

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ НЕЙРОЛЕПТИКОВ: МОРФО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

В. П. Волков*

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М. П. Литвинова.
171346, Тверская область, Калининский р-н, село Бурашево

Кардиотоксичность нейролептиков: морфо-электрокардиографические параллели

В. П. Волков*

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М. П. Литвинова. 171346, Тверская область, Калининский р-н, село Бурашево

Цель. Изучить морфофункциональные изменения сердца при различных сроках лечения нейролептическими препаратами.

Материал и методы. Изучена медицинская документация 78 умерших больных шизофренией, получавших лечение нейролептиками. Пациенты разделены на 4 группы в зависимости от длительности нейролептической терапии: 1 группа — <10 лет; 2-я группа — от 11 до 20 лет; 3-я группа — от 21 до 30 лет; 4-я группа — >30 лет. Изучены ЭКГ-нарушения и морфометрические показатели миокарда левого желудочка, проведен корреляционный анализ морфологических изменений миокарда и электрофизиологических нарушений.

Результаты. Выявлена зависимость морфометрических изменений миокарда от сроков лечения: увеличение стромально-паренхиматозного отношения ($9,9 \pm 4,1\%$ до $80,0 \pm 10,1\%$ в 1 и 4 группах, соответственно), удельного объема атрофированных кардиомиоцитов ($8,0 \pm 3,8\%$ до $45,1 \pm 12,6\%$ в 1 и 4 группах, соответственно), удельного объема дегенеративных кардиомиоцитов ($5,2 \pm 3,1\%$ до $35,2 \pm 12,1\%$ в 1 и 4 группах, соответственно). Отмечено повышение частоты выявления экстрасистолии ($2,2\%$ до $11,2\%$ в 1 и 2 группах, соответственно), блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса ($1,1\%$ до $25,9\%$ в 1 и 2 группах, соответственно) и гипертрофии левого желудочка ($2,2\%$ до $18,5\%$ в 1 и 4 группах, соответственно). Выявлена очень сильная положительная корреляция ($r=0,88-0,99$) между сроком приема нейролептиков и ЭКГ-нарушениями. Отмечена тесная связь морфологического состояния миокарда с ЭКГ-нарушениями.

Заключение. Знание изменений ЭКГ, возникающих вследствие воздействия нейролептиков, необходимо для ранней диагностики, вторичной профилактики и коррекции нарушений со стороны сердца, обусловленных побочным кардиотоксическим эффектом нейролептических препаратов.

Ключевые слова: нейролептики, кардиотоксичность, морфометрия миокарда, электрокардиографические изменения, морфофункциональные корреляции.

РФК 2012;8(3):441-446

Cardiotoxicity antipsychotics: morpho-electrocardiographic associations

V. P. Volkov*

Regional Clinical Psychiatric Hospital № 1 named after M. P. Litvinov, selo Burashevo, Kalinin District, Tver Region, 171346, Russia

Aim. To study the morphological and functional heart disorders in patients with different duration of antipsychotic treatment.

Material and methods. Medical documents of 78 deceased schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs were studied. The patients were split into 4 groups depending on duration of neuroleptic treatment: group 1 — <10 years, group 2 — 11-20 years; group 3 — 21-30 years, group 4 — >30 years. ECG-disorders and left ventricular morphometric data were analyzed. Correlation analysis of myocardium morphological changes and electrophysiological disorders was performed.

Results. The dependence of morphometric myocardium changes on the treatment duration was found: increase in stromal-parenchymal ratio (from $9.9 \pm 4.1\%$ to $80.0 \pm 10.1\%$ in groups 1 and 4, respectively), in specific volume of atrophied cardiomyocytes (from $8.0 \pm 3.8\%$ to $45.1 \pm 12.6\%$ in groups 1 and 4, respectively), in specific volume of degenerative cardiomyocytes (from $5.2 \pm 3.1\%$ to $35.2 \pm 12.1\%$ in groups 1 and 4, respectively). Increased incidence of extrasystole detection (from 2.2% to 11.2% in groups 1 and 2, respectively), as well as left anterior fascicular block (from 1.1% to 25.9% in groups 1 and 2, respectively) and left ventricle hypertrophy (from 2.2% to 18.5% in groups 1 and 4, respectively) were found. A strong positive correlation ($r=0.88-0.99$) was revealed between antipsychotic treatment duration and ECG disorders, as well as between morphological myocardium state and ECG disorders.

Conclusion. Awareness about the neuroleptic-dependent ECG changes is necessary for early diagnosis, secondary prevention and correction of existing heart disorders due to cardiotoxic side effects of antipsychotic drugs.

Key words: antipsychotics, cardiotoxic effect, cardiac morphometry, electrocardiographic changes, morphological and functional correlations.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):441-446

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): patowolf@yandex.ru

Практически все без исключения антипсихотические препараты обладают в той или иной степени негативным влиянием на сердце (кардиотоксичностью) [1–5]. Клинические аспекты кардиотоксического действия нейролептиков изучены достаточно полно [1], однако морфологической стороне этих изменений пока ещё не уделено должного внимания [6].

Представляет также интерес сопоставление патоморфологических изменений миокарда и нарушений функциональной деятельности сердца, отражением которых служат патологические сдвиги на электрокардиограмме (ЭКГ) [7–10]. Это имеет большое значение для клинической практики, поскольку именно электрокардиографические исследования играют существенную роль при выявлении ранних признаков развивающейся ятрогенной сердечной патологии [6, 10,

11], наиболее серьёзным проявлением которой является нейролептическая кардиомиопатия [5, 12, 13].

Цель настоящей работы — изучить морфофункциональные изменения сердца при различных сроках лечения нейролептическими препаратами и провести между ними возможные параллели.

Материал и методы

Изучены истории болезни и протоколы вскрытий 78 умерших больных шизофренией (мужчин — 53, женщин — 25), которые получали нейролептические препараты в течение различного времени по поводу психического расстройства.

В исследование не включались пациенты, имевшие значимые сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия — АГ, ишемическая болезнь сердца — ИБС, врожденные или приобретённые пороки сердца и др.), а также хронические заболевания лёгких с лёгочной гипертензией, тромбоэмболию лёгочной артерии, сахарный диабет.

Сведения об авторе:

Волков Владимир Петрович — к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Областной клинической психиатрической больницы № 1 им. М. П. Литвинова

Собранный материал разделен на 4 группы в зависимости от сроков лечения нейролептиками: 1-я группа — до 10 лет; 2-я группа — от 11 до 20 лет; 3-я группа — от 21 до 30 лет; 4-я группа — свыше 30 лет.

В первой части работы в каждой из групп ранжировались 7 наиболее частых и существенных патологических феноменов, выявленных при обработке информации, содержащейся в описаниях ЭКГ-исследований, выполненных разными врачами-функционалистами больницы в различные периоды времени. Один из них — скорректированный интервал QT (QTc) — дополнительно рассчитывался по формуле Базетт, приведённой в литературе [10]. Его значение свыше 42 мс расценивалось как нарушение [10]. Всего проанализировано 339 ЭКГ, распределяющихся по группам следующим образом: 93, 125, 94 и 27, соответственно.

Нейролептическое лечение всех пациентов проводилось в рамках терапевтического стандарта сходными препаратами. ЭКГ снимались эпизодически, чаще у больных старше 40 лет. Судя по дневниковым записям, не исключено, что в этот момент времени у части пациентов наблюдались какие-то кардиальные эпизоды. В среднем на одного больного пришлось по 4–5 ЭКГ-исследований.

Распространённость (частота) изменений ЭКГ в десятилетней динамике рассчитывалась в данном периоде наблюдения у всех больных, то есть в 1-м десятилетии у пациентов всех четырёх групп, во 2-м — у больных 2, 3 и 4 групп и т.д. При этом определялись интегральные показатели частоты того или иного признака в каждой группе наблюдений.

Во второй части исследования автором лично изучены морфометрические показатели миокарда левого желудочка: 1 группа — 20 случаев; 2 — 25; 3 — 19; 4 — 6. В качестве контроля исследованы сердца 10 лиц сопоставимого возраста, умерших от некардиальных причин и не получавших нейролептических средств. В каждом наблюдении исследовалось 3–5 гистологических препаратов (частично — архивных) из различных отделов левого желудочка сердца. Соответствующие объекты изучались в 10 различных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Алгоритм морфометрического исследования во всех случаях был одинаков.

Для определения удельного объёма (УО) различных структур миокарда (паренхимы, стромы, сосудов) применялся метод точечного счёта. Степень кардиосклероза оценивалась путём расчёта стромально-паренхиматозного отношения (СПО), выраженного в процентах. Определялась также частота выявления интерстициального отёка (ЧИО).

Для количественной характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроцирку-

ляторного русла вычислялась величина зоны перикапиллярной диффузии (ЗПД) — отношения диаметра капилляров к их УО, показывающая площадь ткани, которую питает один капилляр. Оценка состояния микрососудов и их пропускной способности осуществлялась с помощью определения индекса Керногана (ИК) — отношения толщины стенки артериол к радиусу их просвета. Проведена также гистометрия кардиомиоцитов (КМЦ) и определен удельный объём атрофированных КМЦ (УОАК). Критерием отнесения КМЦ к фракции атрофированных служил их диаметр менее 10 мкм [11]. Методом поляризационной микроскопии изучена выраженность дистрофически-дегенеративных изменений паренхимы — удельный объём дистрофичных КМЦ (УОДК). Описания методик выполненного исследования можно найти в соответствующей литературе [14–16].

В третьей части работы проведено сравнение морфологических изменений миокарда и электрофизиологических нарушений с использованием метода корреляционного анализа. При этом рассчитывался также коэффициент определения (R), показывающий какой процент изменений явления Y вызван изменениями явления X [17].

Полученные количественные результаты обработки при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США), включающего проведение определения средних величин, среднеквадратичного отклонения, ошибки средней арифметической, методов корреляционного и дисперсионного анализов и т.д. Различие показателей считалось статистически достоверным при уровне значимости 95% и более ($p \leq 0,05$). Результаты корреляционного анализа оценивались следующим образом [17]: коэффициент корреляции (r) более 0,9 ($r > 0,9$) — имеется очень сильная связь между изучаемыми показателями; $0,7 < r < 0,9$ — связь сильная; $0,5 < r < 0,7$ — связь значительная.

Результаты

Характеристика исследованного материала представлена в табл. 1. Сравниваемые группы на момент начала психотропной терапии были близки по возрастному-половому составу.

Результаты проведённого морфометрического исследования миокарда представлены в табл. 2.

Изменения ЭКГ-признаков, развивающиеся по ходу антипсихотической терапии и обусловленные кардиотоксическим действием нейролептиков, отражены в табл. 3.

Связь морфологического состояния миокарда на разных этапах антипсихотического лечения с отражёнными на ЭКГ функциональными нарушениями сердечной деятельности демонстрирует табл. 4, показывающая результаты проведённого корреляционного анализа.

Таблица 1. Общая характеристика исследованного материала

Параметр	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=9)
Длительность лечения, лет	8,6±1,4	16,6±2,1	27,1±2,2	33,4±2,8
Возраст на начало лечения / смерти, лет	17,7±1,7 / 32,3±1,8	19,9±1,5 / 44,2±1,9	18,9±2,1 / 48,2±2,2	18,1±2,5 / 57,3±2,2
Морфометрические исследования, n	20	25	19	6
ЭКГ исследования, n	93	125	94	27

Таблица 2. Морфометрические показатели миокарда в исследуемых группах

Параметр	Контроль (n=10)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=9)
1 Стромально-паренхиматозное отношение, %	7,3±5,1	9,9±4,1	41,8±6,1*†	64,4±6,8*†	80,0±10,1*†‡
2 Частота отека стромы, %	0	9,0±4,0*	38,1±6,0*†	72,6±6,3*†‡	83,4±9,4*†‡
3 Зона перикапиллярной диффузии, мкм	95,6±17,8	126,1±23,8*	180,4±53,1*†	264,7±86,2*†	316,4±83,7*†‡
4 Индекс Керногана	1,13±0,07	1,31±0,13*	1,51±0,19*†	1,64±0,16*†	1,72±0,21*†
5 УОАК, %	1,2±2,1	8,0±3,8*	24,1±5,3*	39,8±7,0*†	45,1±12,6*†‡
6 УОДК, %	0	5,2±3,1*	13,7±4,3*	28,8±6,4*†	35,2±12,1*†‡

*p<0,05 по сравнению с контрольной группой; †p<0,05 по сравнению с группой 1; ‡p<0,05 по сравнению с группой 2.
УОАК – удельный объем атрофированных кардиомиоцитов; УОДК – удельный объем дистрофичных кардиомиоцитов

Таблица 3. Частота патологических изменений ЭКГ в изучаемых группах

ЭКГ-признак	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=9)
1 Нарушения ритма, %	77,4	75,2	62,8*†	59,3
2 Удлинение интервала QTc, %	27,6	51,9*	50,0*	70,4*‡
3 Нарушения проводимости, %	17,2	36,8*	23,4†	25,9
4 Диффузные изменения миокарда	15,1	24,0*	42,6*†	40,7*
5 Признаки перегрузки правых отделов сердца, %	7,5	12,0	21,3*	40,7*†
6 Признаки гипертрофии левого желудочка, %	2,2	5,6	12,8*	18,5*
7 Отклонение ЭОС влево, %	5,4	22,4*	19,1*	29,6*

* p<0,05 по сравнению с группой 1; † p<0,05 по сравнению с группой 2; ‡ p<0,05 по сравнению с группой 3. ЭОС – электрическая ось сердца

Таблица 4. Коэффициенты корреляции морфометрических показателей и параметров ЭКГ при кардиотоксическом действии нейролептиков

А \ Б	1	2	3	4	5	6	7
1	-0,94	0,93	0,82	0,95	0,90	0,96	0,90
2	-0,97	0,89	0,80	0,98	0,89	0,97	0,85
3	-0,98	0,89	0,88	0,95	0,94	1,0	0,84
4	-0,93	0,93	0,80	0,95	0,88	0,95	0,91
5	-0,95	0,90	0,79	0,97	0,88	0,96	0,86
6	-0,99	0,87	0,85	0,97	0,92	0,99	0,82
Средняя	-0,96	0,90	0,82	0,96	0,90	0,97	0,86

А – морфометрические показатели; Б – параметры ЭКГ (нумерация признаков А и Б соответствует таблицам 2 и 3)

Обсуждение

Анализ полученных морфометрических данных (табл. 2) выявляет ряд закономерностей в изменениях сердечной мышцы, развивающихся на фоне нейролептической терапии. Морфологические проявления кардиотоксичности антипсихотических препаратов выражены в различной степени в зависимости от сроков лечения. С увеличением длительности психотропной те-

рапии существенно меняется соотношение тканевых компонентов миокарда.

По нашим данным, степень выраженности фиброза миокарда в процессе реализации кардиотоксического эффекта нейролептиков неуклонно и существенно нарастает, что служит отражением уменьшения массы функционально активной составляющей миокарда – КМЦ. Подтверждением этого факта служит выражен-

ное и достоверное увеличение СПО. При этом значительно и достоверно увеличиваются ЗПД и ИК, что свидетельствует о глубоких нарушениях микроциркуляции в миокарде, нарастающих вследствие продолжающегося побочного кардиотоксического действия нейролептиков.

Дисциркуляторные нарушения вызывают нарастание межжелудочного отёка миокарда (ЧИО), который, наряду с миофиброзом, ведет к разобщению контакта кровеносных капилляров и КМЦ, существенно ухудшая трофику последних [11].

Патологические изменения во внеклеточном матриксе и в микроциркуляторном русле сердечной мышцы ведут к серьёзным повреждениям её паренхимы — КМЦ [11, 15, 18]. Так, по мере удлинения сроков лечения нейролептиками неуклонно нарастает число атрофированных КМЦ (УОАК). Параллельно увеличивается частота и степень выраженности их дистрофически-дегенеративных изменений (УОДК).

Функциональным отражением прогрессирующей сердечной патологии, развивающейся вследствие кардиотоксического действия антипсихотических препаратов, являются изменения ЭКГ (табл. 3).

На нашем материале у больных, принимавших антипсихотические препараты, регистрируются, прежде всего, стойкие нарушения ритма. В большинстве случаев — это синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100–160 в мин. Сравнительно редко на её фоне появляются различного вида экстрасистолы (2,2%, 11,2%, 9,8% и 7,4% по группам соответственно), чаще — желудочковые, реже — предсердные и предсердно-желудочковые. В ходе реализации кардиотоксического эффекта нейролептиков прослеживается тенденция к снижению частоты встречаемости тахикардии. Так, в группе 2 этот показатель заметно, но пока достоверно меньше, чем в группе 1; в группах 3–4 различия по указанному признаку уже существенные. Частота встречаемости тахикардии статистически не различается в упомянутых трёх группах (2–4).

Патогенетическая роль указанного нарушения сердечного ритма сводится к усилению ишемии миокарда, которая является одним из основных проявлений кардиотоксичности нейролептиков [1] и обуславливает дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ [11].

Частота экстрасистол заметно повышается в период от 11 до 30 лет антипсихотической терапии, а затем различия с 1 группой исчезают (табл. 3).

По мере удлинения сроков лечения нейролептиками значительно увеличивается продолжительность электрической систолы желудочков (интервал QTc). Так, в 4 группе величина увеличенного интервала QTc в 2,5 раза больше, чем в 1, и в 1,4 раза больше, чем в 3 группе.

Нарушения проводимости выявляются примерно у $\frac{1}{5}$ – $\frac{1}{3}$ части больных, однако структура указанной патологии по мере удлинения сроков нейролептической терапии существенно меняется. Так, частота блокады правой ножки пучка Гиса (БПН) снижается в 3,5 раза, а блокада левой ножки (БЛН) наиболее часто (16,0%) отмечается во 2 группе наблюдений, а затем не регистрируется. Именно с этим колебанием выявляемости БЛН связан скачок суммарной частоты нарушений ритма во 2 группе (36,8%), достоверно отличающейся от указанного показателя в других группах.

Напротив, частота блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса (БЛПВ) очень тесно и однонаправленно связана со сроками лечения антипсихотиками (табл. 3). Например, после 30 лет психотропной терапии (4 группа) этот показатель в 23,5 (!) раза выше, чем при сравнительно непродолжительном лечении (1 группа), что, может быть связано с кардиотоксическим действием нейролептиков.

Вообще, если сравнивать частоту изученных ЭКГ-признаков в этих двух группах (1 и 4), с высокой статистической достоверностью нарастают, кроме упомянутых, удлинения интервала QTc и БЛПВ, перегрузка правых отделов, отклонение электрической оси сердца влево, диффузные изменения миокарда, гипертрофия левого желудочка, а также снижается, как уже отмечалось, выраженность синусовой тахикардии.

Корреляционный анализ показал, что частота различных изменений ЭКГ зависит, хотя и в разной степени, от длительности психотропной терапии. Выявлена очень высокая положительная корреляция ($r=0,88$ – $0,99$) между сроком приёма нейролептиков и такими показателями ЭКГ, как: 1) гипертрофия левого желудочка; 2) перегрузка правых отделов сердца; 3) диффузные изменения миокарда; 4) удлинение интервала QTc. Напротив, очень высокая отрицательная корреляция ($r=-0,96$) присуща различного рода аритмиям, в том числе синусовой тахикардии ($r=-0,98$), а также БПН и БЛН ($r=-0,91$). При этом расчёт коэффициента определения R показал, что его значения находятся в пределах 60–98%. Это однозначно подтверждает факт приоритетного влияния именно длительности приёма антипсихотических препаратов на частоту ЭКГ-феноменов. Складывается впечатление, что больные с теми изменениями ЭКГ, которые демонстрируют отрицательную корреляцию с длительностью нейролептической терапии, просто не доживают до поздних этапов лечения. Другими словами, такие изменения ЭКГ, скорее всего, являются неблагоприятными прогностическими признаками, обусловленными кардиотоксичностью нейролептиков.

В целом, наиболее характерные изменения ЭКГ, связанные, на наш взгляд, с побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов, следующие:

щие: 1) различного рода аритмии — 68,7%, в том числе, синусовая тахикардия (31,9%) как один из наиболее ранних симптомов, а также экстрасистолии (7,7%); 2) удлинение электрической систолы желудочков (интервал QTc более 42 мс по Базетт) — 46,1%; 3) диффузные изменения миокарда — 30,6%; 4) нарушения проводимости — 25,8%, включая БПН, БЛН и БЛПВ (10,0%, 4,3% и 9,4%, соответственно).

Здесь целесообразно обсудить вопрос, не связаны ли выявленные изменения ЭКГ, кроме лечения, с другими факторами, такими как возраст пациентов, масса тела, сопутствующие сердечно-сосудистые и обменные заболевания. По этому поводу можно высказать следующие соображения: во-первых, как уже отмечалось, коэффициент определения R свидетельствует именно в пользу высказанной версии о зависимости выявленных нарушений ЭКГ от побочного кардиотоксического эффекта нейролептиков; во-вторых, заболевания, развивающиеся по мере увеличения возраста пациентов (ИБС, АГ, сахарный диабет) были исключены на секции; в-третьих, по данным протоколов вскрытий из 78 умерших 24 были с признаками выраженной кахексии, у 27 питание зафиксировано как пониженное, у 19 — удовлетворительное, и лишь у 8 — как умеренно повышенное. Таким образом, связывать изменения, выявленные на ЭКГ, с наличием сопутствующей патологии и увеличением массы тела нет оснований.

Что касается возраста отобранных для исследования лиц, то он у подавляющего большинства умерших был не столь уж велик (табл. 1). Кроме того, согласно данным литературы, возрастной фактор, хотя и накладывает, без сомнения, определённый отпечаток на картину ЭКГ и частоту тех или иных её показателей, но направленность и, главное, выраженность этих изменений заметно отличаются от полученных нами данных. Так, особенностями ЭКГ практически здоровых лиц пожилого возраста являются: правильный синусовый ритм, синусовая брадикардия, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево, расширение и уплощение зубца Р, удлинение интервала PQ, уширение и снижение вольтажа комплекса QRS, уменьшение амплитуды зубца Т, удлинение интервала QT, экстрасистолия, блокады ножек пучка Гиса [19–21].

Интересны и такие сведения, также заметно отличающиеся от результатов нашего исследования. Так, частота БЛПВ у мужчин в возрасте от 30 до 64 лет составляет 3,1–6,4%, отклонение ЭОС влево у женщин 35–54 лет варьируется от 1,6% до 3,9% [22]. Частота гипертрофии левого желудочка у мужчин, согласно работе W. B. Kannel с соавт. [23], увеличивается от 0,65% в 40-летнем возрасте до 5,5% в 70-летнем.

Приведённые данные убеждают в том, что возрастные сдвиги ЭКГ далеки от тех изменений, которые

выявлены в нашем исследовании. Подобные примеры можно было бы продолжить, однако уже ясно, что определяющим моментом изменений ЭКГ на нашем материале является не возраст пациентов, а кардиотоксичность нейролептиков.

На нашем материале прослеживается тесная связь морфологического состояния миокарда на разных этапах антипсихотического лечения с отражёнными на ЭКГ функциональными нарушениями сердечной деятельности (табл. 4).

Более чем в половине изученных сочетаний морфофункциональных признаков (54,8%) коэффициенты корреляции (r) отражают очень сильную связь между изучаемыми показателями; в 45,2% связь сильная. При этом нарушения ритма, выявляемые на ЭКГ, показывают стойкую и сильно выраженную отрицательную корреляцию со всеми морфометрическими параметрами миокарда, изменяющимися под воздействием нейролептиков. Средний r нарушений ритма со всеми суммарно морфологическими изменениями составляет $-0,96$.

Большинство остальных изученных параметров ЭКГ положительно, но в различной степени коррелирует с миокардиальными изменениями. Средний r колеблется в пределах $0,82-0,97$.

Наиболее информативными признаками на ЭКГ выступают гипертрофия левого желудочка и диффузные изменения миокарда. Несколько уступают им перегрузка правых отделов и удлинение интервала QTc. Тем не менее, последний параметр (интервал QTc) является одним из наиболее значимых и демонстративных в анализе динамики ЭКГ при описываемой сердечной патологии. Кроме того, интервал QTc — это количественный, а значит, более объективный показатель, использование которого отвечает требованиям современной доказательной медицины [24].

Ограничения исследования

С учетом дизайна исследования существенное влияние на интерпретацию результатов исследования оказывают отсутствие анализа заболеваний, приведших к смерти пациентов, и сопутствующей патологии; электрокардиографические данные могут существенно отличаться у разных возрастных групп, вне зависимости от характера лечения, что, с учетом малой выборки, оказывает существенное влияние на определение корреляционных связей между некоторыми группами; некоторые данные морфометрических исследований (отек интерстиция, индекс Керногана, дистрофические изменения кардиомиоцитов, удельный объем соединительной ткани) могут быть отражением предсмертных изменений в миокарде, характеризующих острую сердечную недостаточность, или отражением сопутствующих заболеваний.

Заключение

Таким образом, морфометрическое исследование миокарда выявило его глубокие тканевые изменения дистрофически-дегенеративного, атрофического и склеротического характера, прослеженные по ходу психотропной терапии шизофрении.

Функциональным отражением прогрессирующей сердечной патологии, развивающейся вследствие кардиотоксического действия антипсихотических препаратов, являются такие изменения ЭКГ, как: нарушения ритма, удлинение интервала QTс, диффузные мышечные изменения, нарушения проводимости. При этом прослеживается тесная связь морфологического состояния миокарда на разных этапах антипсихотической

терапии с отраженными на ЭКГ функциональными нарушениями сердечной деятельности.

Знание особенностей и динамики изменений ЭКГ, возникающих вследствие кардиотоксичности нейролептиков, несомненно, должно способствовать ранней диагностике, проведению вторичной профилактики и своевременному корригирующему лечению развивающейся патологии сердца, обусловленной побочным кардиотоксическим эффектом нейролептических препаратов.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Volkov VP. Cardiotoxicity phenothiazine neuroleptics (review). *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya* 2010; 12(2): 41–5. Russian (Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы). *Психиатрия и Психофармакотерапия* 2010; 12(2): 41–5).
2. Drobizhev MYu. Cardiac problems of tolerability and safety of antipsychotic. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya* 2004; 6(2): 13–7. Russian (Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептика. *Психиатрия и Психофармакотерапия* 2004; 6(2): 13–7).
3. Limankina IN. Electrocardiographic phenomena in psychiatric practice. St. Petersburg: Inkart; 2009. Russian (Лиманкина И.Н. Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. СПб.: Инкарт; 2009).
4. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf.*
5. Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *Br Med J* 2001; 32:1207–9.
6. Volkov VP. Phenothiazine-induced dilatation cardiomyopathy: selected aspects of clinical course and morphology. *Klin Med (Mosk)* 2009; 87(8): 13–6. Russian (Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии. *Клиническая Медицина* 2009; 87(8): 13–6).
7. Volkov VP. Peculiarities of ECG in patients with phenothiazine-induced cardiomyopathy. *Klin Med (Mosk)* 2011; 89(4): 27–30. Russian (Волков В.П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии. *Клиническая медицина* 2011; 89(4): 27–30).
8. Gurevich MA. Noncoronary myocardial diseases in the practice of cardiology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2005; 4(4): 30–35. Russian (Гуревич М.А. Некоронарогенные заболевания миокарда в практической кардиологии. *Справочник Поликлинического Врача* 2005; 4(4): 30–35).
9. de Luna AB. Clinical Electrocardiography: A Textbook. 4th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012.
10. Orlov VN. Guidelines for electrocardiography. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 1997. Russian (Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: МИА; 1997).
11. Shumakov VI, Khubutiya MSh, Il'inskiy IM. Dilated cardiomyopathy. Tver: Triada; 2003. Russian (Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада; 2003).
12. Volkov VP. The role of neuroleptics fenotiazinovyh in the development of the syndrome of dilated cardiomyopathy. *Verkhnevolzhskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 7(4): 13–7. Russian (Волков В.П. К вопросу о роли фенотиазиновых нейролептиков в развитии синдрома дилатационной кардиомиопатии. *Верхневолжский Медицинский Журнал* 2008; 7(4): 13–7).
13. Volkov VP, Ryabova MN. Dilated cardiomyopathy as a complication of drug therapy. *Verkhnevolzhskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2007; 5(3–4): 13–7. Russian (Волков В.П., Рябова М.Н. Дилатационная кардиомиопатия как осложнение лекарственной терапии. *Верхневолжский медицинский журнал* 2007; 5(3–4): 13–7).
14. Avtandilov GG. Medical morphometry. Moscow: Meditsina; 1990. Russian (Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990).
15. Gutsol AA, Kondrat'ev BYu. Practical morphometry of organs and tissues. Tomsk: Tomskiy Universitet; 1988. Russian (Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Томский Университет; 1988).
16. Kazakov VA., Gutor S.S., Sukhodolo I.V. et al. The correlation relationship of myocardial histomorphometric indices of various parts of the heart in health and chronic heart failure. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* 2009; (3): 43–48. Russian (Казаков В.А., Гутор С.С., Суходоло И.В. и др. Корреляционные взаимосвязи гистоморфометрических показателей миокарда различных отделов сердца в норме и при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень Сибирской Медицины* 2009; (3): 43–48).
17. Sepetiev DA. Statistical methods in scientific and medical research. Moscow: Meditsina; 1968. Russian (Сепетиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина; 1968).
18. Nepomnyashchikh LM. Morphogenesis of the most important pathological processes in the heart. Novosibirsk: Nauka; 1991. Russian (Непомнящих ЛМ. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: Наука; 1991).
19. Prokop'eva SN, Movchan LA, Iskhakova GG, Rozentsveyg AK. Features of electrocardiographic diagnosis in patients of older age groups. *Prakticheskaya Meditsina* 2008; 28: 21–29. Russian (Прокопьева С.Н., Мовчан Л.А., Исакова Г.Г., Розенцвейг А.К. Особенности электрокардиографической диагностики у лиц старших возрастных групп. *Практическая Медицина* 2008; 28: 21–29).
20. Jones J, Sroduiski ZM, Romisher S. The aging electrocardiogram. *Am J Emerg Med* 1990; 8(3): 240–51.
21. Khane RS, Surdi AD, Bhatkar RS. Changes in ECG pattern with advancing age. *J Bas Clin Physiol Pharmacol* 2011; 22(4): 97–101.
22. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Prevalence of ECG findings in large population based samples of men and women. *Heart* 2000; 84: 625–33.
23. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89–105.
24. Klyushin DA, Petunin Yul. Evidence-based medicine. Application of statistical methods. Moscow: Diaklektika; 2008. Russian (Клюшин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика; 2008).

Поступила: 19.01.2012

Принята в печать: 11.05.2012