



Złośliwy zespół neuroleptyczny¹

Neuroleptic malignant syndrome

STANLEY N. CAROFF¹, STEPHAN C. MANN¹, E. CABRINA CAMPBELL¹, STEFAN KRZYMIŃSKI²

Z: 1. Department of Psychiatry University of Pennsylvania School of Medicine and the Department of Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania, USA

2. Szpitala Specjalistycznego dla Nerwowo i Psychicznie Chorych Samodzielnego Wojewódzkiego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Ciborzu

STRESZCZENIE. *W ciągu 40 lat, jakie upłynęły od pierwszego opisu złośliwego zespołu neuroleptycznego (ZZN), zgromadzono wiele danych dotyczących objawów, przebiegu, leczenia i patogenetyki tego rzadkiego lecz poważnego, zagrażającego życiu pacjenta, powikłania terapii lekami neuroleptycznymi. Tym niemniej, nadal jego rozpoznanie może sprawiać trudności nawet doświadczonym lekarzom. Przedstawiony przegląd danych klinicznych dotyczących ZZN, ma na celu zwiększenie bezpieczeństwa pacjenta i ograniczenie ryzyka ponoszonego przez lekarza w sytuacjach wymagających stosowania leków neuroleptycznych.*

SUMMARY. *Since the initial description of neuroleptic malignant syndrome (NMS) 40 years ago, a wealth of clinical data has accumulated on the manifestations, course, treatment and pathogenesis of this uncommon but serious and potentially lethal drug reaction. Nevertheless vigilance must be maintained, as this disorder remains obscure to many practising physicians. Here we review the clinical features of NMS to enhance patient safety and reduce physician liability whenever antipsychotic drugs are administered.*

Słowa kluczowe: złośliwy zespół neuroleptyczny / kryteria diagnostyczne / leczenie

Key words: neuroleptic malignant syndrome / diagnostic criteria / treatment

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) jako pierwszy opisali Delay i wsp. [12] wkrótce po wprowadzeniu do leczenia psychiatrycznego haloperydolu. W latach następnych, mimo badań prowadzonych we Francji i Japonii, pozostawał zaburzeniem słabo zdefiniowanym. Do roku 1980 opublikowano jednak setki opisów jego przypadków, głównie w piśmiennictwie psychiatrycznym [2]. Te liczne obserwacje kliniczne pozwoliły na ściślejsze zdefiniowanie ZZN, określenie

czynników ryzyka i metod leczenia. Użytko również lepszy wgląd w jego patogenezę. Wzrosło także zainteresowanie pokrewnymi zaburzeniami hipermetabolicznymi. Mimo to rozpoznawanie i diagnostyka różnicowa ZZN nadal sprawiają trudności, nawet doświadczonym klinicytom. Ponieważ ZZN stanowi zagrożenie dla życia pacjenta, konieczna jest znajomość jego objawów i metod leczenia.

¹ Tłumaczenie oryginalnej, angielskiej wersji artykułu: Caroff SN i wsp.: „Neuroleptic Malignant Syndrome” Adverse Drug Reaction Bullt 2001 Aug; No.209 opublikowanego przez wydawnictwo Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie odpowiada za jakiegokolwiek błędy tłumaczenia. Lippincott Williams & Wilkins nie popiera i nie zaleca żadnych produktów handlowych, usług ani wyposażenia.

EPIDEMIOLOGIA

ZZN występuje wprawdzie rzadko, ale szerokie stosowanie leków neuroleptycznych sprawia, że bezwzględna liczba jego przypadków może być znaczna. Wskaźniki zapadalności na ZZN są zróżnicowane. Zależą od badanej populacji, nawyków związanych ze stosowaniem neuroleptyków i metod oceny. Przeciętny wskaźnik zapadalności, oceniany na podstawie informacji zawartych w publikacjach dotyczących występowania ZZN u osób leczonych neuroleptykami z powodu zaburzeń psychicznych, wynosi 0,2%. Niektórzy autorzy podają wskaźniki sięgające 1%, a nawet wyższe [4]. Część autorów wskazuje, że tradycyjny, ostrożny sposób dawkowania leków neuroleptycznych, zwracanie uwagi na czynniki ryzyka i wczesne identyfikowanie przypadków zagrożonych może ograniczyć częstość występowania ZZN. Przeprowadzono kilka niewielkich, kontrolowanych badań w celu określenia jego potencjalnych czynników ryzyka [3, 4]. Występuje on u obu płci i we wszystkich grupach wieku. W kilku przypadkach wskazywano, że czynnikami sprzyjającymi mogą być wyższa temperatura i wilgotność otoczenia. Jednak generalnie ZZN pojawia się niezależnie od warunków klimatycznych. Nie jest również specyficznie związany z jakąkolwiek chorobą psychiczną lub neurologiczną. Opisywano go u pacjentów leczonych lekami neuroleptycznymi z powodu różnorodnych zaburzeń psychicznych i u chorych somatycznie, którzy otrzymywali te leki jako środki przeciwwymiotne lub uspokajające. Pojawiały się sugestie, że pacjenci, którzy wcześniej przebyli zespół katatoniczny [18] lub inne choroby dotyczące głębokich struktur mózgu [5], są bardziej podatni na wystąpienie ZZN. Sprzyjają mu odwodnienie, wyczerpanie i pobudzenie [1, 4]. Zwrócono również uwagę na czynniki farmakologiczne. Około 17% pacjentów z ZZN, przedstawionych

w piśmiennictwie, doświadczyło podobnego epizodu wcześniej, w trakcie poprzedniego leczenia neuroleptykiem. Sugeruje to istnienie pewnej grupy pacjentów podatnych na występowanie tego zespołu. Może on być wywołany przez praktycznie wszystkie leki blokujące receptory dopaminergiczne D₂. Dotyczy to więc wszystkich klasycznych leków neuroleptycznych. Pojawiły się doniesienia o przypadkach ZZN związanych z leczeniem atypowymi neuroleptykami. Nadal nie wiadomo jak wysoki jest stopień ryzyka wywołania ZZN przez te leki w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami [7]. Opisano przypadki ZZN, w tym zakończone zgonem pacjenta, związane z innymi lekami, mającymi cechy właściwe neuroleptykom, pomijając działanie przeciwpowietrzne. Należą do nich leki o działaniu przeciwwymiotnym (prochlorperazyna), wpływające na perystaltykę (metoklopramid), anesteziologiczne (droperidol) i sedatywne (prometazyna). One także blokują receptory D₂. ZZN nie jest wynikiem zatrucia lekami neuroleptycznymi. Zwykle pojawia się w trakcie podawania leku w dawkach mieszczących się w granicach terapeutycznych [4]. Istnieją badania sugerujące, że pacjenci, u których wystąpił ZZN, częściej, w porównaniu z grupami kontrolnymi, otrzymywali dawki większe, bliższe maksymalnej dawki leczniczej, były one zwiększane szybciej i częściej lek podawano pozajelitowo. Nie ustalono jednoznacznie czy podawanie leków pomocniczych (np. działających cholinolitycznie) lub prowadzenie leczenia skojarzonego (np. z solami litu) wpływa na ryzyko wystąpienia ZZN. W sumie informacje sugerujące, że wymienione czynniki kliniczne i farmakologiczne mogą korelować z wystąpieniem ZZN i są wiarygodnymi wskaźnikami ryzyka, należy traktować ostrożnie. Nie mogą one przeważać, przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, nad korzyściami płynącymi z zastosowania leku neuroleptycznego u danego pacjenta, jeżeli jest to niezbędne.

OBRAZ KLINICZNY

Rozpoznanie wczesnych objawów ZZN pozwala na wdrożenie postępowania hamującego jego rozwój. Wprawdzie ZZN ujawnia się w sposób zróżnicowany i niekiedy gwałtowny, ale można przyjąć pewną sekwencję pojawiania się jego objawów. W ponad 80% przypadków najwcześniejszymi objawami są sztywność mięśni i zmiany w stanie psychicznym pacjenta [17]. Następnie ujawniają się zaburzenia wegetatywne i podwyższenie temperatury ciała. We wczesnym okresie ZZN mogą pojawiać się objawy katatonii, przymglenie świadomości, tachykardia, przyspieszenie oddychania, chwiejność ciśnienia tętniczego

krwi, dyzartria, trudności w połykaniu, wzmożona potliwość, ślinotok, zanieczyszczanie się, mioklonie, drżenie, niewielki wzrost temperatury i podwyższenie poziomu fosfokinazy kreatyninowej (CPK) w surowicy krwi. Takie objawy powinny zwrócić uwagę na możliwość rozwijania się ZZN i skłonić lekarza do podjęcia umotywowanej decyzji co do zasadności kontynuowania lub zaniechania podawania leku neuroleptycznego. Należy oczywiście pamiętać, że te wczesne objawy ZZN nie są dla niego swoiste. Nie zawsze poprzedzają jego wystąpienie i nie zawsze rozwija się on w ich następstwie [4]. Kryteria diagnostyczne pozwalające na pewne rozpoznanie ZZN przedstawia tabl. 1.

Tablica 1. Kryteria diagnostyczne pewnego złośliwego zespołu neuroleptycznego

1. Leczenie lekiem neuroleptycznym
2. Podwyższenie temperatury ciała ($>38^{\circ}\text{C}$)
3. Sztywność mięśniowa
4. Co najmniej pięć spośród następujących objawów:
 - zmiana stanu psychicznego
 - tachykardia
 - chwiejność ciśnienia tętniczego krwi
 - przyspieszenie oddychania / hipoksja
 - pocenie / ślinotok
 - drżenie
 - zanieczyszczanie się
 - kwasica metaboliczna
 - wzrost poziomu CPK
 - leukocytoza
5. Brak innych ośrodkowych lub obwodowych przyczyn hipertermii

Podwyższenie temperatury ciała występujące w przebiegu ZZN ma charakter lekopochodny i zwykle skojarzone jest ze znaczną potliwością. Skrajnie wysoka temperatura sprzyja powikłaniom, w tym nieodwracalnemu uszkodzeniu mózgu, wymaga więc niezwłocznego obniżenia. Uogólniona sztywność mięśniowa o charakterze „rury ołowia-

nej” należy do podstawowych objawów ZZN i zwykle wiąże się z nią zmiany martwice w mięśniach. Sztywność typu „koła zębatego”, mioklonie, drżenie grubofaliste są również często opisywane, obok innych objawów pozapiramidowych. Zmiany w stanie psychicznym obejmują zaburzenia świadomości, od przymglenia po śpiączkę lub majaczenie.

Mogą pojawić się objawy katatoniczne, do stuporu włącznie. Typowy pacjent z ZZN jest wprawdzie przytomny, ale stłumiony, zahamowany i mutystyczny. Często są zaburzenia wegetatywne. Przejawiają się chwiejnością ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszeniem tętna i oddychania. Żadne z badań laboratoryjnych nie jest swoiste dla ZZN, mimo stwierdzanych nieprawidłowości. Ich wyniki są raczej istotne dla wykluczenia innych przyczyn hipertermii, wykrycia ewentualnych powikłań somatycznych. Często występuje podwyższenie poziomu CPK w surowicy krwi, niekiedy do niezwykle wysokiego poziomu. Wprawdzie wzrost poziomu CPK nie jest specyficzny dla ZZN, ale pozwala na ocenę ciężkości uszkodzenia mięśni prądkowanych (*rhabdomyolysis*) i ryzyka niewydolności nerek wywołanej mioglobinurią. Inne często opisywane nieprawidłowości laboratoryjne obejmują kwasicę metaboliczną, hipoksję, obniżenie poziomu żelaza, wzrost poziomu katecholamin w surowicy krwi, zaburzenia elektrolitowe i koagulopatie. Uogólnione zwolnienie zapisu elektroencefalograficznego, odpowiadające encefalopatii, opisano w ponad połowie przypadków ZZN. Natomiast wyniki badań obrazowych mózgu, płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań w kierunku ewentualnej posocznicy nie wykazują odchyłań. Pozwalają jednak na wykluczenie innych przyczyn podwyższenia temperatury, zmian w stanie psychicznym i neurologicznym.

PRZEBIEG KLINICZNY

ZZN powstaje w wyniku zmian neurochemicznych wywołanych przez lek neuroleptyczny w początkowym okresie leczenia. Caroff i Mann [3] stwierdzili, że w 16% opisanych przypadków ZZN rozwinął się w 24 godziny od rozpoczęcia leczenia, u 66% w okresie pierwszego tygodnia, a u wszystkich w ciągu 30 dni. Przy niepowikłanym przebiegu ZZN zaniechanie podawania neuroleptyku powodowało ustąpienie zespołu.

Po odstawieniu leku podawanego doustnie następowało to zwykle w ciągu 7-10 dni (63% pacjentów), a niemal u wszystkich przed upływem 30 dni [3, 4]. Czas ten może być nawet dwukrotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących leki o przedłużonym działaniu. Zdarza się, że po ustąpieniu ostrych objawów ZZN, u niektórych pacjentów utrzymuje się stan rezydualny złożony z objawów katatonii i parkinsonizmu. Może on, nieleczone, trwać przez szereg tygodni, a nawet miesięcy. W leczeniu tego przewlekłego stanu zalecane są leki z grupy agonistów dopaminy i leki benzodiazepinowe. Za najskuteczniejsze w takich przypadkach uważane jest leczenie elektrowstrząsowe (leczenie EW) [8]. Nie u wszystkich pacjentów z ZZN następuje wyzdrowienie. Według wcześniejszych doniesień śmiertelność w przebiegu ZZN sięgała nawet jednej trzeciej przypadków. Wczesne rozpoznanie i niezwłoczne podjęcie leczenia zmniejsza ryzyko niepomyślnego zejścia ZZN. Jeżeli do tego dochodzi, zgon może być wynikiem nagłego zatrzymania krążenia i oddychania, zachłystowego zapalenia płuc, zatoru płucnego, niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią lub rozsianych zatorów śródnaczyniowych. Wyniki badań anatomopatologicznych są zwykle nieswoiste i różnicowane, w zależności od stwierdzonych powikłań. Rzadko dochodzi do utrwalonych następstw klinicznych u pacjentów, którzy przebyli ZZN. Opisywano jednak przypadki zespołu amnestycznego, utrwalone objawy mózdkowe i pozapiramidowe, neuropatie obwodowe, miopatie oraz przykurcze [4].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W diagnostyce różnicowej ZZN należy brać pod uwagę szereg zaburzeń, których istotnym objawem jest podwyższenie temperatury ciała. Wymaga to dokładnej oceny stanu somatycznego i neurologicznego pacjenta. Zaburzenia, z jakimi należy różnicować ZNN przedstawia tablica 2.

Tablica 2. Diagnostyka różnicowa złośliwego zespołu neuroleptycznego

<p>1. Pierwotne choroby mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> – infekcje – guzy – udary – urazy – stan padaczkowy – ostra śmiertelna katatonia <p>2. Choroby innych układów i narządów</p> <ul style="list-style-type: none"> – infekcje – endokrynopatie – choroby autoimmunologiczne – udar cieplny – odwodnienie – zatrucia – leki (opisane w tekście)

W pewnych przypadkach, mimo dokładnej diagnostyki, przyczyna wywołująca zespół przypominający ZZN może być nieuchwytna, w innych współistnieje ich kilka. W sumie stany podobne do ZZN mogą być związane z pierwotnymi chorobami mózgu lub być wynikiem chorób innych układów i narządów, które wtórnie oddziałują na mózg. Do pierwszej grupy należą zapalenia mózgu, jego uszkodzenia strukturalne, niekiedy przypadki stanu padaczkowego [4, 5, 9]. W ostrej śmiertelnej katatonii może dojść do wyczerpania, hipertermii i zgonu [13, 15]. Zapadalność na ostrą śmiertelną katatonię uległa wprawdzie zmniejszeniu, nadal jednak pojawia się i mogą wystąpić trudności w różnicowaniu jej z ZZN. Zespół ten bywa zresztą traktowany jako jatrogenna, wywołana przez leki neuroleptyczne, postać ostrej śmiertelnej katatonii. W obu tych stanach należy zaniechać podawania neuroleptyków. W większości przypadków ZZN prowadzi to, w krótkim czasie, do ustąpienia zespołu. W przypadkach śmiertelnej katatonii leki neuroleptyczne wydają się nieskuteczne, a nawet szkodliwe. Natomiast lecze-

nie EW, które można uważać za postępowanie z wyboru w ostrej śmiertelnej katatonii, często jest skuteczne w ZZN [11, 13, 15]. U pacjentów z objawami parkinsonizmu wywołanego przez leki neuroleptyczne, przygodne infekcje lub odwodnienie mogą spowodować wzrost temperatury ciała. W takiej sytuacji może dojść do błędnego rozpoznania ZZN. Hipertermia może także wystąpić u osób z tyreotoksykozą, guzem chromochłonnym. W przypadkach tych nie dochodzi jednak do wzrostu napięcia mięśniowego. Toczeń rumieniowy i inne choroby autoimmunologiczne mogą przejawiać się podwyższeniem temperatury i objawami neurologicznymi. Udar cieplny może być także mylony z ZZN. Wprawdzie przebiega bez wzmoczenia napięcia mięśniowego, ale przyjmowanie przez pacjenta leku neuroleptycznego może znacznie zwiększyć ryzyko takiego udaru i utrudnić właściwe rozpoznanie. W diagnostyce różnicowej ZZN trzeba brać pod uwagę objawy uboczne i powikłania związane z różnymi grupami leków i środków psychoaktywnych. Złośliwa hipertermia wywołana przez niektóre leki anestetyczne (wziewne środki anestetyczne, sukcyńlocholina) może być mylnie traktowana jako ZZN, jeżeli pacjent otrzymywał lek neuroleptyczny [10]. Opisywano pojawianie się ZZN u pacjentów przed i po zabiegu operacyjnym. Wydaje się jednak nieprawdopodobne, by wystąpił śródoperacyjnie, w przeciwieństwie do złośliwej hipertermii [10]. Odstawienie takich leków jak L-dopa, lub innych agonistów dopaminy, u pacjentów z chorobą Parkinsona może wywołać zespół hipertermiczny, którego nie można odróżnić od ZZN. Działają tu bowiem takie same mechanizmy deficytu dopaminergicznego. Środki psychoaktywne, takie jak kokaina, *methylenedioxymetamphetamine* (Ekstaza) mogą powodować hipertermię, napady drgawkowe, sztywność mięśniową, rabdomiolizę i doprowadzić do zejścia śmiertelnego. Leki o działaniu cholinolitycznym, w tym stosowane w chorobie

Parkinsona, mogą wywoływać hipertermię bez wzmocnienia napięcia mięśniowego. Zespoły odstawienia, takie jak majaczenie drżenne, również mogą sprawić trudności w różnicowaniu z ZZN jeżeli pacjent otrzymywał lek neuroleptyczny.

W diagnostyce różnicowej ZZN należy brać pod uwagę zespół serotoninowy. Jest on coraz częściej opisywany w związku z wprowadzeniem do leczenia depresji i migrenowych bólów głowy inhibitorów wchłaniania zwrotnego serotoniny [14]. W przypadku skojarzenia tych leków z inhibitorami monoaminooksydazy, zespół serotoninowy może wystąpić w swojej najcięższej postaci stanu hipermetabolicznego przypominającego ZZN. Zwykle jednak mamy do czynienia z postacią łagodniejszą, to znaczy przemijającymi objawami majaczenia z pobudzeniem [14].

LECZENIE

Podstawą leczenia ZZN jest wczesne rozpoznanie, zaprzestanie podawania leku neuroleptycznego oraz intensywne opiekę medyczną [6, 11]. Mniej wiadomo w jakim stopniu porównywalna jest skuteczność swobodnego leczenia farmakologicznego i leczenia EW, wynika to z faktu, że ZZN jest zaburzeniem w większości przypadków „samograniczającym się” i ustępuje po odstawieniu leku, który go wywołał, niezależnie od swobodnego leczenia. Ilość kontrolowanych badań związanych z tym zagadnieniem jest niewielka. Istnieją jednak racjonalne podstawy teoretyczne i dane kliniczne uzasadniające stosowanie w ZZN odpowiedniego leczenia farmakologicznego i leczenia EW, tak jak to przedstawia tablica 3.

Tablica 3. Leczenie złośliwego zespołu neuroleptycznego

- | |
|---|
| <p>1. Leczenie podtrzymujące, intensywne opiekę medyczną, pielęgnacja</p> <p>2. Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> – lorazepam: 1-2 mg trzy razy dziennie, domięśniowo lub dożylnie (1-8 mg/dobę) – amantadyna: 100 mg trzy razy dziennie, doustnie lub przez zgłąbniak żołądkowy (200-400 mg/dobę) – bromokryptyna: 2,5-5 mg trzy razy dziennie, doustnie lub przez zgłąbniak żołądkowy (<30 mg/dobę) – dantrolen: 1-2,5 mg/kg wagi ciała dożylnie (1 mg/kg wagi ciała cztery razy dziennie) <p>3. Leczenie EW: 6-10 zabiegów z dwustronną lokalizacją elektrod</p> |
|---|

Właściwe leczenie ZZN powinno wynikać z empirycznej oceny charakteru, czasu trwania i ciężkości objawów w każdym przypadku [6, 11]. Leczenie podtrzymujące z troskliwym monitorowaniem rozwoju objawów i ewentualnych powikłań, aż do ustąpienia zespołu, prawdopodobnie wystarcza w większości przypadków. Warto jednak od momentu pojawienia się pierwszych objawów ZZN rozpocząć podawanie leków benzodiazepinowych. Są użyteczne w leczeniu

objawów katatonii i łatwe do stosowania. Podawanie bromokryptyny, amantadyny lub innych agonistów dopaminy może być następnym racjonalnym krokiem w leczeniu pacjentów z umiarkowanie nasilonym ZZN. Korzyści z zastosowania dantrolenu mogą odnieść przede wszystkim pacjenci, u których wystąpiła silna sztywność mięśniowa i znacząca hipertermia. Dantrolen powoduje szybkie obniżenie nawet bardzo wysokiej temperatury ciała. Wymienione leki są zwy-

kle skuteczne w ciągu kilku pierwszych dni trwania ZZN. Natomiast jest mało prawdopodobne, by dawały pożądany efekt w jego późniejszym okresie [6, 11]. Wówczas skuteczne pozostaje leczenie EW. Przynosi ono korzyści także wtedy, gdy zawiodły inne metody leczenia. W pierwszym rzędzie leczenie EW należy rozważyć, gdy nie można wykluczyć ostrej śmiertelnej katatonii, gdy w obrazie klinicznym ZZEN wyraźne są objawy katatoniczne. Leczenie to należy wziąć także pod uwagę u pacjentów, u których po przebyciu ZZN pozostał rezydualny stan katatoniczny lub utrzymują się objawy psychotyczne [6, 8, 11]. Ryzyko nawrotu ZZN po ponownym podjęciu leczenia lekiem neuroleptycznym wynosi około 30% [4]. W większości przypadków wznowienie leczenia jest bezpieczne pod warunkiem zachowania pewnych środków ostrożności. Należy możliwie dokładnie zweryfikować informacje o wcześniejszym epizodzie ZZN u danego pacjenta, a wskazania do ponownego wprowadzenia leku neuroleptycznego jasno udokumentować oraz uzyskać zgodę pacjenta i jego opiekunów. Trzeba także rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Istotne jest zwrócenie uwagi na ewentualne czynniki ryzyka i dążenie do ich ograniczenia. Należy zachować co najmniej 2 tygodniowy odstęp między ustąpieniem ZZN, a ponownym wprowadzeniem leku neuroleptycznego. Powinien to być słaby klasyczny neuroleptyk lub lek atypowy. Leczenie trzeba rozpocząć od niskiej dawki próbnej. Następnie można ją stopniowo zwiększać. Pacjent wymaga troskliwej obserwacji w kierunku ewentualnych objawów zagrażającego ZZN.

PATOGENEZA

Wiele danych przemawia za tym, że u podłoża ZZN leży nagły spadek aktywności dopaminergicznej w mózgu [4, 16]. Cechą wszystkich leków neuroleptycznych jest blokowanie receptorów dopaminowych D_2 .

Obserwacje kliniczne wiążą ryzyko wystąpienia ZZN z siłą stosowanego neuroleptyku, wielkością dawki, szybkością jej zwiększania oraz drogą podawania. Natomiast skutecznym sposobem leczenia ZZN jest stosowanie agonistów dopaminy. U pacjentów z chorobą Parkinsona lub innych, leczonych agonistami dopaminy, po ich odstawieniu mogą wystąpić objawy przypominające ZZN. Opisano przypadki, w których uszkodzeniom mózgu przerywającym szlaki dopaminergiczne towarzyszyła hipertermia. Badania metabolitów neuroprekaźników w płynie mózgowo-rdzeniowym pobranym od pacjentów z ZZN, sugerują wcześniejszy, jeszcze zanim ujawni się ZZN, spadek aktywności dopaminy. W założeniu mógłby to być marker zagrażającego ZZN [16]. Badania czynnościowych powiązań wzgórzowokorowych i zwojów podstawy mózgu wskazują na obszar w obrębie którego dochodzi do zaburzeń przekaźnictwa dopaminergicznego odpowiadających za rozwój ZZN. Zmiany, do jakich dochodzi w układzie dopaminergicznym w reakcji na stres mogą być dodatkowym czynnikiem w patogenezie tego zespołu [16].

PODSUMOWANIE

Leki neuroleptyczne są wysoce skuteczne i bezpieczne, stąd ich szerokie zastosowanie, przede wszystkim w leczeniu psychiatrycznym. U około 0,2% leczonych wywołują jednak złośliwy zespół neuroleptyczny. Osiągnięto wyraźny postęp w rozpoznawaniu, leczeniu i zrozumieniu mechanizmów powstawania tego zespołu od czasu, gdy został po raz pierwszy opisany przed 40 laty. Zapadalność na ZZN może być ograniczona dzięki wprowadzeniu nowych, atypowych leków neuroleptycznych, stosowania neuroleptyków w sposób tradycyjny (rozpoczynanie leczenia od niskich, wolno podnoszonych dawek), branie pod uwagę możliwych czynników ryzyka i odpowiednie przygotowanie personelu medycznego. Wczesne

rozpoznanie ZZN, odstawienie neuroleptyku, który go wywołał i niezwłoczne wdrożenie odpowiedniego postępowania leczniczego hamuje jego rozwój i zmniejsza ryzyko śmiertelności. Istotne jest więc by wszyscy lekarze, a także personel pielęgniarski, posiadali umiejętność rozpoznania i leczenia tego rzadkiego, ale istotnego dla losu pacjenta powikłania terapii neuroleptykami.

PIŚMIENNICTWO

- Berardi D, Amore M, Keck PE, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case control study. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 748-54.
- Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 79-83.
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacology Bull* 1988; 24: 25-9.
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North America* 1993; 77: 185-202.
- Caroff SN, Mann SC, McCarthy M, Naser J, Rynn M, Morrison M. Acute infectious encephalitis complicated by neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacology* 1998; 18: 349-51.
- Caroff SN, Mann SC, Keck PE. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 378-81.
- Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30: 314-21.
- Caroff SN, Mann SC, Keck PE, Francis A. Residual catatonic state following neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 257-9.
- Caroff SN, Mann SC, Gliatto ME, Sullivan KA, Campbell EC. Psychiatric manifestations of acute viral encephalitis. *Psychiatric Annals* 2001; 31: 193-204.
- Caroff SN, Rosenberg H, Mann SC, Campbell EC, Gliatto MF, Sullivan KA. Neuroleptic malignant syndrome in the perioperative setting. *Am J Anesthesiology* (w druku).
- Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30: 325-31.
- Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissade B, Peigne F. Un neuroleptique majeur non-phenothiazine et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Annales Medico-Psychologique* 1960; 118: 145-52.
- Fricchione G, Mann SC, Caroff SN. Catatonia, lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30: 347-55.
- Keck PE Jr, Arnold LM. The serotonin syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30: 333-43.
- Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Welz WK, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1374-81.
- Mann SC, Caroff SN, Fricchione G, Campbell EC. Central dopamine hypoactivity and the pathogenesis of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30: 363-74.
- Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 168-73.
- White DA, Robins AH. Catatonia: harbinger of the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 419-21.

Adres: Prof. Stanley N. Caroff, M.D., VA Medical Center-116A, University Avenue, Philadelphia, PA 19104, USA. Dr Stefan Krzywiński, 66-212 Cibórz 36/2.