



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

C. Corey Hardin, M.D., Ph.D., *Editor*

## Neuroleptic Malignant Syndrome

Eelco F.M. Wijdicks, M.D., Ph.D., and Allan H. Ropper, M.D.

From the Neurosciences Intensive Care Unit, Mayo Clinic Hospital, Rochester, MN (E.F.M.W.). Dr. Wijdicks can be contacted at [wijde@mayo.edu](mailto:wijde@mayo.edu) or at the Neurosciences Intensive Care Unit, Mayo Clinic Hospital, Saint Marys Campus, 200 First St. SW, Rochester, MN 55905.

N Engl J Med 2024;391:1130-8.

DOI: 10.1056/NEJMra2404606

Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society.

## Злокачественный нейролептический синдром

*Перевод А.А. Науменко*

*Южно-Сахалинск*

*2024 год*



Открытие хлорпромазина в середине 1950-х годов, который представлял собой новый класс антипсихотических препаратов, ознаменовало собой значительный прогресс в психиатрической помощи. Названные «нейролептиками» — от греческого *neurōn* (нерв) и *lepsis* (захватывать) — эти соединения были обнаружены случайно в ходе поиска адъювантов для общих анестетиков и анальгетиков. [1] Нейролептические препараты блокируют или изменяют дофамин центральной нервной системы и стали основной формой лечения психозов и, в частности, шизофрении. [2] Препараты со свойствами блокирования дофамина также используются при расстройствах, связанных с делирием [3] и тревожным расстройством, [4] синдромом Туретта [5] и нейрогастроинтестинальной дисфункцией. [6]

На ранних этапах разработки этих препаратов было обнаружено, что галоперидол вызывает не только гипокинетические и гиперкинетические двигательные расстройства, но и потенциально фатальный синдром мышечной ригидности и гипертермии, который стал известен как злокачественный нейролептический синдром. Психиатр Жан Делай (Jean Delay), изучавший галоперидол для Janssen Pharmaceuticals, сообщил, что препарат связан с риском *dérèglements végétatifs* (вегетативное расстройство или дисфункция вегетативной нервной системы). [7]

Высокоэффективные антипсихотические препараты первого поколения (типичные), такие как галоперидол, флуфеназин и пимозид, чаще всего ассоциировались со случаями злокачественного нейролептического синдрома, но эти препараты все еще используются, отчасти потому, что они эффективны и менее дороги, чем новые антипсихотические препараты. В отчете, основанном на австралийской базе данных побочных реакций на лекарства, синдром возникал как при приеме препаратов первого поколения, так и второго поколения (атипичных), но препараты второго поколения ассоциировались с более низкой частотой возникновения расстройства. [8] Более того, при использовании клозапина у пациентов наблюдалась меньшая ригидность, чем при приеме других препаратов. Было клиническое ощущение, что синдром был менее распространен и менее выражен при приеме препаратов второго поколения, чем при приеме препаратов первого поколения. Другие препараты, блокирующие дофамин, такие как метоклопрамид, дроперидол, прохлорперазин и истощающие дофамин агенты, такие как тетрабеназин, по-видимому, с меньшей вероятностью вызывают нейролептический злокачественный синдром. Синдром паркинсонизма-гиперпирексии, редкое расстройство, напоминающее нейролептический злокачественный синдром, как сообщается, развивается после быстрой отмены дофаминергических препаратов, используемых для лечения болезни Паркинсона, [9] и стимуляция субталамического ядра при лечении болезни Паркинсона, после отмены леводопы редко была связана с нейролептическим злокачественным синдромом. Более того, глубокая стимуляция



мозга может маскировать мышечную ригидность в этих обстоятельствах, скрывая синдром. [10]

Поскольку антипсихотические препараты широко используются в больничной и амбулаторной практике, врачи многих специальностей, помимо психиатрии, включая семейных врачей, врачей отделений неотложной помощи, анестезиологов, реаниматологов, и персонал домов престарелых, могут столкнуться с нейролептическим злокачественным синдромом. Это расстройство было рассмотрено в журнале в 1985 году. [11] В текущем обзоре рассматривается современное лечение с акцентом на лечение в условиях интенсивной терапии.

### **КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ**

#### **ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

- Злокачественный нейролептический синдром характеризуется лихорадкой, мышечной ригидностью и вегетативной дисфункцией после воздействия блокаторов дофамина, особенно антипсихотических препаратов.
- Клинические критерии диагностики различаются и могут включать изменение уровня сознания, но синдром является редким и непредсказуемым осложнением приема антипсихотических препаратов.
- Злокачественный нейролептический синдром может привести к серьезным медицинским осложнениям, которые врачи могут предвидеть.
- Лечение эмпирическое, включает миорелаксанты и тщательное наблюдение, обычно в отделении интенсивной терапии.
- Риск рецидива после повторного воздействия невелик, но некоторый риск сохраняется.

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Согласно данным различных отчетов злокачественный нейролептический синдром развивается примерно у 0,02–3% пациентов, подвергшихся воздействию соответствующего препарата, в зависимости от изучаемой популяции, используемого препарата, длительности применения и способа получения и классификации побочных эффектов. [12] Смертность от злокачественного нейролептического синдрома была ниже при использовании атипичных антипсихотических препаратов, чем при использовании более старых препаратов, как в японском исследовании, [13] так и в вышеупомянутом австралийском исследовании, [8] но эта разница могла быть обусловлена улучшениями в терапии между эпохой лечения типичными препаратами и эпохой лечения атипичными препаратами. Факторы риска злокачественного нейролептического синдрома, которые были зарегистрированы в исследованиях с участием нескольких пациентов, включают обезвоживание, использование нескольких антипсихотических средств, высокие и возрастающие дозы препаратов, предыдущий эпизод синдрома и внутримышечный путь инъекции, но редкость расстройства исключает определенные ассоциации. [14] Тем не



менее, использование одного перорального препарата в стандартной дозе было связано со многими случаями злокачественного нейролептического синдрома. Может быть склонность к появлению признаков синдрома у пациентов с анти- N -метил- D -аспаратным рецепторным энцефалитом, которые лечатся дофамин-блокирующим препаратом; такая «нейролептическая непереносимость» (и несколько вероятных случаев явного злокачественного нейролептического синдрома) была зарегистрирована у 47% пациентов в одном исследовании. Однако для врачей по-прежнему остается проблемой дифференциация побочных эффектов нейролептиков от некоторых проявлений этого аутоиммунного энцефалита. [15]

Генетические полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарства, транспортеров лекарств и молекул, нацеленных на лекарства, могут влиять на реакцию на препарат и повышать риск нейролептического злокачественного синдрома, но эти генетические результаты были изучены только в небольших и преимущественно японских популяциях. Варианты гена, кодирующего цитохром P-450 2D6 (CYP2D6), которые вызывают более медленный печеночный метаболизм этих лекарств, например, по-видимому, не повышают риск нейролептического злокачественного синдрома. Одно исследование показало чрезмерное представительство аллеля A1 гена, кодирующего дофаминовый рецептор D2 (DRD2), у пациентов с нейролептическим злокачественным синдромом. [16] Однако исследования DRD2, генов рецепторов серотонина HTR1A и HTR2A (кодирующих рецепторы гидрокситриптамина 1A и 2A), а также гена, кодирующего рецептор рианодина 1 (RYR1, участвующего в восприимчивости к злокачественной гипертермии, как обсуждается ниже), не выявили разницы в частоте возникновения нейролептического злокачественного синдрома между пациентами с этими генетическими особенностями и контрольной группой. [17]

Было описано несколько полиморфизмов в CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 и ABCB1 (кодирующих АТФ-связывающую кассету подсемейства В члена 1) и их влияние на фармакокинетику и плазменные уровни оланзапина, клозапина, арипипразола, рисперидона и кветиапина, но ни один из этих полиморфизмов не был четко связан с нейролептическим злокачественным синдромом. [18] В одном отчете о случае описан пациент с шизофренией, лечившийся рисперидоном, у которого была «атипичная» форма нейролептического злокачественного синдрома без ригидности. У пациента были варианты обоих аллелей CYP2D6. Последующее лечение оланзапином, который в основном не метаболизируется CYP2D6, не имело побочных эффектов. [19]

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

В Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fifth edition*), критерии диагностики злокачественного нейролептического синдрома включают



воздействие препарата, блокирующего дофамин, выраженную мышечную ригидность, лихорадку и по крайней мере два из следующих признаков: потоотделение, дисфагия, тремор, недержание мочи, измененный уровень сознания, мутизм, тахикардия, повышенное или лабильное артериальное давление, лейкоцитоз или повышенный уровень сывороточной креатинкиназы. [20] На практике синдром легче определить, чем предполагает этот список пунктов. История болезни, список лекарств и контекст обычно делают очевидным, что пациент подвергся воздействию препарата, связанного с злокачественным нейролептическим синдромом, но это не всегда очевидно, особенно с препаратами, которые не используются в первую очередь для лечения психоза или делирия.

Типичным проявлением нейролептического злокачественного синдрома является дисавтономия, в частности тахикардия и быстро изменяющееся артериальное давление (гипертензия или гипотония); повышение температуры до 40°C или выше; делирий, который в тяжелой форме проявляется кататонией; и повышенный мышечный тонус. Изменения артериального давления и мышечный гипертонус обычно являются первыми признаками расстройства, хотя в некоторых отчетах подчеркиваются ранние поведенческие изменения. Мышечная ригидность описывается по-разному, но по сути — это экстрапирамидная ригидность по типу «свинцовой трубы», который воспринимается исследователем как равномерное сопротивление движению через диапазон пассивного движения конечности и который можно тактильно отличить от спастичности, дистонии и спазма. Феномен зубчатого колеса может прерывать ригидность, как это происходит при болезни Паркинсона, но является ли это паркинсоническим эффектом причинного препарата или существенной чертой ригидности, характерной для нейролептического злокачественного синдрома, неясно. Как упоминалось в австралийском обзоре и в других сериях, ригидность была менее выраженной при приеме препаратов второго поколения, чем при приеме препаратов первого поколения. [8] Интенсивная ригидность может привести к рабдомиолизу, значительному повышению уровня сывороточной креатинкиназы и почечной недостаточности. Лейкоцитоз является распространенным явлением. Тяжелая ригидность при экстрапирамидных расстройствах, таких как болезнь Паркинсона, редко вызывает такую степень повреждения мышц, предположительно потому, что ригидность при этих расстройствах слабее, чем ригидность при злокачественном нейролептическом синдроме, и, возможно, потому что она не связана с гипертермией.

Средний интервал между воздействием препарата и появлением симптомов в коллекции опубликованных случаев составил 4 дня, а средняя продолжительность болезни — 9 дней, но некоторые случаи произошли в течение дня после воздействия препарата, а другие — более чем через 30 дней. Большинство пациентов в этой серии случаев подверглись воздействию одного препарата. [21] Весь



синдром или любой из его компонентов сохраняется в течение нескольких дней или более и обычно достигает пика интенсивности на второй или третий день после начала.

Врачи сталкиваются с нейролептическим злокачественным синдромом гораздо реже, чем с паркинсонизмом, вызванным нейролептиками. Было подсчитано, что паркинсонические черты с ригидностью или дистонией развиваются у 30% пациентов, подвергшихся воздействию антипсихотических средств, [22] и эти результаты могут быть ошибочно приняты за начинающийся нейролептический злокачественный синдром.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

Биологическая основа злокачественного нейролептического синдрома неизвестна, но нейролептические антипсихотические средства блокируют рецепторы дофамина D2, семейство рецепторов, сопряженных с G-белком, которые связывают внеклеточный дофамин, и эта блокада предположительно связана с расстройством. Эти рецепторы являются ингибирующими и, как предполагается, являются основными терапевтическими мишенями нейролептических препаратов, используемых для лечения шизофрении и других нейропсихиатрических расстройств. [22] Рецептор дофамина D4 также был связан с эффектами этого класса препаратов, но неясно, воздействуют ли на этот рецептор в какой-либо значительной степени нейролептики, отличные от атипичных антипсихотических средств. [23] Записи с дофаминергических нейронов в мозге крыс показали, что несколько недель лечения галоперидолом привели к инактивации нейронной активности, эффекту, известному как блокада деполяризации. [24] Повторная деполяризационная блокада дофаминовых путей, вызванная антипсихотическими препаратами, была связана с повышением клинической эффективности препарата, а деполяризационная блокада нигростриарной дофаминергической системы была связана с экстрапирамидными побочными эффектами. [25] Эти результаты, по-видимому, имеют некоторое отношение к злокачественному нейролептическому синдрому, но они не были широко изучены.

Другая гипотеза, основанная на исследованиях начала 1990-х годов, предполагает, что вегетативные симптомы при злокачественном нейролептическом синдроме обусловлены гиперактивностью симпатно-адренергической системы, что приводит к повышению концентрации внутриклеточных ионов кальция в мышцах и способствует повышению мышечного тонуса. Согласно этой гипотезе, блокада дофаминовых рецепторов в гипоталамусе вызывает нарушение теплоотдачи, а блокада дофаминовых рецепторов в хвостатом ядре, скорлупе и вентральном полосатом теле вызывает мышечную ригидность. Избыточное тепловыделение в сочетании с уменьшением теплоотдачи приводит к гипертермии, основному



признаку синдрома. [26] В этой модели изменения психического состояния предположительно являются результатом истощения дофамина в путях средней мозг–кора–лимбическая система.

Нет никаких доказательств первичного дефекта скелетных мышц или прямого токсического воздействия препаратов, блокирующих дофамин, на скелетные мышцы. Однако модель на животных показала, что повышение температуры после внутримышечного введения галоперидола увеличивает электромиографическую активность (интерпретируемую как ригидность) и повышает уровень сывороточной креатинкиназы, что можно смягчить с помощью дантролена. [27]

## **ДРУГИЕ СИНДРОМЫ ОСТРОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И РИГИДНОСТИ**

Различение нейролептического злокачественного синдрома от других состояний ригидности и гипертермии может быть сложным, но контекст, в котором возникает каждое расстройство, обычно направляет внимание на соответствующий диагноз (**Таблица 1**). Злокачественная гипертермия от анестетиков имеет черты нейролептического злокачественного синдрома — повышенную температуру и мышечную ригидность — но контексты двух расстройств и время по отношению к воздействию препаратов различаются. Однако, если нейролептики использовались для индукции анестезии или были недавно введены в качестве лечения психиатрического или другого расстройства, различие может быть сложным. Тепловой удар, синдром отмены и острая интоксикация наркотиками, такими как амфетамины, кокаин, МДМА (3,4-метилendioксиметамфетамин) и фенциклидин, поверхностно имитируют нейролептический злокачественный синдром. Резкое прекращение приема центральных миорелаксантов, таких как баклофен, может вызвать мышечную ригидность и психические изменения, напоминающие признаки злокачественного синдрома.

Что касается дифференциальной диагностики нейролептического злокачественного синдрома, подчеркивается рассмотрение острого серотонинового синдрома, поскольку он может вызывать острую дизавтономию, но гиперрефлексия, клонус, миоклонус и дрожь, которые характеризуют серотониновый синдром, не являются компонентами нейролептического злокачественного синдрома. Мышечная ригидность при серотониновом синдроме ближе к спастичности, чем к ригидности по типу «свинцовой трубы», и гиперрефлексия характерна для серотонинового синдрома, в отличие от сниженных или нормальных сухожильных рефлексов при нейролептическом злокачественном синдроме. Другой отличительной чертой серотонинового синдрома является миоклонус ног, который может распространяться на грудь, живот и руки и даже включать подвижность глаз. [28] Слюнотечение встречается при обоих синдромах. Любопытно, что метоклопрамид, который может вызывать нейролептический злокачественный синдром, также усугубляет серотониновый синдром. Есть описание одновременного присутствия двух синдромов, при этом вовлеченный препарат (например, тефлудазин) имел как антидофаминергическую, так и серотонинергическую активность.



**Таблица 1.** Расстройства, имитирующие злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)<sup>1</sup>

Признаки	ЗНС	Серотониновый синдром	Злокачественная гипертермия	Синдромы отмены <sup>2</sup>	Кататония	Синдром анти-NMDAR
Лихорадка	+++	++	+++	+	-	+
Мышечная ригидность	+++	+	++++	-	++	+
Гиперрефлексия	-	+++ <sup>3</sup>	-	++	-	-
Тахикардия	++	++	+	++	-	++
Гиперсаливация	+++	++	-	-	-	+++
Гипертензия	+++ <sup>4</sup>	++	+	+	-	+
Потоотделение	++		+	+++	-	+
Расширенные зрачки	-	++	-	+++	-	+++
Делирий или кома	++	+	-	+++	+++	+++
Повышенный уровень креатинкиназы	+++	+	++++	-	+	++

<sup>1</sup> Количество знаков плюс указывает на относительную частоту и интенсивность каждого признака в типичных случаях, от минимального или редкого (—) до тяжелого и частого (++++), на основе статей, цитируемых в тексте, и личного опыта в неврологическом отделении интенсивной терапии. Тире указывает на то, что признак появляется только у нескольких пациентов с синдромом. **NMDAR** - N-метил-d-аспартатный рецептор.

<sup>2</sup> Эти синдромы включают отмену этанола, опиоидов, кокаина, амфетамина, МДМА (3,4-метилendioксиметамфетамин) и других веществ.

<sup>3</sup> Клонус и миоклонус также выражены при серотониновом синдроме и обычно не так выражены при других синдромах.

<sup>4</sup> У некоторых пациентов с ЗНС наблюдается гипотония, которая нетипична для других синдромов, если только нет обезвоживания.



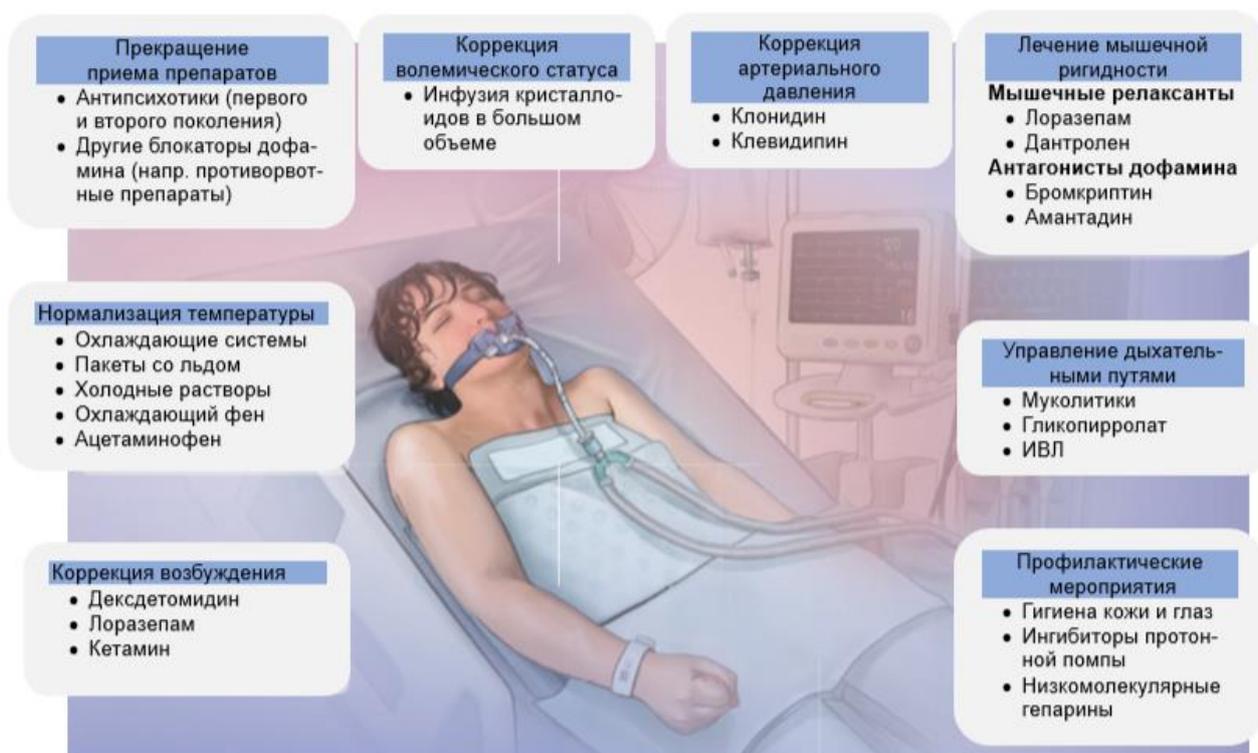
Экстремальная кататония, так называемая летальная кататония, может имитировать нейролептический злокачественный синдром, особенно когда встречается в отделении неотложной помощи при отсутствии недавнего анамнеза, и может вызвать диагностическую путаницу, поскольку она связана с повышенным уровнем сывороточной креатинкиназы. [29] Различие между этими расстройствами становится неясным, когда нейролептический злокачественный синдром вызывает состояние, подобное кататонии. Такие особенности, как стереотипия, катаплексия и манерность, помогают дифференцировать кататонию от нейролептического злокачественного синдрома.

Наконец, нейролептический злокачественный синдром был вызван как причина лихорадки неизвестного происхождения, [30] учитывая, что лейкоцитоз является признаком обоих. Таким образом, нейролептический злокачественный синдром может быть ошибочно принят за инфекцию, но различие должно быть простым, поскольку лихорадка и инфекция, взятые отдельно, не похожи на нейролептический злокачественный синдром.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение нейролептического злокачественного синдрома, как и лечение любого другого критического заболевания, требует пристального клинического внимания и фокусирования на факторах риска осложнений и смерти. Помимо отмены провоцирующего препарата, когда это возможно, лечение включает в себя многоуровневый подход к основным признакам синдрома: нестабильность артериального давления, гипертермия и рабдомиолиз из-за тяжелой ригидности, а также потенциальный риск респираторных нарушений. [31] Данные проспективных исследований, используемых в настоящее время вмешательств отсутствуют, и может быть рассмотрено несколько эффективных подходов.

Предлагаемый подход к лечению в условиях интенсивной терапии показан на **Рисунке 1**. У пациентов может наблюдаться острый респираторный дистресс из-за ригидности мышц верхних дыхательных путей, дыхательной мускулатуры и диафрагмы. Кроме того, пациенты могут аспирировать секрецию или содержимое желудка из-за неэффективного кашля. В этом случае оправданы интубация и искусственная вентиляция легких. Может наблюдаться выраженное слюнотечение, которое можно контролировать с помощью муколитических средств или антихолинэргического средства, такого как гликопирролат. [32]



**Рисунок 1.** Лечение нейролептического злокачественного синдрома в отделении интенсивной терапии.

На иллюстрации изображен пациент с вспотевшими волосами, выраженной ригидностью и сжатыми кулаками, находящийся на ИВЛ. Высокая температура лечится с помощью охлаждающих устройств.

У большинства пациентов наблюдается тахикардия с колебаниями артериального давления, что может быть приемлемым неблагоприятным явлением у молодых людей, но может вызывать ишемию миокарда (инфаркт миокарда 2-го типа) и повышение уровня тропонина в сыворотке у пациентов с ишемической болезнью сердца. Неясно, могут ли нейролептики напрямую повреждать сердечную мышцу. [33] Пациенты могут быть в ступоре и немыми или становиться возбужденными с проявлениями признаков делирия, клинические признаки, которые можно контролировать с помощью дексдетомидина, селективного, короткодействующего агониста  $\alpha_2$  - адренергических рецепторов с седативно-снотворным и анксиолитическим эффектами, чтобы избежать повторного введения антипсихотического средства.

Тяжелые случаи нейролептического злокачественного синдрома вызывают гипокальциемию, гипوماгниемию, гипонатриемию и гипернатриемию, гиперкалиемию и метаболический ацидоз, все из которых требуют коррекции. Аномальные уровни сывороточной ЛДГ, щелочной фосфатазы и печеночных аминотрансфераз являются обычными, но преходящими. Большинство пациентов с



лихорадкой обезвоживаются, а ригидность разрушает мышцы, повышая уровень сывороточной креатинкиназы до 10 000 ЕД/л или выше, часто в течение нескольких дней после начала болезни. Напротив, нормальные значения могут присутствовать в начале и давать ложную уверенность в том, что состояние не является серьезным.

Для поддержания эуволемии и управления рабдомиолизом могут потребоваться значительные объемы инфузии с целевым диурезом приблизительно от 200 до 300 мл в час. [34] Диализ можно рассматривать для пациентов с тяжелой гиперкалиемией, гипокальциемией, азотемией или перегрузкой объемом в результате лечения. Гипокальциемия, распространенное осложнение рабдомиолиза, возникает из-за попадания кальция в поврежденные мышечные клетки и из-за осаждения фосфата кальция в некротизированных мышцах. В исключительных случаях тяжелый локальный рабдомиолиз вызывает синдром сдавления, который лечится фасциотомией. Гипертермию лечат с помощью жаропонижающего средства, такого как пероральный ацетаминофен, в рекомендуемой дозе 1000 мг каждые 6 часов и испарительного охлаждения с помощью вентиляторов или, что более эффективно, с помощью поверхностной терморегуляции. В тяжелых случаях высокая температура, тахикардия и тяжелая нестабильность артериального давления лечатся клонидином, агонистом  $\alpha_1$  - адренорецепторов, или блокаторами кальциевых каналов, такими как клевидипин или никардипин. [35]

Ригидность контролируется клиническим обследованием. Лоразепам вызывает мышечную релаксацию в легких случаях. Однако, если мышечные признаки нейролептического злокачественного синдрома сохраняются или прогрессируют, можно назначить дантролен, релаксант скелетных мышц прямого действия, который ингибирует высвобождение кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Уменьшая ригидность и посредством явного воздействия на центральные терморегуляторные области, дантролен смягчает гипертермию и снижает повышенный уровень сывороточной креатинкиназы. [36] Существует риск гепатотоксических эффектов при высоких дозах препарата, и функция печени, как правило, контролируется. Бромкриптин или амантадин были предложены в качестве альтернативного средства; оба являются агонистами дофамина, которые вытесняют антипсихотические антагонисты дофамина и связаны с небольшим количеством краткосрочных побочных эффектов. [37]

Эти специфические дофаминергические вмешательства обычно оправданы, когда температура ядра достигает 38–40°C, а ригидность умеренная или выраженная, что отмечено переходом от ощутимо легкой ригидности с зубчатым колесом к устойчивой ригидности. В опасных для жизни случаях сообщалось о быстрой эффективности электросудорожной терапии (ЭСТ), но ее оставляли для пациентов, у которых не было реакции на другие виды лечения. [38] Механизм, лежащий



в основе эффекта ЭСТ на нейролептический злокачественный синдром, неизвестен, что также верно для эффекта ЭСТ на депрессию и кататонию.

Соответствующая продолжительность каждого из этих вмешательств и то, как их калибровать или прекращать, не были установлены, и практика различается в разных отделениях интенсивной терапии; фармацевтическое вмешательство продолжалось в течение нескольких дней в некоторых отделениях и в течение нескольких недель в других, особенно если вызывающий заболевание препарат имеет большую продолжительность действия. Соблюдаются общие принципы интенсивной терапии, включая профилактику стрессовых язв ЖКТ у пациентов на ИВЛ, [39] и профилактику тромбоза глубоких вен с помощью подкожного введения гепарина или эноксапарина. [40]

После прекращения приема провоцирующего препарата (или препаратов) его обычно не вводят повторно. Это может затруднить контроль основного расстройства, для лечения которого использовался тот или иной препарат. Другие психотропные препараты, такие как литий, антихолинергические и серотонинергические препараты, также обычно отменяются, если это возможно, чтобы избежать появления признаков, которые затрудняют оценку признаков злокачественного нейролептического синдрома. Немедленное устранение эффектов антипсихотического препарата невозможно в случае использования инъекционных препаратов длительного действия из-за их длительного высвобождения. Для некоторых антипсихотических препаратов требуется интервал до 60 дней, чтобы уровень в крови стал неопределяемым. В случае пероральных антипсихотических препаратов более короткого действия спонтанное снижение до низких уровней в сыворотке обычно происходит в течение 3–5 дней.

Вудбери и Вудбери (Woodbury and Woodbury) разработали трехступенчатую систему классификации тяжести нейролептического злокачественного синдрома с акцентом на кататонию у подростков. [41] Эта система классификации часто упоминается в литературе и применяется к взрослым пациентам. Тяжелая стадия включает выраженную ригидность, кататонию или спутанность сознания, температуру 40°C или выше и частоту сердечных сокращений 120 ударов в минуту или выше. Единообразных принятых рекомендаций по лечению от академических обществ нет, но Ассоциация злокачественной гипертермии США предлагает помощь по вопросам, связанным с лечением (<https://my.mhaus.org/page/contactmhaus>).

## **ИСХОД**

Время восстановления варьируется, но обычно составляет от 7 до 11 дней и может быть приблизительно предсказано на основе периода полувыведения соответствующего нейролептического препарата. [42,43] Относительное влияние различных методов лечения на исход оценивалось путем сравнения количества времени,



необходимого для полного восстановления — например, в среднем 15 дней при поддерживающей терапии по сравнению с 9 днями при использовании дантролена и 10 днями при использовании бромокриптина. В анализе случай-контроль, основанном на опубликованных отчетах, смертность оказалась ниже среди пациентов, получавших дофаминергические препараты, чем среди тех, кто не получал эти препараты. [44]

Сообщалось о редких случаях, когда синдром сохранялся в течение месяцев с остаточной кататонией и двигательными признаками. Смертность, которая в прошлом составляла от 20 до 30%, в более поздних исследованиях колебалась от 4,7% в течение 30 дней до 9,9% в течение 90 дней и до 15,1% в течение 1 года, что предполагает наличие поздних осложнений, которые могут быть фатальными, [44] таких как аспирационная пневмония или почечная недостаточность. Длительный период восстановления увеличивает риск пневмонии и сепсиса, связанных с ИВЛ. Однако пациента можно отлучить от ИВЛ, если легочная механика вернулась к безопасному уровню, нагрузка секрета была снижена, а аксиальная жесткость, затрудняющая дыхание, уменьшилась. Рабдомиолиз и острое повреждение почек наблюдались в 30% случаев в общенациональной выборке стационарных пациентов с неподтвержденным диагнозом нейролептического злокачественного синдрома. [45] Острая дыхательная недостаточность, сепсис и сопутствующая застойная сердечная недостаточность (что удивительно) не оказались независимыми предикторами смерти, но, тем не менее, являются потенциально модифицируемыми факторами риска неблагоприятного исхода.

Возобновление лечения антипсихотическими препаратами гипотетически может привести к рецидиву злокачественного нейролептического синдрома, как сообщается, даже в течение 2 лет после первого воздействия. [46] Однако основное психиатрическое состояние может потребовать лечения, и некоторые группы экспертов предлагают подождать около 2 недель или дольше, прежде чем возобновлять терапию, если какие-либо признаки злокачественного нейролептического синдрома сохраняются, а затем начать лечение. [47]

Другим предложением по предотвращению рецидива является назначение низких начальных доз антипсихотических препаратов с медленной корректировкой. Переход на атипичные нейролептики, включая клозапин, не обязательно может предотвратить рецидив нейролептического злокачественного синдрома, но может быть связан с низким риском тяжелого или фатального рецидива. Несмотря на очевидный риск повторного введения антипсихотических препаратов, в общенациональном исследовании только у 5 из 119 пациентов с шизофренией, которые прошли повторный курс лечения этими препаратами, был рецидив; тем не менее, низкий уровень риска сохраняется. [48] В систематическом обзоре, посвященном рискам лечения клозапином различных расстройств, повторный курс был



успешным у всех 7 пациентов с нейролептическим злокачественным синдромом, связанным с клозапином, но не предотвратил рецидив агранулоцитоза или миокардита, приписываемых препарату. [49] Целесообразно указать в медицинской карте пациента злокачественный нейролептический синдром как серьезную нежелательную реакцию на лекарственные препараты.

## **ВЫВОДЫ**

Злокачественный нейролептический синдром — это характерный и тревожный синдром, который возникает у некоторых людей, подвергшихся воздействию дофамин-блокирующих препаратов, в частности (но не исключительно) антипсихотических препаратов. Неясно, какие клинические признаки имеют наибольший вес для диагностики синдрома и является ли эта сущность недодиагностированной или передиагностированной. Причины большинства признаков синдрома не поняты, и явно низкая вероятность рецидива при повторном воздействии противоречит простому объяснению. Интенсивная терапия направлена на основные признаки лихорадки, дисавтономии и мышечной ригидности и дополняется препаратами, которые усиливают активность дофамина, или ЭСТ. Лечение было поддерживающим и эмпирическим. Распространенность геномных вариантов, риск возникновения и рецидива расстройства и ведение интенсивной терапии требуют дальнейшего изучения в различных популяциях пациентов с нейролептическим злокачественным синдромом.

## **БИБЛИОГРАФИЯ ДОСТУПНА В ОРИГИНАЛЬНОЙ АНГЛОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ДАННОЙ СТАТЬИ ПО АДРЕСУ:**

N Engl J Med 2024; 391:1130-8.

DOI: 10.1056/NEJMra2404606