

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DEPARTAMENTUL V MEDICINĂ INTERNĂ I**

TĂLOI GABRIELA



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**EFECTELE MEDICAȚIEI PSIHOTROPE ASUPRA FUNCȚIEI
CARDIACE**

Conducător Științific

Prof. Dr. TOMESCU MIRELA CLEOPATRA

Timișoara

2020

CUPRINS

1. Introducere: Gestionarea riscului de boli cardiovasculare la pacienții tratați cu antipsihotice: o abordare multidisciplinară.....	3
2. O nouă abordare a tulburărilor cardiovasculare la pacienții cu schizofrenie tratați cu medicamente injectabile cu acțiune îndelungată.....	5
3. Valoarea predictivă a markerilor inflamației endoteliale la debutul schizofreniei...	6
4. Studiu comparativ al factorilor de risc cardiovascular pentru diferite tipuri de afecțiuni psihiatrice.....	8
5. Concluzii.....	9

Cuvinte cheie: *pacienți schizofrenici, ecocardiografie speckle tracking, disfuncție miocardică, sICAM-1, sVCAM-1, schizofrenie, inflamație, ateroscleroză, factori de risc cardiovascular*

1.INTRODUCERE: GESTIONAREA RISCULUI DE BOLI CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII TRATAȚI CU ANTIPSIHOTICE: O ABORDARE MULTIDISCIPLINARĂ

Utilizarea medicamentelor antipsihotice în întreaga lume a crescut foarte mult în ultimii cincisprezece ani. Numărul de persoane la care au fost prescrise medicamentele antipsihotice în Statele Unite au crescut între 1997 și 2007 de la 2,2 milioane la 3,9 milioane.

Utilizarea antipsihoticelor în unele populații pediatrice a avut o creștere și mai dramatică și o utilizare antipsihotică atipică în pediatrie la populația din Statele Unite crescând cu 60% din 2002 până în 2007.

Această creștere se datorează parțial introducerii antipsihotice de a doua generație medicamente care sunt mai atractive pentru medici și pacienți din cauza scăderii efectelor piramidale. Folosite în mod tradițional numai pentru boli mintale severe, antipsihoticele de a doua generație sunt acum prescrise de rutină ca tratament adjuvant al tulburărilor de dispoziție.

Aceste medicamente nu sunt lipsite de sarcini semnificative cu efect secundar, multe dintre ele referitoare la sănătatea cardiovasculară a persoanelor cu boli psihice severe crescând semnificativ mortalitatea și având ca rezultat o speranță de viață mai scurtă în comparație cu controalele sănătoase.

O recenzie recentă a estimat că această scădere va fi la fel de mare ca o reducere de viață medie cu 10-20 de ani în această populație.

Factorii multipli pot contribui probabil la această creștere a mortalității dar problemele cardiace sunt identificate ca un contribuabil major.

Studii ample au constatat că rata de probabilitate a mortalității cauzale a fost aproape dublă la subiecții care folosesc de medicație antipsihotică atipică descoperind un risc semnificativ crescut de evenimente cerebrovasculare și atacuri ischemice tranzitorii, precum și un risc crescut de boli coronariene și insuficiență cardiacă congestivă.

Organizația Mondială a Sănătății a definit o reacție adversă la medicamente drept „un răspuns la un medicament care este nociv și neintenționat și apare la doze utilizate în mod normal la om pentru profilaxia, diagnosticul sau terapia bolii sau pentru modificarea funcției fiziologice”.

Riscul crescut pentru problemele cardiovasculare la populația bolnavă psihiatrică este probabil din cauza mai multor factori, inclusiv a reacțiilor adverse la medicamente, acces slab la îngrijiri medicale, având la baza comorbidități organice și respectarea deficitară a îngrijirii medicale. În plus, pacienții cu boli mintale au adesea o incidență mai mare de factori de risc cardiovasculari

prezenti, inclusiv fumatul, sedentarismul, stilul de viață etc. Popularitatea antipsihoticelor de a doua generație și interacțiunea complexă dintre suma efectelor secundare și beneficiile psihiatrice creează o nevoie tot mai mare de abordări multidisciplinare pentru a oferi rezultate optime.

Drept urmare, s-a născut necesitatea unui studiu privind efectele cardiovasculare ale medicației psihotrope. Acesta a fost un studiu observational, condus pe pacienți cu patologie psihiatrică, care au fost evaluați cardiovascular în Clinica de Cardiologie a Spitalului Municipal de Urgență Timisoara. Obiectivul principal al studiului a fost identificarea complicațiilor medicale potențiale, datorită administrării medicamentelor antipsihotice.

Antipsihoticele pot fi eficiente pentru tratamentul bolilor mintale, dar efectele lor cardiovasculare și uneori toxicitatea în supradoză prezintă multe dezavantaje. Un subiect important este legat de diagnosticul și tratamentul tulburărilor psihiatrice în fața comorbidităților semnificative prin afecțiuni medicale, cum ar fi bolile cardiovasculare. Trebuie abordată și problema determinării dacă o afecțiune este legată de natura bolii care stă la baza, sau natura tratamentului administrat.

Interacțiunea medicamentelor poate duce la complicații cardiovasculare, astfel trebuie să ne concentrăm atenția asupra evaluării și monitorizării stării cardiace la pacienții tratați cu medicamente psihotrope.

Sunt necesare studii suplimentare care să exploreze modificările celulare și moleculare ale profilului cardiac al medicamentelor psihotrope. Acestea pot duce la noi forme de prevenire, precum și tratament specific.

Persoanele cu boli mintale au mai multe șanse de a avea probleme mai grave de sănătate coexistente decât populația generală. Deși stilul de viață și genetica pot contribui la riscuri independente de disfuncție cardiovasculară în schizofrenie și în alte boli mintale grave, tratamentul antipsihotic reprezintă, de asemenea, un contribuitor important la riscul de tulburări cardiovasculare, în special pentru anumite medicamente și pentru pacienții vulnerabili.

Deoarece pacienții cu patologie psihiatrică au un acces limitat la serviciile de sănătate și mai puține oportunități de screening și prevenție cardiovasculară, am efectuat mai multe studii pentru recunoașterea factorilor implicați.

Capitolele din partea specială a acestei lucrări descriu metodologia de lucru și rezultatele celor trei proiecte desfășurate pentru aprecierea relației dintre sănătatea mintală și tulburările cardiovasculare.

2.O NOUĂ ABORDARE A TULBURĂRILOR CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE TRATAȚI CU MEDICAMENTE INJECTABILE CU ACȚIUNE ÎNDELUNGATĂ

Acest studiu evaluează impactul cardiovascular al terapiei antipsihotice injectabile pe termen lung la pacienții diagnosticați cu schizofrenie.

În studiul nostru, am încercat să cuantificăm cauzele potențiale ale afectării cardiovasculare, să evaluăm parametrii cardiovasculari și să le corelăm cu timpul scurs de la debutul psihozei până la inițierea terapiei antipsihotice injectabile, precum și durata terapiei medicamentoase antipsihotice injectabile cu acțiune lungă și, în final, să comparăm două dintre cele mai utilizate medicamente injectabile cu acțiune lungă (LAI) (olanzapină vs. risperidonă).

În acest studiu transversal au fost incluși 64 de pacienți ambulatori urmăriti în 2 centre, sub tratament cu antipsihotice LAI (long acting injectable) pentru tulburarea schizofrenică. Studiul este efectuat utilizând datele clinice ale pacienților ambulatori, rezultatele probelor de sânge de laborator, ecocardiografia de rutină, precum și ecocardiografia speckle tracking.

Odată cu introducerea formulărilor injectabile cu acțiune lungă (LAI), antipsihoticele se pot administra lunar sau o dată la 3 luni, promițând niveluri de sânge mai stabile și rezultate remarcabile pentru tratamentul psihozei. Studii observaționale care reflectă condițiile din viața reală subliniază superioritatea medicației LAI în prevenirea recurențelor psihotice. Cu toate acestea, pentru tratamente pe termen lung, este important să se evalueze efectele secundare ale medicației. Antipsihoticele pot avea un impact nefavorabil asupra mortalității pacienților prin influența lor asupra parametrilor metabolici și cardiovasculari.

Creșterea mortalității și morbidității bolilor cardiovasculare la pacienții psihotici se poate datora complicațiilor de bază ale bolii care provoacă anxietate și depresie, dar și la acumularea factorilor de risc cum ar fi viața sedentară, frecvența crescută a fumatului, obezitate și o slabă adresabilitate la cardiologie.

Studiile prospective și retrospective au identificat disfuncția metabolică la pacienții cu psihoză, atât înainte dar și după introducerea medicației antipsihotice. Se pare că atât boala în sine, cât și medicația psihotropă ar fi implicată în patologia cardiovasculară a acestor pacienți.

În studiul nostru, am încercat să cuantificăm pe cele două potențiale cauze ale leziunilor cardiovasculare, prin evaluarea parametrilor cardiovasculari ai pacienților, cum ar fi tensiunea arterială, electrocardiografie și ecocardiografie și corelație ei cu timpul scurs de la debutul psihozei până la începutul terapiei antipsihotice injectabile (înainte de LAI) și durata terapiei LAI.

Pentru a dezvolta un profil de risc cardiovascular pentru acești pacienți, este necesar să se acorde prioritate modificărilor care pot duce la dezvoltarea patologiei cardiovasculare severă. Trebuie să se ia în considerare factorii de risc, cum ar fi hiperlipidemia, fumatul, hipertensiunea arterială și un diagnostic precoce al leziuni miocardice.

Rezultatele studiului nostru au corespuns cu rezultatele altor studii internaționale. Printre pacienții cu durate mai lungi de tratament antipsihotic, indicele de masă corporală, valorile velocitatilor mitrale (unde E și A) și longitudinal global strain (GLS) sunt corelate în mod semnificativ cu contractilitatea miocardică a pacienților.

Studiul a descoperit, de asemenea, că GLS a fost semnificativ mai scăzută în grupul în care a fost pre-LAI și nu a fost influențat de durata tratamentului LAI. Mai mult, pacienții care au primit olanzapina au arătat o îmbunătățire semnificativă a contractilității miocardice, măsurată de parametrii menționați anterior, în comparație cu pacienții tratați cu risperidonă.

Conform rezultatelor noastre, o întârziere în inițierea tratamentului LAI a pacienților cu schizofrenie este un factor de risc statistic relevant pentru afectarea cardiovasculară, evidențiată prin disfuncția de relaxare a LV și de asemenea, un GLS modificat. Primele etape ale afectării relaxării miocardice au fost detectate ecocardiografic prin modificările vitezei E și A, raportul E / A, IVRT prelungit și scăderea GLS, și sunt corelate cu durata perioadei pre-LAI. Este cunoscut faptul că pacienții cu schizofrenie au un mai profil cardiovascular mai alterat decât populația generală.

Rezultatele studiului nostru indică faptul că pacienții care suferă de schizofrenie și care sunt lăsați netratați sau prost tratați o perioadă mai lungă de timp, pot dezvolta disfuncție miocardică. Modificările pot fi atât secundare unei prevalențe ridicate a factorilor de risc cardiovascular și pot fi, de asemenea, generați de boală în sine. Grupul care a primit olanzapină a demonstrat rezultate îmbunătățite pentru o perioadă mai lungă de timp, fără medicamente adecvate. . Modificările sunt probabil legate de prevalența ridicată a sindromului metabolic, dar sunt, de asemenea, generate de boală în sine. Acest lucru poate ajuta la monitorizarea pacienților cu comorbidități în vederea inițierii precoce a terapiei medicale cardiovasculare.

3. VALOAREA PREDICTIVĂ A MARKERILOR INFLAMAȚIEI ENDOTELIALE LA DEBUTUL SCHIZOFRENIEI

Acest studiu a urmărit să evalueze nivelurile serice ale moleculei de adeziune intracelulară (sICAM-1) și moleculei de adeziune a celulelor vasculare (sVCAM-1), în primul episod psihotic al pacienților cu schizofrenie (SZ), înainte și după șase luni de tratament antipsihotic.

Studiul a cuprins 50 de pacienți cu o primă spitalizare pentru SZ și 50 de subiecți de control care au fost potriviți ca vârstă, sex, indicele de masă corporală și statutul de fumator. Evaluarea a inclus prezența factorilor de risc cardiovascular, măsurarea tensiunii arteriale sistolice și diastolice, indicele masei corporale, statutul de fumator, indicele glezna-brat, grosimea intima-media a carotidei și ecocardiografia. A fost calculat pentru acești pacienți Scurta scală de evaluare psihiatrică (BPRS), scorul total. Nivelurile plasmatice ale glucozei în condiții de repaus, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, sICAM-1 și sVCAM-1 au fost determinate la momentul inițial la toți subiecții și după șase luni de tratament antipsihotic.

Treizeci de pacienți (60%) au fost tratați cu olanzapină și 20 (40%) cu risperidonă.

Inflamația și disfuncția endotelială par a fi căi comune ale aterosclerozei și schizofreniei (SZ) și o posibilă explicație a creșterii riscului cardiovascular la pacienții cu schizofrenie. Este cunoscut faptul că intervenția medicală timpurie îmbunătățește rezultatele schizofreniei. Pacienți aflați la primul episodul de psihoză (FEP), de obicei la adolescența târzie sau la vârsta timpurie a adultului, sunt preferabil la evaluarea factorilor prognostici ai bolii, deoarece, în acest caz stadiul, numărul de variabile legate de bolile cronice și medicația asociată este mai mic.

Efectele medicamentelor antipsihotice par a fi mai pronunțate în primele luni de tratament. Dar, este important de reținut că stresul inflamator, oxidativ și metabolic tulburările pot precede FEP și inițierea tratamentului antipsihotic.

Există, de asemenea, dovezi din ce în ce mai mari privind modificările metabolice induse de medicamentele antipsihotice care cresc riscul cardiovascular pacienți. Molecula de adeziune vasculară a celulelor circulante-1 (sVCAM-1) și moleculă de adeziune intracelulară-1 (sICAM-1) sunt cunoscuți biomarkeri ai inflamației și disfuncției endotelului care sunt asociate cu risc crescut de ateroscleroză.

Multe studii au prezentat niveluri exagerate ale unor markeri inflamatori la pacienții cu SZ. Scăderea nivelului de sICAM-1 în SZ ar putea reprezenta scăderea activității imune de tip 1, dar rolul activării inflamației și al imunității în tulburările psihice severe este încă slab înțeles. Echocardiografia, ultrasonografia carotidiană raportul intima-medie și indicele glezna-brat (ABI) sunt cunoscute ca fiind metode precise de detectare și stratificarea a riscului aterosclerozei subclinice.

Acest studiu și-a propus să determine cea mai bună metodă de detectare a prezenței și progresiei inflamației endoteliale și aterosclerozei subclinice la pacienții cu SZ antipsihotic naivi la primul eveniment psihotic și pentru a determina diferențele față de persoanele sănătoase, la început și după 6 luni de tratament antipsihotic.

Rezultatele studiului au aratat ca, la pacienții cu primul episod de SZ, nivelurile de sICAM-1 au fost mai mici, în timp ce nivelurile de sVCAM-1 au fost mai mari decât la subiecții de control sănătoși. Antipsihoticele utilizate în tratamentul schizofreniei au crescut sICAM-1 și au scăzut sVCAM. Nivelul sVCAM-1 a fost un predictor independent al scorului BPRS > 120.

4.STUDIUL COMPARATIV AL FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR PENTRU DIFERITE TIPURI DE AFECȚIUNI PSIHIATRICE

Bolile cardiovasculare (BCV) și bolile grave psihiatrice (PSI) sunt principalele cauze ale morbidității și mortalității în întreaga lume. Legătura dintre BCV și PSI a fost studiată timp de zeci de ani și au fost sugerate diferite tipuri de conexiuni între cele două boli importante. O prevalență mai mare a BCV la pacienții cu PSI a fost demonstrată în mai multe studii.

Scopul acestui studiu este de a evalua impactul factorilor clasici de risc cardiovascular (vârstă, sex, fumat, alcool, hipertensiune arterială și profil lipidic) și Scorul Framingham pentru riscul de deces la 10 ani datorita bolilor cardiovasculare în diferite tipuri de boli psihice severe.

Pe baza premisei că pacienții cu boală psihiatrică au o speranță de viață cu 10-17,5 ani mai mică decât populația generală, în principal datorita bolilor cardiovasculare, am efectuat un studiu retrospectiv la 165 de pacienți internați în clinica de psihiatrie pentru o perioadă de 1 an. La toți cei 165 de pacienți au fost calculați factori de risc cardiovascular, vârstă, sex, starea fumatului, profilul lipidic, valorile TA, precum și alți factori de risc pentru boala cardiovasculară (prezența medicamentelor asociate, funcția renală, consumul de alcool).

Cele mai multe studii similare au selectat pentru subiecții de sănătate ai grupului de control, ceea ce îngreunează interpretarea cauzală a diferențelor dintre grupuri. În studiul nostru, grupul de control a fost selectat în mod deliberat dintre pacienții internați pentru diferite boli, pentru a dezvălui dacă pacienții psihiatri au parametri cardiovasculari similari cu acești subiecți de control. Pacienții cu schizofrenie au avut un procent mai mare de fumători (50%) și cu consum de alcool (25%) decât în grupul martor (fumat 13,5% și consum de alcool 4,7%).

Referitor la prezenta factorilor legați de stilul de viață al pacienților care ar interfera cu bolile cardiovasculare⁷²⁻⁷⁵, pacienții cu depresie severă (fumat 39% și consum de alcool 45,1%) și pacienții cu alte boli mintale severe (fumat 35% și consum de alcool 37,5%) au avut, de asemenea, procente mai mari decât în grupul de control. Toți pacienții psihiatrici au avut un risc mai mare de deces cardiovascular decât în grupul de control. Un nivel extrem de ridicat este la pacienții cu boală Alzheimer, dar și la pacienții cu depresie severă și pacienții cu schizofrenie. Eforturile de a îmbunătăți starea clinică și de a reduce mortalitatea pacienților cu boli mintale

severe trebuie să abordeze factorii de risc cardiovascular, care contribuie major la evoluția negativă, la toți pacienții psihiatri.

Riscul diferit dintre acești pacienți nu se rezumă numai la factorii de viață, ci și la factori biologici, care par a fi frecvenți atât în bolile psihiatrice cât și în cele cardiovasculare.

Conform rezultatelor noastre, pacienții cu boli mintale severe prezintă în mod clar un risc crescut de deces cardiovascular în comparație cu grupul de control.

5.CONCLUZII

Scopul lucrării a fost de stabilire a efectelor cardiovasculare a medicației psihotrope, în rândul populației cu boli mentale și de analiză a mecanismelor farmacologice și a profilurilor clinice asociate cu modificările reglării metabolice.

Concluzia primului studiu este că printre pacienții cu durate mai lungi de tratament antipsihotic, indicele de masă corporală, valorile velocităților mitrale (unde E și A) și longitudinal global strain (GLS) sunt corelate în mod semnificativ cu contractilitatea miocardică a pacienților.

Studiul a descoperit, de asemenea, că GLS a fost semnificativ mai scăzută în grupul în care a fost pre-LAI și nu a fost influențat de durata tratamentului LAI.

Din al doilea studiu rezultă că la pacienții cu primul episod de SZ, nivelurile de sICAM-1 au fost mai mici, în timp ce nivelurile de sVCAM-1 au fost mai mari decât la subiecții de control sănătoși. Antipsihoticele utilizate în tratamentul schizofreniei au crescut sICAM-1 și au scăzut sVCAM. Nivelul sVCAM-1 a fost un predictor independent al scorului BPRS > 120.

Al treilea studiu a arătat că toți pacienții psihiatrici au avut un risc mai mare de deces cardiovascular decât în grupul de control, pacienții cu boli mentale severe au avut un procent mai mare de fumători și cu consum de alcool mai crescut decât în grupul martor, iar parametrii de risc cardiovascular, cu excepția tensiunii arteriale sistolice, sunt modificate în sensul creșterii riscului cardiovascular comparative cu lotul de control.