УДК 616.11/13

В.П. Волков, Л.В. Бардашова

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕМЫ

Государственное казенное учреждение здравоохранения Тверской области «Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова»

Приведено наблюдение тяжелого осложнения психотропной терапии – нейролептической кардиомиопатии, развившейся у больного шизофренией в возрасте 29 лет. Своевременная диагностика заболевания и назначенное лечение привели к относительной стабилизации состояния пациента, что позволило продлить его жизнь на 6 лет. Описаны клиническая картина, результаты дополнительных методов исследования, патологоанатомические данные.

Ключевые слова: *нейролептическая кардиомиопатия, клиника, морфология.*

ANTIPSYCHOTIC CARDIOMYOPATHY: SUBJECT CONTINUATION

V.P. Volkov, L.V. Bardashova

The public state institution of health care of the Tver region «Regional clinical psychiatric hospital No. 1 of M. P. Litvinov»

It is provided supervision of heavy complication of psychotropic therapy – the antipsychotic cardiomyopathy which has developed at the patient with schizophrenia at the age of 29 years. Timely diagnostics of a disease and the appointed treatment led to relative stabilization of a condition of the patient that allowed to prolong his life for 6 years. The clinical picture, results of additional methods of research, pathoanatomical data are described.

Key words: *antipsychotic cardiomyopathy, clinic, morphology.*

В 2007 г. нами описано наблюдение развития кардиомиопатии при длительном лечении нейролептическими препаратами шизофрении у мужчины 29 лет [1]. Заболевание было вовремя диагностировано. Назначенное лечение привело к относительной стабилизации состояния больного.

Кардиомиопатия в данном случае первоначально связывалась нами с побочным кардиотоксическим действием исключительно фенотиазиновых нейролептиков. Однако благодаря конструктивной критике этого предположения [2, 3], а также углубленному теоретическому изучению данного вопроса стало очевидным, что кардиальное осложнение психотропной терапии обусловлено воздействием более широкого спектра препаратов, нежели только антипсихотиков фенотиазинового ряда. В частности, немалую роль могло сыграть применение азалептина (клозапина), также вызывающего развитие своеобразной кардиомиопатии [4–8].

По своим клиническим проявлениям и электрокардиографическим признакам эта патология практически идентична идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [8, 9, 11] и характеризуется диффузным поражением миокарда с резким снижением его сократительной функции, точно так же, как и ДКМП [12, 13]. Летальный исход связан с прогрессированием застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН) либо наступает внезапная сердечная смерть (ВСС) вследствие фатального нарушения ритма, как и при ДКМП [13, 14].

Описываемую кардиомиопатию, ранее обозначаемую нами как «фенотиазиновая», следует относить к группе вторичных (то есть имеющих установленную этиологию) кардиомиопатий [15] и рассматривать, что целесообразно и вполне логично, как самостоятельную нозологическую единицу – «нейролептическую кардиомиопатию» (НКМП) [10, 15].

Проявления НКМП, развившейся в описанном случае, удавалось купировать на протяжении 6 лет – больной умер лишь 25.04.2012 г. Считаем интересным вернуться к ранее опубликованному наблюдению и продолжить тему. Итак, кратко повторим данные предыдущей публикации.

Больной В-в, 29 лет, в начале 2006 г. находился на принудительном стационарном лечении по поводу параноидной формы шизофрении. Наследственность психопатологически отягощена по линии матери. Родился переношенным, роды стимулировались. В 1981–1985 гг. наблюдался у психиатра с диагнозом «Задержка психического развития и речи сложного генеза». В возрасте 7 лет перенес черепно-мозговую травму с потерей сознания. Учеба в школе давалась с трудом. После 9-го класса поступил в ПТУ, но не закончил. Работал разнорабочим. С 1997 г. начал употреблять алкоголь. В 1999 г. в драке получил повторную черепно-мозговую травму с потерей сознания. За медицинской помощью не обращался. В последующем отмечались сильные головные боли, повышенная раздражительность. Неоднократно лечился в неврологических стационарах. Дома поддерживающее медикаментозное лечение принимал нерегулярно, продолжал злоупотреблять алкоголем, не работал, совершал противоправные поступки. В конце 2001 г. дважды госпитализировался с диагнозом «Органическое поражение головного мозга травматического генеза с легким изменением личности; психопатоподобное поведение в состоянии алкогольного опьянения». С этого времени начата психотропная терапия.

В январе 2003 г. в связи с возбуждением уголовного дела прошел судебно-психиатрическую экспертизу в ГНЦС и СП им. В.П. Сербского (Москва), признан невменяемым, диагностирована параноидная форма шизофрении на органически неполноценной почве. Начато принудительное психофармакологическое лечение с применением больших доз типичных нейролептиков (аминазин до 200 мг в сутки, тизерцин до 100 мг, галоперидол до 20 мг) и азалептина (до 175 мг в сутки). В схему лечения также входили небольшие дозы транквилизаторов и антидепрессантов.

Соматически все это время был здоров, жалоб не предъявлял. На ЭКГ в январе 2006 г. выявлена синусовая тахикардия до 120 ударов в минуту, снижение электрической активности и диффузные изменения миокарда, гипертрофия левого желудочка. В феврале впервые появилась одышка, пастозность стоп и голеней, усилилась тахикардия (до 140 ударов в минуту). В марте возникли приступы удушья, увеличилась печень. АД в пределах 105/80–130/70 мм рт. ст. На ЭКГ в динамике к описанным ранее изменениям присоединились перегрузка правых отделов сердца и внутрижелудочковая блокада. Больной осмотрен терапевтом, возникла мысль о кардиомиопатии.

С целью уточнения диагноза обследован в Тверском кардиодиагностическом центре. При неоднократно проведенных эхокардиографических исследованиях сердца выявлена выраженная дилатация левого желудочка и предсердия, нарушение диастолической функции, внутрисердечный тромб в области верхушки. Фракция выброса составила 40%. Рентгенологически – увеличение тени сердца за счет расширения всех полостей (диффузное поражение миокарда), альвеолярный отек легких. На основании клиники и данных дополнительных методов исследования диагностирована ДКМП. Назначено соответствующее лечение, приведшее к относительной стабилизации состояния больного. На этом заканчивалась публикация 2007 г.

В последующем НКМП у больного продолжала манифестировать, хотя протекала относительно доброкачественно. Достаточно медленно и волнообразно нарастала левожелудочковая недостаточность. При ухудшении состояния основные жалобы сводились к одышке, слабости, сердцебиению, периодическим болям в области сердца сжимающего характера. Неоднократно наблюдались приступы сердечной астмы с развитием отека легких и кровохарканьем. За отмеченный 6-летний период (с марта 2006 г., когда был выставлен диагноз «ДКМП», до момента смерти) больной 5 раз перенес гипостатическую пневмонию.

В феврале 2011 г. усилились признаки и правожелудочковой недостаточности в виде выраженных периферических отеков, значительного увеличения печени, усиления цианоза.

На ЭКГ в динамике выявлялись гипертрофия левого желудочка, местная внутрижелудочковая блокада, нарушения процессов реполяризации. Обращает на себя внимание постоянно прослеживаемое удлинение корригированного интервала QTc (в пересчете по формуле Базетта [16, 17]). Его значения колебались преимущественно в пределах 0,42–0,46. Рентгенологически документировано нарастание расширения сердца (рис. 1).

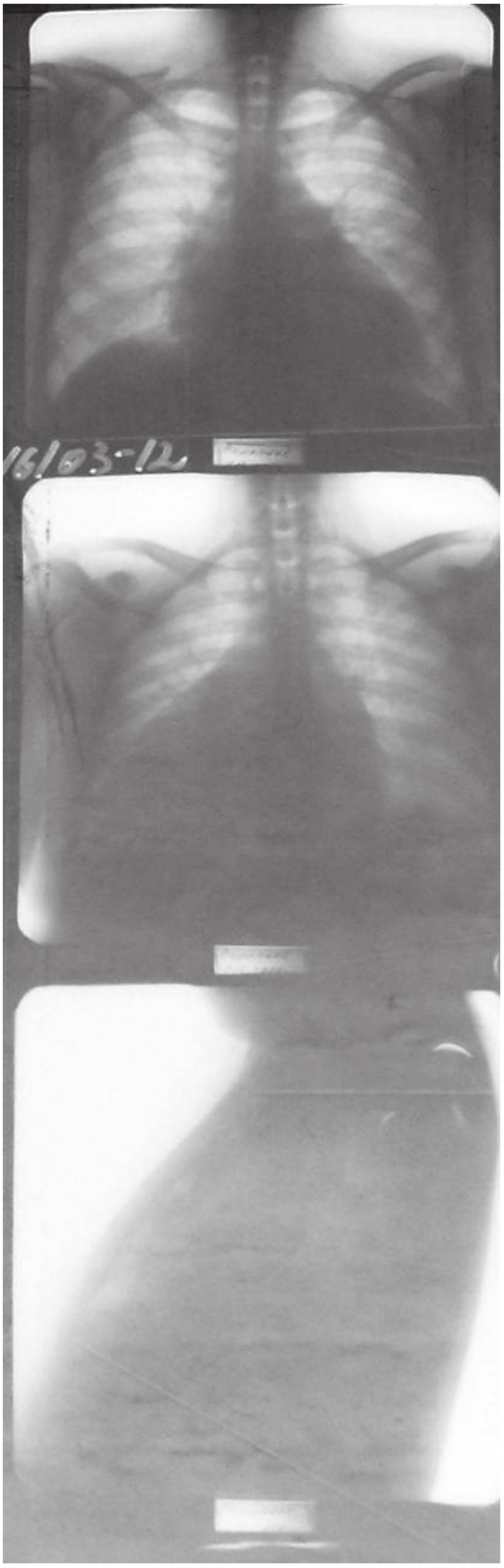


Рис. 1. Флюорограмма грудной клетки больного. Расширение тени сердца (кардиомегалия)

Несмотря на проводимое антипсихотическое лечение, психическое состояние больного постоянно оставалось неустойчивым. Отмечались полярные колебания настроения, эпизоды депрессии, тревожно-ажитированного или гебефренического состояния, сексуальной и двигательной расторможенности, сменяющие друг друга.

Учитывая характер течения у больного шизофренического процесса, антипсихотическая монотерапия не была показана. По мере нарастания ХСН дозы нейролептиков пришлось значительно снизить, седация проводилась с помощью увеличенных доз транквилизаторов. Такое «мазание» нейролептиками приводило в свою очередь к нестабильности психического состояния, что опять-таки требовало коррекции психотропной терапии в сторону ее усиления. Получался своего рода замкнутый круг.

Следует отметить, что побочное действие нейролептиков сказалось не только на состоянии сердца пациента. В 2005–2007 гг. дерматологом почти постоянно констатировался дерматит различной локализации (паховая область, мошонка, спина, веки). Данная патология считается достаточно типичным проявлением побочного действия нейролептиков [18]. Кроме того, дважды (2006-й и 2009 г.) наблюдались отдельные признаки нейролептического синдрома в виде скованности и мышечной ригидности.

Примечательно также, что помимо уже упомянутых неоднократных заболеваний пневмонией у больного несколько раз ежегодно возникали явления ОРВИ в виде острых катаральных ринита и фарингита, торпидных к обычному лечению. Столь частое появление этой патологии вне зависимости от времени года и эпидобстановки позволяют усомниться в правильности данного диагноза и обоснованно предположить, что наблюдавшаяся симптоматика является также одним из малоизвестных проявлений побочного действия нейролептиков, описанных в литературе [18–21].

Таким образом, общее состояние реактивности организма пациента предполагало опасность развития нейролептических осложнений, наиболее тяжелым из которых оказалась НКМП. 25.04.2012 г. на фоне относительно стабильного состояния констатирована внезапная сердечная смерть (найден в постели мертвым).

Из протокола вскрытия. Труп мужчины среднего роста хорошего питания. Периферических отеков нет. В плевральных полостях по 300 мл транссудата. Сердце 730 г, 15 × 16 × 5 см (рис. 2). Листки перикарда гладкие. В полостях сердца жидкая темная кровь. Миокард дряблый, синюшно-красный, однородный. Стенка правого желудочка – 0,6 см, левого – 1,0 см. Пристеночный эндокард левого желудочка несколько утолщен, белесоват. Створки и полулуния клапанов подвижные, достаточно тонкие. Периметр трикуспидального клапана – 14,5 см, митрального – 12 см (рис. 3). На интиме легочного ствола мелкие липоидные пятна и бляшки. Коронарные артерии не изменены. Хроническое застойное полнокровие внутренних органов.

Гистологически в миокарде неравномерная гипертрофия, частичная атрофия и дистрофические изменения кардиомиоцитов, мелкоочаговый заместительный и диффузный кардиосклероз (миофиброз) (рис. 4 и 5), интерстициальный отек, полиморфизм ядер кардиомиоцитов (рис. 6). Патологоанатомический диагноз: «Нейролептическая кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность; внезапная сердечная смерть; шизофрения (клинически)».

Приведенное наблюдение заслуживает внимания по ряду причин. Во-первых, оно представляет собой иллюстрацию типичной клинико-морфологической картины НКМП. Во-вторых, своевременная клиническая диагностика кардиальной патологии, обусловленной побочным кардиотоксическим действием нейролептиков, позволила организовать проведение адекватных лечебных мероприятий, относительно стабилизировавших состояние пациента. В-третьих, сам факт, что с момента диагностирования НКМП до смерти больного прошло свыше 6 лет, является до-

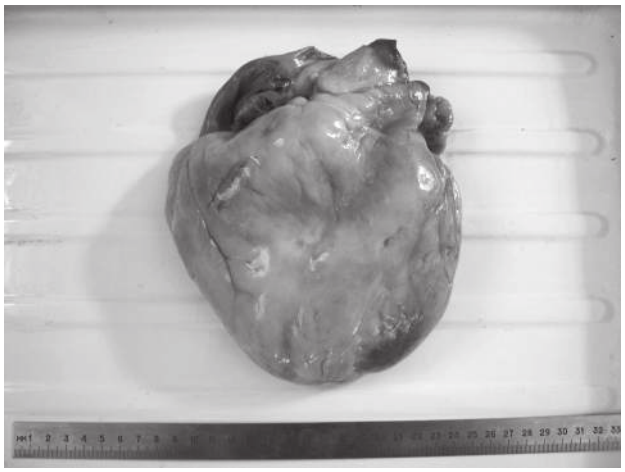


Рис. 2. Гипертрофия и дилатация сердца (макропрепарат)

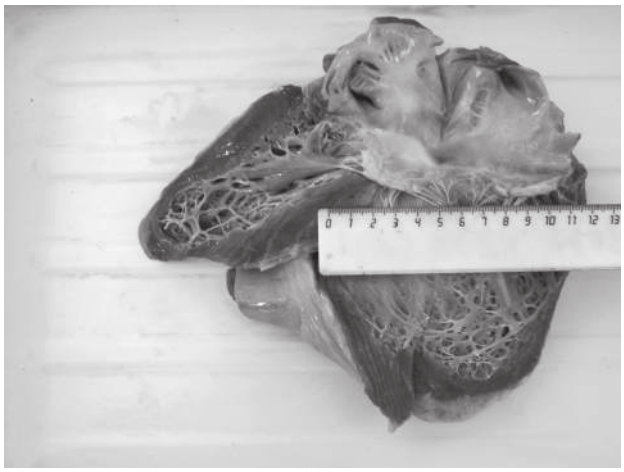


Рис. 3. Расширение левого венозного отверстия сердца (периметр митрального клапана 12 см)

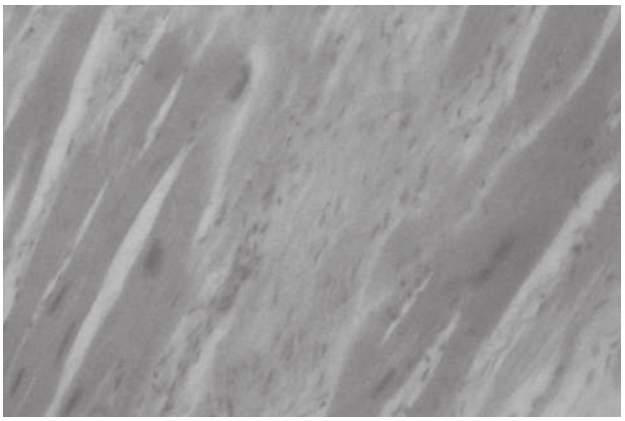


Рис. 4. Мелкоочаговый заместительный кардиосклероз. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

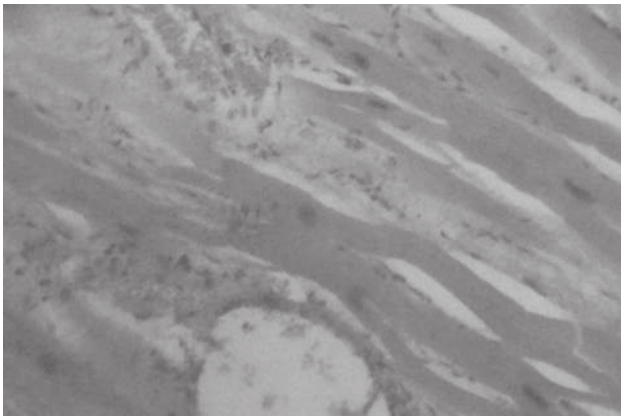


Рис. 5. Диффузно-очаговый кардиосклероз, сосудистые стазы. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

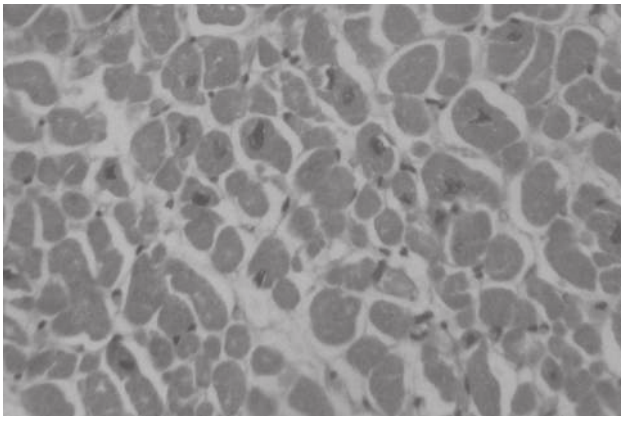


Рис. 6. Интерстициальный отек миокарда. Клеточный и ядерный полиморфизм кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

статочно впечатляющим. Прогноз при сходной патологии – идиопатической ДКМП – значительно менее благоприятен. Так, по данным М.А. Гуревича [22], средняя продолжительность жизни больных ДКМП после установления диагноза составляет 1,8 года. По другим источникам, летальность больных ДКМП колеблется в лучше случае от 5 до 15% в год [23], а в худшем – до 45% [24].

Таким образом, своевременная диагностика НКМП открывает благоприятные перспективы для лечения этого тяжелого осложнения нейролептической терапии и продления жизни пациентов.

Литература / References

1. *Волков В.П., Рябова М.Н.* Дилатационная кардиомиопатия как осложнение лекарственной терапии // Верхневолжский мед. журн. – 2007. – Т. 5. – Вып. 3–4. – С. 13–17.

Volkov V.P., Rjabova M.N. Dilatacionnaja kardiomiopatija kak oslozhnenie lekarstvennoj terapii // Verhnevolzhskij med. zhurn. – 2007. – T. 5. – Vyp. 3–4. – S. 13–17.

2. *Бельдиев С.Н.* Дилатационная кардиомиопатия у больных шизофренией: фенотиазиновая или ассоциированная с приемом антипсихотических средств? // Верхневолжский мед. журн. – 2010. – Т. 8. – Вып. 2. – С. 31–35.

Bel'diev S.N. Dilatacionnaja kardiomiopatija u bol'nyh shizofreniej: fenotiazinovaja ili associirovannaja s prijomom antipsihoticheskih sredstv? // Verhnevolzhskij med. zhurn. – 2010. – T. 8. – Vyp. 2. – S. 31–35.

3. *Бельдиев С.Н.* Что скрывается за фенотиазиновой кардиомиопатией? // Клин. мед. – 2011. – № 2. – С. 63–64.

Bel'diev S.N. Chto skryvaetsja za fenotiazinovoj kardiomiopatiej? // Klin. med. – 2011. – № 2. – S. 63–64.

4. *Conventional* and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest / Liperoti R., Gambassi G., Lapane K.L. [et al.] // Arch. Int. Med. – 2005. – V. 165. – P. 696–701.

5. *Dilated* cardiomyopathy: an unusual complication of clozapine therapy / Makhoul B., Hochberg I., Rispler S. [et al.] // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2008. – V. 5. – № 9. – P. 566–570.

6. *Myocarditis* and cardiomyopathy associated with clozapine / Killian J.G., Kerr K., Lawrence C. [et al.] // Lancet. – 1999. – V. 354. – P. 1841–1845.

7. *Tanner M.A., Culling W.* Clozapine associated dilated cardiomyopathy // Postgrad Med. J. – 2003. – V. 79. – P. 412–413.

8. *Zarate C.A.Jr., Patel J.* Sudden cardiac death and antipsychotic drugs // Arch. Gen. Psychiatry. – 2001. – V. 58. – P. 1168–1171.

9. *Волков В.П.* К вопросу о роли фенотиазиновых нейролептиков в развитии синдрома дилатационной кардиомиопатии // Верхневолжский мед. журн. – 2008. – Т. 6. – Вып. 4. – С. 13–17.

Volkov V.P. K voprosu o roli fenotiazinovyh nejroleptikov v razvitii sindroma dilatacionnoj kardiomiopatii // Verhnevolzhskij med. zhurn. – 2008. – T.6. – Vyp. 4. – S. 13–17.

10. *Волков В.П.* Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // Клин. мед. – 2009. – № 8. – С. 13–16.

Volkov V.P. Fenotiazinovaja dilatacionnaja kardiomiopatija: nekotorye aspekty kliniki i morfologii // Klin. med. – 2009. – № 8. – S. 13–16.

11. *Волков В.П.* Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии // Клин. мед. – 2011. – № 4. – С. 27–30.

Volkov V.P. Osobennosti jelektrokardiogrammy pri fenotiazinovoj kardiomiopatii // Klin. med. – 2011. – № 4. – S. 27–30.

12. *Кушаковский М.С.* Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. – СПб.: Фолиант, 1997. – 320 с.

Kushakovskij M.S. Hronicheskaja zastojnaja serdechnaja nedostatochnost'. Idiopaticheskie kardiomiopatii. – SPb.: Foliant, 1997. – 320 s.

13. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М.* Дилатационная кардиомиопатия. – Тверь: Триада, 2003. – 448 с.

Shumakov V.I., Hubutija M.Sh., Il'inskij I.M. Dilatacionnaja kardiomiopatija. – Tver': Triada, 2003. – 448 s.

14. *Schmaltz A.A., Apitz J., Hort W.* Dilated cardiomyopathy in childhood: problems of diagnosis and long-term follow-up // Eur. Heart J. – 1987. – V. 8. – T. 2. – P. 100–105.

15. *Терещенко С.Н., Джаиани Н.А.* Дилатационная кардиомиопатия сегодня // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 58–60.

Tereschenko S.N., Dzhaiani N.A. Dilatacionnaja kardiomiopatija segodnja // Serdechnaja nedostatochnost'. – 2001. – T. 3. – № 2. – S. 58–60.

16. *Лиманкина И.Н.* Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. – СПб.: СпецЛит, 2009. – 176 с.

Limankina I.N. Jelektrokardiograficheskie fenomeny v psihiatricheskoj praktike. – SPb.: SpecLit, 2009. – 176 s.

17. *Орлов В.Н.* Руководство по электрокардиографии. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 528 с.

Orlov V.N. Rukovodstvo po jelektrokardiografii. – M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1997. – 528 s.

18. *Волков В.П.* Кожные осложнения фенотиазиновой терапии (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 33–37.

Volkov V.P. Kozhnye oslozhnenija fenotiazinovoj terapii (obzor literatury) // Psihiat. psihofarmakoter. – 2010. – T. 12. – № 3. – S. 33–37.

19. *Бойкикев Св.* Лекарственные поражения носа, горла и ушей // Лекарственная болезнь / Под ред. проф. Г. Маждракова и проф. П. Попхристова. – София: Медицина и физкультура, 1973. – С. 481–506.

Bojkikev Sv. Lekarstvennye porazhenija nosa, gorla i ushej // Lekarstvennaja bolezn' / Pod red. prof. G. Mazhdrakova i prof. P. Pophristova. – Sofija: Medicina i fizkul'tura, 1973. – S. 481–506.

20. *Волков В.П.* О некоторых особенностях клиники злокачественного нейролептического синдрома // Журн. неврол. психиатр. – 2011. – Т. 111. – № 11. – С. 75–78.

Volkov V.P. O nekotoryh osobennostjah kliniki zlokachestvennogo nejrolepticheskogo sindroma // Zhurn. nevrol. psihiatr. – 2011. – T. 111. – № 11. – S. 75–78.

21. *Cane M.* Poisoned Love [Электронный ресурс]. Дата обновления: 2009. – URL: www.poisonedlove.com/antipsychotic-poisoning.php (дата обращения: 05.02.2011).

22. *Гуревич М.А.* Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике // Русский мед. журн. – 1998. – Т. 6. – № 24. – С. 1523–1531.

Gurevich M.A. Problema nekoronarogennyh zabolevanij miokarda v klinicheskoj praktike // Russkij med. zhurn. – 1998. – T. 6. – № 24. – S. 1523–1531.

23. [*Prognostic* relevance of left ventricular diastolic function parameters in dilated cardiomyopathy] / Schannwell C.M., Schoebel F.C., Marx R. [et al.] // Z. Kardiol. – 2001. – B. 90. – № 4. – S. 269–279.

24. *Tamburro P., Wilber D.* Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy // Am. Heart J. – 1992. – V. 124. – № 4. – P. 1035–1045.

Волков Владимир Петрович (контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением Областной клинической психиатрической больницы № 1 им. М.П. Литвинова. Адрес: 170100, г. Тверь, ул. Трехсвятская, д. 28, кв. 1. Тел. дом. 32-04-35, тел. раб. 38-02-89. E-mail: patowolf@yandex.ru.