

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Д.И. Малин, Р.С. Равилов

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии  
Клиническая психиатрическая больница № 1 им Н.А. Алексеева ДЗ г. Москвы*

Известно, что лечение психически больных современными психотропными средствами может осложниться развитием разнообразных побочных эффектов и осложнений, препятствующих терапии. Появление побочных эффектов связано с фармакологической активностью психотропных препаратов, их вмешательством в нейромедиаторные процессы. Блокада нейролептиками дофаминовых D2 рецепторов в подкорковых структурах мозга (черная субстанция, полосатое тело, бугорная, межлимбическая и мезокортикальная области) приводит к развитию экстрапирамидной симптоматики. С аденолитическим действием нейролептиков связано развитие гипотонии и коллаптоидных состояний, а с холинолитической активностью – появление делириозных расстройств и спутанности сознания, нарушений сердечного ритма, расстройств аккомодации и задержки мочеиспускания [1, 2, 6].

На развитие побочных эффектов психофармакотерапии большое влияние оказывает не только характер проводимого лечения, но и такие факторы, как индивидуальная чувствительность и особенности метаболизма, возраст больных, наличие церебральной органической недостаточности, текущие соматические и неврологические заболевания и др. [4].

В клинической психофармакологии принято различать понятие побочный эффект и осложнение. Побочными эффектами называются расстройства, связанные с прямым фармакологическим действием препарата (аденолитическое, антихолинергическое, экстрапирамидное, каталептогенное и др.). Эти нарушения исчезают после снижения дозы, отмены препаратов или назначения корректоров. В отличие от быстро проходящих побочных эффектов, осложнения характеризуются включением новых патогенетических звеньев развития патологического процесса, собственными закономерностями течения [2] и иногда представляют серьезную опасность для жизни больных. Тяжелые осложнения психофармакотерапии включают в себя разнообразные неврологические, соматические и психические расстройства, возни-

кающие в процессе лечения психотропными препаратами, сопровождаются расстройством гомеостаза и функции жизненно важных органов и требуют проведения неотложной терапии в условиях отделения психиатрической реанимации или палат интенсивной терапии [3, 9].

К тяжелым осложнениям нейролептической терапии, требующим дифференцированного применения интенсивных методов лечения, таких, как интенсивная инфузионная терапия, экстракорпоральная гемосорбция и плазмаферез, электросудорожная терапия, относятся в первую очередь злокачественный нейролептический синдром, тяжелый экстрапирамидный нейролептический акинеторигидный синдром и психофармакологический делирий [2, 3, 5, 9].

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), впервые описанный J.Deley и P.Deniker [12], является редким, но крайне опасным осложнением нейролептической терапии, протекающим с развитием центральной гипертермии, мышечным гипертонусом, расстройством сознания и нарушением основных параметров гомеостаза и функции жизненно важных органов.

Частота развития ЗНС по данным различных публикаций составляет от 0,07% до 3,5% от всех больных, госпитализируемых в психиатрический стационар независимо от нозологии, а летальность – от 4,2% до 38% [11, 14, 16].

ЗНС, как правило, развивается при проведении купирующей нейролептической терапии острых психозов у больных шизофренией или шизоаффективным расстройством [5, 9]. Имеются указания на возможность развития осложнения и у больных аффективными психозами [11, 15].

Развитие ЗНС отмечалось при назначении нейролептиков различных химических групп и классов, вне зависимости от их дозировок. Однако чаще – при назначении традиционных нейролептиков с выраженной экстрапирамидной активностью [5, 9, 11, 13, 15–17]. Описаны случаи развития ЗНС и при

лечении атипичными антипсихотиками, такими, как клозапин, рисперидон, оланзапин [10, 17]. Случаи развития ЗНС отмечены после резкого прекращения нейролептической терапии, на фоне так называемого «синдрома отмены» [5].

Факторами риска развития ЗНС является наличие у больных резидуальной церебральной органической недостаточности. Предполагается, что физическое истощение и дегидратация могут приводить к повышению чувствительности к нейролептикам и способствовать развитию ЗНС [5, 17].

Этиология и патогенез ЗНС остаются до настоящего времени полностью не изученными. Большинство исследователей объясняют развитие ЗНС блокадой дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях и гипоталамусе, а не прямым токсическим действием нейролептиков [11, 13, 15]. По данным Б.Д.Цыганкова [9] 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. Возникающие на определенном этапе течения ЗНС нарушения гомеостаза и, в первую очередь, водно-электролитного баланса являются одной из основных причин развития тяжелых нарушений гемодинамики, глубоких расстройств сознания и летального исхода.

Согласно данным литературы, тяжелый нейролептический синдром возникает в процессе лечения традиционными нейролептиками с выраженным общим и избирательным антипсихотическим действием и высокой экстрапирамидной активностью, такими, как галоперидол, фторфеназин (модитен), зуклопентиксол (клопиксол) и их пролонгированные формы – галоперидол-деканоат, модитен-депо, клопиксол-депо. Осложнение может возникать как на ранних, так и на отдаленных этапах лечения. Предрасполагающими факторами является наличие церебральной органической недостаточности, соматически и неврологически отягощенная почва и пожилой возраст [1, 2, 4].

Клиническая картина характеризуется развитием массивной экстрапирамидной симптоматики в виде акинето-ригидного или гиперкинетического-ригидного синдрома с развитием мышечного гипертонуса с гипокинезией, достигающей в ряде случаев до акинезии. Экстрапирамидные нарушения сочетались с задержкой или произвольным мочеиспусканием, нарушением глотания. Отмечались вегетативные проявления в виде гиперсаливации, гипергидроза, зальности лица. В отличие от ЗНС не наблюдалось гипертермии, кататонической симптоматики и помрачения сознания.

Развитие делириозной симптоматики в процессе психофармакотерапии психически больных 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 применении препаратов в среднетерапевтических дозах [2, 4]. 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.

Клиническая картина психофармакологического делирия характеризуется развитием спутанности сознания с дезориентировкой в месте и времени, появлением тревоги, психомоторного возбуждения, зрительных галлюцинаций, а также тахикардии, колебаний артериального давления, расстройств мочеиспускания и аккомодации.

### Критерии диагностики

В основу работы было положено изучение больных, находящихся на лечении в отделении реанимации психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А.Алексеева ДЗ г. Москвы, за трехлетний период времени с 1 января 2010 года по 31 декабря 2012 года.

Диагностика ЗНС осуществлялась в соответствии с критериями DSM-IV и включала в себя следующие симптомы:

А. Развитие генерализованной мышечной ригидности и гипертермии центрального генеза на фоне нейролептической терапии.

В. Наличие двух и более сопутствующих симптомов:

- нарушения сознания с развитием кататонического ступора;
- тахикардия;
- нестабильность артериального давления;
- гипергидроз (повышенное потоотделение в сочетании с бледностью кожных покровов);
- дисфагии (нарушение глотания из-за ригидности шейных и жевательных мышц);
- характерные изменения лабораторных показателей (незначительный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига, лимфопения, повышение активности креатинфосфокиназы и трансаминаз).

Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены развитием неврологической патологии (энцефалит, менингит, сосудистым и объемным заболеванием ЦНС), а также приемом других препаратов, которые могут давать сходную с ЗНС симптоматику (фенциклидин, амфетамины, ингибиторы моноаминоксидазы и др.) Также исключается кататоническая форма шизофрении, в том числе и фебрильная шизофрения, аффективные расстройства с кататонической симптоматикой.

Для исключения острых инфекционно-воспалительных и неврологических заболеваний все больные подвергаются тщательному динамическому соматическому, неврологическому, лабораторному и инструментальному обследованию. С целью объективизации диагностики, помимо общего и биохимического анализов крови, анализа мочи, особенно в спорных случаях, проводится исследование спинномозговой жидкости, осуществляется посев крови на стерильность. Для исключения инфекционных и воспалительных респираторных заболеваний, которые могли бы являться причиной лихорадки, осуществляют рентгенографию грудной клетки.

В отличие от ЗНС при неврологических заболеваниях 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 специфических изменений при М-ЭХО исследовании и на компьютерной томографии головного мозга [5, 9].

Наиболее сложной является дифференциальная диагностика ЗНС и гипертонической (фебрильной) шизофрении, известной в мировой литературе как «летальная кататония».

Для фебрильных приступов шизофрении, так же, как и для ЗНС характерен ряд общих признаков: сочетание тяжелых психопатологических расстройств и помрачения сознания с соматическими нарушениями, гипертермией центрального генеза, нарушениями параметров гомеостаза, изменениями формулы крови (лейкоцитозом, ускорением СОЭ, лимфопенией). Установлено, что фебрильный характер могут приобретать острые приступы в рамках рекуррентной (шизоаффективное расстройство) или приступообразной шизофрении [8, 9].

До настоящего времени отсутствуют четкие критерии, позволяющие провести дифференциальную диагностику ЗНС и фебрильной шизофрении. При разграничении этих состояний, прежде всего, обращалось внимание на связь развития гипертермии и ухудшения психического состояния больных с назначением нейролептиков и появлением экстрапирамидной симптоматики. Течение заболевания до развития ЗНС в целом не отличается от закономерностей течения неосложненных форм шизоаффективного психоза и приступообразной шизофрении. В то же время известно, что для фебрильной шизофрении с первых дней манифестации приступа характерна крайне выраженная острота психопатологических нарушений с появлением онейроидного помрачения сознания и кататонических расстройств (ступора или кататонического возбуждения) [9].

Диагностика тяжелого акинето-ригидного нейролептического синдрома основывалась на следующих критериях:

- мышечная ригидность с тремором и гипокинезией, доходящей до акинезии;
- расстройство глотания и мочеиспускания;
- вегетативные симптомы (тахикардия, нестабильность АД, гиперсаливация и гипергидроз);
- отсутствуют нарушения сознания и гипертермия.

Диагностика психофармакологического делирия основывалась на наличии следующих симптомов:

- спутанность сознания с дезориентировкой в месте и времени;
- зрительные галлюцинации;
- тревога, растерянность, психомоторное возбуждение;
- вегетативные нарушения (тахикардия, неустойчивость артериального давления, коллапсы, сухость слизистых покровов и кожи).

В табл. 1 представлены дифференциально-диагностические критерии тяжелых осложнений нейролептической терапии.

Таблица 1

**Дифференциальная диагностика тяжелых осложнений нейролептической терапии**

Симптомы	ЗНС	Тяжелый экстрапирамидный синдром	Фебрильная шизофрения	Психофармакологический делирий
Гипертермия	колебания от 37,5 до 42,5°C	-	колебания от 37,5 до 42,5 °C	-
Мышечная ригидность	+	+	+/-	-
Делириозная симптоматика (зрительные галлюцинации)	-	-	-	+
Кататонический ступор	+	-	+/-	-
Мутизм	+	-	+/-	-
Иллюзорно-бредовая или фантастическая дереализация и деперсонализация, онейроидное помрачение сознания	+	-	+	-
Изменения лабораторных показателей: повышение активности КФК, ускорение СОЭ, лейкоцитоз, лимфопения	+	-	+	-

### Характеристика больных

За период с 2010 по 2012 годы в отделении реанимации психиатрической клинической больницы №1 им Н.А.Алексеева ДЗ г.Москвы находилось на лечении 792 больных с различной формой психической патологии, нуждающихся в проведении интенсивной терапии. С тяжелыми побочными эффектами, отвечающими представленным критериям диагностики, было 139 больных (17,6% от общего числа больных). Из них с ЗНС – 12 больных (1,5%), с тяжелым нейролептическим синдромом – 98 больных (12,4%) и психофармакологическим делирием – 29 больных (3,7%).

Основные клиничко-демографические характеристики больных с тяжелыми осложнениями нейролептической терапии представлены в табл. 2.

#### Злокачественный нейролептический синдром

За изучаемый период времени с диагнозом ЗНС было пролечено 12 больных. Из них было 8 женщин и 4 мужчин в возрасте от 18 до 70 лет, в среднем –  $42,6 \pm 3,9$  лет. По диагнозу психического заболевания больные распределялись следующим образом: шизофрения параноидная непрерывнотекущая – 3 больных, шизофрения приступообразная – 6 больных и шизоаффективное расстройство – 3 больных. Длительность заболевания составляла от 1 года до 25 лет, в среднем –  $7,6 \pm 1,4$  лет.

Осложнение развивалось на фоне лечения следующими нейролептиками: галоперидол – 1 больной, галоперидол деканоат – 2 больных, галоперидол+хлорпромазин – 2 больных, галоперидол+клозапин+перфеназин – 1 больной, галоперидол+клозапин+зуклопентиксол – 1 больной, зуклопентиксол+клозапин – 1 больной, трифлуоперазин+хлорпромазин+хлорпротиксен – 1 больной, рисперидон – 1 больной, клозапин+рисперидон – 1 больной, оланзапин – 1 больной. Во всех случаях дозы препаратов не превышали средние терапевтические. Как видно из полученных данных, в 7 случаях осложнение возникало на фоне лечения галоперидолом или его сочетании с другими нейролептиками и в трех случаях – на фоне лече-

ния атипичными антипсихотиками: рисперидоном, оланзапином, клозапином. При этом, лишь только в 4-х случаях проводилась монотерапия каким-либо традиционным или атипичным антипсихотиком, а в остальных случаях использовалось назначение двух или более препаратов. Осложнение развилось на фоне приема антипаркинсонических корректоров – тригексифенидила и биперидена. Зависимости развития ЗНС от дозы нейролептиков не отмечено. Дозы препаратов колебались в широком диапазоне – от 150 до 600 единиц хлорпромазинового эквивалента и в целом не превышали среднетерапевтические значения.

#### Тяжелый экстрапирамидный нейролептический синдром

С диагнозом тяжелый экстрапирамидный нейролептический синдром находилось на лечении 98 больных. Из них 48 мужчин и 59 женщин в возрасте от 20 до 65 лет, средний возраст –  $37,5 \pm 2,6$  лет. Длительность заболевания составляла от полугода до 30 лет в среднем –  $9,2 \pm 2,1$  лет. По диагнозу больные распределялись следующим образом: шизофрения параноидная непрерывнотекущая – 14 больных, параноидная с приступообразным течением – 56, шизоаффективное расстройство – 28 больных. Осложнение развивалось на фоне лечения традиционными нейролептиками различных групп – чаще препаратами с высокой экстрапирамидной активностью, которые назначались внутрь или внутримышечно (галоперидол, зуклопентиксол, трифлуоперазин) или нейролептиков пролонгированного действия (галоперидол деканоат, зуклопентиксол деканоат, флуфеназин деканоат). У 69 больных (70,4% случаев) проводилась полинейролепсия с сочетанием двух и более традиционных нейролептиков или одного традиционного нейролептика с атипичными антипсихотиками. Вот один из примеров такого сочетания: хлорпротиксен 15 мг+арипипрозол 30 мг+рисперидон 4 мг. Среднесуточные дозы нейролептиков составляли от 450 до 750 единиц хлорпромазинового эквивалента.

Таблица 2

#### Клиничко-демографические характеристики больных с тяжелыми осложнениями нейролептической терапии

№	Показатель	ЗНС	Тяжелый нейролептический синдром	Психофармакологический делирий
1	Число больных Мужчин Женщин	12 4 8	98 48 50	29 25 4
2	Возраст (лет) (M ±m) лет	От 18 до 70 (42,6±3,9)	От 20 до 65 (37,5±2,6)	От 20 до 58 (38,2±4,1)
3	Длительность заболевания (годы) (M ±m) лет	От 1 до 25 (7,6±1,4)	От 0,5 до 30 (9,2±2,1)	От 1 до 20 (5,6±1,2)
4	Диагноз по МКБ-10: Шизофрения параноидная непрерывнотекущая Шизофрения параноидная с приступообразным течением Шизоаффективное расстройство	3 больных 6 больных 3 больных	14 больных 56 больных 28 больных	16 больных 12 больных 11 больных

### Психофармакологический делирий

С диагнозом психофармакологический делирий было пролечено 29 больных. Из них 25 мужчин и 4 женщины в возрасте от 20 до 58 лет, средний возраст –  $38,2 \pm 4,1$  лет. По диагнозу основного заболевания больные распределялись следующим образом: непрерывнотекущая параноидная шизофрения – 16 больных, приступообразнотекущая параноидная шизофрения – 12 больных и шизоаффективное расстройство – 11 больных. Длительность заболевания составляла от 1 года до 20 лет, в среднем –  $5,6 \pm 1,2$  лет. Осложнение развивалось на фоне лечения традиционными нейролептиками – галоперидолом (у 23 больных) или трифлуоперазином (у 6 больных) в сочетании с трициклическими антидепрессантами – амитриптилином (у 24 больных) или кломипрамином (у 5 больных) и антипаркинсоническими корректорами тригексифенидилом и бипериденем. Во всех случаях дозировки препаратов не превышали средних терапевтических значений. Для нейролептиков они составляли не более 600 единиц хлорпромазинового эквивалента, для трициклических антидепрессантов не более 150 мг в сутки.

### Лечение

Лечение больных с тяжелыми осложнениями нейролептической терапии (ЗНС, тяжелый экстрапиримидный синдром и психофармакологический делирий) строилось на общих принципах интенсивной терапии и имело комплексный характер. При этом исключительно важную роль играли не только адекватные терапевтические мероприятия, но и тщательный уход за больным, круглосуточный мониторинг его состояния. Лечение начиналось с отмены психотропных средств и назначения активной инфузионной терапии, направленной на детоксикацию, коррекцию параметров гомеостаза, в первую очередь водно-электролитного баланса. С этой целью использовались плазмозамещающие полиионные растворы кристаллоидов в сочетании с коллоидными растворами (реамбирин, мафусол). Для обеспечения энергетических потребностей организма вводились концентрированные растворы глюкозы, как правило, в сочетании с растворами аминокислот, а в ряде случаев и с жировыми эмульсиями. В схему терапии включаются ноотропные препараты (ноотропил 2,5–10 г в/в капельно), витамины В1, В6, С.

Для борьбы с гиповолемией, сопровождающейся снижением артериального давления и коллапсами назначались внутривенно капельно растворы декстранов (полиглюкин и реополиглюкин в дозе до 400 мл в сутки), препараты гидроксипропилированного крахмала (хаес-стерила и др.) При достаточном объеме циркулирующей крови и отсутствии признаков кровотечения по показаниям применяются прессорные амины. Препаратом выбора является допамин, который для более точной дозировки вводился через насос-инфузоматор.

В процессе инфузионной терапии проводился обязательный контроль лабораторных показателей (гематокрита, водно-электролитного, кислотно-щелочного и биохимического состава крови), центрального венозного давления и диуреза. Среднесуточный объем вводимой жидкости в зависимости от степени выраженности дегидратации мог колебаться от 2 до 3,5 литров. В процессе инфузионной терапии тщательно учитывается объем введенной жидкости и выделенной мочи (с поправкой на потоотделение и испарение с поверхности легких, особенно выраженное при одышке). Проводимая инфузионная терапия была сбалансированной, с обязательным назначением препаратов сосудистого и нейропротективного действия. При наличии показаний (отеке мозга и легких) проводилась дегидратационная терапия. В случае присоединения осложнений инфекционно-воспалительного характера (цистит, пиелонефрит, пневмония и др.) назначалась антибактериальная терапия.

При динамической кишечной непроходимости, а также при острых, связанных со стрессом, желудочно-кишечных язвах, в схему лечения включались препараты-ингибиторы желудочной секреции, для нормализации моторики и функции желудочно-кишечного тракта назначался метоклопрамид, ферментные препараты и средства, нормализующие кишечную флору.

Для борьбы с психомоторным возбуждением с целью седации и нормализации сна использовали диазепам в дозе до 60 мг/сут, а также барбитураты – гексобарбитал и тиопентал-натрия в дозе до 1 г/сут.

Одним из эффективных способов лечения ЗНС является электросудорожная терапия (ЭСТ). Ее применение в короткие сроки позволяет добиться улучшения состояния больных с редукцией гипертермии, кататонической симптоматики и прояснением сознания [5, 9]. При купировании ЗНС, ЭСТ в комплексе с инфузионной терапией назначалась 6 больным. В остальных случаях ЭСТ не применяли из-за крайне тяжелого соматического состояния и необходимости проведения противошоковой терапии или аппаратного дыхания.

В оказании помощи больным с тяжелыми осложнениями психофармакотерапии, наряду с основными терапевтическими мероприятиями, направленными на поддержание функции жизненно важных органов и систем, большая роль отводилась организации ухода за больными, находящимися в критическом состоянии. Уход включал в себя ряд мероприятий, таких, как полноценное питание, пунктуальное выполнение лечебных назначений, контроль с целью предупреждения развития возможных осложнений, в первую очередь – трофических расстройств и гнойно-септических осложнений.

Неблагоприятным прогностическим признаком при ЗНС является развитие буллезного дерматита, характеризующегося появлением у больных

кожных трофических нарушений по типу пролежней. Сначала на коже в местах, подвергающихся давлению (пояснично-крестцовая область, пятки и локти) возникают пузыри различной величины, наполненные серозно-геморрагическим содержимым. Затем пузыри быстро лопаются и на их месте образуются пролежни с участком некроза, которые быстро подвергаются нагноению с угрозой развития сепсиса. Появление буллезного дерматита сопровождается резким ухудшением состояния больных с нарастанием гипертермии. Буллы могут обнаруживаться с самого начала развития ЗНС или присоединяться через несколько дней после появления гипертермии и кататонической симптоматики, особенно в тех случаях, когда больным продолжала проводиться нейролептическая терапия. Возможность развития такого осложнения по данным литературы составляет от 30 до 50% [7, 9].

Для купирования тяжелого экстрапирамидного акинето-ригидного нейролептического синдрома, наряду с дезинтоксикационной терапией, использовался антипаркинсонический корректор бипериден (акинетон). Препарат назначался внутривенно капельно в дозе 5–10 мг в 400 мл физиологического раствора. В схему терапии также включались препараты нейрометаболического действия и витамины группы В и С.

Периферические холинолитические эффекты и связанные с ними расстройства мочеиспускания купировали назначением антихолинэстеразных препаратов – прозерина в дозе 0,5–1,0 мл 0,05% раствора в/м или дистигмина бромидом 0,5 мл в/м.

Критериями эффективности лечения являлась положительная динамика лабораторных показателей с восстановлением основных параметров гомеостаза и гемодинамики, нормализация температуры тела, редукция кататонической и экстрапирамидной симптоматики со снижением мышечного тонуса и прояснение сознания.

### Результаты терапии

Исход течения ЗНС зависел от того, насколько быстро отменялась нейролептическая терапия и назначалась интенсивная инфузионная терапия, корригирующая гомеостаз. При своевременной отмене нейролептиков и переводе больных в реанимационное отделение удалось в течение первых 3–7 дней добиться терапевтического эффекта у 9 из 12 больных. К сожалению, больные в отделение реанимации поступали не в первые дни развития осложнения и уже имели признаки нарушения гомеостаза, а также тяжелые соматические осложнения. Течение ЗНС у 5 больных (50%) осложнилось пневмонией, у 4 больных (40%) – инфекцией мочевыделительной системы (уретритом, циститом, пиелонеф-

ритом) и у 3 больных (25%) – буллезным дерматитом. Летальный исход не удалось предотвратить у 3 из 12 больных (25% случаев), несмотря на интенсивные терапевтические и реанимационные мероприятия. Он был связан с присоединением тяжелых соматических осложнений на фоне глубоких расстройств гомеостаза и отека мозга.

У 98 больных с тяжелым экстрапирамидным нейролептическим синдромом в ходе проведенного лечения удалось в короткие сроки (3–7 дней) купировать экстрапирамидную симптоматику, добиться снижения мышечной ригидности, восстановить соматические функции и, в первую очередь, глотание и мочеиспускание.

Психофармакологический делирий в ходе проведенного лечения был купирован у всех 29 больных. При этом достаточно быстро (как правило в первые сутки после перевода больных в реанимационное отделение) прояснялось сознание, исчезали зрительные обманы восприятия, редуцировались соматовегетативные нарушения.

### Выводы

1. Тяжелые осложнения нейролептической терапии, возникающие при лечении больных шизофренией, требуют адекватной диагностики и проведения интенсивной терапии, направленной на коррекцию основных параметров гомеостаза и функции жизненно важных органов. Лечение таких больных должно проводиться в условиях специализированных отделений интенсивной терапии или реанимации психиатрических больниц.

2. Наиболее тяжелым осложнением нейролептической терапии является злокачественный нейролептический синдром, при котором летальный исход составил 25% случаев. Осложнение может возникать как при применении традиционных, так и атипичных нейролептиков, вне связи с дозировкой назначаемых препаратов. Однако чаще его развитие наблюдается при применении галоперидола и его сочетании с другими антипсихотиками. Исход злокачественного нейролептического синдрома зависит от ранней диагностики, своевременной отмены нейролептиков и назначения интенсивной терапии, корригирующей гомеостаз. Причиной летального исхода являются присоединившиеся тяжелые соматические осложнения, на фоне нарастающих расстройств гомеостаза и отека мозга.

3. Тяжелые побочные эффекты чаще развиваются при проведении комбинированной терапии с одновременным (необоснованным) назначением нескольких антипсихотиков различных химических групп и классов. Полипрагмазия является одним из факторов риска развития тяжелых побочных эффектов психофармакотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1971. 443 с.
3. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии. М., 1997. 362 с.
4. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств.
5. Малин Д.И., Костицын Н.В. Клиника и терапия эндогенных психозов, осложненных злокачественным нейролептическим синдромом. М.: Спутник, 1996. 166 с.
6. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996. 288 с.
7. Равкин И.Г., Голодец Р.Г., Самтер Н.Ф., Соколова-Левкович А.П. Опасные для жизни осложнения, наблюдающиеся у больных шизофренией при лечении нейролептическими препаратами // Вопросы психофармакологии. М., 1967. С. 47–61.
8. Тиганов А.С. Фебрильная шизофрения: клиника, патогенез, лечение. М.: Медицина, 1982. 128 с.
9. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. М., 1997. 232 с.
10. Anant J., Parameswarant P., Gunatilake S. et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65. P. 464–470.
11. Caroff S.N. The neuroleptic malignant syndrome // J. Clin. Psychiat. 1980. Vol. 41, N 3. P. 79–83.
12. Delay J., Deniker P. Methodes Chimiotherapeutiques en Psychiatrie. Paris : Masson, 1961. 496 p.
13. Delay J., Deniker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes // Handbook of clinical neurology. New York, 1968. Vol. 6. P. 248–266.
14. Keck P.E., Pope H.G., McElroy S.V. Declining frequency of neuroleptic malignant syndrome in a hospital population // Am. J. Psychiatry. 1991. Vol. 148, N 7. P. 880–882.
15. Levenson J.L. The neuroleptic malignant syndrome // Am. J. Psychiatry. 1985. Vol. 142, N 10. P. 1137–1145.
16. Spivak B., Malin D., Kozyrev V. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // Eur. Psychiatry. 2000. Vol. 15. P. 330–333.
17. Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. The neuroleptic malignant syndrome // Am. J. Psychiatry. 2007. Vol. 164, N 6. P. 870–876.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Д.И. Малин, Р.С. Равилов

Статья основана на результатах работы отделения реанимации клинической психиатрической больницы №1 им Н.А. Алексеева ДЗ г. Москвы, касающихся больных шизофренией и шизоаффективным расстройством с тяжелыми осложнениями нейролептической терапии. Представлены критерии диагностики и дифференциальной диагностики злокачественного нейролептического синдрома, тяжелого экстрапирамидного нейролептического синдрома и психофармакологического

ского делирия, факторы риска их развития. Детально описаны клинические проявления тяжелых нейролептических осложнений и основные принципы их терапии, дана оценка результатов лечения.

**Ключевые слова:** злокачественный нейролептический синдром, психофармакологический делирий, шизофрения и шизоаффективное расстройство, нейролептическая терапия, интенсивная терапия, психопатологические и сомато-вегетативные расстройства.

## PREVALENCE, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SEVERE COMPLICATIONS OF NEUROLEPTIC THERAPY

D.I. Malin, R.S. Ravilov

This article is based on the results of the intensive care unit in the Alexeyev Psychiatric Hospital No. 1 in Moscow, specifically, the data concerning treatment of patients with schizophrenia and schizoaffective disorders with severe complications of neuroleptic therapy. The authors provide the criteria for diagnosis and differential diagnosis of malignant neuroleptic syndrome, severe extrapyramidal neuroleptic syndrome and psychopharmacological delirium, and describe the

risk factors for their development. The article contains a detailed description of clinical characteristics of severe neuroleptic complications and basic treatment policies; it also contains the evaluation of treatment results.

**Key words:** malignant neuroleptic syndrome, psychopharmacological delirium, schizophrenia and schizoaffective disorder, neuroleptic therapy, intensive care, psychopathological and somatovegetative disorders.

---

**Малин Дмитрий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: doctormalin@gmail.com

**Равилов Ринат Сергеевич** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации клинической психиатрической больницы №1 им. Н.А. Алексеева ДЗ г. Москвы