

© Малин Д.И., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008.42-615.06

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-20-28>

Анализ серии случаев злокачественного нейролептического синдрома (кросс-секционное наблюдательное исследование)

Дмитрий Иванович Малин

Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Дмитрий Иванович Малин, doctormalin@gmail.com

Резюме

Обоснование: злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) является грозным осложнением терапии нейролептиками и характеризуется высокой летальностью. Большинство современных публикаций по проблеме ЗНС представлено обзорами литературы или ограничиваются описанием отдельных случаев. **Цель исследования:** выявление частоты встречаемости ЗНС среди пациентов городской психиатрической больницы, уточнение клинических проявлений осложнения, анализ эффективности проведенного лечения и частоты летальных исходов. **Пациенты и методы:** изучено 19 случаев с подтвержденным диагнозом ЗНС, зарегистрированных за 4 года в клинической психиатрической больнице Москвы с числом коек 1158. Все наблюдения отвечали критериям диагностики ЗНС по DSM-5 (333.92). Степень тяжести экстрапирамидных расстройств оценивалась по шкале Симпсона–Ангуса (Simpson–Angus Rating Scale). Для оценки выраженности и особенностей кататонической симптоматики использовалась шкала Буша–Френсиса (Bush–Francis Catatonia Rating Scale). Всем больным проводилось исследование общего клинического и биохимического анализа крови с определением количества лейкоцитов и активности фермента креатинфосфокиназы (КФК). **Результаты:** частота развития ЗНС составила 0,035% от всех пролеченных за четыре года больных, летальность — 10,5%. Наиболее часто ЗНС развивался на фоне лечения галоперидолом и значительно реже при назначении атипичных антипсихотиков рисперидона и клозапина больным шизофренией, острым полиморфным психическим расстройством, органическими психическими расстройствами, включая деменцию. Влияние таких факторов, как пол, возраст, нозологическая принадлежность, на развитие ЗНС не установлено. В случаях с летальным исходом возраст больных был выше, чем в среднем по группе. Клиническая картина заболевания характеризовалась сочетанием кататонических, экстрапирамидных и соматовегетативных расстройств с гипертермией, лейкоцитозом и повышением активности креатинфосфокиназы (КФК). **Заключение:** ЗНС на сегодняшний день остается относительно редким, но крайне опасным осложнением нейролептической терапии с высоким риском летального исхода и может развиваться при различных психических заболеваниях при лечении антипсихотиками как первого, так и второго поколения.

Ключевые слова: злокачественный нейролептический синдром, распространенность, клинические проявления, кататонические и экстрапирамидные симптомы, терапия, летальность

Для цитирования: Малин Д.И. Анализ серии случаев злокачественного нейролептического синдрома (кросс-секционное наблюдательное исследование). *Психиатрия*. 2023;21(3):20–28. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-20-28>

RESEARCH

UDC 616.89-008.431

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-20-28>

Analysis of the Serie of Cases of Neuroleptic Malignant Syndrome (Cross-Sectional Observational Study)

Dmitry I. Malin

Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

Corresponding author: Dmitry I. Malin, doctormalin@gmail.com

Summary

Background: neuroleptic malignant syndrome (NMS) is the most dangerous complication of therapy with neuroleptics with high mortality. The publications on MNS are the reviews articles or case reports. **The aim of study:** an identification of the frequency of occurrence of NMS harm in patients of the city psychiatric hospital over a 4-year period, a clarification of the clinical manifestations of this complication, an analysis of the effectiveness of the treatment and rate of deaths. **Patients and methods:** 19 cases with a confirmed diagnosis of NMS who were treated for 4 years in one of the clinical psychiatric hospitals in Moscow with 1158 beds. All patients met the criteria for the diagnosis of NMS according to DSM-5 (333.92). The severity of

extrapyramidal disorders was assessed on the Simpson–Angus Rating Scale (SAS). The Bush–Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) was used to assess the features and severity of catatonic symptoms. All patients underwent a study of the general clinical analysis and biochemical analysis of blood with the determination of the number of leukocytes and the activity of the enzyme creatine phosphokinase (CPK). **Results:** the incidence of NMS was 0.035% of all treated patients, mortality — 10.5%. Most often, NMS develops during treatment with haloperidol and much less frequently with the appointment of atypical antipsychotics risperidone and clozapine in patients with schizophrenia, acute polymorphic mental disorder, organic mental disorders, including dementia. The influence of such factors as gender, age, type of disease on the development of NMS has not been established. The age of patients with a fatal outcome was higher than the average for the group. The clinical picture of NMS was characterized by a combination of catatonic, extrapyramidal and somato-vegetative disorders with hyperthermia, leukocytosis and increased activity of CPK. **Conclusion:** today NMS remains a relatively rare, but extremely dangerous complication of antipsychotic therapy, with a high risk of death and can develop both in the treatment with first and second generation antipsychotics in patients with schizophrenia and acute polymorphic mental disorder and in organic mental disorders, including dementia.

Keywords: neuroleptic malignant syndrome, prevalence, clinical and demographic characteristics, catatonic and extrapyramidal symptoms, therapy, mortality

For citation: Malin D.I. Analysis of the Serie of Cases of Neuroleptic Malignant Syndrome (Cross-Sectional Observational Study). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(3):20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-20-28>

ВВЕДЕНИЕ

В 1956 г. F. Ayd [1] опубликовал наблюдение случая развития смертельной гипертермии на фоне лечения хлорпромазином. Позднее, в 1960 г., J. Delay и соавт. [2] описали злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), протекающий с мышечной ригидностью и гипертермией и развившийся на фоне лечения галоперидолом. ЗНС является редким, но крайне опасным осложнением нейролептической терапии, протекающим с центральной гипертермией, кататонической и экстрапирамидной симптоматикой с мышечной ригидностью, нарушением сознания, комплексом соматовегетативных расстройств [3, 4]. Возникающие на определенном этапе течения ЗНС нарушения параметров гомеостаза и функции жизненно важных органов и систем организма могут приводить к летальному исходу [5, 6]. Летальность при ЗНС, по данным различных публикаций, составляет от 5,5 до 11,6% [7–9], а частота развития от 0,15 до 0,02% от всех больных, получающих антипсихотическую терапию [8, 10, 11]. Наиболее часто ЗНС развивается при проведении нейролептической терапии у больных шизофренией или шизоаффективным расстройством [4–6, 8]. Известны описания случаев ЗНС при аффективных заболеваниях, деменции и органических психозах [9, 12, 13]. ЗНС может наблюдаться при лечении антипсихотиками различных химических групп вне зависимости от их дозировок, наиболее часто при назначении галоперидола [4, 6, 8, 9]. Имеются также описания отдельных случаев ЗНС и при применении атипичных антипсихотиков — клозапина, рисперидона, амисульприда, кветиапина, зипрасидона, оланзапина и арипипразола [9, 14–17], а также на фоне одномоментной отмены психотропных средств [6, 9]. Исследование отдельных случаев ЗНС, вызванных антипсихотиками второго поколения, показало, что это осложнение, обусловленное их назначением, протекает в более мягкой форме и с меньшим числом летальных исходов [17].

Патогенез осложнения остается не до конца изученным. Большинство исследователей объясняют развитие ЗНС блокадой дофаминовых рецепторов

в базальных ганглиях и гипоталамусе, а не прямым токсическим действием нейролептиков [3, 4]. Были констатированы случаи развития ЗНС после отмены L-допы и амантадина — препаратов, стимулирующих дофаминовые структуры [18, 19]. Анализ биохимических параметров биологических жидкостей у больных ЗНС обнаруживает ряд признаков, указывающих на нарушение функции дофаминергических и норадренергических систем в гипоталамусе и других подкорковых структурах мозга [20]. В патогенезе ЗНС важную роль играют и иммунные нарушения с аутоиммунным поражением ЦНС, преимущественно гипоталамуса. Доказательством этому служит высокая гуморальная сенсibilизация к различным аутоантигенам головного мозга с выявлением антител к лобной доле, зрительному бугру и в наибольшей степени (до 66%) к гипоталамусу [5].

Предполагается, что физическое истощение и дегидратация, возникающие на фоне психомоторного возбуждения, могут приводить к повышению чувствительности к нейролептикам и способствовать развитию ЗНС [11]. К факторам риска ЗНС относят также использование больших доз высокопотентных нейролептиков первого поколения, наличие признаков резидуальной церебральной органической недостаточности и кататонических расстройств [6, 11, 21–23].

Наиболее ранним признаком развития ЗНС у пациентов, страдающих шизофренией и шизоаффективным психозом, важным для диагностики этого осложнения, считается развитие экстрапирамидной симптоматики с одновременным обострением психоза, появлением или резким усилением кататонических расстройств — ступора с негативизмом или катаlepsией. На этом фоне отмечается гипертермия и другие соматовегетативные нарушения [5, 6, 24]. В связи с этим некоторые исследователи рассматривают ЗНС как нейролептическую, или «ятрогенную», форму фебрильной кататонии, относя их к заболеваниям одного спектра [25–28], что также подтверждается сходством биохимических и иммунных нарушений при этих двух состояниях [5].

Диагностика ЗНС основывается на обнаружении основных симптомов осложнения. Они включают

мышечную ригидность и повышение температуры тела, возникающие на фоне антипсихотической терапии, а также наличие двух или более сопутствующих симптомов, таких как потливость, нарушение глотания, гиперсаливация, тремор, нарушение мочеиспускания, изменение сознания от бредового до коматозного, мутизм, тахикардия, повышение или нестабильность артериального давления. Из лабораторных показателей характерным признаком является повышение активности креатинфосфокиназы и снижение концентрации железа в плазме крови. Указанные симптомы не должны быть следствием развития какого-либо неврологического заболевания или других психических расстройств, протекающих с кататонической симптоматикой [29].

Выделяют легкий, средней тяжести и тяжелый (злокачественный) варианты течения ЗНС [5, 6]. В соответствии с рекомендациями DSM-5 [29] ЗНС необходимо дифференцировать от таких заболеваний, как вирусный энцефалит, объемные, сосудистые и аутоиммунные поражения ЦНС, а также от состояний, связанных с употреблением других лекарственных средств (амфетамины, фенциклидин, ингибиторы моноаминоксидазы, серотонинергические антидепрессанты, вызывающие серотониновый синдром). В 2007 г. были впервые описаны серии случаев аутоиммунного анти-N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторного энцефалита, протекающего с психотическими симптомами, включая и кататонические расстройства, с вегетативными нарушениями, гипертермией и риском развития летального исхода [30]. Симптоматика этого заболевания может быть схожа с фебрильной кататонией и ЗНС и вызывать трудности дифференциальной диагностики [31–34]. Имеются описания случаев, когда выставленный диагноз ЗНС пересматривался после обнаружения у больных в крови и ликворе аутоантител к NMDA-рецепторам [31].

Лечение ЗНС включает отмену нейролептиков и назначение инфузионной терапии, направленной на коррекцию параметров гомеостаза и в первую очередь водно-электролитного баланса [5, 6, 22, 23, 35]. Для купирования кататонических расстройств и снижения мышечного тонуса назначаются бензодиазепины: диазепам, лоразепам [36–39], бромдигидрохлорфенилбензодиазепин [12]. Одним из эффективных способов лечения ЗНС является ЭСТ. Применение ЭСТ позволяет в короткие сроки добиться улучшения состояния больных с редукцией кататонической симптоматики и гипертермии [40–43]. Антипаркинсонические корректоры тригексифенидил, бипериден неэффективны при ЗНС [5, 11]. В качестве патогенетической терапии предлагается назначение агонистов дофаминовых рецепторов амантадина и бромокриптина и миорелаксанта дантролена [11, 22, 36, 44], но убедительных данных их эффективности не представлено [11, 45].

Следует отметить, что большинство современных публикаций по проблеме ЗНС являются обзорами

предшествующих публикаций или ограничиваются описанием/анализом нескольких случаев.

Цель исследования — установление частоты ЗНС среди пациентов городской психиатрической больницы на протяжении четырехлетнего периода, уточнение клинических симптомов этого осложнения, оценка эффективности проведенного лечения и показателя летальных исходов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

По дизайну исследование было поперечным (cross-sectional study) наблюдательным, проведено одним исследователем. Все больные находились на лечении в одной из клинических психиатрических больниц Москвы, рассчитанной на 1158 коек. С 1 января 2018 по 31 декабря 2021 г., т.е. за 4 года, изучены 19 случаев с подтвержденным диагнозом ЗНС.

Этические аспекты

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия (протокол № 20/5 от 05.02.2018 г.). По выходе из критического состояния больные давали информированное согласие на изучение и научную обработку материалов истории болезни. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг.

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology (protocol № 20/5 from 05.02.2018). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Во всех случаях состояние больных отвечало критериям диагностики ЗНС по DSM-5 (333.92), включающим следующие симптомы и критерии исключения.

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 КФК.

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

Д. Симптомы группы А и В не должны быть следствием других психопатологических состояний, протекающих с кататонической симптоматикой (кататоническая форма шизофрении, аутоиммунный NMDA-рецепторный энцефалит и др.).

Для диагностики ЗНС использовались данные анамнеза, психического, соматического и неврологического статуса. Анализировались характер проводимой терапии, результаты лабораторного обследования. Для оценки особенностей и выраженности кататонической симптоматики использовалась шкала оценки кататонических расстройств Буша–Френсиса (Bush–Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS)). Выраженность экстрапирамидных расстройств оценивалась по шкале Симпсона–Ангуса (Simpson Angus Rating Scale (SAS)). Всем больным были проведены общий клинический и биохимический анализ крови с определением активности фермента креатинфосфокиназы (КФК). У больных, поступивших с апреля 2020 г., для исключения заражения новой коронавирусной инфекцией проводился тест на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест). С целью проведения дифференциальной диагностики с аутоиммунным анти-N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторным энцефалитом 7 больным был сделан иммунологический анализ крови на обнаружение антител к NMDA-рецепторам. В сомнительных случаях осуществлялся скрининг на наличие инфекционных заболеваний и других состояний, вызывающих повышение температуры тела, показавший отрицательные результат.

Для определения частоты развития ЗНС использовались данные медицинской статистики о количестве пролеченных в стационаре больных с различными формами психических заболеваний за четырехлетний период. Проведенный выборочный анализ листа назначений в разных отделениях больницы показал, что антипсихотики получают от 95 до 100% пациентов, находящихся на лечении. Таким образом, количество пролеченных больных не отличается от числа больных, получающих антипсихотическую терапию. Полученные данные подвергались статистической обработке. Категориальные переменные описывались абсолютными значениями и долями от целого (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали стандартным и средним отклонениями. Для оценки различий между средними величинами применяли критерий *t* Стьюдента, для оценки частоты встречаемости различных признаков — критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали статистические различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика больных, терапия и исходы заболевания представлены в табл. 1. В общую выборку вошли 19 больных — 8 мужчин (42,1%) и 11 женщин (57,9%) в возрасте от 19 до 84 лет (средний возраст $50,05 \pm 4,12$ года). У 8 больных (42,1%) диагностирована параноидная форма шизофрении, у 6 (31,6%) — органическое

бредовое расстройство, у 4 (21,1%) — острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении и в одном случае (5,2%) — деменция в связи со смешанными заболеваниями.

За данный период времени в психиатрической больнице было пролечено 53 945 больных с различной формой психической патологии, из них 28 184 (52,2%) мужчины и 25 761 (47,8%) женщина. Средний возраст пролеченных больных составил $46,2 \pm 5,6$ года. Из них с параноидной шизофренией было 14 846 больных (27,5%), с острым полиморфным психическим расстройством — 2159 (4%), с органическим психическим расстройством — 10 789 (20%) и с деменцией — 4046 (7,5%).

Частота развития ЗНС составила 0,035% от всех пролеченных больных. При этом такие параметры, как пол, возраст, нозологическая принадлежность, не могут рассматриваться как факторы риска развития ЗНС, так как имеющиеся различия по этим параметрам в двух группах больных не достигали статистически значимых значений и в целом соответствовали распределению в сравниваемых группах ($\chi^2 < 3,841$; $p > 0,05$).

Наиболее часто развитие ЗНС наблюдалось на фоне лечения галоперидолом — у 15 из 19 больных (78,9% случаев), из них 5 больным (26,3% случаев) назначалась комбинация галоперидола с другими антипсихотиками: хлорпротиксеном, клозапином и тиапридалом. По 2 случая (10,5%) приходилось на лечение атипичными антипсихотиками клозапином и рисперидоном. Во всех случаях дозы препаратов не превышали средние терапевтические значения. 15 больных (78,9% случаев) до развития ЗНС наряду с антипсихотиками получали антипаркинсонические корректоры — тригексифенидил или бипериден.

Клиническая картина заболевания характеризовалась сочетанием психопатологических, неврологических и соматовегетативных расстройств. Выраженность кататонических расстройств, оцениваемых по шкале BFCRS, составляла в среднем $18,84 \pm 0,92$ балла. Наиболее часто отмечались такие симптомы, как ступор, мутизм, неподвижность взора, каталепсия, ригидность и негативизм, отказ от питания и контакта. Кататоническая симптоматика сопровождалась центральной гипертермией и соматовегетативными нарушениями. Во всех случаях развитию кататонических расстройств предшествовало появление экстрапирамидной симптоматики. Диагностировались такие экстрапирамидные симптомы, как мышечная ригидность с симптомом «зубчатого колеса» и «складного ножа», тремор, маскообразность лица с гипокинезией, доходящей до полной акинезии. Выраженность экстрапирамидной симптоматики, оцениваемой по шкале SAS, составила в среднем $25,15 \pm 1,72$ балла. Сочетание кататонической симптоматики с гипертермией и экстрапирамидными нарушениями, возникшими на фоне лечения антипсихотиками, отличало больных ЗНС от обычных случаев кататонической формы шизофрении и органического кататонического расстройства.

Таблица 1. Характеристики 19 больных с злокачественным нейролептическим синдромом (ЗНС)
Table 1. Characteristics of 19 patients with neuroleptic malignant syndrome (NMS)

Паци- ент/ Patient	Воз- раст/ Age	Пол/ Sex	Диагноз (МКБ-10)/ Diagnosis (ICD-10)	Нейролептик/ Neuroleptics	Шкала BFCRS, баллы/ Scale BFCRS, scores	Шкала SAS, баллы/ Scale SAS, scores	КФК, ЕД/л/ СРК, U/l	Лейкоцитоз, ЕД × 10 ⁹ /л/ Leukocytosis, U × 10 ⁹ /l	Температура, °C/ Temperature, °C	Терапия/ Treatment	Исход/Case
1	84	Ж/F	F06.2	Галоперидол/ Haloperidol Хлорпротиксен/ Chlorprothixen	21	31	1150	10,0	37,5	ИТ/ИТ; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
2	56	Ж/F	F20.0	Клозапин/ Clozapine	12	18	2057	11,7	37,8	ИТ/ИТ; БД/BD; ЭСТ/ECT	Выздоровление/ Recovery
3	49	М/M	F20.0	Рisperидон/ Risperidone	21	37	985	12,7	37,5	ИТ/ИТ; БД/BD; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
4	30	Ж/F	F23.1	Галоперидол/ Haloperidol	22	24	856	9,8	38,6	ИТ/ИТ; БД/BD	Выздоровление/ Recovery
5*	71	Ж/F	F20.0	Галоперидол/ Haloperidol	21	24	704	13,7	37,8	ИТ/ИТ; БД/BD; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
6	57	Ж/F	F06.2	Галоперидол/ Haloperidol	24	26	643	9,5	37,6	ИТ/ИТ; БД/BD; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
7	40	М/M	F20.0	Клозапин/ Clozapine	12	16	1777	10,9	37,5	ИТ/ИТ; БД/BD	Выздоровление/ Recovery
8	64	М/M	F02.8	Галоперидол/ Haloperidol	18	22	220	11,4	38,4	ИТ/ИТ; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
9*	66	Ж/F	F20.0	Галоперидол/ Haloperidol	22	24	2700	11,2	37,5	ИТ/ИТ; БД/BD; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
10* Л/F	71	Ж/F	F06.2	Галоперидол/ Haloperidol Тиридал/ Tiapridal	18	21	500	10,1	37,6	ИТ/ИТ	Летальный исход/ Fatal case
11 Л/F	66	М/M	F06.2	Галоперидол/ Haloperidol Клозапин/ Clozapine	16	26	778	9,8	37,5	ИТ/ИТ; БД/BD; Амантадин/ Amantadine	Летальный исход/ Fatal case
12	45	Ж/F	F06.2	Галоперидол/ Haloperidol	14	22	350	10,5	37,6	ИТ/ИТ; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
13	25	Ж/F	F23.1	Галоперидол/ Haloperidol	18	28	780	9,5	37,5	ИТ/ИТ; БД/BD	Выздоровление/ Recovery
14*	19	М/M	F 23.1	Рisperидон/ Risperidone	16	21	265	9,6	37,8	ИТ/ИТ; БД/BD; ЭСТ/ECT	Выздоровление/ Recovery
15*	57	М/M	F 06.3	Галоперидол/ Haloperidol	20	22	643	8,5	38,0	ИТ/ИТ; БД/BD; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
16*	36	М/M	F20.0	Галоперидол/ Haloperidol Хлорпротиксен/ Chlorprothixen	18	26	2000	9,2	38,5	ИТ/ИТ; БД/BD; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
17*	30	М/M	F20.0	Галоперидол/ Haloperidol	28	26	846	9,8	37,5	ИТ/ИТ; БД/BD; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
18*	35	Ж/F	F20.0	Галоперидол/ Haloperidol Клозапин/ Clozapine	16	18	300	10,1	38,0	ИТ/ИТ; БД/BD; Амантадин/ Amantadine	Выздоровление/ Recovery
19	50	Ж/F	F23.1	Галоперидол/ Haloperidol	19	21	850	12,3	37,8	ИТ/ИТ; БД/BD	Выздоровление/ Recovery

* — анализ на N-метил-D-аспартат-рецепторный энцефалит/tested for N-methyl-D-aspartate receptors encephalitis; Ж/F — женский пол/female; М/M — мужской пол/male; BFCRS — Bush–Francis Catatonia Rating Scale; SAS — Simpson–Angus Rating Scale; КФК/СРК — креатинфосфокиназа/creatinophosphokinase; ИТ/ИТ — инфузионная терапия/infusion therapy; БД/BD — бензодиазепины/benzodiazepine, ЭСТ/ECT — электросудорожная терапия/electroconvulsive therapy.

Соматические нарушения характеризовались повышением температуры тела в диапазоне от 37,5 до 38,6 °С. Отмечалась тахикардия, колебания артериального давления, нарушения микроциркуляции с бледностью и гипергидрозом кожных покровов. Лабораторные исследования показали увеличение числа лейкоцитов у всех больных в диапазоне от 9,2 до 13,7 ЕД × 10⁹/л (в среднем 10,54 ± 0,3; норма 4–9 ЕД × 10⁹/л) и повышение уровня КФК в диапазоне от 220 до 2070 ЕД/л (в среднем 840,73 ± 128 ЕД/л; норма > 170 ЕД/л). Анализ крови на антитела к NMDA-рецепторам, проведенный 7 больным, показал отрицательный результат.

Лечение ЗНС у всех 19 больных включало отмену нейролептиков и назначение инфузионной терапии кристаллоидными растворами в объеме от 800 до 2400 л/сут, направленной на коррекцию параметров гомеостаза и в первую очередь водного и электролитного баланса. 15 больным наряду с инфузионной терапией назначались бензодиазепины — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозе 2–4 мг/сут внутримышечно, 12 больным — амантадин в дозе от 500 до 1000 мг (200–400 г) внутривенно капельно и 2 больным проводилась ЭСТ. Положительный эффект с купированием симптомов ЗНС и последующей выпиской из стационара имел место у 17 больных. Двое больных в связи с нарастанием тяжести состояния были переведены в отделение реанимации психосоматического отделения городской больницы, где, несмотря на проведение интенсивной терапии и реанимационных мероприятий, наступил летальный исход. Таким образом, летальность при ЗНС составила 10,5%. Средний возраст этих больных был выше, чем в группе больных с положительным результатом терапии, соответственно 68,5 ± 2,5 года vs 47,9 ± 4,05 года ($t = 2,2$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В дискуссионном плане следует отметить, что данное исследование, проведенное в этой психиатрической больнице, второе по счету. Результаты первого аналогичного исследования были опубликованы 20 лет назад [8]. Тогда за десятилетний период времени развитие ЗНС было выявлено у 19 из 78 708 пролеченных больных, из них у 9 была диагностирована параноидная шизофрения, у 10 — шизоаффективное расстройство. Частота развития ЗНС составила 0,02% от всех пролеченных больных; преобладали лица моложе 25 лет, а летальность составила 10,5% (2 из 19 человек). Во всех случаях развитие ЗНС наблюдалось на фоне лечения традиционными антипсихотиками (галоперидол, хлорпромазин, трифлуоперазин). Таким образом, на протяжении 20-летнего периода прослеживается некоторая тенденция к увеличению частоты развития ЗНС с 0,02 до 0,035%, однако эти различия не носят статистически значимого характера, и ЗНС остается достаточно редким осложнением нейролептической терапии. В отличие от предыдущего в настоящем

исследовании развитие осложнения было отмечено не только при лечении шизофрении и расстройств шизофренического спектра, но и при органических психических расстройствах и деменции, что не противоречит современным данным [9, 11]. Была показана возможность развития осложнения не только на фоне приема традиционных антипсихотиков, но и при назначении атипичных антипсихотиков — клозапина и рисперидона. Влияние на развитие ЗНС таких факторов, как пол, возраст, нозологическая принадлежность, не было установлено. Клиническая картина заболевания характеризовалась сочетанием кататонических, экстрапирамидных и соматовегетативных расстройств с гипертермией, лейкоцитозом и повышением активности креатинфосфокиназы (КФК). Летальность при ЗНС остается достаточно высокой (10,5%), при этом возраст больных с летальным исходом был выше, чем в среднем по группе.

Таким образом, ЗНС на сегодняшний день остается относительно редким, но крайне опасным осложнением нейролептической терапии, с высоким риском летального исхода и может развиваться при лечении больных с различными психическими заболеваниями антипсихотиками как первого, так и второго поколения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Ayd F. Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopathol.* 1956;17(2):189–192. PMID: 13345882.
2. Delay J, Pichot P, Lempriere T, Elissade B, Peigne F. [A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses]. *Ann Med Psychol (Paris).* 1960;118(1):145–152. French. PMID: 13815606.
3. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatr.* 1980;41(3):79–83. PMID: 610159.
4. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Amer J Psychiatr.* 1985;142(10):1137–1145. doi: [10.1176/ajp.142.10.1137](https://doi.org/10.1176/ajp.142.10.1137) PMID: 2863986.
5. Цыганков БД. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. М., 1997:232 с. Tsygankov BD. Kliniko-patogeneticheskiye zakonomernosti razvitiya febril'nykh pristupov shizofrenii i sistema ikh terapii. M.: 1997:232 p. (In Russ.).
6. Малин ДИ. Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга. 2000:207 с. Malin DI. Pobochnoye deystviye psikhotropnykh sredstv. M.: Vuzovskaya kniga. 2000:207 p. (In Russ.).
7. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatr.* 1989;50(1):18–25. PMID: 2562951.
8. Spivak B, Maline DI, Kozyrev VN, Mester R, Neduva SA, Ravilov RS, Weizman A. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric

- hospital in Moscow. *Eur Psychiatry*. 2000;15(5):330–333. doi: [10.1016/s0924-9338\(00\)00402-8](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(00)00402-8) PMID: 10954877.
9. Moscovich M, Novak F, Fernandes A, Bruch T, Tomelin T, Nývák M, Munhoz R, Teiveet H. Neuroleptic malignant syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(5):751–755. doi: [10.1590/s0004-282x2011000600005](https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000600005) PMID: 22042175.
 10. Keck PE, Pope HG, McElroy SL. Declining Frequency of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Hospital Population. *Am J Psychiatr*. 1991;148(7):880–882. doi: [10.1176/ajp.148.7.880](https://doi.org/10.1176/ajp.148.7.880) PMID: 1675841.
 11. Strawn JR., Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):870–876. doi: [10.1176/ajp.2007.164.6.870](https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.870) PMID: 17541044.
 12. Малин ДИ, Цукарзи ЭЭ, Потапов ИВ. Злокачественный нейролептический синдром у больной биполярным аффективным расстройством на фоне лечения оланзапином. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;4:27–32. Malin DI, Tsukarzi EE, Potapov IV. Zlokachestvennyy neyrolepticheskiy sindrom u bol'noy bipolyarnym affektivnym rasstroystvom na fone lecheniya olanzapinom. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2017;3:27–32. (In Russ.).
 13. Малин ДИ, Мурашко АА, Цап ОВ. Злокачественный нейролептический синдром у пациента с органическим сосудистым бредовым расстройством с синдромом Котара после перенесенного COVID-19. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021;31(2):65–69. Malin DI, Murashko AA, Tsap OV. Zlokachestvennyy neyrolepticheskiy sindrom u patsiyenta s organicheskim sosudistym bredovym rasstroystvom s sindromom Kotara posle perenesennogo COVID-19. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2021;31(2):65–69. (In Russ.).
 14. Norgard NB, Stark JE. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy*. 2006;26(8):1180–1182. doi: [10.1592/phco.26.8.1180](https://doi.org/10.1592/phco.26.8.1180) PMID: 16863495.
 15. Pope HG, Cole JO, Choras PT, Fulviler GE. Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and Lithium. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174(8):493–495.
 16. García-Atienza EM, Agudo-Mena JL, Cuesta-Vizcaíno E, Val-Jiménez CL, Sáez-Moreno MA. Olanzapine as a cause of neuroleptic malignant syndrome, bibliographic review following a clinical case. *Actas Esp Psiquiatr*. 2018;46(3):112–116. PMID: 29892970.
 17. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, Innamorati M, Pompili M, Amore M. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D*. 2015;15(1):45–62. doi: [10.1007/s40268-014-0078-0](https://doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0) PMID: 25578944; PMCID: PMC4359181.
 18. Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? *Neurology*. 1981;31(2):132–137. doi: [10.1212/wnl.31.2.132](https://doi.org/10.1212/wnl.31.2.132) PMID: 6110195.
 19. Toru M, Matsuda O, Makiguchi K, Sugano K. Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of antiparkinsonian drugs. *J Nerv Ment Dis*. 1981;169(5):324–327. doi: [10.1097/00005053-198105000-0001](https://doi.org/10.1097/00005053-198105000-0001) PMID: 6111584.
 20. Ansseau M, Reynolds CF, Kupfer DJ, Poncelet PF, Franck G, Dresse AE, Reznik M. Central dopaminergic and noradrenergic peceptor blockade in a patient with NMS. *J Clin Psychiatr*. 1986;47(6):320–321. PMID: 3011760.
 21. Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;3:161–175. doi: [10.2147/NDT.S118438](https://doi.org/10.2147/NDT.S118438) PMID: 28144147.
 22. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. *Asian J Psychiatr*. 2017;29:106–109. doi: [10.1016/j.ajp.2017.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.05.004) PMID: 29061403.
 23. Вайман ЕН, Шнайдер НА, Архипов ВВ, Насырова РФ. Злокачественный нейролептический синдром. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;4:13–21. doi: [10.21265/PSYPH.2020.22.61.002](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.22.61.002) Vayman YeN, Shnayder NA, Arkhipov VV, Nasyrova RF. Zlokachestvennyy neyrolepticheskiy sindrom. *Sovremennaya terapiya vzroslykh rasstroystv*. 2020;4:13–21. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2020.22.61.002](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.22.61.002)
 24. Малин ДИ, Малина ДД. Синдром фебрильной кататонии при критических состояниях в психиатрии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(1):82–89. Malin DI, Malina DD. Sindrom febril'noy katatonii pri tyazhelykh sostoyaniyakh v psikhiiatrii. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2019;29(1):82–89. (In Russ.).
 25. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(6):1161–1164. doi: [10.1097/00004583-199211000-00028](https://doi.org/10.1097/00004583-199211000-00028) PMID: 1429421.
 26. Northoff G. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: Psychopathology and pathophysiology. *J Neural Transm*. 2002;109(12):1453–1467. doi: [10.1007/s00702-002-0762-z](https://doi.org/10.1007/s00702-002-0762-z)
 27. Fink M. Catatonia: a syndrome appears, disappears, and is rediscovered. *Can J Psychiatry*. 2009;54(7):437–445. doi: [10.1177/070674370905400704](https://doi.org/10.1177/070674370905400704) PMID: 19660165.
 28. Luchini F, Lattanzi L, Bartolommei N, Cosentino L, Litta A, Kinsky C, Mauri M, Cassano GB, Fagiolini A, Casamassima F. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: Two disorders of the same spectrum? Four case reports. *J Nerv Ment Dis*. 2013;201(1):36–42. doi: [10.1097/NMD.0b013e31827ab24b](https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31827ab24b) PMID: 23274293.

29. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, USA, DC: American Psychiatric Association. 2012–2013:947 p.
30. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25–36. doi: [10.1002/ana.21050](https://doi.org/10.1002/ana.21050) PMID: 17262855.
31. Kiani R, Lawden M, Eames P, Critchley P, Bhaumik S, Odedra S, Gumber R. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia and neuroleptic malignant syndrome in patients with intellectual disability and autism. *BJ Psych Bulletin*. 2015;39(1):32–35. doi: [10.1192/pb.bp.112.041954](https://doi.org/10.1192/pb.bp.112.041954) PMID: 26191422.
32. Шмуклер АБ, Ивашкина АА, Мурашко АА. Случай анти-NMDA рецепторного энцефалита с картиной фебрильной кататонии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;29(4):266–273.
Shmukler AB, Ivashkina AA, Murashko AA. Sluchay anti-NMDA retseptornogo entsefalita s kartinoy febril'noy katatonii. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2019;29(4):266–273. (In Russ.).
33. Мурашко АА. Антитела к NMDA-рецепторам: аутоиммунный энцефалит и психические расстройства. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(4):78–84.
Murashko AA. Antitela k NMDA-retseptoram: autoimmunnyy entsefalit i autoimmunnyy jencefalit i psichieskie rasstrojstva. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2019;29(4):78–84. (In Russ.).
34. Малин ДИ, Гладышев ВН, Равилов РС. Клинико-психопатологические проявления при аутоиммунном NMDA-рецепторном энцефалите. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(2):71–79.
Malin DI, Gladyshev VN, Ravilov RS. Kliniko-psikhopatologicheskoye proyavleniye pri autoimmunnom NMDA-retseptornom entsefalite. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2020;30(2):71–79. (In Russ.).
35. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, Bleich S. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Critical Care*. 2007;11(1):R4. doi: [10.1186/cc5148](https://doi.org/10.1186/cc5148) PMID: 17222339.
36. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20(1):17r02185. doi: [10.4088/PCC.17r02185](https://doi.org/10.4088/PCC.17r02185) PMID: 29325237.
37. Francis A, Chandragiri S, Rizvi S, Koch M, Petrides G. Is Lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS Spectr*. 2000;5(7):54–57. doi: [10.1017/s1092852900013407](https://doi.org/10.1017/s1092852900013407) PMID: 18197156.
38. Yacoub A, Francis A. Neuroleptic malignant syndrome induced by atypical neuroleptics and responsive to Lorazepam. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(2):235–240. doi: [10.2147/ndt.2006.2.2.235](https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.2.235) PMID: 19412469.
39. van Rensburg R, Decloedt EH. An Approach to the Pharmacotherapy of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 2019;49(1):84–91. PMID: 30858642.
40. Мощевитин СЮ, Цыганков БД, Малин ДИ. Эффективность электросудорожной терапии в свете современных подходов к лечению фебрильных состояний при шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1990;90(4):114–121.
Moshchevitin SYu, Tsygankov BD, Malin DI. Effektivnost' elektrosudorozhnoy terapii v svete sovremennykh podkhodov k lecheniyu febril'nykh sostoyaniy pri shizofrenii. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevropatologii i psihiatrui imeni S.S. Korsakova*. 1990;90(4):114–121. (In Russ.).
41. Ghaziuddin N, Alkhouri I, Champine D, Quinlan P, Fluent T. ECT treatment of malignant catatonia/NMS in an adolescent: a useful lesson in delayed diagnosis and treatment. *J ECT*. 2002;18(2):95–98. doi: [10.1097/00124509-200206000-00006](https://doi.org/10.1097/00124509-200206000-00006) PMID: 12195138.
42. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK, Soni HG, Joshi AS, Sahastrabuddhe GS. Electroconvulsive Therapy in Drug Resistant Neuroleptic Malignant Syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2008;56:49–50. PMID: 18472502.
43. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust NZ J Psychiatry*. 1999;33(5):650–659. doi: [10.1080/j.1440-1614.1999.00630.x](https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.1999.00630.x) PMID: 10544988.
44. Sakkas PI, Davis JM, Janicak PG, Wang ZY. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27(3):381–384. PMID: 168559.
45. Малин ДИ, Равилов РС, Козырев ВН. Эффективность бромокриптина и дантролена в комплексной терапии злокачественного нейролептического синдрома. *Российский психиатрический журнал*. 2008;5:75–81.
Malin DI, Ravilov RS, Kozyrev VN. Effektivnost' bromokriptina i dantrolena v kompleksnoy terapii zlokachestvennogo neyrolepticheskogo sindroma. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal*. 2008;5:75–81. (In Russ.).

Сведения об авторе

Дмитрий Иванович Малин, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5728-7511>
doctormalin@gmail.com

Information about the author

Dmitry I. Malin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branche of Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5728-7511>
doctormalin@gmail.com

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declare about no conflict of interests.

Дата поступления 01.02.2023
Received 01.02.2023

Дата рецензии 03.04.2023
Revised 03.04.2023

Дата принятия 18.04.2023
Accepted for publication 18.04.2023