

<https://orcid.org/0000-0001-9025-6138>

## ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

**Мухторова Х.К.**

e-mail: [MuxtorovaX@bsmi.uz](mailto:MuxtorovaX@bsmi.uz)

Бухарский государственный медицинский институт

имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, г. Бухара,

ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50

e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

Настоящая статья является обзором публикаций, посвященных клиническим исследованиям и рекомендациям по ведению больных шизофренией в периоперационном периоде при хирургических вмешательствах, не связанных с психопатологией. Анестезиолог может столкнуться с поведенческими, когнитивными и эмоциональными проблемами у пациентов с шизофренией на всех этапах периоперационного периода. При проведении анестезии таким пациентам необходимо учитывать нежелательные побочные эффекты антипсихотических препаратов, а также риск их взаимодействия с анестетиками. Известно также, что шизофрения часто сочетается с сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями, что дополнительно увеличивает риск анестезии. В статье дана характеристика основных групп препаратов для лечения шизофрении — типичных и атипичных антипсихотиков, представлена тактика отмены или продолжения их приема в периоперационном периоде. Рассмотрена проблема нейролептического злокачественного синдрома — потенциально летального осложнения терапии этими препаратами.

**Ключевые слова:** шизофрения, периоперационное ведение, антипсихотические препараты, нейролептический злокачественный синдром

<https://orcid.org/0000-0001-9025-6138>

## PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**Mukhtorova H.K.**

e-mail: [MuxtorovaX@bsmi.uz](mailto:MuxtorovaX@bsmi.uz)

Bukhara State Medical Institute

named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara,

A. Navoi St., 1 Tel: +998 (65) 223-00-50

e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

This article is a review of publications on clinical research and recommendations for managing patients with schizophrenia in the perioperative period in surgical interventions not associated with psychopathology. An anesthesiologist may face behavioral, cognitive and emotional problems in patients with schizophrenia at all stages of the perioperative period. When anesthetizing such patients, it is necessary to take into account the undesirable side effects of antipsychotics, as well as the risk of their interaction with anesthetics. It is also known that schizophrenia often combines with cardiovascular and endocrine diseases, which further increases the risk of anesthesia. The article gives a description of the main groups of drugs for the treatment of schizophrenia — typical and atypical antipsychotics, a tactic of withdrawal or continuation of their admission during the perioperative period. The problem of neuroleptic malignant syndrome is considered — a potentially lethal complication of therapy with these drugs.

**Keywords:** schizophrenia, perioperative management, antipsychotics, neuroleptic malignant syndrome

Шизофрения — одно из наиболее частых психических расстройств, характеризующееся аномальным восприятием реальности или нарушенным процессом мышления. Это расстройство имеет многофакторную этиологию и, как

полагают, связано с избытком допаминергической активности в головном мозге. Его точная этиология еще не установлена. Распространенность шизофрении в обществе составляет 1 % [1]. Заболеваемость в РФ в 2011 г. составила 12,2 на 100 тыс. чел. населения [2].

Основные признаки болезни включают две основные категории симптомов:

— позитивными симптомами являются те, которые отражают искажения или преувеличения нормального поведения и включают бред и галлюцинации;

### 24 Таблица 1

Антипсихотические препараты, механизм действия и нежелательные побочные эффекты

Группа препаратов	Механизм действия	Возможный нежелательный эффект
<b>Типичные антипсихотические препараты</b>		
<b>Фенотиазины:</b> хлорпромазин (аминазин), перфеназин, флуфеназин, трифлуоперазин, тиоридазин	Блокада D <sub>2</sub> (допаминовых) рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной областях мозга [3]	Основное действие — антипсихотическое [3]. Снижают судорожный порог, в комбинации с ЭСТ вызывают длительные судороги [4]
<b>Бутирофеноны:</b> галоперидол	Блокада D <sub>2</sub> -рецепторов экстрапирамидной системы [5, 6]	Экстрапирамидные побочные эффекты: паркинсонизм, акатизия, острые дискинезии и дискинезии.
<b>Тиоксантены:</b>		Удлинение QT-интервала [5–7]

тиотиксен	Блокада $H_1$ - гистаминовых рецепторов	Седация, повышение аппетита, прибавка массы тела, противозудный эффект [8].
	Блокада $\alpha$ - адренорецепторов	Седация, ортостатическая гипотония, тахикардия [8]
	Блокада М- холинорецепторов [8]	Атропиноподобные эффекты: тахикардия, мидриаз, сухость во рту, запоры, нарушения памяти, вплоть до развития делирия [8]

### Атипичные антипсихотические препараты

Рisperидон, клозапин, Действуют через Как побочные эффекты кветиапин, илоперидон, возникают; возможна акатизия.оланзапин другие Удлинение интервала $QT$ [9; 10]. Снижение судорожного порога в сочетании с ЭСТ [4]. НТ2А), ацетилхолин (мускариновый) Нейтропения [11, 12] и $\alpha$ -адренергические рецепторы [5]	Как правило, экстрапирамидные блокатор $D_2$ (допаминовых) не рецепторов, но также влияют на типы рецепторов: серотонин (5- ЭСТ [4]. НТ2А), ацетилхолин рецепторы [5]
Блокада $H_1$ - гистаминовых рецепторов [5]	Седативные эффекты, метаболические нарушения (гиперлипидемия, гипергликемия), ожирение, сахарный диабет 2-го типа [5, 13–15]
$\alpha_1$ -адреноблокирующее действие	Гемодинамические нарушения: ортостатическая гипотония, тахикардия, заложенность носа [16]
М-холинолитический эффект [17]	Сухость во рту или обильное слюноотечение, мидриаз и парез

аккомодации, увеличение ВГД, задержка мочеиспускания, запоры, в редких случаях делирий [17, 18]

**В том числе:**

Рisperидон, палиперидон, амисульприд, сульпирид	Гиперпролактинемия на фоне блокады D <sub>2</sub> -рецепторов	Остеопороз, гипогонадизм у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин [19]
--	---	--

Клозапин	—	Эозинофильный миокардит и агранулоцитоз [20]. Катаракта [21]
----------	---	--

Сертиндол, клозапин, зипрасидон, амисульприд	Удлинение интервала QT	Провоцируют жизнеопасные аритмии, в том числе желудочковую тахикардию, torsades de pointes и фибрилляцию желудочков [22]
---	------------------------	--

— негативные симптомы представляют собой потерю или уменьшение нормального функционирования и включают апатии, социальную или профессиональную дисфункции, включая изменение внешнего вида и гигиены.

У некоторых больных шизофрения является стойким расстройством, тогда как у других существуют обострения и ремиссии.

### Лечение

Используемые для лечения шизофрении антипсихотические препараты (АПП) подразделяются на две группы — типичные и атипичные АПП. Наиболее часто применяемые АПП, механизм их действия и возможные нежелательные эффекты представлены в табл. 1.

Пациенты с шизофренией наряду с АПП могут получать также антидепрессанты или нормотимики [2]. Взаимодействие этих препаратов с

анестетиками представлено нами в отдельных статьях по периоперационному ведению пациентов с психическими заболеваниями.

### Особенности анестезии у пациентов с шизофренией

По литературным данным, 21 % пациентов, получающих антипсихотические препараты, имеют серьезные побочные эффекты: экстрапирамидные симптомы, углубление седации, артериальную гипотонию, другие нарушения сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы. Послеоперационная летальность выше у больных, длительное время принимавших аминазин. Среди причин смерти — осложнения со стороны сердца, остановка дыхания, паралитическая кишечная непроходимость [5, 23, 24].

Отмена или продолжение лекарственной терапии АПП в периоперационном периоде

**Типичные АПП:** *общепринятой рекомендацией является отмена аминазина перед операцией* и тщательный мониторинг в послеоперационном периоде. В периоперационном периоде показано профилактическое введение кортикостероидных препаратов. Необходимо учитывать последствия дисбаланса вегетативной системы и риск имеющегося поражения сердца и печени у больных, получающих аминазин длительное время [5].

Бутирофеноны (галоперидол) оказывают антидопаминергическое действие, но их эффекты в отношении вегетативной нервной системы менее выражены. Бутирофеноны блокируют прессорное влияние норадреналина, а также усиливают действие  $\beta$ -адреномиметиков. Блокада  $\alpha$ -адренорецепторов, вызванная аминазином, может способствовать преобладанию  $\beta$ -миметического эффекта адреналина, обладающего одновременно и  $\alpha$ -, и  $\beta$ -миметическими свойствами. Возникающая в результате этого вазодилатация может привести к артериальной гипотензии. В периоперационном периоде нередко возникает необходимость

применения допамина. Поскольку и аминазин, и галоперидол могут блокировать действие допамина, их совместное с допамином применение может дать непредсказуемый эффект [25].

**Нежелательные эффекты АПП в периоперационном периоде включают:** снижение потребности в седации и анальгетиках; риск развития артериальной гипотензии и потенциально опасных нарушений сердечного ритма; риск паралитической кишечной непроходимости в послеоперационном периоде; дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и автономной нервной системе, нарушение терморегуляции.

*Снижение потребности в седации и анальгетиках.* Аминазин, галоперидол и другие препараты этих групп, используемые при лечении шизофрении, усиливают действие наркотических анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и многих анестетиков. Они также усиливают депрессию дыхания, гипнотический и гипотензивный эффект анестетиков. Таким образом, фенотиазины и бутирофеноны снижают потребность в опиатах во время анестезии, а наркотические анальгетики в обычных терапевтических дозах способны привести к выраженной депрессии дыхания и кровообращения [5, 32]. По данным нескольких исследований, у больных шизофренией более высокий болевой порог, в частности, в абдоминальной хирургии [15, 33, 34]. Существует гипотеза, что снижение болевой чувствительности у таких пациентов связано с нарушением функции NMDA-системы [34].

*Риск развития артериальной гипотензии:* эффекты антипсихотических препаратов включают  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическую блокаду (вызывающую постуральную гипотензию), удлинение интервала QT (провоцирует потенциально опасные желудочковые аритмии torsades de pointes). Некритические сердечно-сосудистые инциденты, такие как постуральная гипотензия и тахикардия, чрезвычайно распространены у пациентов с шизофренией, принимающих антипсихотические средства [35]. Частота сердечных сокращений во время

анестезии имеет тенденцию к увеличению у пациентов с шизофренией из-за использования антипсихотических препаратов [36, 37].

По данным Kudoh A. et al. (2004), у пациентов с шизофренией, получавших хлорпромазин, чаще развивается гипотензия после индукции анестезии. По данным того же автора, в 5–20 % случаев хлорпромазин, обладающий свойством блокировать адренорецепторы, в сочетании с препаратами симпатомиметического действия (адреналином) может вызвать у пациентов с шизофренией вазодилатацию и артериальную гипотензию [26, 27, 37].

Donnely J.G. (1999) также сообщает о развитии гипотензии на фоне анестезии у пациента, принимающего клозапин [38].

Факторы риска гипотонии во время анестезии включают пожилой возраст, использование антигипертензивных средств, повышенную индивидуальную чувствительность к анестетикам и влияние ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому во время анестезии важно учитывать наличие факторов риска и корректировать дозу анестетиков в соответствии с индивидуальным ответом [9].

*Риск развития потенциально опасных нарушений сердечного ритма, ТЭЛА:* обычно наблюдаемые ЭКГ-изменения, вызванные АП, — это удлинение интервалов *QT* и *PR* и *T*-волн. Жизнеугрожающие аритмии и внезапная остановка сердца происходят у 10–15 из 10 000 пациентов, принимающих антипсихотические препараты, что почти в два раза чаще, чем в общей популяции [9, 10]. Назначение галоперидола сопряжено с риском трепетания желудочков (*torsades de pointes*), развитием аритмий и нейролептического злокачественного синдрома (НЗС) [39]. По данным Kudoh A. (2010), больные с шизофренией предрасположены к развитию тромбоза легочной артерии, трепетанию желудочков, водно-электролитным нарушениям при проведении анестезиологического пособия [28].

*Паралитическая кишечная непроходимость* в послеоперационном периоде может быть вызвана антихолинергическим и норадренергическим действием АПП

[40]. Позже автором установлено, что эпидуральная анальгезия с местными анестетиками у пациентов с хронической шизофренией, перенесших абдоминальную хирургию, разрешает послеоперационную непроходимость кишечника в сравнении с пациентами, получающими системный бупренорфин [41].

*Дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и автономной нервной системе* у пациентов с шизофренией может значительно ослабить реакции на стресс. С другой стороны, есть данные, что хирургический стресс усугубляет психотические симптомы после операции у пациентов с шизофренией [37, 42]. Риск развития послеоперационного делирия повышен у пациентов с шизофренией по сравнению с нормальными пациентами, что связано с высоким уровнем кортизола и норадреналина [33–35]. Применение антипсихотических препаратов снижает концентрацию кортизола в плазме [5].

Многие авторы считают, что диагноз шизофрении определяет высокий анестезиологический риск для пациента в связи с возможностью развития выраженной артериальной гипотонии, послеоперационного делирия, проблем с ЖКТ и инфекционных осложнений в периоперационном периоде. Развитию данных осложнений у пациентов с шизофренией могут способствовать повышенные уровни кортизола, катехоламинов и цитокинов [35, 46].

У пациентов с шизофренией была продемонстрирована повышенная частота инфекционных заболеваний. Это может быть следствием дисрегуляции иммунной системы. Жизнеопасная водная интоксикация часто возникает у пациентов с хронической шизофренией, что связано с гиперсекрецией вазопрессина в результате хронического приема антипсихотиков [47].

*Нарушение терморегуляции* во время анестезии может быть нарушено у пациентов с хронической шизофренией из-за прямого воздействия на гипоталамическую терморегуляцию, вызванную допаминовой блокадой АПП. Kramer et al. (1989) сообщили о 54 смертельных случаях, связанных с гипотермией

у пациентов, принимавших АПП [48]. Поэтому таким пациентам должен проводиться мониторинг температуры и соответствующая коррекция в интраоперационном периоде [10, 49, 50].

#### Нежелательные взаимодействия АПП с анестетиками

Считается, что комбинации определенных АПП и анестетиков следует избегать [6]. Так, антипсихотики снижают судорожный порог и в сочетании с ингаляционными анестетиками **энфлураном** и **десфлураном** провоцируют развитие судорог [25, 32, 51].

#### Литература/References

1. *Kaye A.D., Liu H., Fox C. et al.* Psychiatric and Behavioral Disorders. In: Anesthesia and Uncommon diseases. 6<sup>th</sup> ed. Fliesher L.A., ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012: 444–469.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении [проект]. Московский НИИ психиатрии. 2013. Обсуждение на сайте Российского общества психиатров: psychiatr.ru. [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of schizophrenia (draft). Moscow Research Institute of Psychiatry. 2013. Discussion on the site of the Russian Society of Psychiatrists — psychiatr.ru. (In Russ)]
3. *Remington G., Fervaha G., Foussias G. et al.* Antipsychotic dosing: found in translation. J. Psychiatry Neurosci. 2014; 39(4): 223–231.
4. *Zolezzi M.* Medication management during electroconvulsant therapy. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016; 12: 931–939.
5. *Attri J.P., Bala N., Chatrath V.* Psychiatric patient and anaesthesia. Indian J. Anaesth. 2012; 56(1): 8–13.
6. *Huyse F.J., Touw D.J., Strack van Schijndel R.J., et al.* Measures for patients taking psychotropic drugs who undergo elective surgery. [Article in Dutch] Ned. Tijdschr. Geneesk. 2007; 151(6): 353–357.

7. *Desai N., Venkatesh C.R., Kumar S.S.* QT prolongation and torsades de pointes with psychotropic agents. *Indian J. Psychiatry.* 2015; 57(3): 305–308.
8. *Mailman R.B., Murthy V.* Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16(5): 488–501.
9. *Glassman A.H., Bigger J.T., Jr.* Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am. J. Psychiatry.* 2001; 158: 1774–1782.
10. *Smith F.A., Wittmann C.W., Stern T.A.* Medical complications of psychiatric treatment. *Crit. Care Clin.* 2008; 24: 635–656.
11. *Kailasam V.K., Chima V., Nnamdi U., et al.* Risperidone-induced reversible neutropenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 1975–1977.
12. *Lim M.H., Park J., Park T.W.* A Case with Neutropenia Related with the Use of Various Atypical Antipsychotics. *Psychiatry Investig.* 2013; 10(4): 428–431.
13. *Kawachi I.* Physical and psychological consequence of weight gain. *J. Clin. Psychiatry.* 1999; 60(Suppl. 21): 5–9.
14. *Baptista T.* Body weight gain induced by antipsychotic drugs: Mechanisms and management. *Acta Psychiatr. Scand.* 1999; 100: 3–16.