

Злокачественный нейролептический синдром: диагностика и терапия

Д.И. Малин

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Настоящая публикация представляет собой рекомендации по диагностике, дифференциальной диагностике и терапии злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), развивающегося у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством. В работе даны подробные описания клинических проявлений ЗНС, представлены критерии диагностики и дифференциальной диагностики, дифференцированные подходы к терапии. В основу публикации положен анализ собственных многолетних исследований по проблеме терапии больных с угрожающими состояниями в психиатрии, а также результаты отечественных и современных международных исследований по данной проблематике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественный нейролептический синдром, фебрильная кататония, экстрапирамидные симптомы, электросудорожная терапия, поддерживающая терапия, фармакологическое лечение.

КОНТАКТ: doctormalin@gmail.com

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. Летальность при ЗНС по данным различных публикаций составляет от 5,5 до 38 % [1–7].

Частота развития ЗНС на основании эпидемиологического исследования, проведенного на базе Клинической психиатрической больницы № 4 им. П.Б. Ганнушкина г. Москвы, составила 0,02 % всех больных, госпитализируемых в психиатрический стационар независимо от нозологии [8]. Другие исследователи оценивают частоту развития осложнения как 0,01–3,23 % всех больных, получающих нейролептики [7, 9, 10]. 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 [5]. 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 [1, 5, 7, 8, 11]. Имеются отдельные описания развития ЗНС и при применении атипичных антипсихотиков – рисперидона, оланзапина и кветиапина [5, 7, 12]. В более чем одной трети случаев возникновения 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» [1].

Этиология и патогенез ЗНС в настоящее время остаются до конца не изученными. Большинство исследователей объясняют развитие ЗНС блокадой дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях и гипоталамусе, а не прямым токсическим действием нейролептиков [3, 4]. Это подтверждается тем, что блокатор D₂-рецепторов метоклопрамид может при-

водить к развитию симптомов ЗНС. Исследование содержания катехоламинов и серотонина в тромбоцитах плазмы крови больных ЗНС показало подавление дофаминергической и повышение адренергической и серотонинергической активности [13]. Ряд исследователей рассматривает ЗНС как проявление острой нейролептической энцефалопатии [14]. При этом на ЭЭГ выявляются признаки метаболической энцефалопатии с генерализованным торможением электрической активности головного мозга [7, 9]. По результатам проведенных клинико-патогенетических исследований было установлено, что в патогенезе ЗНС и фебрильной шизофрении важную роль играют иммунологические нарушения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с нейросенсибилизацией организма и последующим аутоиммунным поражением ЦНС, преимущественно гипоталамуса и висцеральных органов [2, 15]. Доказательством этого является высокая гуморальная сенсibilизация к различным аутоантигенам головного мозга с выявлением антител к лобной доли, зрительному бугру и максимальным количеством (до 66 %) к гипоталамусу [2]. Причиной летального исхода служат нарастающие нарушения гомеостаза, в первую очередь водно-электролитного баланса и гемодинамики, явления отека мозга.

Фактором риска развития ЗНС является наличие у больных резидуальной церебральной органической недостаточности (перенесенные антенатальные и перинатальные вредности, черепно-мозговые травмы, инфекции и интоксикации и др.) [1, 2]. Предполагается, что физическое истощение и дегидратация, возникающие на фоне психомоторного возбуждения, могут приводить к повышению чувствительности к нейролептикам и способствовать развитию ЗНС [7, 11].

Диагностика ЗНС основывается на выявлении основных симптомов осложнения: центральной гипертермии, кататонической симптоматики с развитием ступора и мышечной ригидности, нарушения сознания, а также характерных изменений лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига, лейкопения и ускорение СОЭ, повышение активности КФК в плазме крови). Наиболее **ранним признаком развития ЗНС**, важным для диагностики осложнения у больных шизофренией

и шизоаффективным психозом, служит появление экстрапирамидной симптоматики с одновременным обострением психоза и развитием кататонических расстройств в виде ступора с явлениями негативизма и каталепсии. В связи с этим некоторые исследователи рассматривают ЗНС как вариант тяжелых нейролептических осложнений, протекающих с обострением психопатологической симптоматики, свойственной шизофрении и шизоаффективному расстройству [16]. В зависимости от выраженности психических и соматических нарушений выделяют легкий, средней тяжести и тяжелый (злокачественный) варианты течения ЗНС.

DSM-V дает следующие критерии 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 в плазме крови.

С. Симптомы групп А и В не должны быть обусловлены развитием какого-либо неврологического заболевания (вирусного энцефалита, сосудистого или объемного поражения ЦНС), а также приемом других препаратов, которые могут давать сходную с ЗНС симптоматику (фенциклидин, амфетамины, ингибиторы моноаминоксидазы, другие блокаторы дофаминергических структур).

Д. Симптомы групп 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 других заболеваний, протекающих с повышением температуры, 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. На инфекционно-воспалительный характер гипертермии могут указывать специфические 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. Для исключения объемного поражения ЦНС требуется проведение эхо-энцефалографии, магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга. При объемных поражениях мозга, энцефалите и менингите имеет место выраженная очаговая неврологи-

ческая 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 эхо-энцефалограмме, магнитно-резонансной и компьютерной томограммах головного мозга. Необходимо проводить дифференциальную диагностику ЗНС с другими тяжелыми осложнениями психофармакотерапии: серотониновым синдромом и психофармакологическим делирием [17, 18]. Наиболее сложной является дифференциальная диагностика ЗНС и фебрильной (гипертонической) шизофрении (ФС) [19, 20], известной в мировой литературе как «летальная кататония» [21]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют четкие критерии, позволяющие провести дифференциальную диагностику ЗНС и ФС [1, 22, 23]. При разграничении этих состояний прежде всего следует 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 течения неосложненных форм шизоаффективного психоза и приступообразной шизофрении, в то время как при ФС с первых дней манифестации приступа характерна крайне выраженная острота психопатологических нарушений с появлением онейроидного помрачения сознания и кататонических расстройств (ступора или кататонического возбуждения) [1, 2].

Дифференциальная диагностика ЗНС и тяжелых осложнений психофармакотерапии представлена в табл. 1. Выделяют легкий, средней тяжести и тяжелый (злокачественный) варианты течения ЗНС.

Для легкого варианта течения ЗНС характерны следующие признаки: подъем температуры до субфебрильных значений, умеренные соматовегетативные нарушения (тахикардия до 100 уд./мин, колебания артериального давления в пределах 150/90–110/70 мм рт. ст.), и сдвиги лабораторных показателей (повышение СОЭ до 18–30 мм/ч, 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 значений (38–39 °С), выраженные соматовегетативные нарушения (одышка с тахикардией до 120 уд./мин), существенные сдвиги лабораторных показателей (повышение СОЭ до 35–50 мм/ч, лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$, снижение количества лимфоцитов до 10–15 %). Отмечаются умеренно выраженные 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, появле-

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	±
Миоклонус	–	+	–	–
Мышечная ригидность	+	±	±	–
Гипергидроз	+	+	+	–
Делириозная симптоматика	–	±	–	+
Гипомания	–	+	–	–
Кататонический ступор	+	–	±	–
Мутизм	+	–	±	–
Иллюзорно-бредовая или фантастическая дереализация и деперсонализация, онейроидное помрачение сознания	+	–	+	–
Гиперрефлексия	+	+	–	–
Расширенные зрачки	–	–	–	+
Тахикардия	+	±	+	+
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

нием 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./мин, одышка до 30 дыханий/мин), нарастают водно-электролитные нарушения, усиливаются гемодинамические расстройства, максимальные сдвиги обнаруживаются в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 40–70 мм/ч, 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 систе-

мы (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 (булл) различного размера 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 [2].

Лечение больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, осложненными 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. Дифференцированные подходы к лечению больных шизофренией и шизоаффективным расстройством, осложненных ЗНС представлены в табл. 2. 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.

В качестве немедикаментозной детоксикации и иммунокоррекции эффективным является применение **плазмафереза и гемосорбции** [16, 27].

Купирование психомоторного возбуждения при ЗНС проводится без назначения нейролептических препаратов. Для борьбы с психомоторным возбуждением с целью седации и восстановления сна могут использоваться транквилизаторы – диазепам в дозе до 30 мг/сут, феназепам 3–5 мг/сут, мидазолам 10–15 мг/сут или анестетики гексобарбитал до 1 г/сут и пропофол в дозе 1, 5–2, 5 мг на 1 кг массы тела в/в.

Одним из эффективных способов лечения ЗНС является **ЭСТ**. 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 [1, 24, 25, 26]. Она не эф-

фективна у больных с аментивным расстройством сознания, оглушением сопором и комой [1, 24].

Данные, касающиеся эффективности ЭСТ, гемосорбции и плазмафереза, опираются на открытые нерандомизированные и неконтролируемые исследования или описания отдельных случаев (категория доказательности C) [2, 16, 24, 26, 27].

Антипаркинсонические корректоры тригексифенидил, биперидин не эффективны при ЗНС. В качестве патогенетической терапии предлагается назначение специфического агониста дофаминовых рецепторов **бромокriptина** в дозе 7,5–15 мг/сут, однако убедительных данных по его эффективности не представлено [28]. Также рекомендуется использование миорелаксанта **дантролена** в дозе 60–80 мг/сут [28, 29]. Однако по результатам мета-анализа, включавшего 271 клинический случай убедительных данных об эффективности дантролена не получено [6]. По мнению некоторых исследователей, дантролен может использоваться при выраженной мышечной ригидности с высокой гипертермией и истинном гиперметаболическом синдроме [7].

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 обязательных мероприятий по уходу за больным: полноценное питание, выполнение лечебных назначений, наблюдение за больным, предупреждение возможных осложнений и в первую очередь трофических расстройств [30]. 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 включают в себя назначение антибиотиков широкого спектра действия и бронхолитиков, частую смену положения тела, вибрационный и баночный массаж. Важным аспектом профилактики

Таблица 2. Дифференцированная терапия приступов шизофрении и шизоаффективного расстройства, осложненных ЗНС

	Период		
	Дофебрильный	Фебрильный	Постфебрильный
Клинические проявления	Симптоматика острого приступа аффективно-бредовой или галлюцинаторно-бредовой структуры	Кататонический ступор с негативизмом и мышечной ригидностью, кататоническое возбуждение со стернотипиями. Расстройство сознания – онейроид, сменяющийся по мере утяжеления состояния аменцией, сопором и комой на фоне расстройств гемодинамики и отека мозга. Экстрапирамидная симптоматика	Аффективно-бредовые, галлюцинаторно-бредовые, аффективные расстройства. Экстрапирамидная симптоматика
Терапия	Антипсихотики, ЭСТ	А. При онейродно-кататонической симптоматике – инфузионная терапия, транквилизаторы ЭСТ, плазмаферез или гемосорбция. Б. При аменции, сопоре и коме – интенсивная терапия на поддержание гомеостаза и функции жизненно важных органов и систем организма, предотвращение отека мозга	А. При психотических аффективно-бредовых и галлюцинаторно-бредовых состояниях – клоzapин либо другие атипичные антипсихотики или ЭСТ. Б. При аффективных состояниях – антидепрессанты и нормотимики

гнойно-септических и трофических осложнений является своевременная катетеризация мочевого пузыря, что снижает возможность образования трофических поражений кожи (пролежней).

Полноценное питание – важная задача в ведении больных с ЗНС. Целью **парентерального питания** является обеспечение потребностей организма в белках и углеводах, которые служат источником энергии и без которых невозможны пластические процессы. В качестве энергетически ценных углеводов используются концентрированные 10–20%-ные растворы глюкозы и 20%-ные растворы декстрозы, аминокислотные смеси и жировые эмульсии – аминосол, 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.

Прогноз течения ЗНС зависит от того, насколько быстро отменялась нейролептическая терапия и назначалась интенсивная инфузионная терапия, корригирующая гомеостаз. Критериями эффективности лечения являются положительная динамика лабораторных показателей с восстановлением основных параметров гомеостаза и гемодинамики, снижение гипертермии, редукция кататонической симптоматики и прояснение сознания. При своевременной отмене нейролептиков, адекватности проведения инфузи-

онной 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 [1, 2].

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) [9, 7, 31]. Наиболее безопасным является назначение клозапина [32]. 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. В качестве альтернативы можно рассмотреть вопрос о проведении ЭСТ [1]. В случае повторных обострений 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, без угрозы его рецидива [7]. Учитывая то, что ЗНС наиболее часто развивается на фоне терапии традиционными нейролептиками, в выборе терапии предпочтение следует отдавать атипичным антипсихотикам, обладающим минимально выраженным влиянием на экстрапирамидную нервную систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. – М.: Вузовская книга, 2000. – 207 с.
2. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. – М.: Норма, 1997. – 232 с.
3. Caroff S.N. The neuroleptic malignant syndrome // J Clin Psychiat. – 1980. – Vol. 41, No 3. – P. 1–26.
4. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome // Amer J Psychiat. – 1985. – Vol. 142, No 10. – P. 1137–1145.
5. Moscovich M., Novak F., Fernandes A. et al. Neuroleptic malignant syndrome // Arq Neuropsiquiatr. – 2011. – Vol. 69 (5). – P. 751–755.
6. Reulbach U., Dutsch C., Biermann T. et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome // Critical Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 4–10.
7. Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 870–876.
8. Spivak B., Malin D., Kozirev V. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // Eur Psychiatry – 2000. – Vol. 15. – P. 330–333.
9. Caroff S.N., Mann S.C. Neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1988. – Vol. 24. – P. 25–29.
10. Keck P.E., Pope H.G., McElroy S.L. Declining Frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Hospital Population // Amer J Psychiat. – 1991. – Vol. 148, No 7. – P. 880–882.
11. Keck P.E., Pope H.G., Cohen B.M., McElroy S.L., Nierenberg A.A. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study // Arch Gen Psychiatry. – 1989. – Vol. 46. – P. 914–918.
12. Norgard N.B., Stark J.E. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome // Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 26. – P. 1180–1182.
13. Spivak B., Malin D., Vered Y. et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – Vol. 101. – P. 226–230.
14. Авруцкий Г.Я., Райский В.А., Цыганков Б.Д. Клиника и течение злокачественного нейролептического синдрома (острой фебрильной нейролептической энцефалопатии) // Журн. невропатол. и психiatr. – 1987. – Вып. 9. – С. 1391–1396.
15. Чехонин В.П., Морозов Г.В., Морковкин В.М., Кекелидзе З.И. Иммунохимическое изучение проницаемости гематоэнцефалического барьера при критических состояниях, обусловленных фебрильной шизофренией и острыми алкогольными энцефалопатиями // Мат. 8 съезда невропат. и психiatr. – М., 1988. – Т. 3. – С. 132–134.
16. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии. – М.: ГНЦССП им. В.П. Сербского, 1997. – 362 с.

REFERENCES

1. Malin D.I. Pobochnoe deistvie psikhotropnykh sredstv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 207 s.
2. Tsygankov B.D. Kliniko-patogeneticheskie zakonomernosti razvitiya febril'nykh priustupov shizofrenii i sistema ikh terapii. – M.: Norma, 1997. – 232 s.
3. Caroff S.N. The neuroleptic malignant syndrome // J Clin Psychiat. – 1980. – Vol. 41, No 3. – P. 1–26.
4. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome // Amer J Psychiat. – 1985. – Vol. 142, No 10. – P. 1137–1145.
5. Moscovich M., Novak F., Fernandes A. et al. Neuroleptic malignant syndrome // Arq Neuropsiquiatr. – 2011. – Vol. 69 (5). – P. 751–755.
6. Reulbach U., Dutsch C., Biermann T. et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome // Critical Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 4–10.
7. Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 870–876.
8. Spivak B., Malin D., Kozirev V. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // Eur Psychiatry – 2000. – Vol. 15. – P. 330–333.
9. Caroff S.N., Mann S.C. Neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1988. – Vol. 24. – P. 25–29.
10. Keck P.E., Pope H.G., McElroy S.L. Declining Frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Hospital Population // Amer J Psychiat. – 1991. – Vol. 148, No 7. – P. 880–882.
11. Keck P.E., Pope H.G., Cohen B.M., McElroy S.L., Nierenberg A.A. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. A case-control study // Arch Gen Psychiatry. – 1989. – Vol. 46. – P. 914–918.
12. Norgard N.B., Stark J.E. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome // Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 26. – P. 1180–1182.
13. Spivak B., Malin D., Vered Y. et al. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome // Acta Psychiatr Scand. – 2000. – Vol. 101. – P. 226–230.
14. Avrutskii G.Ya., Raiskii V.A., Tsygankov B.D. Klinika i techenie zlokachestvennogo neurolepticheskogo sindroma (ostroi febril'noi neurolepticheskoi entsefalopatii) // Zhurn. nevropatol. i psikiatr. – 1987. – Vyp. 9. – S. 1391–1396.
15. Chekhonin V.P., Morozov G.V., Morokovkin V.M., Kekelidze Z.I. Immunokhimicheskoe izuchenie pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era pri kriticheskikh sostoyaniyakh, obuslovlennykh febril'noi shizofreniei i ostrymi alkohol'nymi entsefalopatiyami // Mat. 8 s'yezda nevropat. i psikiatr. – M., 1988. – T. 3. – S. 132–134.
16. Kekelidze Z.I., Chekhonin V.P. Kriticheskie sostoyaniya v psikiatrii. – M.: GNTSSSP im. P. Serbskogo, 1997. – 362 s.

17. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 8. – С. 28–33.
18. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 317–330.
19. Ромасенко В.А. Гипертотическая шизофрения. – М.: Медицина, 1967. – 240 с.
20. Тиганов А.С. Фебрильная шизофрения: клиника, патогенез, лечение. – М.: Медицина, 1982. – 128 с.
21. Stauder K.N. Die todliche Katatonie // Arch Psychiat Nervenkr. – 1934. – Bd. 102. – S. 614–634.
22. Волков В.П. К вопросу о фебрильной кататонии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – № 2. – С. 16–20.
23. Ghaziuddin N., Alkhouri I., Champine D. et al. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment // J ECT. – 2002. – Vol. 18, No 2. – P. 95–98.
24. Мощевитин С.Ю., Цыганков Б.Д., Малин Д.И. Эффективность электросудорожной терапии в свете современных подходов к лечению фебрильных состояний шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. – 1990. – № 4. – С. 114–12.
25. Patel A.L., Shaikh W.A., Khobragade A.K. et al. Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome // JAPI. – 2008. – Vol. 56. – P. 49–50.
26. Trollor J.N., Sachdev P.S. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases // Aust NZ J Psychiatry. – 1999. – Vol. 33. – P. 650–659.
27. Малин Д.И. Эффективность применения плазмафереза в лечении побочных эффектов и осложнений нейролептической терапии // Журн. социальной и клинической психиатрии. – 1993. – № 4. – С. 82–84.
28. Малин Д.И., Равилов Р.С., Козырев В.Н. Эффективность bromokriptina и dantrolena в комплексной терапии злокачественного нейролептического синдрома // Российский психиатрический журнал. – 2008. – № 5 – С. 75–81.
29. Sakkas P.L., Davis J.M., Janicak P.G., Wang Z.Y. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1991. – Vol. 27. – P. 381–384.
30. Мосолов С.Н., Цукерман Э.Э., Малин Д.И. Неотложная помощь в психиатрии // Медицина критических состояний. – 2004. – № 6. – С. 36–41.
31. Pope H.G., Aizley H.G., Keck P.E., McElroy S.L. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases // J Clin Psychiatry. – 1991. – Vol. 52. – P. 208–212.
32. Manu P., Sarpal D., Muir O. et al. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature // Schizophr Res. – 2011. – Vol. 134. P. 180–186.
17. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Serditov O.V. Serotoninovyi sindrom pri lechenii depressii // Mezhdunarodnyi zhurnal meditsinskoi praktiki. – 2000. – № 8. – S. 28–33.
18. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Serditov O.V. Serotoninovyi sindrom pri lechenii depressii // Noveye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevaniy / pod red. S.N. Mosolova. – M.: BINOM, 2002. – S. 317–330.
19. Romasenko V.A. Gipertoksicheskaya shizofreniya. – M.: Meditsina, 1967. – 240 s.
20. Tiganov A.S. Febril'naya shizofreniya: klinika, patogenez, lechenie. – M.: Meditsina, 1982. – 128 s.
21. Stauder K.N. Die todliche Katatonie // Arch Psychiat Nervenkr. – 1934. – Bd. 102. – S. 614–634.
22. Volkov V.P. K voprosu o febril'noi katatonii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2012. – № 2. – S. 16–20.
23. Ghaziuddin N., Alkhouri I., Champine D. et al. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment // J ECT. – 2002. – Vol. 18, No 2. – P. 95–98.
24. Moshchevitsin S.Yu., Tsygankov B.D., Malin D.I. Effektivnost' elektrosudorozhnoi terapii v svete sovremennykh podkhodov k lecheniyu febril'nykh sostoyanii shizofrenii // Zhurn. nevropatol. i psikiatri. – 1990. – № 4. – S. 114–12.
25. Patel A.L., Shaikh W.A., Khobragade A.K. et al. Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome // JAPI. – 2008. – Vol. 56. – P. 49–50.
26. Trollor J.N., Sachdev P.S. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases // Aust NZ J Psychiatry. – 1999. – Vol. 33. – P. 650–659.
27. Malin D.I. Effektivnost' primeneniya plazmafereza v lechenii pobochnykh effektiv i oslozhnenii neirolepticheskoi terapii // Zhurn. sotsial'noi i klinicheskoi psikiatrii. – 1993. – № 4. – S. 82–84.
28. Malin D.I., Ravilov R.S., Kozirev V.N. Effektivnost' bromokriptina i dantrolena v kompleksnoi terapii zlokachestvennogo neirolepticheskogo sindroma // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2008. – № 5 – S. 75–81.
29. Sakkas P.L., Davis J.M., Janicak P.G., Wang Z.Y. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1991. – Vol. 27. – P. 381–384.
30. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Malin D.I. Neotlozhnaya pomoshch' v psikiatrii // Meditsina kriticheskikh sostoyanii. – 2004. – № 6. – S. 36–41.
31. Pope H.G., Aizley H.G., Keck P.E., McElroy S.L. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases // J Clin Psychiatry. – 1991. – Vol. 52. – P. 208–212.
32. Manu P., Sarpal D., Muir O., et al. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature // Schizophr Res. – 2011. – Vol. 134. P. 180–186.

Neuroleptic Malignant Syndrome: diagnosis and treatment

D. Malin

Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of Health Ministry of Russia

SUMMARY. This publication presents recommendations for the diagnosis, differential diagnosis and treatment of neuroleptic malignant syndrome, developing in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. The work gives detailed descriptions of clinical manifestations of NMS, presented diagnostic criteria and differential diagnosis, differentiated approaches to therapy. The publication is based on the analysis of own long-term research studies on the treatment of patients with urgent conditions in psychiatry, as well as the modern results of national and international research on this issue.

KEY WORDS: malignant neuroleptic syndrome and febrile catatonia, extrapyramidal symptoms, electroconvulsive therapy, supportive therapy, pharmacological treatment.

CONTACT: octormalin@gmail.com