

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПСИХИАТРОВ

Проект

Клинические рекомендации

Терапия критических состояний в психиатрии

Москва 2015

Оглавление

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	2
УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ.....	3
РАССТРОЙСТВА СОЗНАНИЯ.....	4
ФЕБРИЛЬНАЯ ШИЗОФРЕНИЯ.....	11
ТЯЖЕЛЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ.....	14
Злокачественный нейролептический синдром.....	14
Серотониновый синдром.....	22
Психофармакологический делирий.....	24
ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ.....	26
МЕТОДЫ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В ПСИХИАТРИИ.....	28
ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.....	31

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Неотложная психиатрия является частью клинической психиатрии, в сферу интересов которой входят состояния, требующие оказания экстренной лечебной помощи для предотвращения опасности, угрожающей жизни больного ввиду тяжести возникающих психических и соматических расстройств. Психические заболевания в отличие от соматических болезней характеризуются нарушением поведения, расстройством самооценки и восприятия окружающей действительности и часто представляют угрозу для самого больного и окружающих. По этому, все острые психические расстройства требуют экстренной терапии. Выделение **критических состояний**, возникающих у психически больных, в отдельную группу обусловлено тем, что при них помимо тяжелой психической патологии имеют место выраженные соматические расстройства, приводящие к нарушению гомеостаза и развитию эндотоксикоза. Включение соматической сферы в патологический процесс при критических состояниях вызывает необходимость тесной интеграции клинко-диагностических и терапевтических методов, традиционно применяемых в психиатрии, с другими медицинскими дисциплинами (реаниматологией, терапией и токсикологией). В связи с этим для успешного решения задач неотложной терапии критических состояний потребовались новые организационные формы оказания неотложной психиатрической помощи – создание в структуре психиатрических больниц отделений реанимации и интенсивной терапии, специализированных реаниматологических бригад. Как показала клиническая практика наиболее часто критические состояния, требующие неотложной терапии, возникают у больных шизофренией и расстройств шизофренического спектра и при алкоголизме. К ним в первую очередь относится фебрильная шизофрения и злокачественный нейролептический синдром, состояния протекающие с расстройством сознания, том числе и тяжелые формы алкогольного делирия .

Клинические рекомендации по лечению критических состояний в психиатрии подготовлены главным научным сотрудником отдела терапии психических заболеваний

Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «МИЦПН» Минздрава России д.м.н., профессором Малиным Д.И.

Актуальность разработки клинических рекомендаций обусловлена необходимостью повышения эффективности диагностики и терапии психически больных с критическими состояниями и снижению числа летальных исходов.

Цель клинических рекомендаций - дать наиболее полное представление о клинических проявлениях, диагностики, дифференциальной диагностики и современной терапии критических состояний в психиатрии.

УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

Клинические рекомендации написаны в соответствии с современными требованиями доказательной медицины и опираются на многоуровневую систему категорий доказательств в соответствии с иерархией достоверности научных данных.

А) Доказательства получены на основании нескольких хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с воспроизводимыми результатами или большого систематического обзора (мета-анализа) РКИ.

В) Доказательства получены на основании ограниченного числа РКИ с неоднородными результатами, несовершенством методологии и (или) недостаточном количестве больных.

С) Доказательства получены преимущественно на основе открытых нерандомизированных исследований или на основе РКИ с противоречивыми результатами. Опубликованы сведения об успешном клиническом применении.

С1 Неконтролируемые исследования

С2 Описания случаев

С3 Мнение экспертов или клинический опыт

Д) Неоднородные результаты (положительные РКИ перевешиваются примерно равным количеством исследований с отрицательным результатом).

Е) Отрицательные доказательства (достаточно отрицательных доказательств; имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства или метода лечения в определенной ситуации).

Ф) Недостаточно доказательств

В основу составления клинических рекомендаций были положены многолетние исследования, проводимые в отделе терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии МЗ РФ и отделении реанимации Клинической психиатрической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗ г. Москвы. Исследования являлись открытыми, проспективными и были проведены на большом количестве больных с использованием терапевтических групп сравнения, международных стандартизированных диагностических и оценочных шкал. Согласно иерархии достоверности научных данных они соответствуют категории **доказательности С1** - ограниченная убедительность доказательств, позволяющая рекомендовать их использование в клинической практике (доказательства получены на основании открытых неконтролируемых исследований). При этом следует иметь в виду, что невысокий уровень доказательности – не всегда свидетельство ненадежности данных. Результаты собственных исследований были дополнены анализом зарубежных научных публикаций.

РАССТРОЙСТВА СОЗНАНИЯ

Расстройства сознания — острые преходящие нарушения психической деятельности, сопровождающиеся расстройством восприятия окружающего, дезориентировкой во времени, месте, нарушением мышления с затруднением суждений и последующей более или менее выраженной амнезией. Расстройства сознания являются наиболее частыми психопатологическими синдромами, которые возникают у психически больных при критических состояниях.

Эпидемиология. Специальных эпидемиологических исследований по частоте встречаемости синдромов расстройства сознания не проводилось, так как они могут наблюдаться при различных психических расстройствах (алкогольный делирий, тяжелые осложнения психофармакотерапии, фебрильная шизофрения и др.) и свидетельствуют о тяжести психических нарушений. Отмечено, что среди синдромов расстроенного сознания при критических состояниях наиболее часто развивается делирий. Данные ретроспективных обсервационных когортных исследований показали, что среди больных находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии соматических стационаров алкогольный делирий возникает от 6 до 15% случаев. Среди алкогольных психозов на долю алкогольного делирия приходится 3/4 случаев.

Классификация. К синдромам расстроенного сознания традиционно относятся оглушение, делирий, аменция, онейроид и сумеречное помрачение сознания. Расстройство сознания отличают от потери сознания - сопора и комы.

Этиология и патогенез. Синдромы расстроенного сознания возникают как осложнение соматических болезней, инфекции или интоксикации, при злоупотреблении алкоголем и наркотическими веществами, тяжелой черепно-мозговой травме, острых нарушениях мозгового кровообращения при деменции. В их развитии важную роль играют экзогенные вредности или метаболические нарушения, приводящие к развитию эндотоксикоза, а также дисбаланс нейротрансмиттеров с повышением активности дофаминергической и снижением тормозящего влияния ГАМК-ергической системы.

Клинические признаки и симптомы

Хотя синдромы расстроенного сознания различны по клиническим проявлениям, они имеют и ряд общих признаков необходимых для диагностики:

- отрешенность от окружающего мира с нарушением его отражения и восприятия;
- более или менее выраженная дезориентировка во времени, месте, окружающих лицах, ситуации;
- нарушения процесса мышления в виде бессвязности с ослаблением или полной невозможностью суждений;
- затруднение запоминания происходящих событий и субъективных болезненных явлений (воспоминание о периоде помрачения сознания очень отрывочно или совсем отсутствует).

Оглушение. Чаще проявляется как начальная стадия полной потери сознания (сопор, кома), возникает при таких заболеваниях мозга, как опухоли, травмы, тяжелые инфекции и интоксикации, и проявляется в резком повышении порога для внешних раздражителей.

Больные малоподвижны, заторможены, дезориентированы, сонливы. Большую часть дня лежат, оставаясь безучастными, равнодушными ко всему, в том числе и к своему состоянию. При обращении к ним или не отвечают на вопросы, или отвечают односложно после неоднократных повторений. Внешний мир воспринимается больным «как сквозь туман», причем некоторые раздражители до него не доходят. Вместе с тем при активной стимуляции возможна некоторая мобилизация психической деятельности, прояснение сознания, после чего больные истощаются и вновь впадают в прежнее состояние.

Легкая степень оглушения - **обнубиляция сознания** характеризуется выраженной лабильностью состояния, колебанием уровня ясности (люцидности) сознания: затемнение сознания чередуется с его прояснением.

Как правило, оглушение является обратимым, функциональным расстройством и обычно проходит при улучшении состояния, связанного с основным заболеванием. В более тяжелых случаях нарастает отрешенность, усиливается сонливость, неподвижность, больной перестает отвечать на вопросы, задаваемые даже очень громко. Лишь на сильные раздражители, например укол булавкой, больной реагирует гримасой боли, легким стоном, попыткой отстраниться. При дальнейшем ухудшении состояния наступает полная потеря сознания. Развивается сопор и кома с отсутствием зрачковых рефлексов и реакций на внешние раздражители, которые могут закончиться летально.

Делирий. Как и оглушение, делирий развивается на почве соматических заболеваний, инфекций, интоксикаций, злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами, черепно-мозговой травме, острых нарушениях мозгового кровообращения, деменции и др. состояниях. Он может быть спровоцирован приемом лекарственных средств, обладающих холинолитическим действием - антигистаминные и психотропные препараты, м-холиноблокаторы, а так же приемом кортикостероидов, бета-блокаторов, дигоксина, клонидина и рядом других лекарственных средств.

Классификация видов делирия

- инфекционный делирий
- травматический делирий
- послеоперационный делирий
- сосудистый делирий
- делирий на фоне деменции
- фармакологический делирий
- алкогольный делирий
- наркотический делирий

Делирий отличается от оглушения не обеднением психической деятельности, а, наоборот, обилием ярких, образных, аффективно насыщенных психопатологических переживаний с ложной ориентировкой в окружающем. Наиболее характерен наплыв **истинных зрительных галлюцинаций и иллюзий**. Появляются **парейдолии** — состояние, при котором в узорах обоев, в трещинах потолка, стен больным представляются причудливые рисунки, картины. Бредовые идеи, как правило, нестойки, непосредственно связаны с галлюцинаторными переживаниями, бывают также слуховые галлюцинации.

Своеобразие расстройств сознания заключается в том, что сохраняется ориентировка в собственной личности и изменяется ориентировка в окружающей обстановке. На этом фоне возникают разнообразные яркие зрительные иллюзии или галлюцинации устрашающего, угрожающего содержания. Больные как бы на сцене видят различных зверей, чудовищ, змей, мертвецов, чертей, картины сражений, катастроф. Зрительные образы могут быть гигантского либо микроскопического размера. Больной становится активным участником происходящего: то он нападает, то обороняется, то в ужасе спасается от своих преследователей. В зависимости от содержания галлюцинаторных переживаний появляются страх, тревога, растерянность, резкое двигательное возбуждение. Глубина делирия колеблется — обычно она увеличивается в вечерние и ночные часы, днем нередко возникают периоды прояснения сознания. Делирий может закончиться критически после наступления сна, или постепенно литически. На выходе из делирия сохраняются фрагментарные воспоминания о перенесенных переживаниях.

К **тяжелым формам делирия** относится мусситирующий и профессиональный делирий.

Мусситирующий делирий возникает при тяжелых соматических заболеваниях и алкоголизме и может быстро переходит в сопор и кому. Характерно хаотическое двигательное возбуждение, ограничивающееся пределами постели. Взгляд у больных мутный, отсутствующий, они не реагируют на обращенную к ним речь, не выполняют инструкций, еле слышно бормочут что-то бессвязное, иногда отдельные слова или звуки. Отмечаются слабые судорожные движения рук (хореiformные гиперкинезы): больные что-то ощупывают, обирают себя, отгоняют от себя, перебирают складки одеяла, одежды.

При **профессиональном делирии** больные дезориентированы, возбуждены, выполняют автоматизированные двигательные акты, привычные для них профессиональные действия: строгают, шьют и др. Галлюцинаций и парейдолий не наблюдается.

Аменция. Состояние спутанности сознания, которое характеризуется растерянностью, нарушением всех видов ориентировки, в том числе осознания собственной личности, а также бессвязностью мышления. Больные постоянно находятся в состоянии хаотического двигательного возбуждения, ограничивающегося пределами постели. Они недоступны контакту, речь их разорвана и состоит из отдельных слов. Именно **разорванность (инкогеренция) мышления** является характерной чертой при отграничении аменции от других видов нарушений сознания. Аффективные реакции лабильны: больные то плаксивы, то улыбчивы, то индифферентны к окружающему. По ночам могут возникать делириозные эпизоды, в высказываниях нередко звучат фрагментарные бредовые переживания, а поведение может указывать на наличие отдельных галлюцинаторных обманов. На высоте развития аменции иногда возникают кататоноподобная симптоматика в виде возбуждения или ступора, хореiformные гиперкинезы. После выздоровления весь период аменции полностью амнезируется.

Онейроид. Онейроид или сновидное помрачение сознания выражается в причудливой смеси фрагментов отражения реального мира и обильно возникающих в сознании ярких, чувственно-пластичных, фантастических представлений. Больной полностью отрешен от окружающего, наблюдается изменение самосознания (перевоплощение), а также диссоциация между последовательно развивающимися, как в сновидении, фантастическими событиями и внешней неподвижности и безучастности. При полном развитии онейроида сознание совершенно поглощается наплывом образных представлений, а восприятие впечатлений реального внешнего мира почти полностью прекращается. В отличие от **фантастического делирия** (онейризм), при котором галлюцинаторные сцены возникают в реальном пространстве (истинные галлюцинации), при онейроиде грезоподобные события разыгрываются, как сновидения и псевдогаллюцинации в субъективном мире представлений и фантазий. Воспоминания о субъективных переживаниях во время онейроидного помрачения сознания сохраняются гораздо более полно и последовательно, чем при делирии.

Сумеречное состояние. Наиболее важным признаком сумеречных состояний является внезапное расстройство сознания. Обычно без видимой причины, без каких-либо предвестников наступает такое изменение сознания, при котором поведение больного начинает определяться остро возникающими галлюцинаторно-бредовыми переживаниями устрашающего характера. Особая опасность сумеречного состояния заключается в том, что, несмотря на внешне упорядоченное поведение, больные могут совершать неожиданные тяжелые агрессивные действия, нападая на окружающих, разрушая все на своем пути.

Внешне больные кажутся мало изменившимися, часто их деятельность остается последовательной, что сразу же позволяет отличить эти состояния от делирия. Однако первый же обращенный к больному вопрос или сказанное им слово показывают, что больные дезориентированы: не понимают, где они находятся, не узнают окружающих их

людей, не могут назвать число, месяц, год, не помнят своего имени и имен близких им людей. Речь больных связная, грамматически правильно построенная, но в то же время беседовать с ними невозможно. Они не отвечают на вопросы, сами не ждут ответа на свои высказывания. Они говорят, ни к кому не обращаясь, как бы сами с собой. Характерна относительная однообразность состояния с резко выраженным аффективным расстройством в виде злобы, напряженности, тоски и страха, бессмысленной ярости. В более редких случаях глубина сумеречного нарушения сознания менее выражена, ориентировка в известной мере сохраняется, бред и галлюцинации могут быть мало выраженными. Сохраняется внешне упорядоченное поведение, однако могут наблюдаться аффекты страха, злобности, напряженности, приступы внезапной агрессивности и жестокости (дисфорический тип сумеречного состояния). Так называемое патологическое опьянение по клинической картине и течению может рассматриваться как вариант сумеречного состояния.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В отличие от потери сознания (сопор и кома) расстройства сознания характеризуются разной степени выраженности психическими нарушениями с более сложной психопатологической картиной. Для диагностики помрачения сознания важно установить совокупность всех перечисленных выше признаков. Присутствие одного или нескольких признаков еще не свидетельствует о помрачении сознания. Больным с синдромами расстроенного сознания нуждаются в проведение полного клинического и лабораторного обследования для установления причины его развития. Необходимым является исследование общего и биохимического анализа крови, анализа мочи.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику синдромов расстроенного сознания следует проводить:

- с отрешенностью от реального мира, возникающей при апатии и аутизме;
- с дезориентировкой, возникающей при амнезиях, некоторых видах острого чувственного бреда;
- с ослаблением суждений и бессвязности мышления, возникающих у больных слабоумием.

Чрезвычайно важна своевременная диагностика оглушения и интенсификация терапии с целью профилактики перехода в более тяжелые формы расстройств сознания. Следует дифференцировать **оглушение** и **ступор**, поскольку обоим этим расстройствам свойственны резкая заторможенность, обездвиженность, затрудненность контакта. Оглушение, как правило, развивается на фоне соматического заболевания, травмы, инфекции и интоксикаций, а ступор возникает в ходе течения психических заболеваний, прежде всего шизофрении. При ступоре (психогенном, кататоническом, депрессивном) при внимательном наблюдении удастся выявить переживания больного (чаще всего обусловленные бредом, галлюцинациями), тогда как для оглушения характерны полная безучастность и отсутствие внутренних переживаний. «Пустой» кататонический ступор протекает также с отсутствием переживаний, но он возникает обычно при длительном течении шизофрении, характеризуется негативизмом и другими симптомами этого заболевания. При кататоническом ступоре наблюдается повышение мышечного тонуса с явлениями негативизма и каталепсии, а при оглушении снижение мышечного тонуса.

Поскольку **амения** обычно развивается при соматическом заболевании, необходимо ее отличать от **делирия**, что имеет существенное значение для неотложной терапии, так как аменция является более тяжелым видом расстройства сознания, свидетельствующим о резком ухудшении прогноза. В отличие от делирия возбуждение при аменции крайне однообразно, ограничивается пределами постели, речь и мышление разорваны, бессвязны. Галлюцинации и бред выражены незначительно, могут возникать

лишь эпизодически. Эпизодов прояснения сознания в дневные часы, как это бывает при делирии, не отмечается.

В отличие от делирия при **сумеречном состоянии** больные сохраняют внешне правильное поведение. Приступ начинается и заканчивается внезапно. Характерной особенностью сумеречных состояний, отличающей их от **делирия**, является полная амнезия: больные ничего не помнят из происходившего с ними и поэтому об их переживаниях можно лишь догадываться по отдельным высказываниям во время психоза. Для диагностики сумеречного состояния, кроме этих признаков, большое значение имеет наличие в анамнезе больного указаний на эпилептические припадки или на аналогичные состояния возбуждения, хотя это и необязательно. Сумеречные состояния могут чередоваться с эпилептическими припадками, быть единственным проявлением эпилепсии, периодически повторяться или возникнуть всего один раз.

Клинические рекомендации

Оглушение. Следует обеспечить уход за больным, усилить терапию основного заболевания. Проводится патогенетическая терапия, нацеленная на устранение основной причины, приводящей к развитию оглушения, и терапия, направленная на коррекцию параметров гомеостаза, прежде всего, водно-электролитного баланса и гемодинамики. Применяют препараты нейрометаболического действия - пирацетам (ноотропил) парентерально от 6-12 г/сут. в зависимости от тяжести оглушения. Вопрос о госпитализации решается в зависимости от тяжести и характера основного заболевания.

Делирий. За больными с тяжелыми соматическими и инфекционными заболеваниями, необходимо установить тщательное наблюдение, так как своевременное выявление признаков начинающегося делирия позволяет принять превентивные меры. Развитие делирия не является основанием для перевода больного в специальный психиатрический стационар. Более того, транспортировка может повлечь значительное утяжеление как соматического, так и психического состояния. Так как делирий является тяжелым потенциально смертельным состоянием, при его развитии нужен перевод больных в отделение интенсивной терапии и реанимации с целью мониторинга жизненно важных функций и проведения интенсивной терапии.

При проведении неотложной терапии необходимо, прежде всего, купировать возбуждение и устранить бессонницу - с этой целью назначаются **нейролептики** или **антипсихотики**. Галоперидол в дозе от 1 до 10 мг в сутки в/м является препаратом первого выбора при купировании делирия различной этиологии (*категория доказательности В*). В сравнительном исследовании было показано, что оланзапин в дозе 5 мг в сутки был так же эффективен, как и галоперидол в дозе 2,5-5 мг в сутки (*категория доказательности С1*). Оланзапин может быть назначаться в случае непереносимости галоперидола из-за экстрапирамидных побочных эффектов. Среди других нейролептиков рекомендуется назначение тиаприда 400-1200 мг в сутки в/м (*категория доказательности С2*) и дроперидола 2,5-5 мг в/м. (*категория доказательности С3*). Дроперидол также как и галоперидол относится к производным бутирофенона, но обладает коротким периодом действия и более выраженным адренолитическим эффектом и может вызвать гипотонию. При использовании высоких доз дроперидола отмечено увеличение интервала QT на ЭКГ, описаны случаи внезапной смерти. Препарат широко применяется анестезиологии и реаниматологии при проведении нейролептаналгезии.

В отношении целесообразности применения **бензодиазепинов** при лечении различных видов делирия имеются противоречивые данные. С одной стороны, бензодиазепины обладают выраженным седативным и снотворным эффектами и могут успешно купировать психомоторное возбуждение, а с другой- имеются указания на то, что сами бензодиазепины могут спровоцировать развитие делирия. Считается, что бензодиазепины показаны только при лечении алкогольного делирия и их эффективность была подтверждена результатами нескольких контролируемых исследований. Метаанализ этих исследований показал, что бензодиазепины более эффективны, чем нейролептики в

плане уменьшения длительности течения и числа летальных исходов при алкогольном делирии (*категория доказательности B*). При лечении алкогольного делирия используется, феназепам 3-5 мг в сутки, лоразепам 4-6 мг в сутки или диазепам 10—60 мг в сутки в/м или в/в медленно. В неконтролируемых исследованиях, показана эффективность применения мидазолама в купировании алкогольного делирия (*категория доказательности C1*). Мидазолам рекомендуется назначать в дозе 5 -10 мг в сутки в/м и в/в с повторным введением препарата через 15 мин в случае отсутствия эффекта под мониторингом состояния больного. По сравнению с другими транквилизаторами мидазолам оказывал более быстрое, но менее продолжительное действие. При неэффективности нейролептиков и транквилизаторов назначаются **анестетики** - пропофол 1,5-2,5 мг на кг массы тела в/в или гексобарбитал 1 г в/м (*категория доказательности C2*). Назначение анестетиков, а также мидазолама и дроперидола должно осуществляться под **контролем функции дыхания и ЭКГ**.

Результаты проведенного в последние годы метанализа рандомизированных контролируемых исследований показали эффективность применения **агониста α_2 - адренорецепторов** дексмететомидина в лечении делирия у больных находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии соматических стационаров. Препарат назначается в дозе 0,2 -1,4 мкг/кг/ч с поэтапной титрацией до достижения седативного эффекта. По данным ряда неконтролируемых исследований препарат обладает выраженным антипсихотическим эффектом, восстанавливает структуру сна, улучшает когнитивные функции (*категория доказательности B*).

Задачей **инфузионной терапии** является проведение дезинтоксикации и коррекции основных параметров гомеостаза и гемодинамики. С этой целью назначаются плазмозамещающие растворы (декстран, реамберин), солевые растворы (растворы натрия хлорида, калия хлорида, сульфата магния, комбинированные растворы), 5% раствор декстрозы, растворы альбумина.

Для коррекции кислотно-щелочного состояния крови и борьбы с метаболическим ацидозом назначаются дисоль 1000 мл (сбалансированный раствор хлорида натрия – 6 частей, гидрокарбонат натрия – 4 части в 1 мл апиригенной воды) или 150-200 мл 5% бикарбоната натрия. В процессе инфузионной терапии строго учитывается объем введенной жидкости и выделенной мочи (с поправкой на потоотделение и испарение с поверхности легких, особенно выраженное при одышке). Регидратацию проводят с учетом суточной потребности человека в жидкости (2500-2800), степени обезвоженности организма, диуреза и способности больного пить. Для поддержания функции сердечно-сосудистой системы назначают кордиамин 1-2 мл 25% раствора или сульфокамфокаин 2 мл в/м или в/в, строфантин 0,5 мл 0,05% раствора или коргликон 1мл 0,06% раствора в/в медленно. Для предупреждения коллапса и отека мозга используют синтетические глюкокортикоиды - преднизолон в дозе от 30 до 150 мг в/м или в/в или дексаметазон 4-20 мг в сутки в/м или в/в.

Необходимым условием успешной терапии (особенно у больных алкогольным делирием) является назначение **высоких доз витаминов**. Назначаются: 5% раствор аскорбиновой кислоты 5-10 мл в/в, 1% раствор никотиновой кислоты по 2 мл 2 раза в сутки в/в или в/м, 6% раствор тиамина по 5-6 мл в/м 3-4 раза в сутки, 5% раствор пиридоксина по 4-5 мл в/м 2 раза в сутки, 0,02% раствор цианокобаламина по 1-2 мл в/м. В схему лечения включают **гепатопротекторы**: адеметионин 800 мг в/в, фосфолипиды 5,0 мл (250 мг) в/в, метадоксил 300-900 мг в/м, в/в.

В ряде неконтролируемых исследованиях отмечена эффективность применения **активных методов детоксикации**: энтеросорбции, гемодиализа, гемосорбции и плазмафереза, а также гипербарической оксигенации при купировании различных видов делирия (*категория доказательности C2*).

После исчезновения делириозных явлений лечение должно быть направлено на профилактику рецидива. Несмотря на отсутствие психотических расстройств, больной,

перенесший делирий, должен в течение нескольких дней находиться под усиленным наблюдением, так как не исключена возможность рецидива.

Аменция. Неотложная помощь осуществляется по тем же принципам, что и при тяжелом делирии. Главной задачей является лечение основного соматического заболевания. При аменции транспортировка, как правило, лимитируется тяжестью общего состояния больного. Надзор и уход за больным могут быть организованы в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии соматической больницы.

Онейроид. Онейроидное помрачение сознания представляет собой проявление одного из вариантов острого шизоаффективного психоза. Поэтому больные с онейроидо-кататоническим синдромом нуждаются в проведении антипсихотической терапии и срочной госпитализации в психиатрический стационар. Назначаются традиционные нейролептики с выраженным общим и избирательным антипсихотическим действием - (галоперидол 10-20 мг в сутки, трифлуоперазин 12-24 мг в сутки, зуклопентиксол-ацетат 50-150 мг 1 раз в 2-3 дня в/м), атипичный антипсихотик - оланзапин 20-30 мг в сутки в/м. или проводится ЭСТ. Препаратами выбора являются также бензодиазепины (диазепам, лоразепам) (*категория доказательности C1*). При отсутствии эффекта от терапии антипсихотиками и бензодиазепинами необходимо рассмотрение вопроса о проведении ЭСТ (*категория доказательности C1*).

Если онейроидное помрачение сознания протекает на фоне кататонического ступора с центральной гипертермией и комплексом соматовегетативных расстройств и связано с развитием злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) или фебрильной шизофрении (ФС) назначение нейролептиков противопоказано. В этих случаях проводится интенсивная инфузионная терапия, направленная на коррекцию гомеостаза, поддержание гемодинамики и функции жизненно важных органов. Для борьбы с психомоторным возбуждением назначаются транквилизаторы, а для обрыва психоза проводится ЭСТ (*категория доказательности C1*). При лечении онейроидных состояний у больных ФС данные об эффективности применения хлорпромазина носят противоречивый характер и основываются на открытых нерандомизированных и неконтролируемых исследованиях (*категория доказательности D*).

Онейроидное помрачение сознания необходимо дифференцировать от фантастического делирия, возникающего при алкоголизме, инфекциях и интоксикациях. В этих случаях лечение проводится по принципам терапии делирия.

Сумеречное состояние. Необходимо обеспечить условия, предотвращающие возможность несчастного случая. Применяя средства фиксации, следует напомнить, что к возбужденному больному, если он вооружился каким-либо орудием (обломки мебели и пр.), следует подходить нескольким людям с разных сторон одновременно, держа перед собой матрацы, подушки, одеяла. Приблизившись к больному вплотную, фиксируют его конечности. Затем больного укладывают на кровать, вводят лекарственные средства и удерживают до окончания приступа, если он кратковременный, или до эвакуации в психиатрическую больницу.

При возбуждении назначают внутримышечно нейролептики хлорпромазин или левомепромазин 25-50 мг, галоперидол 5-10 мг, оланзапин 10 мг в или диазепам до 20 мг. Если возбуждение выражено очень резко, внутримышечно вводят мидазолам 5-10 мг. С целью седации могут использоваться анестетики- пропофол в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела в/в или гексобарбитал в/в или в/м 1 г в/м. Как только возбуждение уменьшится, нейролептики и транквилизаторы можно назначать внутрь до полного устранения сумеречного состояния. В тех случаях, когда сумеречное состояние становится затяжным, проводят комплексную терапию, применяя противоэпилептические препараты и нейролептики в меньших дозах.

Ошибки и необоснованные назначения. Ошибки при лечении различных видов расстройств сознания могут быть разными. При лечении делирия любой этиологии ошибочным является назначение седативных препаратов обладающих высокой

холинолитической и адренолитической активностью (левомепромазин, клозапин, хлорпротиксен, трициклические антидепрессанты и др.), отказ от проведения или недостаточный объем интенсивной терапии, направленной на восстановление параметров гомеостаза и гемодинамики и поддержания функции жизненно важных органов.

Оценка эффективности лечения. Оценка эффективности лечения проводится на основе анализа динамики психического состояния больных и лабораторных показателей. О положительной клинической динамике свидетельствует: восстановление продуктивного контакта с больным с упорядоченностью процессов мышления, нормализация восприятия окружающей обстановки и восстановление ориентировки в месте, времени и собственной личности.

Прогноз. Прогноз зависит от своевременной диагностики и адекватности терапии и во многом определяется успехом лечения основного заболевания, приведшего к развитию расстройства сознания. Продолжительность делирия у больных находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии соматических стационаров составляет от 1 до 5 дней. Часто делирий заканчивается критически после наступления сна. Делирий может продолжаться месяц и более после разрешения основного заболевания. Смертность при алкогольном делирии даже при применении современных методов интенсивной терапии достигает 5-10%.

ФЕБРИЛЬНАЯ ШИЗОФРЕНИЯ

К фебрильной (гипертоксической) шизофрении (ФШ) относятся острые приступы онейродно-кататонической структуры, возникающие в рамках шизоаффективного психоза и приступообразнотекущей шизофрении, сопровождающиеся подъемом температуры, комплексом соматовегетативных нарушений, расстройством параметров гомеостаза и функции жизненно важных органов вне связи с каким-либо инфекционным воспалительным или неврологическим заболеванием. Термин фебрильная шизофрения не в полной мере отвечает характеристики данного состояния, так как в соответствии с МКБ-10 шизоаффективный психоз выведен за рамки шизофрении, хотя и относится к расстройствам шизофренического спектра. В мировой литературе этот вариант болезни известен как смертельная (летальная) кататония.

Эпидемиология. ФШ является крайне редким состоянием. Специальных эпидемиологических исследований по выявлению частоты развития ФШ среди больных психиатрического стационара не проводилось. Так как практически у большинства больных до развития фебрильного статуса имеет место назначение нейролептиков наиболее часто ставится диагноз злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) - тяжелое осложнение нейролептической терапии, протекающее с гипертермией и по клиническим проявлениям схожим с ФШ. Летальность при ФШ по данным различных авторов составляет от 8 до 19%.

Этиология и патогенез ФШ остается до настоящего времени мало изученными. Большинство исследователей являются сторонниками воззрений на фебрильную шизофрению как на особую форму шизофрении, протекающую с наибольшей степенью выраженности эндотоксикоза. Это нашло свое отражение в формулировке синонима ФШ – «гипертоксическая шизофрения». В патологоанатомических исследованиях, проведенных на умерших больных, были отмечены неспецифические токсико-дистрофические изменения в органах, наблюдаемые при различных интоксикациях. Данная концепция согласуется с так называемой аутоинтоксикационной теорией шизофрении. При этом в развитии эндотоксикоза важная роль отводится иммунологическим нарушениям с изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводящего к нейросенсибилизации организма с последующим аутоиммунным

поражением ЦНС и внутренних органов. Быстро возникающие на фоне гипертермии нарушения гомеостаза и, в первую, очередь водно-электролитные балансы приводят к развитию гемодинамических расстройств, отеку и набуханию мозга, явлениям сердечно-легочной недостаточности, что является причиной смерти при ФШ.

Клинические признаки и симптомы

ФШ, как правило, развиваются в молодом возрасте. При шизоаффективном психозе это преимущественно первые приступы, при приступообразнотекущей шизофрении могут возникать как в первом, так и в повторных приступах. Для ФШ с первых дней манифестации приступа характерна чрезвычайная острота психопатологических нарушений с быстрым развитием онейроидного помрачения сознания и выраженных кататонических расстройств - ступора с явлениями восковой гибкости или негативизмом, или возбуждения с импульсивностью, двигательными и речевыми стереотипиями. Температура повышается с первых дней манифестации приступа, носит неправильный характер (нетипична для какого-либо соматического и инфекционного заболевания), не снижается при назначении анальгетиков. Одновременно с гипертермией возникают тахикардия, колебания артериального давления. Быстро присоединяются водно-электролитные нарушения. Типичен внешний облик больных: лихорадочный блеск глаз, сухие запекшиеся губы, гиперемия кожных покровов, сухость и обложенность языка, единичные кровоподтеки. В общем анализе крови отмечается ускорение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, лимфопения. В биохимическом анализе крови выявляется повышение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинфосфокиназы, увеличение содержания мочевины и креатинина.

На основании особенностей клинической картины заболевания выделяют 4 варианта течения ФШ: протекающие с типично кататоническим возбуждением, с кататоническим ступором, с аментивным возбуждением и с гиперкинетическим возбуждением. Данная последовательность течения ФШ соответствует нарастанию степени выраженности эндотоксикоза и потому может рассматриваться как отражающая этапы развития заболевания. Течение ФШ по тяжести состояния может быть различным, от относительно легких форм, протекающих с субфебрильной температурой, до тяжелых состояний с выраженной гипертермией, расстройствами гомеостаза и гемодинамики.

Длительность лихорадочного состояния обычно короче приступа и занимает от одной до несколько недель. При благоприятном исходе заболевания после исчезновения фебрильных явлений и нормализации соматического состояния происходит обратное развитие приступа с симптоматикой характерной для течения неосложненных форм шизоаффективного психоза и приступообразной шизофрении.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ФШ основывается на следующих критериях:

- 1) принадлежность больных к шизоаффективному психозу или приступообразной шизофрении;
- 2) отсутствие связи обострения психоза с назначением нейролептиков и появлением экстрапирамидных расстройств;
- 3) онейроидно-кататоническая структура приступа;
- 4) гипертермия центрального генеза;
- 5) комплекс соматовегетативных расстройств (тахикардия, колебания артериального давления, гипергидроз, гиперемия или бледность кожных покровов);
- 6) характерные изменения лабораторных показателей (ускорение СОЭ, умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига, лимфопения, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы).

С целью исключения острых инфекционных и неврологических заболеваний, которые могут явиться причиной развития лихорадки и ухудшения соматического состояния все больные должны подвергаться тщательному динамическому

соматическому, неврологическому, лабораторному и инструментальному обследованию. Для объективизации диагностики, помимо общего и биохимического анализов крови, анализа мочи, проводится рентгеноскопия легких, исследование спинномозговой жидкости, осуществлять посев крови на стерильность. Для исключения текущего органического заболевания ЦНС (объемный процесс, острые нарушения мозгового кровообращения) необходимо проведение эхоэнцефалографии, а при возможности и магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальную диагностику следует проводить с лихорадочными состояниями, возникающими у больных шизофренией в результате развития инфекционных заболеваний (пневмонии, бронхита, цистита, аденовирусной инфекции и др.), а также с объемным поражением ЦНС, ишемическим и геморрагическим инсультом, вирусным энцефалитом, инфекционным менингитом. В отличие от ФШ при неврологических заболеваниях имеет место выраженная очаговая неврологическая симптоматика, также преобладание общемозговых симптомов (сомнолентности, оглушения, делирия, сопора или комы), а не онейроида и кататонических расстройств. Кроме того, при ФШ не обнаруживаются воспалительные изменения в клиническом анализе крови, изменения в спинномозговой жидкости (за исключением незначительного повышения концентрации белка) и отсутствуют указывающие на наличие объемного поражения мозга или острого нарушения мозгового кровообращения изменения на эхоэнцефалограмме, магнитно-резонансной и компьютерной томограмме,

ФШ необходимо дифференцировать с тяжелыми осложнениями психофармакотерапии, протекающими с лихорадочной реакцией, такими как - злокачественный нейролептический синдром, серотониновый синдром и психофармакологический делирий. Критерии дифференциальной диагностики этих состояний представлены в таблице 1.

Клинические рекомендации

Больные с ФШ должны переводиться из острых психиатрических отделений в отделение психореанимации для проведения интенсивной терапии. Лечение направлено на восстановление основных параметров гомеостаза, гемодинамики и функции жизненно важных органов, снижение гипертермии и купирование психомоторного возбуждения. Основная роль в лечении ФШ отводится **интенсивной инфузионной терапии**, корригирующей водно-электролитные нарушения и оказывающей детоксикационное воздействие. Для поддержания функции сердечно-сосудистой системы назначают кордиамин 1-2 мл 25% раствора в/м или в/в, строфантин 0,5 мл 0,05% раствора или коргликон 1мл 0,06% раствора в/в медленно. Для предупреждения коллапса и отека мозга используют синтетические глюкокортикоиды - преднизолон в дозе от 30 до 150 мг в/м или в/в или дексаметазон 4-20 мг в сутки в/м или в/в. С целью детоксикации эффективно применение методов эфферентной терапии – **плазмафереза и гемосорбции** (*категория доказательности С1*).

Назначение нейролептиков при ФШ для купирования психомоторного возбуждения и кататонических расстройств может привести к ухудшению соматического состояния, нарастанию гемодинамических нарушений и отеку мозга. Данные об эффективности применения **хлорпромазина** носят противоречивый характер и основываются на нерандомизированных и неконтролируемых исследованиях (*категория доказательности D*). Кроме того, во многих случаях трудно провести дифференциальную диагностику ФШ и ЗНС, при котором назначение нейролептиков является абсолютно противопоказано. Имеются указания, что хлорпромазин при ФШ может вызвать развитие **генерализованной аллергической реакции с буллезным дерматитом** (*категория доказательности С3*). Осложнение проявляется резким ухудшением состояния больных и появлением на коже, обычно в местах подвергающихся давлению (пятки, крестец, локти) булл, которые лопаются и подвергаются нагноению с образованием некротических язв.

Для коррекции возбуждения могут использоваться **транквилизаторы**: диазепам 10-30 мг в сутки, феназепам 4-5 мг в сутки, мидазолам 5-15 мг в сутки или **анестетики** гексобарбитал до 1 г в сутки в/м или пропофол в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела в/в .

Эффективным методом лечения ФШ, оказывающим глобальное антипсихотическое действие, является ЭСТ. Она проводится после предварительной коррекции водно-электролитных нарушений и восстановления гемодинамики. По данным большинства исследователей, применение ЭСТ на начальных этапах течения ФШ при наличии ведущей онейродно- кататонической симптоматики позволяет в короткие сроки добиться обрыва фебрильного приступа (*категория доказательности C2*). В тяжелых случаях, когда состояние больного определяется аментиним и геперкинетическим синдромом применение ЭСТ оказывается неэффективным.

Ошибки и необоснованные назначения

- недостаточно адекватная и интенсивная инфузионная терапия;
- использование нейролептиков для лечения ФШ;
- отказ от своевременного назначения ЭСТ';
- отсутствие необходимых мероприятий по уходу за больными, предупреждающих развитие трофических нарушений и пневмонии.

Оценка эффективности лечения. Критериями эффективности лечения являются положительная динамика лабораторных и клинических показателей с восстановлением основных параметров гомеостаза и гемодинамики, снижением гипертермии и редукции кататонической симптоматики с прояснением сознания.

Прогноз. ФШ в большинстве случаев благоприятный и зависит от того, насколько быстро отменяется нейролептическая терапия и назначается интенсивная инфузионная терапия, корригирующая гомеостаз, и проводится ЭСТ. Соблюдение указанных принципов терапии позволяет снизить летальность при ФШ с 19 до 8 %.

ТЯЖЕЛЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

Тяжелые осложнения психофармакотерапии включают в себя разнообразные неврологические и соматические и психические расстройства, возникающие в процессе лечения психотропными препаратами. В клинической психофармакологии принято различать понятие побочный эффект и осложнение. **Побочными эффектами** называются расстройства, связанные с прямым фармакологическим действием препарата (адренолитическое, антихолинергическое, каталептогенное и др.). В отличие от быстро проходящих побочных эффектов **осложнения** характеризуются включением новых патогенетических звеньев развития патологического процесса, собственными законами течения, представляют серьезную опасность для жизни и требуют проведения неотложной терапии. К тяжелым осложнениям психофармакотерапии относится, злокачественный нейролептический синдром, серотониновый синдром, психофармакологический делирий.

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) является редким, но крайне опасным осложнением нейролептической терапии, протекающим с развитием центральной гипертермии, мышечным гипертонусом, нарушением сознания и комплексом соматовегетативных расстройств. Течение ЗНС сопровождается изменениями основных параметров гомеостаза и функции жизненно важных органов и систем организма и может приводить к летальному исходу.

Эпидемиология. Частота развития ЗНС на основании проведенного нами эпидемиологического исследования составила 0,02% от всех больных госпитализируемых

в психиатрический стационар независимо от нозологии. Наиболее часто ЗНС развивается при проведении нейролептической терапии у больных шизофренией или шизоаффективным расстройством. В мировой литературе описаны случаи развития осложнения у больных аффективными расстройствами, деменцией и органическими психозами. Развитие ЗНС может отмечаться при назначении нейролептиков различных химических групп, вне зависимости от их дозировок. Наиболее часто развитие осложнения отмечено при назначении традиционного антипсихотика – галоперидола. Имеются описания развития ЗНС и при применении атипичных антипсихотиков – рисперидона, оланзапина и кветиапина. В более чем в одной трети случаев возникновение ЗНС можно связать с быстрым наращиванием доз препаратов или добавлением новых с более мощным антипсихотическим действием. ЗНС может развиваться после резкого прекращения нейролептической терапии на фоне «синдрома отмены».

Этиология и патогенез. ЗНС остаются до настоящего времени неизученными. Большинство исследователей объясняют развитие ЗНС блокадой дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях и гипоталамусе, а не прямым токсическим действием нейролептиков. Это подтверждается тем, что блокатор D₂ – рецепторов метоклопрамид может приводить к развитию симптомов ЗНС. Предполагается, что в патогенезе ЗНС важную роль играют иммунологические нарушения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводящие к нейросенсибилизации организма с последующим аутоиммунным поражением ЦНС и висцеральных органов. Причиной летального исхода являются нарастающие нарушения гомеостаза и, в первую очередь, водно-электролитного баланса и гемодинамики, явления отека мозга.

Факторами риска развития ЗНС является наличие у больных резидуальной церебральной органической недостаточности. Предполагается, что физическое истощение и дегидратация, возникающие на фоне психомоторного возбуждения, могут приводить к повышению чувствительности к нейролептикам и способствовать развитию ЗНС.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина ЗНС складывается из следующих основных симптомов:

- гипертермия (гипертермия центрального генеза с повышением температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, с неправильным характером температурной кривой в течение суток, не снижающаяся при назначении противовоспалительных средств - метамизола, парацетамола);
- кататоническая симптоматика (кататонический ступор с мутизмом, активным негативизмом, явлениями каталепсии, который может сменяться кататоническим возбуждением с импульсивностью, двигательными и речевыми стереотипиями);
- мышечная ригидность с пластическим повышением мышечного тонуса;
- нарушения сознания (онейроид, сменяющийся по мере утяжеления состояния больных аменцией, оглушением сопором и комой);
- тахикардия;
- нестабильность артериального давления (повышение систолического давления на начальных этапах заболевания и его снижение вплоть до коллапса при утяжелении состояния);
- гипергидроз (повышенное потоотделение в сочетании с бледностью кожных покровов);
- дисфагия (нарушение глотания из-за ригидности шейных и жевательных мышц).

Течение ЗНС сопровождается дегидратацией со снижением объема циркулирующей крови и гипокалиемией. Изменения в лабораторных показателях характеризуются умеренным лейкоцитозом без палочкоядерного сдвига, ускорением СОЭ, лимфопенией, повышением активности тканевых ферментов аланиновой и аспарагиновой трансаминазы, креатинфосфокиназы.

Наиболее **ранним признаком развития ЗНС** у больных шизофренией и шизоаффективным психозом, важным для диагностики осложнения, является появление экстрапирамидной симптоматики с одновременным обострением психоза и развитием кататонических расстройств. В связи с этим некоторые исследователи рассматривают ЗНС как вариант тяжелых нейролептических осложнений, протекающих с обострением психопатологической симптоматики, свойственной изначально шизофрении и шизоаффективному психозу.

Выделяют легкий, средней тяжести и тяжелый (злокачественный) варианты течения ЗНС.

Для легкого варианта течения ЗНС характерны следующие признаки: подъем температуры до субфебрильных цифр, умеренные соматовегетативные нарушения (тахикардия до 100 уд. в мин., колебание артериального давления в пределах 150/90-110/70 мм рт.ст.), и сдвиги в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 18-30 мм в час, нормальное или несколько пониженное количество лимфоцитов от 15 до 19%). Отсутствуют нарушения гомеостаза и гемодинамические сдвиги. Психопатологическая картина определяется аффективно-бредовым или онейроидно-кататоническими расстройствами.

Для течения ЗНС средней тяжести характерно повышение температуры тела до фебрильных цифр (38°-39°С), выраженные соматовегетативные нарушения (одышка с тахикардией до 120 уд. в мин.), существенные сдвиги в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 35-50 мм в час, лейкоцитоз до 10×10^9 /л, снижение количества лимфоцитов до 10-15%). Отмечаются умеренно выраженная гиповолемия и гипокалиемия, повышение уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы в плазме крови. Психопатологическая картина определяется расстройствами сознания онейроидного и аментивноподобного уровня. Кататоническая симптоматика представлена ступором с негативизмом или оцепенением, с появлением в вечернее время эпизодов возбуждения с импульсивностью, речевыми и двигательными стереотипиями.

При тяжелом течении ЗНС на фоне гипертермии, которая может достигать степени гиперпирексии, происходит усиление соматовегетативных нарушений (тахикардия достигает 120-140 уд. в мин, одышка до 30 дыханий в мин), нарастают водно-электролитные нарушения, усиливаются гемодинамические расстройства, максимальные сдвиги обнаруживаются в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 40-70 мм в час, лейкоцитоз до 12×10^9 /л, понижение количества лимфоцитов до 3-10%, значительное повышение уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинфосфокиназы в плазме крови). Помрачение сознания может достигать аментивного, сопорозного и коматозного уровней. Ступор с оцепенением и негативизмом сменяется нецеленаправленным, ограниченным пределами постели, хаотическим возбуждением или вялым ступором с понижением мышечного тонуса, а в крайне тяжелых случаях - полной обездвиженностью с арефлексией.

Осложнения. В 40 случаев течение ЗНС осложняется пневмонией. Для развития пневмонии при ЗНС имеется ряд предрасполагающих факторов: а) неподвижное положение больных; б) нарушение экскурсии грудной клетки; в) дисфагия; г) снижение иммунитета. В 25% случаев течение ЗНС может осложниться инфекцией мочевыделительной системы (уретритом, циститом, пиелонефритом). Среди других осложнений наблюдаются сердечные аритмии, явления отека легких и мозга, сепсис, тромбогеморрагический синдром.

Крайне неблагоприятным является развитие **генерализованной аллергической реакции с буллезным дерматитом**. Она характеризуется появлением пузырей различной величины в местах, подвергающихся давлению - на пояснично-крестцовой области, пятках и локтях. Пузыри, наполненные серозно-геморрагическим содержимым, быстро лопаются и на их месте образуются пролежни с участком некроза, которые быстро

подвергаются нагноению и могут приводить к развитию сепсиса. Появление буллезного дерматита сопровождается резким ухудшением состояния больных с нарастанием гипертермии. Буллы могут появляться с первых дней развития ЗНС или присоединяться через несколько дней с момента начала его развития, особенно в тех случаях, когда больным продолжает проводиться нейролептическая терапия. Возможность появления такого осложнения при ЗНС составляет 10-15%. Некоторые исследователи рассматривают генерализованную аллергическую реакцию с буллезным дерматитом в качестве самостоятельного осложнения нейролептической терапии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ЗНС основывается на выявлении основных симптомов: центральной гипертермии, кататонической симптоматики с развитием ступора и мышечной ригидности, нарушения сознания, характерных изменений лабораторных показателей.

DSM-IV дает следующие критерии для диагностики ЗНС.

А. Развитие выраженной мышечной ригидности с одновременным повышением температуры тела на фоне нейролептической терапии.

В. Наличие двух или более сопутствующих симптомов: потливость, нарушение глотания, тремор, нарушение мочеиспускания, изменение сознания от бредового до коматозного, мутизм, тахикардия, повышение или нестабильность артериального давления, лейкоцитоз, повышение активности креатинфосфокиназы.

С. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены развитием какого-либо неврологического заболевания (вирусным энцефалитом, сосудистым или объемным поражением ЦНС), а так же приемом других препаратов, которые могут давать сходную с ЗНС симптоматику (фенциклидин, амфетамины, ингибиторы моноаминоксидазы, другие блокаторы дофаминергических структур и др.).

Д. Симптомы группы А и В не должны быть следствием психопатологических состояний, протекающих с кататонической симптоматикой (кататоническая форма шизофрении, аффективные расстройства с кататонической симптоматикой).

Для исключения инфекционных заболеваний - пневмонии, бронхита, цистита, аденовирусной инфекции и др. все больные должны подвергаться тщательному динамическому соматическому, неврологическому, лабораторному и инструментальному обследованию. Для объективизации диагностики, помимо общего и биохимического анализов крови, анализа мочи необходимо проводить рентгенографию грудной клетки, исследования спинномозговой жидкости, осуществлять посев крови на стерильность. Для исключения объемного поражения ЦНС требуется проведение эхоэнцефалографии, магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга.

Дифференциальный диагноз

ЗНС нужно дифференцировать с заболеваниями, протекающими с лихорадкой и схожими клиническими симптомам. На инфекционно-воспалительный характер гипертермии могут указывать специфические воспалительные изменения формулы крови (лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом) изменения на рентгенограмме грудной клетки, положительный тест при посеве крови на стерильность, быстрая нормализация состояния при проведении антибактериальной терапии. Течение инфекционных заболеваний не сопровождается развитием мышечной ригидности и кататонической симптоматики. При объемных поражениях мозга, энцефалитах и менингитах имеет место выраженная очаговая неврологическая симптоматика, а также преобладание общемозговых симптомов (сомнолентности, оглушения, делирия, сопора или комы), а не онейроида и кататонических расстройств. Кроме того, при ЗНС не обнаруживаются изменения в спинномозговой жидкости (за исключением незначительного повышения концентрации белка) и отсутствуют специфические изменения на эхоэнцефалограмме, магнитно-резонансной и компьютерной томограмме головного мозга.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику ЗНС с другими тяжелыми осложнениями психофармакотерапии: серотониновый синдром и

психофармакологический делирий. Наиболее сложной является дифференциальная диагностика ЗНС и гипертоксической (фебрильной) шизофрении, известной в мировой литературе как "летальная кататония".

Для ФШ, так же как и для ЗНС характерен ряд общих симптомов: сочетание тяжелых психопатологических расстройств и помрачения сознания с соматическими нарушениями и гипертермией центрального генеза. Обнаруживаются сходные изменения формулы крови (лейкоцитозом, ускорением СОЭ, лимфопенией), и биохимических показателей (повышением активности трансаминаз и креатинфосфокиназы). Установлено, что фебрильный характер могут приобретать острые приступы в рамках рекуррентной (шизоаффективное расстройство) или приступообразнотекущей шизофрении.

Дифференциальная диагностика ЗНС и ФШ имеет важное практическое значение, так как в последнем случае развитие критического состояния происходит спонтанно, как результат чрезвычайно острого течения шизоаффективного приступа. При ФШ нейролептическая терапия является терапией выбора и назначение нейролептиков, в первую очередь, хлорпромазина рекомендуется рядом исследователей. ЗНС является осложнением нейролептической терапии, при его развитии необходима полная отмена нейролептиков, при этом, чем быстрее они будут отменены и назначена корригирующая терапия, тем благоприятнее прогноз. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствуют четкие критерии позволяющие провести дифференциальную диагностику ЗНС и ФШ. При разграничении этих состояний следует, прежде всего, обращать внимание на связь развития гипертермии и ухудшения психического состояния больных с назначением нейролептиков и появлением экстрапирамидной симптоматики. Течение приступа шизофрении до развития ЗНС в целом не отличается от закономерностей течения неосложненных форм шизоаффективного психоза и приступообразной шизофрении, в то время как при ФШ с первых дней манифестации приступа характерна крайне выраженная острота психопатологических нарушений с появлением онейроидного помрачения сознания и кататонических расстройств (ступора или кататонического возбуждения).

Клинические рекомендации

Лечение больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, осложненных ЗНС, имеет ряд особенностей и существенно отличается от лечения не осложненных форм течения этих психических заболеваний, как по интенсивности терапевтического воздействия, так и по характеру проводимых терапевтических мероприятий.

Лечение начинается с **отмены нейролептиков** и назначения инфузионной терапии, направленной на коррекцию параметров гомеостаза и в первую очередь водно-электролитного баланса. Больные с диагнозом ЗНС должны немедленно переводиться в специализированные отделения психореанимации и интенсивной терапии, организованные в рамках психиатрических стационаров. Лечение проводится по принципам интенсивной терапии с круглосуточными капельными инфузиями в центральную и периферическую вену плазмозамещающих коллоидных и кристаллоидных растворов под контролем лабораторных показателей (гематокрита, водно-электролитного, кислотно-щелочного и биохимического состава крови) центрального венозного давления и диуреза.

Инфузионная терапия проводится в определенной последовательности. Одной из основных задач терапии является борьба с дегидратацией и детоксикация. Лечение начинается с восполнения объема циркулирующей крови, улучшения ее реологических свойств и восстановления электролитного баланса с назначением плазмозамещающих растворов (декстран, реамберин), солевых растворов (хлосоля, трисоля, изотонического раствора, раствора хлорида калия, сульфата магния), 5% раствора глюкозы. Для коррекции кислотно-щелочного состояния крови и борьбы с метаболическим ацидозом назначаются – дисоль 1000 мл или 150-200 мл 5 % бикарбоната натрия. В процессе инфузионной терапии строго учитывается объем введенной жидкости и выделенной мочи.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика тяжелых осложнений психофармакотерапии

Симптомы	ЗНС	Серотониновый синдром	Фебрильная шизофрения	Психофармакологический делирий
Гипертермия	колебания от 37,5 до 42,5 °С	колебания от 37,5° до 42,5 °С	колебания от 37,5 до 42,5 °С	+/- (не характерна)
Миоклонус	-	+	-	-
Мышечная ригидность	+	+/-	+/-	-
Гипергидроз	+	+	+	-
Делириозная симптоматика	-	+/-	-	+
Гипомания	-	+	-	-
Кататонический ступор	+	-	+/-	-
Мутизм	+	-	+/-	-
Иллюзорно-бредовая или фантастическая дереализация и деперсонализация, онейроидное помрачение сознания	+	-	+	-
Гиперрефлексия	+	+	-	-
Расширенные зрачки	-	-	-	+
Тахикардия	+	+/-	+	+
Цианоз	-	-	-	-
Тремор	+	+		-
Задержка мочи	+	-	+	+
Гипертензия	Колебания АД	+/-	Колебания АД	- /+
Лабораторные данные	Повышение креатинин-фосфокиназы и трансаминаз в крови, умеренный лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ, миоглобинурия	Отсутствие специфических нарушений	Повышение креатинин-фосфокиназы и трансаминаз, умеренный лейкоцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ	Отсутствие специфических нарушений

С целью поддержания функции сердечно-сосудистой системы назначают кордиамин 1-2 мл 25% раствора или сульфокамфокаин 2 мл в/м или в/в, строфантин 0,5 мл 0,05% раствора или коргликон 1мл 0,06% раствора в\в медленно. При появлении симптомов, свидетельствующих об **отёке мозга** (сильной головной боли, тошноты, рвоты, менингеальных знаков, расстройств глазодвигательной иннервации, прежде всего смены мидриаза миозом в сочетании с вялой реакцией зрачков на свет, вестибулярных нарушений с нистагмом, судорожных припадков) назначаются диуретики (фуросемид 2-4 мл 10% раствора внутримышечно, маннитол внутривенно 100-200 мл 10-15% раствора в течение 20-30 мин), гипертонические растворы глюкозы, глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон).

В качестве немедикаментозной детоксикации и иммунокоррекции эффективным является применение **плазмафереза и гемосорбции** (*категория доказательности С1*).

Купирование психомоторного возбуждения при ЗНС проводится без назначения нейролептических препаратов. Для борьбы с психомоторным возбуждением с целью седации и восстановления сна эффективным и в то же время безопасным является назначение транквилизаторов - диазепама в дозе до 30 мг/сут, феназепама 3-5 мг в сутки, мидазолама 10-15 мг в сутки или анестетиков гексобарбитала до 1 г/сут.и пропофола в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела в/в (*категория доказательности С2*).

Одним из эффективных способов лечения ЗНС является ЭСТ (*категория доказательности С2*). Применение ЭСТ на начальных этапах развития ЗНС позволяет в короткие сроки добиться улучшения состояния больных с редукцией гипертермии, кататонической симптоматики и прояснением сознания. ЭСТ проводится после коррекции основных параметров гомеостаза и гемодинамики, при условии, что психический статус больного определяется кататоническим ступором и онейродным расстройством сознания. Она не эффективна у больных с аментивным расстройством сознания, оглушением сопором и комой.

Антипаркинсонические корректоры тригексифенидил, биперидин не эффективны при ЗНС.

В качестве патогенетической терапии предлагается назначение специфического агониста дофаминовых рецепторов **бромкриптина** в дозе от 7,5 до 15 мг в сутки, однако убедительных данных по его эффективности не представлено (*категория доказательности F*). Также рекомендуется использование миорелаксанта **дантролена** в дозе от 60 до 80 мг в сутки. Однако по результатам метанализа включавшего 271 клинический случай убедительных данных об эффективности дантролена не получено. По мнению некоторых исследователей дантролен может использоваться при выраженной мышечной ригидности и высокой гипертермией и истинном гиперметаболическом синдроме (*категория доказательности С3*). В оказании помощи больным с ЗНС наряду с основными терапевтическими мероприятиями, направленными на поддержание функции жизненно важных органов и систем, большая роль должна отводиться уходу. Полноценный уход за больными включает ряд мероприятий полноценное питание, выполнение лечебных назначений, наблюдение за больным, предупреждение возможных осложнений и в первую очередь трофических расстройств. При оказании экстренной помощи больным, находящимся в возбужденном состоянии, необходима мягкая фиксация, исключающая самоповреждение и дающая возможность проведения интенсивной терапии в полном объеме. В ряде случаев для проведения длительной интенсивной терапии применяется методика катетеризации подключичной вены, требующая особого ухода. Превентивные меры по предупреждению пневмонии включает в себя назначение антибиотиков широкого спектра действия и бронхолитиков, частую смену положения тела, вибрационный и баночный массаж. Важным аспектом профилактики гнойно-септических и трофических осложнений является своевременная катетеризация мочевого пузыря, что снижает возможность образование трофических поражений кожи (пролежней).

Полноценное питание является важной задачей в ведении больных с ЗНС. Цель **парентерального питания** является обеспечение потребностей организма в белке и углеводах, которые являются источником энергии и без которых невозможны пластические процессы. В качестве энергетически ценных углеводов используются концентрированные 10-20% растворы глюкозы и 20% декстрозы, аминокислотные смеси и жировые эмульсии — аminosол, аминостерил, липофундин. Сохранение функциональных возможностей желудочно-кишечного тракта предопределяет проведение наряду с парентеральным, более физиологичного энтерального питания высококалорийными смесями через зонд. Как показывает опыт, жизнь больных с критическими состояниями в психиатрии в значительной степени зависит от адекватности терапии и правильности ухода.

Ошибки и необоснованные назначения

- усиление кататонических расстройств с развитием ступора при ЗНС расценивается как спонтанное обострение шизофрении, что приводит к интенсификации нейролептической терапии и ухудшению состояния больных;
- несвоевременная отмена нейролептиков;
- недостаточно адекватная инфузионная терапия;
- отказ от своевременного проведения ЭСТ

Оценка эффективности лечения

Критериями эффективности лечения являются положительная динамика лабораторных показателей с восстановлением основных параметров гомеостаза и гемодинамики, снижение гипертермии, редукция кататонической симптоматики и прояснение сознания.

Прогноз. Прогноз течения ЗНС зависит от того, насколько быстро отменялась нейролептическая терапия и назначалась интенсивная инфузионная терапия, корригирующая гомеостаз. При своевременной отмене нейролептиков, адекватности проведения инфузионной терапии, дифференцированного применения методов эфферентной терапии и ЭСТ удается в течение первых 3-7 дней добиться терапевтического эффекта у большинства больных и купировать симптомы ЗНС. Летальность при ЗНС составляет по данным различных публикаций от 8 до 23%.

Профилактика. После купирования ЗНС у большинства больных сохраняются продуктивные психопатологические расстройства в виде бреда, галлюцинаций и психических автоматизмов, требующих назначения антипсихотической терапии. При этом возобновление нейролептической терапии связано с высоким риском рецидива осложнения (до 30% случаев). Наиболее безопасным является назначение клозапина. Препарат может назначаться после полной нормализации соматического состояния больных и лабораторных показателей и, в первую очередь, формулы крови с понижением СОЭ и повышением числа лимфоцитов до нормы (*категория доказательности С3*). В качестве альтернативы можно рассмотреть вопрос о проведении ЭСТ.

В последующих обострениях у больных шизофренией или шизоаффективным психозом антипсихотическая терапия должна проводиться с осторожностью с учетом возможного рецидива ЗНС. Описание клинических случаев показывает, что антипсихотики могут назначаться повторно после перенесенного ЗНС (*категория доказательности С3*). Учитывая то, что ЗНС наиболее часто развивается на фоне терапии традиционными нейролептиками в выборе терапии предпочтение должно отдаваться атипичным антипсихотикам, обладающих минимально выраженной экстрапирамидной активностью.

Дифференцированная терапия фебрильных приступов шизофрении (ФС, ЗНС)

	Дофебрильный период	Фебрильный период	Постфебрильный период
Клинические проявления	Симптоматика острого приступа аффективно-бредовой или галлюцинаторно-бредовой структуры. При ФС наличие выраженных кататонических расстройств с первых дней приступа.	Кататонический ступор с негативизмом и повышением мышечного тонуса, кататоническое возбуждение со стереотипиями. Расстройства сознания – онейроид, сменяющейся по мере утяжеления состояния аменцией, сопором и комой. При ЗНС экстрапирамидная симптоматика	Аффективно-бредовые, галлюцинаторно-бредовые и аффективные расстройства. Экстрапирамидная симптоматика при ЗНС
Терапия	Антипсихотики ЭСТ	А) При онейроидно-кататонических расстройствах -инфузионная терапия, транквилизаторы, ЭСТ, плазмаферез или гемосорбция. В) При аменции сопоре и коме - интенсивная терапия, направленная на поддержание гомеостаза и функцию жизненно важных органов и систем организма.	А). При аффективно-бредовых и галлюцинаторно-бредовых синдромах : клозапин или другие атипичные антипсихотики, ЭСТ. В). При аффективных расстройствах: антидепрессанты и нормотимики.

Серотониновый синдром

Серотониновый синдром является редким, но крайне опасным осложнением психофармакотерапии, протекающим с тяжелыми психическими, неврологическими и соматическими расстройствами.

Эпидемиология. Эпидемиологических исследований по выявлению частоты развития серотонинового синдрома не проводилось. Большинство работ, касающихся данного осложнения представляю собой описание отдельных случаев. Тяжелое злокачественное течение серотонинового синдрома наблюдается крайне редко (описаны отдельные случаи при сочетании с ингибиторами МАО). Вместе с тем, характерные гастроэнтерологические и неврологические расстройства достаточно часто встречаются при сочетанной терапии серотонинергическими антидепрессантами, а в комбинации с ингибиторами МАО по некоторым данным, почти у половины больных.

Этиология и патогенез. Развитие серотонинового синдрома обусловлено гиперстимуляцией как центральных, так и периферических серотониновых рецепторов. Осложнение возникает при лечении серотонинергическими антидепрессантами и кломипрамином, при сочетании нескольких антидепрессантов между собой или с ингибиторами МАО обратимого и необратимого действия, с L-триптофаном, и некоторыми другими препаратами, обладающими серотонинергической активностью.

Клинические проявления и симптомы. Начальные проявления серотонинового синдрома затрагивают, главным образом, желудочно-кишечную и нервную системы организма. Появляются жалобы больных на бурление, колики в животе, метеоризм, жидкий стул, тошноту, реже рвоту и другие диспептические явления. Неврологические симптомы включают экстрапирамидную симптоматику (тремор, дизартрию, акатизию, мышечный гипертонус). Отмечается гиперрефлексия и миоклонические подергивания, которые обычно начинаются в ступнях и распространяются по всему телу. Может наблюдаться атаксия, нарушение координирующих проб. Хотя серотонинергические антидепрессанты практически не оказывают влияния на сердечно-сосудистую систему и

даже способны замедлять сердечный ритм, при развитии серотонинового синдрома часто наблюдается тахикардия и повышение артериального давления.

При утяжелении состояния у многих больных развивается маниакальноподобное состояние со скачкой идей, ускоренной смазанной речью, нарушением сна, гиперактивностью, а иногда со спутанностью и дезориентировкой. Финальная стадия состояния очень похожа на картину ЗНС: резко повышается температура тела, появляется профузный пот, маскообразность, сальность лица. Смерть наступает от острых сердечно-сосудистых нарушений. Такое злокачественное течение наблюдается крайне редко.

Диагностические критерии серотонинового синдрома

А. Сведения о включении в схему лечения серотонинергического препарата или увеличение дозировки уже принимаемого серотонинергического препарата. Должно присутствовать не менее 3 из перечисленных ниже симптомов:

- ажитация;
 - изменение психического статуса (спутанность, гипомания);
 - миоклонус;
 - гиперрефлексия;
 - гипергидроз;
 - тремор;
 - диарея;
 - нарушения координации;
- Повышение температуры тела.

Б. Должны быть исключены инфекционные заболевания, метаболические нарушения, наркомания или синдром отмены.

В. Должно быть известно, что к моменту развития осложнения не назначались антипсихотические препараты или не производилось увеличение дозировок уже принимаемых нейролептиков.

Клинические рекомендации

При серотониновом синдроме необходимо немедленное прекращение приема антидепрессантов. Рекомендуется назначение антагонистов серотониновых рецепторов - ципрогептадина в дозе 8- 30мг в сутки (*категория доказательности C2*). Рекомендуется также назначение хлорпромазина 50-100 мг в сутки (*категория доказательности C2*). Для снижения мышечной ригидности и купирования судорог рекомендуют назначение бензодиазепинов - диазепам 10-20 мг в в сутки, лоразепам 2-4 мг в сутки. Поддерживающие меры включают борьбу с гипертермией и дисфункцией вегетативной нервной системы. С этой целью может применяться метамизол (анальгин) 1-2 мл 50% раствора в/м в сочетании с хлорпромазином 2 мл 2,5% раствора или дипразином 2 мл 2,5% раствора. Указанные препараты входят в состав литической смеси. В тяжелых случаях проводится интенсивная терапия, направленная на коррекцию основных параметров гомеостаза и поддержание функции жизненно важных органов. Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея) могут быть устранены назначением домперидона 30 - 60 мг в сутки являющегося блокатором периферических дофаминовых и серотониновых рецепторов.

Прогноз. Умеренно выраженные побочные эффекты, связанные с активацией периферических серотониновых рецепторов, зависят от дозировки и как правило исчезают после снижения дозы антидепрессантов. После отмены антидепрессантов обычно в течение 24 часов удается добиться улучшения состояния больных.

Профилактика "серотонинового синдрома" заключается в соблюдении определенных правил при назначении серотонинергических антидепрессантов:

- 1) соблюдение рекомендуемых дозировок и режима приема антидепрессантов;

2) недопустимость сочетания серотонинергических антидепрессантов друг с другом, а также с кломипрамином, необратимыми и обратимыми ингибиторами МАО, L-триптофаном, декстраметафаном и другими серотонинергическими препаратами;

3) назначение серотонинергических антидепрессантов возможно через 2 недели после отмены ингибиторов МАО необратимого действия и через 24 часа после отмены ингибиторов МАО обратимого действия;

4) лечение ингибиторами МАО можно начинать через 2 недели после отмены серотонинергических антидепрессантов и через 5 недель после отмены флуоксетина;

5) после лечения флуоксетином назначать другой серотонинергический антидепрессант можно не менее чем через две недели (этот период может быть увеличен у больных пожилого возраста).

Психофармакологический делирий

Эпидемиология. Развитие делириозных состояний у психически больных в процессе психофармакотерапии отмечалось с самого начала применения психотропных препаратов по мере их широкого внедрения в психиатрическую практику. В конце 50х начале 60х годов были описаны делириозные расстройства при лечении резерпином, хлорпромазином и трициклическим антидепрессантом мелипрамином. Оценить по литературным данным частоту возникновения делириозных расстройств в процессе проведения психофармакотерапии у больных с различной формой психической патологии довольно трудно, так как большая часть публикаций представляет собой описание отдельных случаев. По данным ряда исследований развитие делириозных состояний наблюдалось в 1,1 - 3,8% при лечении хлорпромазином и его сочетании с тригексифенидилом. При этом отмечалось, что частота осложнения резко возростала как в инволюционном старческом возрасте, так и в детском подростковом возрастах. Отмечены случаи развития делириозных состояний на фоне лечения высокими дозами бензодиазепинов.

Этиология и патогенез. Известно, что холинолитики обладают психомиметическим эффектом и способны провоцировать развитие делирия. Развитие делириозной симптоматики в процессе психофармакотерапии наблюдается при применении нейролептиков и антидепрессантов с выраженным холинолитическим эффектом, как правило, при применении высоких доз препаратов и в случаях их передозировки. У больных с церебральной органической недостаточностью, сосудистой патологией и у лиц пожилого и старческого возраста делириозные расстройства могут возникать и при назначении лекарственных средств даже в дозировках не превышающих средние терапевтические значения. При сочетании антидепрессантов с нейролептиками и антипаркинсоническими корректорами происходит взаимное потенцирование действия препаратов и усиление их центральных и периферических холинолитических эффектов. В связи с этим риск развития психофармакологического делирия увеличивается.

Клинические проявления и симптомы. Клинические проявления осложнения зависят от характера проводимой психофармакотерапии. При психофармакологическом делирии, вызванном приемом нейролептиков появляется экстрапирамидная симптоматика - мышечная скованность, гипокинезия, тремор и акатизия. На этом фоне появляется двигательное беспокойство, нарушается сон, и присоединяются вегетативные нарушения — тахикардия, нестабильность артериального давления, сухость слизистых с расширением зрачка, гипергидроз, расстройства мочеиспускания и аккомодации. Затем развивается спутанность сознания с наплывом зрительных и слуховых галлюцинаций, сопровождающиеся страхом, тревогой, растерянностью и психомоторным возбуждением. Как правило делириозные расстройства усиливаются в вечернее и ночное время. После

купирования делирия отмечается неполная амнезия болезненных переживаний острого периода.

Одним из наиболее тяжелых форм психофармакологического делирия является так называемый «**тимонейролептический синдром**». Осложнение возникает у психически больных пожилого возраста при лечении нейролептиками производными фенотиазина в сочетании с трициклическими антидепрессантами.

Состояние характеризуется развитием спутанность сознания с дезориентировки в месте и времени, появлением тревоги, психомоторного возбуждения с суетливостью, отрывочными зрительными и слуховыми галлюцинациями. Имеет место выраженная тахикардия до 110 -120 уд в мин., нестабильность артериального давления с развитием коллапсов, задержка мочи и стула, рвота, нарушение глотания, акроцианоз. Течения осложнения принимает затяжной характер, несмотря на отмену психофармакотерапии. Имеются указания на возможность развития летального исхода.

Клинические рекомендации

Лечение психофармакологического делирия заключается в полной отмене антидепрессантов, нейролептиков и антипаркинсонических корректоров. Снижение дозы препаратов оказывается неэффективным. Внутривенно капельно назначаются 5-10% раствор глюкозы 400-800 мл, физиологический раствор, реамберин 400 мл. В схему терапии включаются ноотропы (пирацетам 2,5-8 г в/в капельно), витамины; 5% раствор аскорбиновой кислоты 5-10 мл в/в, 1% раствор никотиновой кислоты по 2 мл 2 раза в сутки в/в или в/м, 6% раствор тиамин по 5-6 мл в/м 3-4 раза в сутки, 5% раствор пиридоксина по 4-5 мл в/м 2 раза в сутки, 0,02% раствор цианокобаламина по 1-2 мл в/м. При патологии печени в схему лечения включают гепатопротекторы: адеметионин 800 мг в/в, фосфолипиды 5,0 мл (250 мг) в/в, метадоксил 300-900 мг в/м, в/в.

Периферические холинолитические эффекты и связанные с ними расстройства мочеиспускания и задержка стула купируются назначением антихолинэстеразных препаратов - прозерина в дозе - 0,5-1 мл 0,05% раствора подкожно или в/м или дистигмина бромид 0,5 мл в/м. Центральные холинолитические эффекты купируются назначением 2 мл 0,2% раствора физостигмина или 0,5-1 мл 1% раствора галантамина подкожно.

При падении артериального давления и коллапсе назначаются внутривенно капельно 400 -800 мл высокомолекулярного декстрана, кордиамин 1-2 мл 25% раствора или сульфокамфокаина 2 мл 10% раствора в/м или в/в, сердечные гликозиды - строфантин 0,5 мл 0,05% раствора или коргликон 1мл 0,06% раствора в\в медленно. Для борьбы с отеком мозга используют синтетические глюкокортикоиды - преднизолон в дозе от 30 до150 мг в/м или в/в или дексаметазон 4-20 мг в сутки в/м или в/в.

Трициклические антидепрессанты в 2-10 раз потенцируют прессорный эффект парентерально введенных симпатомиметиков прямого действия - норадреналина, адреналина, мезатона - и могут вызвать гипертонический криз, сопровождающийся потливостью, сильной головной болью. Поэтому применять симпатомиметики для повышения артериального давления при делирии связанным с приемом трициклических антидепрессантов не рекомендуется.

Прогноз. Психофармакологический делирий при своевременной отмене препаратов и проведения адекватной терапии, как правило, разрешается без последствий. В ряде случаев после купирования делирия отмечается астенизация, проявления психоорганического синдрома с явлениями вегето-сосудистой неустойчивости.

Профилактика психофармакологического делирия заключается в учете факторов, предрасполагающих к его развитию (органическая и сосудистая патология головного мозга, пожилой возраст, совместное назначение препаратов, обладающих центральной и периферической холинолитической активностью). При лечении больных с церебральной органической недостаточностью, лиц пожилого и старческого возраста следует избегать

назначения антидепрессантов с выраженным холинолитическим действием и высоких доз бензодиазепинов с учетом их делириогенной активности.

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Инфузионная терапия занимает ведущее место в лечении критических состояний у больных с различной формой психической патологии (фебрильная шизофрения, тяжелые осложнения психофармакотерапии, алкогольные психозы, отравления психотропными средствами). В связи с наличием при критических состояниях нарушения сознания, расстройств водно-электролитного баланса и микроциркуляции с ухудшением всасываемости препаратов из желудочно-кишечного тракта, возникает необходимость внутривенного введения большинства лекарственных средств, плазмозамещающих растворов и препаратов для парентерального питания. Преимущества внутривенного введения препаратов заключаются в быстроте действия, точности дозировки, исключается барьерная функция печени, создается возможность введения большого количества жидкости непосредственно в кровяное русло больного.

Основными целями инфузионной терапии являются:

- 1) восстановление объема циркулирующей крови и коррекция водно-электролитных нарушений;
- 2) восстановление микроциркуляции;
- 3) дезинтоксикация;
- 4) коррекция кислотно-щелочного состояния крови;
- 5) коррекция нарушений гемокоагуляции;
- 6) устранение отека мозга и легких;
- 7) парентеральное питание.

Поведение многих методов интенсивной инфузионной терапии требует катетеризации магистральных вен из-за недоступности периферических вен у большинства больных. Это дает возможность измерять центральное венозное давление (ЦВД), кроме того, при длительном введении препаратов уменьшается вероятность повреждения интимных сосудов.

Инфузионная терапия проводится в определенной последовательности. Одной из основных задач является **восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) и восстановление электролитного баланса**. С этой целью назначаются плазмозамещающие растворы (высоко- и среднемoleкулярные декстраны), солевые растворы (хлосол, трисол, изотонический раствор, раствор хлорид калия, сульфат магния), 5% раствор глюкозы. Выбор плазмозамещающего раствора зависит от тяжести состояния больного. Высокомoleкулярный декстран (полиглюкин) назначается при тенденции к снижению артериального давления для восполнения ОЦК, а среднемoleкулярный (реополиглюкин) улучшает реологические свойства крови, восстанавливает капиллярный кровоток и улучшает микроциркуляцию. Эти растворы обладают и дезинтоксикационными свойствами, однако, к их применению имеются определенные противопоказания: тромбоцитопения, заболевания почек с анурией (диурез меньше 60 мл/ час), сердечная недостаточность и другие противопоказания для переливания больших количеств жидкости.

С целью дезинтоксикации может применяться реамберин, который также оказывает антигипоксический эффект. Препарат назначается в дозе 400-800 мл в/в капельно со скоростью 90 капель в мин.

Учитывая, что при критических состояниях наблюдается снижение альбуминовой фракции плазмы крови, большинству больных необходимы инфузии растворов альбумина различной концентрации, обладающих объемозамещающим действием и восстанавливающих коллоидно-осмотическое состояние плазмы крови. Кроме того, альбумин является резервным белком и универсальным средством транспорта ферментов, гормонов, лекарственных средств и оказывает антитоксическое действие за счет связывания токсических продуктов.

Для **коррекции кислотно-щелочного состояния крови** и борьбы с метаболическим ацидозом помимо вышеперечисленных растворов назначаются – дисоль (сбалансированный раствор хлорида натрия – 6 частей, гидрокарбонат натрия – 4 части в 1 мл апиrogenной воды) или 150-200 мл 5 % бикарбоната натрия.

В процессе инфузионной терапии строго учитывается объем введенной жидкости и выделенной мочи (с поправкой на потоотделение и испарение с поверхности легких, особенно выраженное при одышке). Регидратацию проводят с учетом суточной потребности человека в жидкости (2500-2800 мл), степени обезвоженности, диуреза и способности больного пить. Количество вводимой жидкости должно быть равно суточному диурезу + 400 мл (потеря при дыхании + 400 мл на каждый градус температуры тела выше 37 С.

Расчет дефицита жидкости может производиться по общепринятой формуле :

$D=(1-40/H)\times 0,2P$, где Д - дефицит жидкости в литрах, Н - показатель гематокрита, Р - масса тела больного.

В оценке степени дефицита жидкости и выборе объема инфузий необходимо ориентироваться и на клинические признаки дегидратации: олигоурию, снижение центрального венозного давления, сухость языка и слизистых оболочек, снижение тургора кожи. Средний суточный объем вводимых растворов обычно колеблется от 2,5 до 5 литров.

При **гипергидратации**, сопровождающейся переполнением шейных и периферических вен, выраженной сердечной недостаточности, симптомами отека легких, проводится **дегидратация** с назначением диуретиков (фуросемида), концентрированных 10-20% растворов глюкозы 500-1000 мл +1 ЕД инсулина на каждые 4 г сухой глюкозы, 3% раствора хлорида калия 50-100 мл, панангина, альбумина. При появлении симптомов, свидетельствующих об **отеке мозга** (головной боли, тошноты, рвоты, менингеальных знаков, расстройств глазодвигательной иннервации, прежде всего смена мидриаза миозом в сочетании с вялой реакцией зрачков на свет, вестибулярных нарушений с нистагмом, судорожных припадков), назначаются диуретики- фуросемид 2-4 мл 15% внутримышечно, маннитол внутривенно 100-200 мл 10-20% раствора в течение 20-30 мин., гипертонические растворы глюкозы, глюкокортикоиды -преднизолон от 30 до150 мг в сутки, дексаметазон 4-20 мг в сутки в/м или в/в. Нарушения артериального давления у больных с критическими состояниями проявляются как его повышением, так и падением. Повышение артериального давления, возникающее в первые дни заболевания за счет гиперсимпатикотонии, обычно носит умеренный характер и не требует специальной терапии. **При падении артериального давления**, в случае недостаточного эффекта от проводимой инфузионной терапии, возможно применение симпатомиметиков — фенилэфрина (мезатона) 1-2 мл 1% раствора подкожно или в/м или допамина - хлорид 2-5 мл 4% раствора в/в капельно, сердечных гликозидов - строфантина 0,25-0,5 мл 0,05% или коргликона 1-2 мл 0,06% раствора, аналептиков- кордиамина 1-2 мл 25% раствора или сульфокамфокаина 2 мл 10% раствора в/м или в/в). Одной из задач терапии является коррекция **нарушений гемокоагуляции**. При выраженной гиповолемии практически всегда имеет место гиперкоагуляция. Поэтому после устранения явлений дегидратации и восстановления реологических свойств крови необходимость введения дополнительных препаратов у большинства больных отпадает. При выраженной гиперкоагуляции показано применение

гепарина в дозе 25000-30000 ЕД и дипиридамола (курантила) 1-2 мл 0,5% раствора в/м или в/в медленно. Гепарин вводится под контролем времени свертываемости крови.

Парентеральное питание является одной из составных частей инфузионной терапии, и занимает важное место в терапии критических состояний. Цель парентерального питания является обеспечение потребностей организма в белке аминокислотах и углеводах, которые являются источником энергии и без которых невозможны пластические процессы. Используются аминокислотные смеси, участвующие в синтезе белка (аминостерил, аminosол, гепасол), жировые эмульсии (липофундин), растворы альбумина. В качестве энергетически ценных углеводов применяют концентрированные 10-20% растворы глюкозы и 20% декстрозы.

Оценка эффективности лечения

Эффективность проводимого лечения оценивается на основании положительной динамики клинических показателей и лабораторных тестов. Об адекватности и эффективности терапевтических мероприятий свидетельствует редукция тахикардии, исчезновение цианоза, нормализация артериального давления, тургора кожи, влажности слизистых и кожи, в первую очередь языка и подмышечных впадин, исчезновение налета на языке и корочек на губах, увеличение диуреза, нормализация удельного веса мочи с исчезновением белка, восстановление нормальной концентрации мочевины, креатинина, альбуминов и глобулинов плазмы крови, гематокрита. Важным показателем является подъем центрального венозного давления до нормальных цифр - 50-120 мм водного столба (4.9-11.76 кПа). Измерить ЦВД относительно точно можно с помощью капельницы - при опускании ее вниз находится точка, когда прекращается капание, и разница в мм между уровнем жидкости в капельнице и уровнем сердца, является показателем ЦВД.

Безусловно, что проведение комплексной интенсивной инфузионной терапии в условиях специализированных отделений или палат интенсивной терапии, имеющих специальную диагностическую и лечебную аппаратуру, расширяет потенциал метода, создавая возможность проводить более точную диагностику соматовегетативных нарушений и их адекватную коррекцию под постоянным лабораторным контролем. При невозможности перевода больных в специализированные отделения интенсивной терапии проведение инфузионной терапии можно осуществлять в условиях обычного психиатрического отделения, так как имеется возможность контролировать ее эффективность и адекватность с помощью клинических признаков и лабораторных тестов в объеме традиционного обследования.

МЕТОДЫ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В ПСИХИАТРИИ

В настоящее время при лечении критических состояний в психиатрии были изучены два метода эфферентной терапии (от латинского *efferens* – удаление) - **плазмаферез и гемосорбция**. Первый метод основан на удалении вредных веществ вместе с частью плазмы крови больного, второй – на возможности сорбционной фиксации токсических продуктов, циркулирующих в крови, и их последующего удаления.

Патогенетические механизмы терапевтического действия методов эфферентной терапии при критических состояниях обусловлены их детоксикационным и иммунокорректирующим эффектами, приводящими к снижению уровня эндотоксикоза и восстановлению иммунологической реактивности. Как показали проведенные исследования применение методов эфферентной терапии в комплексном лечении больных фебрильной шизофренией и ЗНС, существенно повышает результативность проводимых

интенсивных терапевтических мероприятий и снижает риск развития летального исхода (уровень доказательности С1).

Основными показаниями для применения методов эфферентной терапии являются:

- 1) фебрильные приступы шизофрении;
- 2) острые алкогольные психозы (алкогольный делирий, острая алкогольная энцефалопатия);
- 3) тяжелые осложнения психофармакотерапии (злокачественный нейрорептический синдром, психофармакологический делирий и др.);
- 4) отравления психотропными средствами.

Противопоказаниями для проведения методов эфферентной терапии являются:

- все виды кровотечений;
- нарушения свертывающей системы крови;
- гиповолемия и гипопротейнемия;
- гнойно-септические осложнения;
- острая сердечно-легочная недостаточность;
- необратимые изменения жизненно важных органов;

Обследование больных включает:

- полный клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов;
- биохимический анализ крови
- определение времени свертываемости крови и протромбинового индекса;
- определение группы крови и Резус – принадлежности;
- исследование на антиген гепатита В, сифилис, СПИД.

Методика проведения

Проведению методов эфферентной терапии при критических состояниях должна предшествовать предварительная корреляция параметров гомеостаза - объема и реологических свойств крови, кислотно-щелочного состояния, электролитного баланса, белкового состава крови и гемодинамики. С этой целью в предоперационном периоде проводится инфузионно-трансфузионная терапия с использованием изотонических солевых растворов, растворов глюкозы, декстранов (реополиглюкина и полиглюкина), хлорида калия, альбумина, донорской плазмы.

Плазмаферез. Существуют два основных метода плазмафереза- гравитационный и фильтрационный. Первый осуществляется центрифугированием крови с постоянным или прерывистым ее потоком в специальных аппаратах (фракционаторах крови или центрифугах). Второй метод основан на фильтрации крови в специальных плазмофильтрах, состоящих из полых пористых волокон. При **непрерывном гравитационном плазмаферезе** осуществляется постоянное центрифугирование крови в проточном роторе с одновременным выводом разделенных фракций (эритроцитарной массы и плазмы), возвратом эритроцитарной массы больному и возмещением удаленной плазмы плазмозамещающими растворами. При **дискретном прерывном плазмаферезе** кровь больного собирается в специальные флаконы по 300-500 мл с антикоагулянтом – гепарином или глюцициром (цитратным раствором). Затем с помощью центрифуги (скорость вращения ротора 1800-2500 об./мин) кровь разделяется на две части – плазму и клеточную взвесь (надосадочную жидкость). Более физиологичным является проведение непрерывного плазмафереза, так как при этом удастся избежать волемиических нарушений, связанных с одновременным забором большого количества крови. При любом из методов после удаления плазмы сгущенная клеточная масса крови (эритроцитарная масса)

разводится изотоническим раствором натрия хлорида или иным плазмозаменителем и возвращается больному.

Перед началом процедуры плазмафереза производят катетеризацию локтевых вен. Они, как правило, обеспечивают необходимый поток крови для бесперебойной работы аппарата (в случае проведения аппаратного плазмафереза). В случае, когда нет возможностей пунктировать локтевые вены, катетеризируют бедренные, подключичные или яремные вены. Премедикация проводится по следующей схеме: супрастин 1 мл 2% раствора в/м, атропин 0,5 мл 0,1% раствора в/м, реланиум 10-20 мг в/м (для седации и снятия психомоторного возбуждения), гепарин от 12 тыс. ед. до 15 тыс. ед. в/в (из расчета 200 ед/кг). Стабилизация крови необходима для предотвращения образования тромбов и отложения агрегатов тромбоцитов в экстракорпоральной циркуляции и местах сосудистого доступа. Помимо гепарина с этой целью используют цитратный раствор глюгицир, который поступает в экстракорпоральный контур и смешивается с цельной кровью в соотношении 1:7–1:10. Передозировка гепарина может вызвать кровотечения. Передозировка цитратного раствора приводит к гипокальциемии и связанными с ней реакциями, которые легко купируются введением 20 мл 10% раствора глюконата кальция.

В определении необходимого объема удаляемой плазмы и количества сеансов плазмафереза на курс терапии необходимо ориентироваться на динамику клинических проявлений, соматическое состояние больного и лабораторные показатели (содержание общего белка, белковых фракций, фибриногена, гамма-глобулинов в сыворотке крови). За один сеанс может удаляться от 1/3 до 1/2 объема циркулирующей плазмы (ОЦП). ОЦП взрослого человека со средней массой тела составляет 2,0-2,5л. Его достаточно легко вычислить, зная объем циркулирующей крови (ОЦК), составляющий около 7% от массы тела, и показатель гематокрита (Ht)

$$\text{ОЦП} = \text{ОЦК} - (\text{Ht} \times \text{ОЦК}) / 100,$$

где показатель гематокрита выражен в процентах, а объем циркулирующей крови и плазмы в миллилитрах.

При удалении менее 1000 мл плазмы плазмозамещение может проводиться только кристаллоидными растворами (физиологический раствор и другие солевые растворы). При большем объеме осуществляется комбинация коллоидных и кристаллоидных растворов из расчета 3/4 кристаллоидных 1/4 коллоидных (растворы альбумина, донорская плазма). Следует отметить, что струйное введение значительных количественных объемов жидкости при проведении плазмафереза может приводить к переохлаждению, сопровождающимся ознобом, повышением температуры тела и соответствующими гемодинамическими сдвигами. Профилактика подобных нарушений требует применения ряда мероприятий: создание оптимальной температуры в помещении, подогревание переливаемых растворов, контроль температуры тела больного. Во избежание развития волевических расстройств необходимо следить за соответствием между объемом удаленной плазмы и объемом вводимых плазмозамещающих растворов.

Курс лечения зависит от динамики психосоматического состояния больного и характера изменения лабораторных показателей и может состоять из 1-3 процедур плазмафереза, которые проводятся с интервалами в 2-5 дней.

Экстракорпоральная гемосорбция обычно проводится на неселективных угольных сорбентах «Симплекс-ФАС» и ВНИИТУ-1 и др (гемокарбоперфузия). Перед началом процедуры гемокарбоперфузии катетеризируется одна из периферических вен. Перед катетеризацией больным проводится премедикация с использованием реланиума 10-20 мг (внутримышечно или внутривенно медленно) для седации и снятия психомоторного возбуждения. Для предотвращения тромбообразования в колонках и в экстракорпоральной системе колонки тщательно промываются подогретым физиологическим раствором, а больному внутривенно вводят гепарин (из расчета 400-500 ед на кг веса больного). Предварительно также гепаринизируют сорбент (10 тыс. ед. гепарина в течение 20 мин). Используется венозно-венозный вариант подключения

перфузионной колонки к кровеносной системе больного. Длительность сеанса гемокарбоперфузий составляет от 60 до 90 мин, объем перфузии – от 1.0 до 1,5 ОЦК (3500-6000 мл крови), скорость перфузии – 40-60 мл в мин. Количество гемокарбоперфузий на курс терапии может составлять от 1-х до 3-х сеансов, которые проводятся с интервалами в 1-2 дня.

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проводится на основе анализа динамики клинических проявлений и лабораторных показателей, отражающих состояние гомеостаза и степень выраженности эндотоксикоза. У больных с фебрильными приступами шизофрении положительная динамика психопатологических расстройств сопровождается критической (в течение первых суток) или литической редукцией кататонической симптоматики, прояснением сознания, исчезновением растерянности, психомоторного возбуждения, зрительных галлюцинаций или онейроидных переживаний. Аментивное, онейроидное или делириозное состояние сменяются аффективно-бредовым или аффективным синдромами. Больные начинают вступать в речевой контакт, вставать с постели, передвигаться по отделению, самостоятельно принимать пищу, контролировать физиологические отправления.

Одновременно с улучшением психического состояния положительные изменения наблюдаются и в соматическом статусе. Снижается температуры тела, уменьшается тахикардия, одышка, стабилизируется артериальное давление, улучшается микроциркуляция. Положительная клиническая динамика сопровождается нормализацией лабораторных показателей со снижением СОЭ, лейкоцитарного индекса интоксикации, концентрации в плазме крови токсических веществ среднемoleкулярной массы, тканевых ферментов (аланиновой и аспарагиновой трасаминаз, креатинфосфокиназы), мочевины и креатинина. Положительные сдвиги в иммунологических показателях проявляются снижением в плазме крови концентрации циркулирующих иммунных комплексов, ауто- и антилекарственных антител, восстановлением показателей клеточного иммунитета.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Агонист D2-рецепторов

Бромокриптин

Аналептики

Кордиамин

Сульфокамфокаин

Анальгетики

Метамизол

Анестетики

Гексобарбитал

Пропофол

Антигистаминные средства

Прометазин

Антикоагулянты

Гепарин

Антипсихотики

Галоперидол

Дроперидол

Зуклопентиксол-ацетат

Оланзапин

Тиаприд

Трифлуоперазин

Хлорпромазин

Анксиолитики

Диазепам

Лоразепам

Мидазолам

Феназепам

Бензодиазепины

Диазепам

Мидазолам

Нитразепам

Феназепам

Флунитразепам

Витамины

Аскорбиновая кислота

Никотиновая кислота

Пиридоксин

Тиамин

Цианокобаламин

Гемоконсерванты

Цитрат натрия

Гепатопротекторы

Адеметионин

Метадоксин

Фосфолипиды

Глюкокортикоиды

Дексаметазон

Преднизолон

Диуретики

Маннитол

Фуросемид

Миорелаксанты

Дантролен

Ноотропы

Пирацетам

Парентеральное питание

Аминасол

Аминостерил

Гепасол

Декстроза

Липофундин

Плазмозамещающие и солевые растворы

Дексран

Калия и магния аспарагинат

Калия хлорид

Магния сульфат

Натрия бикарбонат

Натрия гидрокарбонат

Натрия бикарбонат

Натрия гидрокарбонат

Растворы альбумина

Раствор Рингера

Реамбирин
Трисоль
Физиологический раствор
Сердечные гликозиды
Коргликон
Строфантин
Симпатомиметики
Допамина-хлорид
Фенилэпифрин