

Злокачественный нейролептический синдром

Е.Э. Вайман¹, Н.А. Шнайдер^{1, 2}, В.В. Архипов³, Р.Ф. Насырова¹

¹ РГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

³ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: Злокачественный нейролептический синдром — это осложнение, возникающее на фоне приема высоких доз лекарственных средств, чаще антипсихотиков. Его распространенность варьируется от 0,02 до 3,23 %. Такая ятрогенная нежелательная реакция развивается в течение 4 недель от начала терапии. Тем не менее у 16 % пациентов симптомы регистрируются спустя 24 часа.

Цель: Анализ результатов исследований, отражающих механизмы развития, факторы риска, распространенность, критерии диагностики и принципы лечения злокачественного нейролептического синдрома.

Материалы и методы: Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed с использованием ключевых слов. Выборка насчитывала 84 публикации, включая научные статьи и монографии по данной научной проблеме. Глубина поиска составила 10 лет. В обзор также входили более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Несмотря на наш всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных и поисковым терминам, нельзя исключить, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Результаты: Проведена систематизация современных данных об этиологии, факторов риска и теории патофизиологии злокачественного нейролептического синдрома. Описаны клиническая картина, критерии постановки диагноза и возможное лечение для лучшего понимания практикующих врачей, сталкивающихся с данным осложнением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественный нейролептический синдром, факторы риска злокачественного нейролептического синдрома, патофизиология злокачественного нейролептического синдрома, диагностические критерии злокачественного нейролептического синдрома, лечение злокачественного нейролептического синдрома

КОНТАКТ: Насырова Регина Фаритовна, reginaf@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Архипов В.В., Насырова Р.Ф. Злокачественный нейролептический синдром // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 4. – С. 13–21. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.22.61.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroleptic Malignant Syndrome

Е.Е. Vaiman¹, N.A. Shnayder^{2, 3}, V.V. Arkhipov³, R.F. Nasyrova¹

¹ FGBI "V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Higher Education "V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University", Krasnoyarsk, Russia

³ Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

Introduction: Malignant neuroleptic syndrome is a complication that occurs while taking high doses of drugs, more often antipsychotics. Its prevalence ranges from 0.02 to 3.23 %. This iatrogenic syndrome usually develops within 4 weeks of starting therapy. Nevertheless, in 16 % of patients, symptoms are recorded after 24 hours.

Objective: To analyze the results of studies reflecting the mechanisms of development, risk factors, prevalence, diagnostic criteria and principles of treatment of NMS.

Materials and methods: We searched for full-text publications in Russian and English in the E-Library, PubMed databases using keywords. The sample consisted of 84 publications, including scientific articles and monographs on this scientific issue. The search depth was 10 years. In addition, earlier publications of historical interest were included in the lecture. Despite our comprehensive search of these commonly used databases and search terms, it cannot be excluded that some publications may have been missed.

Results: The systematization of modern data on the etiology, risk factors and the theory of the pathophysiology of the NNS was carried out. It also describes the clinical picture, the criteria for making a diagnosis and possible treatment for a better understanding of practitioners who face this complication.

KEY WORDS: neuroleptic malignant syndrome, risk factors of neuroleptic malignant syndrome, pathophysiology of neuroleptic malignant syndrome, diagnostic criteria of neuroleptic malignant syndrome, diagnosis of neuroleptic malignant syndrome, treatment of neuroleptic malignant syndrome

CONTACTS: Nasyrova Regina, reginaf@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

CITATION: Vaiman E.E., Shnayder N.A., Arkhipov V.V., Nasyrova R.F. Neuroleptic Malignant Syndrome // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2020. – No. 4. – P. 13–21. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.22.61.002 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) является редкой, но опасной для жизни ятрогенной нежелательной реакцией (НР), возникающей на фоне приема высоких доз лекарственных средств (ЛС), чаще антипсихотиков (АП). Впервые ЗНС был описан в 1968 г. французскими исследователями Delay и Deniker, изучавшими эффекты мощного АП галоперидола [1], однако до 1980-х годов существование этого синдрома не признавалось [2]. Изначально авторы дали ему французское название *syndrome malindes neuroleptiques*, которое позже было переведено на английский язык как *neuroleptic malignant syndrome* [3, 4].

Цель. Анализ результатов исследований, отражающих патофизиологию, факторы риска, распространенность, критерии диагностики и принципы лечения ЗНС.

Материалы и методы. Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed с использованием ключевых слов. Глубина поиска составила 10 лет. Кроме того, в статью включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Несмотря на наш всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных и поисковым терминам, нельзя исключать, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Эпидемиология

Частота возникновения ЗНС у пациентов на терапии АП варьируется от 0,02 до 3,23 % [5]. В США данные по эпидемиологии ЗНС регистрируются и анализируются раз в 2 года. Согласно этим данным, частота возникновения ЗНС составляет 0,9 % [6]. В Китае сообщается о частоте 0,12 % в течение 6 лет [7], в то время как в России регистрируется частота 0,02 % в течение 10 лет [8].

Значимость проблемы

Несмотря на то что возникновение ЗНС возможно на фоне приема как типичных, так и атипичных АП, самая сильная ассоциация была выявлена с галоперидолом благодаря его высокой аффинности к дофаминовым D2-рецепторам [9–11]. Злокачественный нейролептический синдром обычно развивается в течение четырех недель после начала терапии АП, но в 2/3 случаев в течение одной недели [5, 12]. У 16 % пациентов симптомы ЗНС регистрируются в течение 24 ч после введения АП, у 66 % – в течение первой недели, и у 96 % – в течение четырех недель АП-терапии [13]. Установлено появление ЗНС после однократного приема ЛС [14]. Существуют данные, свидетельствующие, что внезапная отмена леводопы у пациентов с болезнью Паркинсона в ряде случаев ведет к возникновению ЗНС. Противорвотный препарат метоклопрамид (производное хлорбензамида), обладающий антидофаминергическим действием, также может вызывать ЗНС [8].

Факторы риска: Мужской пол (мужчины подвержены ЗНС в 2 раза больше, чем женщины [15, 16],

это связывают со способностью молодых мужчин принимать АП в более высоких дозировках и различиями в фармакокинетике по отношению к препарату и фармакодинамике ЛС у пациентов разного пола) [2, 3]; *средний возраст* (пик заболеваемости приходится на возраст 25–50 лет) [15, 16]; генетическая предрасположенность [3]; *сенильная деменция с тельцами Леви с белками α -синуклеина и убиквитина в нейронах* [17, 18]; используемый АП и его характеристики (время полувыведения препарата, тип используемого АП (высокоэффективные ЛС чаще вызывают ЗНС), быстрое повышение дозы препаратов, масляные депо-формы АП длительного действия, парентеральное введение) [3, 19–21]. Более высокие дозы АП коррелируют с повышенным риском развития ЗНС. Некоторые данные свидетельствуют о том, что осложнения могут возникать независимо от дозы АП, чаще при использовании типичных АП [5]. Парентеральный путь введения также связан с большим риском. Типичные АП обуславливают более высокий риск развития ЗНС по сравнению с атипичными) [5, 19, 22–24]; предыдущие эпизоды ЗНС в анамнезе, недавний эпизод кататонии и крайнее возбуждение (это связано с тем, что данные симптомы могут быть ярко выражены, что порой затрудняет своевременную диагностику ЗНС) [3, 23, 25–27]; сопутствующие соматические заболевания [5, 19, 22–24]; послеродовой период у женщин [28]; полипрагмазия [29]; лечение более чем одним АП, одновременное введение АП и лития или карбамазепина было связано с несколькими случаями ЗНС [2, 5, 30]; обезвоживание [2, 5, 19, 22–24, 30]; недостаточное питание; интоксикация этанолом; синдром отмены; дополнительное применение антихолинэргических препаратов и лития; аффективные расстройства и возбуждение [2, 19, 22–24, 30].

Патогенез

Патофизиология ЗНС до конца не ясна, основной теорией является блокада дофаминергических путей [11, 12, 16]. Блокада дофамина в гипоталамусе может объяснить появление вегетативных симптомов – гипертермии. Дофаминовая блокада в nigrostriальном пути вызывает развитие экстрапиримидного синдрома (ЭПС), который сопровождается тремором и повышением тонуса мышц. Изменение нейротрансмиссии дофамина в ретикулярной активирующей системе ствола головного мозга (ГМ) может быть причиной нарушений сознания, например, мутизма и комы [12]. Повышение мышечного тонуса еще больше повышает температуру тела, способствуя центральной гипертермии, вызванной нарушением дофаминергической трансмиссии в гипоталамусе [5]. Рассматриваются и другие патогенетические факторы, которые могут включать дисбаланс адреналина, ГАМК и серотонина [8].

Центральная дисрегуляция симпат-адреналовой системы также участвует в механизмах развития ЗНС [31], являясь результатом избытка норадреналина по сравнению с дофамином при терапии АП. Молекулярная основа ЗНС объясняется внезапным снижением активности дофамина, что связано с отменой

дофаминергических агентов либо с уменьшением их дозы или с антагонизмом АП и других антагонистов дофамина (например, метоклопромида) к дофаминовым рецепторам). У пациентов с шизофренией противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1а (ИЛ-1а), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли (ФНО), задействованы в механизмах развития ЗНС [32]. Эти цитокины активируют ключевые ферменты кинуренина: индоламин-2,3-диоксигеназу и кинуренин-3-монооксигеназу, которые катализируют выработку 3-гидроксикинуренина (З-ГК). З-ГК инициирует активацию процесса очистки, осуществляемого микроглией (макрофагами центральной нервной системы (ЦНС)) с образованием нейротоксина хинолиновой кислоты вместо нейропротективной кинурениновой кислоты (KYNA) [33, 34].

При шизофрении происходит частичное снижение тетрагидробиоптерина (BH4). BH4 служит важным кофактором ферментов ароматической аминокислоты гидроксилазы, используемых для деградации фенилаланина и биосинтеза некоторых нейротрансмиттеров, включая дофамин, и является кофактором продукции оксида азота (NO). Уменьшение пула BH4 влияет на нигростриальные дофаминовые нейроны, вызывая дефицит биосинтеза дофамина [35]. BH4 связан со свободным радикалом NO, который расширяет кровеносные сосуды, ингибирует активность тромбоцитов [36] и снижает симпатическую реакцию на сужение сосудов как в покое, так и в сокращающихся скелетных миоцитах [37, 38]. Происходит накопление большого количества свободных радикалов, что нарушает процесс переноса электронов в дыхательной цепи, уменьшая клеточную продукцию аденозинтрифосфата [39]. В результате мышечные клетки повреждаются, вызывая лихорадку, и клеточные компоненты, такие как электролиты (калий, фосфат) и белки (миоглобин, креатинин, креатининфосфокиназа (КФК)), проникают в кровоток [3].

Есть данные, указывающие на роль генетической предрасположенности в развитии ЗНС [40]. Поэтому важно выяснение семейного анамнеза. Изофермент цитохрома P450 CYP2D6 ответственен за метаболизм большинства психотропных препаратов. В связи с этим следует придавать больше значения фармакогенетическому тестированию при подборе психофармакотерапии, поскольку это дает возможность определить фармакокинетические и фармакодинамические характеристики АП в зависимости от типа метаболизма. Ранняя диагностика однонуклеотидных вариантов (ОНВ) CYP2D6 позволяет обозначить новые пути предупреждения развития ЗНС [40].

Дофаминергическая система играет важную роль в водно-электролитном балансе посредством родственных гормональных систем, таких как ренин-ангиотензиновая система почек и вазопрессин. Гипоактивная дофаминергическая система увеличивает реабсорбцию натрия и связана с артериальной гипертензией [41, 42]. Дофамин может быть связан с развитием ЗНС вследствие нарушения гомеостаза. Осмолярность сыворотки крови регулируется быстрым увеличением или уменьшением общего содержания воды в организме, способного компенсировать изменения в потреблении натрия и потере

воды с мочой [43]. Нарушение регуляции осмолярности связано с дисбалансом жидкости и электролитов, приводящим к увеличению риска нарушения работы сердечно-сосудистой, церебральной, дыхательной или почечной систем [44, 45].

Иммунологические нарушения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с нейросенсибилизацией организма и последующим аутоиммунным поражением ЦНС (преимущественно гипоталамуса и висцеральных органов) играют важную роль в патогенезе ЗНС [46, 47]. Доказательством этого является высокая гуморальная сенсibilизация к различным аутоантигенам ГМ с выявлением антител к лобной доле, зрительному бугру и максимальным количеством (до 66 %) к гипоталамусу. Возникающие на определенном этапе течения ЗНС нарушения гомеостаза являются одной из основных причин развития тяжелых нарушений гемодинамики, глубоких расстройств сознания и летального исхода [46].

Клиническая картина и диагноз

Мышечная ригидность служит генерализованной, симметричной и может проявляться от умеренного повышения тонуса до крайней общей ригидности тела, такой как опистотонус. Очаговое повышение мышечного тонуса также проявляется в виде блефароспазма, окулогирного криза или тризма. Нистагм, дисфагия, дизартрия или афония также могут присутствовать в результате повышения мышечного тонуса.

Гипертермия обычно очень высокая, без значительных колебаний или суточных пиков, не сопровождается ознобом и плохо купируется обычными жаропонижающими ЛС.

Изменение сознания является отличительным признаком этого состояния с типичными колебаниями уровня сознания, дезориентации и психомоторного возбуждения.

Вегетативная дисфункция проявляется в виде нестабильности сердечного ритма, колебаний артериального давления (АД) и повышенного потоотделения. Могут присутствовать выраженная сиалорея (более заметная на фоне приема клозапина и/или амисульпирида) [3], которая способна привести к аспирационной пневмонии и недержанию мочи [5, 23].

Злокачественный нейролептический синдром обычно начинается с необъяснимой совокупности нескольких симптомов: тремора и мышечных спазмов, нестабильного АД и нарушения психического статуса, быстро ухудшающих состояние пациента с переходом в терминальную стадию, характеризующуюся возбуждением, бредом и развитием молниеносной комы [3]. В 70 % случаев в течение двух-трех дней отмечается определенная последовательность развития тяжелого ЗНС: изменения психического статуса, мышечная ригидность, гипертермия, вегетативная дисфункция, кома [3]. После появления первых симптомов возможна стадия мнимого благополучия, когда гипертермия отсутствует более чем 24 ч, что приводит к ошибкам в диагностике [48].

С середины 1980-х годов было предпринято несколько попыток стандартизировать диагностические

критерии для ЗНС, выдвинутые J.L. Levenson (1985) [48], H.G. Jr Pope (1986) [49], G. Addonizio (1987) [50], P.A. Adityanjee, A. Aderibigbe, T. Mathews (1999) [51] и DSM-5 (2013) [52].

Диагностические критерии ЗНС были установлены согласно DSM-5 (2013) [53]:

А. Большие критерии (наличие всех трех признаков): 1) прием антагониста дофамина в анамнезе; 2) умеренная мышечная ригидность; 3) гипертермия (температура в полости рта более 38,0 °C).

В. Малые критерии (наличие не менее двух из следующих признаков): 1) усиленная сialоррея; 2) дисфагия; 3) тремор; 4) изменение уровня сознания; 5) задержка речи; 6) недержание мочи; 7) тахикардия (повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) свыше 25 %); 8) повышение АД (систолическое или диастолическое не менее 25 %) или колебания (диастолическое изменение не менее 20 мм рт. ст. или систолическое изменение не менее 25 мм рт. ст.); 9) лейкоцитоз; 10) повышение КФК более чем в 4 раза от верхней границы нормы (у взрослых: женщины – 167 Ед/л, мужчины – 190 Ед/л [54]).

С. Отсутствие других неврологических заболеваний и приема препаратов, которые могут вызвать похожую симптоматику.

Д. Отсутствие психотических расстройств, которые сопровождаются кататоническим синдромом.

Лабораторная диагностика: расширенный анализ крови для выявления лейкоцитоза; анализ крови на электролиты, которые могут показать метаболические нарушения вследствие ацидоза; общий анализ мочи с целью диагностики метаболических нарушений вследствие почечной недостаточности; анализ газов артериальной крови для оценки кислотно-щелочного баланса; анализ крови на лактатдегидрогеназу (ЛДГ) для определения функции печени; анализ КФК в крови, повышение которой до значения более 1000 МЕ/л указывает на наличие значимого повреждения мышц, характерного для ЗНС [3]; анализ мочи на содержание миоглобина (при рабдомиолизе наблюдается миоглобинемия, которая приводит к миоглобинурии, что может способствовать развитию почечной недостаточности) [3]; анализ крови на определение уровня ферритина (при ЗНС отмечается низкая концентрация ферритина в сыворотке крови – 5,71 мкмоль/л (референсное значение 11–32 мкмоль/л). При частоте встречаемости в 92–100 % случаев при ЗНС данный параметр не является патогномоничным биохимическим маркером для ЗНС) [3]; анализ свертывающей системы крови; анализ крови на посев для исключения сепсиса; анализ мочи на скрининг наркотических препаратов.

Инструментальные исследования: компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ для исключения других неврологических патологий, таких как новообразования, внутричерепное кровоизлияние или травмы головы, которые могут привести к коме [2]. Кровоизлияния в некоторые отделы ГМ и спинного мозга (в частности, в поясничный отдел спинного мозга) могут инициировать начало гипертермии [55, 56]. МРТ следует проводить срочно при подозрении на ЗНС, чтобы

исключить аутоиммунный энцефалит [57, 58]. МРТ более информативен, чем КТ [3, 59]; *рентгенография грудной клетки* требуется, чтобы исключить аспирационную пневмонию (синдром Менделсона) и дыхательную недостаточность [3]; *электроэнцефалография (ЭЭГ)* предназначена для исключения других неврологических патологий [2]. Почти у 50 % пациентов регистрируются изменения на ЭЭГ вследствие блокады дофаминовых рецепторов [3]; на *электрокардиографии (ЭКГ)* у пациентов с ЗНС происходит удлинение интервала QT [3]; *люмбальная пункция* применяется для исключения других причин, вызывающих лихорадку [3].

Дифференциальная диагностика

Серотониновый синдром (СС) является одной из серьезных НР на фоне приема СИОЗС и характеризуется тремором, гиперрефлексией, миоклонусом, атаксией, ригидностью и гипертермией, желудочно-кишечными симптомами, такими как диарея, тошнота и рвота [60]. При СС ригидность и гипертермия менее выражены, чем при ЗНС, а желудочно-кишечные расстройства в меньшей степени характерны для ЗНС, чем для СС [3].

Злокачественная гипертермия – это генетическое заболевание, обычно вызванное вдыханием сильнодействующих галогенированных анестетиков (например, галотана) или деполяризацией блокаторов нервно-мышечных соединений, таких как сукцинилхолин [61]. Симптомами являются гипертермия, ригидность мышц и дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС), как и при ЗНС, но более выраженные [3].

Злокачественная кататония – как и ЗНС, характеризуется гипертермией и ригидностью мышц, но отличается наличием продромальных поведенческих симптомов (психоз и кататоническое возбуждение [62]) в течение нескольких недель. Моторными симптомами злокачественной кататонии являются дистония, чрезмерная гибкость и повторяющиеся стереотипные движения [3]. Ключевым отличием служит отсутствие процесса рабдомиолиза и повышение активности КФК в сыворотке крови [46, 63–66].

Клозапин-индуцированная гипертермия развивается в первые четыре недели лечения, и встречается в 0,5–55 % случаев [67, 68]. При своевременной терапии лихорадка длится в среднем 2,5 дня с последующим снижением температуры в течение 8–16 дней. Это состояние рассматривают как вариант ЗНС [3, 69, 70].

Аутоиммунный антиNMDA-рецепторный энцефалит в 20 % случаев развивается у пациентов, перенесших вирусный герпесный энцефалит, спустя несколько недель – месяцев и вызывается антителами к NR1- и NR2-субъединицам и глутаматного NMDA-рецептора с подкорковым аутоиммунным повреждением структур ГМ [71, 72]. Заболевание характеризуется быстрым развитием (менее чем 3 месяца), расстройством поведения, нарушением речи (обеднение речи, мутизм), когнитивной дисфункцией с нарушением памяти, судорожными припадками, гиперкинезами, нарушением сознания, гипертермией, изменениями на ЭЭГ, наличием

невысокого плеоцитоза с преобладанием лимфоцитов в СМЖ [73], наличием гиперинтенсивного сигнала в различных структурах ГМ на МРТ [71], наличием аутоантител к NR1- и NR2-субъединицами глутаматного NMDA-рецептора в анализе СМЖ [62].

Психофармакологический делирий характеризуется развитием ЭПС (мышечная ригидность, акатизия, тремор), двигательным беспокойством, нарушением сна, вегетативными нарушениями и делириозным расстройством (нарушение восприятия – иллюзии, галлюцинации, расстройство памяти, дезориентация) преимущественно в вечернее и ночное время суток, имеющим затяжное течение [63, 73, 74].

Лечение

Пациенту с ЗНС в случае необходимости следует провести промывание желудка, кишечника; установить мочевой катетер; при нарушениях дыхания интубировать и подключить пациента к аппарату ИВЛ; поставить назогастральный зонд; при наличии признаков почечной недостаточности подключить к аппарату гемодиализа. К активному лечению следует приступать немедленно и начинать с немедикаментозных методов лечения несмотря на то, что они обладают низкой доказательной базой. Действовать следует в таком порядке: 1) устранить причину возникновения ЗНС – отменить АП; 2) ограничить влияние факторов риска в частности, таких, как условия окружающей среды; комфортная температура окружающей среды не выше 21–23 °С позволит лучше рассеивать тепло; 3) применить соответствующие корректирующие меры по восполнению питания и гидратации пациента, если это необходимо; охладить тело пациента с использованием физических методов: охлаждающих одеял и пакетов со льдом на пах и подмышечные впадины; 4) организовать для пациента полулежащее положение в постели (подъем изголовья кровати до 45°) для снижения риска развития аспирационной пневмонии из-за нарушения глотательного рефлекса вследствие угнетения сознания [5].

В легких случаях лечение должно быть в основном консервативным: при гипертермии – назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), парацетамола; при повышении мышечного тонуса – мышечных релаксантов: мидокалма, баклофена, дантролена; при кататонии возможно назначение транквилизаторов – лоразепама или диазепама; при анемии – препаратов железа; в случае судорожного синдрома и психомоторного возбуждения возможно назначение бензодиазепинов – феназепама, мидазолама [46, 75]. Если судороги и возбуждение бензодиазепинами не купируются, возможна инфузия тиопентала или пропофола, введение противосудорожных препаратов длительного действия – фенитоина, вальпроатов.

Фармакотерапия. Бензодиазепины и антихолинергические средства могут быть эффективны при кататонии и ЭПС. Применение лоразепама в дозе 0,5–1,0 мг в/м каждый час в течение 4–6 ч является весьма эффективным в качестве терапии первой

линии [2, 76]. Возможно полное разрешение ЗНС на фоне терапии высокими дозами бензодиазепинов [77]. Установлен регресс мышечной ригидности и лихорадки в течение 24–72 ч после начала приема лоразепама [79]. Следует проявлять осторожность в отношении применения бензодиазепинов у пожилых людей ввиду таких НР, как угнетение дыхания [2].

Агонисты дофамина могут потребоваться в тяжелых случаях для коррекции гиподофаминергического состояния. У пациентов с мышечной ригидностью и температурой тела в диапазоне 38,3–40,0 °С следует рассмотреть возможность применения агониста дофамина. Лечение нужно начинать с бромокриптина в дозировке 2,5 мг каждые 8 ч или амантадина в дозировке 100 мг каждые 8 ч [5] в течение 10 дней с постепенным снижением дозировки [2].

Миорелаксанты. Если температура тела пациента превышает 40 °С, следует использовать внутривенное введение дантролена в дозе 2–3 мг/кг. Дантролен является мышечным релаксантом центрального действия, производным гидантоина. Данный препарат блокирует специфические рецепторы, ответственные за высвобождение кальция в скелетных мышцах, уменьшая спастичность [80]. Применение дантролена показано в случае ЗНС с рефрактерной гипертермией, при злокачественной гипертермии в условиях отделения интенсивной терапии [81]. При стабилизации симптомов возможен переход на пероральное введение дантролена в дозе 1 мг/кг каждые 6 ч в течение еще 10 дней с постепенным снижением дозы [2]. Бромокриптин и дантролен значительно снижают уровень летальности у пациентов с тяжелой гипертермией, вызванной сердечно-дыхательной недостаточностью, миоглобинурической почечной недостаточностью, аритмиями, припадками и т. п. Комбинация бромокриптина и дантролена не оказалась более эффективной, чем прием этих препаратов раздельно [82].

Глюкокортикостероиды. При ЗНС применяется до 20 мг дексаметазона или 250 мг метилпреднизолона, поскольку их применение повышает высвобождение дофамина в ЦНС и уменьшает проявления ЗНС [3].

Поддерживающее лечение должно начинаться с восстановления электролитного и кислотного баланса путем обильного щелочного питья, введения нитропруссиды натрия внутривенно, мониторинга сердечной деятельности и назначении антигипертензивной терапии при повышенном АД; мониторинга дыхательной и выделительной систем [5].

Электросудорожная терапия (ЭСТ) является методом выбора для пациентов с симптомами психоза или кататонии [81]. Пациенты с ЗНС не считаются подверженными риску развития злокачественной гипертермии вовремя ЭСТ, тем не менее, поскольку сукцинилхолин может вызывать гиперкалиемию и аритмию, для лечения таких пациентов следует предпочесть другие миорелаксанты [83].

Плазмаферез применяется в качестве немедикаментозной детоксикации и иммунокоррекции. В первые же сутки после проведения плазмафереза у 84,4 % пациентов наблюдались переход от кататонно-онейроидной стадии помрачения сознания в более легкую аффективно-бредовую или аффективную,

редукция экстрапирамидных нарушений, уменьшение выраженности кататонической симптоматики. У большинства больных после проведения плазмафереза отмечена редукция резистентности к психофармакологическим ЛС, регресс интолерантности к ним, что значительно облегчало лечение больных в постфебрильном периоде [46, 84].

Ведение пациента после разрешения ЗНС и профилактика

Через две недели после разрешения симптомов ЗНС можно попытаться купировать текущий психоз. Если применялись АП с дозированным высвобождением из депо, может потребоваться более длительный период без ЛС (около месяца). Терапию следует проводить АП из другой группы, отличным от того, который был причиной возникновения ЗНС. Можно рассматривать низкую дозу атипичного АП, частичного агониста дофамина (например, арипипразола). Альтернативный способ лечения (если сохраняется чувствительность к АП) может включать прием нормотимиков (низкие дозы ламотриджина, вальпроата или лития) и осторожное использование бензодиазепинов. Необходимо проводить мониторинг уровня КФК в крови для раннего выявления возможных вторичных эпизодов ЗНС [2].

Поскольку риск развития ЗНС увеличивается с возникновением определенных факторов, включая введение высоких доз АП, быстрое титрование, парентеральное введение, дегидратацию, полипрагмазию, наличие соматических и психических сопутствующих расстройств, следует проводить профилактические и терапевтические мероприятия в отношении данных коморбидных патологий [2].

Прогноз. При выполнении рекомендаций по лечению ЗНС симптомы разрешаются в течение 3–14 дней. Несмотря на то что ЗНС достаточно успешно лечится, летальность регистрируется примерно у 10 % пациентов независимо от ранней диагностики и лечения. Гипертермия, рабдомиолиз и повреждение нейронов могут привести к временной или постоянной амнезии. У пожилых людей острая дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность, вызванная миоглобинурией, инфекции (септический шок) и сопутствующая застойная сердечная недостаточность являются важными предикторами смертности при ЗНС [3]. Также описаны такие НР, как диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, полиорганная недостаточность и обратимая дилатационная миокардиопатия (миокардиопатия Такоцубо) в результате поражения ВНС [5].

Заключение

На сегодняшний день, несмотря на достаточно эффективное лечение пациентов с шизофренией, такое жизнеугрожающее осложнение, как ЗНС, встречается достаточно часто (0,02–3,23 %), оставаясь актуальной проблемой терапии пациентов, нуждающихся в приеме АП. Для определения тактики ведения больных с ЗНС необходимо своевременно диагностировать осложнения, дифференцировать развивающиеся при ЗНС психические нарушения и своевременно отменять АП. Лечение ЗНС по большей части носит симптоматический характер. Вопрос разработки методов коррекции рассматриваемого осложнения требует более подробного изучения механизмов его развития и дальнейшей разработки комплексного эффективного лечения с позиции доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delay J., Deniker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes // Vinken P.J., Bruyn G.W. (eds.). Handbook of Clinical Neurology. – Vol. 6: Diseases of the Basal Ganglia. – Amsterdam, North-Holland, 1968. – P. 248–266.
2. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management // Asian J Psychiatr. – 2017. – Vol. 29. – P. 106–109. – DOI: 10.1016/j.ajp.2017.05.004, PMID: 29061403
3. Oruch R., Pryme I.F., Engelsen B.A., Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2017. – Vol. 13. – P. 161–175. – DOI: 10.2147/NDT.S118438, PMID: 28144147
4. Delay J., Pichot P., Lempriere T. et al. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses // Ann Med Psychol (Paris). – 1960. – Vol. 118, No. 1. – P. 145–152. – PMID: 13815606
5. Velamoor V.R. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and Management // Drug Saf. – 1998. – Vol. 19 (1). – P. 73–82.
6. Keck P.E. Jr., Sebastianelli J., Pope H.G. Jr., McElroy S.L. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a state psychiatric hospital // J Clin Psychiatry. – 1989. – Vol. 50 (9). – P. 352–355.
7. Deng M.Z., Chen G.Q., Phillips M.R. Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9,792 Chinese inpatients exposed to neuroleptics: a prospective study // Am J Psychiatry. – 1990. – Vol. 147 (9). – P. 1149–1155.
8. Spivak B., Maline D.I., Kozyrev V.N. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // Eur Psychiatry. – 2000. – Vol. 15 (5). – P. 330–333. – PMID: 10954877
9. Strawn J., Keck P.E., Caroff N. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 870–876.
10. McAllen K.J., Schwartz D.R. Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit // Crit Care Med. – 2010. – Vol. 38. – P. S244–S252.

REFERENCES

1. Delay J., Deniker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes // Vinken P.J., Bruyn G.W. (eds.). Handbook of Clinical Neurology. – Vol. 6: Diseases of the Basal Ganglia. – Amsterdam, North-Holland, 1968. – P. 248–266.
2. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management // Asian J Psychiatr. – 2017. – Vol. 29. – P. 106–109. – DOI: 10.1016/j.ajp.2017.05.004, PMID: 29061403
3. Oruch R., Pryme I.F., Engelsen B.A., Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2017. – Vol. 13. – P. 161–175. – DOI: 10.2147/NDT.S118438, PMID: 28144147
4. Delay J., Pichot P., Lempriere T. et al. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses // Ann Med Psychol (Paris). – 1960. – Vol. 118, No. 1. – P. 145–152. – PMID: 13815606
5. Velamoor V.R. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and Management // Drug Saf. – 1998. – Vol. 19 (1). – P. 73–82.
6. Keck P.E. Jr., Sebastianelli J., Pope H.G. Jr., McElroy S.L. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a state psychiatric hospital // J Clin Psychiatry. – 1989. – Vol. 50 (9). – P. 352–355.
7. Deng M.Z., Chen G.Q., Phillips M.R. Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9,792 Chinese inpatients exposed to neuroleptics: a prospective study // Am J Psychiatry. – 1990. – Vol. 147 (9). – P. 1149–1155.
8. Spivak B., Maline D.I., Kozyrev V.N. et al. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow // Eur Psychiatry. – 2000. – Vol. 15 (5). – P. 330–333. – PMID: 10954877
9. Strawn J., Keck P.E., Caroff N. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 870–876.
10. McAllen K.J., Schwartz D.R. Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit // Crit Care Med. – 2010. – Vol. 38. – P. S244–S252.

11. Escobar-Vidarte M.F., Loaiza-Osorio S., Messa A.A., Macias G.E. Neuroleptic malignant syndrome in pregnancy: case report and literature review // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32 (14). – P. 2438–2441. – DOI: 10.1080/14767058.2018.1432591
12. Velamoor V.R., Norman R.M., Caroff S.N. et al. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome // *J NervMent Dis.* – 1994. – Vol. 182 (3). – P. 168–173.
13. Caroff S.N., Mann S.C., Campbell E.C. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome // *Psychiatr Ann.* – 2000. – Vol. 30 (5). – P. 314–321.
14. Pope H.G. Jr., Aizley H.G., Keck P.E. Jr., McElroy S.L. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases // *J Clin Psychiatry.* – 1991. – Vol. 52 (5). – P. 208–212. – PMID: 1674508
15. Drews J.D., Christopher A., Clay Evans D. Neuroleptic malignant syndrome in the trauma intensive care unit: Diagnosis and management of a rare disease in a challenging population // *Int J Critilln Inj.* – 2017. – Vol. 7. – P. 119–121.
16. García-Atienza E.M., Agudo-Mena J.L., Cuesta-Vizcaino E. et al. Olanzapine as a cause of neuroleptic malignant syndrome, bibliographic review following a clinical case // *Actas Esp Psiquiatr.* – 2018. – Vol. 46 (3). – P. 112–116. – PMID: 29892970
17. Zweig Y.R., Galvin J.E. Lewy body dementia: The impact on patients and caregivers // *Alzheimers Res Ther.* – 2014. – Vol. 6 (2). – P. 21. – DOI: 10.1186/alzrt251, PMID: 25031635
18. Aarsland D., Perry R., Larsen J.P. et al. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias // *J ClinPsychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – P. 633–637.
19. Keck P.E. Jr., Pope H.G., Cohen B.M. et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome // *Arch Gen Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – P. 914–918.
20. Khaldi S., Kornreich C., Choubani Z., Gourevitch R. Antipsychotiq uestatypiques et syndrome malin des neuroleptiques: brève revue de la littérature. [Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: A brief review] // *Encephale.* – 2008. – Vol. 34 (6). – P. 618–624.
21. Gupta V., Magon R., Mishra B.P. et al. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome // *Indian J Psychiatry.* – 2003. – Vol. 45 (1). – P. 30–35.
22. Viejo L.F., Morales V., Punal P. et al. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome: a case-control study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003. – Vol. 107. – P. 45–49.
23. Berardi D., Amore M., Keck P.E. Jr. et al. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study // *Biol Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44 (8). – P. 748–754. – DOI: 10.1016/S0006-3223(97)00530-1
24. Sachdev P., Mason C., Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 1156–1158.
25. Keyser D.L., Rodnitzky R.L. Neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease after withdrawal or alteration of dopaminergic therapy // *Arch Intern Med.* – 1991. – Vol. 151 (4). – P. 794–796.
26. Hermesh H., Aizenberg D., Weizman A. et al. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in-patients // *Br J Psychiatry.* – 1992. – Vol. 161. – P. 254–257.
27. Koch M., Chandragiri S., Rizvi S. et al. Catatonic signs in neuroleptic malignant syndrome // *Compr Psychiatry.* – 2000. – Vol. 41 (1). – P. 73–75.
28. Alexander P.J., Thomas R.M., Das A. Is risk of neuroleptic malignant syndrome increased in the postpartum period? // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59 (5). – P. 254–255.
29. Su Y.P., Chang C.K., Hayes R.D. et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130 (1). – P. 52–60. – DOI: 10.1111/acps.12222
30. Seitz D.P., Gill S.S. Neuroleptic malignant syndrome complicating antipsychotic treatment of delirium or agitation in medical and surgical patients: case reports and a review of the literature // *Psychomatics.* – 2009. – Vol. 50 (1). – P. 8–15.
31. Gurrera R.J. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156 (2). – P. 169–180.
32. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 4. – С. 2–8.
33. Guillemin G.J., Smith D.G., Kerr S.J. et al. Characterisation of kynurenine pathway metabolism in human astrocytes and implications in neuropathogenesis // *Redox Rep.* – 2000. – Vol. 5 (2–3). – P. 108–111. – PMID: 10939285
34. Guillemin G.J., Smythe G., Takikawa O., Brew B.J. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons // *Glia.* – 2005. – Vol. 49 (1). – P. 15–23. – PMID: 15390107
35. Nagatsu T., Ichinose H. Regulation of pteridine-requiring enzymes by the cofactor tetrahydrobiopterin // *MolNeurobiol.* 1999. Vol. 19. № 1. 79–96. PMID: 10321973
36. Riddell D.R., Owen J.S. Nitric oxide and platelet aggregation // *Vitam Horm.* – 1999. – Vol. 57. – P. 25–48. – PMID: 10232045
37. Jendzjowsky N.G., Just T.P., Jones K.E., de Lorey D.S. Acute tetrahydrobiopterin supplementation attenuates sympathetic vasoconstrictor responsiveness in resting and contracting skeletal muscle of healthy rats // *Physiol Rep.* – 2014. – Vol. 2 (10). – P. pii: e12164. – DOI: 10.14814/phy2.12164
38. Vásquez-Vivar J., Kalyanaraman B., Martásek P. The role of tetrahydrobiopterin in superoxide generation from eNOS: enzymology and physiological implications // *Free Radic Res.* – 2003. – Vol. 37 (2). – P. 121–127. – PMID: 12653200
11. Escobar-Vidarte M.F., Loaiza-Osorio S., Messa A.A., Macias G.E. Neuroleptic malignant syndrome in pregnancy: case report and literature review // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32 (14). – P. 2438–2441. – DOI: 10.1080/14767058.2018.1432591
12. Velamoor V.R., Norman R.M., Caroff S.N. et al. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome // *J NervMent Dis.* – 1994. – Vol. 182 (3). – P. 168–173.
13. Caroff S.N., Mann S.C., Campbell E.C. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome // *Psychiatr Ann.* – 2000. – Vol. 30 (5). – P. 314–321.
14. Pope H.G. Jr., Aizley H.G., Keck P.E. Jr., McElroy S.L. Neuroleptic malignant syndrome: long-term follow-up of 20 cases // *J Clin Psychiatry.* – 1991. – Vol. 52 (5). – P. 208–212. – PMID: 1674508
15. Drews J.D., Christopher A., Clay Evans D. Neuroleptic malignant syndrome in the trauma intensive care unit: Diagnosis and management of a rare disease in a challenging population // *Int J Critilln Inj.* – 2017. – Vol. 7. – P. 119–121.
16. García-Atienza E.M., Agudo-Mena J.L., Cuesta-Vizcaino E. et al. Olanzapine as a cause of neuroleptic malignant syndrome, bibliographic review following a clinical case // *Actas Esp Psiquiatr.* – 2018. – Vol. 46 (3). – P. 112–116. – PMID: 29892970
17. Zweig Y.R., Galvin J.E. Lewy body dementia: The impact on patients and caregivers // *Alzheimers Res Ther.* – 2014. – Vol. 6 (2). – P. 21. – DOI: 10.1186/alzrt251, PMID: 25031635
18. Aarsland D., Perry R., Larsen J.P. et al. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias // *J ClinPsychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – P. 633–637.
19. Keck P.E. Jr., Pope H.G., Cohen B.M. et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome // *Arch Gen Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – P. 914–918.
20. Khaldi S., Kornreich C., Choubani Z., Gourevitch R. Antipsychotiq uestatypiques et syndrome malin des neuroleptiques: brève revue de la littérature. [Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: A brief review] // *Encephale.* – 2008. – Vol. 34 (6). – P. 618–624.
21. Gupta V., Magon R., Mishra B.P. et al. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome // *Indian J Psychiatry.* – 2003. – Vol. 45 (1). – P. 30–35.
22. Viejo L.F., Morales V., Punal P. et al. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome: a case-control study // *Acta Psychiatr Scand.* – 2003. – Vol. 107. – P. 45–49.
23. Berardi D., Amore M., Keck P.E. Jr. et al. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study // *Biol Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44 (8). – P. 748–754. – DOI: 10.1016/S0006-3223(97)00530-1
24. Sachdev P., Mason C., Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 1156–1158.
25. Keyser D.L., Rodnitzky R.L. Neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease after withdrawal or alteration of dopaminergic therapy // *Arch Intern Med.* – 1991. – Vol. 151 (4). – P. 794–796.
26. Hermesh H., Aizenberg D., Weizman A. et al. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in-patients // *Br J Psychiatry.* – 1992. – Vol. 161. – P. 254–257.
27. Koch M., Chandragiri S., Rizvi S. et al. Catatonic signs in neuroleptic malignant syndrome // *Compr Psychiatry.* – 2000. – Vol. 41 (1). – P. 73–75.
28. Alexander P.J., Thomas R.M., Das A. Is risk of neuroleptic malignant syndrome increased in the postpartum period? // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59 (5). – P. 254–255.
29. Su Y.P., Chang C.K., Hayes R.D. et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130 (1). – P. 52–60. – DOI: 10.1111/acps.12222
30. Seitz D.P., Gill S.S. Neuroleptic malignant syndrome complicating antipsychotic treatment of delirium or agitation in medical and surgical patients: case reports and a review of the literature // *Psychomatics.* – 2009. – Vol. 50 (1). – P. 8–15.
31. Gurrera R.J. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156 (2). – P. 169–180.
32. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 4. – С. 2–8.
33. Guillemin G.J., Smith D.G., Kerr S.J. et al. Characterisation of kynurenine pathway metabolism in human astrocytes and implications in neuropathogenesis // *Redox Rep.* – 2000. – Vol. 5 (2–3). – P. 108–111. – PMID: 10939285
34. Guillemin G.J., Smythe G., Takikawa O., Brew B.J. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons // *Glia.* – 2005. – Vol. 49 (1). – P. 15–23. – PMID: 15390107
35. Nagatsu T., Ichinose H. Regulation of pteridine-requiring enzymes by the cofactor tetrahydrobiopterin // *MolNeurobiol.* 1999. Vol. 19. № 1. 79–96. PMID: 10321973
36. Riddell D.R., Owen J.S. Nitric oxide and platelet aggregation // *Vitam Horm.* – 1999. – Vol. 57. – P. 25–48. – PMID: 10232045
37. Jendzjowsky N.G., Just T.P., Jones K.E., de Lorey D.S. Acute tetrahydrobiopterin supplementation attenuates sympathetic vasoconstrictor responsiveness in resting and contracting skeletal muscle of healthy rats // *Physiol Rep.* – 2014. – Vol. 2 (10). – P. pii: e12164. – DOI: 10.14814/phy2.12164
38. Vásquez-Vivar J., Kalyanaraman B., Martásek P. The role of tetrahydrobiopterin in superoxide generation from eNOS: enzymology and physiological implications // *Free Radic Res.* – 2003. – Vol. 37 (2). – P. 121–127. – PMID: 12653200

39. Mary K., Ian J. Tetrahydrobiopterin deficiency // Natan G., Hans H.G. (eds.). Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice. – New York, NY: Springer, 2011. – P. 225–234.
40. Kawanishi C. Genetic predisposition to neuroleptic malignant syndrome: implications for antipsychotic therapy // Am J Pharmacogenomics. – 2003. – Vol. 3 (2). – P. 89–95.
41. Boone M., Kortenoever M.L.A., Robben J.H. et al. Counteracting vasopressin-mediated water reabsorption by ATP, dopamine, and phorbol esters: Mechanisms of action // American Journal of Physiology–Renal Physiology. – 2011. – Vol. 300. – P. F761–F771. – DOI: 10.1152/ajprenal.00247.2010
42. Gildea J.J. Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2009. – Vol. 18. – P. 28–32. – DOI: 10.1097/MNH.0b013e32831a9e0b
43. Arévalo-Lorido J.C., Gómez J.C., Formiga F. et al. High serum osmolality at admission determines a worse outcome in patients with heart failure: Is a new target emerging? // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 221. – P. 238–242. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.084
44. Shen Y., Cheng X., Ying M. et al. Association between serum osmolality and mortality in patients who are critically ill: A retrospective cohort study // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7. – P. e015729. – DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015729
45. Kalelioglu T., Karamustafalioglu N., Celikel G. et al. Serum osmolality and blood viscosity as a potential explanation for the pathophysiology of neuroleptic malignant syndrome // Int J Psychiatry Clin Pract. – 2019. – Vol. 23 (4). – P. 307–310. – DOI: 10.1080/13651501.2019.1617884
46. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. – М.: Норма, 1997. – 232 с.
47. 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 // Матер. VIII съезда невропат. и психiatr. – № 3. – М., 1988. С. 132–134.
48. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 1985. – Vol. 142 (10). – P. 1137–1145. – PMID: 2863986
49. Pope H.G. Jr., Keck P.E. Jr., McElroy S.L. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital // Am J Psychiatry. – 1986. – Vol. 143 (10). – P. 1227–1233. – PMID: 2876647
50. Addonizio G., Susman V.L., Roth S.D. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases // Biol Psychiatry. – 1987. – Vol. 22 (8). – P. 1004–1020. – PMID: 2886157
51. Adityanjee A., Aderibigbe Y.A., Mathews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome // Clin Neuropharmacol. – 1999. – Vol. 22 (3). – P. 151–158. – PMID: 10367179
52. Medication-induced movement disorders and other adverse effects of medication. 5th. // – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013. – P. 709–711.
53. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. – 992 p. – DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596
54. Лаборатория Хеликс. URL: <https://helix.ru/kb/item/06-022> (дата обращения 15.05.2020).
55. Lee H.C., Kim J.M., Lim J.K. et al. Central hyperthermia treated with baclofen for patient with pontine hemorrhage // Ann Rehabil Med. – 2014. – Vol. 38 (2). – P. 269–272. – DOI: 10.5535/arm.2014.38.2.269, PMID: 24855623
56. Sung C.Y., Lee T.H., Chu N.S. Central hyperthermia in acute stroke // Eur Neurol. – 2009. – Vol. 62 (2). – P. 86–92. – DOI: 10.1159/000227778, PMID: 19521083
57. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis // J Clin Neurol. – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 1–13. – DOI: 10.3988/jcn.2016.12.1.1, PMID: 26754777
58. Takahashi Y., Mori H., Mishina M. et al. Autoantibodies and cell-mediated immunity to NMDA-type GluR5 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsia partialis continua // Epilepsia. – 2005. – Vol. 6 (5). – P. 152–158. – PMID: 15987271
59. Splendiani A., Felli V., Di Sibio A. et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in a young male patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and uncommon cerebellar involvement: A case report with review of the literature // Neuroradiol J. – 2016. – Vol. 29 (1). – P. 30–35. – DOI: 10.1177/1971400915609333, PMID: 26613928
60. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 8. – С. 28–33.
61. Волков В.П. злокачественная гипертермия. Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – № 9 (4). – С. 47–54.
62. Малин Д.И., Малина Д.Д. Синдром фебрильной кататонии при критических состояниях в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – № 29 (1). – С. 82–89.
63. Малин Д.И., Равилов Р.С. Распространенность, клиника, диагностика и терапия тяжелых осложнений нейролептической терапии // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 24 (4). – С. 90–96.
64. Авруцкий Г.Я., Райский В.А., Цыганков Б.Д. Клиника и течение злокачественного нейролептического синдрома (острой фебрильной нейролептической энцефалопатии) // Журн. невропатол. и психiatr. – 1987. – № 9. – С. 1391–1397.
65. Волков В.П. К вопросу о фебрильной кататонии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – № 22 (2). – С. 16–20.
39. Mary K., Ian J. Tetrahydrobiopterin deficiency // Natan G., Hans H.G. (eds.). Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice. – New York, NY: Springer, 2011. – P. 225–234.
40. Kawanishi C. Genetic predisposition to neuroleptic malignant syndrome: implications for antipsychotic therapy // Am J Pharmacogenomics. – 2003. – Vol. 3 (2). – P. 89–95.
41. Boone M., Kortenoever M.L.A., Robben J.H. et al. Counteracting vasopressin-mediated water reabsorption by ATP, dopamine, and phorbol esters: Mechanisms of action // American Journal of Physiology–Renal Physiology. – 2011. – Vol. 300. – P. F761–F771. – DOI: 10.1152/ajprenal.00247.2010
42. Gildea J.J. Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2009. – Vol. 18. – P. 28–32. – DOI: 10.1097/MNH.0b013e32831a9e0b
43. Arévalo-Lorido J.C., Gómez J.C., Formiga F. et al. High serum osmolality at admission determines a worse outcome in patients with heart failure: Is a new target emerging? // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 221. – P. 238–242. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.084
44. Shen Y., Cheng X., Ying M. et al. Association between serum osmolality and mortality in patients who are critically ill: A retrospective cohort study // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7. – P. e015729. – DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015729
45. Kalelioglu T., Karamustafalioglu N., Celikel G. et al. Serum osmolality and blood viscosity as a potential explanation for the pathophysiology of neuroleptic malignant syndrome // Int J Psychiatry Clin Pract. – 2019. – Vol. 23 (4). – P. 307–310. – DOI: 10.1080/13651501.2019.1617884
46. Tsygankov B.D. Kliniko-patogeneticheskie zakonomernosti razvitiya febril'nykh pristupov shizofrenii i sistema ikh terapii. – М.: Norma, 1997. – 232 c.
47. Chekhonin V.P., Morozov G.V., Morkovkin V.M., Kekelidze Z.I. Immunokhimicheskoe izuchenie pronitsaemosti gematoentsfalicheskogo bar'era pri kriticheskikh sostoyaniyakh, obuslovlennyykh febril'noi shizofreniei i ostrymi alkogol'nymi entsfalopatiyami // Mater. VIII s'ezda nevropat. i psikiatr. – № 3. – М., 1988. S. 132–134.
48. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome // Am J Psychiatry. – 1985. – Vol. 142 (10). – P. 1137–1145. – PMID: 2863986
49. Pope H.G. Jr., Keck P.E. Jr., McElroy S.L. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital // Am J Psychiatry. – 1986. – Vol. 143 (10). – P. 1227–1233. – PMID: 2876647
50. Addonizio G., Susman V.L., Roth S.D. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases // Biol Psychiatry. – 1987. – Vol. 22 (8). – P. 1004–1020. – PMID: 2886157
51. Adityanjee A., Aderibigbe Y.A., Mathews T. Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome // Clin Neuropharmacol. – 1999. – Vol. 22 (3). – P. 151–158. – PMID: 10367179
52. Medication-induced movement disorders and other adverse effects of medication. 5th. // – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013. – P. 709–711.
53. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. – 992 p. – DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596
54. Laboratoriya Kheliks. URL: <https://helix.ru/kb/item/06-022> (data obrashcheniya 15.05.2020).
55. Lee H.C., Kim J.M., Lim J.K. et al. Central hyperthermia treated with baclofen for patient with pontine hemorrhage // Ann Rehabil Med. – 2014. – Vol. 38 (2). – P. 269–272. – DOI: 10.5535/arm.2014.38.2.269, PMID: 24855623
56. Sung C.Y., Lee T.H., Chu N.S. Central hyperthermia in acute stroke // Eur Neurol. – 2009. – Vol. 62 (2). – P. 86–92. – DOI: 10.1159/000227778, PMID: 19521083
57. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis // J Clin Neurol. – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 1–13. – DOI: 10.3988/jcn.2016.12.1.1, PMID: 26754777
58. Takahashi Y., Mori H., Mishina M. et al. Autoantibodies and cell-mediated uitoimmunity to NMDA-type GluR5 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsia partialis continua // Epilepsia. – 2005. – Vol. 6 (5). – P. 152–158. – PMID: 15987271
59. Splendiani A., Felli V., Di Sibio A. et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in a young male patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and uncommon cerebellar involvement: A case report with review of the literature // Neuroradiol J. – 2016. – Vol. 29 (1). – P. 30–35. – DOI: 10.1177/1971400915609333, PMID: 26613928
60. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Serditov O.V. Serotoninovyi sindrom pri lechenii depressii // Mezhdunarodnyi zhurnal meditsinskoi praktiki. – 2000. – № 8. – С. 28–33.
61. Volkov V.P. zlokachestvennaya gipertermiya. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. – 2012. – № 9 (4). – С. 47–54.
62. Malin D.I., Malina D.D. Sindrom febril'noi katatonii pri kriticheskikh sostoyaniyakh v psikiatrii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2019. – № 29 (1). – С. 82–89.
63. Malin D.I., Ravilov R.S. Rasprostranennost', klinika, diagnostika i terapiya tyazhelykh oslozhenii neurolepticheskoi terapii // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2014. – № 24 (4). – С. 90–96.
64. Avrutskii G.Ya. Raiskii V.A. Tsygankov B.D. Klinika i techenie zlokachestvennogo neurolepticheskogo sindroma (ostroï febril'noi neurolepticheskoi entsfalopatii) // Zhurn. nevropatol. i psikiatr. – 1987. – № 9. – С. 1391–1397.
65. Volkov V.P. K voprosu o febril'noi katatonii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2012. – № 22 (2). – С. 16–20.

66. Конорева А.Е., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Кататония: патофизиология, диагностика и современные подходы к лечению // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 4. – С. 2–10. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.17.70.001
67. Jeong S.H., Ahn Y.M., Koo Y.J. et al. The characteristics of clozapine-induced fever // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56 (1–2). – P. 191–193.
68. Young C.R., Bowers M.B. Jr., Mazure C.M. Management of the adverse effects of clozapine // Schizophr Bull. – 1998. – Vol. 24 (3). – P. 381–390.
69. Kohen I., Afzal N., Hussain S., Manu P. Increases in C-reactive protein may predict recurrence of clozapine-induced fever // Ann Pharmacother. – 2009. – Vol. 43 (1). – P. 143–146.
70. Bruno V., Valiente-Gomez A., Alcoverro O. Clozapine and fever: a case of continued therapy with clozapine // Clin Neuropharmacol. – 2015. – Vol. 38 (4). – P. 151–153.
71. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 7 (12). – P. 1091–1098.
72. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez M.R. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // Lancet Neurology. – 2011. – Vol. 10 (1). – P. 63–74.
73. Малин Д.И., Рывкин П.В. Психофармакологический делирий // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 3. – С. 38–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2018.46.16770
74. Гурович И.Я. Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1971. – 443 с.
75. Малин Д.И. Побочные действия психотропных веществ. – М.: Вузовская книга, 2000. – 208 с.
76. Woodbury M., Woodbury M. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 1992. – Vol. 31 (6). – P. 1161–1164.
77. Francis A., Chandragiri S., Rizvi S. et al. Is Lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? // CNS Spectr. – 2000. – Vol. 5 (7). – P. 54–57.
78. Khaldarov V. Benzodiazepines for treatment of neuroleptic malignant syndrome // Hosp Phys. – 2000. – Vol. 6. – P. 51–55.
79. Yacoub A., Francis A. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical neuroleptics and responsive to Lorazepam // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2006. – Vol. 2 (2). – P. 23.
80. Krause T., Gerbershagen M.U., Fiege M., Weissborn R., Wappler F. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments // Anaesthesia. – 2004. – Vol. 59 (4). – P. 364–373.
81. Velamoor V.R., Swamy G.N., Parmar R.S., Williamson P., Caroff S. Management of suspected neuroleptic malignant syndrome // Can J Psychiatry. – 1995. – Vol. 40 (9). – P. 545–550.
82. Sakkas P., Davis J.M., Janucak P.G., Wang Z.Y. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1991. – Vol. 27 (3). – P. 381–384.
83. Davis J.M., Caroff S.N., Mann S.C. Treatment of neuroleptic malignant syndrome // Psychiatr Ann. – 2000. – Vol. 30 (5). – P. 325–331.
84. Малин Д.И. Эффективность применения плазмафереза в лечении побочных эффектов и осложнений нейролептической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 1993. – № 4. – С. 82–84.
66. Konoreva A.E., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Katatoniya: patofiziologiya, diagnostika i sovremennye podkhody k lecheniyu // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2019. – № 4. – S. 2–10. – DOI: 10.21265/PSYPH.2019.17.70.001
67. Jeong S.H., Ahn Y.M., Koo Y.J. et al. The characteristics of clozapine-induced fever // Schizophr Res. – 2002. – Vol. 56 (1–2). – P. 191–193.
68. Young C.R., Bowers M.B. Jr., Mazure C.M. Management of the adverse effects of clozapine // Schizophr Bull. – 1998. – Vol. 24 (3). – P. 381–390.
69. Kohen I., Afzal N., Hussain S., Manu P. Increases in C-reactive protein may predict recurrence of clozapine-induced fever // Ann Pharmacother. – 2009. – Vol. 43 (1). – P. 143–146.
70. Bruno V., Valiente-Gomez A., Alcoverro O. Clozapine and fever: a case of continued therapy with clozapine // Clin Neuropharmacol. – 2015. – Vol. 38 (4). – P. 151–153.
71. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 7 (12). – P. 1091–1098.
72. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez M.R. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // Lancet Neurology. – 2011. – Vol. 10 (1). – P. 63–74.
73. Malin D.I., Ryvkin P.V. Psikhofarmakologicheskii delirii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2018. – № 3. – S. 38–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2018.46.16770
74. Gurovich I.Ya. Pobochnye efekty i oslozhneniya pri neurolepticheskoi terapii: dis. ... d-ra med. nauk. – M., 1971. – 443 s.
75. Malin D.I. Pobochnye deistviya psikhotroponykh veshchestv. – M.: Vuzovskaya kniga, 2000. – 208 s.
76. Woodbury M., Woodbury M. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 1992. – Vol. 31 (6). – P. 1161–1164.
77. Francis A., Chandragiri S., Rizvi S. et al. Is Lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? // CNS Spectr. – 2000. – Vol. 5 (7). – P. 54–57.
78. Khaldarov V. Benzodiazepines for treatment of neuroleptic malignant syndrome // Hosp Phys. – 2000. – Vol. 6. – P. 51–55.
79. Yacoub A., Francis A. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical neuroleptics and responsive to Lorazepam // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2006. – Vol. 2 (2). – P. 23.
80. Krause T., Gerbershagen M.U., Fiege M., Weissborn R., Wappler F. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments // Anaesthesia. – 2004. – Vol. 59 (4). – P. 364–373.
81. Velamoor V.R., Swamy G.N., Parmar R.S., Williamson P., Caroff S. Management of suspected neuroleptic malignant syndrome // Can J Psychiatry. – 1995. – Vol. 40 (9). – P. 545–550.
82. Sakkas P., Davis J.M., Janucak P.G., Wang Z.Y. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome // Psychopharmacol Bull. – 1991. – Vol. 27 (3). – P. 381–384.
83. Davis J.M., Caroff S.N., Mann S.C. Treatment of neuroleptic malignant syndrome // Psychiatr Ann. – 2000. – Vol. 30 (5). – P. 325–331.
84. Malin D.I. Effektivnost' primeneniya plazmaferеза v lechenii pobochnykh effektiv i oslozhnenii neurolepticheskoi terapii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 1993. – № 4. – S. 82–84.