

## Отсутствие влияния однонуклеотидных вариантов генов *ABCB1* и *ABCG2* на удлинение интервала QTc при терапии клозапином

Насырова Р.Ф.<sup>1,2</sup>, Кидяева А.В.<sup>1,2</sup>, Тулендинов Э.Р.<sup>3</sup>, Агаев А.М.<sup>3</sup>, Незнанов Н.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПБ ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия

Автор для корреспонденции: Алла Викторовна Кидяева, [alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** клозапин остается препаратом выбора при резистентной шизофрении, однако его применение ограничено высоким риском нежелательных реакций, включая удлинение интервала QTc. Роль генетических факторов, в частности полиморфизмов генов транспортных белков, в развитии этого осложнения изучена недостаточно. **Цель исследования:** оценить связь между низкофункциональными однонуклеотидными вариантами (ОНВ) генов *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, rs2032582) и *ABCG2* (rs2231142) и удлинением интервала QTc у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин. **Пациенты и методы:** в исследование включены 129 пациентов с параноидной шизофренией (F20.0, МКБ-10), получавших клозапин. Коррекция интервала QTc проводилась по формуле Фредерика. Удлинение интервала QTc определялось как прирост  $\geq 30$  мс от исходного уровня. Проведено генотипирование методом ПЦР в реальном времени. **Результаты:** повышенный риск удлинения интервала QTc выявлен у женщин (ОШ 4,217; 95% ДИ: 1,556–11,430;  $p = 0,003$ ) и лиц старшего возраста ( $\rho(\text{rho}) 0,218$ ;  $p = 0,02$ ). Политерапия антипсихотиками не обнаружила ассоциации с повышенным риском удлинения интервала QTc ( $p = 0,097$ ). Статистически значимой связи между однонуклеотидными вариантами генов *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, rs2032582), *ABCG2* (rs2231142) и удлинением QTc не найдено ( $p > 0,05$ ). **Обсуждение:** зарубежные исследования показали высокий риск удлинения интервала QTc при приеме клозапина. Сопоставление с результатами настоящего исследования требует дальнейшего изучения и уточнения фармакогенетики клозапина и поиска предикторов удлинения интервала QTc при его приеме. **Заключение:** удлинение интервала QTc ассоциировано с женским полом и старшим возрастом. Изученные однонуклеотидные варианты генов белков-транспортёров не оказывают значимого влияния на удлинение интервала QTc при терапии клозапином. Рекомендован регулярный электрокардиографический мониторинг у пациентов группы риска удлинения интервала QTc.

**Ключевые слова:** удлинение интервала QT, *ABCB1*, р-гликопротеин, *ABCG2*, белок устойчивости рака молочной железы, клозапин, rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2231142

**Для цитирования:** Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Тулендинов Э.Р., Агаев А.М., Незнанов Н.Г. Отсутствие влияния однонуклеотидных вариантов генов *ABCB1* и *ABCG2* на удлинение интервала QTc при терапии клозапином. *Психиатрия*. 2025;23(6):71–79. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-71-79>

RESEARCH

UDC 616-035.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-71-79>

## Absence of Effect of Single Nucleotide Variants of *ABCB1* and *ABCG2* Genes On QTc Interval Prolongation during Clozapine Therapy

Regina F. Nasyrova<sup>1,2</sup>, Alla V. Kidyayeva<sup>1,2</sup>, Eldar R. Tulendinov<sup>3</sup>, Artem M. Agaev<sup>3</sup>, Nikolay G. Neznanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Nicholas the Wonderworker Psychiatric Hospital, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author: Alla V. Kidyayeva, [alla.kid@mail.ru](mailto:alla.kid@mail.ru)

### Summary

**Background:** clozapine remains the drug of choice for treatment of resistant schizophrenia; however, its use is limited by the high risk of adverse drug reactions, including prolongation of the QTc interval. The role of genetic factors, in particular polymorphisms of the genes of transport proteins, in the development of this complication has not been sufficiently studied. **The aim of the study** was to evaluate the association between low-function single nucleotide variants (SNVs) of the *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, rs2032582) and *ABCG2* (rs2231142) genes and prolongation of the QTc interval in patients with schizophrenia taking clozapine. **Patients and Methods:** the study included 129 patients with paranoid schizophrenia (F20.0 on ICD-10) receiving clozapine. Correction of the QTc interval was performed according to the Frederick formula. QTc interval prolongation was

defined as an increase of  $\geq 30$  ms from baseline. Genotyping was performed using real-time PCR. **Results:** an increased risk of QTc interval prolongation was found in women (OR 4.217; 95% CI: 1.556–11.430;  $p = 0.003$ ) and older people ( $p(\rho) 0.218$ ;  $p = 0.02$ ). Antipsychotic polytherapy was not associated with an increased risk of QTc interval prolongation ( $p = 0.097$ ). No statistically significant association was found between single nucleotide variants of the *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, rs2032582), *ABCG2* (rs2231142) genes and QTc prolongation ( $p > 0.05$ ). **Discussion:** foreign studies have shown a high risk of prolongation of the QTc interval when taking clozapine. In this regard, further study and clarification of the pharmacogenetics of clozapine and the search for predictors of prolongation of the QTc interval when taking it are required. **Conclusion:** prolongation of the QTc interval is associated with female gender and older age. The studied single nucleotide variants of the genes of transport proteins do not have a significant effect on prolongation of the QTc interval during clozapine therapy. Regular electrocardiographic monitoring is recommended in patients at risk of prolongation of the QTc interval.

**Keywords:** prolongation of the QT interval, *ABCB1*, p-glycoprotein, *ABCG2*, breast cancer resistance protein, clozapine; rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2231142

**For citation:** Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Tulendinov E.R., Agaev A.M., Neznanov N.G. Absence of Effect of Single Nucleotide Variants of *ABCB1* and *ABCG2* Genes on QTc Interval Prolongation during Clozapine Therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(6):71–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-71-79>

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные методы лечения, до 30% пациентов с шизофренией остаются резистентными к антипсихотической терапии (АПТ) [1]. Зачастую единственным эффективным методом лечения является клозапин, превосходящий любой другой АП препарат (АПП) в преодолении терапевтической резистентности [2]. Однако из-за широкого спектра нежелательных реакций клозапин назначают только 10–20% подходящих пациентов [3]. Одними из наиболее серьезных нежелательных реакций, ассоциированных с приемом АПП, являются нарушения сердечного ритма [4]. Предиктором развития желудочковых аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти, является удлинение интервала QTc [5]. В связи с этим большое значение для прогнозирования безопасности клозапина приобретает поиск индивидуальных предикторов развития удлинения интервала QTc [6].

Не менее важным фактором обеспечения оптимального баланса между эффективностью и безопасностью АПТ является работа транспортных белков, обеспечивающих транспорт АПП через гематоэнцефалический барьер, и своевременное выявление ее генетически обусловленного нарушения [7].

Белки множественной лекарственной устойчивости Р-гликопротеин 1 (ABCB1, или ранее MDR1), белок 4 (MDR4), белок резистентности рака молочной железы 2 (ABCG2), белок АВСС1 и другие транспортеры, расположенные на эндотелиальных клетках, выстилающих сосудистую сеть мозга, играют важную роль в ограничении транспорта веществ в мозг и усилении их оттока из мозга [8]. Исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии фармакокинетики клозапина, меченного  $C^{11}$ , показало, что препарат эффективно транспортируется через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) при внутривенном введении [9]. Однако ответственные за его транспорт белки-переносчики до настоящего времени достоверно не идентифицированы [2]. Однонуклеотидные варианты (ОНВ) в генах могут привести к появлению белков-переносчиков с более высокой, более низкой или нулевой активностью [10].

**Цель исследования:** определить наличие связи между однонуклеотидными вариантами (ОНВ) генов *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, rs2032582) и *ABCG2* (rs2231142) и удлинением интервала QTc у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 01.03.2024 по 28.02.2025 г. В исследование включены 129 пациентов европеоидной расы, проживающие в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации, с установленным диагнозом параноидной шизофрении. Все пациенты проходили лечение в психиатрическом стационаре во время стабилизирующей терапии клозапином. Диагноз параноидной шизофрении устанавливали в соответствии с диагностическими критериями F20.0 Международной классификации болезней 10 пересмотра [11]. Клозапин назначали в связи с наличием у пациентов признаков терапевтической резистентности, а именно: отсутствия положительной динамики в состоянии пациента после последовательного лечения в течение 6–8 недель двумя или более антипсихотиками различных фармакологических групп в средних терапевтических или максимально допустимых дозах [12].

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) проводилась в 12 отведениях с помощью электрокардиографа «Микокард-12» ООО «НИМП ЕЧН» (г. Саров, Россия) при скорости записи 50 мм/с, в положении лежа на спине. QT измеряли от начала комплекса QRS до конца зубца T (в соответствии с общепринятыми рекомендациями) как минимум в трех разных отведениях 12-канальной ЭКГ. Коррекцию по ЧСС длительности интервала QT проводили с помощью формулы Фредерика (QTcF) [4]. В соответствии с международными рекомендациями удлинение интервала QTc определяли как разница  $\geq 30$  мс между длительностью интервала QTcF повторной (во время приема АПТ) и базовой (до начала приема АПТ) ЭКГ [13]. В зависимости от величины удлинения интервала QTc пациенты были разделены на две группы: QT+ — удлинение интервала QTc  $\geq 30$  мс, QT– — удлинение интервала QTc отсутствует.

**Таблица 1.** Распределение пациентов по количеству одновременно принимаемых антипсихотиков  
**Table 1** Distribution of patients by the number of antipsychotics taken simultaneously

| Режим терапии/Therapy regimen | Число пациентов/Number of patients (n; %) | Пол/Gender      | Число пациентов/Number of patients (n; %) |
|-------------------------------|---|-----------------|---|
| Монотерапия/Monotherapy       | 65 (50,4%)                                | Мужчины/Males   | 38 (29,5%)                                |
|                               |   | Женщины/Females | 27 (20,9%)                                |
| Политерапия/Polytherapy       | 64 (49,6%)                                | Мужчины/Males   | 56 (43,4%)                                |
|                               |   | Женщины/Females | 8 (6,2%)                                  |

Пациентам проведено генотипирование ОНВ гена *ABCB1*, кодирующего белок р-гликопротеин (rs1045642, rs1128503, rs2032582), и гена *ABCG2*, кодирующего белок устойчивости рака молочной железы (rs2231142), методом ПЦР в реальном времени в Лаборатории молекулярно-генетической диагностики Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. Забор крови для генотипирования проводился натощак (после 12-часового голодания), образцы периферической крови (9 мл) были взяты при локтевой венопункции в вакуумные пробирки с ЭДТА К2. Геномную ДНК выделяли из ядер лейкоцитов периферической крови с помощью набора ДНК-Экстран-1 компании «Синтол» (Москва, Россия). Праймеры «SNP-Screen» синтезированы компанией «Синтол» (Москва, Россия). Генотипирование проводили с помощью амплификатора Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA).

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи свободного программного обеспечения Jamovi (Version 2.3). Распределение оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Все данные отображали в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Категориальные и ранговые переменные были представлены как количество случаев — абсолютное (n) и удельный вес — относительное (%). Для оценки межгрупповых различий использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки связи переменных применяли Spearman's Rho Correlation. Уровень критической значимости  $p$ , при котором отвергалась нулевая гипотеза, был равен 0,05.

#### Этические аспекты

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено на заседании Независимого Этического Комитета НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол №ЭК-И-4/24 от 01.02.2024) и соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2024 гг.

#### Ethical aspects

All patients signed informed voluntary consent to participate in the study. The study was approved at a meeting of the Independent Ethics Committee of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (protocol No. EK-I-4/24 dated 01.02.2024) and complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2024.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 129 пациентов: 94 мужчины в возрасте от 23 до 59 лет, в среднем 44 (38; 53) года, и 35 женщин в возрасте от 32 до 59 лет, в среднем 53 (49; 58) года. Всем пациентам установлен диагноз «Шизофрения параноидная» (F20.0, МКБ-10).

Монотерапию (прием 1 АПП) применяли у 65 (50,4%) пациентов, политерапию (одновременный прием 2 АПП) — у 64 (49,6%), чаще у мужчин (табл. 1).

Прием трех и более антипсихотиков не зафиксирован. Дозы АПП не превышали рекомендованные инструкциями по применению. Пациенты принимали клозапин в группе QT+ в дозе от 50 мг до 525 мг (225 мг; 125 мг; 300 мг), в группе QT– — в дозе от 25 мг до 600 мг (200 мг; 100 мг; 300 мг) ( $U = 1755$ ;  $p = 0,125$ ). Дозы АПП, в соответствии с последними рекомендациями [14], были переведены в оланзапиновый эквивалент. Доза АПП при монотерапии составляла 8,38 (Me 6,7; SD 4,76; SE 0,590) и была значимо ниже дозы АПП при политерапии — 20,2 (Me 19,1; SD 7,12; SE 0,89) ( $p < 0,001$ ). Мужчины принимали АПП в значимо более высокой дозе — 16,0 (Me 15,4; SD 8,83; SE 0,911), чем женщины — 9,45 (Me 10,0; SD 4,83; SE 0,817) ( $p < 0,001$ ). Несмотря на высокие дозы АПП при политерапии, нами не обнаружена значимая связь между совокупной дозой АПП и удлинением интервала QTс ( $p = 0,539$ ).

Используемые при политерапии комбинации АПП и удлинение интервала QTс при их приеме представлены в табл. 2.

Несмотря на преимущественно монотерапию АПП, повышенный риск удлинения интервала QTс был обнаружен у женщин, в отличие от мужчин (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,163–0,842;  $p = 0,016$ ). Изменение интервала QTс у женщин составило 30 (5; 40) мс у мужчин 20 (0; 30) мс. Случаев удлинения интервала QTс > 500 мс не выявлено. Риск удлинения интервала QTс повышался с увеличением возраста пациентов ( $\rho(\text{rho}) 0,244$ ;  $p = 0,005$ ).

Частоты генотипов *ABCB1* rs1045642, rs1128503, rs2032582 и *ABCG2* rs2231142 находились в равновесии Харди–Вайнберга.

В нашем исследовании не найдена значимая ассоциация между удлинением интервала QTс и ОНВ генов, кодирующих р-гликопротеин (*ABCB1* rs1045642, rs1128503, rs2032582) и белок устойчивости рака молочной железы (*ABCG2* rs2231142) (табл. 3).

**Таблица 2.** Комбинации клозапина с другими антипсихотиками и частота удлинения интервала QTc при политерапии  
**Table 2** Clozapine combined with others antipsychotics and the incidence of QTc prolongation during polytherapy

| Антипсихотик/Antipsychotic                        | Средняя доза (мг)/Average dose (Me; Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) | Число пациентов/Number of patients |  |
|---|---|------------------------------------|--|
|   |   | Всего/Total (n)                    | С удлинением QTc/With QTc interval prolongation (n; %) |
| Арипипразол/Aripiprazole                          | 22,5; 15; 30  | 10                                 | 4 (40)   |
| Галоперидол/Haloperidol                           | Галоперидол пероральный/Haloperidol oral                              | 7                                  | 5 (71,4)   |
|   | Галоперидол деканоат/Haloperidol decanoate                            | 7                                  | 3 (42,9)   |
| Зипрасидон/Ziprasidone                            | 160; 160; 160   | 1                                  | 1 (100)  |
| Зуклопентиксол деканоат/Zuclophenthixol decanoate | 400; 200; 400   | 7                                  | 4 (57,1)   |
| Карипразин/Cariprazine                            | 2,25; 1,88; 2,63  | 2                                  | —  |
| Палиперидон/Paliperidon                           | Пероральный/Oral  | 4                                  | 2 (50)   |
|   | Парентеральный (ежемесячно)/Parenteral (monthly)                      | 9                                  | 3 (33,3)   |
|   | Парентеральный (ежеквартально)/Arenteral (quarterly)                  | 2                                  | —  |
| Рисперидон/Risperidone                            | Пероральный/Oral  | 8                                  | 6 (75)   |
|   | Парентеральный/Arenteral  | 5                                  | 3 (60)   |
| Трифлуоперазин/Trifluoperazine                    | 10; 10; 10  | 2                                  | 2 (100)  |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Частота развития удлинения интервала QTc у пациентов, принимающих АПП, достигает 9,7%, вдвое превышая среднепопуляционную [5]. Зарубежные исследования показали высокий риск удлинения интервала QTc при приеме клозапина [15]. Однако, несмотря на потенциально летальную кардиотоксичность, ассоциированную с приемом клозапина, в клинических рекомендациях и инструкциях по применению АПП отсутствуют четкие указания по мониторингу ЭКГ и возможных предикторов жизнеугрожающих аритмий при терапии клозапином [16].

В нашем исследовании женский пол и старший возраст оказались факторами риска развития удлинения интервала QTc. Это соответствует результатам ранее проведенных отечественных и зарубежных исследований [17, 18]. Согласно полученным нами данным, политерапия не оказала существенного влияния на удлинение интервала QTc. В настоящее время отсутствует достаточное количество данных о потенциальных эффектах политерапии АПП на величину интервала QTc. Хотя политерапия может быть связана с повышением риска удлинения интервала QTc из-за более высоких доз АПП и аддитивного эффекта на ионные каналы кардиомиоцитов [19], по результатам некоторых исследований политерапия не приводила к повышению риска удлинения интервала QTc [20].

Участие р-гликопротеина, кодируемого геном *ABCB1*, в транспорте клозапина продолжает изучаться [2]. По результатам исследований, клозапин и N-десметилклозапин являются субстратами с низким сродством к р-гликопротеину [21] или вовсе не являются ни субстратом, ни ингибитором р-гликопротеина [22]. Три ОНВ (rs1045642, rs2032582 и rs1128503)

гена *ABCB1* образуют гаплотип, ассоциированный со снижением экспрессии гена *ABCB1* и снижением функциональной активности р-гликопротеина [23]. Гомозиготные носители аллеля T rs1045642 имели повышенные уровни клозапина и норклозапина в сыворотке ( $p = 0,054$ ) [24], в том числе в 1,6 раза выше, чем у неносителей ( $p = 0,046$ ) [25]. Пациенты-носители минорной аллели ОНВ rs2032582 (2677T > G/A), показывали более низкий клиренс клозапина в однофакторном анализе ( $n = 12$ ) [26].

Одно из первых исследований взаимосвязи удлинения интервала QTc и р-гликопротеина проведено Т.М. Sissung и соавт. (2011). Авторы пришли к выводу, что наличие ОНВ гена *ABCB1*, повышающих экспрессию р-гликопротеина в сердечном эндотелии, снижает риск удлинения интервала QTc [27]. В результате анализа ЭКГ 77 пациентов, принимавших, по крайней мере, одно лекарственное средство с умеренно высоким риском удлинения интервала QTc, наилучшие результаты по модуляции длительности интервала QTc были выявлены для rs10808071 гена *ABCB1* (номинальный  $p = 0,007$ ), что подтверждает потенциальное влияние генетического полиморфизма *ABCB1* на длительность интервала QTc при психофармакотерапии [28]. Исследование Y. Suzuki и соавт. генотипов *ABCB1* C3435T и G2677T/A у 66 пациентов с шизофренией, принимавших рисперидон, показало значительно более длинный интервал QTc у пациентов с *ABCB1* 3435CT + 3435 TT, чем у пациентов с 3435CC ( $p = 0,006$ ). При этом генотип *ABCB1* G2677T/A не влиял на длительность интервала QTc. Множественный регрессионный анализ показал, что генотипы C/T или T/T в локусе *ABCB1* C3435T, более низкая масса тела и более пожилой возраст были ассоциированы с удлинением интервала QTc [29].

Вариант rs2231142 гена *ABCG2* (421C > A), по-видимому, сильнее всего влияет на экспозицию клозапина

**Таблица 3.** Распределение аллелей и генотипов у пациентов

**Table 3** Distribution of alleles and genotypes in patients

| Однонуклеотидный вариант/Single nucleotide variant | Аллель/Генотип/Allele/Genotype | Группа QT/QT group | Число/Quantity (n; %) | $\chi^2$ | p     |
|--|--------------------------------|--------------------|-----------------------|----------|-------|
| ABCB1<br>rs1045642                                 | C                              | QT+                | 63 (24,4)             | 0,836    | 0,361 |
|  |                                | QT-                | 53 (20,5)             |          |       |
|  | T                              | QT+                | 69 (26,7)             |          |       |
|  |                                | QT-                | 73 (28,3)             |          |       |
|  | C/C                            | QT+                | 15 (11,6)             | 0,922    | 0,631 |
|  |                                | QT-                | 12 (9,3)              |          |       |
|  | C/T                            | QT+                | 33 (25,6)             |          |       |
|  |                                | QT-                | 29 (22,5)             |          |       |
|  | T/T                            | QT+                | 18 (14,0)             |          |       |
|  |                                | QT-                | 22 (17,1)             |          |       |
| ABCB1<br>rs1128503                                 | C                              | QT+                | 78 (30,2)             | 0,035    | 0,851 |
|  |                                | QT-                | 73 (28,3)             |          |       |
|  | T                              | QT+                | 54 (20,9)             |          |       |
|  |                                | QT-                | 53 (20,5)             |          |       |
|  | C/C                            | QT+                | 22 (17,1)             | 0,140    | 0,933 |
|  |                                | QT-                | 21 (16,3)             |          |       |
|  | C/T                            | QT+                | 34 (26,4)             |          |       |
|  |                                | QT-                | 31 (24,0)             |          |       |
|  | T/T                            | QT+                | 10 (7,8)              |          |       |
|  |                                | QT-                | 11 (8,5)              |          |       |
| ABCB1<br>rs2032582                                 | G                              | QT+                | 80 (31,0)             | 0,902    | 0,343 |
|  |                                | QT-                | 69 (26,7)             |          |       |
|  | T                              | QT+                | 52 (20,2)             |          |       |
|  |                                | QT-                | 57 (22,1)             |          |       |
|  | G/G                            | QT+                | 24 (18,6)             | 1,55     | 0,460 |
|  |                                | QT-                | 21 (16,3)             |          |       |
|  | G/T                            | QT+                | 32 (24,8)             |          |       |
|  |                                | QT-                | 27 (20,9)             |          |       |
|  | T/T                            | QT+                | 10 (7,8)              |          |       |
|  |                                | QT-                | 15 (11,6)             |          |       |
| ABCG2<br>rs2231142                                 | C                              | QT+                | 121 (46,9)            | 0,568    | 0,451 |
|  |                                | QT-                | 112 (43,4)            |          |       |
|  | A                              | QT+                | 11 (4,3)              |          |       |
|  |                                | QT-                | 14 (5,4)              |          |       |
|  | C/C                            | QT+                | 55 (42,6)             | 2,130    | 0,345 |
|  |                                | QT-                | 51 (39,5)             |          |       |
|  | C/A                            | QT+                | 11 (8,5)              |          |       |
|  |                                | QT-                | 10 (7,8)              |          |       |
|  | A/A                            | QT+                | 0                     |          |       |
|  |                                | QT-                | 2 (1,6)               |          |       |

в головном мозге [22]. Активность транспорта клозапина через ГЭБ *in vivo* у носителей минорного гомозиготного генотипа 421AA оценивается примерно в 23%

от таковой у носителей мажорного гомозиготного генотипа 421CC [30].

Несмотря на то, что минорные генотипы rs1045642, rs2032582 и rs1128503 гена *ABCB1* и rs2231142 гена *ABCG2* ассоциированы со сниженной экспрессией белков-транспортеров, что потенциально может повышать концентрацию клозапина в плазме крови и приводить к значимому удлинению интервала QTс, в нашем исследовании такая взаимосвязь достоверно не подтверждена. Возможно, это связано с компенсаторными механизмами, такими как активность других белков-переносчиков, участвующих в транспорте клозапина [2], или тем, что кардиотоксичность клозапина в большей степени зависит от его прямого воздействия на hERG-каналы, чем от скорости его транспорта через биологические мембраны.

Ограничением проведенного исследования является отсутствие в группе политерапии АПП с различным рецепторным профилем и влиянием на длительность интервала QTс.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование обнаружило повышение риска удлинения интервала QTс у женщин и с увеличением возраста пациентов. Связь между ОНВ генов *ABCB1* (rs1045642, rs1128503, rs2032582) и *ABCG2* (rs2231142) и удлинением интервала QTс у пациентов с шизофренией, принимающих клозапин, не выявлена.

При обнаружении факторов риска у пациента стоит рассмотреть назначение АПП с низким риском удлинения интервала QTс. В случае невозможности избежать назначения клозапина целесообразно назначать исходную ЭКГ до начала приема АПП, повторить ЭКГ в течение первой недели АПП, далее ежемесячный мониторинг ЭКГ проводить в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежеквартально с обязательной оценкой изменения интервала QTс и принимать меры по своевременной коррекции терапии.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Khasanova AK. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):38–47. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47
2. Насырова РФ, Кидяева АВ, Гречкина ВВ, Петрова ММ, Шнайдер НА. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT. *Психиатрия*. 2024;22(5):75–86. doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86  
Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Grechkina VV, Petrova MM, Shnayder NA. Personalized Approach to Prediction and Prevention Clozapine-Induced QT Prolongation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):75–86. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86

3. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, Panenka WJ, Honer WG, Barr AM. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:609240. doi: 10.3389/fendo.2021.609240
4. Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT в психиатрии и неврологии. Под ред. РФ Насыровой, НГ Незнанова, НА Шнайдер, ММ Петровой. СПб.: Издательство ДЕАН; 2024. ISBN 978-5-6051473-9-8.  
Drug-induced long QT syndrome in psychiatry and neurology. Edited by Nasyrova RF, Neznanov NG, Schneider NA, Petrova MM. St. Petersburg: DEAN Publishing House; 2024. (In Russ.). ISBN 978-5-6051473-9-8.
5. Галкин СА, Корнетова ЕГ, Меднова ИА, Тигунцев ВВ, Корнетов АН. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(2):32–39. doi: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.004  
Galkin SA, Kornetova EG, Mednova IA, Tiguntsev VV, Kornetov AN. Prevalence and Risk Factors for Long QT Interval Syndrome in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic treatment. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;2:32–39. (In Russ.) doi: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.004
6. Petrova NN. Modern psychiatry: from theory to practice. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(4):11–25. doi: 10.52667/2712-9179-2024-4-4-11-25 ISSN 2712-9179 (Online)
7. Otmakhov AP, Proydina DS, Kibirova AY, Kidyayeva AV, Nasyrova RF. The Role of Pharmacogenetic Testing in Optimizing Antipsychotic Therapy. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(4):34–42. doi: 10.52667/2712-9179-2024-4-4-34-42 ISSN 2712-9179 (Online)
8. Qosa H, Miller DS, Pasinelli P, Trotti D. Regulation of ABC efflux transporters at blood-brain barrier in health and neurological disorders. *Brain Res*. 2015;1628(Pt B):298–316. doi: 10.1016/j.brainres.2015.07.005
9. Park HS, Kim E, Moon BS, Lim NH, Lee BC, Kim SE. In Vivo Tissue Pharmacokinetics of Carbon-11-Labeled Clozapine in Healthy Volunteers: A Positron Emission Tomography Study. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015;4(5):305–11. doi: 10.1002/psp4.38 Epub 2015 Apr 24. PMID: 26225256; PMCID: PMC4452936.
10. Boyko IR, Shnayder NA, Grechkina VV, Savelieva OE. Frequency of “Poor Transporter” Phenotype Among Patients with Mental Disorders: Pilot Study. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(3):37–44. doi: 10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44 ISSN 2712-9179 (Online)
11. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization. Geneva. 1993
12. Становая ВВ, Гусейнова ЗТ, Иванов МВ, Бигдай ЕВ. Феномен терапевтической резистентности при лечении шизофрении: возможности современной диагностики и методов противорезистентных воздействий. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2023;57(4):120–130. doi: 10.31363/2313-7053-2023-4-893  
Stanovaya VV, Guseynova ZT, Ivanov MV, Bigday EV. The phenomenon of therapeutic resistance in the treatment of schizophrenia: the possibilities of modern diagnostics and methods of antiresistant effects. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2023;57(4):120–130. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2023-4-893
13. E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs questions and answers (R3) Guidance for Industry. FDA; 2017. [Accessed on March 1, 2025]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e14-clinical-evaluation-qtqtc-interval-prolongation-and-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-1>
14. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose equivalents for antipsychotic drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*. 2016;42(Suppl 1):S90–4. doi: 10.1093/schbul/sbv167
15. Насырова РФ, Кидяева АВ, Петрова ММ, Шнайдер НА. Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(4):380–395. doi: 10.30895/2312-7821-2024-410  
Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Petrova MM, Shnayder NA. Antipsychotic-induced QT prolongation and Torsade de pointes in patients with mental disorders: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):380–395. (In Russ.). doi: 10.30895/2312-7821-2024-410
16. Adetiloye AO, Abdelmottaleb W, Ahmed MF, Victoria AM, Ozbay MB, Valencia Manrique JC, Alaameri R, Badero O, Mushiyevev S. Clozapine-induced myocarditis in a young man with refractory schizophrenia: case report of a rare adverse event and review of the literature. *Am J Case Rep*. 2022;23:e936306. doi: 10.12659/AJCR.936306
17. Малин ДИ, Булатова ДР, Шустова ЛЮ. Синдром удлинения интервала QT у больных шизофренией городской психиатрической больницы. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2024;34(1):19–25. doi: 10.34757/0869-4893.2024.34.1.002  
Malin DI, Bulatova DR, Shustova LYu. Prolonged QT syndrome in patients with schizophrenia of a city psychiatric hospital. *Social and Clinical Psychiatry*. 2024;34(1):19–25. (In Russ.). doi: 10.34757/0869-4893.2024.34.1.002
18. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical

- practice. *Postgrad Med J*. 2021;97(1149):452–458. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138661
19. Luthra S, Duggan L, Agrawal A, Kaur G, Luthra N. Prevalence of high-dose antipsychotic prescribing in schizophrenia: a clinical audit in a regional queensland mental health service. *Int J Appl Basic Med Res*. 2023;13(2):70–76. doi: 10.4103/ijabmr.ijabmr\_504\_22
  20. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Huffman JC. QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update. *Psychosomatics*. 2018;5(2):105–122. doi: 10.1016/j.psym.2017.10.009
  21. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(9):214–222. doi: 10.1097/FPC.0000000000000347
  22. Akamine Y, Sugawara-Kikuchi Y, Uno T, Shimizu T, Miura M. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(6):677–685. doi: 10.1177/0004563216686377
  23. Carrascal-Laso L, Isidoro-García M, Ramos-Gallego I, Franco-Martín MA. Review: Influence of the CYP450 Genetic Variation on the Treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Med*. 2021 Sep 21;10(18):4275. doi: 10.3390/jcm10184275 PMID: 34575384; PMCID: PMC8464829.
  24. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, Lau SL, Jones T, Boyages SC, McLean M. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017 Aug 28;10:235–242. doi: 10.2147/PGPM.S142314 PMID: 28919802; PMCID: PMC5587196.
  25. Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, Harenberg S, Oneda B, Crettol S, Ansermot N, Baumann P, Eap CB. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Aug;29(4):319–26. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181acc372 PMID: 19593168.
  26. Albitar O, Harun SN, Sheikh Ghadzi SM. Semi-physiological Pharmacokinetic Model of Clozapine and Norclozapine in Healthy, Non-smoking Volunteers: The Impact of Race and Genetics. *CNS Drugs*. 2024 Jul;38(7):571–581. doi: 10.1007/s40263-024-01092-1 Epub 2024 Jun 5. PMID: 38836990.
  27. Sissung TM, Gardner ER, Piekarczyk RL, Howden R, Chen X, Woo S, Franke R, Clark JA, Miller-DeGraff L, Steinberg SM, Venzon D, Liewehr D, Kleeberger SR, Bates SE, Price DK, Rosing DR, Cabell C, Sparreboom A, Figg WD. Impact of ABCB1 allelic variants on QTc interval prolongation. *Clin Cancer Res*. 2011 Feb 15;17(4):937–46. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0925 Epub 2010 Nov 24. PMID: 21106724; PMCID: PMC3074531.
  28. Corponi F, Fabbri C, Boriani G, Diemberger I, Albani D, Forloni G, Serretti A. Corrected QT Interval Prolongation in Psychopharmacological Treatment and Its Modulation by Genetic Variation. *Neuropsychobiology*. 2019;77(2):67–72. doi: 10.1159/000493400 Epub 2018 Dec 13. PMID: 30544110.
  29. Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Saito M, Inoue Y, Someya T. Effect of risperidone metabolism and P-glycoprotein gene polymorphism on QT interval in patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J*. 2014 Oct;14(5):452–6. doi: 10.1038/tpj.2014.6 Epub 2014 Mar 4. PMID: 24589909.
  30. Dickens D, Rädisch S, Chiduzo GN, Giannoudis A, Cross MJ, Malik H, Schaeffeler E, Sison-Young RL, Wilkinson EL, Goldring CE, Schwab M, Pirmohamed M, Nies AT. Cellular Uptake of the Atypical Antipsychotic Clozapine Is a Carrier-Mediated Process. *Mol Pharm*. 2018 Aug 6;15(8):3557–3572. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00547 Epub 2018 Jul 10. PMID: 29944835.

### Сведения об авторах

Регина Фаритовна Насырова, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, научный руководитель, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

regina\_nmrsp@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Алла Викторовна Кидяева, младший научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; заведующая психиатрическим отделением, СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

alla.kid@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

Эльдар Рамилевич Тулендинов, медико-биологический факультет, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

tylen-e01@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-3982-3302>

*Артем Матлабович Агаев*, медико-биологический факультет, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

artemkanews@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-3792-6201>

*Николай Григорьевич Незнанов*, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, президент Российского общества психиатров, президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии, Санкт-Петербург, Россия

nezn@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

#### **Information about the authors**

*Regina F. Nasyrova*, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Scientific Director, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

regina\_nmrpn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

*Alla V. Kidyayeva*, Junior Researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Head of the Psychiatric Department, St. Petersburg State Healthcare Institution "St. Nicholas the Wonderworker Psychiatric Hospital", St. Petersburg, Russia

alla.kid@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>

*Eldar R. Tulendinov*, Faculty of Medical and Biological Sciences, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

tylen-e01@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-3982-3302>

*Artem M. Agaev*, Faculty of Medical and Biological Sciences, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia  
artemkanews@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-3792-6201>

*Nikolay G. Neznanov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, President of the Russian Society of Psychiatrists, President of the World Association of Dynamic Psychiatry, St. Petersburg, Russia

nezn@bekhterev.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

#### **Вклад авторов**

*Насырова Р.Ф.* — концептуализация, методология, ресурсы;

*Кидяева А.В.* — концептуализация, методология, формальный анализ, проведение исследования, верификация данных, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование;

*Туленинов Э.Р.* — проведение исследования;

*Агаев А.М.* — проведение исследования;

*Незнанов Н.Г.* — ресурсы, администрирование данных.

#### **Authors' contribution**

*Regina F. Nasyrova* — conceptualization, methodology, resources;

*Alla V. Kidyayeva* — conceptualization, methodology, formal analysis, conducting the study, data verification, creating a draft manuscript, creating and editing the manuscript;

*Eldar R. Tulendinov* — conducting the study;

*Artem M. Agaev* — conducting the study;

*Nikolay G. Neznanov* — resources, data administration.

#### **Благодарности**

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

#### **Aknowledgements**

Authors thank Chief Medical Officer of St. Nicholas the Wonderworker Psychiatric Hospital Andrey P. Otmakhov, Deputy Chief Physician Olecsya Ed. Slobodyanik and Deputy Chief Physician Grigory V. Rusanovsky for the conditions provided for research.

**Конфликт интересов/Conflict of interests**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

|  |  |  |
|--|--|--|
| Дата поступления 02.06.2025<br>Received 02.06.2025 | Дата рецензирования 05.08.2025<br>Revised 05.08.2025 | Дата принятия к публикации 16.09.2025<br>Accepted for publication 16.09.2025 |
|--|--|--|