



7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО
НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

Волков Владимир Петрович

*канд. мед. наук, рецензент НП СибАК,
РФ, г. Тверь*

E-mail: patowolf@yandex.ru

**FEATURES OF THE CLINICAL CURRENT
OF THE MALIGNANT NEUROLEPTIC SYNDROME
AT PATIENTS WITH THE NEUROLEPTIC CARDIOMYOPATHY**

Volkov Vladimir

*Candidate of medical sciences,
Reviewer of Non-Commercial Partnership "Siberian Association of Advisers"
Russia, Tver*

АННОТАЦИЯ

Установлено, что у пациентов без кардиальной патологии злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) протекает чаще тяжело, но смертность составляет 69,2 %, в то время как у больных, имеющих нейролептическую кардиомиопатию (НКМП), течение ЗНС более лёгкое, но летальный исход наступает в 100 %. При этом в 64,5 % смерть связана с кардиальными причинами.

ABSTRACT

It is established that at patients without cardiac pathology the neuroleptic malignant syndrome (NMS) proceeds more often hard, but mortality makes 69,2 % while at the patients having a neuroleptic cardiomyopathy (NCMP), NMS current

easier, but the lethal outcome comes in 100 %. Thus in 64,5 % the death is connected with the cardiac reasons.

Ключевые слова: злокачественный нейролептический синдром, нейролептическая кардиомиопатия, коморбидность, адаптационный потенциал организма.

Keywords: neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic cardiomyopathy, comorbidity, adaptation potential of an organism.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) — сравнительно редкое, но потенциально опасное для жизни критическое расстройство, связанное с приемом психотропных препаратов, главным образом, антипсихотических средств [7; 10—14; 16; 17].

В связи с широким применением нейролептиков в психиатрии, а также учащением их использования в общесоматической медицине, полноценная информация о ЗНС, его клинических проявлениях, методах ранней диагностики и эффективного лечения являются актуальными не только для психиатров, но и для врачей всех лечебных специальностей [10; 14; 15].

В ходе развития ЗНС практически все системы организма испытывают повышенные нагрузки. Особенно это касается сердечнососудистой системы, что ведёт к частым кардиальным осложнениям, нередко являющимся непосредственной причиной летального исхода при ЗНС [10; 11; 12; 14; 17].

Следует полагать, что наибольшую угрозу ЗНС представляет для пациентов с уже имеющейся сердечной патологией, в частности, с нейролептической кардиомиопатией (НКМП), обусловленной побочным кардиотоксическим действием, присущим всем препаратам класса антипсихотиков [5; 8; 9]. В этом случае, по-видимому, может наблюдаться быстрое прогрессирование декомпенсации патологически изменённого сердца, ремоделированного в ходе морфогенеза НКМП [3].

Вместе с тем, несмотря на обоснованность приведённых предположений, детально вопросы коморбидности ЗНС и НКМП изучены пока недостаточно.

Целью данного исследования является сравнительный анализ особенностей клинического течения ЗНС у психически больных в зависимости от наличия или отсутствия у них НКМП.

Материал и методы

Изучена медицинская документация, касающаяся 57 психически больных с развившимся ЗНС (мужчин — 25, женщин — 32; средний возраст — $37,6 \pm 2,0$ лет). Из них у 26 (мужчин — 7, женщин — 19; средний возраст — $33,2 \pm 3,0$ года) не было кардиальной патологии (группа I); 31 пациент (мужчин — 18, женщин — 13; средний возраст — $41,4 \pm 2,6$ года) страдал НКМП (группа II).

Проведено сравнение гендерных и возрастных показателей, а также некоторых общих характеристик ЗНС: длительности фебрильного приступа, тяжести течения, уровня смертности, причин смерти. В сравнительном плане рассмотрены также вегето-соматические проявления ЗНС: выраженность лихорадки, частота пульса и дыхания, уровень систолического и диастолического артериального давления.

Полученные количественные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95 % и более ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

В таблице 1 обобщены и сравнены некоторые из характеристик ЗНС в изученных группах больных.

Анализ данных таблицы 1 показывает статистически значимые гендерные групповые различия. Так, в группе I соотношение мужчин и женщин составляет 1: 2,7 ($p < 0,05$), в то время как в группе II — 1: 0,7 ($p > 0,05$). При этом мужчин среди больных с НКМП значительно больше, чем среди пациентов без кардиальной патологии ($p < 0,05$), что согласуется с результатами наших предыдущих исследований [1; 2].

Таблица 1.

Частота проявлений ЗНС в изученных группах больных [%]

Некоторые характеристики ЗНС		I группа	II группа	p
Пол	<i>Муж.</i>	26,9	58,1	<0,05
	<i>Жен.</i>	73,1	41,9	<0,05
Возраст	<i>< 40 лет</i>	65,4	45,2	>0,05
	<i>> 40 лет</i>	34,6	54,8	>0,05
Длительность приступа	<i>< 2 недель</i>	53,8	51,6	>0,05
	<i>2-4 недели</i>	34,7	22,6	>0,05
	<i>> 4 недели</i>	11,5	25,8	>0,05
Степень тяжести течения	<i>Лёгкая</i>	26,9	45,2	>0,05
	<i>Среднетяж.</i>	23,1	51,6	<0,05
	<i>Тяжёлая</i>	50,0	3,2	<0,05
Смертность		69,2	100	<0,05
Причина смерти	<i>Отёк мозга</i>	44,4	29,0	>0,05
	<i>ГАР</i>	22,2	0	<0,05
	<i>Пневмония</i>	11,1	6,5	>0,05
	<i>Сепсис</i>	5,6	0	>0,05
	<i>ОСН</i>	16,7	25,8	>0,05
	<i>ХСН</i>	0	35,5	<0,05
	<i>ОИМ</i>	0	3,2	>0,05

На первый взгляд, возрастной состав в обеих группах наблюдений одинаков — групповых различий в числе лиц до 40 лет и старше 40 лет нет ($p > 0,05$). Однако в каждой из групп соотношения больных молодого и более старшего возраста различно. В то время как в группе I статистически значимо преобладают лица моложе 40 лет ($p < 0,05$), в группе II этого не наблюдается ($p > 0,05$). Это сказывается на величине среднего возраста больных в группах, который существенно больше ($p < 0,05$) в группе II, чем в группе I ($41,4 \pm 2,6$ и $33,2 \pm 3,0$ года соответственно). Это не вызывает удивления, так как для развития НКМП необходим определённый, достаточно длительный срок приёма нейролептиков.

Значительных различий между группами по длительности фебрильного приступа ЗНС не обнаружено ($p > 0,05$). Вместе с тем число молниеносных приступов (менее 1 недели) статистически достоверно ($p < 0,05$) выше среди больных с НКМП, чем без таковой (41,9 % против 11,5 % соответственно).

Интересные и довольно неожиданные результаты получены при анализе частоты фебрильных приступов ЗНС различной степени тяжести. Согласно

градации, предложенной Б.Д. Цыганковым (1997) [7], их течение разделено на лёгкий, среднетяжёлый и тяжёлый варианты. В группе I половина случаев (50,0 %) соответствует тяжёлому варианту течения приступа ЗНС, а в группе II примерно столько же (51,6 %) приходится на среднетяжёлый вариант и лишь 3,2 % на тяжёлый ($p < 0,05$).

Казалось бы, всё должно было бы быть наоборот: у больных с отягощающей их состояние фоновой кардиальной патологией (НКМП) ЗНС должен протекать тяжелее. Однако в полученных данных заключён более глубокий, чем представляется на первый взгляд, смысл. В этой связи большое значение имеют показатели смертности от ЗНС. Если среди пациентов без кардиальной патологии она составила 69,2 %, то летальный исход наступил у всех больных (100 %) с НКМП.

Таким образом, больные группы I, включающей большинство лиц молодого возраста и женского пола, более тяжело реагируют на побочное действие антипсихотиков, ведущее к развитию ЗНС. Но в то же время они оказываются более устойчивыми к заболеванию, и почти треть из них выздоравливают. Напротив, пациенты группы II, имеющие серьёзное поражение сердца вследствие кардиотоксичности тех же нейролептических препаратов, которые вслед за этим вызывают развитие у них ЗНС, плохо переносят новое, лекарственно обусловленное критическое состояние, отражением чего служит его фатальный финал в 100 % случаев.

Становится понятным и отмеченное ранее преобладание среди больных этой группы числа молниеносных приступов ЗНС, быстро приводящих к летальному исходу. По-видимому, немалую роль здесь играет состояние адаптационного потенциала организма (АПО), существенно изменённого, как показали наши исследования [4; 6], у больных с НКМП, в том числе при развитии у них ЗНС.

Характер непосредственных причин смерти при ЗНС во многом различен у больных изученных групп. Так, от острой сердечной недостаточности в группе I умерли всего лишь 16,7 % пациентов, в то время как в группе II

смерть при ЗНС обусловлена кардиальными причинами в 64,5 % случаев ($p < 0,05$). При этом 35,5 % больных умерли от прогрессирования хронической сердечной недостаточности миокардиального генеза, имевшейся у них вследствие НКМП ещё до развития ЗНС. В отличие от этого, в группе I значительно чаще ($p < 0,05$) отмечались такие смертельные осложнения, как воспалительные процессы и генерализованная аллергическая реакция (ГАР) [7], частота которых в общей сложности достигла 38,9 %. Отёк головного мозга вызывал летальный исход среди больных обеих групп примерно одинаково часто ($p > 0,05$).

Клинические вегето-соматические проявления самого ЗНС (выраженность лихорадки, частота пульса и дыхания, уровень систолического и диастолического артериального давления) в группах I и II практически одинаковы ($p > 0,05$). Однако в плане ранее упомянутого положения об изменённом АПО при ЗНС у больных с НКМП, представляет определённый интерес тот факт, что у 40 % из них температурная реакция была минимальной (до $37,5^{\circ}\text{C}$), хотя исход заболевания, как уже отмечалось, был всегда неблагоприятным.

Заключение

Полученные в ходе проведённого исследования данные показывают, что пациенты без кардиальной патологии, хотя и более тяжело переносят ЗНС, оказываются сравнительно устойчивыми к заболеванию, и почти треть из них выздоравливают. Напротив, у больных, имеющих НКМП, ЗНС протекает относительно легко, но в 100 % приводит к летальному исходу.

Это обусловлено наличием у данных пациентов тяжёлой фоновой сердечной патологии — НКМП. Подтверждением этому служит и тот факт, что смерть таких больных при ЗНС в 64,5 % связана с кардиальными причинами, в первую очередь, с быстрым прогрессированием хронической сердечной недостаточности миокардиального генеза, имевшейся у них вследствие НКМП ещё до развития ЗНС.

Список литературы:

1. Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии // *Клин. мед.* — 2009. — № 8. — С. 13—16.
2. Волков В.П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии // *Клин. мед.* — 2011. — № 4. — С. 27—30.
3. Волков В.П. Нейролептическая кардиомиопатия и злокачественный нейролептический синдром: две стороны одной медали // *Актуальные вопросы медицинской науки: материалы международной заочной научно-практической конференции (05 сентября 2012 г.)*. — Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. — С. 14—23.
4. Волков В.П. Неспецифическая резистентность организма при злокачественном нейролептическом синдроме // *Вопросы современной медицины: материалы международной заочной научно-практической конференции (11 февраля 2013 г.)*. — Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 43—50.
5. Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептика // *Психиат. психофармакотер.* — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 13—17.
6. Росман С.В., Волков В.П., Маренков В.М. Адаптационный потенциал организма психически больных при развитии нейролептической кардиомиопатии // *Актуальные вопросы современной медицины: материалы международной заочной научно-практической конференции (14 января 2013 г.)*. — Новосибирск: СибАК, 2013. — С. 44—52.
7. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. — М.: Норма, 1997. — 232 с.
8. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study / Coulter D.M., Bate A., Meyboom R.H.B. [et al.] // *Br. Med. J.* — 2001. — V. 322. — P. 1207—1209.

9. Buckley N.A., Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // *Drug Saf.* — 2000. — V. 23. — P. 215—228.
10. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DI. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion // *CMAJ.* — 2003. — V. 169, N. 5. — P. 439—442.
11. Gupta S., Nihalani N.D. Neuroleptic malignant syndrome: a primary care perspective // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — V. 6, N. 5. — P. 191—194.
12. Hall R.C.W., Hall R.C.W., Chapman M. Neuroleptic malignant syndrome in the elderly: diagnostic criteria, incidence, risk factors, pathophysiology, and treatment // *Clin. Geriatrics.* — 2006. — V. 14, N. 5. — P. 39—46.
13. Hammergren D.J. Neuroleptic malignant syndrome: an online resource for healthcare providers. The university of Arizona; 2006. — 61 p.
14. Murak E. [Neuroleptic malignant syndrome] // *Psychiatr. Pol.* — 1995. — V. 29, N. 3. — P. 349—358.
15. Rodriguez OP, Dowell MS. A case report of neuroleptic malignant syndrome without fever in a patient given aripiprazole // *J. Okla. State Med. Assoc.* — 2006. — V. 99, N. 7. — P. 435—438.
16. Strawn J.R., Keck P.E. Jr., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome // *Am. J. Psychiatry.* — 2007. — V. 164, N. 6. — P. 870—876.
17. Tonkonogy J., Sholevar D.P. Neuroleptic malignant syndrome // *eMedicine* 2010. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 07.05.2010. — URL: medscape.com/article/288482-overview (дата обращения 20.10.2010).

References:

1. Volkov V.P. Phenothiazine dilated cardiomyopathy, some aspects of the clinic and morphology. *Klin. med.* [Clinical medicine], 2009, no. 8, pp. 13—16 (In Russian).
2. Volkov V.P. Features of electrocardiogram phenothiazine cardiomyopathy. *Klin. med.* [Clinical medicine], 2011, no. 4, pp. 27—30 (In Russian).
3. Volkov V.P. Neuroleptic cardiomyopathy, and neuroleptic malignant syndrome: two sides of the same coin. *Aktual'nye voprosy meditsinskoj nauki: materialy mezhdunarodnoi zaochnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (05 sentiabria*

- 2012 g.). [Topical issues of medical science: materials of international correspondence scientific-practical conference (05 September, 2012)], Novosibirsk, Siberian association of consultants Publ., 2012. pp. 14—23 (In Russian).
4. Volkov V.P. Nonspecific resistance in the neuroleptic malignant syndrome. *Voprosy sovremennoi meditsiny: materialy mezhdunarodnoi zaochnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (11 fevralia 2013 g.)*. [Questions of modern medicine: proceedings of the international correspondence of scientific-practical conference (11 February, 2013 г.)], Novosibirsk, SibAK Publ., 2013. pp. 43—50 (In Russian).
 5. Drobizhev M.Iu. Cardiac problems of tolerability and safety of neuroleptic. *Psikhiat. psikhofarmakoter*. [Psychiatrist psychopharmacotherapy], 2004, vol. 6, no. 2, pp. 13—17 (In Russian).
 6. Rosman S.V., Volkov V.P., Marenkov V.M. Adaptive capacity of the body of the mentally ill in the development of neuroleptic cardiomyopathy. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny: materialy mezhdunarodnoi zaochnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (14 ianvaria 2013 g.)*. [Actual problems of modern medicine: proceedings of the International correspondence scientific-practical conference (14 January, 2013)], Novosibirsk, SibAK Publ., 2013. pp. 44—52 (In Russian).
 7. Tsygankov B.D. Clinico-pathogenetic patterns of febrile attacks of schizophrenia and its treatment system. Moscow, Norma Publ., 1997. 232 p. (In Russian).
 8. Coulter D.M., Bate A., Meyboom R.H.B. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *Br. Med. J.*, 2001, vol. 322, pp. 1207—1209.
 9. Buckley N.A., Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf.*, 2000, vol. 23, pp. 215—228.
 10. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DI. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ*, 2003, vol. 169, no. 5, pp. 439—442.

11. Gupta S., Nihalani N.D. Neuroleptic malignant syndrome: a primary care perspective. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, vol. 6, no. 5, pp. 191—194.
12. Hall R.C.W., Hall R.C.W., Chapman M. Neuroleptic malignant syndrome in the elderly: diagnostic criteria, incidence, risk factors, pathophysiology, and treatment. *Clin. Geriatrics*, 2006, vol. 14, no. 5, pp. 39—46.
13. Hammergren D.J. Neuroleptic malignant syndrome: an online resource for healthcare providers. The university of Arizona, 2006. 61 p.
14. Murak E. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr. Pol.*, 1995, vol. 29, no. 3, pp. 349—358.
15. Rodriguez OP, Dowell MS. A case report of neuroleptic malignant syndrome without fever in a patient given aripiprazole. *J. Okla. State Med. Assoc.*, 2006, vol. 99, no. 7, pp. 435—438.
16. Strawn J.R., Keck P.E. Jr., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 2007, vol. 164, no. 6, pp. 870—876.
17. Tonkonogy J., Sholevar D.P. Neuroleptic malignant syndrome. *eMedicine*, 2010. Available at: medscape.com/article/288482-overview (accessed 20 October 2010).