

Ю.Л. Журавков, А.А. Королева

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье приведены обобщенные данные о злокачественном нейролептическом синдроме – сравнительно редком, но крайне опасном жизнеугрожающем синдроме, связанным с приемом психотропных препаратов. В связи с широким применением нейролептиков в медицинской практике, знание этого синдрома крайне важно не только для психиатров, но и для врачей общей практики.

Ключевые слова: злокачественный нейролептический синдром, злокачественная гипертермия, допаминовые рецепторы, экстрапирамидные синдромы.

Y.L. Zhuravkov, A.A. Koroleva

THE NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME.

The generalised data about a malignant neuroleptic syndrome - rather rare, but the extremely dangerous acute syndrome, bound to reception of psychotropic preparations are resalted in article. In connection with wide application of neuroleptics in medical practice, knowledge of this syndrome extremely important not only for psychiatrists, but also for doctors of the general practice.

Key words: neuroleptic malignant syndrome, malignant hyperthermia, dopamine receptors, extrapyramidal syndromes.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – это наиболее опасное из возможных экстрапирамидных осложнений нейролептической терапии (нейролептическая акатизия, нейролептический паркинсонизм, острая дистония, поздняя нейролептическая дистония, поздняя дискинезия); частота развития ЗНС, по данным зарубежных публикаций, составляет от 0,02% до 3,23% всех больных, госпитализируемых в стационар, которым назначалась нейролептическая терапия, а смертность при ЗНС (по данным различных авторов) в зависимости от применения тех или иных методов лечения составляет от 2,94 до 38% случаев. Заболевание впервые описано J. Delay и соавт. в 1960 г. у больных, получавших галоперидол [1], хотя похожие наблюдения встречались и ранее – примерно с 1956 г., почти сразу после введения в клиническую практику антипсихотиков [3]. В связи с широким применением нейролептиков в психиатрии, а также учащением их использования в общесоматической медицинской практике, полноценная информация о ЗНС, его клинических проявлениях, методах ранней диагностики и эффективного лечения являются актуальными не только для психиатров, но и для врачей всех лечебных специальностей [2,3].

Факторы риска ЗНС до конца не изучены. ЗНС может развиваться у пациентов с различной формой психической патологии, при неврологических заболеваниях и у психически здоровых лиц при назначении нейролептиков и препаратов, избирательно блокирующих D2-дофаминовые рецепторы мозга. Однако наиболее часто ЗНС развивается в процессе нейролептической терапии больных шизофренией, аффективными расстройствами и при шизоаффективном психозе. ЗНС может развиваться при лечении нейролептиками больных различных возрастных групп и обоих полов. Чаще ЗНС развивается у мужчин молодого и среднего возраста (от 20 до 40 лет), как правило, при назначении нейролептиков с выраженным общим и избирательным антипсихотическим действием и высокой экстрапирамидной активностью - галоперидол, трифтазин, тиапроперазин, но в то же время отмечена возможность развития ЗНС и при лечении нейролептиками, не вызыва-

ющими выраженных экстрапирамидных побочных эффектов, такими как тиоридазин, клозапин, а также при лечении атипичным нейролептиком рисперидоном; применение антипаркинсонических корректоров не предупреждает развитие ЗНС. ЗНС протекает значительно тяжелее и длится дольше при применении депо нейролептиков и нейролептиков пролонгированного действия (например, флуфеназина-деканоата). Также развитие ЗНС может быть следствием быстрого наращивания дозы нейролептика или добавления новых препаратов с более мощным антипсихотическим действием и высокой экстрапирамидной активностью, например, при добавлении к аминазину галоперидола. Описаны случаи развития ЗНС после внезапного прекращения приема психотропных препаратов [2,3].

Патогенез ЗНС. Большинство исследователей объясняет развитие осложнения блокадой дофаминергических структур в базальных ганглиях и гипоталамусе с иммунологическими нарушениями и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, которые приводят к нейросенсибилизации организма с последующим аутоиммунным поражением ЦНС и висцеральных органов. В патогенезе ЗНС важную роль играет симпатoadренальная и серотониновая гиперактивность [1,2,3].

Клиническая картина ЗНС. Обычно ЗНС развивается в течение первых 3-4 недель с момента начала лечения нейролептиками. Клиническая картина ЗНС характеризуется развитием генерализованной мышечной ригидности с центральной гипертермией, помрачением сознания с развитием ступора и нарушением гомеостаза с выраженной дегидратацией. Обнаруживаются характерные изменения формулы крови (ускорение СОЭ, лимфопения, умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига), а также повышение в плазме крови активности трансаминаз и креатинфосфокиназы. Отмечаются также тремор, экстрапирамидная симптоматика, дискинезии, дисфагия, слюнотечение, гипергидроз, тахикардия, повышение лабильности артериального давления (АД), бледность кожных покровов. Осложнениями ЗНС могут быть аспирационная пневмония, инфаркт миокарда, сепсис, тромбоз глубоких вен голени, отек легких, некротизирующий колит, почечная и сердеч-

ная недостаточность. Течение и исход ЗНС в значительной степени зависят от того, насколько быстро было диагностировано осложнение, отменены нейролептики и назначена поддерживающая терапия, а также от присоединившихся соматических осложнений инфекционно-воспалительного генеза (пневмонии, цистита, пиелонефрита) [2,3].

Диагностические критерии ЗНС по DSM-IV:

А. Развитие выраженной мышечной ригидности, в том числе и кататонической с одновременным повышением температуры тела на фоне нейролептической терапии.

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

С. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены развитием какого-либо неврологического заболевания (вирусный энцефалит, сосудистое или объемное поражение ЦНС), а также приемом других препаратов, которые могут давать сходную с ЗНС симптоматику (фенциклидин, амфетамины, ингибиторы моноаминоксидазы, 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) [3].

Лечение ЗНС проводят по принципам интенсивной терапии: немедленно отменяют нейролептик и назначают интенсивную инфузионно-трансфузионную терапию, направленную на коррекцию основных параметров гомеостаза: водно-электролитного баланса, гемодинамики, кислотно-щелочного состояния, белкового состава, коагуляционных и реологических свойств крови; также назначают ноотропы, витамины группы В и С, для купирования возбуждения используют реланиум, оксидбутират натрия, гексенал. Патогенетическое лечение ЗНС основано на применении агонистов D2-дофаминовых рецепторов, прежде всего, бромокриптина, который обычно назначают внутрь через назогастральные зонды в дозе от 7,5 до 60 мг в сутки. Другим препаратом, рекомендуемым для лечения ЗНС, является мышечный релаксант блокатор кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума поперечно-полосатой мышечной ткани - дантролен, рекомендуемая доза препарата составляет от 1 до 2 мг на 1кг массы тела больного. Отмечено, что назначение дантролена в комплексной терапии ЗНС оказывается эффективным у большинства больных. Дантролен и бромокриптин могут использоваться в комбинации (первый — внутривенно, второй — энтерально) без нежелательных специфических эффектов, совместное применение дантролена и бромокриптина заметно сокращает длительность клинических проявлений ЗНС. Такая комбинация рекомендуется для лечения особенно тяжелых, длительных или резистентных к терапии случаев ЗНС. Имеется значительное число публикаций, в которых обсуждаются возможность и эффективность применения ЭСТ (электросудорожной терапии) в лечении ЗНС. Эффективность ЭСТ при ЗНС связывают с воздействием на диэнцефальную область с последующей мобилизацией катехоламинов норадреналина и дофамина в ЦНС. Также в комплексной терапии ЗНС эффективным является применение плазмафереза.

Показано применение амантадинов: ПК-Мерц в/в капельно 500 мл (200 мг) со скоростью 50 кап/мин, 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, с последующим переходом на табл. 300-600 мг/сутки [3].

Профилактика ЗНС после перенесенного эпизода.

Если психические расстройства, по поводу которых проводилась нейролептическая терапия, требуют её возобновления после перенесенного эпизода ЗНС, повторное лечение антипсихотиками должно проводиться только при полном исчезновении всех симптомов осложнения. Рекомендуется перед возобновлением приёма антипсихотиков после полного исчезновения симптомов сделать паузу до 1-6 недель, а также заручиться согласием пациентов и их родственников перед повторной терапией нейролептиками и подробно обсудить с ними все преимущества и недостатки подобного решения [4].

Возобновление терапии должен проходить под строжайшим клиническим наблюдением для предотвращения рецидива злокачественного нейролептического синдрома. Повторное применение антипсихотиков в тех же параметрах, что и до развития осложнения, ведет к его рецидиву в 30—80% случаев. Поэтому для пробы следует выбрать малую дозу низкопотентного нейролептика другого химического класса, нежели тот, что вызвал ЗНС. Нарастивать дозу антипсихотика до терапевтически эффективного уровня нужно постепенно и медленно. Рекомендуется использование атипичных антипсихотиков, хотя подчеркивается возможность развития данного осложнения и от них. Для снятия возбуждения в период возобновления терапии советуют использовать бензодиазепины.

Для предупреждения рецидива ЗНС рекомендуют также адекватную гидратацию, хорошее питание и физические упражнения. Советуют устранить по возможности факторы риска развития синдрома, в частности дегидратацию и возбуждение. При соблюдении этих условий риск рецидива осложнения сокращается до 10—13%. Во время терапии нейролептиком важно контролировать уровень креатинфосфокиназы, чтобы как можно раньше распознать возможный рецидив [4].

При лечении маниакальных состояний в рамках bipolarного расстройства, шизоаффективных и шизофреноформных расстройств у пациентов, перенёсших ЗНС, следует использовать не антипсихотики, а препараты лития, вальпроат натрия или карбамазепин. При психотических маниакальных эпизодах сочетание низких дозировок нейролептиков с литием может быть не менее эффективным, чем высокие дозировки антипсихотического препарата [3,4].

Литература

1. Delay, J, Pichot P, Lemperiere T, Elissade B et al. Un neuroleptique majeur non-phenothiazine et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. Ann Medico-Psychologique 1960; 118: 145–52.
2. Caroff, S., Mann S. Neuroleptic malignant syndrome. // Medical Clinics of North America. 1993; 77: 185-202.
3. Малин, Д.И., Козырев В.Н., Недува А.А., Равилов Р.С. Злокачественный нейролептический синдром: критерии диагностики и принципы терапии // Соц. и клин. психиатр. 1997; 7(1): 76-81.
4. Волков, В.П. Злокачественный нейролептический синдром: диагностика и лечение. Часть II (обзор современной иностранной литературы)// Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. 2011. N 1. С. 23-41.

Поступила 18.04.2013