

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

Зав.кафедрой: ДМН, профессор Прокопенко С.В.
Преподаватель: ассистент Субочева С.А.

Реферат

Злокачественный нейролептический синдром

Выполнила: Буркалева И.А.

Проверила: Субочева С.А.

г.Красноярск 2018г

План:

1. Введение
2. Факторы риска
3. Патогенез
4. Клиническая картина
5. Диагностика
6. Лечение
7. Заключение
8. Используемая литература

Введение

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), впервые был описан J. Delay в 1960 г., является одним из наиболее опасных осложнений нейролептической терапии. Смертность при ЗНС, по данным различных авторов, в зависимости от применения тех или иных методов лечения составляет от 2,94 до 38% случаев. До 1980 г. летальность при ЗНС оценивалась в среднем в 28-30%. После 1980 г. отмечается снижение летальности при ЗНС в среднем до 10-11,6%.

Частота развития ЗНС, по данным зарубежных публикаций, составляет от 0,02% до 3,23% всех больных, госпитализируемых в стационар, которым назначалась нейролептическая терапия. В последние годы большинство авторов указывает на уменьшение частоты развития ЗНС.

Факторы риска

Факторы риска ЗНС остаются до конца не изученными. Известно, что ЗНС может развиваться при лечении нейролептиками больных различных возрастных групп и обоих полов. Чаще ЗНС развивается у лиц среднего возраста. Наиболее часто ЗНС развивается при назначении нейролептиков с выраженным общим и избирательным антипсихотическим действием и высокой экстрапирамидной активностью - галоперидол, трифтазин, тиопроперазин. Вместе с тем отмечена возможность развития ЗНС и при лечении нейролептиками, не вызывающими выраженных экстрапирамидных побочных эффектов, такими как тиоридазин, клозапин, а также при лечении атипичным нейролептиком рисперидоном. При применении депо нейролептиков ЗНС протекает значительно тяжелее и длится дольше.

Ряд авторов считают, что быстрое наращивание дозы нейролептиков и парентеральный способ их введения повышает риск развития ЗНС, хотя другие не отмечают зависимости между частотой развития ЗНС и способом введения препаратов. Предполагается, что риск развития ЗНС повышается при назначении нейролептиков пролонгированного действия (например, флуфеназина - деканоата).

Описаны многочисленные случаи развития ЗНС, когда больные наряду с нейролептиками принимали антипаркинсонические препараты, и случаи, когда корректоры не назначались. Таким образом, применение антипаркинсонических корректоров не предупреждает развитие ЗНС.

Определенной закономерности в сроках развития ЗНС от момента начала нейролептической терапии не выявлено. Обычно ЗНС развивается в течение первых 3-4 недель с момента начала лечения нейролептиками. Более чем в одной трети случаев развитие ЗНС можно было связать с быстрым наращиванием дозы нейролептиков или добавлением новых препаратов с более мощным антипсихотическим действием и высокой экстрапирамидной активностью, например, при добавлении к аминазину галоперидола. Отмечена возможность развития ЗНС после внезапного прекращения приема психотропных препаратов.

ЗНС может развиваться у больных с различной формой психической патологии, при неврологических заболеваниях и у психически здоровых лиц при назначении нейролептиков и препаратов, избирательно блокирующих D₂-дофаминовые рецепторы мозга. Однако наиболее часто ЗНС развивается в процессе нейролептической терапии больных шизофренией, аффективными расстройствами и при шизоаффективном психозе.

Согласно данным J.Delay и P.Deniker (1968), впервые описавшим ЗНС, развитие осложнения чаще наблюдалось у лиц, в анамнезе которых имели место церебрально органические вредности (черепно-мозговая травма, психическое недоразвитие, обусловленное перинатальной патологией). У больных ЗНС в анамнезе также преобладали антенатальные и перинатальные вредности, что указывало на наличие раннего органического поражения ЦНС. Кроме того, у больных ЗНС в анамнезе чаще выявлялись признаки нейроциркуляторной дистонии и аллергические реакции, что, по мнению автора, указывает на слабость диэнцефальных структур головного мозга и особый "гиперергический" фон.

Ряд авторов считает, что физическое истощение и дегидратация могут вызывать непереносимость нейролептиков и способствовать развитию ЗНС. Предполагается также, что высокая температура окружающей среды и влажный климат увеличивают риск развития осложнения.

Клиника и диагностика ЗНС

Клиническая картина ЗНС характеризуется развитием генерализованной мышечной ригидности с центральной гипертермией, помрачением сознания с развитием ступора и нарушением гомеостаза с выраженной дегидратацией. Обнаруживаются характерные изменения формулы крови (ускорение СОЭ, лимфопения, умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига), а также повышение в плазме крови активности трансаминаз и креатинфосфокиназы.

Отмечаются также тремор, экстрапирамидная симптоматика, дискинезии, дисфагия, слюнотечение, гипергидроз, тахикардия, повышение и неустойчивость артериального давления, бледность кожных покровов. Наиболее ранним признаком ЗНС, важным для ранней диагностики осложнения, является появление экстрапирамидной симптоматики с одновременным обострением психоза по экстрапирамидно-кататоническому типу с преобладанием в клинической картине выраженных кататонических расстройств (ступора с явлениями каталепсии и негативизма).

Течение и исход ЗНС в значительной степени зависят от того, насколько быстро было диагностировано осложнение, отменены нейролептики и назначена поддерживающая терапия, а также от присоединившихся соматических осложнений инфекционно-воспалительного генеза (пневмонии, цистита, пиелонефрита). Прогностически неблагоприятным фактором является присоединение буллезного дерматита, характеризующегося появлением пузырей различной величины в местах, подвергающихся сдавлению, пояснично-крестцовая область, пятки, локти. Пузыри, наполненные серозно-геморрагическим содержимым, быстро лопаются, и на их месте образуются пролежни с участками некроза, которые быстро нагнаиваются и могут приводить к развитию сепсиса. Появление буллезного дерматита сопровождается резким ухудшением состояния больных с нарастанием гипертермии и расстройством гомеостаза. Можно выделить различные варианты течения ЗНС.

Для легкого варианта течения ЗНС характерны следующие признаки: подъем температуры до субфебрильных цифр, умеренные соматовегетативные нарушения (тахикардия до 100 ударов в 1 мин, колебание АД в пределах 150/90-110/70 мм рт.ст.) и сдвиги в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 18-30 мм/ч, нормальное или несколько пониженное количество лимфоцитов от 15 до 19%). Отсутствуют нарушения гомеостаза и гемодинамические сдвиги. Психопатологическая картина определяется аффективно-бредовым или онейроидно-кататоническими расстройствами.

Для течения ЗНС средней тяжести характерны повышение температуры тела до фебрильных цифр (38-39°C), выраженные соматовегетативные нарушения (одышка с тахикардией до 120 ударов в 1 мин), существенные сдвиги в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 35-50 мм/ч, лейкоцитоз до $10 \cdot 10^9$ /л, снижение количества лимфоцитов до 10-15%). Отмечаются умеренно выраженная гиповолемия и гипокалиемия, повышение уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы в плазме крови. Психопатологическая картина определяется расстройствами сознания онейроидного и аментивноподобного уровня. Кататоническая симптоматика представлена ступором с негативизмом или оцепенением, с появлением в вечернее время эпизодов возбуждения с импульсивностью, речевыми и двигательными стереотипиями.

При тяжелом течении ЗНС на фоне гипертермии, которая может достигать гиперпиректических цифр, происходит усиление соматовегетативных нарушений (тахикардия достигает 120-140 ударов в 1 мин, одышка до 30 дыханий в 1 мин), нарастают водно-электролитные нарушения, усиливаются гемодинамические расстройства, максимальные сдвиги обнаруживаются в лабораторных показателях (повышение СОЭ до 40-70 мм/ч, лейкоцитоз до $12 \cdot 10^9$ /л, понижение количества лимфоцитов до 3-10%, значительное повышение уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинфосфокиназы в плазме крови). Помрачение сознания может достигать аментивного, сопорозного и коматозного уровней. Ступор с оцепенением и негативизмом сменяется нецеленаправленным, ограниченным пределами постели, хаотическим

возбуждением или вялым ступором с понижением мышечного тонуса, а в крайне тяжелых случаях - полной обездвиженностью с арефлексией.

Необходимо отметить, что выделение вариантов течения ЗНС по степени тяжести было условным, так как тяжесть течения - понятие динамическое. По сути дела, выделенные варианты течения ЗНС были этапами развития осложнения. В зависимости от прогностически неблагоприятных факторов, адекватности проводимой терапии, присоединения соматических заболеваний течение ЗНС может остановиться на любом из выделенных этапов.

Диагностика ЗНС строится на основании появления связанных с приемом нейролептиков основных симптомов осложнения, описанных ранее, а также характерных изменений в крови (ускорение СОЭ, лимфопения, умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига). DSM-IV дает следующие критерии для диагностики ЗНС.

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

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

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

Д. Симптомы группы А и В не должны быть следствием психопатологических состояний, протекающих с кататонической симптоматикой (кататоническая форма шизофрении, аффективные расстройства с кататонической симптоматикой).

Для исключения инфекционно-воспалительных и неврологических заболеваний все больные должны подвергаться тщательному динамическому соматическому, неврологическому и лабораторному обследованию. С целью объективизации диагностики помимо общего и биохимического анализа крови, анализа мочи, особенно в спорных случаях, необходимо проводить исследования спинномозговой жидкости, осуществлять посев крови на стерильность. Для исключения воспалительных респираторных заболеваний, которые могли бы явиться причиной лихорадки, необходимо проводить рентгеноскопию и рентгенографию грудной клетки. На инфекционно-воспалительный генез лихорадочной реакции могут указывать специфические воспалительные изменения формулы крови - высокий лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, а также быстрая нормализация температуры тела после назначения антибактериальной терапии.

В отличие от ЗНС при неврологических инфекционных заболеваниях (вирусный энцефалит, менингит), сосудистых и объемных поражениях ЦНС характерно выраженное усложнение очаговой неврологической симптоматики, а также преобладание общемозговых симптомов (сомнолентности, оглушения, сопора, комы, делириозных расстройств сознания). Для исключения объемного поражения ЦНС необходимо проведение электроэнцефалографического и М-ЭХО исследований, а также компьютерной томографии.

Патогенез ЗНС

Патогенез ЗНС до настоящего времени остается неизученным. Большинство исследователей объясняет развитие осложнения блокадой дофаминергических структур в базальных ганглиях и гипоталамусе, а не прямым токсическим действием нейролептиков. Ряд исследователей объясняет развитие гипертермии - основного симптома ЗНС - периферическими механизмами, а именно появлением мышечной ригидности и развитием

за счет этого гиперметаболического статуса в мышечной ткани, приводящего к повышенной теплопродукции.

Предполагается, что в патогенезе ЗНС важную роль играют иммунологические нарушения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводящее к нейросенсибилизации организма с последующим аутоиммунным поражением ЦНС и висцеральных органов. Возникающие на определенном этапе течения ЗНС нарушения гомеостаза, в первую очередь водно-электролитного баланса, являются одной из основных причин развития тяжелых нарушений гемодинамики, глубоких расстройств сознания, приводящих к летальному исходу.

В патогенезе ЗНС важную роль играет симпатoadренальная и серотониновая гиперактивность с повышением содержания в плазме крови норадреналина, серотонина и снижением концентрации предшественника дофамина -3,4-диоксифенилаланина.

Лечение ЗНС

Лечение ЗНС начинают с немедленной отмены нейролептиков и назначения интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии, направленной на коррекцию основных параметров гомеостаза: водно-электролитного баланса, гемодинамики, кислотно-щелочного состояния, белкового состава, коагуляционных и реологических свойств крови. Лечение проводят по принципам интенсивной терапии с круглосуточными капельными инфузиями в центральную или периферическую вену. Одной из основных задач инфузионной терапии является борьба с дегидратацией и восстановление электролитного баланса. J.Delay, P. Deniker (1968), впервые описав клиническое проявление ЗНС, предложили терапевтические мероприятия, направленные на его коррекцию. Они указали, что восстановление водного и электролитного баланса с введением большого количества жидкости может предотвратить летальный исход. Объем внутривенно вводимой жидкости в зависимости от степени дегидратации может варьировать от 2,5 до 6 л в сутки. Инфузионную терапию начинают с восполнения объема циркулирующей крови и улучшения ее реологических свойств с помощью белковых и плазмозаменяющих растворов - сухой и свежезамороженной плазмы, альбумина, а также растворов полиглюкина и реополиглюкина. Наряду с этими препаратами вводят гемодез, обладающий наиболее сильным детоксикационным действием. Дальнейшую коррекцию водно-электролитного баланса осуществляют вливаниями солевых растворов, 5% раствора глюкозы, хлорида калия. Чаще всего применяют 5% или 10% глюкозо-инсулино-калиевую смесь, обладающую наиболее высокими способностями для утилизации глюкозы и калия. Назначают также ноотропы, витамины группы В и С, для купирования возбуждения используют реланиум, оксипутират натрия, гексенал.

Помимо этого предпринимают попытки оптимизировать лечение ЗНС в соответствии с имеющимися гипотезами его патогенеза. Так, прежде всего рекомендуется назначение агониста D_2 -дофаминовых рецепторов бромокриптина. Препарат обычно назначают внутрь через назогастральные зонды в дозе от 7,5 до 60 мг в сутки.

Другим препаратом, рекомендуемым для лечения ЗНС, является мышечный релаксант блокатор кальциевых каналов саркоплазматического ретикулама поперечно-полосатой мышечной ткани - **дантролен**. Рекомендуемая доза препарата составляет от 1 до 2 мг на 1 кг массы тела больного. Отмечено, что назначение дантролена в комплексной терапии ЗНС оказывается эффективным у большинства больных.

Применение дантролена в комплексе с интенсивной инфузионной терапией способствует существенному повышению эффективности лечения, уменьшению длительности и тяжести течения ЗНС и предотвращению летальных исходов.

Имеется значительное число публикаций, в которых обсуждаются возможность и эффективность применения ЭСТ в лечении ЗНС. Эффективность ЭСТ при ЗНС связывают с воздействием на диэнцефальную область с последующей мобилизацией катехоламинов норадреналина и дофамина в ЦНС. При условии ранней диагностики и своевременной

отмены нейролептиков некоторые авторы указывают на возможность критической редукции проявлений ЗНС в ближайшие 1-2 дня с момента начала ЭСТ.

Дополнительное применение ЭСТ на фоне интенсивной инфузионной терапии позволяет значительно повысить эффективность лечения ЗНС. Применение ЭСТ в целом приводит к более быстрому купированию осложнения, более чем в 2 раза сокращает длительность его течения. При этом эффективность терапии в первую очередь зависит от исходной тяжести состояния больных и, главным образом, от глубины измененного сознания. В тех случаях, когда в статусе больных доминируют иллюзорно-фантастические и онейроидно-кататонические расстройства, эффективность ЭСТ бывает достаточно высокой. Если в статусе больных преобладают аментивные расстройства на фоне выраженных изменений в гомеостазе, ЭСТ оказывается малоэффективной и может приводить к ухудшению состояния больных.

Эффективным является применение плазмафереза в комплексной терапии ЗНС. Эффективность плазмафереза при ЗНС связана со способностью этого метода лечения в короткие сроки купировать проявления эндотоксикоза с восстановлением гомеостаза общей и иммунобиологической реактивности и выведением из организма больных токсически активных метаболитов биохимической и иммунной природы (продуктов перекисного окисления липидов, "средних" молекул, ауто-и антилекарственных антител, циркулирующих иммунных комплексов).

Заключение

ЗНС является редким, но крайне опасным осложнением нейролептической терапии, приводящим в ряде случаев к летальному исходу больных эндогенными психозами. Значение его клинических проявлений и основных принципов терапии являются важными в первую очередь для практических врачей, которые могут столкнуться с развитием ЗНС в процессе проведения нейролептической терапии у больных.

Используемая литература:

1. Малин Д.И., Козырев В.Н., Недува А.А., Равилов Р.С. Злокачественный нейролептический синдром: критерии диагностики и принципы терапии // Соц. и клин. психиатр. 2005; 7(1): 76 - 81.
2. Волков В.П. Злокачественный нейролептический синдром: диагностика и лечение. Часть II (обзор современной иностранной литературы)// Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. 2011.