

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Волков Владимир Петрович

*канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением, ГКУЗ «Областная
клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова», г. Тверь*

E-mail: patowolf@yandex.ru

DYNAMICS OF ARTERIAL PRESSURE AT THE NEUROLEPTIC INDUCED CARDIOMYOPATHY

Volkov Vladimir Petrovitch

*Candidate of medical sciences, manager of pathoanatomical office, State formal
healthcare institution Tver region "The regional clinical psychiatric hospital № 1 of
M.P. Litvinov", Tver*

АННОТАЦИЯ

Изучение различных аспектов клиники нейролептической кардиомиопатии (НКМП), связанной с побочным кардиотоксическим действием антипсихотиков, является актуальным.

С целью проследить динамику артериального давления (АД) в ходе развития НКМП, ретроспективно проанализированы данные о 78 умерших больных шизофренией (мужчин — 53, женщин — 25), у которых на аутопсии обнаружена НКМП: ст. I — 44, ст. II-а — 12, ст. II-б — 22.

Проведённое исследование позволяет сделать следующие выводы: 1) частота того или иного варианта АД во всех стадиях НКМП не зависит от возраста больных; 2) в латентной стадии (ст. I) существенно преобладают гипотония и нормотония; 3) в развёрнутой стадии (ст. II-а) одинаково часто встречается стабильно нормальное и лабильное АД с тенденцией к умеренной артериальной гипертензии (АГ); 4) в терминальной стадии (ст. II-б) у ¼ больных наблюдается умеренная АГ, а у 13,6 % пациентов выраженная стабильная АГ; 5) в целом, частота АГ при НКМП составляет, по нашим данным, 37,2 %; 6) колебания частоты встречаемости того или иного уровня АД связаны с разнообразными побочными эффектами нейролептических препаратов, используемых при лечении шизофрении.

ABSTRACT

Studying of various aspects of clinic of the neuroleptic induced cardiomyopathy (NICM) connected with side cardiotoxic action of anti-psychotics is actual.

With the purpose to track dynamics of the arterial pressure (AP) in NICM process, data about 78 died patients with schizophrenia (men — 53, women — 25) are retrospectively analysed in whom on autopsy NICM is found: the st. I — 44, the st. II-a — 12, the st. II-b — 22.

The conducted research allows to draw the following conclusions: 1) frequency of this or that option the AP in all stages of NICM doesn't depend on age of patients; 2) in a latent stage (st. I) significantly prevail hypo — and a normotony; 3) in the developed stage (st. II-a) equally often meets steadily normal and labile the AP a tendency to the moderate arterial hypertension (AH); 4) in a terminal stage (st. II-b) at $\frac{1}{4}$ patients is observed moderate AH and at 13,6 % of patients the expressed stable AH; 5) as a whole AH frequency at NIMC makes according to our data 37,2 %; 6) fluctuations of frequency of occurrence of this or that AP level are connected with various side effects of the antipsychotic preparations used at treatment of schizophrenia.

Ключевые слова: нейролептическая кардиомиопатия, клиническое течение, артериальное давление.

Keywords: neuroleptic induced cardiomyopathy, clinical current, arterial pressure.

Различные аспекты клиники, диагностики, а также морфологии нейролептической кардиомиопатии (НКМП), обусловленной побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов [2, 4, 6, 7], продолжают привлекать внимание исследователей. Дальнейшее всестороннее изучение этого ятрогенного заболевания является актуальным, так как антипсихотики занимают лидирующее место в лекарственной терапии психозов, а также широко применяются в соматической медицине и при самолечении [17].

НКМП следует рассматривать как вторичную специфическую метаболическую дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) [9] с такими морфофункциональными и клиническими проявлениями, как диффузное поражение миокарда, резкое снижение его сократительной функции и, как следствие, прогрессирующая застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [2, 3, 4, 6, 7, 9].

Развитие НКМП имеет две стадии: I ст. — латентная, клинически полностью компенсированная и II ст. — манифестная, осложнённая присоединением ХСН [8, 9]. Летальный исход при латентном течении НКМП либо наступает от интеркуррентных заболеваний, либо является внезапной сердечной смертью (ВСС), обусловленной фатальной аритмией. В манифестную стадию непосредственной причиной смерти служит, как правило, прогрессирующая ХСН вследствие нарастающей миокардиальной дисфункции [8].

Жалобы больных в I ст. заболевания довольно неопределённые или вообще отсутствуют. Наиболее часто отмечается утомляемость, а также одышка при значительной физической нагрузке. При этом следует иметь в виду известные трудности выявления жалоб у психически больных, связанные как с их неадекватным поведением и отсутствием должной критики к своему состоянию, так и с нередко определённой медикаментозной загруженностью.

Физикальные находки в латентной стадии НКМП также немногочисленны и неспецифичны. Как правило, наблюдается тахикардия, служащая практически постоянным явлением при приёме нейролептиков. Аускультативно определяется приглушение сердечных тонов. Границы сердца, обычно, мало изменены.

На электрокардиограмме (ЭКГ) в этот период наиболее часто присутствуют следующие патологические знаки [9]: 1) диффузные мышечные изменения; 2) различные виды нарушения проводимости, в частности, блокада левой ножки пучка Гиса; 3) отклонение электрической оси сердца влево; 4) перегрузка правых отделов сердца; 5) гипертрофия левого желудочка.

Углублённый анализ показывает, что манифестная стадия НКМП, в свою очередь, может быть подразделена, в зависимости от степени выраженности ХСН, на 2 фазы: ст. II-а — развёрнутая и ст. II-б — терминальная. В развёрнутой стадии клиника НКМП проявляется достаточно отчётливо, но отсутствуют или слабо заметны признаки терминальной ХСН. Жалобы больных более определённые: слабость, утомляемость, сердцебиение, одышка при значительной физической нагрузке, иногда преходящие боли в области сердца. Физикально отмечаются глухость сердечных тонов, некоторое расширение границ сердца, тахикардия, преходящее тахипноэ.

Терминальная стадия характеризуется присоединением к уже перечисленным известным проявлениям нарастающей застойной ХСН, таких, как: одышка в покое или при небольшой физической нагрузке, ортопноэ, увеличение печени, периферические и полостные отёки (иногда анасарка) и т. д. Границы сердца перкуторно умеренно, реже более значительно, расширены, что подтверждается рентгенологически. Сердечные тоны глухие, почти всегда наблюдается тахикардия, часто аритмия.

На ЭКГ в этой стадии наиболее настораживающими феноменами выступают: 1) нарушения проводимости; 2) удлинение интервала QT в пересчёте по формуле Базетт — скорректированный интервал QT (QTc); 3) перегрузка правых отделов сердца.

В связи с изложенным, представляет практический интерес проследить динамику артериального давления (АД) в ходе развития НКМП. Этот вопрос остаётся пока без должного внимания [4]. Вместе с тем, до настоящего времени АД служит достаточно информативным маркёром функционального состояния сердечнососудистой системы, а его измерение, обычно не представляющее особого труда, является рутинным методом обследования больных.

С целью, хотя бы частично, восполнить существующий пробел, предпринято настоящее исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены истории болезни и протоколы вскрытий 78 умерших больных

шизофренией (мужчин — 53, женщин — 25), у которых на аутопсии обнаружена НКМП. В возрасте до 50 лет было 43 человека, старше — 35.

У 44 умерших от некардиальных причин или скоропостижно (ВСС) заболевание находилось в I (латентной) стадии, у 34 — во II (манифестной) стадии (ст. II-а — 12, ст. II-б — 22).

Результаты исследования обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6,0») с уровнем значимости различий 95 % и более ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщенные результаты по динамике АД у больных шизофренией в сочетании с НКМП приведены в таблице. В ней отражена частота встречаемости того или иного уровня АД в процентах к числу умерших в каждой стадии заболевания.

Анализ данных таблицы показывает, что частота того или иного варианта АД во всех стадиях НКМП не зависит от возраста. Разница в показателях у больных моложе и старше 50 лет является случайной.

В латентной стадии (ст. I) статистически значимо и существенно (практически вдвое) преобладают нормо- и гипотензия. Незначительная артериальная гипертензия (АГ) наблюдается лишь примерно в $\frac{1}{3}$ случаев.

Таблица 1.

Динамика АД при НКМП

Возраст	Стадия НКМП						
	I		II-а		II-б		
	АД [мм рт. ст.]						
	120/80 и <	130— 140/ 80—90	Стабильное 120/80 и <	Лабильное 120/80 — 160/100	120/80 и <	130- 150/ 80—90	> 150/100 0
	Частота встречаемости [%]						
< 50 лет	36,4	18,2	33,3	25,0	31,8	13,6	9,1
> 50 лет	29,5	15,9	25,0	16,7	27,4	13,6	4,5
Всего	65,9	34,1	58,3	41,7	59,2	27,2	13,6

В развёрнутой стадии НКМП (ст. II-а) одинаково часто встречается как

стабильно нормальное (и даже чуть пониженное) АД, так и лабильное с тенденцией к умеренной АГ (разница в соответствующих показателях недостоверна). И, наконец, в терминальной стадии (ст. II-б) почти у 60 % больных отмечается нормо- и гипотензия, чуть более чем у $\frac{1}{4}$ — умеренная АГ, а у 13,6 % АД постоянно превышает 150/100 мм рт. ст. Достоверных различий между частотой нормального АД и частотой АГ нет. Полученные данные дают основание для некоторых рассуждений и обобщений.

Известно, что одной проблем, часто возникающих при назначении большинства нейролептических препаратов (главным образом — традиционных антипсихотиков), является заметное снижение АД [5]. Наибольший практический интерес представляет ортостатическая гипотония (падение АД при резкой перемене положения тела, после еды, при физической нагрузке). Этот эффект антипсихотических препаратов связан с их побочным воздействием на вегетативную систему регуляции АД — ингибированием значительной части постсинаптических α_1 -адренорецепторов сосудов, что приводит к вазодилатации. При этом кровяное давление не только снижается в покое, но остается низким при нагрузке.

При длительном лечении нейролептиками в связи с их особым влиянием на сосудорегулирующие центры головного мозга возможно развитие хронического гипотензивного состояния, вызывающего постоянную ишемию миокарда [5, 11].

Вместе с тем, считается, что именно ишемия миокарда и связанная с ней тканевая гипоксия лежат в основе миокардиальной дисфункции и ремоделирования желудочков [12]. Ишемия является пусковым фактором этих процессов, которые реализуются через инициируемые снижением коронарного кровотока некроз, фиброз, активацию тканевой ренин-ангиотензиновой системы, гибернацию миокарда, развитие контрактур миофибрилл и, наконец, апоптоз [12, 15]. Является также существенным, что снижение перфузии тканей кровью и гипоксия приводят к возрастанию экстрацеллюлярной продукции цитокинов [15, 19], неблагоприятно влияющих на сократительную функцию

миокарда и ремоделирование левого желудочка сердца [15]. И, наконец, возникающая в большинстве случаев лечения нейрорептиками стойкая тахикардия [5] резко ухудшает функцию миокарда, приводя к его морфологическим изменениям [2, 13].

Однако в ходе антипсихотической терапии у ряда психически больных при развитии НКМП может наблюдаться процесс, прямо противоположный описанному понижению АД — выраженная в той или иной степени АГ. Это связано, на наш взгляд, с ремоделированием сердца и компенсаторной гипертрофией части кардиомиоцитов [8]. В результате АД возвращается к нормальным величинам, оставаясь либо стабильным на этом уровне, либо колеблющимся иногда до значений 160/100 мм рт. ст. К финалу заболевания в отдельных наблюдениях АД достигает цифр 130—150/80—90 мм рт. ст., оставаясь при этом стабильным, а иногда превышает 150/100 мм рт. ст. В целом, частота АГ при НКМП составляет, по нашим данным, 37,2 %.

На подобное сочетание идиопатической ДКМП с системной АГ указывает М.С. Кушаковский [10], а лабильность АД у больных шизофренией, получающих нейрорептическое лечение, подчеркивает Ю.А. Тиркельтауб [13].

Нельзя также исключить и влияние на повышение АД при длительном приёме антипсихотических средств, то есть в период терминальной стадии НКМП, побочного эффекта этих препаратов в отношении нейроэндокринных функций организма [14]. Речь идёт об элементах метаболического синдрома (МС), одним из которых является АГ [1, 16]. Так, по нашим данным, наблюдается сильно выраженная корреляция частоты повышенного АД со степенью упитанности умерших больных ($r=0,84$). При этом 70,6 % изменений АД связано именно с увеличением массы тела, которое относится к одному из кардинальных признаков МС [1, 16]. Вместе с тем, доказано, что ожирение и повышение массы тела могут нанести серьёзный вред соматическому здоровью пациентов, так как они ассоциированы с АГ, сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца и другими проявлениями атеросклероза [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение динамики АД при развитии НКМП позволяет сделать следующие выводы:

1. частота того или иного варианта АД во всех стадиях НКМП не зависит от возраста больных;
2. в латентной стадии существенно преобладают гипо- и нормотония;
3. в развёрнутой стадии НКМП одинаково часто встречается стабильно нормальное и лабильное АД с тенденцией к умеренной АГ;
4. в терминальной стадии чуть более чем у $\frac{1}{4}$ больных наблюдается умеренная АГ, и ещё у 13,6 % пациентов АД постоянно превышает 150/100 мм рт. ст.;
5. в целом, частота АГ при НКМП составляет, по нашим данным, 37,2 %;
6. колебания частоты встречаемости того или иного уровня АД, выявленные в процессе развития НКМП, связаны с разнообразными побочными эффектами антипсихотических препаратов, используемых при лечении шизофрении.

Список литературы:

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 56—60.
2. Волков В.П. К вопросу о роли фенотиазиновых нейролептиков в развитии синдрома дилатационной кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. — 2008. — Т. 6, № 4. — С. 13—17.
3. Волков В.П. Особенности ЭКГ при фенотиазиновой кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. — 2009. — Т. 7, № 4. — С. 3—7.
4. Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // Клин. мед. — 2009. — № 8. — С. 13—16.
5. Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 41—45.
6. Волков В.П. К вопросу о вторичной фенотиазиновой кардиомиопатии //

Клин. мед. — 2011. — № 5. — С. 30—33.

7. Волков В.П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. — 2011. — № 4. — С. 27—30.
8. Волков В.П. Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии // Рос. кард. журн. — 2012. — № 3 (95). — С. 68—73.
9. Волков В.П. Электрокардиографические проявления нейролептической кардиомиопатии у больных шизофренией на этапах её морфогенеза // Верхневолжский мед. журн. — 2012. — Т. 10, № 1. — С. 13—16.
10. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. СПб.; 1997. — 320 с.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей // М.: Медицина, 1967. — Ч. I — 708 с.
12. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А. Клинико-морфологические особенности дилатационной и ишемической кардиомиопатий // Тер. арх. — 1999. — Т. 71, № 12. — С. 64—67.
13. Тиркельтауб Ю.А. Изменение высшей нервной деятельности, сердечно-сосудистой системы и её реактивности у больных параноидной формой шизофрении во время лечения нейролептиками. (Сообщение второе) // Проблемы шизофрении / под ред. Л.Л. Рохлина. — М., 1962. — С. 332—341.
14. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврол. психиат. — 2010. — Т. 110, № 9. — С. 64—70.
15. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия // Тверь: Триада, 2003. — 448 с.
16. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — V. 285, № 19. — P. 2486—2497.
17. Murak E. [Neuroleptic malignant syndrome] // Psychiatr. Pol. — 1995. —

V. 29, № 3. — P. 349—358.

18. National Institute of Health: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report // *Obes. Res.* — 1998. — V. 6, Suppl. 2. — P. 51S—209S.
19. Paulus W.J. How are cytokines activated in heart failure? // *Eur. J. Heart Fail.* — 1999. — V. 1, № 4. — P. 309—312.