

# 氯氮平所致QTc间期延长的研究进展

陈继宗, 宗茂华, 毕水英, 王妮妮\*

昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月27日

## 摘要

目的: 系统综述氯氮平(Clozapine, CLZ)所致QTc间期延长的研究进展, 为其临床安全用药提供参考。方法: 检索国内外相关文献, 从流行病学特征、发生机制、影响因素、临床特点及监测管理措施等方面进行归纳分析。结果: CLZ所致QTc间期延长主要与hERG钾通道抑制、自主神经功能紊乱、电解质异常及氧化应激等机制有关, 其发生受年龄、性别、血药浓度、联合用药及遗传易感性等多因素影响。QTc延长具有基线依赖性、剂量依赖性和可逆性, 规范化的监测与分级干预可有效降低心脏风险。结论: CLZ在TRS治疗中具有不可替代的疗效, 但其心脏安全性需引起重视。通过个体化评估与全程监测, 可在保障疗效的同时降低QTc延长风险。

## 关键词

氯氮平, QTc间期, 心室复极, 精神分裂症

# Research Progress on QTc Interval Prolongation Induced by Clozapine

Jizong Chen, Maohua Zong, Shuiying Bi, Weiwei Wang\*

The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 27, 2026

## Abstract

**Objective:** To systematically review the research progress of QTc interval prolongation induced by clozapine (CLZ) and provide a reference for its safe clinical administration. **Methods:** Relevant domestic and foreign literatures were retrieved, and a comprehensive induction and analysis were conducted from the aspects of epidemiological characteristics, pathogenesis, influencing factors, clinical features, as well as monitoring and management measures. **Results:** QTc interval prolongation

\*通讯作者。

文章引用: 陈继宗, 宗茂华, 毕水英, 王妮妮. 氯氮平所致 QTc 间期延长的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2758-2767. DOI: 10.12677/acm.2026.1652087

induced by CLZ is mainly associated with mechanisms such as hERG potassium channel inhibition, autonomic dysfunction, electrolyte imbalance and oxidative stress. Its occurrence is affected by multiple factors including age, gender, blood drug concentration, combined medication and genetic susceptibility. CLZ-induced QTc interval prolongation presents the characteristics of baseline dependence, dose dependence and reversibility, and standardized monitoring and stratified intervention can effectively reduce cardiac risks. Conclusion: CLZ exerts an irreplaceable curative effect in the treatment of treatment-resistant schizophrenia (TRS), yet its cardiac safety requires close attention. Individualized assessment and whole-course clinical monitoring can reduce the risk of QTc interval prolongation while ensuring the therapeutic effect of CLZ.

## Keywords

Clozapine, QTc Interval, Ventricular Repolarization, Schizophrenia

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

精神分裂症是以思维障碍、感知觉异常、情感淡漠为核心的慢性重性精神障碍，给家庭与社会带来沉重负担。临床中约 20%~30% 的患者对两种及以上足量足疗程的常规抗精神病药物治疗反应不佳，即为难治性精神分裂症(Treatment-resistant schizophrenia, TRS) [1]。氯氮平(Clozapine, CLZ)作为首个非典型抗精神病药物，凭借独特的多受体作用机制(对多巴胺 D4 受体、5-HT<sub>2A</sub> 受体、肾上腺素能  $\alpha$  受体等多靶点作用)，对 TRS 具有显著治疗优势，可有效改善阳性症状、阴性症状及认知功能，降低自杀与冲动风险，是国内外精神医学指南一致推荐的 TRS 一线首选药物[2]。

尽管 CLZ 疗效确切，但其不良反应谱广泛，包括粒细胞缺乏、代谢异常(体重增加、糖脂代谢紊乱)、镇静及心血管系统不良反应等[2]。其中，药物所致 QTc 间期(QTc interval)延长是最受关注的严重不良反应之一，可诱发尖端扭转型室性心动过速(Torsade de Pointes, TdP)、心室颤动，进一步导致心源性晕厥甚至猝死，严重威胁患者生命安全[3]。共识推荐的 QTc 间期正常参考值：男性 < 450 ms、女性 < 460 ms；其中男性 QTc 450~469 ms、女性 QTc 460~479 ms 为临界延长范围；当 QTc  $\geq$  500 ms (显著延长)或较基线延长 > 60 ms 时，恶性心律失常发生风险将显著升高[3]。随着 CLZ 的广泛应用，其所致 QTc 间期延长的相关研究不断增多，但临床中仍存在高危人群识别不及时、监测不规范、多药联用风险重视不足等问题。CLZ 对 QTc 间期的影响存在显著个体差异，其敏感性差异可达 3~5 倍，受性别、年龄、遗传多态性、基础疾病、血药浓度及药物相互作用等多重因素协同调控，导致 QTc 延长风险难以精准预测，显著增加了临床安全用药的评估与管理难度[3][4]。因此，系统梳理其研究进展，明确发生机制、危险因素及管理策略，对提高用药安全性、发挥 CLZ 治疗价值具有重要意义。

## 2. 流行病学特征

### 2.1. 发生率与人群分布

CLZ 所致 QTc 间期延长的发生率因研究人群、剂量范围、QTc 诊断标准及校正公式不同存在明显差异[5]。在一项大规模药物监测研究中，以严重 QTc 延长(QTc > 500 ms 或较基线延长 > 60 ms)为判定标准，CLZ 相关 QTc 延长发生率为 0.004%，显著低于该研究中齐拉西酮的 QTc 延长发生率(0.03%) [6]。而

在一项多中心调查研究中,采用临床常规 QTc 延长判定标准(男性 >450 ms、女性 >470 ms),CLZ 治疗患者的 QTc 延长发生率为 2.64%;同研究中氨碘必利使用者的 QTc 延长发生率为 4.20%,显著高于 CLZ [7];相关研究提示 CLZ 在 QTc 延长的发生风险上处于相对较低水平,然而,风险的平均水平并不能掩盖个体差异的显著性。

该不良反应的发生存在明显人群差异:老年、女性、躯体共病及多药联用患者风险显著升高[8]。老年患者因肝肾功能衰退,CLZ 清除率下降、血药浓度升高,且存在心脏退行性改变、心室复极储备降低,其 QTc 延长风险远高于中青年[9][10]。女性因雌激素对心肌复极的调控作用(雌激素可直接抑制 hERG 通道/Ikr 电流),基础 QTc 间期较男性长约 10~20 ms,降低心肌复极储备,使其对 CLZ 等致 QT 延长药物更为敏感[11][12]。而合并器质性心脏病、高血压、糖尿病等躯体共病患者,其基础心肌功能与电解质稳态受损,服用 CLZ 期间可进一步增加 QTc 延长及恶性心律失常风险[13]。

## 2.2. 与 SCD 的关联

精神分裂症患者全因死亡率显著高于普通人群,为普通人群的 2~3 倍;心血管疾病是其首要死因,其中心源性猝死(Sudden cardiac death, SCD)是重要组成部分,尤其在年轻患者中风险更高(为普通人群的近 3 倍) [14]。CLZ 虽可降低患者自杀及冲动相关的非心源性死亡风险,但与 SCD 的直接关联目前仍存争议[15]。现有证据表明,CLZ 直接导致的恶性心律失常总体罕见,多数 SCD 由多因素协同引起,包括多药联用、电解质紊乱(Electrolyte imbalance)、隐匿性心脏病、代谢异常等[16]。

QTc 延长是 SCD 的重要预警指标,但并非唯一。CLZ 所致的体位性低血压(Orthostatic hypotension)、心动过速、代谢综合征等均可独立或协同增加心脏不良事件风险[17]。一项纳入 1243 例患者的长期随访显示,SCD 发生率为 0.87/100 人年,仅 12.4%与 QTc 显著延长直接相关,其余均与多重危险因素叠加有关[18]。

## 3. 发生机制

CLZ 所致 QTc 间期延长的发生机制较为复杂,主要涉及心肌离子通道抑制、自主神经功能紊乱(Autonomic dysfunction)、电解质及代谢异常、氧化应激(Oxidative stress)与心肌细胞损伤等多条通路,各机制间相互作用、协同介导,最终造成心室复极延迟[19]-[21]。

### 3.1. 心肌离子通道抑制

核心机制为阻断心肌快速激活延迟整流钾电流(Rapidly activating delayed rectifier potassium current, Ikr),其编码基因为 hERG (KCNH2) [19]。hERG 通道(hERG potassium channel)是心室复极过程中的关键离子通道,主要负责心室肌动作电位 3 相的钾离子外流,其功能异常会直接导致心室复极延迟,表现为 QTc 间期延长[22]。体外实验证实,CLZ 可直接结合 hERG 通道蛋白的孔道区域,抑制钾离子外流,延长心室肌动作电位时程(APD),进而导致 QTc 间期延长[23][24]。

除抑制 Ikr 通道外,CLZ 对其他钾通道亦有作用。体外研究显示,在超治疗浓度下,CLZ 对慢速激活延迟整流钾电流(Slowly activating delayed rectifier potassium current, Iks, 由 KV7.1/KCNE1 构成)存在轻度抑制作用[19];而对内向整流钾电流 (Inward rectifier potassium current, Ik1, 由 Kir2.1 构成)的作用则存在争议,多数研究认为在治疗浓度范围内无明显影响[23][25][26]。这种多通道效应虽远弱于对 Ikr 的抑制,但可在一定程度上降低心肌复极储备,在 Ikr 抑制的基础上加剧心室复极延迟[19][27]。

### 3.2. 自主神经功能紊乱

CLZ 具有强效的抗胆碱能作用(Anticholinergic effect)与  $\alpha_1$  肾上腺素受体( $\alpha_1$ -adrenergic receptor)阻断作

用, 可通过阻断中枢及外周胆碱能受体降低迷走神经张力, 并因  $\alpha_1$  受体阻断导致交感神经相对亢进, 进一步破坏心脏自主神经平衡[28]。而这种自主神经功能失衡可引发心率加快、心室复极离散度增加, 放大 CLZ 对 hERG 通道的抑制效应, 最终间接加重 QTc 间期延长[29]。

此外, CLZ 所致的体位性低血压可引发反射性心动过速, 心率加快会进一步影响 QTc 间期的校正准确性(尤其 Bazett 公式易过度校正), 同时增加心肌耗氧量, 降低心室复极稳定性, 增加心律失常的易感性[29]。

### 3.3. 电解质与代谢异常

CLZ 可通过多种途径导致低钾、低镁等电解质紊乱: ① 抗胆碱能作用抑制胃肠道蠕动, 可导致食欲下降、恶心、呕吐, 影响电解质摄入与吸收; ② 引起多饮、多汗, 导致电解质随体液流失增加; ③ 对肾脏功能有一定影响, 增加钾离子、镁离子排泄[20]。电解质失衡是 QTc 间期延长的重要诱因, 低钾与低镁会直接降低 hERG 通道的功能, 抑制钾离子外流, 延长心室动作电位时程(Action potential duration, APD), 与 CLZ 对 hERG 通道的抑制作用产生协同效应[30]。

CLZ 所致的体重增加、糖脂代谢紊乱、非酒精性脂肪肝等代谢异常, 可通过慢性低度炎症、氧化应激、血管内皮损伤等机制, 影响心肌细胞离子通道功能与能量代谢, 降低心室复极储备能力[20] [30]。

### 3.4. 氧化应激与心肌损伤

近年来研究证实, 氧化应激与心肌细胞损伤在 CLZ 致 QTc 间期延长中发挥重要作用[31]。CLZ 在体内代谢过程中可产生大量活性氧(Reactive oxygen species, ROS), 当 ROS 产生量超过机体抗氧化能力时, 将会引发氧化应激反应, 从而导致心肌细胞损伤[32]。此外, ROS 还可抑制 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬, 导致受损线粒体异常堆积, 进一步加剧心肌细胞能量代谢障碍与离子通道紊乱[33]。而氧化应激可通过多种途径影响心肌离子通道功能: ① hERG 通道蛋白氧化修饰, 降低其细胞膜功能性表达, 抑制钾离子外流; ② 破坏心肌细胞线粒体功能, 影响能量代谢, 导致离子通道转运异常; ③ 引发脂质过氧化反应, 损伤心肌细胞膜完整性, 影响离子通道稳定性; ④ 激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 释放, 介导心肌细胞焦亡与纤维化, 进一步损害复极功能[34] [35]。而基线存在亚临床心肌损伤、心室复极储备下降的患者, 氧化应激效应更易被放大[36]。CLZ 通过多条通路导致 QTc 间期延长, 其发生机制见图 1。

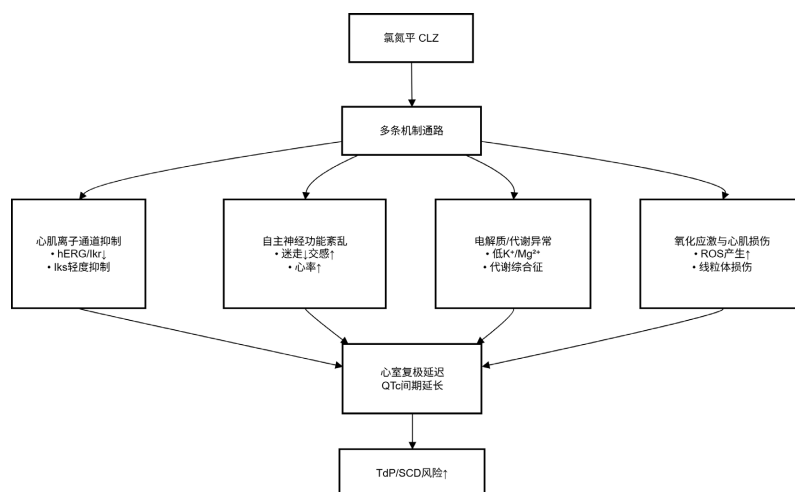


Figure 1. Mechanism of QTc interval prolongation induced by clozapine

图 1. 氯氮平致 QTc 间期延长发生机制图

## 4. 影响因素

CLZ 所致 QTc 间期延长的发生受人口学特征、特殊人群、药物剂量与血药浓度、联合用药及遗传易感性等多种因素共同调控,明确这些因素对高危人群识别、风险分层及临床风险防控具有重要意义[37][38]。

### 4.1. 人口学特征

除老年及女性是 QTc 延长的危险因素外,种族差异同样可影响:亚裔人群 CYP1A2 (Cytochrome P450 1A2)酶活性低于白种人,相同剂量下 CLZ 血药浓度更高,可能使亚裔人群的 QTc 延长风险相对更高[37][39]。

#### 特殊人群

儿童与青少年:由于体重随年龄增长显著波动、肝脏 CYP1A2 酶处于发育成熟阶段且活性偏高的生理特点,CLZ 清除率较高,但心脏对药物敏感性可能增加,且缺乏长期安全性数据,用药需极其谨慎,并密切监测心电图[40]。孕产妇:CLZ 及其活性代谢产物可透过胎盘屏障,可能影响胎儿心率与心律;妊娠期血容量增加、电解质波动及药代动力学改变,可使母体 QTc 间期延长风险更为复杂。因此,妊娠期使用 CLZ 需精神科、产科、心内科等多学科协作决策,并加强心电监测[41]。

### 4.2. 药物剂量与血药浓度

CLZ 剂量与血药浓度和 QTc 延长呈一定正相关,但非严格线性关系,因为血药浓度完全介导了剂量与 QTc 间期的关联。药物剂量在>600 mg/d 时风险明显上升,<300 mg/d 时风险较低。血药浓度个体差异大(受年龄、性别、吸烟、合并用药等影响),因此,比起剂量控制,更需加强检测血药浓度,其推荐治疗窗 350~600 ng/mL [37]。需注意部分患者在低剂量、低血药浓度下也可能因个体高敏感性出现显著延长,需结合个体综合评估。肝肾功能不全、甲状腺功能减退、感染等躯体疾病,可通过影响药物代谢、电解质稳态及心肌功能,进一步增加风险[38]。

### 4.3. 联合用药

联合使用其他致 QT 延长药物是最主要的可干预危险因素。精神分裂症患者常需联用抗抑郁药、心境稳定剂、抗生素等,其中多种药物可导致 QTc 延长,与 CLZ 联用产生协同效应,显著增加风险[42][43]。临床常见高危联用药物包括:抗精神病药(齐拉西酮、舍吲哚等)、抗抑郁药(三环类、西酞普兰等)、抗生素(红霉素、莫西沙星等)[43]。

### 4.4. 遗传易感性

遗传易感性是个体对 CLZ 心脏毒性反应差异的重要原因。如 hERG (KCNH2)基因变异会造成 hERG 通道蛋白折叠缺陷,使其细胞膜上的功能性表达数量下降,导致 hERG 通道结构与功能异常,降低钾离子转运能力,增强机体敏感性,在 CLZ 对 hERG 通道的抑制作用下,此类个体的心肌复极储备会被快速耗尽,进而更易出现 QTc 间期明显延长[44]。KCNQ1、KCNE1 等钾通道相关基因多态性可通过影响心室复极功能增加风险,其中 KCNE1 D85N\*\*是关键变异位点,可直接降低 I<sub>ks</sub> 通道的电流传导效率。该基因变异与 CLZ 联用会产生协同效应,大幅提升 QTc 间期延长的发生风险[45]。CYP1A2、CYP3A4 等药物代谢酶基因多态性可显著改变 CLZ 体内代谢速率与血药浓度,功能降低型多态性(如 CYP1A2\*1C、\*1F 等)可导致药物清除减慢、血药浓度升高,进而升高心脏毒性风险,CYP3A4 的功能缺陷型变异还会与 CYP1A2 低活性多态性产生协同作用,进一步减缓 CLZ 代谢清除。这种代谢酶的联合变异会让 CLZ 血药浓度更易超出安全治疗窗,显著放大 QTc 间期延长的心脏风险[46][47]。

## 5. 临床特点

### 5.1. 基线依赖性效应

CLZ 对 QTc 间期的影响具有显著的基线依赖性：基线 QTc 正常或偏低的患者复极储备充足，延长幅度较小；基线 QTc 接近临界值(450~460 ms)或已存在轻度延长者，因心室复极储备能力薄弱，难以耐受药物心脏毒性，用药后 QTc 可进一步显著升高，恶性心律失常风险增加[48] [49]。

### 5.2. 剂量依赖性与可逆性特征

治疗初期尤其是剂量滴定期，血药浓度逐渐升高，QTc 间期变化显著且呈剂量依赖性[50]。当出现 QTc 间期异常延长时，调整药物剂量后，QTc 间期多可逐渐恢复，有研究显示减药后 4 周 QTc 可降至正常范围，提示该延长主要是药物直接作用而非不可逆心肌损伤，早期监测与干预可避免严重不良事件发生[51]。

## 6. 监测与规范化处理

鉴于 CLZ 所致 QTc 间期延长的潜在心脏风险，国内外共识及指南均对临床监测与管理策略提出针对性建议，核心原则为管理贯穿治疗全程、结合患者个体特征动态调整，以平衡疗效与心脏安全性。

### 6.1. 治疗前基线评估

治疗前需全面的心脏风险基线评估：采集详细病史(如晕厥、心悸、致 QT 延长药物用药史)；完善实验室检验(电解质、肝肾功能、糖脂代谢)；12 导联心电图明确基线 QTc 水平。结合基线依赖性特征，出现基线 QTc > 480 ms 的患者需经心脏专科会诊后谨慎启动治疗；QTc > 500 ms 或合并严重器质性心脏病、未纠正严重电解质紊乱的高危患者，应避免使用 CLZ。

### 6.2. 治疗中监测

监测需契合 CLZ 的药效学特点，治疗初期的剂量滴定期为关键阶段，剂量滴定遵循缓慢递增原则，并增加心电图检查频率(如每周一次)；剂量稳定后可适当延长间隔(如每月一次)。核心监测内容包括 QTc 间期动态变化、血钾与血镁等电解质稳态、心率及血压。高危人群(如老年、女性、心脏共病、联合用药)建议密切监测。CLZ 血药浓度建议维持于 350~600 ng/mL，以防血药浓度过高引发的 QTc 显著延长风险。

### 6.3. 分级干预

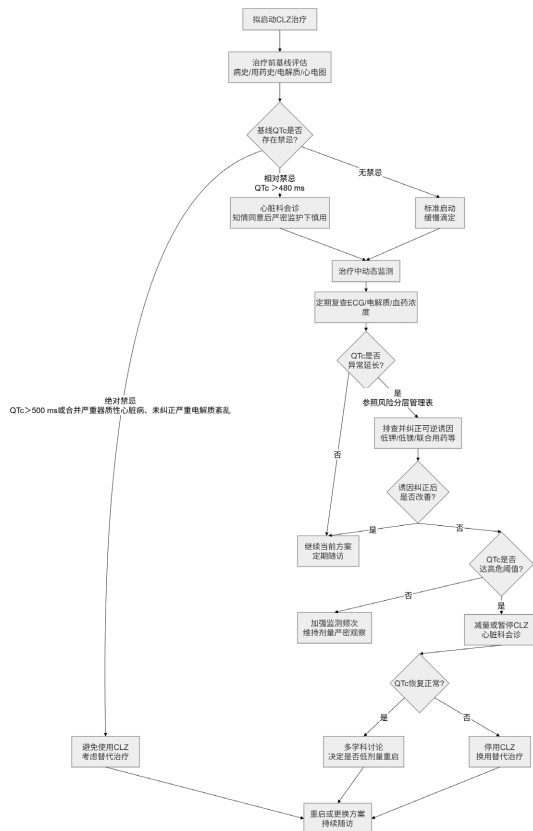
① 加强监测(QTc 480~499 ms 或较基线延长 30~60 ms)：增加心电图监测频率，排查并纠正可逆性诱因(低钾、低镁、致 QT 延长联合用药)，密切观察。② 积极干预(QTc  $\geq$  500 ms 或较基线延长 > 60 ms)：立即采取干预措施，包括酌情调整 CLZ 剂量(减量或暂停)，邀请心脏专科医师参与临床决策。基于 QTc 间期数值的风险分层及相应管理建议见表 1。

### 6.4. 综合防控

优化用药方案，尽量减少不必要的致 QT 延长药物联用；针对复杂病例(如基线心脏异常、多重共病)，推动精神科与心脏科多学科协作，制定个体化用药与风险防控方案。加强对患者的健康宣教，告知心悸、黑朦、晕厥等预警症状，提升依从性，指导合理饮食、规律作息以减少低钾、低镁等可逆性电解质紊乱。对于确需使用 CLZ 的高危患者，应由多学科团队评估，在严密心脏监护下用药。结合上述标准，QTc 间期监测与管理的临床决策路径可概括为图 2。

**Table 1.** Table of QTc prolongation risk stratification and management recommendations  
**表 1.** QTc 延长风险分层与管理建议表

QTc 间期数值	风险等级	临床管理建议	CLZ 用药调整	会诊及监测
男性 < 450 ms 女性 < 460 ms	正常	常规监测	按常规方案滴定与维持	常规心电图监测
男性 450~469 ms 女性 460~479 ms	临界延长	加强警惕，排查并纠正可逆因素(如电解质紊乱、联合用药等)	可继续使用，但需谨慎滴定剂量	复查电解质；筛查联合用药；适当增加心电图监测频率
QTc 480~499 ms 或较基线延长 30~60 ms	延长	增加心电图监测频率；积极排查并纠正所有可逆诱因；密切观察临床症状	维持当前剂量并严密观察，充分评估风险与获益后再决定是否继续加量	更频密的心电图复查(如每周)；检测 CLZ 血药浓度；关注心悸、黑矇等预警症状
QTc ≥ 500 ms 或较基线延长 > 60 ms	显著延长 (高危)	立即采取干预措施	酌情减量或暂停 CLZ；待 QTc 恢复正常后，经多学科讨论，以更剂量重新启动，或更换替代治疗	立即邀请心脏专科会诊；持续心电监护；纠正所有可逆诱因
出现 TdP、晕厥或心脏骤停	极高危	紧急抢救	立即停用 CLZ	启动心肺复苏/电复律；紧急心脏专科介入



**Figure 2.** Clinical management pathway for clozapine-associated QTc prolongation  
**图 2.** 氯氮平相关 QTc 延长的临床管理路径

## 7. 总结与展望

CLZ 是 TRS 治疗的一线药物，其独特疗效为患者带来希望，但 QTc 间期延长等心脏安全性问题限制其广泛应用。CLZ 所致 QTc 延长是多机制、多因素共同作用的结果：核心机制为 hERG 通道抑制，自主神经紊乱、电解质异常、氧化应激等协同参与；人口学特征、基线状态、剂量血药浓度、联合用药、遗传易感性等调控其发生与严重程度。

CLZ 对 QTc 的影响具有基线依赖性、时间依赖性与可逆性，通过规范化基线评估、密集监测、及时干预及综合风险控制，可显著降低风险，避免严重心血管事件。目前研究仍存不足：血药浓度与 QTc 变化的量化关系尚不明确；有效风险预测模型尚未建立；遗传筛查未普及；缺乏有效的心肌保护辅助药物。

未来研究可关注以下方向：通过大样本真实世界研究明确血药浓度与 QTc 的量效关系，为个体化剂量提供依据；整合多因素构建风险预测模型，实现高危人群精准分层；深入分子机制探索潜在心肌保护干预靶点；推动药物基因组学(Pharmacogenomics)临床转化，为个体化用药提供参考；探索简化、高效的监测流程，在保证安全性的前提下，使更多患者受益于 CLZ 治疗。

## 参考文献

- [1] Diniz, E., Fonseca, L., Rocha, D., Trevizol, A., Cerqueira, R., Ortiz, B., *et al.* (2023) Treatment Resistance in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Prevalence and Correlates. *Brazilian Journal of Psychiatry*, **45**, 448-458. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3126>
- [2] 马相宜, 张秀, 薛菁心, 等. 难治性精神分裂症中国专家共识(2025) [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2025, 51(4): 193-210.
- [3] Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology (2025) Expert Consensus on the Monitoring and Risk Assessment of QT Interval Prolongation. *Chinese Journal of Cardiology*, **53**, 1335-1351.
- [4] 吕建宝, 张向阳, 李娟, 等. 氯氮平治疗相关心电图校正 QT 间期延长及其危险因素[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(7): 419-423.
- [5] Tanzer, T., Hanisch, R., Yap, C., Warren, N., Barras, M., Kisely, S., *et al.* (2025) Reevaluating Clozapine-Induced QT Prolongation. *Schizophrenia Bulletin*, sbaf114. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaf114>
- [6] Friedrich, M., Winkler, D., Konstantinidis, A., Huf, W., Engel, R., Toto, S., *et al.* (2020) Cardiovascular Adverse Reactions during Antipsychotic Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program between 1993 and 2013. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **23**, 67-75. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz046>
- [7] Park, S., Lee, B.J., Park, J.H., Kawasaki, H., Avasthi, A., Grover, S., *et al.* (2020) QT Interval Prolongation Noted in One Percent of 2553 Asian Patients with Schizophrenia: Findings from the REAP-AP Survey. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **36**, 1030-1037. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12280>
- [8] Du, W., Ge, M., Hu, F., Jia, Y., Zhao, D., Cheng, Y., *et al.* (2023) QTc Prolongation in Patients with Schizophrenia Taking Antipsychotics: Prevalence and Risk Factors. *Journal of Psychopharmacology*, **37**, 971-981. <https://doi.org/10.1177/02698811231190864>
- [9] Ismail, Z., Wessels, A.M., Uchida, H., Ng, W., Mamo, D.C., Rajji, T.K., *et al.* (2012) Age and Sex Impact Clozapine Plasma Concentrations in Inpatients and Outpatients with Schizophrenia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **20**, 53-60. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e3182118318>
- [10] Rabkin, S.W. (2014) Aging Effects on QT Interval: Implications for Cardiac Safety of Antipsychotic Drugs. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, **11**, 20-25.
- [11] Sedlak, T., Shufelt, C., Iribarren, C. and Merz, C.N.B. (2012) Sex Hormones and the QT Interval: A Review. *Journal of Women's Health*, **21**, 933-941. <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.3444>
- [12] Yang, F.D., Wang, X.Q., Liu, X.P., Zhao, K.X., Fu, W.H., Hao, X.R., *et al.* (2011) Sex Difference in QTc Prolongation in Chronic Institutionalized Patients with Schizophrenia on Long-Term Treatment with Typical and Atypical Antipsychotics. *Psychopharmacology*, **216**, 9-16. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2188-5>
- [13] Lambiase, P.D., de Bono, J.P., Schilling, R.J., Lowe, M., Turley, A., Slade, A., *et al.* (2019) British Heart Rhythm Society Clinical Practice Guidelines on the Management of Patients Developing QT Prolongation on Antipsychotic Medication. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, **8**, 161-165. <https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3.g1>

- [14] De Hert, M., Correll, C.U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., *et al.* (2011) Physical Illness in Patients with Severe Mental Disorders. I. Prevalence, Impact of Medications and Disparities in Health Care. *World Psychiatry*, **10**, 52-77. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
- [15] van der Zalm, Y., Foldager, L., Termorshuizen, F., Sommer, I.E., Nielsen, J. and Selten, J. (2021) Clozapine and Mortality: A Comparison with Other Antipsychotics in a Nationwide Danish Cohort Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **143**, 216-226. <https://doi.org/10.1111/acps.13267>
- [16] Warner, B. and Hoffmann, P. (2002) Investigation of the Potential of Clozapine to Cause Torsade De Pointes. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, **21**, 189-203. <https://doi.org/10.1007/bf03256196>
- [17] Ronaldson, K.J. (2017) Cardiovascular Disease in Clozapine-Treated Patients: Evidence, Mechanisms and Management. *CNS Drugs*, **31**, 777-795. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0461-9>
- [18] Rose, E., Chen, S., Turrión, C., Jenkins, C., Cardinal, R.N. and Fernandez-Egea, E. (2020) Causes of Death in Clozapine-Treated Patients in a Catchment Area: A 10-Year Retrospective Case-Control Study. *European Neuropsychopharmacology*, **36**, 160-166. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.011>
- [19] Le Marois, M., Sanson, C., Maizières, M., Partiseti, M. and Bohme, G.A. (2023) The Atypic Antipsychotic Clozapine Inhibits Multiple Cardiac Ion Channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **396**, 161-166. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02314-3>
- [20] Yuen, J.W.Y., Kim, D.D., Procyshyn, R.M., White, R.F., Honer, W.G. and Barr, A.M. (2018) Clozapine-Induced Cardiovascular Side Effects and Autonomic Dysfunction: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, Article No. 203. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00203>
- [21] Bakhshii, S., Khezri, S., Ahangari, R., Jahedsani, A. and Salimi, A. (2021) Protection of Clozapine-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction by Kaempferol in Rat Cardiomyocytes. *Drug Development Research*, **82**, 835-843. <https://doi.org/10.1002/ddr.21790>
- [22] Jones, D.K., Liu, F., Vaidyanathan, R., Eckhardt, L.L., Trudeau, M.C. and Robertson, G.A. (2014) Herg 1b Is Critical for Human Cardiac Repolarization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 18073-18077. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414945111>
- [23] Lee, S., Kim, Y., Kim, K., Choe, H. and Jo, S. (2006) Blockade of HERG Human K<sup>+</sup> Channels and IKr of Guinea-Pig Cardiomyocytes by the Antipsychotic Drug Clozapine. *British Journal of Pharmacology*, **148**, 499-509. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706744>
- [24] Emigh Cortez, A.M., DeMarco, K.R., Furutani, K., Bekker, S., Sack, J.T., Wulff, H., *et al.* (2023) Structural Modeling of hERG Channel-Drug Interactions Using Rosetta. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1244166. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1244166>
- [25] Crumb, W.J., Ekins, S., Sarazan, R.D., Wikel, J.H., Wrighton, S.A., Carlson, C., *et al.* (2006) Effects of Antipsychotic Drugs on I<sub>to</sub>, I<sub>Na</sub>, I<sub>Sus</sub>, I<sub>K1</sub>, and hERG: QT Prolongation, Structure Activity Relationship, and Network Analysis. *Pharmaceutical Research*, **23**, 1133-1143. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-0070-7>
- [26] Dharmoon, A.S. and Jalife, J. (2005) The Inward Rectifier Current (I<sub>K1</sub>) Controls Cardiac Excitability and Is Involved in Arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*, **2**, 316-324. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2004.11.012>
- [27] Jost, N., Papp, J.G. and Varró, A. (2007) Slow Delayed Rectifier Potassium Current (I<sub>Ks</sub>) and the Repolarization Reserve. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, **12**, 64-78. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474x.2007.00140.x>
- [28] Leung, J.Y.T., Barr, A.M., Procyshyn, R.M., Honer, W.G. and Pang, C.C.Y. (2012) Cardiovascular Side-Effects of Antipsychotic Drugs: The Role of the Autonomic Nervous System. *Pharmacology & Therapeutics*, **135**, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.04.003>
- [29] Kim, D.D., White, R.F., Barr, A.M., Honer, W.G. and Procyshyn, R.M. (2018) Clozapine, Elevated Heart Rate and QTc Prolongation. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **43**, 71-72. <https://doi.org/10.1503/jpn.170135>
- [30] TeBay, C., Hill, A.P. and Windley, M.J. (2022) Metabolic and Electrolyte Abnormalities as Risk Factors in Drug-Induced Long QT Syndrome. *Biophysical Reviews*, **14**, 353-367. <https://doi.org/10.1007/s12551-022-00929-7>
- [31] Hafez, A.A., Jamali, Z., Khezri, S. and Salimi, A. (2021) Thymoquinone Reduces Mitochondrial Damage and Death of Cardiomyocytes Induced by Clozapine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **394**, 1675-1684. <https://doi.org/10.1007/s00210-021-02095-1>
- [32] Mahapatra, C., Thakkar, R. and Kumar, R. (2024) Modulatory Impact of Oxidative Stress on Action Potentials in Pathophysiological States: A Comprehensive Review. *Antioxidants*, **13**, Article No. 1172. <https://doi.org/10.3390/antiox13101172>
- [33] Vaziri, N., Shutt, T.E., Karim, W., Raedler, T.J., Pantelis, C., Thomas, N., *et al.* (2025) Examination of Mitochondria- and Inflammation-Mediated Mechanisms of Clozapine-Induced Myocarditis Using Patient-Derived iPSC Cardiomyocytes. *Molecular Psychiatry*, **30**, 3491-3501. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-02935-z>

- [34] Li, X., Tang, X. and Li, L. (2021) Antipsychotics Cardiotoxicity: What's Known and What's Next. *World Journal of Psychiatry*, **11**, 736-753. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.736>
- [35] Liu, W., Wang, S., Zhang, X., Ke, Z., Wen, X., Zhao, J., *et al.* (2024) Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammation-Mediated Pyroptosis Promotes d-Galactose-Induced Cardiac Aging. *Journal of the American Heart Association*, **13**, e032904. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.032904>
- [36] Karagueuzian, H.S., Nguyen, T.P., Qu, Z. and Weiss, J.N. (2013) Oxidative Stress, Fibrosis, and Early Afterdepolarization-Mediated Cardiac Arrhythmias. *Frontiers in Physiology*, **4**, Article No. 19. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00019>
- [37] Kim, K., Kim, Y.S., Joo, E., Kim, E., Bhang, S., Choi, J., *et al.* (2022) Clozapine Blood Concentration Predicts Corrected QT-Interval Prolongation in Patients with Psychoses. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **42**, 536-543. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001605>
- [38] Chohan, P.S., Mittal, R. and Javed, M.A. (2015) Antipsychotic Medication and QT Prolongation. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **31**, 1269-1271. <https://doi.org/10.12669/pjms.315.8998>
- [39] Ng, C.H., Chong, S., Lambert, T., Fan, A., Peter Hackett, L., Mahendran, R., *et al.* (2005) An Inter-Ethnic Comparison Study of Clozapine Dosage, Clinical Response and Plasma Levels. *International Clinical Psychopharmacology*, **20**, 163-168. <https://doi.org/10.1097/00004850-200505000-00007>
- [40] Jiménez-Fernández, S., Gurpegui, M., Correll, C.U., de Leon, J. and Schoretsanitis, G. (2024) A Systematic Review of Clozapine Concentration-Dose Ratio from Therapeutic Drug Monitoring Studies in Children and Adolescents Treated with Clozapine for Mental Disorders. *Therapeutic Drug Monitoring*, **46**, 170-180. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000001154>
- [41] Beex-Oosterhuis, M.M., Gool, A.R.V., Heerdink, E.R., Kesteren, C.v. and Marum, R.J.v. (2021) Clozapine Treatment during Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Literature Review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **83**, 21r13952. <https://doi.org/10.4088/jcp.21r13952>
- [42] Zemrak, W.R. and Kenna, G.A. (2008) Association of Antipsychotic and Antidepressant Drugs with Q-T Interval Prolongation. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **65**, 1029-1038. <https://doi.org/10.2146/ajhp070279>
- [43] Desai, N., Venkatesh, C. and Kumar, S. (2015) QT Prolongation and Torsades De Pointes with Psychotropic Agents. *Indian Journal of Psychiatry*, **57**, 305-308. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.166619>
- [44] Itoh, H., Sakaguchi, T., Ding, W., Watanabe, E., Watanabe, I., Nishio, Y., *et al.* (2009) Latent Genetic Backgrounds and Molecular Pathogenesis in Drug-Induced Long-QT Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **2**, 511-523. <https://doi.org/10.1161/circep.109.862649>
- [45] Kääh, S., Crawford, D.C., Sinner, M.F., Behr, E.R., Kannankeril, P.J., Wilde, A.A.M., *et al.* (2012) A Large Candidate Gene Survey Identifies the *kcne1* D85N Polymorphism as a Possible Modulator of Drug-Induced Torsades De Pointes. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, **5**, 91-99. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.111.960930>
- [46] Caetano, D. and Piatkov, I. (2015) Higher than Expected Clozapine Serum Level and Clozapine/Norclozapine Ratio Due to *cyp450* Gene Polymorphisms. *Personalized Medicine*, **12**, 555-558. <https://doi.org/10.2217/pme.15.33>
- [47] Pardiñas, A.F., Nalmpanti, M., Pocklington, A.J., Legge, S.E., Medway, C., King, A., *et al.* (2019) Pharmacogenomic Variants and Drug Interactions Identified through the Genetic Analysis of Clozapine Metabolism. *American Journal of Psychiatry*, **176**, 477-486. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18050589>
- [48] Grande, I., Pons, A., Baeza, I., Torras, Á. and Bernardo, M. (2011) QTc Prolongation: Is Clozapine Safe? Study of 82 Cases before and after Clozapine Treatment. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, **26**, 397-403. <https://doi.org/10.1002/hup.1221>
- [49] Varró, A. and Baczkó, I. (2011) Cardiac Ventricular Repolarization Reserve: A Principle for Understanding Drug-Related Proarrhythmic Risk. *British Journal of Pharmacology*, **164**, 14-36. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01367.x>
- [50] Sharma, T.R. and Chahil, R. (2011) Dose Dependent, New Onset QTc Prolongation in a Patient with Paranoid Schizophrenia Receiving Clozapine. *Asian Journal of Psychiatry*, **4**, 221-222. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2011.06.005>
- [51] Hirakawa, H. (2025) Clozapine-Induced Corrected QT-Interval Prolongation and Relationship with Serum Clozapine Concentration. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, **27**, 25cr04052. <https://doi.org/10.4088/pcc.25cr04052>