

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ РАЗНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

¹Кафедра психиатрии с наркологией Воронежской государственной медицинской академии
им. Н. Н. Бурденко;

²кафедра фармакологии Курского государственного медицинского университета,
г. Курск, ул. Карла Маркса, 3. Maxim@neuroleptic.ru

Проведено исследование на 63 больных параноидной шизофренией. Вегетативный статус оценивался с помощью вариабельности сердечного ритма и физиологических показателей. Показано, что у пациентов, получавших лечение галоперидолом и клозапином, отмечается выраженная симпатикотония с дисрегуляцией вегетативной сферы. У пациентов, находящихся на лечении зуклопентиксолом, показатели вегетативного баланса приближены к физиологическим, этот препарат более приемлем пациентам с признаками вегетативной дисрегуляции и наличием сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: шизофрения, вариабельность сердечного ритма, нейролептики, вегетативный статус.

M. K. REZNIKOV, M. V. POKROVSKY

AUTONOMIC FUNCTIONING IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA DEPENDING ON THERAPY DIFFERENT ANTIPSYCHOTIC AGENTS

63 patients suffering from paranoid schizophrenia were examined. The autonomic functioning was estimated with the heart rate variability and physiological parameters. It is shown, that at the patients receiving treatment with haloperidol and clozapine, is marked expressed sympatic nervous system with autonomic disregrulation. Patients who are taking zuclopenthixol, autonomic balance are approached to physiological, this preparation is more comprehensible to patients with attributes autonomic disregrulation and presence of cardiovascular diseases.

Key words: schizophrenia, heart rate variability, antipsychotic agents, autonomic signs.

Введение

Учитывая важную роль в патогенезе шизофрении отделов головного мозга, участвующих в вегетативной регуляции, например, лимбической системы [4] и ретикулярной формации [8], можно предположить, что у больных шизофренией будет наблюдаться вегетативная дисрегуляция.

У больных шизофренией, не получающих терапии, отмечается смещение вегетативного равновесия в сторону превалирования симпатического отдела. Обычно это связано с уменьшением влияния парасимпатических воздействий [1, 2, 3, 5, 6, 7].

Учитывая, что многие антипсихотические средства имеют сродство к адренергическим и холинергическим рецепторам, можно предположить, что вегетативная регуляция при применении нейролептиков разных фармакологических классов будет отличаться.

Цель исследования — установить особенности вегетативного статуса больных шизофренией в зависимости от терапии антипсихотическими средствами разных фармакологических групп.

Методика исследования

Исследование проводилось на базе стационарных отделений ГУЗ «Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер».

Критерии включения пациентов в исследование:

- установленный диагноз параноидной шизофрении (согласно критериям для F20.0 по МКБ–10);
- длительность заболевания не менее 1 года;

- число госпитализаций в психиатрический стационар, включая настоящую, не менее 2;
- возраст пациентов 18–60 лет;
- получение стабильной дозы препарата на протяжении минимум 7 суток;
- наличие согласия о сотрудничестве в процессе исследования.

В исследование было включено 63 пациента мужского пола в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $38,7 \pm 11,7$ года).

В работе использовались следующие методы исследования:

- 1) клинико-психопатологический;
- 2) оценка физиологических показателей (ЧСС, АД, с расчетом ВИ, МОК и коэффициента Хильдебранта);
- 3) математический анализ вариабельности сердечного ритма (BCP);
- 4) статистический.

Результаты исследования

Были изучены особенности вегетативного статуса больных шизофренией в зависимости от получаемой терапии антипсихотическими средствами разных фармакологических классов.

В группу 1 вошли 24 пациента, получавших терапию антипсихотическим средством галоперидол (производитель «Ферейн») в суточной дозе от 0,01 до 0,02 в зависимости от клинической картины расстройства или 0,1 галоперидола деканоата 1 раз в месяц.

Особенности вегетативного статуса больных шизофренией, получавших галоперидол в виде монотерапии и в комбинации с клозапином

Характеристики	Препарат	
	Галоперидол	Клозапин + галоперидол
ЧСС, уд./мин	88 (77; 122)	93 (79; 115)
SDNN, мс	24 (18; 45)	23 (16; 34)
RMSSD, мс	23 (7; 28)	19 (11; 28)
pNN50, %	4 (0; 9)	2 (0; 8)
ИБР, усл. ед.	365 (153; 618)	500 (283; 677)
ИН, усл. ед.	375 (99; 631)	408 (180; 691)
VLF, %	51 (36; 64)	67 (35; 72)
LF, %	38 (30; 46)	31 (24; 38)
HF, %	7 (4; 14)	6 (3; 11)
LF/HF	8 (3; 13)	6 (2; 11)
Сист. АД, мм рт. ст.	120 (110; 125)	119 (110; 130)
Диаст. АД, мм рт. ст.	80 (70; 85)	83 (75; 90)
Индекс Кердо	16,1 (4,8; 32,5)	15,8 (-14,6; 28,0)
ЧДД	19 (17; 22)	18 (16; 20)
МОК	3533 (3060; 4200)	3206 (2609; 4452)
Коэффициент Q	5,5 (4,3; 5,9)	5,2 (4,4; 6,3)

Группу 2 составили 20 пациентов, которым помимо галоперидола в дозе 0,01–0,02 в сутки назначался атипичный антипсихотический препарат клозапин (азалептин, производитель ОАО «Органика») в суточной дозе 0,05–0,25.

19 пациентов группы 3 получали в качестве основной терапии антипсихотик зуклопентиксол (Clorixol, производитель Lundbeck) в форме зуклопентиксола деканоата (Clorixol-dero) внутримышечно в дозе 0,2 1 раз в 2 недели.

На первом этапе анализа данных произведено сравнение пациентов, получающих монотерапию галоперидолом и комбинацией галоперидола и клозапина.

Это сравнение обусловлено тем, что галоперидол является эталонным антипсихотическим препаратом 1-го поколения, а клозапин — эталонным антипсихотическим препаратом 2-го поколения, и важным представляется анализ вегетативных изменений именно у этих препаратов, которые являются препаратами сравнения в большинстве исследований.

Данные, отражающие особенности вегетативного статуса больных шизофренией, получавших галоперидол в виде монотерапии и в комбинации с клозапином, представлены в таблице 1.

В таблице приведены значения медиан. В скобках указаны 25%- и 75%-ные квартили.

Результаты, представленные в таблице 1, дают возможность говорить о том, что показатели вегетативного равновесия в зависимости от лечения галоперидолом, а также клозапином в сочетании с галоперидолом достоверно не различаются. Это позволяет в дальнейшем рассматривать данные 2-й группы как единую в сравнении с группой пациентов, получавших препарат зуклопентиксол.

Важным также представляется вопрос о корреляционных взаимосвязях дозировки препарата клозапин и вегетативного статуса больных шизофренией, ввиду

того что клозапин оказывает мощное холинолитическое действие и может оказывать влияние на вегетативную регуляцию.

В таблице 2 представлены данные о наличии корреляционной связи между суточной дозой клозапина, которая варьировала от 0,05 до 0,25, и показателями вегетативного статуса пациентов.

Все показатели, приведенные в таблице, являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Данные, указанные в таблице 2, демонстрируют, что имеются достоверные положительные корреляционные связи средней силы между дозой клозапина и индексом вегетативного равновесия (ИБР), индексом напряжения регуляторных систем (ИН,) мощностью очень низкочастотной части спектра (VLF) и достоверные отрицательные корреляционные связи средней силы с показателями общей вариабельности (SDNN), функционирования парасимпатического звена (RMSSD), мощности низкочастотной части спектра (LF). Характер этих связей указывает на то, что при повышении дозы клозапина наблюдается возрастание роли симпатического отдела ВНС в регуляции ритма сердца. Мы предполагаем, что исследование вариабельности сердечного ритма (BCP) может быть рекомендовано для мониторинга оценки действия клозапина. Важно, что корреляционные взаимосвязи прослеживались только по показателям BCP, а по физиологическим показателям и вегетативным индексам достоверных корреляций не отмечалось. Следовательно, при мониторинге действия клозапина необходимо обращать внимание в первую очередь именно на показатели BCP, а не только на ЧСС, АД и другие физиологические показатели и вегетативные индексы.

Отличия вегетативного статуса больных шизофренией в зависимости от получаемой терапии галоперидолом (в том числе в сочетании с клозапином) или зуклопентиксолом приведены в таблице 3.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между суточной дозой клозапина (0,05–0,25) и показателями вегетативного статуса

Показатели	r_s
ЧСС, уд./мин	–
SDNN, мс	-0,42
RMSSD, мс	-0,40
pNN50, %	–
ИБР, усл. ед.	0,39
ИН, усл. ед.	0,39
VLF, %	0,38
LF, %	-0,42
HF, %	–
LF/HF	–
Сист. АД, мм рт. ст.	–
Диаст. АД, мм рт. ст.	–
Индекс Кердо	–
ЧДД	–
МОК	–
Коэффициент Q	–

Таблица 3

Особенности вегетативного статуса больных шизофренией в зависимости от получаемой терапии галоперидолом или зуклопентиксолом

Характеристики	Препарат		Норма
	Галоперидол	Зуклопентиксол	
ЧСС, уд./мин	92 (78; 120)	81 (74; 88)**	60–90
SDNN, мс	23 (18; 38)	54 (27; 59)**	40–80
RMSSD, мс	21 (7; 28)	26 (22; 36)**	20–50
pNN50, %	3 (0; 9)	12 (4; 13)**	24–42
ИБР, усл. ед.	428 (229; 629)	128 (124; 335)**	35–145
ИН, усл. ед.	384 (146; 646)	98 (74; 236)**	80–150
VLF, %	57 (36; 68)	54 (49; 60)	1,5–2,0
LF, %	35 (24; 48)	39 (31; 48)	15–25
HF, %	7 (3; 12)	6 (4; 8)	15–40
LF/HF	7 (3; 11)	6 (4; 11)	15–30
Сист. АД, мм рт. ст.	120 (110; 128)	110 (105; 120)	120–129
Диаст. АД, мм рт. ст.	80 (75; 90)	75 (70; 85)	80–84
Индекс Кердо	16,1 (0,8; 30,6)	3,4 (-4,2; 7,9)**	0
ЧДД	18 (17; 22)	18 (17; 18)	16–20
МОК	3422 (2843; 4378)	3141 (2467; 3378)	3800–4400
Коэффициент Q	5,5 (4,3; 6,1)	4,5 (4,1; 4,9)*	2,8–4,9

Примечание: в таблице приведены значения медиан. В скобках указаны 25%- и 75%-ные квартили;

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Более высокие значения таких показателей вегетативного статуса, как ИБР, ИН, ВИ, и коэффициента Q и низкие показатели SDNN в группе больных, получающих галоперидол (в том числе с сопутствующей терапией клозапином), указывают на возрастание активности симпатического отдела, признаки подавления активности автономного контура регуляции, стойкое напряжение регуляторных систем организма, дезадаптацию, нарушение межсистемных взаи-

модействий. Низкие значения показателей RMSSD и pNN50 указывают также на уменьшение влияния парасимпатического звена ВНС на регуляцию сердечного ритма, что способствует еще большей симпатикотонии. Выраженное превалирование симпатического отдела ВНС указывает на несбалансированный характер симпатической стимуляции сердца. Такой характер вегетативной регуляции сердечной деятельности способствует развитию желудочковых аритмий,

повышенной адгезивности тромбоцитов и может стать причиной смерти.

У пациентов, получавших зуклопентиксол, большинство показателей вегетативного статуса находится в пределах нормы. Следовательно, применение у пациентов, страдающих шизофренией, антипсихотического препарата зуклопентиксол, не сопровождается выраженными изменениями вегетативной регуляции, регуляция сердечного ритма более автономна. У пациентов, получавших зуклопентиксол, с меньшей вероятностью можно ожидать появления сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

1. Показатели вегетативного равновесия у больных шизофренией в зависимости от лечения галоперидолом, а также клозапином в сочетании с галоперидолом достоверно не различаются.

2. Имеются достоверные положительные корреляционные связи средней силы между дозой клозапина и индексом вегетативного равновесия (ИВР), индексом напряжения регуляторных систем (ИН), мощностью очень низкочастотной части спектра (VLF) и достоверные отрицательные корреляционные связи средней силы с показателями общей вариабельности (SDNN), функционирования парасимпатического звена (RMSSD), мощностью низкочастотной части спектра (LF). Эти соотношения указывают на то, что при повышении дозы клозапина наблюдается возрастание роли симпатического отдела ВНС в регуляции ритма сердца.

3. Показано, что у больных шизофренией, принимающих галоперидол и клозапин, отмечается выраженная симпатикотония с дизрегуляцией вегетативной сферы. У пациентов, находящихся на лечении зуклопентиксолом, показатели вегетативного баланса приближены к физиологическим, этот препарат более подходит пациентам с признаками вегетативной дизрегуляции и наличием сердечно-сосудистых заболеваний.

4. В группе больных, получающих галоперидол (в том числе с сопутствующей терапией клозапином), возрастает активность симпатического отдела с признаками подавления активности автономного контура регуляции, что свидетельствует о стойком напряжении регуляторных систем организма, дезадаптации, нарушении межсистемных взаимодействий. Низкие значения показателей RMSSD и pNN50 указывают также на уменьшение влияния парасимпатического звена ВНС на регуляцию сердечного ритма, что способствует еще большей симпатикотонии.

Поступила 05.08.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. Bar K. J., Boettger M. K., Koschke M. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia // Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118, № 9. P. 2009—2015.
2. Bar K. J., Boettger M. K., Voss A. Differences between heart rate and blood pressure variability in schizophrenia // Biomed Tech. (Berl.). 2006. Vol. 51, № 4. P. 237—239.
3. Bar K. J., Letzsch A., Jochum T. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia // J. Psychiatr. Res. 2005. Vol. 39, № 5. P. 519—527.
4. Chance S. A. Amygdala volume in schizophrenia: post-mortem study and review of magnetic resonance imaging findings // Br. J. Psychiatry. 2002. Vol. 180. P. 331—338.
5. Mujica-Parodi L. R., Yeragani V., Malaspina D. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia // Neuropsychobiology. 2005. Vol. 51, № 1. P. 10—15.
6. Toichi M., Kubota Y., Murai T. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia // Int. J. Psychophysiol. 1999. Vol. 31, № 2. P. 147—154.
7. Valkonen-Korhonen M., Tarvainen M. P., Ranta-Aho P. Heart rate variability in acute psychosis // Psychophysiology. 2003. Vol. 40, № 5. P. 716—726.
8. Yeomans J.S. Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia // Neuropsychopharmacology. 1995. Vol. 12, № 1. P. 3—16.