

## ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**В. Волков**, кандидат медицинских наук  
Тверской центр судебных экспертиз  
**E-mail:** patowolf@yandex.ru

*Рассмотрено применение комплексного статистического алгоритма оценки изменений ЭКГ, обусловленных побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов, одновременно по 4 позициям (частота, лабильность, чувствительность и информативность).*

**Ключевые слова:** кардиология, психиатрия, антипсихотики, кардиотоксичность, изменения электрокардиограммы, комплексный статистический анализ.

Побочное кардиотоксическое действие антипсихотических препаратов (АП) не может не вызывать определенных изменений ЭКГ. Изучение этих патологических сдвигов имеет большое практическое значение, однако пока они исследованы явно недостаточно.

Поэтому представляет значительный интерес изучить с применением разработанного нами комплексного статистического алгоритма динамику электрофизиологических параметров (ЭКГ-знаков, ЭКГ-феноменов) под действием АП при разных сроках антипсихотической терапии (АПТ) [1, 2]. Это позволит интегрально оценить изменения каждого ЭКГ-феномена одновременно по 4 позициям (частота, лабильность, чувствительность и информативность) и выявить наиболее весомые параметры ЭКГ, мониторинг которых мог бы способствовать ранней диагностике кардиальной патологии, обусловленной побочным кардиотоксическим действием АП.

Указанный алгоритм включает в себя: оценку значимости групповых различий частоты тех или иных ЭКГ-знаков с помощью t-критерия Стьюдента; расчет предложенного нами индекса различия ( $M_{\Delta}$ ); определение «размера эффекта» по J. Cohen (Cohen's d effect size) [3–5]; применение информационного анализа.

Несколько слов о каждом из указанных шагов алгоритма. Классический метод Стьюдента оценки средних величин хорошо известен и не нуждается в комментариях.

Степень выраженности изменений изучаемых признаков (уровень их лабильности) определяют индексы  $M_{\Delta}$  (%) и  $M_x$  — показатель частоты ЭКГ-знаков в основных группах в сравнении с таковой в контроле. При этом учитывают абсолютные значения  $M_{\Delta}$ , так как знак показывает лишь вектор изменений, а не их величину.

Коэффициент Коэна ( $d^*C$ ) в количественном выражении характеризует как силу непосредственного воздействия того или иного вредоносного агента, с одной стороны, так и степень индивидуальной устойчивости к нему каждой из соответствующих «мишеней» — с другой [1, 2]. Напротив, чувствительность объекта «атаки» к деструктивному воз-

действию является величиной, прямо противоположной резистентности, т.е. обратно пропорциональной «размеру эффекта».

Информационный анализ дает представление об информативности ( $I_x$ ) отдельного признака в цифровом выражении и показывает его диагностическую значимость в сравнении с прочими признаками [6–11].

Для решения поставленной задачи были изучены истории болезни 78 умерших больных шизофренией (53 мужчины и 25 женщин) в возрасте преимущественно (в 64,1% случаев) от 41 года до 60 лет. Все пациенты получали АПТ разной длительности. Назначали разные АП в дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, нередко – в сочетании друг с другом.

По срокам лечения материал распределился так: 1-я группа – до 10 лет; 2-я группа – от 11 до 20 лет; 3-я группа – от 21 года до 30 лет; 4-я – >30 лет. Изучено 339 ЭКГ, распределенных по группам следующим образом: соответственно 93; 125; 94 и 27.

В каждой из групп на ЭКГ определяли  $M_x$  семи патологических ЭКГ-знаков, в том числе скорректированного интервала QT ( $QT_c$ ) по Н. Bazett [12].  $M_A$  получен при сравнении значений  $M_x$  в 1-й группе с их средними суммарными значениями в других группах. Расчет  $d^*C$  выполнен автоматически с помощью компьютерного калькулятора [13]. При этом оценивали величину различий частоты ЭКГ-знаков в 1-й группе с таковой в других группах.

Информационный анализ динамики частоты ЭКГ-знаков в процессе АПТ проводился после вычисления  $I_x$  во 2-й, 3-й и 4-й группах наблюдений в сравнении с таковой в 1-й группе по формуле С. Кульбака для относительных признаков [9, 10].

Полученные данные сгруппированы в 4 ранжированных ряда; значения  $M_x$ ,  $M_A$  и  $I_x$  ранжировались в порядке возрастания, а величины  $d^*C$  – убывания.

Для статистического обеспечения исследования использовали компьютерную программу Statistica 6.0 с уровнем значимости различий  $\geq 95\%$  ( $p \leq 0,05$ ).

Согласно данным анализа изменения ЭКГ (табл. 1), у пациентов, принимавших АП, раньше всего регистрируются стойкие нарушения ритма, в частности синусовая тахикардия. По мере увеличения длительности АПТ  $M_x$  тахикардии

снижается. Напротив,  $M_x$  остальных изученных ЭКГ-знаков (продолжительность электрической систолы желудочков – интервал  $QT_c$ ; диффузные мышечные изменения; перегрузка правых отделов; гипертрофия левого желудочка – ЛЖ – и отклонение электрической оси сердца – ЭОС – влево) в процессе АПТ статистически значимо увеличивается, хотя и в разной степени. Динамика  $M_x$  нарушений проводимости отличается волнообразностью.

Ранжированный по степени возрастания ряд средних значений  $M_x$  во 2–4-й группах ( $M_{2-4}$ ) также представлен в табл. 1.

Ранжирование  $M_A$  в порядке возрастания дает следующую картину (см. табл. 1): 1) нарушения ритма; 2) нарушения проводимости; 3) удлинение интервала  $QT_c$ ; 4) диффузные мышечные изменения; 5) перегрузка правых отделов; 6) отклонение ЭОС влево; 7) гипертрофия ЛЖ. Таковы в общих чертах итоги изучения динамики изменений ЭКГ в ходе АПТ разной длительности.

Затем был проведен более углубленный анализ этих патологических сдвигов с использованием расчета  $d^*C$  (табл. 2). Оказалось, что негативному воздействию АП подвержены все изученные ЭКГ-знаки, причем особняком стоит такой показатель, как нарушения ритма, для которого при всех сроках АПТ характерен противоположный эффект от приема АП (значения  $d^*C$  представлены отрицательными числами).

Из 21 рассчитанного показателя  $d^*C$  7 (33,3%) свидетельствуют о незначительном по силе эффекте АП ( $d^*C < 0,20$ ). Это касается частоты нарушений ритма при сроках АПТ до 30 лет (пары из 1–2-й и 1–3-й групп), нарушений проводимости при приеме АП от 21 года до  $\geq 30$  лет (пары из 1–3-й и 1–4-й групп), а также диффузных мышечных изменений, перегрузки правых отделов и гипертрофии ЛЖ при лечении АП в течение 11–20 лет (пары из 1–2-й групп).

Средняя величина эффекта ( $d^*C = 0,50–0,79$ ) наблюдалась лишь дважды (9,5%) при длительности АПТ >30 лет у таких ЭКГ-знаков, как диффузные мышечные изменения и перегрузка правых отделов. Большинству же сравниваемых пар ЭКГ-знаков (57,2%) присуща малая степень выраженности «размера эффекта» ( $d^*C = 0,20–0,49$ ).

Следует отметить, что у большинства ЭКГ-знаков величины  $d^*C$  прямолинейно или волнообразно нарастают парал-

Частота ( $M_x$ ) и лабильность ( $M_A$ ) ЭКГ-знаков при АПТ ( $M \pm m$ )

Таблица 1

| Группы, ранги  | Изменения ЭКГ           |                            |                         |                              |                           |                        |                          |
|----------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|
|                | нарушение ритма         | удлинение интервала $QT_c$ | нарушение проводимости  | диффузные мышечные изменения | перегрузка правых отделов | гипертрофия ЛЖ         | отклонение ЭОС влево     |
| 1-я            | 77,4±8,5 <sup>3</sup>   | 27,6±9,1 <sup>2,3,4</sup>  | 17,2±7,7 <sup>2</sup>   | 15,1±1,1 <sup>2,3,4</sup>    | 7,5±5,4 <sup>3,4</sup>    | 2,2±3,0 <sup>3,4</sup> | 5,4±4,6 <sup>2,3,4</sup> |
| 2-я            | 75,2±7,6 <sup>3</sup>   | 51,9±8,8 <sup>1</sup>      | 36,8±8,5 <sup>1,3</sup> | 24,0±7,5 <sup>1,3</sup>      | 12,0±5,7 <sup>4</sup>     | 5,6±4,0                | 22,4±7,3 <sup>1</sup>    |
| 3-я            | 62,8±9,8 <sup>1,2</sup> | 50,0±10,1 <sup>1,4</sup>   | 23,4±8,6 <sup>2</sup>   | 42,6±10,0 <sup>1,2</sup>     | 21,3±8,3 <sup>1</sup>     | 12,8±6,8 <sup>1</sup>  | 19,1±7,9 <sup>1</sup>    |
| 4-я            | 59,3±18,5               | 70,4±17,2 <sup>1,3</sup>   | 25,9±16,5               | 40,7±18,5 <sup>1</sup>       | 40,7±18,5 <sup>1,2</sup>  | 18,5±14,6 <sup>1</sup> | 29,6±17,2 <sup>1</sup>   |
| $M_{2-4}$      | 68,7                    | 53,2                       | 30,5                    | 32,9                         | 18,7                      | 9,8                    | 21,9                     |
| Ранг $M_{2-4}$ | 7                       | 6                          | 4                       | 5                            | 2                         | 1                      | 2                        |
| $M_A$          | 11,2                    | 92,7                       | 77,3                    | 117,9                        | 149,3                     | 345,5                  | 305,6                    |
| Ранг $M_A$     | 1                       | 3                          | 2                       | 4                            | 5                         | 7                      | 6                        |

Примечание. <sup>1-4</sup> – номера групп, от которых данная группа статистически значимо отличается по определенному признаку.

Таблица 2

Коэффициент Козна (d°С) ЭКГ-знаков при АПТ

| Группы, ранги         | Изменения ЭКГ   |                         |                        |                              |                           |                |                      |
|-----------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|
|                       | нарушения ритма | удлинение интервала QTc | нарушение проводимости | диффузные мышечные изменения | перегрузка правых отделов | гипертрофия ЛЖ | отклонение ЭОС влево |
| 1–2                   | (–)0,026        | 0,259                   | 0,226                  | 0,139                        | 0,076                     | 0,088          | 0,249                |
| 1–3                   | (–)0,164        | 0,241                   | 0,079                  | 0,398                        | 0,203                     | 0,208          | 0,219                |
| 1–4                   | (–)0,212        | 0,486                   | 0,113                  | 0,555                        | 0,515                     | 0,372          | 0,422                |
| $M_{d^{\circ}C}$      | (–)0,134        | 0,329                   | 0,139                  | 0,297                        | 0,265                     | 0,227          | 0,297                |
| Ранг $M_{d^{\circ}C}$ | 7               | 1                       | 6                      | 2,5                          | 4                         | 5              | 2,5                  |

*Примечание.* Ранжирование d°С по степени убывания.

тельно увеличению срока приема АП. При этом по величине среднего значения d°С 3 сравниваемых групповых пар ( $M_{d^{\circ}C}$ ) каждого ЭКГ-знака последние ранжируются в порядке убывания следующим образом (см. табл. 2): 1) удлинение интервала QTc; 2) диффузные мышечные изменения; 3) отклонение ЭОС влево; 4) перегрузка правых отделов; 5) гипертрофия ЛЖ; 6) нарушения проводимости; 7) нарушения ритма. В такой же последовательности нарастает чувствительность изученных параметров ЭКГ к кардиотоксическому эффекту АП. Другими словами, максимально подвержены влиянию АП, т.е. наиболее чувствительны те ЭКГ-знаки, которые имеют наибольший ранг.

Информационный анализ изученных ЭКГ-знаков по группам наблюдений в сравнении с 1-й группой (табл. 3) показал неоднозначность величин  $I_x$  каждого из признаков в сравниваемых парах. При этом из 21 подобной пары 15 (71,4%) были доступны для анализа; в остальных  $I_x$  нельзя было рассчитать в связи со статистически незначимыми различиями изучаемых показателей [6, 9, 10].

По средним значениям  $I_x$  каждого из ЭКГ-знаков в изученных группах можно ранжировать эти признаки в такой возрастающей последовательности: 1) нарушения ритма; 2) нарушения проводимости; 3) гипертрофия ЛЖ; 4) диффузные мышечные изменения; 5) удлинение интервала QTc; 6) перегрузка правых отделов; 7) отклонение ЭОС влево.

В практических целях следует выделить 3 максимально информативных и, следовательно, наиболее важных для ранней ЭКГ-диагностики кардиальной патологии при АПТ ЭКГ-знака: удлинение интервала QTc; перегрузка правых

отделов; отклонение ЭОС влево. На их динамику клиницистам, использующим АП, следует обращать внимание в первую очередь.

Наконец, по сумме рангов ( $M_{r_i}$ ) 3 ранговых рядов ( $M_x$ , d°С и  $I_x$ ) изученных ЭКГ-знаков рассчитан рейтинг (Rt) последних (табл. 4).

Этот интегральный показатель, комплексно характеризующий каждый электрофизиологический феномен по 4 разным параметрам (частота, лабильность, чувствительность и  $I_x$ ), наиболее высок у таких ЭКГ-знаков, как перегрузка правых отделов и отклонение ЭОС влево.

Появление указанных патологических сдвигов на ЭКГ при АПТ дает серьезные основания для диагностики кардиальных осложнений, вызванных приемом АП.

Таким образом, комплексное использование статистических методов изучения изменений ЭКГ, развивающихся в процессе АПТ и обусловленных побочным кардиотоксическим действием АП, позволяет дать объективную характеристику рассмотренных ЭКГ-знаков одновременно по 4 позициям: частоте, лабильности, чувствительности и информативности. Проведенное в данном направлении исследование показывает, что наиболее ценными признаками повреждений миокарда, наблюдающихся при АПТ, являются такие ЭКГ-знаки, как перегрузка правых отделов и отклонение ЭОС влево.

Появление указанных патологических сдвигов на ЭКГ у больных, принимающих АП, требует пристального внимания и проведения дополнительного обследования пациентов с целью исключения развивающейся ятрогенной кардиальной патологии.

Таблица 3

Информативность ( $I_x$ ) ЭКГ-знаков при АПТ

| Группы, ранги | Изменения ЭКГ   |                         |                        |                              |                           |                |                      |
|---------------|-----------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|
|               | нарушение ритма | удлинение интервала QTc | нарушение проводимости | диффузные мышечные изменения | перегрузка правых отделов | гипертрофия ЛЖ | отклонение ЭОС влево |
| 1–2           | –               | 66,64                   | 64,74                  | 17,91                        | –                         | –              | 105,03               |
| 1–3           | 13,25           | 57,80                   | –                      | 123,87                       | 62,56                     | 81,07          | 75,16                |
| 1–4           | –               | 174,05                  | –                      | 110,24                       | 243,87                    | 150,73         | 178,81               |
| $M_x$         | 4,42            | 99,50                   | 21,58                  | 84,01                        | 102,14                    | 77,27          | 119,67               |
| Ранг $M_x$    | 1               | 5                       | 2                      | 4                            | 6                         | 3              | 7                    |

*Примечание.* Ранжирование  $I_x$  по степени возрастания.

Таблица 4

Комплексный анализ рангов ЭКГ-знаков при АПТ

| Ранги, рейтинг      | Изменения ЭКГ   |                         |                        |                              |                           |                |                      |
|---------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|
|                     | нарушение ритма | удлинение интервала QTc | нарушение проводимости | диффузные мышечные изменения | перегрузка правых отделов | гипертрофия ЛЖ | отклонение ЗОС влево |
| Ранг $M_x$          | 7               | 6                       | 4                      | 5                            | 2                         | 1              | 2                    |
| Ранг $M_\Delta$     | 1               | 3                       | 2                      | 4                            | 5                         | 7              | 6                    |
| Ранг $M_{\sigma c}$ | 7               | 1                       | 6                      | 2,5                          | 4                         | 5              | 2,5                  |
| Ранг $M_{ix}$       | 1               | 5                       | 2                      | 4                            | 6                         | 3              | 7                    |
| $\sum_{p-r}$        | 16              | 15                      | 14                     | 15,5                         | 17                        | 16             | 17,5                 |
| $Rt_{1-4}$          | 4,5             | 2                       | 1                      | 3                            | 6                         | 4,5            | 7                    |

Литература

1. Волков В.П. Интегральная статистическая оценка количественных показателей в морфологических исследованиях: скорректированный алгоритм // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* – 2016; 6 (28). [Электронный ресурс]. – URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3286> (дата обращения: 17.06.2016).
2. Волков В.П. К оценке показателей в морфологических медико-биологических исследованиях: коррекция подхода к новому комплексному статистическому алгоритму // *Бюл. науки и практики. Электрон. журн.* – 2016; 6 (7): 75–84. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.bulletennauki.com/#/volkov-3/woblt> (дата обращения: 15.06.2016).
3. Cohen J., Cohen P., West S. et al. *Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences* / Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2003; 736 p.
4. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2<sup>nd</sup> ed. / Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988; 567 p.
5. Cohen J. *The cost of dichotomization* // *App. Psychol. Measurement.* – 1983; 7: 249–53.
6. Генкин А.А. Новая информационная технология анализа медицинских данных. Программный комплекс ОМИС / СПб: Политехника, 1999; 191 с.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Л.: Медицина, 1978; 296 с.

8. Кактурский Л.В., Свищев А.В. Определение информативности различия средних показателей в морфометрических исследованиях // *Арх. патол.* – 1982; 7: 78–9.
9. Копьева Т.Н., Кактурский Л.В. Определение диагностической информативности неспецифических морфологических признаков // *Арх. патол.* – 1976; 12: 60–3.
10. Кульбак С. *Теория информации и статистика*. Пер. с англ. / М.: Наука, 1967; 408 с.
11. Zubritsky A. *The application of informative analysis in clinical pathology* // *Scripta periodica.* – 2000; 3 (1): 51–2.
12. Орлов В.Н. *Руководство по электрокардиографии* / М.: Мед. информ. агентство, 1997; 528 с.
13. *Computation of effect sizes* [Электронный ресурс]. URL: [http://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](http://www.psychometrica.de/effect_size.html) (дата обращения: 08.12.2015).

**ELECTROCARDIOGRAM READINGS DURING ANTIPSYCHOTIC THERAPY**

**V. Volkov**, *Candidate of Medical Sciences*  
*Tver Center for Forensic Examinations*

*The paper considers the use of a complex statistical algorithm for estimating ECG changes caused by the adverse cardiotoxic effect of antipsychotic drugs simultaneously for 4 positions (frequency, lability, sensitivity, and informative value).*

**Key words:** cardiology, psychiatry, antipsychotics, cardiotoxicity, electrocardiogram changes, complex statistical analysis.