**Злокачественный нейролептический синдром (эпидемиология, факторы риска, клиника, диагностика, патогенез, терапия)**

**Эпидемиология**

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), впервые описанный J. Delay и соавт. (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. Так, например, Gelenberg A. и соавт. (1988, 1989) отмечают, что ЗНС развился у 1 из 1470 больных, получавших нейролептическую терапию, что составляет 0,07% от всех леченных нейролептиками больных [9, 10]. Keck P. и соавт. (1991) описывают 4 (0,15%) случая ЗНС, возникших в период лечения нейролептиками 2695 больных.

Ретроспективное эпидемиологическое исследование, проведенное авторами на материале одной из крупнейших психиатрических больниц Москвы - Клинической психиатрической больницы №4 им. П.Б. Ганнушкина, показало, что в течение года развитие ЗНС наблюдается у 2-4 больных. За период с 1 января 1986 г. по 31 декабря 1995 г. ЗНС развился у 19 (0,02%) из 78 708 больных, получавших нейролептическую терапию. При этом летальный исход имел место у 2 (10,5%) из 19 больных.

**Факторы риска ЗНС**

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. По данным Д.И. Малина (1989), наблюдавшего 77 случаев ЗНС - 32 (41,6%) человека были мужчины и 45 (58,4%) - женщины. Преобладали лица молодого и среднего возраста, 60% были в возрасте старше 30 лет. Наиболее часто ЗНС развивался 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 нед 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.

Рис. 1. Изменение температуры тела у больных ЗНС при применении различных методов терапии, p(T1-T3)<0,05

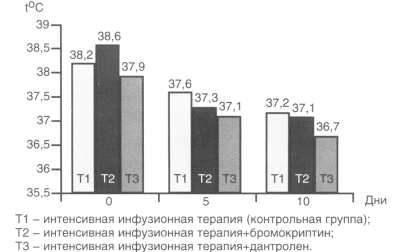
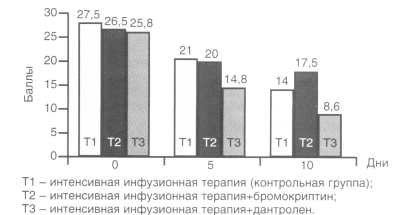


Рис. 2. Изменение мышечного тонуса, оцениваемого по шкале Симпсона-Ангуса при применении различных методов терапии у больных ЗНС, p(T1-T3)<0,05, p(T1-T3)<0,001, p(T2-T3)<0,001



**Таблица. Сравнительная эффективность различных методов терапии ЗНС**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вид терапии | Число больных | Летальность | | Тяжесть течения(баллы) М±m | Длительность течения ЗНС | Тяжелые осложнения, сопровождавшие ЗНС |
| Абс. | % |
| Инфузионная (контрольная группа) | 19 | 2 | 10,5 | 2,1±0,1 | 15,05±1,7 | Пневмония - 4 (21,05%) больных |
| Инфузионная + бромокриптин | 10 | 1 | 10 | 1,8±0,09 | 11,9±2,15 | Пневмония - 2 (20%) больных |
| Инфузионная + дантролен | 10 | 0 | 0 | 1,8±0,1 | 6,9±1,16\* |  |
|  |  |  |  | p (1,3)<0,05 | нет |
|  |  |  |  | p (2,3)<0,1 |  |
| \* Тяжесть течения ЗНС устанавливали на основании суммарной оценки выраженности соматических нарушений, психопатологических расстройств и лабораторных сдвигов (по трехбалльной шкале). | | | | | | |

По мнению большинства исследователей, 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 Д2-дофаминовые рецепторы мозга. Однако наиболее часто ЗНС развивается в процессе нейролептической терапии больных шизофренией, аффективными расстройствами и при шизоаффективном психозе. По данным Б.Д.Цыганкова (1997), у всех больных ЗНС были отмечены приступообразнотекущие формы шизофрении - рекуррентная и приступообразно-прогредиентная (по критериям МКБ-9). Результаты наших наблюдений показали, что у всех больных ЗНС до развития осложнения была диагностирована шизофрения или шизоаффективное расстройство.

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). По данным J.Levenson (1985), основанным на анализе 50 случаев ЗНС, описанных в мировой литературе за пятилетний период времени, признаки церебральной органической недостаточности в анамнезе встречались у 17 (34%) больных. Специальное контролированное исследование, проведенное Д.И. Малиным (1989) по выявлению факторов риска развития ЗНС, показало, что у больных ЗНС в анамнезе достоверно чаще встречаются безусловно мозговые вредности (родовая травма, асфиксия, черепно-мозговая травма, инфекционные заболевания ЦНС и др.), а также условно мозговые вредности (токсикозы беременности у матери, недоношенность, пороки сердца, гипертоническая болезнь, ревматизм и др.). 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, помрачнением 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 (АД), бледность кожных покровов. По данным Д.И. Малина (1989), 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 негативизм).

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. Возможность появления такого осложнения, по нашим данным, составляет 10-15%. Появление буллезного дерматита сопровождается резким ухудшением состояния больных с нарастанием гипертермии и расстройством гомеостаза. Некоторые авторы рассматривают буллезный дерматит как самостоятельное тяжелое осложнение нейролептической терапии не в рамках ЗНС.

Результаты собственных исследований показали, что в зависимости от тяжести клинических проявлений и выраженности лабораторных сдвигов 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?С), 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 10Ј109/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 12Ј109/л, понижение количества лимфоцитов до 3-10%, значительное повышение уровня аланиновой и аспарагиновой тренсаминаз, 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.)*

***D.*** *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 спинно-мозговой 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 в спорных случаях 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.

Исследования, проведенные нами в последнее время, показали, что в патогенезе ЗНС важную роль играет симпатоадреналовая 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. По нашим данным, 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, оксибутират натрия, гексенал.

Помимо этого предпринимают попытки оптимизировать лечение ЗНС в соответствии с имеющимися гипотезами его патогенеза. *Так, прежде всего рекомендуется назначение агониста Д 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 ретикулума 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.

Проведенное нами сравнительное исследование по эффективности применения бромокриптина и дантролена в комплексной терапии ЗНС показало, что наиболее эффективным препаратом является дантролен. Его применение в комплексе с интенсивной инфузионной терапией способствует существенному повышению эффективности лечения, уменьшению длительности и тяжести течения ЗНС и предотвращению летальных исходов. Бромокриптин назначали в дозе 15 мг в сутки, дантролен - 100 мг в сутки. Результаты проведенного авторами сравнительного исследования представлены в таблице и рис. 1, 2.

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. Анализ мировой литературы, проведенный S.Mann и соавт. (1990), показал, что положительный эффект ЭСТ имел место у 20 (74%) из 27 больных ЗНС. J.Davis и соавт. (1991) сообщили, что из 29 случаев ЗНС, при которых применяли ЭСТ, положительный эффект имел место в 24 (83%) случаях. Авторы также сообщили, что при применении ЭСТ летальность при ЗНС снизилась с 21 до 10,3%.

По данным Д.И. Малина (1989) и Б.Д. Цыганкова (1997), 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. По данным Д.И. Малина (1997), 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). Летальность у больных ЗНС, которым помимо интенсивной инфузионной терапии назначали плазмаферез, составила, по данным автора, 2,4% (1 из 24 больных) по сравнению с летальностью в 10,7% в группе больных ЗНС, которым назначали только интенсивную инфузионную терапию.

**Заключение**

В статье мы попытались обобщить данные мировой литературы и результаты собственных научных исследований по проблеме ЗНС.

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 психически больных.

*Литература:*

*1. Caroff S. The neuroleptic malignant syndrome. 1980; 41(3): 79-83.*

*2. Caroff S., Mann S. Neuroleptic malignant syndrome. // Medical Clinics of North America. 1993; 77: 185-202.*

*3. Levenson J. The neuroleptic malignant syndrome. // Am J Psychiat 1985; 142(10): 1137-45.*

*4. Yamawaki S., Yano E., Terakawa N. et al. On the results of a nationwide survey on neuroleptic malignant syndrome. // Hiroshima J Anesthesia 1988; 24(suppl): 52-67.*

*5. Caroff S Mann S., Lazarus A et al. Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic issues. // Psychiatric Annals. 1991; 21: 130-47.*

*6. Deng M., Chen G., Phillips M. Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9.792 Chinese inpatients exposed to neuroleptics: A prospective study. // Am J Psychiatry 1990; 147: 1149-55.*

*7. Keck P., Pope H., Cohen B. et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. // Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 914-8.*

*8. Lazarus A., Mann S., Caroff S. The neuroleptic Molignant syndrome and related conditions. // Washington, DC./American Psychiatrie Press Inc 1989.*

*9. Gelenberg A., Bellinghausen B., Wojcik J., et al. Patients with neuroleptic malignant syndrome histories: What happens when they are rehospitalized? // J Clin Psychiatry 1989; 50: 178-80.*

*10. Gelenberg A. A prospective study of neuroleptic malignant syndrome in a short-term psychiatric hospital. // Am J Psychiatry 1988; 145: 517-8.*

*11. Keck P., Pope H.G., Mc Elroy. Declining frequency of neuroleptic malignant syndrome in a hospital population. // Am J Psychiatry 1991; 148: 880-2.*

*12. Caroff S., Mann S. Neuroleptic malignant syndrome. // Psychopharmacol Bull. 1988; 24: 25-9.*

*13. Delay J., Deniker P. Drug-induced extrapyramidal syndromes. // Haudbook of clinical neurology. New York, 1968; 6: 248-66.*

*14. Haberman M. Malignant hyperthermia. An allergic reaction to thioridazine therapy. // Arch intern Med 1978; 138: 800-1*

*15. Pope H., Cole J., Choras P., Fulwiler G. Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and litium. // J Nerv Ment Dis 1986; 174(8): 493-5.*

*16. Rosebush P., Stewart T. A Prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. // Am J Psychiatry 1989; 146: 717-25.*

*17. Малин Д.И. Клиника и терапия приступообразнотекущей шизофрении, осложненной злокачественным нейролептическим синдромом. // Дисс… канд. мед. наук. М. 1989; 185.*

*18. Малин Д.И., Козырев В.Н., Недува А.А., Равилов Р.С. Злокачественный нейролептический синдром: критерии диагностики и принципы терапии // Соц. и клин. психиатр. 1997; 7(1): 76 - 81.*

*19. Цыганков Б.Д. Клинико-патогенетические закономерности развития фебрильных приступов шизофрении и система их терапии. М. И.А. "Норма" 1997; 232.*

*20. Равкин Н.Г., Голодец Р.Г., Самтер Н.Ф., Соколова-Левкович А.П. Опасные для жизни осложнения, наблюдающиеся у больных шизофренией при лечении их нейролептическими препаратами. // Вопр. психонаркологии М., 1967; 47-61.*

*21. Burke R., Fahn S., Weinberg H. et al. Neuroleptic malignant syndrome caused by dopamine-depleing drugs in a patients with Hungtiugton desease. // Neurology 1981; USI: 8.*

*22. Henderson V., Wooten G. Neuroleptic malignant syndrome: A pathogenic role for dopamine receptor blockade? // Neurology 1981; 31(2): 123-37.*

*23. Coons D., Hillman F., Marshall R. Treatment of NMS with dautrolene sodium: A case report. // Amer J Psychiat 1982; 138(7): 944-5.*

*24. Khan A., Jaffe J., Nelson W., Vorrison B. Resolution of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene sodium. // J Clin Psychiat 1985; 46(6): 244-6.*

*25. May D., Morris S., Stewart R. et al. Neuroleptic malignant syndrome: response to dantrolen sodium. // Ann Intern Med 1983; 98(2): 183-4.*

*26. Renfordt E., Wardine B. Elektrokrampf-und Dantrolen-Behandlung einer akuten febrilen Katatoni: Ein kasuistischer Beitrag. // Nervenarzt 1985; 56(3): 153-6.*

*27. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии. М. 1997; 362.*

*28. Чехонин В.П., Морозов Т.В., Морковкин В.М., Кекелидзе З.Н. Иммунохимическое изучение проницаемости гематоэнцефалического барьера при критических состояниях, обусловленных фебрильной шизофренией и острыми алкогольными энцефалопатиями. Мат. 8 съезда невропатол. и психиатр. // М. 1988; З: 132-4.*

*29. Dhib-Jalbut S., Hesselbrock R., Mouradian M., Means E. Bromocriptine treatment of neuroleptic malignant syndrome. // J Clin. Psychiat 1987; 48(2): 69-73.*

*30. Sakkas P., Davis J., Janicak P. et al. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. // Psychopharmacol Bull 1991; 27: 381-4.*

*31. Lazarus A. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with electroconvulsive therapy. // J Nerv Ment Dis 1986; 174(1): 47-9.*

*32. Addonizio G., Susman V. ECT. As a treatment alternative for patients with symptoms of neuroleptic malignant syndrome. // Amer J Psychiat 1987; 48(1): 47-51.*

*33. Hermesh H., Aizenberg D., Weizman A. A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. // Acts psychiat Scand 1987; 75(3): 287-9.*