

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО СИНДРОМА

**Зокиров М.М.**

*Ташкентский государственный медицинский университет*

*Кафедра психиатрии и наркологии*

**Аннотация:** Редкий нейропсихиатрический синдром, связанный с приемом антипсихотических препаратов или других антагонистов центральных дофаминовых (D2) рецепторов и характеризующийся гипертермией, ригидностью мышц, автономной дисфункцией и измененным состоянием сознания. Нейролептический злокачественный синдром (NMS) наблюдается у 1 из 5 000 - 10 000 пациентов, принимающих антипсихотические средства или другие блокаторы центральных дофаминовых (D2) рецепторов (все возрастные группы; соотношение мужчин и женщин, по данным некоторых исследований, 2:1; в прошлом описывалась более высокая частота встречаемости). Возможно снижение показателя в связи с появлением новых, низкопотентных нейролептиков (в частности, клозапина), ассоциированных с менее тяжелыми симптомами.

**Ключевые слова;** злокачественный нейролептический синдром, факторы риска ЗНС, нейролептики, антипсихотики, психофармакотерапия, шизофрения

Приблизительно у 16% пациентов симптомы развиваются в течение суток после начала приема антипсихотических средств, у 66% - в пределах первой недели и, в более редких случаях, - в течение 30 или более дней непрерывного приема препаратов. К характерным проявлениям относятся гипертермия, ригидность мышц и тремор, измененное состояние сознания и вегетативные расстройства. Помимо этого могут отмечаться повышенное потоотделение, тахикардия, тахипноэ, неустойчивое артериальное давление, ацидоз, недержание мочи и повышенные уровни сывороточной креатинкиназы (КФК) и трансаминаз вследствие рабдомиолиза, с риском последующей почечной недостаточности. Симптомы сохраняются в среднем в течение 7-10 дней после отмены перорального приема препарата, вызвавшего развитие синдрома, острая фаза отмечается в первые 72 часа. К факторам риска относятся ранее отмечавшиеся эпизоды NMS, физическое истощение, психомоторное возбуждение, обезвоживание, кататония в анамнезе, принудительная фиксация пациента, использование высоких доз сильнодействующих препаратов, парентеральное введение и резкое повышение дозировки нейролептиков.

Причиной возникновения синдрома считается острая блокада центральных

дофаминовых рецепторов. Состояние может развиваться на фоне приема типичных и атипичных антипсихотических препаратов, но чаще упоминаются сильнодействующие нейролептики (галоперидол, флуфеназин). Кроме того, симптомы NMS могут вызывать блокаторы дофамина, применяемые по непсихиатрическим показаниям (метоклопрамид, прохлорперазин, дроперидол), а также препараты, снижающие уровни дофамина (тетрабенезин).

Диагноз ставится на основании появления клинических признаков синдрома на фоне применения блокаторов дофамина и исключения других причин по результатам лабораторных и визуализационных исследований. Несмотря на то, что при NMS повышенное содержание КФК часто коррелирует с мышечной дисфункцией, этот признак не является специфичным. Вероятность диагноза NMS может оцениваться с помощью диагностической шкалы Международной экспертной группы (International Expert Consensus), включающей в себя основные клинические характеристики NMS (воздействие антипсихотиков, гипертермия, ригидность мышц, измененное состояние сознания, повышение уровня КФК и т.д.). При использовании порогового уровня суммарного балла  $\geq 74$  чувствительность диагностики NMS составляет 69,6%, специфичность - 90,7%.

Дифференциальная диагностика имеет первоочередное значение. Необходимо исключить такие состояния, как злокачественная гипертермия при анестезии, серотониновый синдром, синдром паркинсонизма-гиперпирексии, тепловой удар, идиопатическая злокачественная кататония, инфекции (сепсис, менингит, энцефалит), аутоиммунные нарушения (лимбический энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам, вторичный энцефалит при системной красной волчанке) алкогольный делирий, эпилептический статус, отравление салицилатами, эндокринопатии, инсульт и травма головного мозга.

#### Лечение

Наиболее важную часть лечения составляет немедленная отмена приема нейролептиков и поддерживающая терапия (восполнение ОЦК, физическое охлаждение). Подтвержденных специальных методов лечения не существует. Описаны преимущества симптоматического подхода, основанного на феноменологической оценке клинических признаков, степени тяжести и продолжительности симптомов, с применением бензодиазепинов, дофаминергических средств (бромокриптин, амантадин), дантролена (при сильной гипертермии, ригидности и рабдомиолизе) и электросудорожной терапии. Необходимо тщательное наблюдение для выявления возможных признаков сердечной и дыхательной недостаточности, почечной недостаточности, аспирационной пневмонии и коагулопатии. Могут потребоваться искусственная вентиляция легких и диализ.

### Прогноз

После прекращения перорального приема психотропных препаратов, в неосложненных случаях, симптомы, как правило, исчезают через 1-2 недели. Тем не менее, синдром потенциально летален. Смерть может наступать вследствие внезапной остановки сердца, аспирационной пневмонии, легочной эмболии, миоглобинурической почечной недостаточности или ДВС-синдрома. Летальность составляет приблизительно 5-10%, вероятность неблагоприятного исхода повышается в случае применения сильнодействующих антипсихотиков, у пациентов старшего возраста и при наличии в анамнезе кардиореспираторных нарушений. Большинство пациентов полностью выздоравливают, но в редких случаях описываются амнестический синдром, экстрапирамидные и мозжечковые расстройства, периферическая нейропатия, миопатия и контрактура мышц.

### Литература;

1. Dickey W. The neuroleptic malignant syndrome. *Progress in Neurobiology*. 1991;36(5):425-436. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(91\)90018-v](https://doi.org/10.1016/0301-0082(91)90018-v)
2. Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, Wagner G, Engel R, Neundörfer G, Möller HJ, Hippus H, Rütger E. Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(1):54-64. <https://doi.org/10.1055/s-2004-815511>
3. Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome-an 11-year longitudinal case-control study. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2012;57(8):512-518. <https://doi.org/10.1177/070674371205700810>
4. Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M, Buckley PF, Patel NC. Risk of neuroleptic malignant syndrome in patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based case-control study. *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2009;39(4):439-450. <https://doi.org/10.2190/PM.39.4.h>
5. Su YP, Chang CK, Hayes RD, Harrison S, Lee W, Broadbent M, Taylor D, Stewart R. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(1):52-60. <https://doi.org/10.1111/acps.12222>
6. Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(1):122-129. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04315>
7. Viejo LF, Morales V, Punal P, Perez JL, Sancho RA. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;107(1):45-49. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.02385.x>
8. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, Innamorati M, Pompili M, Amore M. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case

- report analysis. *Drugs in R and D*. 2015;15(1):45-62. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0>
9. Gurrera RJ. A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(5):398-408. <https://doi.org/10.1111/acps.12694>
  10. Maclure M, Fireman B, Nelson JC, Hua W, Shoaibi A, Paredes A, Madigan D. When should case-only designs be used for safety monitoring of medical products? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21(Suppl 1):50-61. <https://doi.org/10.1002/pds.2330>
  11. Lao KSJ, Wong AYS, Wong ICK, Besag FMC, Chang WC, Lee EHM, Chen EYH, Blais JE, Chan EW. Mortality risk associated with haloperidol use compared with other antipsychotics: an 11-year population-based propensity-score-matched cohort study. *CNS Drugs*. 2020;34(2):197-206. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00693-5>
  12. Wang MT, Tsai CL, Lin CW, Yeh CB, Wang YH, Lin HL. Association between antipsychotic agents and risk of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(3):252-260. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3793>
  13. Lao KSJ, Tam AWY, Wong ICK, Besag FMC, Man KKC, Chui CSL, Chan EW. Prescribing trends and indications of antipsychotic medication in Hong Kong from 2004 to 2014: general and vulnerable patient groups. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26(11):1387-1394. <https://doi.org/10.1002/pds.4244>
  14. Kawanishi C. Genetic predisposition to neuroleptic malignant syndrome: implications for antipsychotic therapy. *American Journal of Pharmacogenomics*. 2003;3(2):89-95. <https://doi.org/10.2165/00129785-200303020-00002>
  15. McKeage K, Simpson D, Wagstaff AJ. Intravenous Droperidol. *Drugs*. 2006;66:2123-2147. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666160-00009>
  16. Edgar J. Droperidol-induced neuroleptic malignant syndrome. *Hospital Medicine*. 1999;60(6):448-449. <https://doi.org/10.12968/hosp.1999.60.6.1140>
  17. So PC. Neuroleptic malignant syndrome induced by droperidol. *Hong Kong Medical Journal*. 2001;7(1):101-103.