

Anna Mosiołek^{1,2}, Dariusz Galanty²

¹Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza w Pruszkowie

Wszystko co powinniśmy wiedzieć o złośliwym zespole neuroleptycznym

All we need to know about neuroleptic malignant syndrome

Abstract

One of the rarest but unfortunately undoubtedly the most dangerous complications in pharmacotherapy treatment of mental disorders is neuroleptic malignant syndrome (NMS). Most often it arises as a result of the use of antipsychotics, but there are also cases, described in the literature, of NMS which starts as a result of usage antidepressants such as mianserin, amoxapine, or fluoxetine. Neuroleptic malignant syndrome has also been found in patients diagnosed with Parkinson's disease and parkinsonism, after abrupt discontinuation of usage of L-dopa and drugs that are dopamine receptor agonists (cabergoline, bromocriptine, pergolide, ropinirole, pramipexole, and amantadine). Symptoms that may suggest the occurrence of neuroleptic malignant syndrome are low muscle tone, fluctuations in blood pressure, tachycardia, arrhythmias, increased or very high body temperature, sweating, confusion, dysarthria, or urinary retention, psychomotor agitation, tremors, drooling, or shortness of breath.

Psychiatry 2017; 14, 1: 28–34

Key words: neuroleptic malignant syndrome, neuroleptics, treatment

Wstęp

Wydawałoby się, że w dobie nowoczesnej farmakoterapii można zapomnieć o takich powikłaniach leczenia, jak złośliwy zespół neuroleptyczny. Praktyka kliniczna pokazuje jednak, że wiedza na temat objawów tego potencjalnie śmiertelnego objawu niepożądanego oraz jego leczenia jest niezbędna. Szczęśliwie zazwyczaj obserwuje się jego łagodną „poronną” postać. Zdarza się jednak, że objawy narastają tak szybko, że brak natychmiastowej interwencji może zagrażać życiu chorego. Najczęściej występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego kojarzymy ze stosowaniem klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Należy jednak pamiętać, że w piśmiennictwie opisuje się przypadki wystąpienia zespołu także po neuroleptykach atypowych, w tym po kłozapinie, metoklopramidzie, prochlorperazynie (lekach przeciwwymiotnych), karbamazepinie, fluoksetynie

i wenlafaksynie. Oznacza to zatem, że zespół ten może wystąpić również u pacjentów leczonych na oddziałach wewnętrznych, gastrologicznych, neurologicznych, opieki paliatywnej i innych.

Definicja, etiologia, kryteria rozpoznawania

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS, *neuroleptic malignant syndrome*), kodowany w ICD-10 jako G21.0, to zagrażające życiu powikłanie występujące najczęściej podczas terapii neuroleptykami i wymagające szybkiego podjęcia intensywnego leczenia. Zwykle objawami tego zespołu są: sztywność mięśniowa, gorączka, dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego i zmiany stanu psychicznego pacjenta. Śmiertelność NMS najczęściej wynika z powikłań ogólnoustrojowych i aktualnie ocenia się ją na około 10% (5–30%) [1–5]. Pół wieku temu wskaźnik śmiertelności wynosił ponad 70%. Tak znaczny spadek powikłań wiąże się prawdopodobnie ze wzrostem wiedzy na temat NMS, wcześniejszym rozpoznawaniem i efektywniejszym leczeniem. Rozpoznanie NMS, przed wprowadzeniem neuroleptyków II generacji, szacowano na 3%. W ostatnich 10

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Mosiołek
Klinika Psychiatryczna WNoZ WUM
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia
im. prof. Jana Mazurkiewicza
ul. Partyzantów 2/4, 05–802 Pruszków
tel.: 22 758 63 71, faks: 22 758 75 70
e-mail: manitka@tlen.pl

latach zbadano, że zespół ten pojawia się u niespełna 0,01–0,02% pacjentów leczonych neuroleptykami. Fakt ten prawdopodobnie wynika z wprowadzenia do leczenia leków przeciwpsychotycznych II generacji, mających niższy potencjał wywołania NMS, oraz wyższej wiedzy na temat tego zespołu wśród lekarzy. Zwykle NMS występuje u dorosłych, najczęściej między 20. a 50. rż. Opisywano jednak także przypadki pojawienia się tego zespołu u niemowląt, dzieci i ludzi starszych. Obserwuje się dwa razy częstsze występowanie NMS u mężczyzn niż u kobiet [2, 3, 6–8].

Najbardziej znanymi kryteriami rozpoznawania NMS są te zawarte w DSM IV-TR; na ich podstawie można rozpoznać ów zespół, wówczas gdy u pacjenta występują następujące objawy: sztywność mięśniowa i gorączka towarzyszące leczeniu neuroleptykami oraz dwa objawy z poniższych: poty, dysfagia, drżenie, zaburzenia zwieraczy, zaburzenia świadomości, mutyzm, tachykardia, podwyższone lub labilne ciśnienie tętnicze, leukocytoza oraz wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na uszkodzenie mięśni (np. podwyższone stężenia kinazy kreatynowej [CK]).

Innymi znanymi kryteriami rozpoznawania złośliwego zespołu neuroleptycznego są kryteria Levensona [3, 9], kryteria Caroffa i Manna [3] oraz zaproponowane w 2011 roku przez Guerrera, Stanleya, Caroffa, Manna, Levensona i innych kryteria będące konsensusem dotychczasowych:

- 1) terapia lekiem dopaminolitycznym lub odstawienie leku dopamino-mimetycznego w ciągu ostatnich 3 dób,
- 2) hipertermia — tj. temperatura powyżej 38°C (100,4°F),
- 3) sztywność mięśniowa,
- 4) zmiana stanu psychicznego pacjenta (ilościowe lub jakościowe zaburzenia świadomości),
- 5) podwyższenie stężenia kinazy kreatynowej w osoczu — co najmniej 4-krotnie w stosunku do normalnej wartości,
- 6) labilność autonomicznego układu nerwowego objawiająca się co najmniej dwoma objawami jak podwyższone ciśnienie tętnicze, fluktuacje ciśnienia tętniczego, wzmożona potliwość, nietrzymanie moczu,
- 7) podwyższona aktywność metaboliczna organizmu pacjenta objawiająca się tachykardią oraz *tachyponoe*,
- 8) wykluczenie innych przyczyn [6].

Niewątpliwie objawami, które powinny wzmocnić czujność, są: wzmożone napięcie mięśniowe, wahanie ciśnienia tętniczego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, podwyższona lub bardzo wysoka temperatura ciała, nadmierne pocenie się chorego, zaburzenia świadomości, dyzartria lub zatrzymanie moczu, pobudzenie psychoruchowe, drżenie, ślinotok czy duszność.

Czynniki ryzyka wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego

Złośliwy zespół neuroleptyczny rozpoznaje się najczęściej u pacjentów leczonych tak zwanymi „silnymi” klasycznymi neuroleptykami (haloperidol, nie stosowana już flufenazyna) [1, 2, 8, 9], ale może go wywołać każdy neuroleptyk, a nawet każdy lek mający właściwości antagonisty receptorów dopaminowych. Należą do nich: amoksapina (lek przeciwdepresyjny), rezerpina oraz stosowane powszechnie prometazyna, tietylperazyna, metoklopramid (leki przeciwwymiotne). Nie stwierdzono, by występowanie NMS zależało od wielkości dawek przyjmowanych dopaminolityków. Zespół ten może się pojawić nawet po pojedynczej dawce neuroleptyku. Duże dawki neuroleptyków, stosowanie postaci o przedłużonym działaniu i parenteralnych oraz szybkie zwiększanie dawki leków mogą jednak stanowić istotne klinicznie czynniki ryzyka [1–3, 9]. Złośliwy zespół neuroleptyczny stwierdzano także u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona i parkinsonizmu, po nagłym odstawieniu L-dopy i leków będących agonistami receptorów dopaminowych (kabergoliny, bromokryptyny, pergolidu, ropinirolu, pramipeksolu i amantadyny) [6, 9, 10]. Łagodne objawy NMS lub nasilenie objawów parkinsonizmu może wywołać także nagłe zmniejszenie dawki tych leków. Pozostałe, niespecyficzne czynniki ryzyka można podzielić na farmakologiczne — związane z przyjmowaniem różnych leków nienależących do grupy neuroleptyków i leków przeciwparkinsonowskich, oraz na czynniki wynikające z ogólnego stanu pacjenta. Do leków mogących wywołać NMS w leczeniu skojarzonym z neuroleptykami należą: sole litu, karbamazepina, fenytoina, tetrabenazyna, mianseryna oraz fluoksetyna [1–3, 6, 10]. Istnieją doniesienia o samodzielnym wywołaniu przez mianserynę i fluoksetynę zespołów podobnych do NMS, ale nie jest do końca pewne, czy nie są to odmiany zespołu serotoninowego [6, 10].

Do czynników ogólnoustrojowych zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia NMS należą [1–3]:

- wcześniejsze epizody NMS lub złośliwej hipertermii,
- wzrost temperatury ciała i wszystkie czynniki, które mogą do tego wzrostu prowadzić, na przykład infekcje, odwodnienie, gorące i wilgotne środowisko, pobudzenie psychoruchowe,
- odwodnienie,
- wyniszczenie,
- długotrwałe unieruchomienie,
- choroby ośrodkowego układu nerwowego: neurologiczne (zmiany organiczne i inne), zaburzenia psychiczne (psychozy, majaczenie, otępienie, upośledzenie umysłowe),
- uzależnienie od alkoholu i substancji psychoaktywnych,

- nadczynność tarczycy,
- towarzyszące choroby somatyczne,
- niskie stężenie żelaza w surowicy krwi [1–3].

Dokładny patomechanizm powstawania i rozwoju NMS jest nieznany. Istniejące teorie w ograniczony sposób tłumaczą jego obraz kliniczny.

Najpopularniejszą koncepcją powstawania NMS jest hipoteza blokady układu dopaminergicznego wywołana przez leki neuroleptyczne. Blokada receptorów D2 miałyby powodować niedoczynność funkcji podwzgórza i zwojów nerwowych, co prowadziłoby do utrudnionego oddawania ciepła i hipertermii także w wyniku sztywności mięśniowej zależnej od zahamowania przewodzenia w układzie nigrostriatalnym. Na poparcie tej hipotezy przytaczane są następujące fakty:

- NMS może być wywoływane wszystkimi lekami dopaminolitycznymi bądź odstawieniem leków dopaminomimetycznych,
- ryzyko NMS koreluje z powinowactwem leku do receptorów dopaminergicznych,
- w terapii NMS najskuteczniejsze są leki z grupy agonistów receptorów dopaminergicznych,
- pierwotne uszkodzenie układu dopaminergicznego zwiększa ryzyko NMS,
- wykryto znamienne większą częstość charakterystycznych alleli genu kodującego receptor D2 u osób ze zdiagnozowanym NMS [3].

Poza wyżej wymienioną koncepcją zwraca się uwagę na rolę dysfunkcji i dysregulacji układu sympatycznego, rolę stresu psychologicznego w wywoływaniu NMS [3]. Istnieje koncepcja wywoływania NMS związana z pierwotnym uszkodzeniem komórek mięśni szkieletowych przez neuroleptyki.

Klinika złośliwego zespołu neuroleptycznego

Objawy NMS pojawiają się od doby do kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. U około 16% pacjentów występują już w ciągu pierwszej doby po podaniu neuroleptyków, u 66% w ciągu pierwszego tygodnia, natomiast u większości pozostałych pacjentów w ciągu miesiąca od zastosowania leczenia przeciwpsychotycznego. W przypadkach wieloletniego leczenia neuroleptykami, objawy NMS mogą pojawić się zwykle po nagłym zwiększeniu dawki leków [3, 8]. Typowymi objawami NMS jest sztywność mięśniowa typu „rury ołowianej”, która dotyczy wszystkich grup mięśni i może osiągnąć znaczny stopień. Często, jednocześnie występujące z silnym napięciem mięśni, drżenie może dawać objaw „koła zębatego”. W niektórych przypadkach sztywność mięśniowa może być tak duża, że upośledza ruchomość klatki piersiowej i powoduje niewydolność oddechową pacjenta wymagającą mechanicznej wen-

tylacji. Poza tym, rzadziej, obserwowane są następujące objawy: opistotonus, szczękościsk i inne dyskinezy, dystonie, ruchy płasawicze, oczopląs, dyzartria, dysfagia oraz ślinotok [1–3, 9]. W przebiegu NMS po leczeniu klozapiną rzadziej występują sztywność mięśniowa i drżenie, co może powodować trudności diagnostyczne [3]. Kolejne objawy NMS to: hipertermia — typowo jest wyższa niż 38°C, a często przekracza 40°C, zaburzenia autonomicznego układu nerwowego — objawiające się najczęściej tachykardią, wahaniami ciśnienia tętniczego i *tachypnoe*. Poza tym mogą wystąpić inne zaburzenia rytmu serca niż tachykardia, nadmierna potliwość i dysfunkcja pęcherza [1–3, 9]. Pojawia się zmiana stanu psychicznego pacjenta przejawiająca się zwykle zaburzeniami świadomości z pobudzeniem ruchowym, często też występuje mutyzm i cechy katatonii [1–3, 9, 11]. W 1994 roku Velamoor i wsp. [11] opublikowali wyniki metaanalizy 340 klinicznych doniesień o NMS, z których wynika, że w 82,3% przypadków pierwszymi pojawiającymi się symptomami zespołu były zmiany w stanie psychicznym pacjenta lub wzrost napięcia mięśniowego, a w 70,5% przypadków kolejność pojawiania się charakterystycznych objawów zespołu układała się w ciąg — zmiana stanu psychicznego, sztywność mięśniowa, hipertermia, zaburzenia autonomiczne. Kliniczne zastosowania wyników tego badania oraz jego metodologia są dyskusyjne [1–3, 8, 9, 11]. Obraz kliniczny NMS bywa rozmaity i z różną intensywnością występują jego poszczególne objawy. Opiswane były postacie poronne, łagodne i inne nietypowe, zwykle pojawiające się podczas leczenia klozapiną i innymi „atypowymi” neuroleptykami [2, 3]. W części przypadków opisywano przebieg samoograniczający się, zwykle po szybkim przerwaniu leczenia neuroleptykami. W takich przypadkach, u większości pacjentów, objawy mijają w ciągu tygodnia. U prawie wszystkich wyzdrowienie następuje w ciągu jednego miesiąca. Wydłużenie czasu trwania objawów NMS jest obserwowane, gdy chory otrzymywał neuroleptyki w postaci depot [1–3]. Niestety, w przebiegu NMS może dochodzić do wielu ciężkich powikłań ogólnoustrojowych oraz zgonu pacjenta i wtedy mówi się o przebiegu złośliwym.

Złośliwy zespół neuroleptyczny może być powikłany:

- odwodnieniem,
- zaburzeniami elektrolitowymi,
- ostrą niewydolnością nerek związaną z rhabdomyolizą,
- zaburzeniami rytmu serca związanymi między innymi z zaburzeniami elektrolitowymi i autonomicznymi,
- zatrzymaniem rytmu serca,
- zawałem serca,
- niewydolnością oddechową związaną z usztywnieniem mięśni klatki piersiowej; konsekwencją mogą być zachyłstowe zapalenie płuc i zatorowość płucna,

- zaburzeniami zatorowo-zakrzepowymi (zakrzepicą żył głębokich, zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zatorowością płucną),
- niewydolnością wątroby,
- posocznicą,
- napadami drgawkowymi [1, 2].

Pacjenci, u których stwierdzono tego typu powikłania, powinni być leczeni na oddziałach intensywnej opieki medycznej bądź internistycznych, neurologicznych lub chirurgicznych.

Diagnostyka i różnicowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego

Dotychczas nie znaleziono takich odchyłeń w badaniach dodatkowych, które występowałyby wyłącznie w przebiegu NMS. Zlecane badania mają zwykle znaczenie dla różnicowania, wykrywania powikłań, a niektóre, jak na przykład stężenie CK w osoczu czy miogloburii są używane do monitorowania dynamiki NMS. Wśród odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych stwierdza się przede wszystkim wysokie osoczowe stężenie fosfokinazy kreatyninowej (CK, CPK), typowo powyżej 1000 j.m./l, dochodzący nawet do 20 000 j.m./l i powyżej [1–3, 5, 9]. Niewielki wzrost stężenia CK występuje często u pacjentów leczonych psychiatrycznie w związku z iniekcjami domięśniowymi, unieruchomieniem lub bez wyraźnego powodu i nie jest charakterystyczny dla NMS. Zwykle jednak stężenie CK normalizuje się po przebytych epizodach NMS. Kolejne odchylenia w badaniach laboratoryjnych: tomiogloburii, która pojawia się na skutek rhabdomyolizy, podwyższone stężenia transaminaz, dehydrogenazy mleczanowej, aldolazy, fosfatazy alkalicznej. Dodatkowo często obserwuje się kwasicy metaboliczną i hipoksję, niskie stężenie żelaza w osoczu oraz leukocytozę zwykle 30 000/uł i więcej, często z przesunięciem w lewo [3, 9].

Pacjentowi, u którego podejrzewa się NMS, należy ze względu na możliwość wystąpienia powikłań i różnicowanie wykonać następujące badania dodatkowe:

- oznaczenie stężenia we krwi CK, kreatyniny, mocznika, elektrolitów w tym wapnia i magnezu, transaminaz, gazometrii, ewentualnie wskaźników zawału serca — troponin i sercowej kinazy kreatyninowej;
- morfologię krwi i koagulogram;
- w razie potrzeby badanie toksykologiczne;
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego;
- badanie ogólne moczu;
- badanie MRI (*magnetic resonance imaging*) lub CT (*computer tomography*) mózgu, ewentualnie EEG (*electroencephalography*);
- w razie potrzeby posiewy z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego itp.

U 95% pacjentów z NMS nie stwierdza się zmian w MRI, CT i płynie mózgowo-rdzeniowym. W zapisie EEG może wystąpić niespecyficzne zwolnienie i spłaszczenie rytmu podstawowego [1, 3, 9].

W przypadku podejrzenia NMS należy różnicować go z wieloma zaburzeniami, takimi jak:

- zatrucia lekami, substancjami psychoaktywnymi i innymi:
 - a) hipertermia złośliwa — mogąca wystąpić bezpośrednio lub wkrótce po podaniu halogenowych anestetyków wziewnych lub sukcynylocholino (np. podczas zabiegu elektrowstrząsami) — i ten wywiad jest jedynym wskaźnikiem różnicującym od NMS; leczenie: dantrolen *i.v.* 6 mg/kg mc., śmiertelność w hipertermii złośliwej wynosi 50%;
 - b) zespół serotoninowy — powstający w wyniku interakcji z lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwastmatycznymi, lekami wydawanymi bez recepty (dziurawiec, przeciwprzebiegniowe, przeciwkaszlowe), przeciwbólowymi (tramadol, nefopam, fentanyl, petydyna, pentazocyna), przeciwmigrenowymi, przeciwwymiotnymi (metoklopramid, prometazyna, ondansetron itp.), „dopalaczami” oraz narkotykami (kokaina, pochodne amfetaminy, LSD-25 itp.) — od niepowikłanego NMS różni się ostrym początkiem, występowaniem nudności i wymiotów, niewielkimi wzrostami CK, występowaniem wygórowanych odruchów w badaniu neurologicznym, miokloniami, brakiem nietrzymania moczu;
 - c) zespół cholinolityczny — wywołowany przez wiele leków psychotropowych, przeciwparkinsonowskich, przeciwwymiotnych, urologicznych, przeciwastmatycznych, wydawanych bez recepty (przeciwprzebiegniowe, rozkurczowe, uspokajające) i innych — od niepowikłanego NMS różni się wysuszeniem śluzówek, zatrzymaniem moczu, majaczeniem, brakiem dużego wzrostu CK;
 - d) ostre i przewlekłe zatrucie tlenkiem węgla — podwyższone stężenie karboksyhemoglobiny we krwi i wywiad narażenia na absorpcję dwutlenku węgla;
 - e) zatrucie salicylanami (zespół Reye’a);
 - f) zatrucie litem — w odróżnieniu od NMS dominiują: drżenia całego ciała, sedacja, nudności, wymioty, zamazana mowa, nieostrość widzenia, wzmożenie odruchów głębokich, zaburzenia świadomości do śpiączki włącznie, napady drgawkowe;

- g) zatrucie kwasem walproinowym, karbamazepiną lub lamotryginą — dające dość podobne objawy jak przy zatruciu litem;
- h) zatrucie alkoholem;
- inne choroby psychiczne:
 - a) ostra śmiertelna katatonia — różnicowanie z NMS zostało nazwane „dylematem katatonicznym”, gdyż objawy tych zaburzeń są praktycznie identyczne i ostrą katatonię z całą pewnością rozpoznać można jedynie wtedy, gdy pacjent nie przyjmował neuroleptyków; na szczęście zalecenia co do postępowania leczniczego w obu schorzeniach w znacznej mierze pokrywają się — w ostrej katatonii zalecane jest odstawienie neuroleptyków, leczenie benzodiazepinami (diazepam, lorazepam, klonazepam), zolpidemem, dantrolenem i elektrowstrząsami w przypadku nieskuteczności powyższych metod;
 - b) zespoły odstawienne po alkoholu lub benzodiazepinach;
 - c) zespoły majaczeniowe;
 - d) zaburzenia afektywne;
- zaburzenia neurologiczne:
 - a) udar cieplny;
 - b) napad padaczkowy;
 - c) zapalenie opon mózgowych i mózgu — należy o to podejrzewać osoby w stanach zmniejszonej odporności (choroby nerek, cukrzyca, immunosupresja itp.), w trakcie infekcji w obrębie głowy, szyi lub zlokalizowanej blisko ośrodkowego układu nerwowego (np. zapalenie kręgow, ropień skóry, zapalenie uszu, zatok itp.), po urazie głowy lub zabiegu chirurgicznym w tej okolicy; w wirusowym zapaleniu opon i mózgu oraz u ludzi starszych i małych dzieci mogą nie występować objawy oponowe lub być słabo wyrażone; w zakażeniu opryszczkowym mózgu charakterystyczne są: nagła zmiana zachowania pacjenta, zaburzenia pamięci, ogniskowe objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i charakterystyczne krwotoczno-zapalne zmiany w badaniach obrazowych mózgu po 48 godz.; powikłaniami zapaleń opon i mózgu są obrzęk mózgu, niewydolność oddechowa i krążeniowa, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, posocznica;
 - d) ropień mózgu — dający podobne objawy jak guz mózgu, często napady drgawkowe, niecharakterystyczne zmiany w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego;
 - e) udar mózgu;
 - f) guz mózgu;

- g) ostre wodogłowie;
- h) ostra dystonia;
- i) urazy ośrodkowego układu nerwowego;
- j) ostra porfiria;
- k) inne;
- infekcje:
 - a) posocznica;
 - b) zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu; ropień mózgu;
 - c) tężec;
- choroby układu endokrynnego:
 - a) tyreotoksykoza;
 - b) guz chromochłonny.

Jak widać z powyższego zestawienia, niewyczerpującego wszystkich możliwości, różnicowanie nie jest łatwe. Dodatkowo sprawę komplikuje możliwość współistnienia u pacjenta różnych zaburzeń, stosowania jednoczesnego wielu leków, nadużywania substancji psychoaktywnych, wpływu procedur medycznych (np. unieruchomienia, iniekcji) czy trudności z jednoznaczną interpretacją wyników badań laboratoryjnych w takich stanach.

Leczenie

Ciągle jeszcze nie uzgodniono specyficznego leczenia niepowikłanego NMS. Powodem są trudności porównania różnych terapii ze względu na rzadkość zaburzenia, różnorodność jego przebiegu, trudności z przewidzeniem wystąpienia zespołu i jego progresji. Brakuje przede wszystkim badań randomizowanych. Ostatnie i najbardziej znane algorytmy leczenia NMS pochodzą z 2007 roku i opierają się na metaanalizie skuteczności stosowanych terapii [1, 2, 8, 9]. Przede wszystkim zwraca się tam uwagę na jak najszybsze rozpoznanie NMS i odstawienie wywołującego go czynnika oraz odpowiednie leczenie objawowe, pielęgnację chorego zapobiegającą powikłaniom ogólnoustrojowym. Leczenie może być prowadzone na oddziale psychiatrycznym lub — w przypadku nasilonych objawów i wystąpienia powikłań — na oddziałach intensywnej opieki.

Algorytm postępowania w zależności od nasilenia objawów NMS:

- A.** Wczesne objawy o miernym nasileniu — tj. występują katatonia po lekach przeciwpsychotycznych i/lub stan podgorączkowy — zmniejszenie bądź odstawienie neuroleptyku, monitorowanie stanu chorego, ewentualnie lorazepam 1–2 mg *i.m.* lub *i.v.*, można powtórzyć po 6–8 godzinach.
- B.** Umiarkowanie nasilony NMS — tj. występują sztywność mięśniowa, zaburzenia świadomości, temperatura 38–40°C, tętno 100–120/min — jak

w pkt. A oraz zewnętrzne chłodzenie ciała (okłady) ewentualnie leki przeciwgorączkowe (uwaga na możliwe uszkodzenie wątroby!), nawadnianie doustne lub *i.v.*, kontrola równowagi elektrolitowej, kwasowo-zasadowej i wydolności nerek (uwaga na zaburzenia połykania!), podawanie agonistów dopaminowych: amantadyny w dawce 200–400 mg/dobę, bromokryptyny w dawce 2,5–5 mg do 45 mg/dobę; oba leki należy podawać co najmniej w 2–3 dawkach w ciągu doby doustnie lub przez sondę żołądkową.

- C. Nasilony NMS — tj. występują wymienione objawy neurologiczne, temperatura > 40°C, tętno > 120/min i ewentualne powikłania ogólnoustrojowe — leczenie na oddziałach intensywnej opieki, w przypadku dłużej trwającego unieruchomienia chorego należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, leczenie jak w pkt. B), ewentualnie dodatkowo dantrolen *i.v.* w dawce 1–2,5 mg/kg, zwiększając jego dawkę o 1 mg/kg co 6 godz. do maksymalnej 10 mg/kg/dobę [12], potem stopniowo dawki się zmniejsza i przechodzi na postać doustną.
- D. W przypadku nieskuteczności kilkudniowego [1, 8] leczenia farmakologicznego, złośliwej katatonii bądź utrzymywania się uporczywych, rezydualnych objawów parkinsonizmu lub katatonicznych [1, 8, 9] — leczenie elektrowstrząsami w liczbie 6–10 zabiegów bilateralnych.

Rokowanie w przebiegu NMS jest tym lepsze, im wcześniejsza diagnoza i wcześniejsze odstawienie leków przeciwpsychotycznych. Ogromne znaczenie ma wyjściowy stan ogólny pacjenta. Późne rozpoznanie NMS zwiększa ryzyko wystąpienia wielu powikłań ogólnoustrojowych i trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

Jednym z ważniejszych elementów postępowania w NMS jest kompleksowa opieka, jaką należy zapewnić pacjentowi. Niezbędne jest umieszczenie chorego w łóżku dostępnym ze wszystkich stron oraz zabezpieczenie wklucia do żyły. Oprócz częstych pomiarów ciśnienia tętniczego, tętna, temperatury ciała, konieczna jest obserwacja oddechu, zapewnienie drożności dróg oddechowych, układanie pacjenta w pozycji bezpiecznej w celu poprawy wentylacji płuc. W razie duszności konieczne jest podanie tlenu. W przypadku wystąpienia u pacjenta pobudzenia ruchowego pacjenta należy go zabezpieczyć przed urazami i upadkami z łóżka. Pacjentowi z NMS należy w celu zapobiegania wysychaniu spojówek okresowo nakładać na powieki gaziki zwilżone fizjologicznym roztworem soli NaCl lub stosować u niego nawilżające krople do oczu.

Ponowne włączenie neuroleptyku

Ponowne włączenie neuroleptyku u chorych po przebytych NMS wiąże się z ryzykiem nawrotu tego zespołu w 30% przypadków. W związku z tym zaleca się co najmniej dwutygodniowy okres bez leczenia neuroleptykami, dokładną psychoedukację chorego i jego rodziny, ewentualne zastąpienie leków przeciwpsychotycznych zabiegami elektrowstrząsowymi. Przy ponownym włączaniu leczenia farmakologicznego preferowane są neuroleptyki atypowe, szczególnie klozapina, kwetiapina i aripiprazol [1], przeciwwskazane zaś neuroleptyki klasyczne i w formie depot. Dawkę włączanego leku należy zwiększać stopniowo, monitorując pojawianie się wczesnych objawów NMS — parkinsonizmu, podwyższonej temperatury i tętna, warto oznaczać leukocytozę i stężenie CK 1–2 razy w tygodniu. W przypadku najmniejszego podejrzenia nawrotu NMS należy lek odstawić bądź zmniejszyć jego dawkę [1, 3, 8, 9, 13].

Streszczenie

Jednym z rzadszych, ale niewątpliwie najniebezpieczniejszych powikłań farmakoterapii stosowanej w leczeniu zaburzeń psychicznych jest złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS). Pojawia się najczęściej wskutek stosowania leków przeciwpsychotycznych, w piśmiennictwie opisywane są jednak również przypadki powstania NMS po włączeniu leków przeciwdepresyjnych, takich jak mianseryna, amoksapina czy fluoksetyna. Złośliwy zespół neuroleptyczny stwierdzano także u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona i parkinsonizmu, po nagłym odstawieniu L-dopy i leków będących agonistami receptorów dopaminowych (kabergolina, bromokryptyny, pergolidu, ropinirolu, pramipeksolu i amantadyny). Objawy mogące sugerować wystąpienie NMS to: wzmożone napięcie mięśniowe, wahania ciśnienia tętniczego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, podwyższona lub bardzo wysoka temperatura ciała, nadmierne pocenie się chorego, zaburzenia świadomości, dyzartria lub zatrzymanie moczu, pobudzenie psychoruchowe, drżenie, ślinotok czy duszność.

Psychiatria 2017; 14, 1: 28–34

Słowa kluczowe: złośliwy zespół neuroleptyczny, neuroleptyki, leczenie

Piśmiennictwo:

1. Meder J, Jarema M, Adamska-Węgrzyn E, et al. Stany nagłe w psychiatrii. *Psychiatria Polska* 2007; XLI(6): 871–938.
2. Petit JR. *Psychiatria ratunkowa*. Urban & Partner, Wrocław 2007: 161–282.
3. Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T, Strzelecki D. Przewodnik psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania. *Via Medica*, Gdańsk 2010: 32–146.
4. Frontera JA. Stany zagrożenia życia w neurologii klinicznej. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 2011: 171–361.
5. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50(1): 18–25, indexed in Pubmed: [2562951](#).
6. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(9): 1222–1228, doi: [10.4088/JCP.10m06438](#), indexed in Pubmed: [21733489](#).
7. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH, Charakterystyki produktów leczniczych: Deprexolet, Lerivon, Miansec, Miansegen, Andepin, Bioxetin, Deprexetin, Fluoksetyna ANPHARM, Fluoksetin Polpharma, Seronil, Fluxemed. 2013, [leki.urpl.gov.pl/index.php](#).
8. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(6): 870–876, doi: [10.1176/ajp.2007.164.6.870](#), indexed in Pubmed: [17541044](#).
9. Bogucki A, Gajos A, Cybertowicz M. Stany nagłe w pozapiramidowych zaburzeniach ruchowych — diagnostyka i postępowanie. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2006; 2(4): 183–189.
10. Hauser SL, Josephson SA. Harrison. *Neurologia w medycynie klinicznej*. tom I. *Wydawnictwo Czelej*, Lublin 2012: 403, 413.
11. Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, et al. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1994; 182(3): 168–173, indexed in Pubmed: [7906709](#).
12. Chwałibogowska-Podlowska A, Podlewski JK. *Leki współczesnej terapii* wydanie XIX. *Medical Tribune Polska*, Warszawa 2009: 220–221.
13. Rana A, Morren JA. Neuroleptic malignant syndrome (NMS). *Neurological Emergencies in Clinical Practice*. Springer Verlag, London 2013: 109–111.