

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОГО СЛУЧАЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ – ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА ГАЛОПЕРИДОЛ

Архипов В.В.^{1,2}, Бердникова Н.Г.^{2,3}, Журавлёва М.В.^{1,2}, Кукес В.Г.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», 109240, Москва, Россия

Резюме: В статье приводится практический пример анализа факторов, совокупность которых послужила причиной возникновения нежелательной реакции (НР) при применении лекарственного препарата галоперидол. Особое внимание авторы обращают на особенности проведения ретроспективного клинического анализа первичной медицинской документации и рациональной фармакотерапии имевшего место ургентного состояния. Обсуждаются клиническое значение генетического полиморфизма CYP 2D6. Приводятся данные об успешном применении этилметилгидроксипиридина малата.

Ключевые слова: нежелательная реакция, злокачественный нейролептический синдром, полиморфизм гена CYP 2D6, этилметилгидроксипиридина малат.

Библиографическое описание: Архипов В.В., Бердникова Н.Г., Журавлёва М.В., Кукес В.Г. Ретроспективный анализ зарегистрированного случая нежелательной реакции – злокачественного нейролептического синдрома при применении препарата галоперидол. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 2: 30–39.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF REPORTED CASE OF ADVERSE DRUG REACTION – NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME ON THE USE OF HALOPERIDOL

Arkhipov V.V.^{1,2}, Berdnikova N.G.^{2,3}, Zhuravleva M.V.^{1,2}, Kukes V.G.^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Russia, Moscow

³ State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky, Department of Healthcare of Moscow», 109240, Russia, Moscow

Summary: This article provides a retrospective analysis of a case of adverse drug reactions to the drug haloperidol - neuroleptic malignant syndrome. A literature review on the issue of neuroleptic malignant syndrome was represented. The factors that led to this syndrome development of a particular patient were evaluated. Detailed clinical and pharmacological value of gene polymorphism CYP 2D6 is discussed. The data on the successful use of a therapy of neuroleptic malignant syndrome with ethylmethylhydroxypyridine malat are presented.

Key words: adverse reaction, neuroleptic malignant syndrome, gene polymorphism CYP 2D6, etilmethylhidroksi piridin malat.

Bibliographic description: Arkhipov VV, Berdnikova NG, Zhuravleva MV, Kukes VG. Retrospective analysis of reported cases of adverse drug reaction – neuroleptic malignant syndrome on the use of haloperidol. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; 2: 30–39.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – это наиболее опасное из возможных осложнений нейролептической терапии. Частота развития ЗНС, по данным литературы, составляет от 0,02% до 3,23% среди пациентов, принимавших антипсихотические средства, а летальность достигает 20-30%, если не предпринимаются соответствующие меры [1, 10, 11]. По последним данным заболеваемость ЗНС снизилась до 0,01–0,02% [12].

Причины, приводящие к развитию нейролептического синдрома, до конца не выяснены, но очевидно, что это следствие влияния нейролептиков и других психотропных препаратов на различные процессы и нейронные связи в головном мозге [1, 6].

К факторам риска возникновения ЗНС относят ряд факторов, связанных с параметрами антипсихотической терапии: высокие дозы нейролептиков, особенно стартовые, быстрое повышение нейролептической нагрузки (дозы антипсихотического средства), изначальное использование высокоактивного препарата или переход на него, внутримышечное введение препаратов, электросудорожная терапия, недостаточный контроль за нейролептическими экстрапирамидными симптомами [3]. Однако, по мнению некоторых авторов, нет убедительной взаимосвязи развития ЗНС и дозой нейролептика [24]. Несмотря на то, что профиль безопасности у атипичных нейролептиков достаточно высок, они также могут быть ответственны за развитие ЗНС.

Можно выделить ряд предрасполагающих факторов, связанных с физиологическим состоянием пациентов, таких, как обезвоживание организма, физическое истощение, алкоголизм, дефицит железа, органические и сосудистые заболевания головного мозга, посттравматическая энцефалопатия, деменция, сердечно-сосудистые заболевания [2,5].

Патогенез ЗНС связан с резким ослаблением дофаминергической нейротрансмиссии в области базальных ядер, что вызывает экстрапирамидные нарушения и гипертонус мышц, приводящий к интенсивному высвобождению кальция и рабдомиолизу. Повышенная мышечная активность, наряду с дофаминергической блокадой вегетативных центров гипоталамуса, обуславливает повышение теплопродукции и гипертермию. Дофаминовой блокадой вегетативных ядер гипоталамуса обусловлены и другие наблюдаемые вегетативные нарушения.

Клиническая картина характеризуется нарушениями со стороны неврологической, психической и соматической сферы. Основными клиническими проявлениями ЗНС

считаются: мышечная ригидность, лихорадка (гипертермия), вегетативные сдвиги, психические нарушения. Обычно первыми возникают экстрапирамидные неврологические расстройства и кататонические проявления [4, 8].

При диагностике ЗНС рекомендуется руководствоваться следующими диагностическими критериями DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders): А. Мышечная ригидность и лихорадка, развившиеся на фоне нейролептической терапии. В. Потливость, дисфагия, тремор, нарушение мочеиспускания, изменение сознания, мутизм, тахикардия, повышение или лабильность артериального давления, лейкоцитоз, повышение сывороточной КФК.

Симптомы групп А и В не должны быть вызваны другими причинами (С): неврологическими заболеваниями, приемом других лекарств, а также психозами с кататонической симптоматикой (D).

Для постановки диагноза ЗНС необходимо наличие обоих признаков из группы А и хотя бы двух признаков из группы В при наличии условий С и D [8].

Прогноз течения ЗНС довольно серьезный и сопряжен с течением основного и сопутствующих заболеваний. Кроме того, нарушения, возникающие при данном синдроме, не проходят бесследно для мозговых структур, вызывая те или иные неврологические расстройства, существенно ухудшающие качество жизни человека.

Одним из наиболее часто применяемых нейролептиков в клинической психиатрической и терапевтической практике является препарат галоперидол.

В настоящей статье продемонстрирован клинический случай развития НР при применении галоперидола в терапевтических дозах [6].

Анализируя факторы риска, способные спровоцировать развитие ЗНС, мы также рассматривали генетический полиморфизм CYP2D6, обеспечивающего метаболизм многих нейролептиков. В таких ситуациях фармакогенетическому тестированию придается большое значение, так как это дает возможность определить фармакокинетические и фармакодинамические характеристики нейролептиков в зависимости от типа метаболизма.

Учитывая полученную с применением методологии персонализированной медицины информацию, мы считаем необходимым проведение детального клинического разбора данного случая НР, может дать возможность обозначить новые пути ранней диагностики ЗНС.

Ретроспективный клинико-фармакологический анализ карты стационарного больного с НР на галоперидол.*

Больной К, 85 лет, пенсионер. Рост 177 см, Вес 79 кг, поступил в стационар по СМП с диагнозом инфаркт миокарда, пароксизм мерцательной аритмии неизвестной давности.

Из анамнеза: в течение 10 лет пароксизмальная форма фибрилляции предсердий с самопроизвольным восстановлением синусового ритма. Антиаритмические средства и антикоагулянты не принимает. В 2007 г. острый инфаркт миокарда (ОИМ), после выписки из стационара толерантность к физической нагрузке была удовлетворительной, ангинозные боли и одышка не беспокоили. ОНМК, сахарный диабет, туберкулёз, гепатиты отрицает. Эпидемиологический анамнез без особенностей. Аллергических реакций на препараты, пищевые продукты не отмечал. Употребление алкоголя, курение в настоящее время отрицает. Ранее выпивал, курил больше 50 лет. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, ремиссия, ЦВБ: хроническая ишемия головного мозга II ст., больше 10-ти лет страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами 180/100 мм. рт. ст., адаптирован к 120/80 мм. рт. ст., контроль АД достигнут при приеме амлодипина 5 мг/сут. В течение последнего месяца отметил давящие боли за грудиной при ходьбе на 50-100 м, регрессирующие через несколько минут после приема нитроглицерина. Ухудшение состояния, проявляющееся возникновением давящей боли в грудной клетке в покое, длительностью около 30 минут. Вызвал бригаду СМП. На ЭКГ СМП фибрилляция предсердий, ЧСС 96 ударов в минуту, АД 160/100 мм. рт.ст., элевация сегмента ST в aVR, депрессия в I, II, V1-V6. Пациент госпитализирован СМП в отделение неотложной кардиологии ГКБ №23 им. «Медсантруд». Нервно-психическое состояние на момент госпитализации: сознание ясное, на вопросы отвечает правильно, отмечается снижение памяти на текущие события. Очаговой и менингеальной симптоматики нет.

Учитывая клинику, изменения на ЭКГ, повышение уровня тропонина-I (43,8 нг/мл), результаты ЭХО-КГ (ФВЛЖ 63%, дискинезия базальной части нижней стенки левого желудочка, регургитация на МК 3 ст.) диагностирован ОИМ левого желудочка без элевации сегмента ST. Начата терапия нитроглицерином, бета-блокаторами,

ингибиторами АПФ, антиагрегантами, гепарином.

В течение первых суток госпитализации у больного был эпизод дезориентации, психомоторного возбуждения, приступы агрессии и отсутствие критики. Для купирования психотического состояния проведена инфузия галоперидола 1,0 мл (5 мг) в/в капельно. В последующие дни эпизоды агрессии и психо-моторного возбуждения сменялись вялостью и адинамичностью, сохранялась дезориентация в месте, времени собственной личности.

Консультирован психиатром, после чего поставлен диагноз: сосудистая деменция с эпизодами психо-моторного возбуждения, конфубуляциями.

Назначено: таб. галоперидол 2,5 мг/сут, таб. карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки. В течение первых суток пациент повторно получил галоперидол 1,0 мл (5 мг) в/в капельно с последующим переводом на пероральный прием по 2,5 мг в сутки. На 3-й день госпитализации психомоторное возбуждение, экстрапирамидные и вегетативные расстройства продолжали сохраняться, отмечено повышение температуры тела до 37,4 °C (рис. 1).

В лёгких ослабленное дыхание в н/отделах, трескучие хрипы в умеренном количестве. В общем анализе крови лейкоцитоз ($23,8 \cdot 10^9/\text{л}$) со значительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Лимфопения. Повышение СОЭ до 28 мм/ч.

При проведении рентгенографии грудной клетки выявлены признаки посттуберкулёзного пневмофиброза, плеврофиброза, хронического бронхита. Заподозрена нозокомиальная пневмония. Назначен цефтриаксон 2 г в сутки в/в. В дальнейшем на фоне сохраняющейся выраженной энцефалопатии с эпизодами психомоторного возбуждения на 9 сутки госпитализации отмечилась ригидность затылочных мышц.

Согласно результатам КТ (рис. 2) на момент исследования данных за внутримозговую и оболочечную гематому, очаги ишемии, субарахноидальное кровоизлияние, ушиб головного мозга, перелом костей свода и основания черепа нет. КТ-признаки открытой смешанной гидроцефалии заместительного генеза. Пациент консультирован неврологом, который с учетом клинической картины, результатов КТ, данных цитологии ликвора, высказал предположение о нейролептическом паркинсонизме. Это заключение совпало с мнением психиатра.

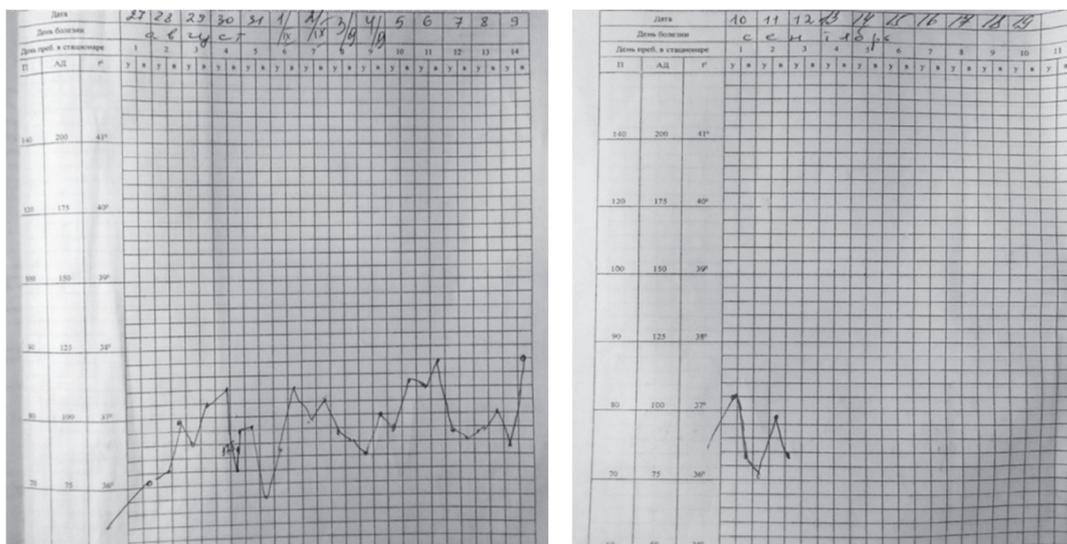


Рис. 1. Данные термометрии пациента.

При проведении рентгенографии грудной клетки выявлены признаки посттуберкулезного пневмофиброза, плеврофиброза, хронического бронхита. Заподозрена нозокомиальная пневмония. Назначен цефтриаксон 2 г в сутки в/в. В дальнейшем на фоне сохраняющейся выраженной энцефалопатии с эпизодами психомоторного возбуждения на 9 сутки госпитализации отмечилась ригидность затылочных мышц.

Согласно результатам КТ (рис. 2) на момент исследования данных за внутри-

мозговую и оболочечную гематому, очаги ишемии, субарахноидальное кровоизлияние, ушиб головного мозга, перелом костей свода и основания черепа нет. КТ-признаки открытой смешанной гидроцефалии заместительного генеза. Пациент консультирован неврологом, который с учетом клинической картины, результатов КТ, данных цитологии ликвора, высказал предположение о нейролептическом паркинсонизме. Это заключение совпало с мнением психиатра.

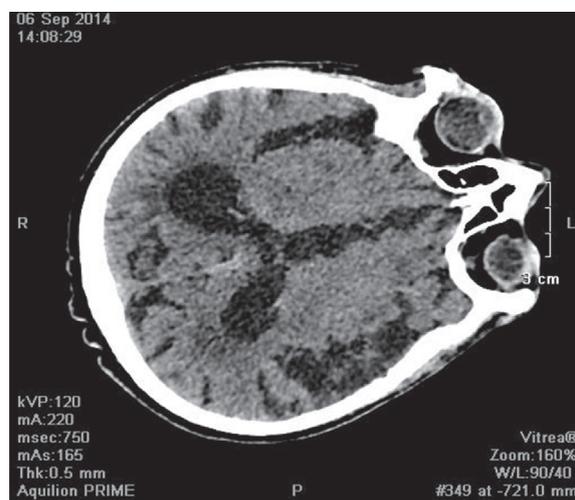
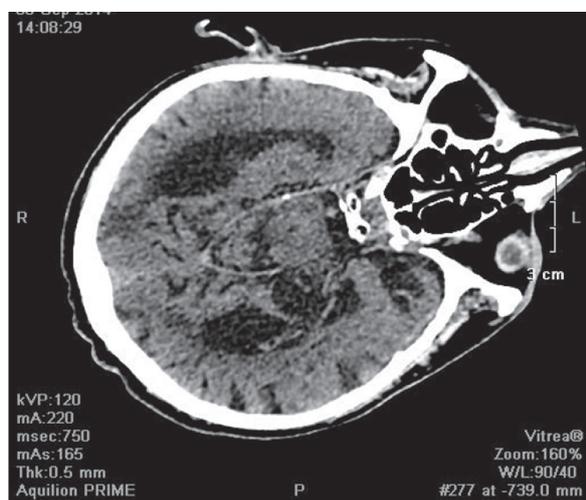


Рис. 2. Компьютерная томография головного мозга пациента К.

Пациенту через 9 дней приема галоперидол был отменен и назначены циклодол по 1 мг 2 раза в день, амантадина сульфат (ПК-мерц) 0,4 мг/мл 500 мл в/в медленно.

На 15-е сутки ОИМ для дальнейшего обследования и лечения пациент переведён из интенсивной терапии в кардиологическое отделение с диагнозом:

Диагноз: **Основной:** ИБС: острый инфаркт миокарда левого желудочка без элевации сегмента ST. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ от 2007г.) Хроническая аневризма левого желудочка. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пароксизм неизвестной давности с исходом в синусовый ритм. Артериальная гипертен-

ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НР ФИО: Пауков С.В., Архипов В.В., Сизова М.П., Бердникова Н.Г. Должность и место работы: терапевт, невролог, клин.фармаколог, 23ГКБ, Адрес учреждения: ГКБ №23 им. «Медсантруд» Телефон: NNNNN Дата получения информации: 26.09.2014		ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: NNNN № амбулаторной карты или истории болезни: NNNN Пол: <input checked="" type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Возраст: 85 Вес (кг): 70 Беременность <input type="checkbox"/> Срок беременности _____ недель Нарушение функции печени <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input checked="" type="checkbox"/> не известно Нарушение функции почек <input checked="" type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не известно Аллергия (указать на что): отр.			
Лечение: <input type="checkbox"/> амбулаторное <input checked="" type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение Сообщение: <input checked="" type="checkbox"/> первичное <input type="checkbox"/> повторное (дата первичного _____)					
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) №1, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)	галоперидол	Торговое название		галоперидол	
Производитель	NNNNN	Страна	NNNN	Номер серии	NNNNN
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
Острое психомоторное возбуждение	в/в (1 день), затем ПО	10 мг в/в 2,5мг ПО	27/08/14 28/08/14	28/08/14 05/09/14	2,5мг
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) №2, предположительно вызвавшее НР					
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению) Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
ЭНАЛАПРИЛ	ЭНАП	ПО	27/08/14	- / - / -	ИБС, ИМ
МЕТОПРОЛОЛ	ЭГИЛОК	ПО	27/08/14	- / - / -	ИБС, ИМ
КЛОПИДОГРЕЛ	ПЛАВИКС	ПО	27/08/14	- / - / -	ИБС, ИМ
НИТРОГЛИЦЕРИН	НИТРОГЛИЦЕРИН	В/В	27/08/14	28/08/14	ИБС, ИМ
ОМЕПРАЗОЛ	ОМЕПРАЗОЛ	ПО	27/08/14	- / - / -	-
ФИНЛЕПСИН	КАРБАМАЗЕПИН	ПО	27/08/14	08/09/14	ПСИХОМОТОРНОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ
РИФАМПИЦИН	РИФАМПИЦИН	В/В	01/09/14	10/09/14	ПНЕВМОНИЯ
ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ	АРИКСТРА	ПК	27/08/14	10/09/14	ИБС, ИМ
ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФТРИАКСОН	В/В	31/08/14	10/09/14	ПНЕВМОНИЯ НОЗОКОМИАЛЬНАЯ
ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТАМ	СУЛЬЦЕФ	В/В	12/09/14	12/09/14	ПНЕВМОНИЯ НОЗОКОМИАЛЬНАЯ
ТРИГЕКСИФЕНИДИЛ	ЦИКЛОДОЛ	ПО	17/09/14	24/09/14	ЗНС
АМАНТАДИНА СУЛЬФАТ	ПК МЕРЦ	В/В	10/09/14	18/09/14	ЗНС
ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА МАЛАТ	ЭТОКСИДОЛ	В/В	12/09/14	22/09/14	СИНДРОМ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ЗНС
Описание НР: 27.08.14 Прогрессирующая мышечная ригидность, гипертермия, катотонический синдром, психические расстройства, вегетативные расстройства, расстройства мочеиспускания.					Дата начала НР: 27/08/14 Дата разрешения 15/10/14
Сопровождалось ли отмена ЛС исчезновением НР? <input checked="" type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> неприменимо					
Отмечено ли повторение НР после повторного назначения ЛС? <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input checked="" type="checkbox"/> ЛС повторно не назначалось <input type="checkbox"/> неприменимо					
Предпринятые меры: <input type="checkbox"/> Без лечения <input checked="" type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы подозреваемого ЛС			<input type="checkbox"/> Отмена сопутствующего лечения <input checked="" type="checkbox"/> Лекарственная терапия <input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство) <input type="checkbox"/> Другое, указать _____		
Лекарственная терапия НР (если понадобилась) Циклодол, Пк-мерц, этоксидол					
Исход: <input type="checkbox"/> выздоровление без последствий <input checked="" type="checkbox"/> улучшение состояния <input type="checkbox"/> состояние без изменений <input type="checkbox"/> выздоровление с последствиями (указать) _____			<input type="checkbox"/> смерть <input type="checkbox"/> не известно <input type="checkbox"/> не применимо		
Критерий серьезности (отметьте, если это подходит): <input type="checkbox"/> смерть <input checked="" type="checkbox"/> угроза жизни <input type="checkbox"/> госпитализация или ее продление			<input type="checkbox"/> врожденные аномалии <input type="checkbox"/> инвалидность / нетрудоспособность <input type="checkbox"/> не применимо		
Значимая дополнительная информация 12.09.14 Консультирован неврологом. При КТ (дважды) данных за ОНМК не получено. Данных за воспалительные и инфекционные заболевания ЦНС нет. Гипертермия и лейкоцитоз первоначально рассматривались, как проявления нозокомиальной пневмонии и катетр-ассоциированной инфекции мочевыводящих путей. После отмены галоперидола на 3-и сутки, в суточной моче концентрация основного метаболита гомованилиновой (бета-метокси-4-гидроксибензилуксусная) кислоты 367 мкмоль (норма 132 мкмоль). При генотипировании выявлено, что пациент гетерозиготен по CYP 2D6 (аллель 4) и является медленным метаболизатором по препарату галоперидол					

Рис. 3. Извещение о побочном действии галоперидола.

зия 3 степени, 3 стадии, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Гиперлипидемия. Сопутствующий: Хроническая ишемия головного мозга 3 ст. Синдром нейролептического паркинсонизма. Хронический гастрит, ремиссия.

Проведен консилиум совместно с сотрудниками кафедры клинической фармакологии Первого МГМУ им.И.М. Сеченова: Состояние тяжелое. Кожные покровы блед-

ные, тургор кожи снижен. Сухость языка, слизистых оболочек, Заострение черт лица Отеков нет. Правильного сложения. Удовлетворительного питания. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 160/100 мм РТ ст, ЧСС 92 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Тазовые функции не контролирует. Мочеиспускание по катетеру.

В неврологическом статусе: В сознании, крайне вял, адинамичен. Элементы акинетического мутизма, катотонического синдрома. Контакт формальный. Не говорит, не отвечает на вопросы и не вступает в контакт с окружающими. Однако взгляд фиксируется на движущихся предметах. Выраженный менингизм. Мышечный тонус повышен по пластическому типу «Симптом подушки». Периодически эпизоды психомоторного возбуждения, произносит отдельные слова, жестикулирует. Эпизоды психомоторного возбуждения. Зрачки D=S. Глазодвигательных нарушений не выявлено, за молоточком не следит. Нистагма нет. Лицо без чёткой асимметрии. Глоточный рефлекс снижен. Язык в полости рта. Активных движений в конечностях нет. Тремор рук. Мышечный тонус повышен, D>S. Феномен «зубчатого колеса» при сгибании конечностей с 2 сторон. Расстройств чувствительности не выявлено. Синдром вегетативной дисфункции (повышенная потливость подмышечных впадин, ног, головы). Выраженный белый дермографизм. Патологических стопных знаков нет. Расстройств чувствительности не выявлено.

Заключение. На основании клиники: гипертермия, экстрапирамидные расстройства, эпизоды психомоторного возбуждения, повышение мышечного тонуса, катотонический синдром. Данные инструментальных методов исследования: отсутствие очаговых образований и признаков ОНМК (по данным КТ головного мозга). Указанные методы исследования, анализы крови и ликвора позволяют предположить НР в виде злокачественного нейролептического синдрома, возникшего на фоне приема препарата галоперидол.

После отмены галоперидола начата терапия ПК-мерц 0,4 мг/мл 500 мл в/в медленно № 5 с последующим переходом на таблетированную форму, Таб. тригексифенидил (Циклодол) 1 мг 2 раза в день, Этоксидол 200 мг (4 мл на 200 мл в/в) №10, повторное КТ головного мозга.

Анализ суточной мочи на гомованилиновую кислоту (на 2-е сутки после отмены галоперидола) выявил, что концентрация основного метаболита галоперидола – гомованилиновой была повышенной и составила 367 мкмоль/л (норма 132 мкмоль/л). Результаты генетического тестирования на наличие полиморфизма гена по цитохрому 2D6 показали, что пациент является гетерозиготным носителем «медленного» аллеля CYP2D6*4.

На фоне отмены галоперидола и проводимого специфического лечения отмечен положительный эффект в виде существенного уменьшения симптомов ЗНС, нормализовалась температура, пациент стал бо-

лее активен, адекватен, самостоятельно передвигается, уменьшилась тонусная ригидность, тремор. Сохраняются мнестико-интеллектуальные нарушения.

Состояние при выписке ближе к удовлетворительному. Кожные покровы несколько бледные, тургор кожи снижен. Язык влажный. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 130/80 мм. рт. ст. ЧСС 82 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Функции тазовых органов контролирует. Мочевыделение самостоятельное. Неврологический статус: в сознании, интеллект, память на текущие события снижена. На вопросы отвечает правильно, односложно. Сохраняется повышенный тонус мышц затылка. Зрачки D=S. Глазодвигательных нарушений не выявлено, за молоточком следит. Нистагма нет. Лицо симметрично. Глодает, фонировать. Язык по средней линии. Двигательная сфера – парезов, анизорефлексов нет. В позе Ромберга пошатывание. Тремор рук, координаторные пробы с 2-х сторон выполняет неуверенно с интенцией. Нарушений чувствительности не выявлено.

Пациент выписан с рекомендациями наряду с терапией основных заболеваний продолжить амбулаторно приём препарата таб. этилметилгидроксипиридина малата 100 мг 2 раза в день, таб. амантадина сульфата 100 мг 3 раза в день в течении месяца. Оформлено и отправлено в Росздравнадзор извещение о НР.

Катамнестический анамнез. 30 день после выписки из стационара: пациент находится дома, выполняет рекомендации. Чувствует себя удовлетворительно, адекватен, самостоятельно передвигается, отмечает уменьшение тремора.

По результатам проведенной работы совместно с кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова проведена внутрибольничная конференция.

Обсуждение. Лекарственные экстрапирамидные расстройства часто встречаются в клинической практике. Они обычно обусловлены побочным действием лекарственных средств, нарушающих баланс нейромедиаторов, главным образом, изменяющих активность дофаминергических систем и функциональное состояние дофаминовых рецепторов. С применением лекарственных средств могут быть связаны различные экстрапирамидные синдромы: паркинсонизм, дистония, ЗНС, тремор, хорей, акатизия, тики, миоклония.

Как уже отмечалось выше, ЗНС-жизнеугрожающее неврологическое осложнение, связанное с использованием нейро-

лептиков, которое характеризуется отличительным клиническим признаками: лихорадкой, ригидностью мышц, вегетативной дисфункцией нервной системы и изменениями психического состояния. ЗНС может возникнуть практически на фоне терапии любым антипсихотическим препаратом, в том числе атипичных антипсихотиков. Мы обнаружили достаточно сообщений в PubMed о возникновении ЗНС при использовании антипсихотических препаратов, и даже случай рецидива возникновения ЗНС при повторном назначении галоперидола [13, 14, 15, 16].

По имеющимся данным, субстратом развития ЗНС являлись психические заболевания, травмы, церебро-васкулярная патология, алкогольная и наркотическая интоксикации. Также имеются сообщения о связи ЗНС с типами антипсихотических препаратов и полипрагмазией [14]. Отдельно рассматриваются проблемы использования лекарств, в том числе нейролептиков, в гериатрии. Подчеркивается, что количество медикаментозных психических нарушений особенно часто встречается у пожилых людей, имеющих возрастную измененную фармакокинетику и фармакодинамику, высокую распространенность полипрагмазии и сопутствующие заболевания [17].

Галоперидол остается довольно популярным средством не только в психиатрии и неврологии, но и в общетерапевтических отделениях. В нашем случае галоперидол в терапевтической дозе был назначен с целью купирования острого психотического состояния по показаниям.

Следует отметить, что в ТКФС по галоперидолу говорится о необходимости соблюдать осторожность при декомпенсированных сердечно-сосудистых заболеваниях (в т. ч. стенокардии) и нарушении проводимости сердечной мышцы. Тем не менее, назначение данного препарата является вполне приемлемым, так как пациент находится под круглосуточным наблюдением в КРБ, а галоперидол являлся препаратом выбора в имевшей место ситуации.

В течение первых суток вводится по 5 мг 2 раза в/в. Согласно инструкции, галоперидол назначают в начальной суточной дозе 0,5–5 мг, разделённой на 2–3 приёма. Затем дозу постепенно увеличивают на 0,5–2 мг (в резистентных случаях на 2–4 мг), до достижения необходимого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза – 100 мг. В среднем терапевтическая доза составляет 10–15 мг/сут.

Вероятно учитывая его эффективность и отсутствие выраженных побочных явлений в течении первых суток, психиатр ре-

комендует продолжить его приём в дозе по 2,5 мг per os в комбинации с карбамзепином. Рекомендованные дозировки препарата существенных опасений не вызывают, так как соответствуют в нашем случае минимальным терапевтическим. Отдельной сноской в инструкции по применению говорится о том, что больным пожилого возраста и ослабленным больным галоперидол назначают в 1/3–1/2 обычной дозы для взрослых. Как уже указывалось выше, риск возникновения ЗНС усугубляется сопутствующими заболеваниями. В нашем случае этому способствовали хроническая церебро-васкулярная болезнь, ПИКС, ИБС: острый инфаркт миокарда, нарушение сердечного ритма.

Следует отметить, что основные клинические проявления ЗНС развились достаточно быстро, буквально, в первые сутки после начала приёма препарата, причём в относительно низких терапевтических дозах. Симптомокомплекс, включающий гипертермию, экстрапирамидные неврологические расстройства, мышечную ригидность, вегетативные сдвиги, психические нарушения, соответствовал международным диагностическим критериям ЗНС, предусмотренным DSM-IV-TR.

Диагноз нейролептический паркинсонизм в нашем клиническом случае был озвучен неврологом на 9 сутки после начала применения препарата. Поскольку ЗНС представляет собой «диагноз исключения», его заподозрили лишь после исключения ОНМК и менингита, а гипертермию (развившуюся на 3-й день после назначения препарата) и изменения в анализах крови и мочи связывали с основным заболеванием (ОИМ) и возможным развитием нозокомиальной инфекции (пневмония и/или катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей). Все эти заболевания объективно могли быть причиной имевшейся симптоматики и изменений в лабораторных показателях.

Учитывая, что выраженность симптоматики ЗНС стала нарастать, было принято незамедлительное решение об отмене галоперидола и проведении специфической терапии ЗНС. Были назначены Амантадин сульфат (ПК-Мерц) 500 мг в/в капельно, таб. тигексифенидил (Циклодол) 1 мг per os 2 раза в день. Считаем, что это было сделано своевременно, так как целый ряд исследований приводит данные, что применение указанных средств почти вдвое снижает летальность от ЗНС и сокращает сроки течения заболевания.

Анализ суточной мочи на гомованилиновую кислоту, основного метаболита дофамина, выявил повышение концентрации гомованилиновой (бета-метокси-

4-гидроксифенилуксусная кислоты) до 367 мкмоль/л (норма 132 мкмоль/л) на 3 сутки после отмены галоперидола, что стало важным подтверждением развития ЗНС на применение препарата, метаболизм которого у данного пациента определён был замедлен.

Известно, что галоперидол метаболизируется системой цитохромов P450, а именно CYP2D6. Даже с учетом того, что CYP2D6 представляет только 1-5% от содержания всех цитохромов печени, он несет ответственность за окислительный метаболизм до 25% часто назначаемых препаратов, таких как антидепрессанты, нейролептики, опиоиды, антиаритмики и тамоксифен, многие из которых имеют узкий терапевтический коридор. Стало очевидным, что генетические особенности пациентов могут определять до 50% всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность лекарственных средств или НР [21, 22].

Методы персонализированной медицины основываются на генотипическом и фенотипическом анализе. Так, проведение генетических анализов является немаловажной составляющей в случае применения нейролептиков, особенно когда речь идет о длительном лечении. FDA (США) и ЕМЕА рекомендуют фармакогенетическое тестирование (определение полиморфизмов гена CYP2D6) в клинической практике для снижения риска развития НР для антидепрессантов и нейролептиков. Это является важным аспектом, так как в определенном проценте случаев распространены мутации генов, которые могут повлиять на фармакокинетику лекарственных веществ, в частности нейролептиков.

Выделяют следующие группы пациентов по интенсивности метаболизма лекарственных препаратов:

- «Экстенсивные» (активные) метаболизаторы (extensive metabolism, EM), имеющие нормальный ген того или иного фермента метаболизма.

- «Медленные» метаболизаторы (poor metabolism, PM), имеющие мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят либо к синтезу «дефектного» фермента, либо вообще к отсутствию синтеза фермента метаболизма. В результате чего снижение ферментативной активности или даже её отсутствие приводит к накоплению ЛС в организме и, как следствие, появлению выраженных побочных эффектов, вплоть до интоксикации. Носители генотипа CYP2D6*3,4,5,6,7,8,9,10 являются «медленными» метаболизаторами.

- «Сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы (ultraextensive metabolism, UM,) – лица, имеющие мутации гена, способного

привести к синтезу фермента, который обладает высокой метаболизирующей активностью, поэтому терапевтический эффект не может быть достигнут. Носители CYP2D6*1 являются «быстрыми» метаболизаторами. В нашем случае медикогенетическое тестирование показало, что пациент К. является гетерозиготным носителем «медленного» аллеля CYP2D6*4, что ассоциировано с ухудшением метаболизма лекарственных средств, метаболизируемых изоферментом 2D6 цитохрома P-450 (в частности галоперидола).

Таким образом, с помощью методов персонализированной медицины нами было подтверждено, что важную роль в развитии ЗНС имеет генетически обусловленная недостаточность метаболизма нейролептиков системой CYP2D6 [18, 19, 20]. По нашему мнению, это явилось одной из патогенетических составляющих в развитии НР.

Известно, что в комплексной терапии ЗНС применяются ноотропные средства, их применение особенно целесообразно у пациентов с цереброваскулярной патологией. В настоящее время зарегистрирован отечественный антиоксидантный препарат с выраженным ноотропным эффектом – этилметилгидроксипиридина малат, при исследовании которого методом каталитического гидроксилирования субстратов цитохромов P 450 выявлен эффект индукции CYP2D6 [23]. Исходя из имеющейся информации, назначение данного препарата в нашем случае может рассматриваться как важная составляющая часть патогенетической терапии ЗНС.

Выраженность симптоматики, тяжелая сопутствующая патология существенно утяжеляли течение ЗНС, что не могло не сказаться на длительности его лечения. Уменьшение симптоматики было отмечено лишь на 14-е сутки после начала специфического лечения. Отсроченные проявления, такие как повышение мышечного тонуса и тремор рук остаются (по катamnестическим данным) в течении 2-х месяцев после отмены препарата.

Тем не менее, следует отметить, что своевременная диагностика тяжелого нейролептического синдрома и проведенный комплекс лечебно-диагностических мероприятий позволили добиться существенного регресса симптоматики, сохранить пациенту жизнь и выписать из стационара.

Выводы. Проведенный детальный анализ позволил на конкретном клиническом примере нежелательной лекарственной реакции на галоперидол получить информацию о клинике, современных методах диагностики и лечения ЗНС. Применение методологии персонализированной медицины, в частности фармакогенетического те-

стирования, позволяет подтвердить предположение о том, что важную роль в развитии ЗНС имеет полиморфизм гена CYP 2D6. Впервые в комплексе мероприятий по лече-

нию НР на галоперидол успешно применен отечественный препарат – этилметилгидроксипиридина малат, дано патогенетическое обоснование его применению при ЗНС.

**Материалы публикуются с разрешения пациента и его родственников.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.П. Злокачественный нейролептический синдром (обзор современной иностранной литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2010. № 6.
2. Волков В.П. К проблеме злокачественного нейролептического синдрома // Независимый психиатрический журнал. 2012. № 2.
3. Волков В.П. Злокачественный нейролептический синдром: диагностика и лечение. Часть II (обзор современной иностранной литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. № 1.
4. Федорова Н. В., Ветохина Т. Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. М., 2006.
5. Шток В. Н., Левин О. С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства // В мире лекарств. 2000. № 2.
6. Яничак Ф. Дж., Дэвис Дж. М., Прескорн Ш. Х., Айд Ф. Дж. мл. Принципы и практика психофармакотерапии. 3-е. М., 1999. 728 с.
7. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 2004; 65: 464–70.
8. Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M et al. Risk of neuroleptic malignant syndrome in patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based case-control study. Int J Psychiatry Med 2009; 39 (4): 39–50.
9. Voros V, Osvath P, Fekete S, Tenyi T. Antipsychotics and rhabdomyolysis. Differential diagnosis and clinical significance of elevated serum creatine kinase levels in psychiatric practice. Psychiatr Hung 2009; 24 (3): 175–84.
10. Yacoub A, Kohen I, Caraballo A, Francis A. Rating Scale Neuroleptic Malignant Syndrome. Biol Psychiatry 2004; 55: 89S.
11. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998.
12. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry. 2007 Jun;164(6):870-6.
13. Ouyang Z, Chu L. A case of recurrent neuroleptic malignant syndrome. Shanghai Arch Psychiatry. 2013 Aug;25(4):256-8.
14. Su YP, Chang CK, Hayes RD, Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. Acta Psychiatr Scand. 2014 Jul;130(1):52-60.
15. Dixit D, Shrestha P, Adelman M. Neuroleptic malignant syndrome associated with haloperidol use in critical care setting: should haloperidol still be considered the drug of choice for the management of delirium in the critical care setting? BMJ Case Rep. 2013 Jul 12.
16. Shaikh N, Al-Sulaiti G, Nasser A, Rahman MA. Neuroleptic malignant syndrome and closed head injury: A case report and review. Asian J Neurosurg. 2011 Jul;6(2):101-5.
17. Catic AG. Identification and management of in-hospital drug-induced delirium in older patients. Drugs Aging. 2011 Sep 1;28(9):737-48.
18. Zivković M1, Mihaljević-Peles A, Sagud M. The role of CYP2D6 and TaqI A polymorphisms in malignant neuroleptic syndrome: two case reports with three episodes. Psychiatr Danub. 2010 Mar;22(1):112-6.
19. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. Clin Pharmacokinet. 2009;48(12):761-804.
20. Samer C. F., Ing Lorenzini K, Rollason V., Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting Mol Diagn Ther. Jun 2013; 17(3): 165–184.
21. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. 2004; 18-27: 40-47.
22. Чаукина С.В. Клинико-фармакологические аспекты метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома P450 CYP2D6. Трудный пациент. 2008, март <http://t-patient.ru>.
23. Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта второго поколения этоксида. Пол редакцией акад. РАН Арчакова А.И. и акад. РАН Кукеса В.Г., Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2014, стр. 12.
24. Малин Д.И. Козырев В.Н., Равилов Р.С., Спивак Б. Злокачественный нейролептический синдром: эпидемиология, факторы риска, клиника, диагностика, терапия. www.nedug.ru.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая ул., 8-2.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», Российская Федерация, 109240, Москва, Яузская ул., 11

Архипов Владимир Владимирович. Начальник отдела лекарственного взаимодействия и рациональной фармакотерапии ЦКФ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им И.М. Сеченова. Докт. мед. наук.

Бердникова Надежда Георгиевна. Доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им И.М. Сеченова, врач-клинический фармаколог ГКБ №23 им. «Медсантруд». К-т.мед.наук.

Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора ЦКФ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им И.М. Сеченова, Главный клинический фармаколог г. Москвы. Докт. мед. наук, профессор.

Кукес Владимир Григорьевич. Руководитель научного направления «Фармакология» ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава РФ, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им И.М. Сеченова. Академик РАН, докт. мед. наук, профессор.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Кукес Владимир Григорьевич, elmed@yandex.ru

Статья поступила 14.01.2015 г.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya st. 8-2, Moscow 119991, Russia

State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky, Department of Healthcare of Moscow», 11, Jauzskaja st., Moscow, 109240, Russia

Arkhipov VV. Head of the department of drug interactions and rational pharmacotherapy Center for Clinical Pharmacology Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. M.D. *Berdnikova NG.* Docent of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, physician-clinical pharmacologist State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky, Department of Healthcare of Moscow». Candidat of Med. Sciences.

Zhuravleva MV. Deputy Director Center for Clinical Pharmacology Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, chief clinical pharmacologist in Moscow. MD, Professor *Kukes VG.* Director of Pharmacology Department Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propaedeutics of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Academician MD, Professor.

Принята к печати 26.01.2015 г.