составила 9,7 %, что согласуется с данными D. Esen-Sehir et al. [11], однако существенно выше, чем в исследовании Д.И. Малина и др. [10]. Данный факт может быть связан с тем, что в последнем случае исследовалась общая выборка пациентов психиатрического стационара, получающих антипсихотики, но без учета их диагноза. В таком случае можно говорить о повышенном риске развития синдрома удлинения интервала QT на фоне антипсихотической терапии в большей степени у больных шизофренией.

Тем не менее полученные результаты показывают, что тип принимаемого антипсихотика, общая антипсихотическая нагрузка, а также продолжительность базисной терапии не были связаны с синдромом удлинения интервала QT, что также согласуется с некоторыми более ранними исследованиями [20]. Хотя этот факт следует интерпретировать с осторожностью, поскольку проведенное нами исследование ограничено перекрестным дизайном и отсутствием оценки уровней антипсихотических препаратов в плазме.

Вместе с тем нам удалось обнаружить значимые нефармакогенные факторы риска удлинения интервала QTc и связанные с этим возможности развития желудочковой тахикардии (TdP) и риска внезапной смерти у пациентов с шизофренией на фоне терапии. К таким факторам относятся наличие абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, а также гиперстенический или мезостенический конституционально-морфологический тип телосложения.

Связь между абдоминальным ожирением и удлинением интервала QTc, выявленная в проведенном исследовании, подтверждает результаты более ранних работ, демонстрирующих повышенную гетерогенность реполяризации желудочков у больных шизофренией с ожирением [21, 22]. Это вызывает особую тревогу с учетом заметного увеличения веса при приеме антипсихотиков [23], особенно второго поколения [24].

Также известно, что имеется прямая связь между продолжительностью QTc и уровнем систолического и диастолического артериального давления как у мужчин, так и у женщин [25]. S. Peng et al. [26] при изучении связи длительности интервала QT и уровня артериального давления у пациентов с гипертонией показали, что увеличение систолического артериального давления на 6,4 и диастолического на 5,0 мм рт. ст. у мужчин и на 3,7 и 2,5 мм рт. ст. соответственно у женщин предопределяло увеличение интервала QT на 100 мс, т. е. существует положительная связь между QTc и уровнем артериального давления. На сегодняшний день известно, что с риском развития фатальных аритмий ассоциируется не сама артериальная гипертензия, а наличие ассоциированной с ней гипертрофии миокарда левого желудочка [25].

Ранее была показана фундаментальная роль конституции в клинической картине и течении шизофрении, а также в формировании побочных эффектов антипсихотической терапии [27–29]. Полученные в проведенном нами исследовании результаты дополнительно указывают на связь между конституциональным типом и риском удлинения интервала QT, что необходимо учитывать при ведении пациентов с шизофренией.

Таким образом, результаты исследования подтверждают важную роль нефармакогенных факторов в развитии синдрома удлинения интервала QT и связанного с ним риска развития TdP у пациентов с шизофренией.

## Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что синдром удлинения интервала QT наблюдается у 9,7 % стационарных пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики. Факторами риска развития данного синдрома служат абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, а также принадлежность к гиперстеническому или мезостеническому конституционально-морфологическому типу телосложения. При выявлении данных факторов риска у пациентов с шизофренией рекомендуется внести коррективы в схему терапии, что позволит снизить вероятность развития желудочковой тахикардии и уменьшить риск внезапной смерти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фомичева А.В., Андреев Д.А., Волель Б.А. Психические расстройства при хронической сердечной недостаточности // Психиатрия. – 2021. – № 4. – С. 109–124. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>
2. Momen N.C., Plana-Ripoll O., Agerbo E. et al. Mortality Associated With Mental Disorders and Comorbid General Medical Conditions // JAMA Psychiatry. – 2022. – Vol. 79. – Pp. 444–453. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0347>
3. Меднова И.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Модель прогнозирования метаболического синдрома у больных параноидной шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – № 3 (108). – С. 45–50. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-45-50](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-45-50)
4. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: Распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // Consilium Medicum. – 2019. – № 5. – С. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
5. Hollister L.E., Koes J.C. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. JAMA. – 1965. – Vol. 192. – Pp. 1035–1038. – <https://doi.org/10.1001/jama.1965.03080250013003>

## REFERENCES

1. Fomicheva A.V., Andreev D.A., Volel B.A. Psichicheskie rasstrojstva pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti // Psihiatrija. – 2021. – № 4. – S. 109–124. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-109-124>
2. Momen N.C., Plana-Ripoll O., Agerbo E. et al. Mortality Associated With Mental Disorders and Comorbid General Medical Conditions // JAMA Psychiatry. – 2022. – Vol. 79. – Pp. 444–453. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0347>
3. Mednova I.A., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Model' prognozirovaniya metabolicheskogo sindroma u bol'nyh paranojdnoj shizofreniej // Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii. – 2020. – № 3 (108). – S. 45–50. – [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-45-50](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-45-50)
4. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Lekarstvenno-inducirovannoe udlinenie intervala QT: Rasprostranennost', faktory riska, lechenie i profilaktika // Consilium Medicum. – 2019. – № 5. – S. 62–67. – <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
5. Hollister L.E., Koes J.C. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. JAMA. – 1965. – Vol. 192. – Pp. 1035–1038. – <https://doi.org/10.1001/jama.1965.03080250013003>

6. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлинённого QT-интервала // *Анналы аритмологии*. – 2015. – № 2. – С. 114–127.
7. Колоцей Л.В., Снежикий В.А. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2019. – № 1. – С. 99–105.
8. 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.
9. Vaiman E.E., Shnyder N.A., Zhuravlev N.M. et al. Genetic Biomarkers of Antipsychotic-Induced Prolongation of the QT Interval in Patients with Schizophrenia // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – Art. 15786. – <https://doi.org/10.3390/ijms232415786>
10. 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. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.60.92.006>
11. Esen-Sehir D., Kopf J., Hägele S. et al. Influence of NOS1AP Risk Variants on the Corrected QT (QTc) Interval in the Pharmacotherapy of Schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. – 2022. – Vol. 55. – Pp. 266–273. – <https://doi.org/10.1055/a-1811-7241>
12. Khatib R., Sabir F., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J*. – 2021. – Vol. 97. – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
13. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А. и др. Связи между компонентами метаболического синдрома и когнитивными нарушениями у больных шизофренией // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2024. – № 3. – С. 82–87. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403182>
14. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Меднова И.А. и др. Конституционально-морфологические основы метаболического синдрома у пациентов с шизофренией и лиц без психических расстройств // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2023. – № 1. – С. 57–64. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-57-64>
15. Dahlberg P., Diamant U.B., Gilljam T. et al. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2 // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2021. – Vol. 26. – Art. 12804. – <https://doi.org/10.1111/anec.12804>
16. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1987. – Vol. 13. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
17. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
18. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
19. Чтецов В.П., Негашева М.А., Лапшина Н.Е. Изучение состава тела у взрослого населения: методические аспекты // *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. – 2012. – № 2. – С. 43–52.
20. Correll C.U., Harris J., Figen V. et al. Antipsychotic drug administration does not correlate with prolonged rate-corrected QT interval in children and adolescents: results from a nested case-control study // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 365–368. – <https://doi.org/10.1089/cap.2011.0024>
21. Güven A., Özgen T., Güngör O. et al. Association between the corrected QT interval and carotid artery intima-media thickness in obese children // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. – 2010. – Vol. 2. – Pp. 21–27. – <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i1.21>
22. Шугушев Х.Х., Василенко В.М., Балаева Т.Б. Нарушения ритма сердца и электрокардиологические показатели у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 1. – С. 40–44.
23. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межличностная вариабельность и генетический риск // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2018. – № 1. – С. 90–100.
24. Grajales D., Ferreira V., Valverde A.M. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – Art. 1336. – <https://doi.org/10.3390/cells8111336>
25. Ослопов В.Н., Афанасьева Т.Ю., Ослопова Ю.В. Артериальная гипертензия и долгий QT // *Практическая медицина*. – 2014. – № 6. – С. 18–21.
26. Peng S., Yu Y., Hao K. et al. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives // *J Electrocardiol*. – 2006. – Vol. 39. – Pp. 206–210. – <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2005.08.007>
27. Гончарова А.А., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Семке А.В. Существует ли конституционально-морфологическая предрасположенность к акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию? // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2019. – № 4. – С. 36–43. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-36-43>
28. Пятницкий Н.Ю. Учение о психопатиях и конституциональном предрасположении к психическим расстройствам в концепции Е. Краепелин (состояние в 8-м издании учебника) // *Психиатрия*. – 2013. – № 2. – С. 48–59.
29. Микилев Ф.Ф., Корнетова Е.Г., Лобачева О.А. и др. Психометрическая оценка симптомов и клиническая динамика шизофрении в зависимости от конституционально-морфологического типа больных // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2016. – № 2. – С. 58–64. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-2-58-64>
6. Bokeria O.L., Sanakoev M.K. Sindrom udlinennogo QT-intervala // *Annaly aritmologii*. – 2015. – № 2. – С. 114–127.
7. Kolocej L.V., Snezhickij V.A. Metodologicheskie podhody k izmereniju i ocenke ditel'nosti intervala QT standartnoj elektrokardiogrammy // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. – 2019. – № 1. – С. 99–105.
8. 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.
9. Vaiman E.E., Shnyder N.A., Zhuravlev N.M. et al. Genetic Biomarkers of Antipsychotic-Induced Prolongation of the QT Interval in Patients with Schizophrenia // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – Art. 15786. – <https://doi.org/10.3390/ijms232415786>
10. Malin D.I., Bulatova D.R., Shustova L.Ju., Gordeeva R.P. Rasprostranennost' i faktory riska sindroma udlinenija intervala QT u pacientov gorodskoj psixiatricheskoj bol'nicy // *Sovremennaa Terapija Psixicheskikh Rasstrojstv*. – 2023. – № 3. – С. 50–56. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.60.92.006>
11. Esen-Sehir D., Kopf J., Hägele S. et al. Influence of NOS1AP Risk Variants on the Corrected QT (QTc) Interval in the Pharmacotherapy of Schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. – 2022. – Vol. 55. – Pp. 266–273. – <https://doi.org/10.1055/a-1811-7241>
12. Khatib R., Sabir F., Omari C. et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice // *Postgrad Med J*. – 2021. – Vol. 97. – Pp. 452–458. – <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
13. Kornetova E.G., Galkin S.A., Mednova I.A. i dr. Svjazi mezhdru komponentami metabolicheskogo sindroma i kognitivnymi narushenijami u bol'nyh shizofreniej // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2024. – № 3. – С. 82–87. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403182>
14. Kornetova E.G., Goncharova A.A., Mednova I.A. i dr. Konstitucional'no-morfologicheskie osnovy metabolicheskogo sindroma u pacientov s shizofreniej i lic bez psixicheskikh rasstrojstv // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. – 2023. – № 1. – С. 57–64. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-57-64>
15. Dahlberg P., Diamant U.B., Gilljam T. et al. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2 // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. – 2021. – Vol. 26. – Art. 12804. – <https://doi.org/10.1111/anec.12804>
16. Kay S.R., Opler L.A., Fiszbein A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. – 1987. – Vol. 13. – Pp. 261–276. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
17. Mosolov S.N. Shkaly psixometricheskoi ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 238 s.
18. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. – Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
19. Chtecov V.P., Negasheva M.A., Lapshina N.E. Izuchenie sostava tela u vzroslogo naselenija: metodicheskie aspekty // *Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 23: Antropologija*. – 2012. – № 2. – С. 43–52.
20. Correll C.U., Harris J., Figen V. et al. Antipsychotic drug administration does not correlate with prolonged rate-corrected QT interval in children and adolescents: results from a nested case-control study // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2011. – Vol. 21. – Pp. 365–368. – <https://doi.org/10.1089/cap.2011.0024>
21. Güven A., Özgen T., Güngör O. et al. Association between the corrected QT interval and carotid artery intima-media thickness in obese children // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. – 2010. – Vol. 2. – Pp. 21–27. – <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i1.21>
22. Shugushev H.H., Vasilenko V.M., Balaeva T.B. Narushenija ritma serdca i jelektrokardiologicheskie pokazateli u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej i metabolicheskim sindromom // *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. – 2011. – № 1. – С. 40–44.
23. Kibitov A.O., Mazo G.Je. Metabolicheskie pobochnye jeffekty atipichnyh antipsihotikov: mezhdindividual'naja variabel'nost' i geneticheskij risk // *Social'naja i klinicheskaja psixiatrija*. – 2018. – № 1. – С. 90–100.
24. Grajales D., Ferreira V., Valverde A.M. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – Art. 1336. – <https://doi.org/10.3390/cells8111336>
25. Oslopov V.N., Afanas'eva T.Ju., Oslopova Ju.V. Arterial'naja gipertenzija i dolgij QT // *Prakticheskaja medicina*. – 2014. – № 6. – С. 18–21.
26. Peng S., Yu Y., Hao K. et al. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives // *J Electrocardiol*. – 2006. – Vol. 39. – Pp. 206–210. – <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2005.08.007>
27. Goncharova A.A., Kornetova E.G., Kornetov A.N., Semke A.V. Sushhestvuet li konstitucional'no-morfologicheskaja predispozicija k akatizii u bol'nyh shizofreniej, poluchajushih antipsihoticheskuju terapiju? // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. – 2019. – № 4. – С. 36–43. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-36-43>
28. Pjatnickij N.Ju. Uchenie o psixopatijah i konstitucional'nom predraspolozhenii k psixicheskim rasstrojstvam v koncepcii E. Kraepelin (sostojanie v 8-m izdanii uchebnika) // *Psixiatrija*. – 2013. – № 2. – С. 48–59.
29. Mikilev F.F., Kornetova E.G., Lobacheva O.A. i dr. Psixometricheskaja ocenka simptomov i klinicheskaja dinamika shizofrenii v zavisimosti ot konstitucional'no-morfologicheskogo tipa bol'nyh // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. – 2016. – № 2. – С. 58–64. – <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-2-58-64>