



Złośliwy zespół neuroleptyczny w praktyce oddziału psychogeriatrycznego – opisy przypadków

Neuroleptic malignant syndrome in a psychogeriatric ward practice – case reports

STEFAN KRZYMIŃSKI, WIOLETTA GIEMZA-URBANOWICZ,
EWA KRAJECER-GRETSCHEL, MAŁGORZATA BARHAM, RENATA BŁASZCZYK

Z Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Ciborzu

STRESZCZENIE. Artykuł, w oparciu o przegląd piśmiennictwa, przedstawia siedem przypadków złośliwego zespołu neuroleptycznego (ZZN) wśród pacjentów oddziału psychogeriatrycznego. Przypadki te stanowiły 2,36% pacjentów (3,29% mężczyzn i 1,95% kobiet) leczonych lekami neuroleptycznymi. W rozpoznaniu ZZN postępowano się kryteriami diagnostycznymi klasyfikacji DSM-IV, kryteriami opracowanymi przez Levensona oraz Caroffa i wsp.

SUMMARY. The article, based on a review of the literature, presents seven cases of neuroleptic malignant syndrome (NMS) among patients of a psychogeriatric ward. These cases make up 2,36% of all patients (3,29% men and 1,95% women) exposed to neuroleptic medication. The diagnosis of NMS was established according to DSM-IV, Levenson's and Caroff's et al. criteria.

Słowa kluczowe: złośliwy zespół neuroleptyczny / wiek podeszły

Key words: neuroleptic malignant syndrome / old age

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) jest rzadkim, ale poważnym, zagrażającym życiu pacjenta, powikłaniem terapii lekami neuroleptycznymi. Może wystąpić w trakcie stosowania każdego z nich. Spowodowany jest zablokowaniem aktywności receptorów dopaminergicznych w prądkowiu i podwzgórzu [4, 15, 24, 26]. Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego wśród leczonych neuroleptykami oceniane jest na 0,02 do 3,23%, zwykle 1-2%. Najwyższy cytowany wskaźnik wynosił 12,2%. Wprowadzeniu do lecznictwa nowych, atypowych leków neuroleptycznych, towarzyszyło przekonanie, że będą rzadziej wywoływały ZZN. Według niektórych doniesień ZZN zdarza się u 0,1 do 0,24% leczonych kłozapiną i 0,1% otrzymujących kwetiapinę. Opisano przypadki ZZN wywołanego przez risperi-

don i olanzapinę [1, 2, 3, 4, 5, 7, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 25, 28, 33].

Ayd [2] do czynników ryzyka ZZN zaliczył siłę leku neuroleptycznego, wysokość dawki i szybkość jej zwiększania (im wartości te są wyższe tym ryzyko większe), jednoczesne podawanie litu, pobudzenie psychomotoryczne, współistniejące choroby somatyczne i neurologiczne, nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych, zaburzenia równowagi elektrolitowej, tyreotoksykozę, wyższą temperaturę i wilgotność otoczenia oraz wcześniejszy epizod ZZN. Parenteralne podawanie neuroleptyku, zwłaszcza silnego, ma także sprzyjać wystąpieniu ZZN [5, 7]. Piśmiennictwo zawiera informacje, że zespół ten częściej występuje u osób młodszych oraz mężczyzn [4, 15, 21, 28].

Najczęściej cytowane są kryteria diagnostyczne ZZN zaproponowane przez Levensona [17], klasyfikację DSM-IV [11] oraz Caroffa i wsp. [7]. Przedstawia je tablica 1.

Tablica 1. Kryteria diagnostyczne złośliwego zespołu neuroleptycznego

Objawy	DSM-IV	Levenson	Caroff i wsp.
Hipertermia	+	+	+>38°C
Sztynność mięśniowa	+	+	+
Zmiany stanu psychicznego	+	+	+
Tachykardia	+	+	+
Chwiejność (podwyższenie) RR	+	+	+
Tachypnoe/hipoksja	-	+	+
Zlewne poty/ślinotok	+	+	+
Drzenie	+	-	+
Dysfagia	+	-	-
Mutyzm	+	-	-
Zanieczyszczanie się	+	-	+
Wzrost poziomu CPK	+	+	+
Leukocytoza	+	+	+
Kwasica metaboliczna	-	-	+

Caroff i wsp. oraz klasyfikacja DSM-IV jako kryterium przyjmują związek hipertermii i sztywności mięśniowej z podawaniem leku neuroleptycznego. Podkreślają też znaczenie braku innych ośrodkowych lub obwodowych przyczyn podwyższenia temperatury ciała. Klasyfikacja DSM-IV dodatkowo zaleca wykluczenie przyczyn natury psychotycznej, np. zaburzeń nastroju z objawami katatonicznymi. Najbardziej restrykcyjne są kryteria przyjęte przez Caroffa i wsp. Poza leczeniem neuroleptykiem, obecnością hipertermii oraz sztywności mięśniowej, wymagają obecności co najmniej 5 z pozostałych 10 objawów. Kryteria klasyfikacji DSM-IV są bardziej liberalne. Poza obecnością ciężkiej sztywności mięśniowej i podwyższenia temperatury ciała związanych z przyjmowaniem leku neuroleptycznego, wymagana jest obecność co najmniej dwóch z pozostałych objawów. Najbardziej liberal-

ne są kryteria proponowane przez Levensona. Hipertermię, sztywność mięśniową i podwyższony poziom fosfokinazy kreatyninowej (CPK) określił on jako „objawy duże”, pozostałe jako „objawy mniejsze”. Obecność wszystkich „dużych” lub dwóch „dużych” i czterech „mniejszych” objawów wskazuje na znaczne prawdopodobieństwo ZZN. Zmiany stanu psychicznego, ujęte we wszystkich kryteriach, to przede wszystkim zaburzenia świadomości, od przymglenia po śpiączkę, lub majaczenie. Wymieniane są także objawy katatoniczne [7, 25].

Nawet te objawy, które uznawane są za podstawowe, tzn. hipertermia i wzrost napięcia mięśniowego, nie występują we wszystkich przypadkach. Na przykład sztywności mięśniowej nie ma w przebiegu ZZN związanego z klozapiną i może być mniej wyraźna, gdy stosowana jest olanzapina [13, 14, 18]. Wzrost poziomu CPK w surowicy krwi, chociaż nie ma charakteru swoistego [1, 11], odgrywa ważną rolę w rozpoznawaniu ZZN. Jest to laboratoryjny dowód uszkodzenia mięśni [11] i wskaźnik zagrożenia uszkodzenia nerek w wyniku mioglobinurii [4]. Za dolną granicę wzrostu poziomu CPK, powyżej której traktowany jest on jako objaw ZZN, przyjmuje się 250 [2], 400 [25], 500 [16], a nawet 1000 $\mu\text{m/l}$ [18]. Granice leukocytozy to 10-20 $\times 10^3/\text{L}$ [12], lub 15-30 $\times 10^3/\text{L}$ [25]. Inne badania laboratoryjne mają mniejsze znaczenie w diagnostyce ZZN. Może pojawić się wzrost aktywności aminotransferaz, mioglobinuria, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wzrost stężenia kreatyniny. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego istotnych zmian nie wskazuje, poza okazjonalnym wzrostem poziomu białka. Badanie elektroencefalograficzne może wskazać nieswoiste nieprawidłowości lub spłaszczenie rytmu. W opisanych przypadkach ZZN nie stwierdzono odchyleń w badaniach obrazowych mózgu – tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym. Mogą one ułatwić diagnostykę różnicową [2, 4, 7, 11, 15, 20, 21, 25, 26].

Według Caroffa i Manna [4] w 16% przypadków objawy ZZN rozwijają się w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia podawania neuroleptyku, w 66% w okresie tygodnia, a w 96% przypadków przed upływem 30 dni. Te związki czasowe odnoszą się do leku, który zespół wywołał. Bowiem może on rozwinąć się u pacjenta, który przez wiele lat przyjmował różne neuroleptyki bez istotnych powikłań. Z pierwszą kuracją związane jest jednak większe ryzyko [8, 11, 15, 21].

W większości przypadków objawy ZZN ustępują szybko, często w porządku takim, w jakim się pojawiły. U około jednej czwartej pacjentów poprawa następuje w ciągu 24 godzin od momentu wdrożenia odpowiedniego postępowania, w dwóch trzecich w ciągu tygodnia, a w 97% przypadków przed upływem 30 dni. U pacjentów otrzymujących neuroleptyki o przedłużonym działaniu czas ustępowania ZZN może być dwukrotnie dłuższy [4, 7, 25]. W większości przypadków ZZN ustępuje bez powikłań. Są autorzy wskazujący, iż u 20% dzieci, które przeżyły ZZN, występują jego odległe następstwa [27]. W niektórych przypadkach, po ustąpieniu ostrych objawów ZZN, może utrzymywać się, nawet przez kilka miesięcy, rezydualny zespół katatoniczny z wyraźnymi objawami pozapiramidowymi [6]. Podawane wskaźniki zgonów w następstwie ZZN mieszczą się w granicach 5 do 30%. Zgon jest zwykle skutkiem zapalenia płuc, nagłego zatrzymania krążenia i oddychania, niewydolności nerek, zatorów śródnaczyniowych.

Diagnostyka różnicowa ZZN obejmuje szeroki zakres zaburzeń przejawiających się podwyższeniem temperatury ciała u osób przyjmujących leki neuroleptyczne. Osobne miejsce poświęcone jest złośliwej hipertermii, związanej z lekami anestetycznymi, ostrej katatonii, zapaleniu mózgu, tężcowi i zespołowi serotoninowemu [7, 8, 15, 26]. Pewne objawy ZZN i zespołu serotoninowego mogą być identyczne. Trudno także różnicować ZZN i ostrą śmiertelną katatonię. Częsty jest pogląd, że ZZN to jatrogen-

na postać katatonii i zróżnicowanie obu zespołów jest praktycznie niemożliwe [11, 12, 15, 23, 29].

Leczenie ZZN opiera się przede wszystkim na niezwłocznym zaniechaniu podawania leku neuroleptycznego. Konieczne jest postępowanie ukierunkowane na utrzymanie równowagi wodno-elektrolitowej, podtrzymanie czynności krążenia i oddychania oraz funkcji nerek [7, 9, 16, 21, 25]. Zbyt długie podawanie leku neuroleptycznego, mimo wdrożenia intensywnej opieki medycznej, może spowodować niepomyślnie zejście ZZN [22]. Leczenie farmakologiczne ZZN, określane niekiedy jako swoiste, obejmuje podawanie leków poprawiających przewodnictwo dopaminergiczne, leków benzodiazepinowych oraz dantrolenu. Ten ostatni lek zalecany jest zwłaszcza w przypadkach znacznej hipertermii. Gdy takie leczenie nie przynosi pożądanego efektu, zalecane jest leczenie elektrowstrząsowe (leczenie EW) [2, 7, 9, 15, 17, 21, 25, 31]. Leczenie EW powinno być wdrożone jeżeli kuracja farmakologiczna ZZN nie dała efektu w ciągu 48 godzin, a przed upływem 5 dni od pełnego rozwoju objawów ZZN [7, 12, 30]. W terapii rezydualnego stanu katatonicznego, będącego następstwem ZZN, najskuteczniejsze wydaje się leczenie EW [6].

W większości przypadków, po ustąpieniu ZZN, pozostaje problem leczenia utrzymujących się objawów psychotycznych. Ryzyko nawrotu ZZN po wznowieniu leczenia oceniane jest na 30%, niekiedy wyżej, niezależnie od tego jaki rodzaj neuroleptyku zastosowano, klasyczny czy atypowy. Przyjmowany jest pogląd, że w kilka tygodni, co najmniej dwa, po ustąpieniu objawów ZZN można podjąć próbę ponownego leczenia neuroleptykiem. Sugerowane są słabe leki klasyczne lub atypowe. Ponowne leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki wybranego leku i podnosić ją możliwie wolno [7, 9, 14, 20, 21, 25, 32, 33]. W piśmiennictwie dotyczącym ZZN zwraca uwagę pewna sprzeczność. Mianowicie

stwierdza się, że zespół ten częściej występuje u osób młodszych. Jednocześnie jako czynniki ryzyka wymieniane są stany częściej spotykane u pacjentów w wieku podeszłym – choroby somatyczne, organiczne uszkodzenia o.u.n. Należałoby więc oczekiwać częstszego występowania ZZN w tej grupie wiekowej. Wydają się to potwierdzać nasze spostrzeżenia.

OPIS PRZYPADKÓW

W latach 1999-2000, w oddziale psychogeriatrycznym naszego szpitala leczono 496 pacjentów, w tym 349 kobiet (70,3%) i 147 mężczyzn (29,7%). Spośród nich 296 (59,7%) otrzymywało leki neuroleptyczne. Podawano je 205 kobietom (58,7%) i 91 mężczyznom (61,9%). Najczęściej stosowano haloperidol – u 24,2% pacjentów (24,9% kobiet i 22,9% mężczyzn), następnie pernazynę – 16,2% leczonych (16,6% kobiet i 15,2% mężczyzn). Trzecim najczęściej stosowanym neuroleptykiem był risperidon – 13,8% pacjentów (13,65% kobiet i 14,1% mężczyzn). Olanzapinę otrzymywało 3,7% leczonych (3,9% kobiet i 3,26% mężczyzn). Flufenazynę podawano tylko kobietom (3,9%). Klozapinę stosowano u 1,68% pacjentów (1 mężczyzna i 4 kobiety). Chlorpromazynę otrzymywali 1 kobieta i 1 mężczyzna. Poza wymienionymi, w granicach od 8,4% do 2% leczonych, stosowano tiordazyne, promazynę, chlorprotiksen, sulpiryd, perfenazynę, trifluoperazynę i lewomepromazynę.

Wśród leczonych neuroleptykami najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z rozpoznaniem uporczywych zaburzeń urojeniowych – 22,3%. Wszystkie te przypadki ujawniły się po 60 roku życia. Drugą co do liczebności grupą byli pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii – 20,9%. Tutaj, we wszystkich przypadkach, poza jednym, choroba rozpoczęła się przed osiągnięciem przez pacjentów wieku podeszłego. Trzecią, najliczniejszą grupę pacjentów leczonych neurolep-

tykami stanowili chorzy z rozpoznaniem otępienia w chorobie Alzheimera – 14,5%. W tych przypadkach najczęściej lek neuroleptyczny podawano z powodu zaburzeń zachowania, pobudzenia, agresji.

Złośliwy zespół neuroleptyczny rozpoznano u 7 pacjentów – 3 mężczyzn i 4 kobiet. Stanowiło to 2,36% leczonych lekami neuroleptycznymi ogółem i odpowiednio 3,29% mężczyzn oraz 1,95% kobiet. Tabl. 2 przedstawia charakterystykę tych pacjentów.

Pacjentki B. i C. (przyp. 1 i 2), były leczone z powodu schizofrenii od kilkudziesięciu lat i wielokrotnie hospitalizowane. Otrzymywały różne klasyczne neuroleptyki. W przypadku 1 tomografia komputerowa głowy wykazała zaniki korowo-podkorowe. W przypadku 2 badanie EEG ujawniło grupy fal theta (4-6 Hz) w okolicach skroniowo-ciemieniowych. Funkcjonowanie poznawcze obu pacjentek mieściło się w normie. U pani B. już po ustąpieniu objawów ZZN stwierdzono zmiany zapalne w płucach.

W przypadku 3 risperidon był drugim lekiem neuroleptycznym, jaki ta pacjentka otrzymywała. Wcześniej podawano jej chlorpromazynę. Przed przyjęciem do oddziału psychogeriatrycznego rozpoznano u niej zapalenie płuc. Funkcjonowanie poznawcze pacjentki mieściło się na pograniczu normy i łagodnego osłabienia. Zapis EEG był prawidłowy.

W przypadku 4 chlorpromazyna była pierwszym neuroleptykiem, jaki ten pacjent otrzymywał. Podawano mu ją, w niestalonej dawce, przez jedną dobę, w oddziale chirurgicznym, gdzie przebywał z powodu zatrzymania moczu. Miał także objawy niewydolności krążenia i hipotasemii. Tomografia komputerowa głowy wykazała przebyty uraz czaszki z wgłębieniem łuski kości czołowej i zaniki kory mózgu z poszerzeniem komór bocznych. Był on jedynym z siedmiorga opisywanych pacjentów, którego przekazano do oddziału intensywnej opieki medycznej, gdzie przebywał 6 dni.

Tablica 2. Złośliwy zespół neuroleptyczny. Charakterystyka pacjentów.

Pacjent	Wiek/ płeć	Rozpoznanie	Lek neuroleptyczny - dawka dobową	Czas ujawnienia ZZN	Objawy ZZN	Ustąpienie ZZZ
1/B	68/K	F20.0	klozapina 225 mg	3/4 tygodni	37,6°C, ślinotok, CPK 1855 jm/l, leukocytoza 13700/mm ³	24 godz. -4 dni
2/C	70/K	F20.0	haloperidol 10 mg	2 tygodnie	sztwność mięśniowa, drżenie, CPK 361 jm/l	2-7 dni
3/L	82/K	F22.0	risperidon 4 mg	12 dni	38°C, sztywność mięśniowa, RR: 100/70-160/90 mm Hg, tętno>100/min., CPK 1391 jm/l	24 godz. -30 dni
4/M	71/M	F05. F00.2	chloropromazyna?	1 doba	zaburzenia świadomości, 39,2°C, sztywność mięśniowa, tętno>100/min., CPK 2541 jm/l	6 dni
5/M	52/K	F00.04	perfenazyna 10mg	4 tygodnie	Objawy kataleptyczne, 38,2°C, sztywność mięśniowa, CPK 638 jm/l	7 dni
6/S	73/M	F00.1	haloperidol 4 mg	7 dni	39,2°C, sztywność mięśniowa, poty, RR: 140/90-200/100 mm/Hg, tętno>100/min., CPK 439 jm/l, leukocytoza 10500/mm ³	24 godz. -7 dni
7/Ż	57/M	F00.04	tioridazyna 150 mg	10 dni	39°C, sztywność mięśniowa, tętno>100/min., CPK 2896 jm/l, leukocytoza 6400 → 9800/mm ³	24 godz. -7 dni

U wszystkich pacjentów sztywność mięśniowa miała charakter „koła zębatego”.

W przypadku 5 podawanie leków neuroleptycznych rozpoczęto po przyjęciu do oddziału psychogeriatrycznego z powodu znacznego niepokoju z epizodami agresji. Trzy lata wcześniej rozpoznano u tej pacjentki otępienie w chorobie Alzheimera. Przed kuracją perfenazyną, z którą wiązało się wystąpienie ZZN, otrzymywała haloperidol, a następnie klozapinę. Objawy uboczne, pozapiramidowe i znaczny ślinotok, zadecydowały o zaniechaniu podawania tych leków. Wszystkie neuroleptyki pacjentka otrzymywała domięśniowo.

W przypadku 6 przed przyjęciem do oddziału psychogeriatrycznego pacjent otrzymywał krótko promazyne, z powodu zaburzeń snu, niepokoju i agresji, towarzyszą-

cych postępującemu osłabieniu funkcji poznawczych. W stanie somatycznym stwierdzono u niego migotanie przedsionków i nadczynność tarczycy. W badaniu EEG występowało uogólnione zwolnienie czynności podstawowej.

W przypadku 7 pobudzenie i agresja towarzyszyły szybko postępującemu osłabieniu funkcji poznawczych. Początkowo pacjent był leczony risperidonem. Przed podjęciem leczenia neuroleptykiem stwierdzono u niego stan zejściowy obustronnego zapalenia płuc. W badaniu EEG występowało zwolnienie czynności podstawowej. Tomografia komputerowa głowy wykazała obustronne zaniki korowe i poszerzenie komór bocznych mózgu.

Pacjenci B., L., M., M., S. i Ż. (przypadki 1, 3, 4, 5, 6 i 7) spełniali kryteria diagnostyczne ZZN przyjęte przez klasyfikację DSM-IV oraz kryteria proponowane przez Levensona. Tylko w przypadku 6 obraz ZZN mieścił się w kryteriach przyjętych przez Caroffa i wsp. Pozostali pacjenci jedynie w części spełniali te bardziej rygorystyczne kryteria. Przypadek 2 nie spełniał w pełni kryteriów diagnostycznych klasyfikacji DSM-IV i kryteriów Levensona. Podawaniu neuroleptyku towarzyszyła u tej pacjentki sztywność mięśniowa, ale bez podwyższenia

temperatury ciała, oraz dwa z 10 innych objawów ujętych w klasyfikacji DSM-IV. Według kryteriów Levensona wystąpiły u niej 2 „duże” objawy i 1 „mniejszy”. Byłby to więc przypadek ZZN zagrażającego lub najwcześniej rozpoznanego.

Typowy był czas ujawnienia się objawów ZZN u naszych pacjentów, od momentu rozpoczęcia podawania leku, który go wywołał – od jednej doby (przyp. 4) do 4 tygodni (przyp. 5).

Tablica 3 przedstawia leczenie ZZN podjęte w przedstawionych przypadkach.

Tablica 3. Zastosowane leczenie złośliwego zespołu neuroleptycznego

Pacjent	Odstawienie leku neuroleptycznego	Lek benzodiazepinowy	Bromokryptyna	Amantadyna	Dantrolen	Leczenie EW
1/B	+	-	3x2,5 mg	2x100 mg	-	-
2/C	+	-	3x2,5 mg	-	-	-
3/L	+	diazepam 3x2,5 mg	3x2,5 mg	-	-	-
4/M	+	-	-	-	-	-
5/M	+	-	-	-	-	+
6/S	+	klonazepam 2 mg	-	-	-	-
7/Ż	+	klonazepam 5,5 mg	-	-	-	-

We wszystkich przypadkach po stwierdzeniu objawów nasuwających podejrzenie ZZN niezwłocznie zaniechano podawania neuroleptyku. W przypadku 5 zdecydowano się na leczenie EW ze względu na ogólnie zły stan pacjentki i trudności w podawaniu jej leków drogą doustną. Pan M. (przyp. 4) leczony był w oddziale intensywnej opieki medycznej, gdzie stosowano ogólnie przyjęte działania podtrzymujące funkcje życiowe bez „swoistego” leczenia ZZN. W pięciu przypadkach (1, 2, 3, 6 i 7) włączono leczenie uważane za swoiste dla ZZN. W przypadku 1 skojarzono bromokryptynę z amantadyną. W przypadku 2 podawano jedynie bromokryptynę, w przypadku 3 diazepam z bromokryptyną, a w przypadkach 6 i 7 tyl-

ko klonazepam. Wymienione leki podawano aż do czasu ustąpienia objawów klinicznych ZZN. W sumie nie dłużej niż 7 dni, chociaż w przypadku 3 po ustąpieniu objawów klinicznych ZZN podwyższony poziom CPK utrzymywał się dłużej – ponad 4 tygodnie. Jedynie w przypadku 7 klonazepam podawano po ustąpieniu ZZN jako lek łagodzący zaburzenia zachowania. W tablicy 2 ujęto czas, w jakim ustąpiły objawy ZZN u poszczególnych pacjentów.

Za celowe uznano wznowienie leczenia neuroleptykiem w sześciu przypadkach, poza 7. Powodem były utrzymujące się objawy psychotyczne (przyp. 1, 2 i 3) lub zaburzenia zachowania. Ilustruje to tabl. 4.

Tablica 4. Wznowienie leczenia lekiem neuroleptycznym

Pacjent	Lek	Dawka w mg			Czas od ustąpienia ZZN
		początkowa	maksymalna	podtrzymująca	
1/B	klozapina	12,5	400	200	3 tygodnie
2/C	risperidon	0,5	3	-	2 tygodnie
	sulpiryd	50	400	200	
3/L	tioridazyna	25	75	-	2 tygodnie
4/M	chlorprotiksen	15	45	-	2 tygodnie
	haloperidol	0,5	1,5	1,5	
5/M	chlorprotiksen	15	60	60	2 miesiące
6/S	tioridazyna	25	100	-	2 tygodnie
	risperidon	0,5	2	0,5	
7/Ż	-	-	-	-	-

W przypadku 1 był to ten sam lek, który wywołał ZZN (klozapina). U tej pacjentki i w przypadku 5 nie zmieniono leku, który pierwotnie wybrano do ponownej kuracji. W pozostałych przypadkach objawy uboczne spowodowały zmianę neuroleptyku. W przypadku 2 risperidon wywołał objawy pozapiramidowe. W przypadkach 3 i 6 powodem zaniechania podawania tioridazyny były epizody spadku ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku 3 zrezygnowano z dalszego leczenia neuroleptykiem, gdyż objawy psychotyczne ustąpiły. Ponowne leczenie neuroleptykiem rozpoczęto nie wcześniej niż w dwa tygodnie od ustąpienia ZZN. W żadnym przypadku nie doszło do jego nawrotu.

KOMENTARZ

Wskaźnik 2,36% pacjentów (3,29% mężczyzn i 1,95% kobiet), u których rozpoznano ZZN przewyższa nieco przeciętne wskaźniki rozpowszechnienia tego zespołu podawane w piśmiennictwie. W odniesieniu do mężczyzn przewyższa je wyraźnie. Nie odpowiada to stwierdzeniom, że zespół ten występuje częściej u osób, zwłaszcza mężczyzn, młodszych wiekiem [11, 21, 25], a u pacjentów w wieku podeszłym jest rzadki [33]. Chociaż potwierdzone zostały spostrzeżenia, że częściej pojawia się on u mężczyzn. Przypadki 5 i 7 potraktowaliśmy jako

psychogeriatryczne ze względu na rozpoznanie i rodzaj wymaganej opieki. Przedstawione przypadki mieściły się w kryteriach diagnostycznych przyjętych dla ZZN. W pięciu przypadkach wywołały go leki klasyczne, w dwóch atypowe. Czynniki ryzyka dla ZZN występowały u wszystkich pacjentów. Były to objawy niewydolności krążenia, zapalenie płuc, nadczynność tarczycy, zaburzenia wodno-elektrolitowe, domięśniowe podawanie neuroleptyku, pobudzenie, objawy katatoniczne. Cztero pacjentów zostało przyjętych do szpitala z objawami ośpienia. U pozostałych także występowały wykładniki uszkodzenia o.u.n., w badaniu tomograficznym, zapisie EEG, przesiewowych testach oceniających funkcje poznawcze. Trudno jednak uznać występowanie tych czynników, u opisanych pacjentów, za zjawiska szczególne. Większość z nich często spotyka się u pacjentów psychogeriatrycznych [19, 34]. We wszystkich przypadkach objawy ZZN rozwinęły się w sposób typowy, a więc bardzo szybko. Pełny rozwój zespołu następował w ciągu doby. Rozpoznanie ZZN było uzasadnione we wszystkich przypadkach. Pacjenci ci spełniali kryteria diagnostyczne ZZN przyjęte przez klasyfikację DSM-IV i Levensona. W przypadku 6 spełnione były również bardziej rygorystyczne kryteria opracowane przez Caroffa i wsp. Najbardziej wątpliwe było rozpozna-

nie ZZN w przypadku 2. Nie spełniał on w pełni objawów wymaganych dla rozpoznania tego zespołu przez przedstawione grupy kryteriów diagnostycznych. Być może bardziej zasadne byłoby więc stwierdzenie zagrażającego ZZN [14]. We wszystkich przypadkach wdrożono postępowanie zalecane w leczeniu ZZN. Najistotniejsze było niezwłoczne zaniechanie podawania neuroleptyku. W pięciu przypadkach wprowadzono leczenie uważane niekiedy za swoiste dla ZZN. Zastosowano leki będące agonistami dopaminy, bromokryptynę i amantadynę, oraz leki benzodiazepinowe. Stosowano je pojedynczo lub w terapii skojarzonej. W żadnym przypadku nie zastosowano dantrolenu. Nie było do tego szczególnych wskazań – przede wszystkim skrajnie wysokiej hipertermii [7]. Leczenie EW zastosowane w przypadku 5, poza terapią ZZN, było ono także próbą leczenia zaburzeń zachowania opornych na wcześniejsze leczenie farmakologiczne. O przejściowym pobycie pacjenta omawianego jako przypadek 4, w oddziale intensywnej opieki medycznej i podjętym tam leczeniu, wspomniano wcześniej. Objawy ZZN ustępowały u naszych pacjentów także w sposób typowy. Poprawa następowała już w ciągu pierwszej doby po odstawieniu leku neuroleptycznego. Przede wszystkim normalizowała się temperatura ciała. Najpóźniej w ciągu miesiąca ustępowała sztywność mięśniowa i wracały do normy wyniki badań laboratoryjnych. Ponowne leczenie neuroleptykiem włączono u pięciorga pacjentów, zachowując co najmniej dwutygodniowy odstęp po ustąpieniu ostrych objawów ZZN. Były to zarówno neuroleptyki klasyczne jak i atypowe. W przypadku 1 był to ten sam lek, który wywołał ZZN (klozapina). Było to uzasadnione długim wywiadem chorobowym, mniejszą skutecznością stosowanych wcześniej neuroleptyków i dobrą reakcją objawów psychotycznych na ten lek. W żadnym przypadku nie było nawrotu ZZN, chociaż inne objawy uboczne spowodowały zmianę

leku lub rezygnację z podawania neuroleptyku. Korekt takich dokonano w czterech przypadkach. Ponowne leczenie neuroleptykiem rozpoczynano od możliwie niskich dawek i w żadnym przypadku nie przekroczono dawek średnich. Warto zwrócić uwagę, że w przypadkach 2 i 6 ponowne leczenie rozpoczęto od tioridazyny. Bywa ona traktowana jako lek, który można podawać pacjentom po przebyciu ZZN [21]. Wskazuje się jednak również na problemy wynikające z jej stosowania. Poza możliwością wystąpienia objawów niepożądanych ze strony serca [25], u starszych wiekiem pacjentów istotne są spadki ciśnienia tętniczego krwi [19, 34]. Tak było w przypadku naszych pacjentów. Niewielka liczba opisanych przez nas przypadków nie pozwala na uogólnienia dotyczące rodzaju zaburzeń psychicznych i leków neuroleptycznych, oraz czynników predysponujących z jakimi wiąże się ryzyko wystąpienia ZZN u pacjentów psychogeriatrycznych. Możemy jednak stwierdzić, że zespół ten może występować u takich pacjentów częściej niż wynikałoby to ze wskaźników podawanych w piśmiennictwie dotyczącym ZZN. Wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie ma istotne znaczenie dla pomyślnego rokowania u pacjentów, których stan somatyczny jest gorszy niż u młodszych osób. Możliwe jest też bezpieczne wznowienie leczenia neuroleptykami u starszych wiekiem chorych, którzy przebyli ZZN.

Kryteria diagnostyczne ZZN przyjęte przez klasyfikację DSM-IV (lub proponowane przez Levensona) wydają się odpowiedniejsze dla pacjentów psychogeriatrycznych. Pozwalają na szybsze postawienie rozpoznania tego zespołu, w porównaniu z bardziej rygorystycznymi kryteriami Carroffa i wsp. Zwłaszcza, że łączne występowanie chorób somatycznych i ZZN może utrudnić leczenie tego zespołu [10]. Uważamy także, iż dla bezpieczeństwa pacjentów psychogeriatrycznych za wartość graniczną CPK należy przyjąć poziom 250 jμl/l.

Odnośząc go oczywiście do objawów klinicznych sugerujących rozwijanie się ZZN.

PIŚMIENNICTWO

- Adityanjee. The myth of elevated serum creatine phosphokinase level and neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 706-7.
- Ayd FJ. *Lexicon of psychiatry, neurology and the neurosciences*. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo: Williams & Wilkins, A Waverly Company; 1995.
- Burkhard PR, Vingerhoets FJG, Alberque C, Landis T. Olanzapine - induced neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 101-2.
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North America* 1993; 77, 1: 185-202.
- Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30, 5: 314-21.
- Caroff SN, Mann SC, Keck PE, Francis A. Residual catatonic state following neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20, 2: 257-9.
- Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Neuroleptic malignant syndrome. *Adverse Drug Reaction Bull* 2001; 209: 799-802.
- Caroff SN, Mann SC, Gliatto MF, Sullivan KA, Campbell EC. Psychiatric manifestations of acute viral encephalitis. *Psychiatric Annals* 2001; 31, 3: 193-204.
- Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment od neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30, 5: 325-31.
- De Boer C, Gaete HP. Neuroleptic malignant syndrome and diabetic keto - acidosis. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 856-8.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Fricchione G, Mann SC, Caroff SN. Catatonia, lethal catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30, 5: 347-55.
- Gheorghiu S, Knobler HY, Drumer D. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome with olanzapine treatment. *Am J Psychiatry* 1999; 156, 11: 1836.
- Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1113-6.
- Hegeman Richard I. Acute, drug - induced, live - threading neurological syndromes. *The Neurologist* 1998; 4: 196-210.
- Hermesh H, Aizenberg D, Weizman D, Lapidot M, Mayor C, Munitz H. Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in - patients. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 254-7.
- Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-45.
- Margolese HC, Chouinard G. Olanzapine - induced neuroleptic malignant syndrome with mental retardation. *Am J Psychiatry* 1999; 156, 7: 1115-6.
- Masand PS. Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (supl 8): 43-9.
- Nyfort-Hansen K, Alderman CP. Possible neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine. *Ann Pharmacotherapy* 2000; 34: 667.
- Pużyński S, red. *Leksykon psychiatrii*. Warszawa: PZWL; 1993.
- Rakus A, Krocak M. Złośliwy zespół neuroleptyczny - opis przypadku. *Przegląd Lekarski* 2001; 58, 4: 367-70.
- Ruzikowska A. Zespół katatoniczny i złośliwy zespół neuroleptyczny. *Psychiatr Pol* 1999; 33, 3: 415-25.
- Rzewuska M. Leczenie farmakologiczne zespołu Tourette'a. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2000; 4: 374-86.
- Rzewuska M. Leki przeciwpsychotyczne, wskazania, przeciwwskazania, interakcje, przesłanki ułatwiające wybór leku. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 1: 3-56.
- Rzewuska M. Działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 3: 233-48.

27. Silva RR, Munoz DM, Alpert M, Perlmutter IR, Diaz J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38, 2: 187-94.
28. Spivak B, Maline DI, Kozyrev VN, Mester R, Neduva SA, Ravilov RS, Weizman A. Frequency of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital in Moscow. *Eur Psychiatry* 2000; 15, 5: 330-3.
29. Terlikowska M, Nasierowski T. Diagnostyka i leczenie zespołów katatonicznych. *Post Psychiatr Neurol* 1998; 7, 2: 199-213.
30. The ECT Handbook. The second report of the Royal College of Psychiatrists Special Committee on ECT. Freeman CP, red. Council Report CR 39. London: Royal College of Psychiatrists; 1995.
31. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases, *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33, 5: 650-9.
32. Weller M, Kornhuber J. Clozapine rechallenge after an episode of „neuroleptic malignant syndrome”. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 855-6.
33. Webster P, Wijeratne C. Risperidone - induced neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1994; 344: 1228-9.
34. Zayas EM, Grossberg GT. The treatment of psychosis in late life. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (supl 1): 5-10.

Adres: Dr Stefan Krzywiński, 66-212 Cibórz 36/2, woj. lubuskie