

Периоперационное ведение пациентов с психическими заболеваниями. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», второй пересмотр

И.Б. Заболотских^{1,2}, А.И. Грицан³,
К.М. Лебединский^{4,5}, В.В. Мясникова^{2,6},
А.Е. Мурунов^{2,3}, К.Г. Шаповалов⁷

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

³ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФНЦ реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России, Москва, Россия

⁶ ФГАУ НМИЦ МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Краснодар, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Реферат

Психические расстройства у лиц старше 18 лет достаточно распространены и представлены довольно обширным списком заболеваний. У пациентов с подобной патологией также возникает необходимость проведения вмешательств и манипуляций в условиях анестезии. В статье представлены принципы ведения периоперационного периода у больных с наиболее распространенными психическими заболеваниями — аффективные расстройства, шизофрения, биполярное расстройство, тревожные расстройства, поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями (булимия, анорексия). Отражены профилактика рецидивов психического забо-

Perioperative management of patients with mental illness. Guidelines of the All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists"

I.B. Zabolotskikh^{1,2}, A.I. Gritsan³, K.M. Lebedinskii^{4,5},
V.V. Myasnikova^{2,6}, A.E. Muronov^{2,3}, K.G. Shapovalov⁷

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional Clinic Hospital # 2, Krasnodar, Russia

³ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁵ Federal Research and Clinical Center for Intensive Care and Rehabilitation, Moscow, Russia

⁶ The Academician S.N. Fyodorov NMRC ISTC "Eye Microsurgery", Krasnodar

⁷ Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Mental disorders in persons over 18 years of age are quite common and are represented by a fairly extensive list of diseases. In patients with a similar pathology, there is also a need for interventions and manipulations under conditions of anesthesia. The article presents the principles of perioperative management in patients with the most common mental illnesses — affective disorders, schizophrenia, bipolar disorder, anxiety disorders, behavioral syndromes associated with physiological disorders (bulimia, anorexia). Prevention of recurrence of mental illness and withdrawal synchroma, prevention of incidents associated with the intake of drugs used to treat psychopathology are reflected.

Keywords: mental illness, depression, bipolar disorder, schizophrenia, anxiety disorders, anesthesia, intensive care, perioperative period, antidepressants, normotimics, antipsychotic drugs

✉ For correspondence: Igor B. Zabolotskikh — Dr. Med. Sci., professor, head of Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Kuban State Medical University, Krasnodar; e-mail: pobeda_zib@mail.ru

левания и синдрома отмены, профилактика инцидентов, связанных с приемом препаратов, применяемых для терапии психопатологии.

Ключевые слова: психические заболевания, депрессия, биполярное расстройство, шизофрения, тревожные расстройства, анестезия, интенсивная терапия, периоперационный период, антидепрессанты, нормотики, антипсихотические препараты

✉ *Для корреспонденции:* Заболотских Игорь Борисович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар; e-mail: pobeda_zib@mail.ru

✉ *Для цитирования:* И.Б. Заболотских, А.И. Грицан, К.М. Лебединский, В.В. Мясникова, А.Е. Мурунов, К.Г. Шаповалов. Периоперационное ведение пациентов с психическими заболеваниями. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», второй пересмотр. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;1:19–47. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-19-47

✉ *Поступила:* 26.02.2021

✉ *Принята к печати:* 05.03.2021

✉ *For citation:* I.B. Zabolotskikh, A.I. Gritsan, K.M. Lebedinskii, V.V. Myasnikova, A.E. Muronov, K.G. Shapovalov. Perioperative management of patients with mental illness. Guidelines of the All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". Annals of Critical Care. 2021;1:19–47. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-19-47

✉ *Received:* 26.02.2021

✉ *Accepted:* 05.03.2021

DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-19-47

1. Введение

1.1. Термины и определения

Депрессия — психическое расстройство, связанное с дефицитом допамина, норадреналина и серотонина в головном мозге или с измененной рецепторной активностью к этим медиаторам. Клинически проявляется «депрессивной триадой»: ангедонией, нарушениями мышления, моторной заторможенностью.

Биполярное расстройство — эндогенное психическое расстройство, которое проявляется аффективными состояниями — маниакальными или депрессивными или их сочетанием.

Шизофрения — эндогенное полиморфное психическое расстройство или группа психических расстройств, связанные с распадом процессов мышления и эмоциональных реакций. Шизофренические расстройства в целом отличаются характерными фундаментальными расстройствами мышления и восприятия, а также неадекватным или сниженным аффектом.

Тревожное расстройство может быть как первичной патологией, так и реакцией на болезнь или побочные эффекты лечения. Для тревожного расстройства характерны чувство беспокойства, страха или негативного предчувствия, бессонница, соматические жалобы.

Распространенность психических расстройств в возрасте 18 лет и старше составляет около 25 % и имеет выраженную тенденцию к росту [1]. Класс V (F) в МКБ-10, описывающий психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99), включает довольно обширный список групп заболеваний. Наиболее распространенные из них — аффективные расстройства, шизофрения, биполярное расстройство, тревожные расстройства, поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями (булимия, анорексия).

Очевидно, что нередко возникает необходимость проведения каких-либо хирургических вмешательств в условиях анестезии пациентам с такой патологией. Проблемы, связанные с психическим статусом пациента, могут возникнуть на всех этапах проведения анестезиологического обеспечения. Предоперационный осмотр и сбор анамнеза могут быть осложнены из-за трудностей общения (при глубоком психозе, нарушении

ях памяти, бредовом синдроме) или из-за враждебности или замкнутости пациента. В ряде случаев при изучении анамнеза и предшествующей медикаментозной терапии анестезиолог может столкнуться с отсутствием медицинской документации. Возможной проблемой может стать получение информированного согласия на анестезию от пациентов с психической патологией, поскольку при некоторых психических состояниях пациент может быть недееспособным или отказываться дать добровольное согласие [2].

Согласно рекомендациям ASA, пациенты, получающие препараты лития, ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) или трициклические антидепрессанты (ТЦА), относятся к физическому статусу ASA III, поскольку при их отмене перед операцией повышается риск развития синдрома отмены или рецидива психического заболевания. С другой стороны, при продолжающемся приеме этих препаратов возрастает риск нежелательных взаимодействий между антидепрессантами и анестетиками [3]. Если пациенту со стабильным психическим и соматическим статусом назначены селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), то пациент относится к физическому статусу ASA II, поскольку эта группа антидепрессантов назначается при относительно нетяжелой психической патологии и сами СИОЗС не вызывают развития тяжелых побочных эффектов и осложнений при взаимодействии с анестетиками [4].

Кроме того, при планировании и проведении анестезии надо учитывать, что зачастую психические заболевания сочетаются с сердечно-сосудистыми (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) и эндокринными (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия), что обуславливает высокий риск развития нежелательных инцидентов во время анестезии [5].

Аффективные расстройства, или расстройства настроения, — общее название группы психических расстройств, связанных с нарушением эмоционального состояния. Расстройства настроения характеризуются нарушениями регуляции эмоций и поведения в течение продолжительного периода времени или постоянно. Аффективные расстройства включают депрессивные расстройства; биполярные расстройства; депрессии, связанные с наличием соматического заболевания или злоупотреблением психоактивными веществами.

Депрессия. По данным Kessler R.C. et al. (2003), депрессия — наиболее распространенное психическое расстройство. Значительное число пациентов с депрессией совершают попытки самоубийства, из которых около 15 % заканчиваются фатально [6]. Анализ литературных данных показывает высокую распространенность депрессии у пациентов перед большими оперативными вмешательствами. Без коррекции этого состояния прогнозируется повышенная заболеваемость и смертность после операции. Это может быть связано с большей чувствительностью к боли, высокой частотой послеоперационных инфекционных осложнений, прогресси-

рованием злокачественных опухолей и другими проблемами. Существуют шкалы, позволяющие определить уровень периоперационного риска (кардиологического, хирургического и др.), однако ни одна из них не включает выраженную депрессию среди факторов, связанных с пациентом [7].

Депрессию лечат медикаментозно (антидепрессантами), с помощью психотерапии, электросудорожной терапии (ЭСТ) или других нефармакологических способов. Почти все антидепрессанты влияют на доступность катехоламинов и/или серотонина в ЦНС. К ним относятся СИОЗС, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (ИОЗСН), ингибиторы обратного захвата норэпинефрина и допамина (ИОЗНД), «атипичные» антидепрессанты, ИМАО и ТЦА [8; Приложение 3].

Биполярное расстройство (ранее это расстройство называли маниакально-депрессивным психозом) характеризуется выраженными колебаниями настроения от депрессивных до маниакальных эпизодов. В период между этими эпизодами часто встречается нормальное поведение. От 8 до 10 % пациентов с биполярным расстройством совершают самоубийство. Биполярное расстройство передается по аутосомно-доминантному пути. Предполагается, что нарушения в нейроэндокринных взаимосвязях приводят к аномальному регулированию одной или более систем нейромедиаторов. Таким образом, патофизиология биполярного расстройства в основном похожа на депрессивные расстройства. При диагностике должны быть исключены последствия злоупотребления психоактивными веществами и медикаментами, а также сопутствующие заболевания.

Маниакальные расстройства требуют лечения в стационаре. Для коррекции аффективных или шизоаффективных расстройств применяются нормотимики, или стабилизаторы настроения: литий по-прежнему является основой лечения, но также часто используются противоэпилептические препараты, такие как карбамазепин, оланзапин и вальпроат. При тяжелых маниакальных симптомах применяют сочетание лития с антипсихотическими препаратами.

Шизофрения. Одно из наиболее частых психических расстройств характеризуется аномальным восприятием реальности или нарушенным процессом мышления. Это расстройство имеет многофакторную этиологию и, как полагают, связано с избытком допаминергической активности в головном мозге. Его точная этиология еще не установлена. У некоторых больных шизофрения является стойким расстройством, тогда как у других существуют обострения и ремиссии. Для лечения шизофрении используются антипсихотические препараты, которые подразделяются на две группы: типичные и атипичные антипсихотики.

Тревожные расстройства являются наиболее распространенной психиатрической патологией в популяции.

Считается, что в патогенезе тревожных расстройств может играть роль нейротрансмиттер — гамма-аминомасляная кислота (ГАМК).

Тревога определяется как субъективное чувство беспокойства, страха или негативного предчувствия. Для тревожного расстройства характерны нервозность, бессонница, ипохондрия, соматические жалобы. Она может быть представлена двумя разными вариантами: первый — генерализованное тревожное расстройство, второй — эпизодическое, часто зависящее от ситуации, беспокойство. Так, госпитализация и хирургическое вмешательство зачастую являются событиями, которые вызывают выраженное беспокойство и тревогу.

Медикаментозная терапия назначается при генерализованном тревожном расстройстве и часто начинается с назначения транквилизаторов бензодиазепинового ряда. Анксиолитики применяют в виде внутривенных, внутримышечных, пероральных (наиболее популярная и доступная форма), сублингвальных, интраназальных и ректальных форм. Для лечения тревожных расстройств также применяются габапентин, прегабалин и дивальпрокс. Для купирования вегетативных проявлений тревожного расстройства — тремора, тахикардии — дополнительно используют β-адреноблокаторы.

Для терапии панических расстройств (атак), которые качественно отличаются от генерализованных тревожных расстройств (пациенты обычно испытывают повторные и неспровоцированные эпизоды выраженной тревоги с вегетативными симптомами — одышкой, тахикардией, потоотделением, парестезиями, тошнотой, болью в груди, страхом смерти), обычно используют СИОЗС, бензодиазепины, циклические антидепрессанты и ИМАО.

2. Предоперационный период

2.1. Анамнез

- ☑ **Рекомендация 1.** Пациентам с имеющимся или предполагаемым психическим заболеванием рекомендуется консультация психиатра перед плановой операцией с целью решения вопросов о продолжении или прекращении приема препаратов, времени возобновления их приема или переноса сроков оперативного вмешательства [3] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. В то же время существует точка зрения, что пока пациент психически адекватен и стабилен, отсутствует необходимость его консультации психиатром [2–5, 9]. Необходимо помнить о том, что соглас-

но действующему законодательству РФ консультация психиатра возможна только с согласия пациента.

- ☑ **Рекомендация 2.** У пациентов с тревожными расстройствами рекомендуется учитывать побочные эффекты воздействия анксиолитиков и проводить перед операцией подробную беседу с целью информирования и снижения тревоги перед предстоящим вмешательством [10] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Учитывая отсутствие общепринятой, подкрепленной исследованиями с высокой доказательной базой тактики ведения пациентов, принимающих антидепрессанты и антипсихотические препараты, в большинстве литературных обзоров постулируется мнение экспертов [9].

При первом контакте анестезиолога-реаниматолога с пациентом и сборе анамнеза необходимо учитывать побочные эффекты воздействия анксиолитиков, такие как нарушения памяти, дезориентация, шаткость походки. В пожилом возрасте и при употреблении алкоголя риск побочных эффектов значительно увеличивается [10]. Факторами, уменьшающими тревожность, являются подробная беседа с пациентом, обеспечивающая достаточную информированность и проведение операции в дневное время [11].

- ☑ **Рекомендация 3.** У пациентов, принимающих препараты вальпроевой кислоты или СИОЗС, рекомендуется выяснить наличие кровотечений в анамнезе или в настоящее время в связи с высокой вероятностью геморрагических осложнений [17, 18] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. Подробный сбор анамнеза у пациента или его родственников, касающийся предрасположенности к любому спонтанному кровотечению, крайне важен. Зачастую у пациентов, принимающих препараты вальпроевой кислоты, отмечаются рецидивирующие носовые кровотечения [12, 13]. Следует выяснить длительность терапии и применяемую дозу, использование других медикаментов с антикоагулянтными свойствами или способных повлиять на фармакокинетику и фармакодинамику препарата [14].

При терапии СИОЗС также отмечается повышенный риск геморрагических осложнений [15] и периперационной кровопотери, превышающей обычную [16] и требующей проведения трансфузии эритроцитов [16–19]. Риски возникновения кровотечения особенно велики при использовании препаратов с высокой и средней активностью в отношении ингибирования транспорта серотонина [20, 21]. Высокий риск желудочно-кишечного кровотечения имеют пожилые пациенты, принимающие СИОЗС [20, 22],

с имевшимся в прошлом геморрагическим инцидентом [20].

2.2. Лабораторное обследование

В результате приема препаратов, используемых в терапии психических расстройств и расстройств поведения, могут формироваться нарушения в различных гомеостатических системах, раннее выявление которых может быть осуществлено методами лабораторной диагностики.

Повышенный риск гипонатриемии

- ☑ **Рекомендация 4.** У пациентов, принимающих антидепрессанты, антипсихотические, противосудорожные, обезболивающие препараты, а также при обострении симптомов шизофрении рекомендуется определить концентрацию натрия в плазме крови [27] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Установлено, что прием антидепрессантов (циталопрам, эсциталопрам, амитриптилин, пароксетин, миртазапин, сертралин, доксемин, венлафаксин), антипсихотических (рисперидон, галоперидол, кветиапин, хлорпромазин, флуфеназин, клотиапин, зуклопентиксол, перфеназин, тиоридазин, оланзапин), противосудорожных (карбамазепин, фенитоин, вальпроат, ламотриджин, фенобарбитал), обезболивающих (дулоксетин, прегабалин, трамадол, оксикодон) и цитотоксических средств (винкристин, циклофосфамид), а также глибенкламида, может сопровождаться развитием синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) (SIADH) [23, 24]. Его основной причиной является избыточный выброс вазопрессина, не связанный с физиологическими стимулами. Это сопровождается неадекватной задержкой жидкости почками и «гипонатриемией разведения». Основными клинико-лабораторными критериями SIADH являются: осмоляльность сыворотки менее 275 мОсм/кг, осмоляльность мочи более 100 мОсм/кг, эуволемия (возможна гиперволемия), концентрация натрия мочи более 30 ммоль/л, формирующиеся на фоне нормального потребления воды и соли, сохранной функции почек, надпочечников, щитовидной железы, а также отсутствия приема диуретиков. Достаточно часто причиной SIADH являются СИОЗС [23–27]. Частота встречаемости гипонатриемии среди этих пациентов составляет 0,5 или 1 на 1000 [24]. Отмечается, что снижение концентрации натрия в крови ($Na < 134$ ммоль/л) происходит в течение первых нескольких недель лечения и разрешается в течение 2 недель после прекращения терапии препаратами. Факторами риска формирования гипонатриемии при использовании СИОЗС являются: пожилой возраст, женский пол, одновременное использование диуретиков, низкая масса тела и более низкая

исходная концентрация натрия в сыворотке крови. Предполагается, что основным механизмом, приводящим к гипонатриемии и задержке жидкости в организме, наряду с повышенной секрецией АДГ, является также усиленная реакция почек на его воздействие [23, 25, 26].

Обострения симптомов шизофрении также коррелируют с повышением уровня АДГ в плазме крови по не совсем понятным причинам. Это сопровождается полидипсией, гипонатриемией и опасной для жизни гипотонической гипергидратацией [28].

Нефротоксическое действие лития

- ☑ **Рекомендация 5.** У пациентов, принимающих препараты лития, рекомендуется оценить функцию почек, водно-электролитный баланс, кислотно-основное состояние и назначить консультацию нефролога при наличии признаков почечной дисфункции [31] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Литий эффективно всасывается после перорального приема. Препарат не подвергается биотрансформации и выделяется почками. Терапевтическая концентрация в сыворотке крови при острой мании составляет 0,8–1,2 ммоль/л. Для профилактики достаточна концентрация 0,4 ммоль/л. Реабсорбция лития происходит в проксимальных канальцах в обмен на натрий. Токсическая концентрация лития в плазме крови составляет 1,5 ммоль/л, но симптомы интоксикации могут отмечаться и при более низких концентрациях.

Среди нежелательных побочных явлений длительного использования препаратов лития описаны случаи формирования почечной недостаточности [29–31]. Нефротоксическое действие лития ассоциировали с поражением канальцевого аппарата почки (тубулопатии) с формированием нефрогенного несахарного диабета и неадекватной реакцией на АДГ, развитием гиперхлоремического метаболического ацидоза. Длительная литиевая терапия может приводить к хроническому интерстициальному нефриту и снижению скорости клубочковой фильтрации [30, 31]. Терминальная почечная недостаточность развивается приблизительно у 1 % лиц, длительно принимающих литий (обычно более 15 лет) [32]. С целью своевременного выявления почечной дисфункции у пациентов, принимающих препараты лития, необходимы проведение комплексной оценки функции почек и консультация с нефрологом при обнаружении патологических сдвигов [29–32]. В частности, Ibbeken C. et al. (2012) считают необходимым контролировать у таких пациентов осмолярность мочи, уровень лития, креатинина, тиреотропного гормона и кальция в сыворотке крови [30]. Для адекватного подбора дозы препаратов лития и предотвращения его передозиров-

ки целесообразно контролировать его плазменную концентрацию [29, 32, 33].

Повышенный риск геморрагических осложнений

- ☑ **Рекомендация 6.** У пациентов, принимающих препараты вальпроевой кислоты, для оценки гемостатического потенциала рекомендуется выполнить максимально полный объем исследований системы гемостаза, доступный в данной медицинской организации [42] (УДД — 2, УУР — А).
- ☑ **Рекомендация 7.** У пациентов, принимающих препараты вальпроевой кислоты, рекомендуется определить ее концентрацию в плазме крови при наличии такой возможности [14, 42] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарий. Приобретенная коагулопатия, связанная с терапией вальпроевой кислотой, может включать той или иной степени дисфункцию в различных звеньях системы гемостаза. Тщательная оценка последнего имеет решающее значение для выявления риска кровотечения. В этом отношении важно также определить плазменную концентрацию препарата. В случае прогнозируемой значительной интраоперационной кровопотери рекомендуют провести лабораторные тесты, отражающие состояние коагуляции: количество тромбоцитов, время кровотечения, ПТВ, АЧТВ, уровень фибриногена и фактора фон Виллебранда, выполнить тромбоэластографию [14]. Особая осторожность необходима у детей [34–40], пациентов пожилого возраста, женщин и при повышенных концентрациях вальпроевой кислоты в плазме крови (более 100 мкг/мл у женщин, 130 мкг/мл у мужчин) [42].

2.3. Профилактика рецидива психического расстройства и синдрома отмены

В большинстве случаев, требующих решения вопроса о продолжении использования препаратов в периоперационном периоде, его прерывании, замене или изменении схемы приема, рационально проконсультироваться с психиатром для выработки совместного (с участием анестезиолога-реаниматолога и психиатра) плана периоперационного ведения пациента [9].

- ☑ **Рекомендация 8.** Рекомендуется продолжить использование антидепрессантов, антипсихотических и противосудорожных препаратов (особенно при наличии в анамнезе сведений о судорожных приступах) в периоперационном периоде с целью предотвращения развития синдрома отмены и рецидива психического расстройства [48] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и атипичные антидепрессанты. Необходимо взвесить степень риска геморрагических и других витальных осложнений при продолжении приема СИОЗС и вероятности рецидива психического расстройства в случае отмены [17–19, 46]. В большинстве случаев целесообразно продолжить периоперационную терапию СИОЗС и атипичными антидепрессантами в связи с риском синдрома отмены, особенно при использовании препаратов с коротким периодом полувыведения [3, 9, 43, 44]. Синдром отмены СИОЗС обычно протекает мягко и непродолжительно, однако может быть тяжелым и затяжным [45]. Эффективность купирования послеоперационной депрессии прямо пропорциональна качеству купирования послеоперационного болевого синдрома [46].

Карбамазепин, вальпроаты. У пациентов, постоянно принимающих противосудорожные препараты, особенно с эпилепсией в анамнезе, необходимо избегать пропусков их приема в периоперационном периоде. Пациенты должны принять карбамазепин утром в день операции и возобновить прием обычной дозы как можно раньше после окончания оперативного вмешательства. Для пациентов, принимающих вальпроаты, необходимо оценить риск геморрагических осложнений при их приеме или риск рецидива психического расстройства при их отмене [12, 14, 47, 48].

Антипсихотические препараты. Прекращение приема антипсихотических препаратов может обострить психотическое расстройство: усилить галлюцинации, возбуждение и способствовать рецидиву заболевания. При длительно существующей шизофрении прием антипсихотиков продолжается до операции [49, 50], несмотря на повышение чувствительности к гипотензивному влиянию препаратов, используемых для обеспечения анестезии [51].

- ☑ **Рекомендация 9.** У пациентов с тревожным расстройством не рекомендуется отмена анксиолитиков перед анестезией. В качестве премедикации рекомендуется введение мидазолама внутривенно [52] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Бензодиазепины, а также β -блокаторы являются препаратами выбора при лечении тревожных расстройств и обязательно должны быть включены в состав премедикации [53]. Desan P. H. и Powsner S. (2004) предлагают использовать у этих пациентов внутривенное введение 2 мг мидазолама в составе премедикации [52]. Обеспечение благоприятного психоэмоционального фона перед операцией, достигаемое с помощью медикаментозной премедикации, чрезвычайно важно, т. к. установлено, что высокий уровень циркулирующих катехоламинов и кортизола у больных с тревожными расстройствами способен вызвать резкий спазм периферических сосудов, что может привести к исходной тахикардии и гипертензии в предоперационном периоде [54].

2.4. Профилактика инцидентов, связанных с приемом препаратов, применяемых для терапии психических заболеваний

- ☑ **Рекомендация 10.** Рекомендуется прекратить прием ИМАО, ТЦА (постепенно в течение 2 недель) и препараты лития (за 72 ч) перед оперативным вмешательством [3] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий.

Трициклические антидепрессанты. *Niuse F.J. et al. (2007)* считают необходимым прекратить применение ТЦА у всех пациентов со степенью физиологической преоперационной оценки, соответствующей ASA II и выше, даже при незначительных оперативных вмешательствах, проводимых под местной анестезией. Так как резкое прекращение приема ТЦА может вызвать достаточно тяжелые симптомы отмены, дозу препаратов следует сокращать постепенно в течение 2 недель до операции. Перед операцией необходимо выполнить ЭКГ для оценки состояния проводящей системы миокарда.

Ингибиторы моноаминоксидазы. Необходимо учитывать две потенциальные опасности при использовании ИМАО в периоперационном периоде: формирование в результате взаимодействия лекарственных средств серотонинергического синдрома и необходимости стабилизации гемодинамики симпатомиметическими средствами. Если в первом случае достаточно избежать использования препаратов, блокирующих обратный захват серотонина (промедол, пентазоцин, декстрометорфан), то контроль стабильности гемодинамики менее предсказуем, с чем и связана необходимость прекращения приема необратимых ИМАО перед оперативным вмешательством [10]. Одним из способов решения вопроса о преоперационном прекращении применения необратимых ИМАО является переход за несколько недель до операции к приему препаратов обратимого действия (моклобемид), последний прием которых должен быть за 24 ч до оперативного вмешательства с целью восстановления активности фермента. У пациентов, имеющих высокий риск развития синдрома отмены, рецидива психической патологии, необходима динамическая консультация психиатра. Считают, что необходимо перед оперативным вмешательством принять объединенную анестезиолого-реанимационную и психиатрическую стратегию ведения пациента. Единственной причиной, исключающей необходимость прекращать прием ИМАО, считают малоинвазивные хирургические вмешательства, проводимые под местной анестезией (например, инфильтрационная анестезия для удаления атероматозной кисты, но не вмешательства, требующие блокады крупных нервных стволов или сплетений) [9]. Однако публикуемые в последнее время клинические случаи и исследования отражают безопасность анестезии/анальгезии некардиохирургических оперативных вмеша-

тельств, выполняемых без прекращения приема ИМАО, если возможно обеспечить стабильность баланса симпатической и парасимпатической систем и не допустить нежелательных лекарственных взаимодействий [55].

Препараты лития. Необходимость прекращения приема лития в периоперационном периоде связана с повышением рисков гемодинамической нестабильности и нарушением электролитного гомеостаза. Литий можно отменить сразу без развития синдрома отмены. Учитывая период полувыведения 24–36 ч, прием лития следует прекратить за 72 ч до операции [56]. Единственная ситуация, когда не требуется отмены лития, — малые операции под местной анестезией [3, 9].

3. Интраоперационное ведение

3.1. Интраоперационный мониторинг

Особенности восприятия боли

- ☑ **Рекомендация 11.** Рекомендуется учитывать низкий болевой порог у пациентов с депрессией, высокий болевой порог у пациентов с шизофренией, а также возможность усиления анальгетического, гипнотического, гипотензивного и гиповентиляционного эффектов анальгетиков и анестетиков у пациентов, принимающих антипсихотические, анксиолитические и седативные препараты [57] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарий. Установлено, что степень выраженности преоперационной депрессии прямо коррелирует с послеоперационным болевым синдромом и зависит от обезболивающих препаратов, используемых в послеоперационном периоде [57]. Качество купирования болевого синдрома связано с эффективностью снижения выраженности депрессии в послеоперационном периоде [46]. *Royse C. et al. (2003, 2007)* показали высокую эффективность высокого грудного блока в отношении купирования болевого синдрома у пациентов с депрессией после кардиохирургических оперативных вмешательств [58, 59].

У пациентов с шизофренией отмечается неадекватное субъективное восприятие боли, которое приводит к повышенной заболеваемости и смертности [60]. При шизофрении отмечается более высокий болевой порог, особенно при абдоминальных оперативных вмешательствах [61, 62].

Антипсихотики обладают значительной седативной активностью. Так, аминазин, галоперидол и другие препараты этих групп усиливают действие нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), наркотиче-

ских анальгетиков и многих анестетиков. Они также усиливают гипнотический и гипотензивный эффект препаратов, усугубляют депрессию дыхания, вызываемую анестетиками и анальгетиками в обычных терапевтических дозах [3, 63].

Мониторинг нейромышечной проводимости

- ☑ **Рекомендация 12.** При использовании миорелаксантов у пациентов, принимающих препараты лития, рекомендуется мониторинг нейромышечной проводимости [65] (УДД — 5, УУР — В).

Комментарий. В экспериментах на собаках было установлено влияние препаратов лития на качество нейромышечного блока, проявлявшееся удлинением времени его существования и ослаблением ответа на декураризацию [64]. В экспериментальной работе Fernandes S.C. et al. (2007) показано, что при сочетании лития с атракурием или цисатракурием нейромышечная блокада была достоверно менее выраженной, чем при применении только мышечных релаксантов. На основании таких противоречивых результатов авторы полагают, что взаимодействие лития с нервно-мышечными релаксантами не имеет большого значения в клинической практике. При этом представляется целесообразным интраоперационный мониторинг нервно-мышечной блокады и восстановления нервно-мышечной передачи у пациентов, получавших литий [65].

Мониторинг ЭКГ

- ☑ **Рекомендация 13.** В случае приема СИОЗС, ТЦА, препаратов лития и антипсихотиков рекомендуется мониторинг ЭКГ [70] (УДД — 4, УУР — А).

Комментарий. При применении СИОЗС возможна блокада натриевых каналов сердца, вызывающая удлинение интервала QT, брадикардию и повышающая риск сердечных аритмий [66–69]. В связи этим необходимым условием периоперационного ведения пациента является постоянный мониторинг ЭКГ [70, 71].

При длительном применении ТЦА уменьшаются запасы катехоламинов (норадреналина) [74]. Это может приводить к тахикардии, аритмиям, расширению комплекса QRS, удлинению интервала QT, блокаде ветвей пучка Гиса и другим нарушениям проводимости, изменениям зубца Т. При использовании ТЦА в высоких дозах могут возникать желудочковые аритмии и рефрактерная гипотензия [2, 3, 69, 70].

Литий имеет узкое терапевтическое окно [29], в связи с чем повышение концентрации может приводить к формированию интоксикации, которая проявляется изменениями возбудимости и проводимости миокарда

и симптоматикой со стороны ЦНС [75]. Повышение уровня препарата в крови способно вызвать ряд кардиологических нарушений, касающихся ритма и проводимости. Описаны случаи выраженной дисфункции синусового узла, не связанной с повышением тонуса парасимпатической нервной системы и проявляющей устойчивостью к терапии атропином [76]. Uchiyama Y. et al. (2001) описали случай интраоперационной брадикардии, корректировать которую, после безуспешных попыток использования атропина и эфедрина, удалось изопротеренолом [77]. Синусовая брадикардия и другие нарушения ритма и проводимости могут развиваться на фоне как нормальной, так и токсической концентрации лития в крови [76, 78, 81]. Наиболее частыми нарушениями являются: инверсия зубца Т (наиболее частое нарушение), дисфункции синусового узла (синусовая брадикардия и брадиаритмия), синоатриальные блокады, удлинение интервалов PR, QT, желудочковые тахикардии. Возможно формирование инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, блокады сердца и синдром Бругада. Установлено, что эти нарушения связаны с длительностью терапии литием и его концентрацией в плазме крови [79]. Проведение ЭКГ-мониторинга позволяет выявить влияние лития на ритм и проводимость миокарда, учитывая бессимптомный характер их протекания до момента выраженных изменений, что особенно актуально у пациентов старше 50 лет и страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [79, 81].

У большинства пациентов, принимающих антипсихотики в терапевтических дозах, наблюдается постуральная артериальная гипотензия, тахикардия за счет холинергической и α -адренергической блокады. Критическими последствиями блокады калиевых каналов кардиомиоцитов являются аритмии и внезапная остановка сердца [80]. Изменения на ЭКГ включают удлинение интервалов QT, PR, изменения зубца Т, что провоцирует появление жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в т. ч. желудочковой тахикардии типа «пируэт» и фибрилляции желудочков [73].

Мониторинг гемодинамики

- ☑ **Рекомендация 14.** У пациентов, принимающих ИМАО, ТЦА и антипсихотики, рекомендуется мониторинг артериального давления [84] (УДД — 4, УУР — А).

Комментарий. ИМАО могут вызывать артериальную гипертензию, бессонницу, возбуждение, тревогу и другие симптомы, характерные для активации симпатической части вегетативной нервной системы или, напротив, ортостатическую гипотензию. Ортостатическая артериальная гипотензия — наиболее частый побочный эффект длительного лечения ИМАО. Механизм ее не вполне

ясен. Он может быть связан с накоплением ложных нейротрансмиттеров, таких как октопамин, которые обладают меньшей биологической активностью в сравнении с норадреналином [73, 74], а также уменьшением плотности катехоламиновых рецепторов на плазматической мембране [82]. Также этим могут быть объяснены антигипертензивные эффекты, наблюдаемые при использовании этих препаратов [73].

При длительном применении ТЦА уменьшаются запасы катехоламинов (норадреналина) [72]. Это может сопровождаться выраженной артериальной гипотензией [72, 83]. Для ее коррекции рекомендуют использовать вазопрессоры прямого действия, например, норадреналин [84, 85]. Оптимальным считают титрование и использование минимально эффективных доз препаратов, чтобы нивелировать вероятность выраженной гипертензивной реакции [1, 3, 63]. Однако в части исследований эффективность норадреналина в подобных ситуациях оказалась недостаточной [86].

Прием антипсихотиков делает пациентов весьма восприимчивыми к гипотензивному действию препаратов, используемых в анестезиологии, интенсивной терапии и реанимации [88].

Мониторинг терморегуляции

- ☑ **Рекомендация 15.** При использовании антипсихотических препаратов рекомендуется мониторинг температуры тела [73] (УДД — 5, УУР — А).

Комментарий. При использовании антипсихотических препаратов на фоне блокады допаминовых рецепторов гипоталамуса могут возникать нарушения терморегуляции, что требует проведения мониторинга и коррекции температурного гомеостаза [73].

3.2. Профилактика периоперационных осложнений

Профилактика и лечение гемодинамических нарушений

- ☑ **Рекомендация 16.** У пациентов, принимающих ИМАО, ТЦА и атипичные антидепрессанты, для коррекции артериальной гипотензии рекомендуется инфузия фенилэфрина и не рекомендуется эфедрин [87, 90] (УДД — 2, УУР — А).
- ☑ **Рекомендация 17.** При коррекции артериальной гипотензии у пациентов, принимающих ИМАО и ТЦА, рекомендуется перед введением симпатомиметиков проводить внутривенную инфузионную терапию [8] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарий. На фоне приема ТЦА, обладающих выраженным α 1-адреноблокирующим действием, применение симпатомиметиков может вызвать тахикардию, аритмию, парадоксальную гипотензию, вплоть до депрессии кровообращения за счет несбалансированной β -адренергической стимуляции, приводящей к вазодилатации и снижению артериального давления [1, 3, 52, 91].

Фармакологические эффекты экзогенных катехоламинов (адреналина, норадреналина, допамина) на фоне приема ИМАО пролонгируются и усиливаются [92]. Это может привести к потенциально летальному гипертоническому кризу, сопровождаемому гипертермией, потливостью, тахикардией, разлитой головной болью. В связи с этим в условиях, когда необходимо применение катехоламинов, их дозы следует тщательно титровать. Симпатомиметики непрямого действия (эфедрин) противопоказаны в случаях использования ИМАО [90]. Артериальную гипотензию сначала следует корректировать инфузией, а затем титрованием малых доз вазопрессора прямого действия фенилэфрина (мезатона). Доза должна быть уменьшена, чтобы свести к минимуму вероятность развития ответной выраженной артериальной гипертензии [8].

- ☑ **Рекомендация 18.** У пациентов, принимающих аминазин, для коррекции артериальной гипотензии не рекомендуется применение адреналина [88] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Случаи тяжелых гипотензивных состояний у пациентов, принимающих антипсихотические препараты, описаны после аорто-коронарного шунтирования [51], а также при использовании нейроаксиальных методов анестезии [89]. Гипотензивное действие препаратов особенно выражено на фоне гиповолемии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [50]. Эти эффекты обусловлены блокадой α 1-адренорецепторов [3, 51]. На этом фоне стимуляция β 2-адренорецепторов будет способствовать вазодилатации и усилению артериальной гипотензии [88]. Также препараты бутирофенонового ряда (галоперидол) могут блокировать вазопрессорное действие норадреналина.

- ☑ **Рекомендация 19.** У пациентов, принимающих антипсихотические препараты в периоперационном периоде, не рекомендуются препараты, удлиняющие интервал QT [80] (УДД — 4, УУР — А).

Комментарий. Применение антипсихотиков в периоперационном периоде может сопровождаться формированием побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Постуральная гипотензия, тахикардия (холинергическая и/или α -адренергическая блокады) отмечаются у большинства пациентов, принимающих препараты в те-

рапевтических дозах. Антипсихотики вызывают блокаду кальмодулина, α -адренорецепторов, натриевых, кальциевых и калиевых каналов. Наиболее серьезными последствиями блокады калиевых каналов кардиомиоцитов считают аритмии и внезапную смерть. Эти осложнения присущи преимущественно тиоридазину и дроперидолу [80]. Весьма опасным осложнением терапии антипсихотическими препаратами является блокада β -адренорецепторов сердца и их влияние на ритм и проводимость. Обычно наблюдаемыми изменениями ЭКГ являются удлинение интервалов QT, PR, зубца T. Это приводит к возникновению опасных желудочковых аритмий. Фенотиазины (аминазин, перфеназин, флуфеназин, трифлюоперазин, тиоридазин), бутирофеноны (галоперидол, дроперидол) и атипичные антипсихотики (сертиндол, клозапин, зипрасидон и амисульприд) способны вызвать изменения длительности интервала QT [5, 71, 93, 94]. Потенциально опасная полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт», фибрилляция желудочков развиваются у 10–15 из 10 000 пациентов, принимающих антипсихотики, что почти в два раза чаще, чем в общей популяции [73, 95].

К препаратам, удлиняющим интервал QT, относят: антиаритмические средства IA и III групп (хинидин, новокаинамид, дизопирамид, амиодарон, соталол), антигистаминные препараты, нейролептики фенотиазинового ряда, галогенизированные анестетики. Другие возможные причины удлинения интервала QT в периперационном периоде: метаболические (гипокалиемия, гипوماгнемия, гипокальциемия), кардиальные (брадикардия, острая ишемия, инфаркт, пролапс митрального клапана), интоксикация сердечными гликозидами, опиоидная анестезия [96, 97].

- ☑ **Рекомендация 20.** При возникновении артериальной гипертензии у пациентов, длительно получавших терапию антидепрессантами, рекомендуются α -адреноблокаторы (фентоламин, тропafen) или натрия нитропруссид [98] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Во время анестезии и операции у пациентов, получающих терапию ИМАО, ТЦА, атипичными антидепрессантами, надо избегать развития состояний, стимулирующих симпатическую активность (гипоксии, гиперкапнии, гиповолемии) [98, 99].

Профилактика инфекционных осложнений

- ☑ **Рекомендация 21.** У пациентов с депрессией рекомендуется прием антидепрессантов перед плановой операцией для снижения риска послеоперационных инфекционных осложнений, профилактики делирия и снижения выраженности послеоперационного болевого синдрома [100] (УДД — 2, УУР — А).

Комментарий. У пациентов с депрессией высок риск формирования послеоперационных инфекционных осложнений. Предоперационная депрессия сопровождается увеличением числа ранних и поздних (в течение 6 мес.) послеоперационных инфекционных осложнений [100–103]. При наличии более выраженных признаков депрессии у пациентов отмечались плохое заживление ран, более высокий процент раневых инфекций [104]. Отмечается, что уменьшение выраженности предоперационной депрессии может оказаться полезным в снижении количества инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [100].

Депрессия является независимым фактором риска возникновения послеоперационного делирия [104–106]. Подчеркивается, что снижение уровня предоперационной депрессии будет благоприятно сказываться на послеоперационном восстановлении пациентов [106].

Установлено, что выраженность предоперационной депрессии, послеоперационного болевого синдрома и интенсивности использования анальгетиков взаимосвязаны [57].

Профилактика кишечной непроходимости

- ☑ **Рекомендация 22.** У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, при операциях на органах брюшной полости рекомендуется использовать эпидуральную анестезию [107] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. У пациентов с шизофренией частым осложнением хирургических вмешательств на органах брюшной полости является динамическая кишечная непроходимость. Немаловажное значение в этом играет блокада M-холинорецепторов антипсихотическими препаратами, что может сопровождаться также появлением тахикардии, пареза аккомодации, мидриаза, повышением внутриглазного давления, сухостью во рту, запорами, задержкой мочеиспускания, нарушением памяти, делирием [88, 107].

Профилактика судорог

- ☑ **Рекомендация 23.** У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, не рекомендуется использовать изофлуран, десфлуран и изолированное введение кетамина, чтобы не провоцировать развитие судорожных реакций в послеоперационный период [100] (УДД — 3, УУР — В).

Комментарий. Опасно сочетание нейролептиков, снижающих судорожные пороги, с некоторыми ингаляционными анестетиками (энфлураном и десфлураном), т. к.

такое взаимодействие медикаментов может привести к развитию судорог в послеоперационный период [108]. По тем же причинам рекомендуют избегать изолированного использования кетамина [2, 63]. Однако в результате сравнения частоты развития послеоперационных психозов и делирия у пациентов с шизофренией Kudo H. et al. (2002) установили, что кетамин в сочетании с пропофолом и фентанилом значительно реже вызывает указанные осложнения (в 30 % случаев) по сравнению с группой, где анестезия поддерживалась севораном, закисью азота и фентанилом (54 %). Таким образом, кетамин в сочетании с пропофолом и фентанилом является подходящим обезболивающим средством для пациентов с шизофренией [109].

3.3. Профилактика опасных лекарственных взаимодействий

- ☑ **Рекомендация 24.** При совместном применении антидепрессантов с анальгетиками, обладающими ингибирующей активностью в отношении обратного захвата серотонина, рекомендуется динамическое наблюдение за пациентом с целью раннего выявления и начала интенсивной терапии серотонинового синдрома [114; Приложения 5, 6] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. В культуре клеток и с использованием плазмы здоровых доноров установлено, что трамадол и петидин (меперидин) способны ингибировать транспорт серотонина в клетку, повышая его внеклеточную концентрацию. Морфин, фентанил, альфентанил, гидроморфон не приводят к подобным изменениям [110]. В экспериментах на животных установлено, что трамадол [111] и меперидин в комбинации с СИОЗС и ИМАО могут приводить к серотониновому синдрому [111–113]. При совместном использовании трамадола и СИОЗС формирование серотонинового синдрома наиболее вероятно у лиц с мутантными аллелями, кодирующими «медленные» компоненты ферментных систем детоксикации CYP 2D6 и CYP 2C19 [111, 114]. Факторами риска формирования серотонинового синдрома являются: пожилой и старческий возраст, использование высоких доз препаратов, применение ингибиторов цитохрома P450 2D6 [113]. Совместное применение трамадола и антидепрессантов (СИОЗС, ТЦА) требует повышенной настороженности в этой связи, а его совместное использование с ИМАО противопоказано [113, 115]. Abadie D. et al. (2015) на основании анализа отчетов фармнадзора Франции о случаях формирования серотонинового синдрома, зарегистрированных с 1 января 1985 г. по 27 мая 2013 г., установили, что в 40,8 % серотониновый синдром возникал при изолированном применении терапевтических дозировок СИ-

ОЗС и СИОЗСН (в основном флуоксетина или венлафаксина) [115].

- ☑ **Рекомендация 25.** Пациентам, принимающим ИМАО, для проведения анестезии рекомендуются бензодиазепины, пропофол, фентанил, кетамин, ингаляционные анестетики (кроме фторотана), недеполяризующие миорелаксанты (панкурониум нежелателен) [116, 117] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. При проведении анестезии и хирургического вмешательства у пациентов, принимающих ИМАО, надо учитывать влияние препарата и индивидуально подбирать дозы анестетика.

Для фармакологической коррекции предоперационной тревоги у пациентов, принимающих ИМАО, могут применяться бензодиазепины. Индукция анестезии может безопасно проводиться с помощью большинства внутривенных анестетиков (например, пропофолом), но следует иметь в виду, что депрессия ЦНС и снижение вентиляции могут быть более выражены. ИМАО могут вызывать снижение печеночного метаболизма барбитуратов, что требует снижения дозы тиопентала [116]. Для интраоперационной анальгезии у пациентов, получавших ИМАО, наиболее безопасным выбором будет фентанил [93].

Существует традиционная рекомендация избегать кетамина как симпатического стимулятора. Однако, по данным A. Kudo H. (2010), небольшая доза кетамина улучшает послеоперационное депрессивное состояние, снимает послеоперационную боль у пациентов с депрессией и является подходящим средством обезболивания для депрессивных пациентов [117].

Фторотан противопоказан таким пациентам, поскольку ИМАО усугубляют токсическое действие анестетика и в сочетании эти препараты могут провоцировать гипертензивную реакцию. Другие ингаляционные анестетики могут применяться в сочетании с закисью азота или изолированно [116].

Фенелзин снижает концентрацию бутирилхолинэстеразы в плазме и продлевает действие сукцинилхолина, дозы которого в связи с этим должны быть снижены [116]. Недеполяризующие мышечные релаксанты могут применяться у пациентов, принимающих ИМАО, однако нежелательно использование панкурониума, учитывая его симпатомиметическую активность [8, 63, 118, 119].

Возможно проведение спинальной или эпидуральной анестезии, хотя потенциальная вероятность развития артериальной гипотонии и последующей потребности в вазопрессорах при этих методиках анестезии может определить выбор в пользу общей анестезии. Очевидно, следует избегать добавления адреналина к местным анестезирующим растворам. Промедол и симпатомиметики непрямого действия (эфедрин) аб-

солютно противопоказаны. Необходимо избегать развития гиповолемии у пациента.

- ☑ **Рекомендация 26.** В пред-, интра- и послеоперационный период не рекомендуются препараты, влияющие на концентрацию лития в плазме крови, особенно способствующие ее повышению [121] (УДД — 4, УУР — А).

Комментарий. Необходимо учитывать, что при использовании части медикаментов возможно снижение элиминации лития и нарастание его концентрации в плазме крови, вплоть до токсической. Такая ситуация может возникнуть при использовании НПВС (отмечается значительная вариабельность этого эффекта в зависимости от конкретного препарата) [120, 121], ингибиторов АПФ, тиазидных диуретиков [122] и метронидазола [75]. Влияние петлевых диуретиков на экскрецию лития намного меньше, чем эффект тиазидов [122]. Кроме того, клиренс лития может быть увеличен ингибиторами карбоангидразы [9], а осмотические диуретики и метилксантины используются для терапии литиевой интоксикации [122]. Известно, что при снижении концентрации плазменного натрия или дегидратации почечный клиренс лития снижается, а его содержание в плазме крови увеличивается [9].

- ☑ **Рекомендация 27.** При использовании одновременно с антидепрессантами (особенно СИОЗС), вальпроатами или карбамазепином препаратов, в метаболизм которых вовлечены цитохромы Р450, рекомендуется тщательно оценивать фармакологические эффекты последних, т. к. возможно клинически значимое изменение их активности [127] (УДД — 4, УУР — А).

Комментарий. Антидепрессанты (СИОЗС, ИМАО) оказывают ингибирующее влияние на систему цитохромов Р450, способствуя уменьшению активности процессов окисления (метаболической элиминации) лекарственных средств, осуществляемую данной ферментативной системой [2, 9, 123–125]. Различные антидепрессанты второго поколения проявляют не одинаковую ингибирующую активность; наиболее активными ингибиторами системы цитохрома Р450 являются СИОЗС (флуоксетин) [123, 124, 126]. Последнее может приводить к изменениям (усилению) фармакологических эффектов препаратов, применяемых в терапевтических дозировках, усиливая их побочные действия [125]. В частности, показано увеличение интервала QT у пациентов кардиологических ПИТ, принимающих антидепрессанты [127]; усиление седативного эффекта трамадола в послеоперационном периоде [128]. Подобные изменения фармакологических эффектов могут отмечаться у антиаритмических препаратов

IC класса, β -адреноблокаторов, теофиллина, фенитоина, бензодиазепинов, варфарина [2, 9].

В связи со свойствами *вальпроевой кислоты* ингибировать ферменты цитохрома Р450, они могут потенцировать седацию при применении анестетиков (барбитураты, пропофол) и наркотических средств, замедляя пробуждение после анестезии [129].

Карбамазепин является мощным индуктором ферментов цитохрома Р450 печени и способен значительно понижать концентрации многих лекарственных препаратов в крови (например, тиопентала, пропофола, мидазолама, опиоидов, недеполяризующих миорелаксантов). Индукция печеночных ферментов карбамазепином сохраняется еще около двух недель после его отмены [130]. Карбамазепин стимулирует образование активных метаболитов кодеина (метаболизируется в морфин) и трамадола (метаболизируется в более активный N-дезметилтрамадол), что может привести к усилению их анальгетического действия и угнетению дыхания [131].

- ☑ **Рекомендация 28.** У пациентов с тревожными расстройствами, получающих бензодиазепины или барбитураты, не рекомендуется использовать общие анестетики и седативные препараты [53] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Пациенты с тревожными расстройствами, принимающие для купирования тревоги бензодиазепины или барбитураты, имеют повышенную толерантность к таким анестетикам, как тиопентал натрия, мидазолам [53].

- ☑ **Рекомендация 29.** У пациентов, длительно принимающих антидепрессанты, не рекомендуется парентеральное введение симпатомиметиков, катехоламинов, а также препаратов, обладающих симпатомиметическими свойствами, из-за опасности выраженного усиления их фармакологических эффектов (гипертензия, нарушения ритма) [132] (УДД — 4, УУР — А).

Комментарий. На фоне приема ТЦА резко усиливается прессорный эффект парентерально вводимых симпатомиметиков и катехоламинов (эфедрина, адреналина, норадреналина, мезатона), возрастает реактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы, могут возникать нарушения ритма [92, 132]. *Voakes A.J. et al.* (1973) полагают, что дозы адреналина и норадреналина, используемые в препаратах для местной анестезии в стоматологии, и ингаляционные β -адреномиметики (изопrenalин) могут быть использованы без опасений провокации «сердечно-сосудистой бури» [92]. В этом отношении сочетание катехоламинов с ТЦА более опас-

но, чем с ИМАО. Возможны подобные эффекты в результате взаимодействия ТЦА с препаратами, обладающими симпатической активностью: кетамином, панкурониумом, растворами местных анестетиков, содержащих адреналин. В таких условиях катехоламины могут вызвать гипертензию, сопровождаемую сильной головной болью, гипертермию, жизнеугрожающие нарушения ритма, приводящие к остановке кровообращения [133].

Нейроаксиальные виды анестезии вызывают блокаду симпатической системы и, теоретически, противопоказаны при терапии ИМАО. Однако имеются сообщения о случаях успешного проведения эпидуральной анестезии на фоне терапии моклобемидом, требовавшей для коррекции гипотензии использования мезатона и эфедрина [55, 82, 134].

Местные анестетики, содержащие адреналин, на фоне приема ИМАО следует использовать с осторожностью. Рекомендуется избегать применения препаратов, обладающих симпатомиметической активностью, например, панкурониума и кетамина [3, 63, 73].

☑ **Рекомендация 30.** У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, не рекомендуется введение димедрола и холиноблокаторов, которые могут спровоцировать ларингоспазм, возможно за счет избыточной сухости слизистой в результате суммации антихолинергических эффектов препаратов [54] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 31.** Введение метоклопрамида не рекомендуется пациентам, принимающим антипсихотические средства, поскольку может усугублять течение шизофрении за счет конкуренции с ними за D2-рецептор [53] (УДД — 3, УУР — А).

3.4. Профилактика геморрагических осложнений

☑ **Рекомендация 32.** У пациентов, принимающих вальпроаты, при высоком риске рецидива психического расстройства рекомендуется отложить плановое хирургическое вмешательство. При экстренной операции для снижения риска периоперационной кровопотери рекомендуется прекратить прием препарата [138] (УДД — 3, УУР — А).

☑ **Рекомендация 33.** У пациентов, принимающих вальпроаты, не рекомендуется использовать нейроаксиальные методы анестезии и инвазивные манипуляции, особенно при наличии факторов, повышающих риск геморрагических осложнений [138] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Целесообразность отмены вальпроевой кислоты определяет высокий риск возникновения кровотечения в периоперационном периоде на фоне ее антиагрегантного и тромбоцитопатического эффектов [135, 136]. Также актуальным остается риск развития синдрома отмены и обострения основного психического заболевания. Поэтому при подготовке к операции анестезиолог должен оценить степень возможного влияния коагуляционного статуса на риск периоперационного кровотечения и в соответствии с полученными результатами принять решение об отмене этих препаратов или отсрочке оперативного вмешательства [14]. С целью снижения риска периоперационной кровопотери и геморрагических осложнений рекомендуют снижение дозы вальпроатов или отказ от их приема перед оперативным вмешательством [42, 137].

Высокая настороженность в отношении геморрагических осложнений и тщательная оценка предоперационного состояния гемостаза необходима у пациентов, принимающих вальпроевую кислоту, которым планируется проведение нейроаксиальных методов анестезии, особенно при наличии предрасполагающих к этим осложнениям факторов: пожилой возраст, длительная терапия, прием высоких доз, женский пол, печеночная и почечная недостаточность, параллельное использование лекарственных средств, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику вальпроатов или обладающих антикоагулянтными свойствами [138]. Увеличение свободной фракции вальпроатов отмечается при совместном их использовании с аспирином, напроксеном и другими НПВС, а также при гипоальбуминемии [139]. Решение о проведении спинальной или эпидуральной анестезии/анальгезии или периферического блока, времени удаления катетера у пациента, получающего терапию вальпроатами, следует принимать индивидуально, взвешивая риски, описанные выше, и преимущества регионарной анестезии для конкретного пациента. Риск клинически значимого кровотечения увеличивается с возрастом, при наличии анатомических аномалий спинного мозга или позвоночного столба, наличии сопутствующей коагулопатии, технических трудностей, связанных с пункцией и катетеризацией эпидурального и субдурального пространств, особенно на фоне использования антикоагулянтов [138]. С целью коррекции гемостаза, для увеличения уровня фактора фон Виллебранда и улучшения функции тромбоцитов могут применяться тромбоконцентрат, свежезамороженная плазма, периоперационное введение десмопрессина, в зависимости от клинической ситуации [137].

☑ **Рекомендация 34.** У пациентов, принимающих СИОЗС, не рекомендуется применение препаратов, обладающих антиагрегантными свойствами, перед и во время проведения инвазивных манипуляций [140] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. При терапии СИОЗС риск периоперационных геморрагических осложнений возрастает при использовании НПВС и препаратов, обладающих антиагрегантными свойствами [140, 141]. Установлено, что прием СИОЗС ассоциирован с повышением риска возникновения внутричерепных кровоизлияний [15, 142, 143]. Хотя достоверной разницы влияния на риск кровотечения между препаратами с различной активностью в отношении ингибирования серотонинового транспортера (5-НТТ) не установлено, при высоком риске внутричерепного кровоизлияния/кровотечения рекомендуют предпочесть препараты с менее высокой активностью [143].

- ☑ **Рекомендация 35.** Для снижения риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих СИОЗС, рекомендуется профилактика развития и обострения язв слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [141] (УДД — 1, УУР — А).

Комментарий. Риск развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ значительно уменьшается при использовании средств, подавляющих кислотообразование в желудке [141].

4. Ведение пациента в послеоперационный период

- ☑ **Рекомендация 36.** При отмене до операции противосудорожных препаратов (карбамазепина), ИМАО, ТЦА, СИОЗС, антипсихотиков рекомендуется как можно раньше возобновить их прием после операции [50] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. Последний прием противосудорожных препаратов осуществляется утром в день операции, возобновление приема обычной дозы — как можно раньше после окончания оперативного вмешательства [47, 48]. Возобновить прием ИМАО, ТЦА и антипсихотических препаратов возможно в условиях гемодинамической стабильности пациента, восстановления способности перорального приема медикаментов и отсутствия в схеме послеоперационной терапии препаратов, способных вызывать нежелательные фармакологические взаимодействия [3, 9, 49, 50, 55, 56]. У пожилых пациентов возобновление приема препарата ТЦА должно быть постепенным из-за возможных ортостатических эффектов. Если пациент психически адекватен и стабилен, нет необходимости в консультации психиатра [9].

- ☑ **Рекомендация 37.** В послеоперационном периоде рекомендуется как можно раньше возобновить прием бензодиазепинов [10] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. При прекращении введения бензодиазепинов в послеоперационном периоде после их длительного применения перед операцией возможно формирование синдрома отмены. Через 1–4 сут после последнего приема препарата возникают нарушения сна, раздражительность, тревожность, приступы паники, нарушения концентрации внимания, тремор рук, головная боль, гипергидроз, тошнота, тахикардия. В тяжелых случаях могут возникать судороги. Эти симптомы могут сохраняться в течение 4 нед. [10].

- ☑ **Рекомендация 38.** В случае необходимости послеоперационного обезболивания у пациентов, принимающих ИМАО, рекомендуется морфин или неопиоидная анальгезия (НПВС и местные анестетики) и не рекомендуется применение трамадола и промедола [110] (УДД — 3, УУР — А).

Комментарий. При обеспечении анальгезии в послеоперационном периоде надо учитывать потенциально неблагоприятные взаимодействия между опиоидами, особенно промедолом, и ИМАО, что может привести к развитию серотонинового синдрома [110–112]. Альтернативой опиоидным анальгетикам являются неопиоидные анальгетики, НПВС и блокады периферических нервов. Нейроаксиальное введение опиоидов обеспечивает эффективную анальгезию, но опыт применения слишком ограничен, чтобы разрешить рекомендации относительно использования этого подхода у пациентов, получавших ИМАО [8].

5. Злокачественный нейролептический синдром

В периоперационном периоде у пациентов, принимающих антипсихотические препараты, возможно развитие злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Сообщалось о случаях ЗНС в послеоперационном периоде после однократной дозы дроперидола или метоклопрамида [144, 145].

- ☑ **Рекомендация 39.** В случае развития у пациента ЗНС рекомендуется немедленное прекращение введения антипсихотических препаратов (Приложение 9), проведение детоксикационной, инфузионной терапии, введение дантролена, непрямых агонистов дофамина, проведение ИВЛ, коррекция функции почек [147] (УДД — 4, УУР — А).

Комментарий. Клинические проявления ЗНС обычно развиваются в течение 24–72 ч и включают гиперпирексию,

спазм скелетных мышц, вегетативную гиперактивность (тахикардия, гипертензия, аритмия), изменение сознания, ацидоз, рабдомиолиз и повышение креатинфосфокиназы. Спазм скелетных мышц может быть настолько выраженным, что необходима ИВЛ. Почечная недостаточность может возникнуть в связи с миоглобинурией и обезвоживанием организма [146, 147].

Лечение ЗНС требует немедленного прекращения антипсихотической лекарственной терапии и начала детоксикационной, инфузионной терапии, введения мышечных релаксантов (дантролена), непрямых агонистов допамина. Для уменьшения спазма скелетных мышц вводится бромкриптин (5 мг по каждые 6 ч) или дантролен (до 6 мг/кг ежедневно в непрерывной инфузии) [148]. Kishimoto S. et al. (2013) сообщили о развитии ЗНС в послеоперационном периоде после лобэктомии, выполненной в условиях эпидуральной анестезии, после введения дроперидола на фоне отмены перорального этизолама. Осложнение было успешно купировано внутривенным введением диазепама [149]. Смертность пациентов при ЗНС приближается к 20 % при отсутствии лечения на фоне развития жизнеугрожающих сердечных аритмий, застойной сердечной недостаточности, гиповентиляции или почечной недостаточности. Пациенты, у которых этот синдром был в анамнезе,

могут столкнуться с его повторением при применении антипсихотических лекарств [73]. Учитывая сходство между ЗНС и злокачественной гипертермией (ЗГ), возможность того, что пациенты с ЗНС в анамнезе более подвержены развитию ЗГ, является важным вопросом (Приложение 6). В настоящее время нет никаких патофизиологических доказательств связи между этими двумя синдромами и нет никаких свидетельств о наследовании ЗНС. Тем не менее, пока какая-либо связь между ЗНС и ЗГ окончательно не опровергнута, рекомендовано проводить тщательный метаболический контроль во время общей анестезии. Известно, что сукцинилхолин был без проблем использован при проведении ЭСТ у пациентов с ЗНС в анамнезе. Ramamoorthy K.G. et al. (2011) сообщили об успешном использовании сочетания рокурония, обеспечивающего необходимое расслабление мышц для ЭСТ и последующую реверсию блока, как альтернативу сукцинилхолину у пациента с подозрением на ЗНС [150].

Таким образом, осведомленность о диагнозе, прекращение приема лекарств, раннее начало лечебных мероприятий могут снизить смертность, связанную с развитием ЗНС [8, 63, 150].

Все пациенты с психическими заболеваниями должны находиться под наблюдением психиатра.

6. Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи

Table 1. Criteria for assessing the quality of medical care

№	Критерии качества	УДД	УУР
1	При имеющемся или предполагаемом психическом заболевании, с согласия пациента, проведена консультация психиатра перед плановой операцией с целью решения следующих вопросов: продолжения или прекращения приема препаратов, времени возобновления приема препаратов, переноса сроков оперативного вмешательства	3	В
2	У пациентов, принимающих вальпроевую кислоту, перед проведением оперативного вмешательства выполнено исследование системы гемостаза	2	А
3	У пациентов, длительно принимающих ИМАО, ТЦА и препараты лития, в интраоперационный период проведен мониторинг артериального давления и ЭКГ	2	А
4	У пациентов, принимающих СИОЗС, исключены НПВС и антиагреганты в периоперационный период	1	А
5	У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, исключены средства, удлиняющие интервал QT	3	А

Рекомендации разработаны в соответствии с Приказом Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Заболотских И.Б., Грицан А.И., Лебединский К.М., Мясникова В.В., Муронов А.Е., Шаповалов К.Г. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Заболотских И.Б. — 0000-0002-3623-2546
 Грицан А.И. — 0000-0002-0500-2887
 Лебединский К.М. — 0000-0002-5752-4812

Мясникова В.В. — 0000-0003-1748-7962
 Муронов А.Е. — 0000-0002-5156-4469
 Шаповалов К.Г. — 0000-0002-3485-5176

Литература/References

- [1] *Becker R.A., Bykov Y.V.* Проблематика проведения общей анестезии на фоне приема психофармакотерапии (Часть I). Портал Consilium Medicum: <https://con-med.ru/upload/iblock/eee/psi-for-site-bykov1.pdf>. Доступ к статье проверен 25.02.2020. [*Becker R.A., Bykov S.E.* Problems of conducting general anesthesia while taking psychopharmacotherapy (Part I). Portal Consilium Medicum: <https://con-med.ru/upload/iblock/eee/psi-for-site-bykov1.pdf> (In Russ)]
- [2] *Levenson J.L.* Psychiatric issues in surgical patients. Part I. General issues, *Prim Psychiatry*. 2007; 14: 35–39.
- [3] Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation *Anesthesiology*. 2012; 3(116): 522–538. (<https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2443414>). DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1067>
- [4] *Hemmings H.C., Hopkins P.M.* Foundations of anesthesia: basic sciences for clinical practice. 2nd ed. Elsevier Health Sciences; 2006: 346–347.
- [5] *Attri J., Bala N., Chatrath V.* Psychiatric patient and anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2012; 56(1): 8–13. DOI: 10.4103/0019-5049.93337
- [6] *Kessler R.C., Berglund P., Demler O., et al.* The Epidemiology of Major Depressive Disorder. *JAMA*. 2003; 289(23): 3095–105. DOI: 10.1001/jama.289.23.3095
- [7] *Ghoneim M.M., O'Hara M.W.* Depression and postoperative complications: an overview. *BMC Surgery*. 2016; 16(1). DOI: 10.1186/s12893-016-0120-y
- [8] *Marschall K.E., Hines R.L.* Psychiatric disease/substance abuse/drug overdose. *Stoelting's: Anaesthesia and co-existing diseases*. 7th ed. ELSEVIER, 2017: 611–633.
- [9] *Huysse F.J., Touw D.J., Van Schijndel R.S., et al.* Psychotropic Drugs and the Perioperative Period: A Proposal for a Guideline in Elective Surgery. *Psychosomatics*. 2006; 47(1): 8–22. DOI: 10.1176/appi.psy.47.1.8
- [10] *Lader M.* Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; 77(2): 295–301. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x
- [11] *Nigussie S., Belachew T., Wolancho W.* Predictors of preoperative anxiety among surgical patients in Jimma University Specialized Teaching Hospital South Western Ethiopia. *BMC Surgery*. 2014; 14: 67. DOI: 10.1186/1471-2482-14-67
- [12] *Schädlich D., Friebel D., Schallner J., et al.* Evaluation of haemostasis in children treated with valproic acid. *Hamostaseologie*. 2010; 30(Suppl. 1): S132–137.
- [13] *Teich M., Longin E., Dempfle C.-E., König S.* Factor XIII Deficiency Associated with Valproate Treatment. *Epilepsia*. 2004; 45(2): 187–189. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.28302.x
- [14] *Abdallah C.* Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2014; 30(1): 7–9. DOI: 10.4103/0970-9185.125685
- [15] *Hackam D.G., Mrkobrada M.* Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: A meta-analysis. *Neurology*. 2013; 79(18): 1862–1865. DOI: 10.1212/wnl.0b013e318271f848
- [16] *Mahdanian A.A., Rej S., Bacon S.L., et al.* Serotonergic antidepressants and perioperative bleeding risk: a systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014; 13(6): 695–704. DOI: 10.1517/14740338.2014.908182
- [17] *Singh I., Achuthan S., Chakrabarti A., et al.* Influence of pre-operative use of serotonergic antidepressants (SADs) on the risk of bleeding in patients undergoing different surgical interventions: a meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014; 24(3), 237–245. DOI: 10.1002/pds.3632
- [18] *Eckersley M.J., Sepehrpour A.H., Casula R., et al.* Do selective serotonin reuptake inhibitors increase the risk of bleeding or mortality following coronary artery bypass graft surgery? A meta-analysis of observational studies. *Perfusion*. 2018; 33(6): 415–422. DOI: 10.1177/0267659118765933
- [19] *Seitz D.P., Bell C.M., Gill S.S., et al.* Risk of Perioperative Blood Transfusions and Postoperative Complications Associated With Serotonergic Antidepressants in Older Adults Undergoing Hip Fracture Surgery. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013; 33(6): 790–798. DOI: 10.1097/jcp.0b013e3182a58dce
- [20] *Van Walraven C., Mamdani M.M., Wells P.S., et al.* Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort. *BMJ*. 2001; 323(7314): 655–655. DOI: 10.1136/bmj.323.7314.655
- [21] *Meijer W.E.E., Heerdink E.R., Nolen W.A., et al.* Association of Risk of Abnormal Bleeding With Degree of Serotonin Reuptake Inhibition by Antidepressants. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164(21): 2367. DOI: 10.1001/archinte.164.21.2367
- [22] *Cheng Y.-L., Hu H.-Y., Lin X.-H., et al.* Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding. *Medicine*. 2015; 94(46): e2022. DOI: 10.1097/md.0000000000002022
- [23] *Shepshelovich D., Schechter A., Calvarysky B., et al.* Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017; 83(8): 1801–1807. DOI: 10.1111/bcp.13256
- [24] *Lane R.M.* SSRIs and hyponatraemia. *Br J Clin Pract*. 1997; 51(3): 144–146.
- [25] *Jacob S., Spinier S.A.* Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Older Adults. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006; 40(9): 1618–1622. DOI: 10.1345/aph.1g293
- [26] *Viramontes T.S., Truong H., Linnebur S.A.* Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *The Consultant Pharmacist*. 2016; 31(3): 139–150. DOI: 10.4140/tcp.n.2016.139

- [27] *Gandhi S., Shariff S.Z., Al-Jaishi A., et al.* Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016; 69(1): 87–96. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.08.020
- [28] *Goldman M.B.* Psychotic Exacerbations and Enhanced Vasopressin Secretion in Schizophrenic Patients With Hyponatremia and Polydipsia. *Archives of General Psychiatry*. 1997; 54(5): 443. DOI: 10.1001/archpsyc.1997.01830170069010
- [29] *Raja M.* Lithium and Kidney, 60 Years Later. *Current Drug Safety*. 2011; 6(5): 291–303. DOI: 10.2174/157488611798918737
- [30] *Ibbeken C., Becker J., Baumgärtel M.* Nephrologische Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Lithium — Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2012; 137(04): 143–148. DOI: 10.1055/s-0031-1298814
- [31] *Gahr M., Freudenmann R., Connemann B., et al.* Nephrotoxizität und Langzeitbehandlung mit Lithium. *Psychiatrische Praxis*. 2013; 41(01): 15–22. DOI: 10.1055/s-0033-1349490
- [32] *Tredget J., Kirov A., Kirov G.* Effects of chronic lithium treatment on renal function. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 126(3): 436–440. DOI: 10.1016/j.jad.2010.04.018
- [33] *Sharma S., Joshi S., Chadda R.K.* Therapeutic Drug Monitoring of Lithium in Patients With Bipolar Affective Disorder: Experiences From a Tertiary Care Hospital in India. *American Journal of Therapeutics*. 2009; 16(5): 393–397. DOI: 10.1097/mjt.0b013e31818a88da
- [34] *Köse G., Arhan E., Unal B., et al.* Valproate-Associated Coagulopathies in Children During Short-Term Treatment. *Journal of Child Neurology*. 2009; 24(12): 1493–1498. DOI: 10.1177/0883073808331084
- [35] *Koenig S., Gerstner T., Keller A., et al.* High incidence of vaproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2008; 19(5): 375–382. DOI: 10.1097/mbc.0b013e3282f3f9ec
- [36] *Ugras M., Yakinci C.* Protein C, protein S and other pro- and anticoagulant activities among epileptic children using sodium valproate. *Brain and Development*. 2006; 28(9): 549–553. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.03.009
- [37] *Verrotti A., Greco R., Matera V., et al.* Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatric Neurology*. 1999; 21(3): 611–614. DOI: 10.1016/s0887-8994(99)00060-0
- [38] *Kreuz W., Linde R., Funk M., et al.* Valproate Therapy Induces von Willebrand Disease Type I. *Epilepsia*. 1992; 33(1): 178–184. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb02303.x
- [39] *Delgado M.R., Riela A.R., Mills J., et al.* Thrombocytopenia Secondary to High Valproate Levels in Children With Epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 1994; 9(3): 311–314. DOI: 10.1177/088307389400900318
- [40] *Ko C.H., Kong C.K., Tse P.W.* Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional study. *Hong Kong Med J*. 2001; 7(1): 15–21.
- [41] *Trannel T.J., Ahmed I., Goebert D.* Occurrence of Thrombocytopenia in Psychiatric Patients Taking Valproate. *American Journal of Psychiatry*. 2001; 158(1): 128–130. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.1.128
- [42] *Vasudev K., Keown P., Gibbl, et al.* Hematological Effects of Valproate in Psychiatric Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010; 30(3), 282–285. DOI: 10.1097/jcp.0b013e3181db2684
- [43] *Bogetto F., Bellino S., Revello R.B., Patria L.* Discontinuation Syndrome in Dysthymic Patients Treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *CNS Drugs*. 2002; 16(4): 273–283. DOI: 10.2165/00023210-200216040-00006
- [44] *Rosenbaum J.F., Fava M., Hoog S.L., et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biological Psychiatry*. 1998; 44(2): 77–87. DOI: 10.1016/s0006-3223(98)00126-7.
- [45] *Haddad P.* Newer Antidepressants and the Discontinuation Syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(suppl. 7): 17–22.
- [46] *Mavandadi S., Ten Have T.R., Katz I.R., Durai U.N.B., et al.* Effect of Depression Treatment on Depressive Symptoms in Older Adulthood: The Moderating Role of Pain. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007; 55(2): 202–211. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01042.x
- [47] *Perks A., Cheema S., Mohanraj R.* Anaesthesia and epilepsy. *British Journal of Anaesthesia*. 2012; 108(4): 562–571. DOI: 10.1093/bja/aes027
- [48] *Chen M.-J., Zhang W.-J., Guo Z.-L., et al.* Withdrawal reaction of carbamazepine after neurovascular decompression for trigeminal neuralgia: A preliminary study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014; 338(1–2): 43–45. DOI: 10.1016/j.jns.2013.12.013
постоянная ссылка на статью: sci-hub.si/10.1016/j.jns.2013.12.013
- [49] *Kudoh A., Kimura F., Murakawa T., et al.* Perioperative management of patients on long-term administration of psychotropic drugs. *Masui*. 1993; 42(7): 1056–1064. Japanese. PMID:8350474
- [50] *Kudoh A., Katagai H., Takase H., Takazawa T.* Endocrine Response to Surgical Stress and Postoperative Confusion in Depressed Patients with Alcohol Abuse. *Neuropsychobiology*. 2004; 50(3): 195–199. DOI: 10.1159/000079969
- [51] *Donnelly J.G., MacLeod A.D.* Hypotension associated with clozapine after cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1999; 13(5): 597–599. DOI: 10.1016/s1053-0770(99)90016-2
- [52] *Desan P.H., Powsner S.* Assessment and management of patients with psychiatric disorders. *Critical Care Medicine*. 2004; 32(Suppl.): S166–S173. DOI: 10.1097/01.ccm.0000120062.91105.51
- [53] *Kaye A.D., Hoover J.M., Ertner R.A., Sutker P.B.* Behavioral and Psychiatric Disorders. In: Fliesher L.A., editor. *Anesthesia and Uncommon diseases*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006: 469–492.
- [54] *Bajwa S.S., Kaur J., Jindal R., et al.* Psychiatric diseases: Need for an increased awareness among the anesthesiologists. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2011; 27(4): 440. DOI: 10.4103/0970-9185.86572
- [55] *Krings-Ernst I., Ulrich S., Adli M.* Antidepressant treatment with MAO-inhibitors during general and regional anesthesia: A review and case report of spinal anesthesia for lower extremity surgery without discontinuation of tranlycypromine. 2013; 51: 763–770. DOI: 10.5414/CP201898.
- [56] *Christodoulou G.N., Lykouras E.P.* Abrupt lithium discontinuation in manic-depressive patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1982; 65(5): 310–314. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1982.tb00852.x
- [57] *De Cosmo G., Congedo E., Lai C., et al.* Preoperative Psychologic and Demographic Predictors of Pain Perception and Tramadol

- Consumption Using Intravenous Patient-controlled Analgesia. *The Clinical Journal of Pain*. 2008; 24(5): 399–405. DOI: 10.1097/ajp.0b013e3181671a08
- [58] Royse C., Remedios C., Royse A. High thoracic epidural analgesia reduces the risk of long-term depression in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 13(1): 32–35.
- [59] Royse C., Royse A., Soeding P., et al. Prospective randomized trial of high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003; 75(1): 93–100. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)04074-2
- [60] Singh M.K., Giles L.L., Nasrallah H.A. Pain Insensitivity in Schizophrenia: Trait or State Marker? *Journal of Psychiatric Practice*. 2006; 12(2): 90–102. DOI: 10.1097/00131746-200603000-00004
- [61] Беккер Р.А., Быков Ю.В. Проблематика проведения общей анестезии на фоне приема психофармакотерапии (Часть II). Портал Consilium Medicum: <https://con-med.ru/upload/iblock/3c7/psi-for-site-bykov2.pdf> Доступ к статье проверен 25.02.2020. [Becker R.A., Bykov S.E. Problems of conducting general anesthesia while taking psychopharmacotherapy (Part II). Portal Consilium Medicum: <https://con-med.ru/upload/iblock/3c7/psi-for-site-bykov2.pdf> (In Russ)]
- [62] Patt R.B., Proper G., Reddy S. The neuroleptics as adjuvant analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1994; 9(7): 446–453. DOI: 10.1016/0885-3924(94)90201-1
- [63] Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J. Morgan: Clinical anaesthesiology. 4th ed. USA: LANGE International edition. Anesthesia for patients with neurologic and psychiatric diseases. 2008: 647–61.
- [64] Hill G.E., Wong K.C., Hodges M.R. Lithium Carbonate and Neuromuscular Blocking Agents. *Anesthesiology*. 1977; 46(2): 122–125. DOI: 10.1097/00000542-197702000-00008
- [65] Fernandes S.C., Braga A.F., Braga F.S., et al. Influence of lithium on the neuromuscular blockade produced by atracurium and cisatracurium. Study on rat phrenic nerve-diaphragm preparations *Rev. Bras. Anesthesiol*. 2007; 57(3): 289–230. DOI: 10.1590/S0034-70942007000300007.
- [66] Graudins A., Vossler C., Wang R. Fluoxetine-induced cardiotoxicity with response to bicarbonate therapy. *The American Journal of Emergency Medicine*. 1997; 15(5): 501–503. DOI: 10.1016/s0735-6757(97)90194-7
- [67] Raviña T., Suarez M.L., Mendez-Castrillón J. Fluoxetine-induced QTU interval prolongation, T wave alternans and syncope. *Int J Cardiol*. 1998; 65(3): 311–313. DOI: 10.1016/s0167-5273(98)00095-3
- [68] Erfurth A., Loew M., Dobmeier P., Wendler G. EKG-Veränderungen nach Paroxetin. *Der Nervenarzt*. 1998; 69(7): 629–631. DOI: 10.1007/s001150050321
- [69] De la Torre B.R., Dreher J., Malevany I., et al. Serum Levels and Cardiovascular Effects of Tricyclic Antidepressants and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Depressed Patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2001; 23(4): 435–440. DOI: 10.1097/00007691-200108000-00019
- [70] Pacher P., Kecskemeti V. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? *Current Pharmaceutical Design*. 2004; 10(20): 2463–2475. DOI: 10.2174/1381612043383872
- [71] Khasawneh F.T., Shankar G.S. Minimizing Cardiovascular Adverse Effects of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Schizophrenia. *Cardiology Research and Practice*. 2014; 2014: 1–8. DOI: 10.1155/2014/273060
- [72] Takeguchi Y., Miyamoto Y., Sone T., Kato H. Severe hypotension during anesthesia in a patient on long-term antidepressant therapy. *Masui*. 2003; 52(3): 284–287.
- [73] Smith F.A., Wittmann C.W., Stern T.A. Medical Complications of Psychiatric Treatment. *Critical Care Clinics*. 2008; 24(4): 635–656. DOI: 10.1016/j.ccc.2008.05.004
- [74] Gugger J.J. Antipsychotic Pharmacotherapy and Orthostatic Hypotension. *CNS Drugs*. 2011; 25(8): 659–671. DOI: 10.2165/11591710-000000000-00000
- [75] Using lithium safely. (1999). *Drug and Therapeutics Bulletin*. 1999; 37(3): 22–24. DOI: 10.1136/dtb.1999.37322
- [76] Rosenqvist M., Bergfeldt L., Aili H., et al. Sinus node dysfunction during long-term lithium treatment. *Heart*. 1993; 70(4): 371–375. DOI: 10.1136/hrt.70.4.371
- [77] Uchiyama Y., Nakao S., Asai T., Shingu K. A case of atropine-resistant bradycardia in a patient on long-term lithium medication. *Masui*. 2001; 50(11): 1229–1231.
- [78] Montalescot G., Levy Y., Hatt P.Y. Serious sinus node dysfunction caused by therapeutic doses of lithium. *International Journal of Cardiology*. 1984; 5(1): 94–96. DOI: 10.1016/0167-5273(84)90064-0
- [79] Mehta N., Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. *Clinical Cardiology*. 2017; 40(12): 1363–1367. DOI: 10.1002/clc.22822
- [80] Mehtonen O.-P., Aranko K., Mätkonen L., et al. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1991; 84(1), 58–64. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1991.tb01421.x
- [81] Riccioni N., Roni P., Bartolomei C. Lithium-induced sinus node dysfunction. *Acta Cardiol*. 1983; 38(2): 133–138.
- [82] Sprung J., Distel D., Grass J., et al. Cardiovascular collapse during anesthesia in a patient with preoperatively discontinued chronic MAO inhibitor therapy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1996; 8(8): 662–665. DOI: 10.1016/s0952-8180(96)00175-4
- [83] Nakamura S., Takeda K., Nishiyama T., Hanaoka K. General anesthesia for a patient with Noonan's syndrome and long-term antidepressant therapy. *Masui*. 2005; 54(8): 901–903.
- [84] Takakura K., Nagaya M., Mori M., et al. Refractory Hypotension during Combined General and Epidural Anaesthesia in a Patient on Tricyclic Antidepressants. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2006; 34(1): 111–114. DOI: 10.1177/0310057x0603400108
- [85] Tran T.P., Panacek E.A., Rhee K.J., et al. Response to Dopamine vs Norepinephrine in Tricyclic Antidepressant-induced Hypotension. *Academic Emergency Medicine*. 1997; 4(9): 864–868. DOI: 10.1111/j.1553-2712.1997.tb03811.x
- [86] Bovill J. Adverse Drug Interactions in Anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1997; 9(6): 35–135. DOI: 10.1016/s0952-8180(97)00119-0
- [87] Janowsky E.C., Risch C., Janowsky D.S. Effects of Anesthesia on Patients Taking Psychotropic Drugs. *Journal of Clinical*

- Psychopharmacology. 1981; 1(1): 14–20. DOI: 10.1097/00004714-198101000-00004
- [88] Kudoh A. Perioperative Management for Chronic Schizophrenic Patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2005; 101(6): 1867–1872. DOI: 10.1213/01.ane.0000184123.67853.86
- [89] Sawada N., Higashi K., Yanagi F., et al. Sudden onset of bronchospasm and persistent hypotension during spinal anesthesia in a patient on long-term psychotropic therapy. *Masui*. 1997; 46: 1225–1229.
- [90] Dingemans J., Guentert T., Gieschke R., Stahl M. Modification of the cardiovascular effects of ephedrine by the reversible monoamine oxidase A-inhibitor moclobemide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 28(6): 856–861.
- [91] Folk J.W., Kellner C.H., Beale M.D., et al. Anesthesia for Electroconvulsive Therapy: A Review. *The Journal of ECT*. 2000; 16(2): 157–170. DOI: 10.1097/00124509-200006000-00007
- [92] Boakes A.J., Laurence D.R., Teoh P.C., et al. Interactions between Sympathomimetic Amines and Antidepressant Agents in Man. *BMJ*. 1973; 1(5849): 311–315. DOI: 10.1136/bmj.1.5849.311
- [93] Huysse F.J., Touw D.J., Strack van Schijndel R.J., et al. Measures for patients taking psychotropic drugs who undergo elective surgery. [Article in Dutch] *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007; 151(6): 353–357.
- [94] Desai N., Venkatesh C.R., Kumar S.S. QT prolongation and torsades de pointes with psychotropic agents. *Indian J Psychiatry*. 2015; 57(3): 305–308. DOI: 10.4103/0019-5545.166619.
- [95] Glassman A.H., Bigger J.T. Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death. *American Journal of Psychiatry*. 2001; 158(11): 1774–1782. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.11.1774
- [96] Riley D.C., Schmeling W.T., Al Wathiqi M.H., et al. Prolongation of the QT interval by volatile anesthetics in chronically instrumented dog. *Anesth. Analg*. 1988; 67: 741–749.
- [97] Lorentz M.N., Vianna B.S.B. Cardiac Dysrhythmias and Anesthesia. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2011; 61(6): 798–813. DOI: 10.1016/s0034-7094(11)70090-3
- [98] Kudoh A., Ishihara H., Matsuki A. Inhibition of the cortisol response to surgical stress in chronically depressed patients. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2000; 12(5): 383–387. DOI: 10.1016/s0952-8180(00)00179-3
- [99] Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. М.: РИОР, 2013. [Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. Depressii i rezistentnost'. Prakticheskoye rukovodstvo. Moscow: RIOR, 2013. (In Russ)]
- [100] Doering L.V., Cross R., Vredevoe D., et al. Infection, depression, and immunity in women after coronary artery bypass: a pilot study of cognitive behavioral therapy. *Altern Ther Health Med*. 2007; 13(3): 18–21.
- [101] Bozic K.J., Lau E., Kurtz S., et al. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470(1): 130–137. DOI: 10.1007/s11999-011-2043-3.
- [102] Chang S.M., Parney I.F., Mcdermott M., et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *Journal of Neurosurgery*. 2003; 98(6), 1175–1181. DOI: 10.3171/jns.2003.98.6.1175
- [103] Gordon R.J., Weinberg A.D., Pagani F.D., et al. Prospective, Multicenter Study of Ventricular Assist Device Infections. *Circulation*. 2013; 127(6), 691–702. DOI: 10.1161/circulationaha.112.128132
- [104] Doering L.V., Moser D.K., Lemankiewicz W., et al. Depression, healing, and recovery from coronary artery bypass surgery. *Am J Crit Care*. 2005; 14(4): 316–324.
- [105] Copeland L.A., Zeber J.E., Pugh M.J., et al. Postoperative Complications in the Seriously Mentally Ill. *Annals of Surgery*. 2008; 248(1): 31–38. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181724f25
- [106] Kazmierski J., Kowman M., Banach M., et al. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2010; 69(2): 179–185. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.02.009
- [107] Kudoh A. Effect of epidural analgesia on postoperative paralytic ileus in chronic schizophrenia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2001; 26(5): 456–460. DOI: 10.1053/rapm.2001.25062
- [108] Vohra S.B. Convulsions after enflurane in a schizophrenic patient receiving neuroleptics. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1994; 41(5): 420–422. DOI: 10.1007/bf03009865
- [109] Kudoh A., Katagai H., Takazawa T. Anesthesia with ketamine, propofol, and fentanyl decreases the frequency of postoperative psychosis emergence and confusion in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2002; 14(2): 107–110. DOI: 10.1016/s0952-8180(01)00363-4
- [110] Barann M., Stamer U.M., Lyutenska M., et al. Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2014; 388(1): 43–49. DOI: 10.1007/s00210-014-1056-3
- [111] Nelson E.M., Philbrick A.M. Avoiding Serotonin Syndrome: The Nature of the Interaction Between Tramadol and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012; 46(12): 1712–1716. DOI: 10.1345/aph.1q748
- [112] Fox M.A., Jensen C.L., Murphy D.L. Tramadol and another atypical opioid meperidine have exaggerated serotonin syndrome behavioural effects, but decreased analgesic effects, in genetically deficient serotonin transporter (SERT) mice. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009; 12(08): 1055. DOI: 10.1017/s146114570900011x
- [113] Park S.H., Wackernah R.C., Stimmel G.L. Serotonin Syndrome. *Journal of Pharmacy Practice*. 2013; 27(1): 71–78. DOI: 10.1177/0897190013504957
- [114] Сорокина В.В. Диагностика генетических вариантов CYP 2D6 и CYP 2C19 в аспекте применения наркотических анальгетиков. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 6(111): 151–154. [Sorokina V.V. Diagnostics genetic variant CYP 2D6 and CYP 2C19 in aspect of the using narcotic anaesthetizing. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009; 6(111): 151–154. (In Russ)]
- [115] Abadie D., Rousseau V., Logerot S., et al. Serotonin Syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015; 35(4): 382–388. DOI: 10.1097/jcp.0000000000000344
- [116] Kaye A.D., Liu H., Fox C., et al. Psychiatric and Behavioral Disorders. In: Fliesher L.A., editor. *Anesthesia and Uncommon diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012: 444–469.
- [117] Kudoh A. Preoperative evaluation, preparation and prognosis in depressed patients. *Masui*. 2010; 59(9): 1116–1127.

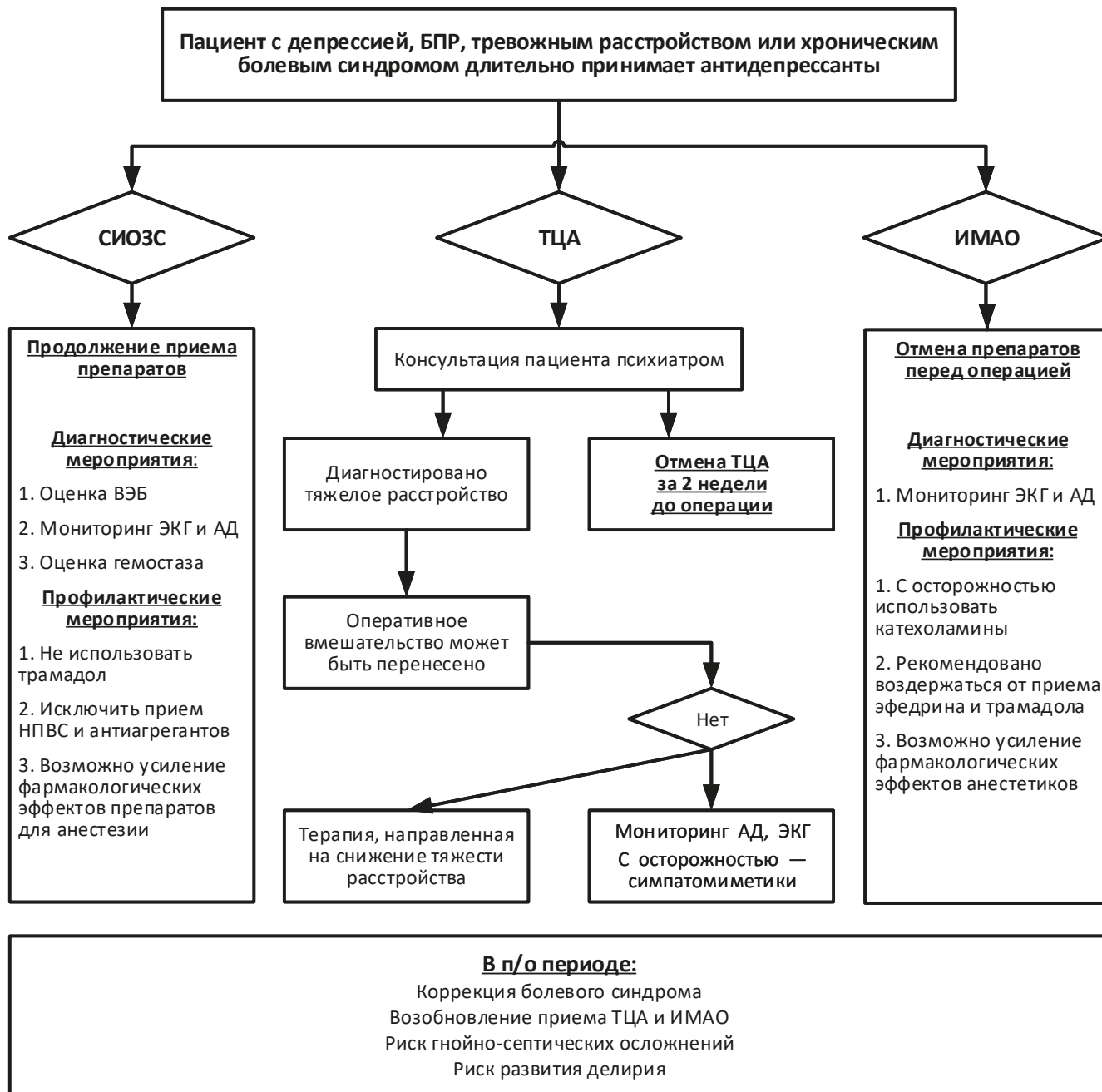
- [118] *Brent J.* Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Elsevier Health Sciences, 2005: 485–488.
- [119] Руководство по клинической анестезиологии. Пер. с англ. под ред. Б.Дж. Полларда; под общ. ред. Л.В. Колотилова, В.В. Мальцева. М.: МЕДпресс-информ, 2006. [Rukovodstvo po klinicheskoy anesteziologii. Pod red. B. Dzh. Pollarda; pod obshch. red. L.V. Kolotilova, V.V. Mal'tseva. Moscow: MEDpress-inform, 2006. (In Russ)]
- [120] *Ragheb M.* The clinical significance of lithium-nonsteroidal anti-inflammatory drug interactions. *J Clin Psychopharmacol.* 1990; 10(5): 350–354.
- [121] *Ragheb M., Powell A.L.* Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J Clin Psychopharmacol.* 1986; 6(3): 150–154.
- [122] *Finley P.R., Warner M.D., Peabody C.A.* Clinical Relevance of Drug Interactions with Lithium. *Clinical Pharmacokinetics.* 1995; 29(3): 172–191. DOI: 10.2165/00003088-199529030-00004
- [123] *Spina E., Santoro V., D'Arrigo C.* Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: An update. *Clinical Therapeutics.* 2008; 30(7): 1206–1227. DOI: 10.1016/s0149-2918(08)80047-1
- [124] *Hemeryck A., Belpaire F.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Cytochrome P-450 Mediated Drug-Drug Interactions: An Update. *Current Drug Metabolism.* 2002; 3(1): 13–37. DOI: 10.2174/1389200023338017
- [125] *Azaz-Livshits T., Danenberg H.* Tachycardia, Orthostatic Hypotension and Profound Weakness Due to Concomitant Use of Fluoxetine and Nifedipine. *Pharmacopsychiatry.* 1997; 30(06): 274–275. DOI: 10.1055/s-2007-979508
- [126] *Owen J.R., Nemeroff C.B.* New antidepressants and the cytochrome P450 system: focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. *Depress Anxiety.* 1998; 7(Suppl. 1): 24–32.
- [127] *Armahizer M.J., Seybert A.L., Smithburger P.L., et al.* Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *Journal of Critical Care.* 2013; 28(3): 243–249. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.10.014
- [128] *Egberts A.C.G., ter Borgh J., Brodie-Meijer C.C.E.* Serotonin syndrome attributed to tramadol addition to paroxetine therapy. *International Clinical Psychopharmacology.* 1997; 12(3): 181. DOI: 10.1097/00004850-199705000-00010
- [129] *Maeda S., Tomoyasu Y., Higuchi H., et al.* Independent Predictors of Delay in Emergence From General Anesthesia. *Anesthesia Progress.* 2015; 62(1): 8–13. DOI: 10.2344/0003-3006-62.1.8
- [130] *Stahl S.M.* Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge University Press. 4th ed. 2013.
- [131] *Klotz U.* Tramadol — the Impact of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties on the Clinical Management of Pain. *Arzneimittelforschung.* 2011; 53(10): 681–687. DOI: 10.1055/s-0031-1299812
- [132] *Dawson J., Karalliedde L.* Drug interactions and the clinical anaesthetist. *European Journal of Anaesthesiology.* 1998; 15(2): 172–189. DOI: 10.1111/j.0265-0215.1998.00269.x
- [133] *Hansen D., Syben R., Föhring U., Eyrich K.* Kardiale Atropinwirkungen bei Patienten mit Antidepressiva-Medikation. *AINS — Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie.* 1994; 29(07): 413–416. DOI: 10.1055/s-2007-996772
- [134] *Martyr J.W., Orlikowski C.E.P.* Epidural anaesthesia, ephedrine and phenylephrine in a patient taking moclobemide, a new monoamine oxidase inhibitor. *Anaesthesia.* 1996; 51(12): 1150–1152. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb15054.x
- [135] *Cannizzaro E., Albisetti M., Wohlrab G., Schmugge M.* Severe Bleeding Complications during Antiepileptic Treatment with Valproic Acid in Children. *Neuropediatrics.* 2007; 38(1): 42–45. DOI: 10.1055/s-2007-981448
- [136] *Israeli L.A., Lubnin A.I., Tseitlin A.M., et al.* Hemostatic disorders caused by chronic use of valproic acid in neurosurgical patients. Thromboelastographic monitoring. *Anesteziol Reanimatol.* 2010; 4: 50–54.
- [137] *Acharya S., Bussel J.B.* Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 22(1): 62–65.
- [138] *Horlocker T.T., Wedel D.J., Rowlingson J.C., et al.* Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2010; 35(1): 64–101. DOI: 10.1097/aap.0b013e3181c15c70
- [139] *Sandson N.B., Marcucci C., Bourke D.L., et al.* An Interaction Between Aspirin and Valproate: The Relevance of Plasma Protein Displacement Drug-Drug Interactions. *American Journal of Psychiatry.* 2006; 163(11): 1891–1896. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1891
- [140] *Jiang H.-Y., Chen H.-Z., Hu X.-J., et al.* Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015; 13(1): 42–50.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.021
- [141] *Anglin R., Yuan Y., Moayyedi P., et al.* Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With or Without Concurrent NonSteroidal Anti-Inflammatory Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology.* 2014; 109(6): 811–819. DOI: 10.1038/ajg.2014.82
- [142] *Scheitz J.F., Turc G., Kujala L., et al.* Intracerebral Hemorrhage and Outcome After Thrombolysis in Stroke Patients Using Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors. *Stroke.* 2017; 48(12): 3239–3244. DOI: 10.1161/strokeaha.117.018377
- [143] *Douros A., Ades M., Renoux C.* Risk of Intracranial Hemorrhage Associated with the Use of Antidepressants Inhibiting Serotonin Reuptake: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2018; 32(4): 321–334. DOI: 10.1007/s40263-018-0507-7
- [144] *Shaw A., Matthews E.E.* Postoperative neuroleptic malignant syndrome. *Anaesthesia.* 1995; 50(3): 246–247. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1995.tb04566.x
- [145] *So P.C.* Neuroleptic malignant syndrome induced by droperidol. *Hong Kong Med J.* 2001; 7: 101–103.
- [146] *Gillman P.K.* Neuroleptic malignant syndrome: Mechanisms, interactions, and causality. *Movement Disorders.* 2010; 25(12): 1780–1790. DOI: 10.1002/mds.23220
- [147] *Bhalla T., Maxey D., Sawardekar A., Tobias J.D.* Anesthetic management of a pediatric patient with neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Anesthesia.* 2011; 26(2): 250–253. DOI: 10.1007/s00540-011-1269-2

- [148] Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению шизофрении (проект). Московский НИИ психиатрии. 2013. Обсуждение на сайте Российского Общества Психиатров — psychiatr.ru. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu shizofrenii (proekt). Moskovskij NII psihiatrii. 2013. Obsuzhdenie na sajte Rossijskogo Obshchestva Psihiatrov — psychiatr.ru. (In Russ)]
- [149] *Kishimoto S., Nakamura K., Arai T., et al.* Postoperative neuroleptic malignant syndrome-like symptoms improved with intravenous diazepam: a case report. *Journal of Anesthesia*. 2013; 27(5): 768–770. DOI: 10.1007/s00540-013-1602-z
- [150] *Ramamoorthy K., Hawthorne P., Downey H.* Rocuronium and sugammadex: An alternative to succinylcholine for electro convulsive therapy in patients with suspected neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2011; 27(3): 380. DOI: 10.4103/0970-9185.83687
- [151] *Remington G., Fervaha G., Foussias G., et al.* Antipsychotic dosing: found in translation. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2014; 39(4): 223–231. DOI: 10.1503/jpn.130191
- [152] *Mailman R., Murthy V.* Third Generation Antipsychotic Drugs: Partial Agonism or Receptor Functional Selectivity? *Current Pharmaceutical Design*. 2010; 16(5): 488–501. DOI: 10.2174/138161210790361461
- [153] *Zolezzi M.* Medication management during electroconvulsant therapy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; 12: 931–939. DOI: 10.2147/ndt.s100908
- [154] *O'Keane V., Meaney A.M.* Antipsychotic Drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005; 25(1): 26–31. DOI: 10.1097/01.jcp.0000150223.31007.e0

Приложения

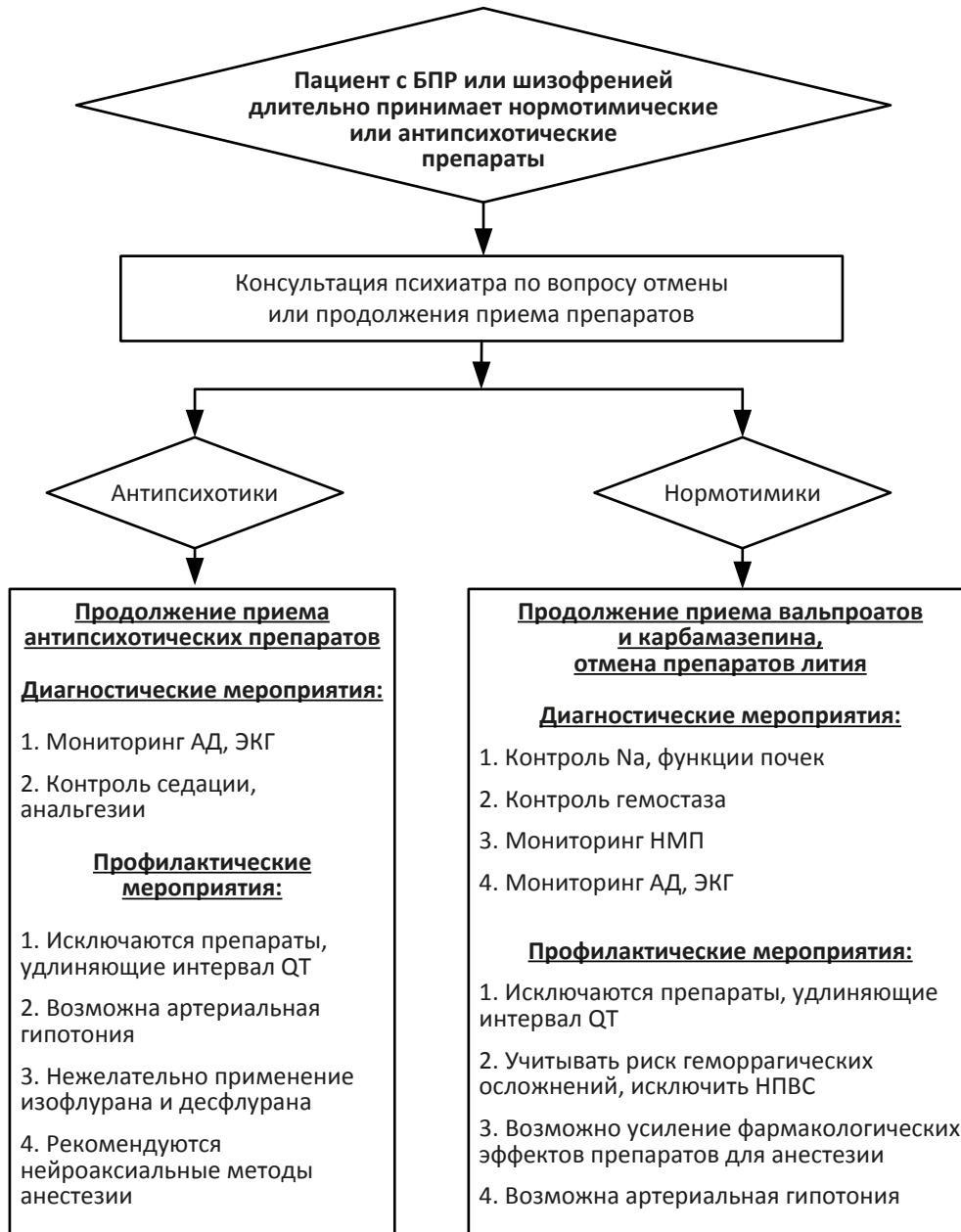
Приложение 1. Алгоритмы ведения пациента

Схема 1. Периоперационное ведение пациентов, принимающих антидепрессанты



АД — артериальное давление; БПР — биполярное расстройство; ВЭБ — водно-электролитный баланс; ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ТЦА — трициклические антидепрессанты; ЭКГ — электрокардиография.

Схема 2. Периоперационное ведение пациентов с биполярным расстройством и шизофренией



Приложение 2. Информация для пациента

Если вы находились или находитесь под наблюдением психиатра:

1. Предоставьте лечащему врачу и анестезиологу-реаниматологу максимально подробную информацию о своем заболевании, его течении, жалобах, беспокоящих вас в настоящее время, принимаемых вами медикаментах, длительности приема медикаментов/
2. Если у вас есть хронические заболевания, обязательно сообщите о, их наличии и лечении, которое вам назначено. Сообщите о времени последнего приема медикаментов и их дозах.
3. Сообщите о случаях предыдущих госпитализаций в лечебные учреждения; по какому поводу вы обращались в лечебные учреждения; проводилось ли оперативное вмешательство и анестезия (наркоз), как вы перенесли анестезию и оперативное вмешательство, как чувствовали

себя после операции. Если у вас сохранились выписки о предыдущих госпитализациях, предоставьте их лечащему врачу.

4. Если у вас случались случаи кровотечения, потеря сознания, судороги, вам сообщали, что у вас был бред, галлюцинации или вы «были не в себе», «были буйны или неадекватны», обязательно сообщите об этом вашему лечащему врачу и анестезиологу-реаниматологу.

Сообщенная вами информация поможет улучшить оказываемую вам медицинскую помощь на всех этапах пребывания в лечебном учреждении, позволит снизить риски возникновения осложнений, будет способствовать минимизации времени вашего нахождения в лечебном учреждении.

Приложение 3. Антидепрессанты, механизм действия и нежелательные побочные эффекты *

Класс препаратов	Механизм действия	Возможный нежелательный эффект
ИМАО: фенелзин, транилципромин	Ингибиторы одной или обеих форм (А и В) МАО мозга; изменяют концентрацию нейротрансмиттеров, предотвращая разрушение катехоламинов и серотонина	Риск гипертонического криза при сочетании с симпатомиметиками и тирамин-содержащими продуктами; коронарный синдром; гепатит; инсульт; серотониновый синдром при сочетании с СИОЗС. Могут вызывать снижение печеночного метаболизма барбитуратов. Усугубляют токсическое действие фторотана. Противопоказано совместное применение с трамаолом
Обратимые ИМАО: моклобемид, пирлиндол	Селективные и обратимые ИМАО действуют путем ингибирования печеночного фермента МАО	Ажитация, артериальная гипертензия. Противопоказано совместное применение с трамаолом
ТЦА: амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, кломипрамин	Ингибируют пресинаптическую реабсорбцию норэпинефрина, серотонина или допамина, усиливая тонус центральных и периферических адренергических структур; влияют на другие нейрохимические системы, включая H ₁ -гистаминергические, М-холинергические и α ₁ -адренергические системы	Тахикардия и артериальная гипертензия, сухость во рту; снижение судорожного порога при ЭСТ; усиление кардиодепрессивного эффекта анестетиков за счет истощения катехоламинов; нарушение терморегуляции, послеоперационный озноб. Отмечалась тенденция к снижению побочных эффектов у пациентов, получавших комбинацию ЭСТ и ТЦА
СИОЗС: флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам	Блокируют обратный захват серотонина на пресинаптических мембранах, а также оказывают относительно небольшое влияние на адренергические, холинергические, гистаминергические или другие нейрохимические системы	Характеризуются относительно небольшими побочными эффектами: усиление седации; повышение риска аритмии; снижение судорожного порога при ЭСТ; развитие серотонинового синдрома на фоне приема пароксетина и флуоксетина. СИОЗС наименее опасны при передозировке
ИОЗСН: дулоксетин, венлафаксин, десвенлафаксин	Являются метиламиновыми антидепрессантами, избирательно ингибирующими обратный захват норадреналина и серотонина, не оказывая влияния на другие нейрохимические системы	Риск асистолии при применении венлафаксина в дозе более 300 мг/сут на фоне ЭСТ. Снижение судорожного порога при ЭСТ

* Kaye A.D., 2012; Zolezzi M., 2016; Hines R.L., 2017.

Класс препаратов	Механизм действия	Возможный нежелательный эффект
ИОЗНД: бупропион	Ингибирует обратный захват норадреналина и допамина	Увеличение длительности судорог при проведении ЭСТ: риск эпилепсии при сочетании бупропиона и ЭСТ
Атипичные антидепрессанты: тразодон, вортиоксетин, мirtазапин, вилоксазин, ребоксетин	Имеют разнообразный диапазон активности, начиная от антагонизма к конкретным серотониновым рецепторам, блокады рецепторов допамина, пресинаптической α_2 -блокады, приводящей к увеличению норадреналина и серотонина, и блокады рецепторов гистамина	Акатизия, гастроинтестинальный синдром, синдром нарушения секреции антидиуретического гормона (вазопрессина); риск серотонинового синдрома; артериальная гипертензия

Приложение 4. Факторы риска развития синдрома отмены антидепрессантов

- Высокая исходная доза.
- Длительная предшествующая терапия.
- Быстрое снижение или одномоментная отмена.
- Применение антидепрессантов с широким рецепторным профилем или несколькими механизмами нейрoхимического действия.
- Короткий $T_{1/2}$ применяемого антидепрессанта.
- Исходная большая тяжесть психической патологии.
- Наличие у больного ипохондрических черт, склонности к фиксации на побочных эффектах терапии.
- Особенности генотипа пациента.

Приложение 5. Серотониновый синдром

Серотониновый синдром — потенциально опасная для жизни неблагоприятная лекарственная реакция, возникающая в результате увеличения уровня серотонина в спинном мозге и стволе головного мозга.

Синдром возникает при передозировке или взаимодействии между серотонинергическими препаратами и другими медикаментами или растительными продуктами.

Препараты, провоцирующие серотониновый синдром

- СИОЗС, ИОЗСН, ИОЗНД (бупропион); ИМАО, ТЦА, атипичные антидепрессанты.
- Препараты, вызывающие зависимость: экстази, диэтилаид лизергиновой кислоты (ЛСД), амфетамины.
- Противорвотные препараты: ондансетрон, гранисетрон, метоклопрамид, дроперидол.
- Анальгетики: промедол, фентанил, трамадол.
- Мышечный релаксант: циклобензаприн.
- Литий, вальпроаты.
- Антимигренозные препараты: триптаны.
- Антибиотики: линезолид.
- Противовирусные препараты: ритонавир.
- Противокашлевые препараты: декстрометорфан.
- Диетические добавки: мускатный орех, женьшень, зверобой.

Sternbach H. (1991) в обзорной статье «The Serotonin Syndrome» предложил для диагностики серотонинового синдрома использовать следующие критерии:

А. Появление, совпадающее по времени с добавлением или увеличением дозы препарата с известной активностью, связанной с увеличением внеклеточного содержания серотонина, следующих клинических признаков: изменение психического статуса (расстройство сознания, гипомания), возбуждение, миоклонусы, гиперрефлексия, усиленное потоотделение, дрожь, тремор, диарея, нарушение координации, лихорадка.

Б. Исключены другие возможные причины этого состояния (например, инфекционные процессы, метаболические нарушения, экзогенные интоксикации, синдром отмены препаратов).

В. Не начинали применять или не увеличивали дозу нейрoлептиков до появления вышеперечисленных симптомов.

Серотониновый синдром может сопровождаться судорогами, рабдомиолизом, почечной недостаточностью, аритмиями, комой и привести к летальному исходу.

Приложение 6. Дифференциальная диагностика серотонинового синдрома с другими сходными состояниями*

Синдром	Длительность развития	Препараты, провоцирующие синдром	Особенности клинической картины	Терапия
Злокачественная гипертермия	Несколько минут	Сукцинилхолин, ингаляционные анестетики	Мышечная ригидность, тяжелые гиперкапнии	Дантролен, поддерживающее лечение
Нейролептический синдромом	24–72 ч	Допаминовые антагонисты, антипсихотические препараты	Мышечная ригидность, ступор/кома, брадикардии	Бромкриптин или дантролен, поддерживающее лечение
Серотониновый синдром	До 12 ч	Серотонинергические препараты, включая СИОЗС, ИМАО и атипичные антидепрессанты	Тик, гиперрефлексия, агитация, возможна мышечная ригидность	Ципрогептадин, поддерживающее лечение
Симпатомиметический синдромом	До 30 мин	Кокаин, амфетамины	Ажитация, галлюцинации, ишемия миокарда, аритмии, отсутствие ригидности	Вазодилататоры, α- и β-блокаторы, поддерживающее лечение
Антихолинергическая интоксикация	До 12 ч	Атропин, белладонна	Горячий токсикоз, красная сухая кожа, расширенные зрачки, бред, отсутствие ригидности	Физостигмин, поддерживающее лечение
Передозировка ТЦА	До 6 ч	ТЦА	Гипотония, ступор/кома, широкий комплекс аритмии, отсутствие ригидности	Инфузия щелочных растворов, магний

* Hines R.L., Marschall K.E., 2017.

Приложение 7. Препараты, применяющиеся для лечения биполярного расстройства и анксиолитики: механизм действия и нежелательные побочные эффекты*

Класс препаратов	Механизм действия	Возможный нежелательный эффект
Противосудорожные средства / стабилизаторы настроения (нормотимики)		
Литий	Ионы лития: конкурируют с Na ⁺ в нейронах; снижают активность норадреналина, серотонина и, возможно, других нейромедиаторов в стволе мозга; повышают чувствительность нейронов гиппокампа и других структур мозга к допамину	Когнитивная дисфункция, увеличение веса, тремор; делирий (повышенный риск у пожилых людей). Кардиальная дисфункция: синусовая брадикардия, дисфункция синусового узла, атриовентрикулярные блокады, изменения зубца Т, желудочковая экстрасистолия. Лейкоцитоз от 10 до 14 × 10 ⁹ . Гипотиреоз за счет ингибирования освобождения гормонов щитовидной железы. Полиурия из-за развития несахарного диабета. Удлинение действия сукцинилхолина; увеличение длительности судорожных приступов при ЭСТ. Риск развития серотонинового синдрома. Токсический эффект лития развивается при концентрации в сыворотке более 2 мг-экв/л, проявляется слабостью скелетной мускулатуры, атаксией, седативным эффектом, расширением комплекса QRS, атриовентрикулярной блокадой сердца, гипотонией и судорогами

* Smith F.A. et al., 2008; Kaye A.D., 2012; Zolezzi M., 2016; Hines R.L., 2017.

Класс препаратов	Механизм действия	Возможный нежелательный эффект
Вальпроевая кислота	Основан на способности усиливать ГАМК-ергическую передачу за счет повышения синтеза и замедления катаболизма ГАМК; при длительном применении вальпроат повышает плотность ГАМК-рецепторов А типа в головном мозге	Медикаментозный панкреатит и гепатит. Повышение концентрации барбитуратов Возможное лекарственное взаимодействие с препаратами, конкурирующими за связывание белка, с повышением уровня вальпроевой кислоты. Снижение дозы пропофола, необходимой для индукции анестезии. Снижение эффективности ЭСТ
Карбамазепин	Заключается в способности карбамазепина блокировать натриевые каналы в нейронах и тем самым снижать возбудимость и замедлять передачу сигналов в нервной ткани	Усиление седации, угнетение дыхания, повышение риска развития делирия, агранулоцитоз, гипонатриемия. Снижение концентрации тиопентала, пропофола, мидазолама, наркотических анальгетков и недеполяризующих миорелаксантов. Устойчивость к недеполяризующим нервно-мышечным релаксантам (кроме мивакурия); пролонгация действия сукцинилхолина. Усиление гепатотоксичности фторотана, парацетамола, алкоголя. Подавление судорожного приступа при ЭСТ
Ламотриджин	Блокирует натриевые и кальциевые каналы нейронов, снижая возбудимость нервной ткани	Угнетение дыхания, усиление седации; повышение риска развития делирия. Снижение концентрации тиопентала, пропофола, мидазолама, наркотических анальгетков и недеполяризующих миорелаксантов. Пролонгация действия сукцинилхолина; устойчивость к недеполяризующим нервно-мышечным релаксантам (кроме мивакурия). Усиление гепатотоксичности фторотана, парацетамола, алкоголя. Подавление судорожного приступа при ЭСТ
Габапентин	Активирует NMDA-рецепторы, в результате блокады габапентиноидами α_2 -субъединиц снижается вход Ca^{2+} в нервные окончания и высвобождение нейротрансмиттеров (глутамата) из нервных окончаний	Возможно взаимодействие с галотаном. Теоретически подавляет судорожный приступ при ЭСТ
Топирамат	Усиливает ГАМК-ергические процессы, блокирует кальциевые каналы мембран нейронов, ингибирует карбоангидразу; антагонист глутамата	Патологическая сонливость, анорексия, лекарственный гепатит
Анксиолитики/транквилизаторы		
Бензодиазепины: реланиум, мидазолам	Аллостерически взаимодействуют с ГАМК-А-рецепторами, увеличивая сродство к ним ГАМК, что облегчает поступление ионов хлора внутрь нейронов и повышает тормозной постсинаптический потенциал	Углубление седации при анестезии; повышенная толерантность к тиопенталу натрия, гексеналу. Риск когнитивных расстройств при использовании с ЭСТ; увеличение судорожного порога, снижение продолжительности и потенциальной эффективности ЭСТ

Приложение 8. Антипсихотические препараты, механизм действия и нежелательные побочные эффекты *

Группа препаратов	Механизм действия	Возможный нежелательный эффект
Типичные антипсихотические препараты		
Фенотиазины: хлорпромазин (аминазин), перфеназин, флуфеназин, трифлуоперазин, тиоридазин. Бутирофеноны: галоперидол. Тиоксантины: Thiothixene	Блокада D ₂ (допаминовых) рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной областях мозга	Основное действие — антипсихотическое. Снижают судорожный порог, в комбинации с ЭСТ вызывают длительные судороги
	Блокада D ₂ -рецепторов экстрапирамидной системы	Экстрапирамидные побочные эффекты: паркинсонизм, акатизия, острые дискинезии и дискинезии. Удлинение интервала QT
	Блокада H ₁ -гистаминовых рецепторов	Седация, повышение аппетита, прибавка массы тела, противозудный эффект
	Блокада α-адренорецепторов	Седация, ортостатическая гипотония, тахикардия
	Блокада M-холинорецепторов	Атропиноподобные эффекты: тахикардия, мидриаз, сухость во рту, запоры, нарушения памяти вплоть до развития делирия
Атипичные антипсихотические препараты		
Рisperидон, клозапин, кветиапин, илоперидон, оланзапин	Действуют через блокатор D ₂ (допаминовых) рецепторов, но также влияют на другие типы рецепторов: серотонин (5HT _{2A}), ацетилхолин (мускариновый) и α-адренергические рецепторы	Как правило, экстрапирамидные побочные эффекты не возникают; возможна акатизия. Удлинение интервала QT. Снижение судорожного порога в сочетании с ЭСТ. Нейтропения
	Блокада H ₁ -гистаминовых рецепторов	Седативные эффекты, метаболические нарушения (гиперлипидемия, гипергликемия), ожирение, сахарный диабет 2-го типа
	α ₁ -адреноблокирующее действие	Гемодинамические нарушения: ортостатическая гипотония, тахикардия, заложенность носа
	M-холинолитический эффект	Сухость во рту или обильное слюноотечение, мидриаз и парез аккомодации, увеличение внутриглазного давления, задержка мочеиспускания, запоры, в редких случаях — делирий
В том числе: рisperидон, алиперидон, амисульприд, сульпирид	Гиперпролактинемия на фоне блокады D ₂ -рецепторов	Остеопороз, гипогонадизм у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин
Клозапин		Эозинофильный миокардит и агранулоцитоз. Катаракта
Сертиндол, клозапин, zipрасидон, амисульприд	Влияние на интервал QT	Провоцируют жизнеопасные аритмии, в том числе желудочковую тахикардию, torsades de pointes и фибрилляцию желудочков

* Mailman R.B., 2010; Attri J.P., 2012; O’Keane V., 2005; Gugger J.J., 2011; Khasawneh F.T., Shankar G.S., 2014; Remington G., 2014; Zolezzi M., 2016; Hines R.L., 2017.

Приложение 9. Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) является редким, потенциально смертельным осложнением лекарственной терапии антипсихотическими препаратами, что, как предполагается, отражает истощение допамина в центральной нервной системе. Частота случаев заболевания составляет от 0,02 до 2,4 % при использовании обычных антипсихотических препаратов. Этот синдром может возникнуть в любое время в течение антипсихотического лечения, но чаще проявляется в течение первых нескольких недель лечения или после увеличения дозы препарата [8].

Зарегистрировано развитие ЗНС после введения:

- типичных антипсихотических лекарств (галоперидол, флуфеназин, хлорпромазин);
- атипичных антипсихотиков (оланзапин, рисперидон, клозапин);
- противорвотных средств (метоклопрамид, галоперидол);
- при резком снижении дозировки или отмене антипаркинсонических препаратов (бромкриптин, леводопа/карбидопа).