

Персонализированный подход к диагностике антипсихотик-индуцированного удлинения интервала QT

А. В. Кидяева, д.м.н. Р. Ф. Насырова, д.м.н., проф. Н. А. Шнайдер

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, e-mail: alla.kid@mail.ru

Работа выполнена без спонсорской поддержки



Введение. Частота желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов, принимающих антипсихотики, составляет 8% и 13% соответственно, что в 2-3 раза выше среднепопуляционной. Одной из потенциально жизнеугрожающих нежелательных реакций является удлинение интервала QT. Значимое удлинение интервала QT - ≥ 20 мс от исходной величины - рассматривается как определенный фактор риска фатальной аритмии. Механизмом антипсихотик-индуцированного удлинения интервала QT является дозозависимое ингибирование каналов hERG (Kv11.1), обеспечивающих быстрый калиевый ток замедленного выпрямления (IKr).

По результатам анализа 53 публикаций за последние 10 лет, антипсихотики по риску удлинения интервала QT разделены нами на 4 группы:

Высокий риск	Зипрасидон, Клозапин, Левомепромазин, Промазин, Сертиндол, Сульпирид, Тиоридазин, Хлорпромазин
Умеренный риск	Амисульприд, Галоперидол, Кветиапин, Оланзапин, Перфеназин, Рисперидон, Трифлуоперазин, Флупентиксол, Флуфеназин
Низкий риск	Арипипразол, Зуклопентиксол, Палиперидон
Риск не обнаружен	Брекспипразол, Карипразин, Луразидон

Снижение скорости метаболизма антипсихотиков приводит к росту их концентрации в крови, тем самым возрастает риск развития кардиотоксических нежелательных реакций. Генетическая предрасположенность к значительной индивидуальной вариабельности фармакокинетики антипсихотиков обусловлена полиморфизмом однонуклеотидных вариантов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма. Определение индивидуальных особенностей метаболизма пациента возможно с помощью фармакогенетического тестирования.

Цель. Снизить риск антипсихотик-индуцированного удлинения интервала QT у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Методы. Анамнестический, клиничко-генеалогический, психиатрическое обследование, кардиофизиологический, лабораторный.

Результаты. Пациент Н., 33 года. Болен с 2009 года. В клинической картине сенестопатическая, ипохондрическая, галлюцинаторно-параноидная симптоматика с эмоционально-волевым снижением по эндогенному типу. Течение расстройства приступообразное с нарастающей негативной симптоматикой.

Диагноз: Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом. Параноидный синдром. F20.016 (по МКБ-10).

Электрокардиографические показатели пациента Н., 33 года

Время проведения	QTc (Frederici) (сек)	Ритм	ЧСС (уд/мин)
До терапии	0,37	синусовый	60
При терапии клозапином	0,41	синусовый	87
При терапии луразидоном	0,37	синусовый	75

Терапия в период госпитализации пациента Н., 33 года

Антипсихотик	Ключевые изоферменты цитохрома P450	Доза (мг/сут)	Купирование психоза	Нежелательные реакции
Подбор антипсихотика эмпирическим путем				
Арипипразол	2D6, 3A4, 3A5, частично: 3A7	30	нет	Не выявлено
Сульпирид	Не участвуют в метаболизме	400	нет	Экстрапирамидный синдром
Рисперидон	2D6, частично: 3A4	8	нет	Не выявлено
Оланзапин	1A2, частично: 2D6, 2C9	20	нет	Не выявлено
Клозапин	1A2, 3A4, частично: 2D6, 2C8, 2C9, 2C19	175	нет	Удлинение интервала QT
Подбор антипсихотика по результату фармакогенетического тестирования				
Луразидон	3A4	100	да	Не выявлено

Результат фармакогенетического тестирования пациента Н., 33 года.

Ген (OMIM)	ОНВ (rsID)	Генотип	Оценка
CYP1A2 (124060)	rs2069522 (1952T>C)	C/C!	Гомозиготный носитель нефункционального аллеля С
CYP2C19 (124020)	rs4244285 (CYP2C19*2, 681G>A)	A/A!	Гомозиготный носитель нефункционального аллеля А
CYP2D6 (124030)	rs1065852 (CYP2D6*10, 300C>T) rs3892097 (CYP2D6*4, 6047G>A)	C/T! G/A!	Компаунд-гетерозиготный носитель нефункциональных аллелей Т и А

Примечание: ОНВ - однонуклеотидный вариант

Фармакогенетический профиль пациента – **медленный метаболизатор**. Высокий риск развития нежелательных реакций при приеме антипсихотиков с путем метаболизма с участием изоферментов 2C19, 2D6 и 1A2 цитохрома P450.

Выводы. Для снижения риска антипсихотик-индуцированного удлинения интервала QT целесообразно до назначения антипсихотика провести оценку факторов риска, в том числе генетических, обуславливающих снижение скорости метаболизма антипсихотиков, электрокардиографическое исследование с оценкой исходной длительности интервала QT и последующий регулярный мониторинг электрокардиографических показателей. Использование прореактивного фармакогенетического тестирования может существенно повысить эффективность и безопасность антипсихотической терапии расстройств шизофренического спектра.

Библиография. *Остроумова ОД, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. Consilium Medicum. 2019;21(5):62–7. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>

*Khasanova AK. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome. Personalized Psychiatry and Neurology. 2023;3(2):38–47. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47> *Shnayder NA, Kidyayeva AV, Vaiman EE, et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. Personalized Psychiatry and Neurology. 2023;3(2):72-119. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119 *Friedrich ME, Winkler D, Konstantinidis A, et al. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013. Int J Neuropsychopharmacol. 2020;23(2):67-75. doi: 10.1093/ijnp/pyz046 *Salvati B, Miola A, Toffanin T, Pigato G, Pavan C, Favaro A, Sambataro F, Solmi M. Prevalence and Risk Factors for QTc Prolongation in Acute Psychiatric Hospitalization. Prim Care Companion CNS Disord. 2022 Feb 17;24(1):21m02915. <https://doi.org/10.4088/PCC.21m02915> *Bordet C, Garcia P, Salvo F, Touafchia A, Galinier M, Sommet A, Montastruc F. Antipsychotics and risk of QT prolongation: a pharmacovigilance study. Psychopharmacology (Berl). 2023 Jan;240(1):199-202. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06293-4> *E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. FDA-2004-D-0241. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e14-clinical-evaluation-qtqt-c-interval-prolongation-and-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-0> *OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available online: <https://www.omim.org/> (accessed on 07 February 2024).