

О.О. Кирилочев^{1, 2}¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация² Областная клиническая психиатрическая больница, Астрахань, Российская Федерация

Безопасность фармакотерапии в психиатрическом стационаре и интервал QT

Обоснование. Наиболее серьезными осложнениями фармакотерапии являются те, которые сопровождаются риском летального исхода. Одно из таких осложнений — удлинение интервала QT и, как следствие, развитие пируэтной тахикардии — жизнеугрожающего состояния, способного привести к асистолии и внезапной смерти. К факторам, способствующим развитию синдрома удлиненного интервала QT, можно отнести наследственность, структурную патологию сердца, электролитные нарушения, женский пол, пожилой возраст, назначение лекарственных препаратов, обладающих электрофизиологическими свойствами, межлекарственное взаимодействие. Учет перечисленных факторов может способствовать наиболее точной и объективной оценке риска указанных нарушений ритма. **Цель исследования** — оценить риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара. **Методы.** В исследование были включены 500 пациентов, получавших медицинскую помощь в условиях психиатрического стационара. Оценка риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии проводилась с помощью системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan®. **Результаты.** Из 500 пациентов, находящихся на стационарном лечении в психиатрическом стационаре, 224 имели риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии с наибольшим распространением в группе пожилых больных. Средний балл риска составил $7,59 \pm 3,29$; у пациентов младше 65 лет — $6,02 \pm 3,14$; старше 65 лет — $9,16 \pm 2,62$. Анализ частоты встречаемости факторов риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии выявил преобладание у пациентов старше 65 лет фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, заболеваний клапанов сердца, артериальной гипертензии, перенесенного инфаркта миокарда. Для пациентов младше 65 лет было характерно более частое назначение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, и их комбинаций, способных привести к потенциальным межлекарственным взаимодействиям с изучаемой клинической значимостью. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о значимости оценки риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара как доступного профилактического мероприятия, способного повысить безопасность лекарственной терапии.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, пируэтная тахикардия, психические заболевания, неблагоприятные лекарственные реакции

Для цитирования: Кирилочев О.О. Безопасность фармакотерапии в психиатрическом стационаре и интервал QT. Вестник РАМН. 2021;76(2):169–176. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1401>

169

О.О. Kirilochev^{1, 2}¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation² Astrakhan Regional Clinical Psychiatric Hospital, Astrakhan, Russian Federation

Safety of Pharmacotherapy in a Psychiatric Inpatient Setting and the QT Interval

Background. Events associated with a risk of death are the most serious complications of pharmacotherapy. One of these complications is prolongation of the QT interval leading to Torsades de Pointes, a life-threatening condition that can result in asystole and sudden death. Factors contributing to the development of the long QT syndrome include heredity, structural abnormalities of the heart, electrolyte disorders, female gender, advanced age, use of drugs with certain electrophysiological properties, and drug-drug interactions. Consideration of all these factors can help achieve the most accurate and objective assessment of the risk of these rhythm disturbances. **Aims** — to assess the risk of prolongation of the QT interval and the development of Torsades de Pointes in psychiatric inpatients. **Methods.** The study enrolled 500 patients who received medical care in a psychiatric inpatient setting. The risk of QT interval prolongation and development of Torsades de Pointes was assessed using the MedSafety Scan® medical decision support system. **Results.** Of the 500 patients treated in the psychiatric inpatient setting, 224 had a risk of QT interval prolongation and developing Torsades de Pointes; the incidence was highest in the group of elderly patients. The mean risk score was 7.59 ± 3.29 in general, 6.02 ± 3.14 in patients aged under 65 years, and 9.16 ± 2.62 in subjects over 65 years of age. An analysis of the frequencies of risk factors for prolongation of the QT interval and Torsades de Pointes revealed that patients aged over 65 years most commonly had atrial fibrillation, chronic heart failure, heart valve disorders, hypertension, and a history of myocardial infarction. Patients under 65 years of age more commonly received medicinal products prolonging the QT interval and drug combinations that can lead to potential drug-drug interactions of relevant clinical significance. **Conclusion.** The obtained results indicate the importance of assessing the risk of QT interval prolongation and development of Torsades de Pointes in psychiatric inpatients as an affordable preventive tool that can increase the safety of drug therapy.

Keywords: long QT syndrome, Torsades de Pointes, mental disorders, adverse drug reactions

For citation: Kirilochev O.O. Safety of Pharmacotherapy in a Psychiatric Inpatient Setting and the QT Interval. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(2):169–176. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1401>

Обоснование

Основа рациональной лекарственной терапии — не только ее эффективность, но и безопасность. Обеспечение данного аспекта оказания медицинской помощи является важной задачей для клиницистов, а наиболее современным и оптимальным инструментом для достижения этой цели можно считать профилактику развития неблагоприятных лекарственных явлений. Наиболее серьезными осложнениями фармакотерапии выступают те, которые сопровождаются риском летального исхода. Одно из таких осложнений — удлинение интервала QT и, как следствие, развитие пируэтной тахикардии (Torsade de Pointes) — жизнеугрожающего состояния, способного привести к асистолии и внезапной смерти. Интервал QT является одним из показателей электрической систолы желудочков, фиксируемых на электрокардиограмме (ЭКГ). Нормальные значения интервала QT составляют менее 450 мс для мужчин и менее 470 мс для женщин. В клинической практике используется скорректированное значение показателя QTс с целью устранения влияния на посчитанный результат частоты сердечных сокращений больного.

К факторам, способствующим развитию синдрома удлиненного интервала QT, можно отнести наследственность, структурную патологию сердца, электролитные нарушения, женский пол, пожилой возраст [1]. Ведущим же фактором риска развития пируэтной тахикардии является назначение лекарственных препаратов, обладающих электрофизиологическими свойствами [2], а также вытекающими из этого дополнительными аспектами фармакотерапии, такими как дозозависимость и ее влияние на летальность [3], длительность лекарственной терапии [4], межлекарственные взаимодействия [5], в том числе возникающие на уровне метаболизма препаратов в системе цитохрома P450 [6].

Указанный синдром имеет особую актуальность при оказании психиатрической помощи. Основной класс лекарственных средств, применяемых в психиатрии, — антипсихотические препараты, занимающие одну из лидирующих позиций в удлинении интервала QT, а проблема кардиотоксичности у больных с психическими заболеваниями является одной из ведущих [7]. В развитии синдрома удлиненного интервала QT из антипсихотических препаратов наибольшая роль отводится тиоридазину [8], zipрасидону и сертиндолу [9], а также в определенной степени рисперидону [10] и некоторым другим препаратам, что связано со способностью данной группы лекарств снижать проницаемость калиевых каналов (IKr). К препаратам, удлиняющим интервал QT, также относятся антидепрессанты [11], особенно трициклические [12], широко применяемые в условиях психиатрического стационара. При оказании психиатрической помощи частота встречаемости удлинения интервала QT может варьировать от 8% на фоне антипсихотической терапии и 15% на фоне комбинированного применения антипсихотических средств с антидепрессантами до 23% у пациентов при лечении шизофрении [9]. Обсуждаемую проблему осложняет тот факт, что пациенты с психическими заболеваниями могут дополнительно получать лекарственные препараты для лечения сопутствующей патологии из фармакологических групп, также имеющих риск развития пируэтной тахикардии: антиаритмические средства, антибактериальные препараты из группы макролидов и фторхинолонов, некоторые противогрибковые, противоопухолевые, антигистаминные, гипополипидемические, прокинетики,

а также диуретические средства, кроме калийсберегающих [13]. Данный факт дополнительно обуславливает актуальность изучения лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при оказании стационарной психиатрической помощи.

Подчеркнем, что удлинение интервала QT — многофакторное явление. Для развития синдрома, как правило, необходимо наличие как немедикаментозных факторов риска [14], так и медикаментозных. Ко второй группе можно отнести антипсихотическую политерапию [15] и особенно межлекарственное взаимодействие [16], так как даже в случае применения только одного препарата с электрофизиологическими свойствами возможно увеличение его сывороточной концентрации вследствие ингибирования печеночных ферментов, отвечающих за его метаболизм, другими лекарственными средствами. Таким образом, только учет всех перечисленных факторов может способствовать наиболее точной и объективной оценке риска описанных нарушений ритма у пациента.

Цель исследования — оценить риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сравнительное одноцентровое проспективное обсервационное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- полипрагмазия (5 лекарственных средств и более в листе назначений);
- наличие у каждого пациента в лечении лекарственно-препарата из групп «психолептики» или «психоаналептики» (N05 и N06 коды по АТХ-классификации);
- оказание медицинской помощи в условиях общепсихиатрического и соматogerиатрического отделений.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- оказание психиатрической помощи в отделениях специализированного типа.

Условия проведения

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница».

Продолжительность исследования

Анализ медицинских карт стационарных больных психиатрического учреждения, находившихся на лечении в 2017–2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Проведен анализ риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии на основании медицинских карт стационарных больных психиатрического учреждения здравоохранения.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Для каждого пациента произведен подсчет суммарного балла риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии. Определена частота встречаемости основных факторов риска, назначений лекарственных препаратов с электро-

физиологическими свойствами, потенциальных межлекарственных взаимодействий с изучаемым клиническим значением.

Дополнительные исходы исследования. Определена структура лекарственных назначений и их комбинаций, приводящих к риску удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии.

Анализ в подгруппах

Ввиду дополнительного риска развития удлинения интервала QT у пожилых пациентов все пациенты были разделены на две равные группы — младше и старше 65 лет.

Методы регистрации исходов

Для оценки риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии в нашем исследовании был применен инструмент по оценке такого риска, разработанный специальной некоммерческой организацией на базе Аризонского университета The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT), — MedSafety Scan® [17]. Данный инструмент представляет собой систему поддержки принятия врачебных решений, разработчиками которой являются признанные эксперты в области кардиологии и авторы списка лекарственных препаратов, способных приводить к лекарственно-индуцированным нарушениям ритма, — Combined List of Drugs that Prolong QT and/or cause Torsades de Pointes (TdP) [18], и выступает наиболее надежным источником информации по изучаемой проблеме [19].

MedSafety Scan® учитывает все имеющиеся факторы риска пируэтной тахикардии, лекарственные назначения, потенциальные межлекарственные взаимодействия. Каждому из факторов присваивается определенный балл в зависимости от клинической значимости. Инструмент учитывает такие факторы, как возраст и пол пациента, кардиологические диагнозы, данные электрокардиограммы (ЭКГ), электролитные нарушения, состояние элиминирующих органов. Вторым значимым разделом в используемой системе поддержки принятия врачебных решений является оценка назначенной фармакотерапии в разрезе риска удлинения интервала QT. MedSafety Scan® учитывает все лекарственные препараты, назначенные пациенту, и градуирует их в зависимости от степени риска на препараты с доказанным риском изменения QT-интервала и развития пируэтной тахикардии, вероятным риском, условным риском, а также препараты, применения которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT. Список учитываемых факторов с присвоенными баллами риска указан в табл. 1.

Кроме лекарственных назначений, MedSafety Scan® прогнозирует все клинически значимые потенциальные межлекарственные взаимодействия, в том числе приводящие к повышению риска развития пируэтной тахикардии, с указанием механизма взаимодействия, если оно происходит на уровне системы цитохрома P450, что является важной клинико-фармакологической информацией для прогнозирования нежелательных побочных эффектов терапии. Результат работы системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® — три важных итоговых заключения: расчет суммарного балла риска, присвоение в соответствии с указанным баллом степени риска удлинения интервала QT и краткие рекомендации ведения пациента, такие как ЭКГ-мониторинг, контроль электролитов крови или оптимизация фармакотерапии. Следует

Таблица 1. Факторы риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии, учитываемые в MedSafety Scan®

№ п/п	Фактор риска	Балл
<i>Данные пациента</i>		
1	Возраст ≥ 65 лет	1
2	Женский пол	1
<i>Кардиологические диагнозы</i>		
3	Фибрилляция предсердий	3
4	Врожденный синдром удлиненного интервала QT	8
5	Сердечная недостаточность	3
6	Заболевания клапанов сердца	2
7	Артериальная гипертензия	2
8	Инфаркт миокарда острый	3
9	Инфаркт миокарда перенесенный	2
<i>Электрокардиограмма</i>		
10	QTc ≥ 450 и < 500 мс	3
11	QTc ≥ 500 мс	8
<i>Электролиты</i>		
12	Гипокальциемия ≤ 2,12 ммоль/л	1
13	Гипокалиемия ≤ 3,5 ммоль/л	3
14	Гипомагниемия ≤ 1,5 ммоль/л	2
<i>Дополнительный риск</i>		
15	Сахарный диабет	0
16	Нарушение функции печени	0
17	Нарушение функции почек	0
<i>Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT и способствующие увеличению риска Torsade de Pointes</i>		
18	Лекарственный препарат с доказанным риском	3
19	Лекарственный препарат с вероятным риском	1
20	Лекарственный препарат с условным риском	0
21	Лекарственный препарат, применение которого следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT	0

подчеркнуть, что факторы, имеющие 0 баллов, также учитываются при формировании итогового заключения: дополнительный риск подчеркивается для понимания клиницистов, например, состояния элиминирующих органов, а препараты с условным и конгенитальным риском принимаются во внимание в разделе межлекарственных взаимодействий. Ввиду прогностической и профилактической направленности системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® нами была оценена фармакотерапия, назначенная после постановки клинического диагноза в стационарном отделении и включающая назначения как психиатра, так и других специалистов. То же самое имеет отношение и к данным ЭКГ. Нарушение функции печени оценивалось с помощью шкалы Child–Turcotte–Pugh, рекомендуемой зарубежными государственными медицинскими организациями для оценки метаболизирующей функции печени [20]. Нарушение

функции почек фиксировалось при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин, рассчитанной с помощью формулы СКД–ЕРІ [21].

Этическая экспертиза

Проведенное исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от 04.05.2017.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка была проведена с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона и параметрического *t*-критерия Стьюдента при использовании программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus:mac, версия 7.3.1.0.

Результаты

172 Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 500 пациентов (178 мужчин и 322 женщины). Вследствие того что в используемой нами системе поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® возраст старше 65 лет является самостоятельным фактором риска удлинения интервала QT, а также мнения экспертов о том, что в пожилом возрасте чаще наблюдается приобретенное удлинение интервала QT, а в молодом — врожденное [22], было принято решение о разделении всей выборки на две равные группы: пациенты младше и старше 65 лет. Средний возраст больных — $62,23 \pm 16,11$ года; первая группа — $49,32 \pm 11,76$; вторая — $75,14 \pm 6,88$ года. Нозологический анализ выборки выявил, что у 155 (31,0%) и у 152 (30,4%) больных были поставлены диагнозы «другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью» и «шизофрения» соответственно. Деменция при других болезнях, классифицированных в прочих рубриках, была диагностирована у 65 (13,6%) пациентов; сосудистая деменция — 36 (7,2%); расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга — 14 (2,8%); шизоаффективные расстройства и другие тревожные расстройства — по 11 (2,2%); деменция при болезни Альцгеймера — 10 (2,0%); умеренная умственная отсталость — 9 (1,8%); специфические расстройства личности — у 6 (1,2%) пациентов. Диагнозы, встретившиеся с частотой менее 1%, не указаны.

Основные результаты исследования

В первую очередь был проведен анализ имеющихся факторов риска. Как уже было указано, возраст старше 65 лет (1 балл) явился основанием для деления выборки на две группы по 250 исследуемых. 322 (64,4%) пациента были женского пола с превалированием в группе старшего возраста — 178 (71,2%) против 144 (57,6%). Фибрилляция предсердий (3 балла) зафиксирована у 27 (5,4%) пациентов, 23 (9,2%) из которых старше 65 лет. Хроническая сердечная недостаточность (3 балла) имела у 269 (53,8%) больных — 184 (73,6%) у пожи-

лых и 85 (34%) у пациентов младше 65 лет. Заболевания клапанов сердца (2 балла), артериальная гипертензия (2 балла) и инфаркт миокарда в анамнезе (2 балла) встретились соответственно у 29 (5,8%), 344 (68,8%) и 27 (5,4%) пациентов. Во всех случаях частота встречаемости одного из указанных факторов была выше у пациентов старше 65 лет: 24 и 5, 231 и 113, а также 23 и 4 пациента соответственно. Отметим, что фактор риска «интервал QTc ≥ 450 и < 500 мс» был обнаружен у одного пациента младше и одного старше 65 лет, что составило 0,4% от общей выборки. Таким образом, зарегистрированное удлинение интервала QT нами было интерпретировано как нежелательная побочная реакция со степенью достоверности причинно-следственной связи между приемом препарата и неблагоприятным лекарственным событием, оцененной с помощью шкалы Нараджо как «возможная». Дополнительные факторы риска, а именно сахарный диабет, нарушение функции печени и нарушение функции почек, были зафиксированы соответственно у 41 (8,2%), 50 (10,0%) и 103 (20,6%) пациентов с более высокой частотой у пожилых больных. Отметим, что факторы риска «врожденный синдром удлиненного интервала QT», «острый инфаркт миокарда», «интервал QTc > 500 мс», а также электролитные нарушения в исследуемой группе пациентов не обнаружены. Различия между группами, оцениваемые с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат Пирсона, были статистически достоверными ($p < 0,05$) для всех перечисленных выше факторов, кроме таких, как «интервал QTc ≥ 450 и < 500 мс» и «нарушение функции печени».

Следующим этапом исследования была оценка назначенной в условиях психиатрического стационара лекарственной терапии, способной повлиять на длительность интервала QT и риск пируэтной тахикардии. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Анализ структуры назначений лекарственных препаратов, имеющих риск удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии, приведен ниже. Наиболее применяемыми лекарственными средствами с доказанным риском изменения QT-интервала, частота которых от общей доли препаратов с любым риском пируэтной тахикардии составила более 5%, были следующими: хлорпрогиксен (14,68%), тиоридазин (12,78%), галоперидол (10,37%), хлорпромазин (8,60%). Сравнение между группами младше и старше 65 лет показало более приоритетное назначение галоперидола и хлорпромазина в первой группе, а хлорпрогиксена и тиоридазина — во второй. Анализ назначений препаратов с вероятным риском удлинения интервала QT выявил лидирующую роль клозапина в общей выборке (6,20%) и у пациентов младше 65 лет, тогда как препаратом-лидером у пожилых пациентов явился мепамин (8,03%). Амитриптилин был зафиксирован как лекарственный препарат с условным риском удлинения интервала QT, наиболее часто назначаемый исследуемой группе пациентов, в том числе у больных младше 65 лет (9,32%). Пожилым чаще всего назначались рисперидон (6,37%), амитриптилин (5,81%), индапамид (5,26%). Выше были указаны только те препараты, частота назначения которых от общей доли примененных QT-модифицирующих лекарств составила более 5%.

Ввиду возможности усиления блокирования выходящего тока через калиевые каналы несколькими препаратами с электрофизиологическими свойствами, а также вероятного изменения плазменных концентраций лекарственных средств в результате угнетения их метаболизма другими нами с помощью инструмента MedSafety Scan®

Таблица 2. Частота назначения пациентам психиатрического стационара лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT

Фактор риска (количество назначенных ЛП и количество пациентов, которым были назначены указанные ЛП)	Пациенты, <i>n</i> (%)		Общее количество назначений/ пациентов, <i>n</i> (%)
	младше 65 лет	старше 65 лет	
Общее количество лекарственных назначений	1819 (47,40)	2018 (52,60)	3837 (100,00)
Общее количество пациентов	250 (50,00)	250 (50,00)	500 (100,00)
Количество назначенных ЛП, имеющих риск удлинения интервала QT	429* (23,58)	361 (17,89)	790 (20,59)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП, имеющие риск удлинения интервала QT	235 (94,00)	233 (93,20)	468 (93,60)
Количество назначенных ЛП с доказанным риском удлинения интервала QT	254* (13,96)	204 (10,11)	458 (11,94)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП с доказанным риском удлинения интервала QT	200 (80,00)	186 (74,40)	386 (77,20)
Количество назначенных ЛП с вероятным риском удлинения интервала QT	70 (3,85)	59 (2,92)	129 (3,36)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП с вероятным риском удлинения интервала QT	62 (24,80)	52 (20,80)	114 (22,80)
Количество назначенных ЛП с условным риском удлинения интервала QT	104 (5,72)	98 (4,86)	202 (5,26)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП условным риском удлинения интервала QT	92 (36,80)	89 (35,60)	181 (36,20)
Количество назначенных ЛП, применения которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT	1 (0,05)	0 (0,00)	1 (0,03)
Количество пациентов, которым были назначены ЛП, применения которых следует избегать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT	1 (0,40)	0 (0,00)	1 (0,20)

* $p < 0,05$ — статистические значимые различия между исследуемыми группами. ЛП — лекарственные препараты.

были проанализированы все потенциальные межлекарственные взаимодействия, клиническим исходом которых могут явиться удлинение интервала QT и пируэтная тахикардия. Из 500 пациентов почти половине (49,20%) были назначены комбинации лекарственных препаратов, способных привести к такому взаимодействию, причем у пациентов младше 65 лет такие комбинации были назначены чаще (60,40%), чем у пожилых (38,00%), что явилось статистически достоверным ($p < 0,05$). Всего было выявлено 376 потенциальных межлекарственных взаимодействий — 227 в первой группе и 149 во второй. Практическую значимость для клиницистов с точки зрения профилактики удлинения интервала QT должно иметь представление о наиболее часто встречающихся парах лекарственных средств, способных вступить в межлекарственное взаимодействие с указанной клинической значимостью. Частота распределения данных комбинаций представлена в табл. 3 (комбинации с частотой встречаемости менее 2% в таблице не указаны).

Ключевыми итогами применения системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® являются расчет суммарного балла риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии, а также присвоение соответствующей степени: отсутствие риска (0–8 баллов), умеренный (9–11 баллов), высокий (12–15 баллов) и очень высокий (16–20 баллов) риск. В первую очередь отметим, что 224 пациента из 500 (44,80%), находящихся на стационарном лечении в психиатрическом стационаре, имели риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахи-

кардии. В то же время нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой пациентов младше 65 лет — 65 (26%) пациентов и группой старше 65 — 157 (62,80%) пациентов. Распределение пациентов в зависимости от степени риска представлено на рис. 1.

Анализ суммарного балла риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии выявил следующие результаты. Средний балл риска составил $7,59 \pm 3,29$, у пациентов младше 65 лет — $6,02 \pm 3,14$, у пациентов старше 65 лет — $9,16 \pm 2,62$, различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Дополнительные результаты исследования

В итоговом отчете по каждому пациенту система поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan® сигнализирует о так называемых нерациональных комбинациях лекарственных препаратов — не рекомендованных к медицинскому применению, которые являются составной частью анализа потенциальных межлекарственных взаимодействий. В нашем исследовании такие комбинации были обнаружены у 15 пациентов младше 65 лет и 17 пациентов старше 65 лет. С клинической точки зрения важное значение имеет фармакологическая структура таких комбинаций. Наиболее часто встречающимися парами в порядке убывания были следующие: мемантин + тиоридазин, офлоксацин + тиоридазин, хлорпромазин + тиоридазин, донепезил + тиоридазин, флувоксамин + тиоридазин. Данные лекарственные средства способны вступать

Таблица 3. Частота встречаемости комбинаций лекарственных препаратов, способных привести к удлинению интервала QT и пируэтной тахикардии

Пациенты младше 65 лет		Пациенты старше 65 лет		Общее количество пациентов	
Комбинация ЛП	n (%)	Комбинация ЛП	n (%)	Комбинация ЛП	n (%)
Хлорпромазин + галоперидол	25 (11,01)	Хлорпротиксен + индапамид	11 (7,38)	Клозапин + галоперидол	29 (7,71)
Клозапин + галоперидол	24 (10,57)	Мемантин + тиоридазин	11 (7,38)	Хлорпромазин + галоперидол	28 (7,44)
Галоперидол + левомепромазин	12 (5,29)	Хлорпротиксен + мемантин	9 (6,04)	Амитриптилин + сульпирид	14 (3,72)
Амитриптилин + хлорпротиксен	11 (4,84)	Хлорпротиксен + офлоксацин	8 (5,36)	Галоперидол + левомепромазин	13 (3,45)
Амитриптилин + сульпирид	8 (3,52)	Донепезил + мемантин	7 (4,69)	Мемантин + тиоридазин	13 (3,45)
Амитриптилин + галоперидол	7 (3,08)	Амитриптилин + сульпирид	6 (4,02)	Амитриптилин + хлорпротиксен	12 (3,19)
Амитриптилин + тиоридазин	6 (2,64)	Клозапин + галоперидол	5 (3,35)	Хлорпротиксен + индапамид	12 (3,19)
Хлорпромазин + зуклопентиксол	6 (2,64)	Амитриптилин + галоперидол	4 (2,68)	Амитриптилин + галоперидол	11 (2,92)
Клозапин + зуклопентиксол	6 (2,64)	Индапамид + тиоридазин	4 (2,68)	Хлорпротиксен + мемантин	9 (2,39)
—	—	—	—	Хлорпротиксен + офлоксацин	9 (2,39)

Примечание. ЛП — лекарственные препараты.

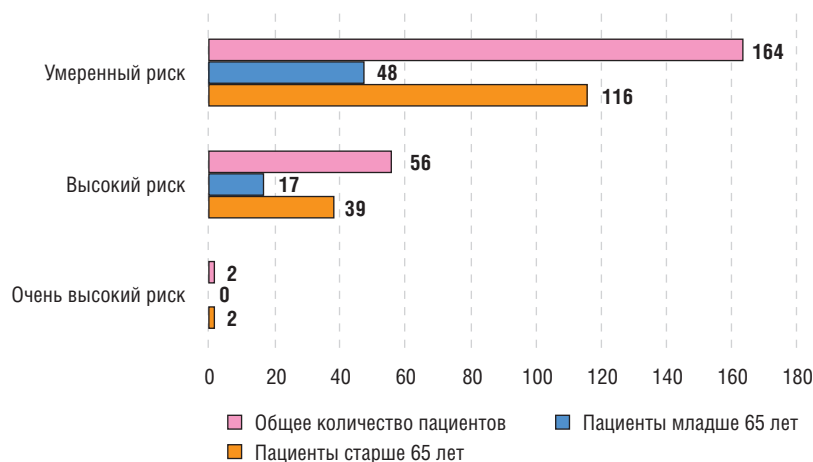


Рис. 1. Количество пациентов в зависимости от степени риска удлинения интервала QT

Примечание. Для умеренного и высокого риска различия между исследуемыми группами статистически значимы ($p < 0,05$).

в межлекарственное взаимодействие так же, как и другие комбинации препаратов, описанных в предыдущем разделе нашего исследования, однако инструмент MedSafety Scan® предупреждает о большей клинической значимости подобных комбинаций. Для полноты информации нами были проанализированы найденные нерациональные комбинации с помощью официальных инструкций по медицинскому применению, представленные в Государственном реестре лекарственных средств. И хотя абсолютных противопоказаний для применения данных комбинаций не обнаружено, потенциальный риск удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии вследствие межлекарственного взаимодействия представлен в подавляющем большинстве типовых клинико-фармакологических статей.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не зафиксировано.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Из 500 пациентов, включенных в исследование, 224 имели риск удлинения интервала QT и развития

пируэтной тахикардии с наибольшим распространением в группе пожилых больных. Средний балл риска составил $7,59 \pm 3,29$, у пациентов младше 65 лет — $6,02 \pm 3,14$, старше 65 лет — $9,16 \pm 2,62$. Анализ частоты встречаемости факторов риска удлинения интервала QT и пируэтной тахикардии выявил преобладание у пациентов старше 65 лет фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, заболеваний клапанов сердца, артериальной гипертензии, перенесенного инфаркта миокарда. Для пациентов младше 65 лет было характерно более частое назначение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, и их комбинаций, способных привести к потенциальным межлекарственным взаимодействиям с изучаемой клинической значимостью.

Обсуждение основного результата исследования

Оценка риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии у пациентов психиатрического стационара подчеркнула актуальность изучаемого аспекта безопасности больных в описываемых условиях оказания медицинской помощи. Почти половина (44,80%) находящихся на лечении пациентов имела подобный риск. Выявленный показатель может быть связан, по нашему мнению, с несколькими причинами.

Во-первых, 250 исследуемых из 500 были пожилого возраста, что не только добавляет дополнительный балл

в системе поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®], но и значительно увеличивает распространенность сопутствующей патологии, имеющей отношение к интервалу QT, у этой категории пациентов, что было подтверждено статистически значимыми различиями в частоте встречаемости таких нозологий, как фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, заболевания клапанов сердца, артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда ($p < 0,05$).

Во-вторых, особое влияние на довольно высокую частоту наличия риска пируэтной тахикардии оказала специфика оказания медицинской помощи — психиатрический стационар. Большинство исследователей подчеркивается приоритетная роль в развитии лекарственно-индуцированной тахикардии типа пируэт-антипсихотических препаратов и антидепрессантов [23, 24]. В то же время включенные в исследование пациенты также принимали антиаритмики и антибактериальные препараты из групп фторхинолонов и макролидов, обладающие электрофизиологическими свойствами, а также диуретические средства, приводящие к гипокалиемии. Описываемый аспект также подтверждается полученными данными, свидетельствующими о том, что 93,60% пациентов получали хотя бы один препарат, удлиняющий интервал QT.

В-третьих, определенную роль мог сыграть дизайн исследования: наличие в листе назначений нейротропного препарата и общее их количество не менее пяти (полипрагмазия) значительно увеличивают вероятность применения в схеме лечения препарата, имеющего риск пируэтной тахикардии. Низкая частота встречаемости удлиненного интервала QT по данным ЭКГ (два пациента в исследовании), по-видимому, связана с отсутствием синдрома врожденного удлиненного интервала, а главное — с поставленной проспективной задачей проводимого исследования — оценить риски пируэтной тахикардии при назначении типовой фармакотерапии сразу после госпитализации в психиатрический стационар. Преобладание сахарного диабета и нарушения функции почек у пациентов старше 65 лет связано с возрастными особенностями, причем последнее может играть существенную роль в изменении фармакокинетики QT-модифицирующих препаратов и, как следствие, приводить к неблагоприятным лекарственным реакциям.

В то же время пациентам младше 65 лет чаще назначались лекарственные препараты, имеющие риск удлинения интервала QT, со статистической достоверностью для всех препаратов и подгруппы с доказанным риском ($p < 0,05$). Полученные данные мы связываем со структурой таких назначений, подавляющее число которых представляют антипсихотические препараты. Высокая частота применения их у пациентов младше 65 лет, вероятно, продиктована борьбой с терапевтической резистентностью и антипсихотической политерапией, распространенной в психиатрической практике для лечения пациентов молодого возраста, в то время как у пожилых больных такие схемы более редки в силу большего акцентирования внимания врачей на безопасности фармакотерапии.

Эти же причины, по нашему мнению, могли повлиять и на распространенность потенциальных межлекарственных взаимодействий. И хотя общее число пациентов с комбинациями, способными увеличить риск пируэтной тахикардии, составило 49,20%, нами было зафиксировано статистически значимое преобладание по-

добных назначений у больных младше 65 лет ($p < 0,05$). Оценивая фармакологическую структуру препаратов, указанных в табл. 3, можно подчеркнуть превалирование нейротропных лекарственных средств, за исключением индапамида и офлоксацина, чаще применяемых у пожилых больных.

Тем не менее итоговые результаты оценки риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии указывают на преобладание таких пациентов в группе старшего возраста (62,80 против 26,00%), особенно для умеренного и высокого риска. Данный факт был подтвержден сравнением среднего суммарного балла риска удлинения интервала QT. Полученные результаты могут свидетельствовать о существенной роли кардиологических диагнозов, преобладающих у пациентов старше 65 лет и влияющих на итоговый риск пируэтной тахикардии.

Ограничения исследования

Основным ограничением проведенного исследования является отсутствие нескольких лекарственных препаратов в базе данных системы поддержки принятия врачебных решений MedSafety Scan[®], назначенных изучаемым пациентам. К этим лекарственным средствам относятся бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, пирлиндол, пипофезин, алимемазина тартрат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, аминифенилмасляная кислота, гопантеновая кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, актовегин, церебролизин, меглюмина натрия сукцинат, железа (III) гидроксид полимальтозат, раторопши пятнистой плодов экстракт. Однако изучение официальных инструкций к медицинскому применению указанных препаратов, представленных в Государственном реестре лекарственных средств, не обнаружило связи их приема с риском удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии.

Заключение

Полученные данные могут свидетельствовать о необходимости организации таких мероприятий, как внимательное мониторингирование состояния пациента, проведение необходимого количества электрокардиографических исследований, контроль электролитов плазмы крови, учет имеющихся факторов риска у больного, анализ лекарственных назначений и потенциальных межлекарственных взаимодействий, а также состояния элиминирующих органов. В случае выявления высокого риска клиницисты должны быть готовы к возможному пересмотру фармакотерапии: изменению дозового режима, назначению альтернативного препарата или полной отмене потенциально опасных лекарственных средств. Своевременная оценка риска удлинения интервала QT и развития пируэтной тахикардии является важным и доступным профилактическим мероприятием, способным повысить безопасность лекарственной терапии в психиатрическом стационаре.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена за счет бюджетных средств организации.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTc // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — № 10. — С. 95–106. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. The effect of individual groups of drugs on the risk of prolongation of the QTc interval. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):95–106. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.10.190447>
2. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J*. 2016;149(3):139–152. doi: <https://doi.org/10.1177/1715163516641136>
3. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, et al. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):315–325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.013>
4. Weeke PE, Kelleman JS, Jespersen CB, et al. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality. *Eur Heart J*. 2019;40(37):3110–3117. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz228>
5. Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug-drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1):109–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.016>
6. Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect — comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0053-1>
7. Волков В.П. Кардиотоксичность антипсихотических препаратов. — Тверь: Триада; 2018. [Volkov VP. *Kardiotoksichnost' antipsikhoticheskikh preparatov*. — Tver': Triada; 2018. (In Russ.)]
8. Glassman AH, Bigger J. Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1774–1782. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
9. Abdelmawla N. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms. *Adv Psychiatr Treat*. 2006;12(1):35–44. doi: <https://doi.org/10.1192/apt.12.1.35>
10. Смирнова Л.П., Паршукова Д.А., Бородюк Ю.Н., и др. Изменения липидного спектра и ЭКГ у больных параноидной шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотиками // *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. — 2015. — Т. 115. — № 3. — С. 49–53. [Smirnova LP, Parshukova DA, Borodyuk YuN, et al. Lipid spectrum changes and ECG in patients with paranoid schizophrenia in the course of therapy with atypical antipsychotics. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):49–53. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153149-53>
11. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105–122. doi: [10.1016/j.psych.2017.10.009](https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.10.009)
12. Ших Е.В., Исмагилов А.Д., Сизова Ж.М., Демидова О.А. Безопасность комбинированной фармакотерапии у пациентов пожилого возраста // *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. — 2017. — Т. 7. — № 1. — С. 47–54. [Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM, Demidova OA. Safety of combination pharmacotherapy in elderly patients. *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya*. 2017;7(1):47–54. (In Russ.)]
13. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированная тахикардия типа «пируэт» // *Фарматека*. — 2019. — Т. 26. — № 9. — С. 11–20. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced pirouette-type tachycardia. *Farmateka*. 2019;26(9):11–20. (In Russ.)]
14. 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;82(4):282–290. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085057.63483.9b>
15. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H. Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic Review. *Can J Psychiatry*. 2015;60(5):215–222. doi: [10.1177/070674371506000503](https://doi.org/10.1177/070674371506000503)
16. Lorberbaum T, Sampson KJ, Chang JB, et al. Coupling Data Mining and Laboratory Experiments to Discover Drug Interactions Causing QT Prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1756–1764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.761>
17. [medsafetyscan.org](https://www.medsafetyscan.org) [internet]. MedSafety Scan. The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, AZCERT [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://medsafetyscan.org>
18. Woosley RL, Romero K, Heise CW, et al. Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA): A Process for Evaluating Evidence and Assigning Drugs to Risk Categories for Sudden Death. *Drug Saf*. 2017;40(6):465–474. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0519-0>
19. Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: What does it offer? *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(2):94–99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.010>
20. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Малая И.П. Особенности фармакокинетики и подбора доз лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции печени // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2010. — Т. 19. — № 2. — С. 40–47. [Kobalava ZhD, Shavarova EK, Malaya IP. Pharmacokinetics and drugs dosage adjustment in patients with liver dysfunction. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2010;19(2):40–47. (In Russ.)]
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
22. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — № 3. — С. 62–67. [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):62–67. (In Russ.)] doi: [10.26442/20751753.2019.5.190415](https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415)
23. Das B, Rawat VS, Ramasubbu SK, Kumar B. Frequency, characteristics and nature of risk factors associated with use of QT interval prolonging medications and related drug-drug interactions in a cohort of psychiatry patients. *Therapies*. 2019;74(6):599–609. doi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.03.008>
24. Hefner G, Hahn M, Hohner M, et al. QTc Time Correlates with Amitriptyline and Venlafaxine Serum Levels in Elderly Psychiatric Inpatients. *Pharmacopsychiatry*. 2018;52(1):38–43. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0044-102009>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кирилочев Олег Олегович, к.м.н., доцент [Oleg O. Kirilochev, MD, PhD, Assistant Professor];
адрес: 414000, Астрахань, улица Бакинская, д. 121 [address: 121 Bakinskaya str., 414000, Astrakhan, Russia];
e-mail: kirilochev@gmail.com, **SPIN-код:** 3452-9269, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8788-8510>