

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com</p>	
---	--	---

Malignant neuroleptic syndrome. Literature review

Živilė Zemeckaitė¹, Paulius Sėdžius¹, Silvija Bartašiūnaitė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Malignant neuroleptic syndrome (MNS) - is a rare, yet particularly life threatening idiosyncratic reaction of the organism to antipsychotic medication. Most of the time MNS occurs as a result of typical antipsychotic drugs blocking dopamine receptors. Since MNS is an acute and dangerous disorder, precise and timely diagnosis is of the utmost importance. All possible precautionary measures must be taken in order to minimize the negative impact MNS may have on the patient and the outcome mostly depends on choosing the proper course of treatment as soon as possible. This article encompasses the clinical peculiarities, diagnostic criteria, differential diagnostics and possible courses of treatment.

Keywords: malignant neuroleptic syndrome, antipsychotics, neuroleptics, dopamine antagonists.

Piktybinis neurolepsinis sindromas. Literatūros apžvalga

Živilė Zemeckaitė¹, Paulius Sėdžius¹, Silvija Bartašiūnaitė¹

¹Medicinos akademija, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Piktybinis neurolepsinis sindromas (PNS) - reta, tačiau itin gyvybei pavojinga idiosinkrazinė reakcija. Dažniausiai PNS išsivysto dėl dopaminerginių receptorių blokados, kurią gali sukelti tipinių antipsichotinių medikamentų vartojimas. Kadangi PNS yra grėsminga ir ūmi būklė, būtina anksti nustatyti šio sindromo rizikos veiksnius, įvertinti jo vystymosi galimybes bei užtikrinti ankstyvą diagnostiką ir gydymą. Įrodyta, kad nuo greito ir tikslaus PNS atpažinimo ir teisingai paskirto gydymo priklauso paciento galimybės pasveikti. Straipsnyje aptariami šios klinikinės būklės ypatumai, diagnostiniai kriterijai, diferencinė diagnostika ir gydymo metodai

Raktažodžiai: piktybinis neurolepsinis sindromas, antipsichotikai, neuroleptikai, dopamino antagonistai.

Santrumpos: PNS – piktybinis neurolepsinis sindromas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija, SS – serotonino sindromas, PH – piktybinė hipertermija

Ivadas

Dažniausiai PNS pasireiškia dėl staigaus neuroleptikų dozės padidėjimo. Tai ypač dažnai nutinka vartojant ilgalaikio poveikio neuroleptinius preparatus.

Apie pirmą PNS atvejį buvo paskelbta 1956 metais: šis sindromas pasireiškė pacientui, vartojančiam antipsichotiko ciklopromazino [1]. Minėtai klinikinei būklei pavadinimą suteikė prancūzų mokslininkas J. Delay, kuris 1968 metais savo tyrime aprašė pradėto vartoti naujo preparato - haloperidolio nepageidaujamą poveikį [2].

Bendras keturių pagrindinių simptomų - hipertermijos, raumenų rigidiškumo, psichinės būklės pokyčių ir autonominės nervų sistemos disfunkcijos vyravimas - yra PNS diagnostikos pagrindas. Tačiau šį sindromą atpažinti sunku, nes aprašyti simptomai yra būdingi ir kitoms klinikinėms būklėms [3].

Tarp pacientų, vartojančių antipsichotinių medikamentų, PNS paplitimas svyruoja nuo 0,02 iki 2,4 proc. [4]. Manoma, kad šio jatrogeninio sutrikimo dažnis iš dalies sumažėjo dėl atsiradusių antros kartos (atipinių) antipsichotinių preparatų vartojimo bei pasikeitusių jų skyrimo rekomendacijų [5].

Caroff ir Mann tyrimo duomenimis, 16 proc. pacientų, sergančių PNS, šios klinikinės būklės požymiai išsivystė per parą nuo pirmos antipsichotikų dozės pavartojimo, 66 proc. - per pirmą gydymo savaitę ir 96 proc. - per pirmą gydymo mėnesį [6]. Piktybinio neurolepsinio sindromu serga visų amžiaus grupių pacientai. Yra duomenų, kad vyrai juo serga dažniau, negu moterys. Manoma, kad tai priklauso nuo didesnių neuroleptikų dozių, skiriamų jauno amžiaus vyrams [3].

Pagrindiniai PNS rizikos veiksniai: vaisto vartojimo trukmė, vartojamo neuroleptiko grupė (kuo stipresnį antipsichotinį poveikį daro vaistai, tuo didesnė PNS atsiradimo rizika), greitas veikliosios medžiagos koncentracijos didėjimas plazmoje ir ilgo veikimo neuroleptikų aliejinės formos vartojimas (pvz., haloperidolio dekanooatas, flufenazino dekanooatas ir flufenazino enantatas) [7,8].

Mokslinėje literatūroje aprašytas klinikinis atvejis, kai PNS sirgo identiški dvyniai ir jų motina. Gali būti, kad kai kurie pacientai turi genetinį poveikį susirgti PNS [9]. Kiti PNS rizikos veiksniai yra: gydymas pirmos kartos antipsichotiniais medikamentais, anksčiau buvę PNS atvejai, neseniai diagnozuoti katatonijos epizodai ir išreikšta ažitacija [10].

Piktybinis neurolepsinis sindromas yra reta patologija, tačiau ją laiku atpažinti ir pradėti tinkamą gydymą yra ypač svarbu, nes pacientų mirtingumas nuo PNS gali siekti net 30 proc. Dažniausios PNS sukeltos mirties priežastys: mioglobinemija ir dėl jos atsiradęs inkstų funkcijos nepakankamumas, staigus kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, aspiracinė pneumonija, plaučių arterijų embolizacija, diseminuota intravazalinė koaguliacija [11].

Darbo tikslas – Remiantis tyrimais pagrįstais naujais literatūros šaltiniais, išnagrinėti pagrindines piktybinio neurolepsinio sindromo priežastis, rizikos veiksnius ir kliniskus simptomus bei išanalizuoti šios klinikinės būklės diferencinę diagnostiką ir gydymo galimybes.

Darbo medžiaga ir jos atrankos kriterijai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga. Duomenys rinkti iš kompiuterinių bibliografinių medicininių duomenų bazių PubMed, Science Direct ir UpToDate. Paieškai naudoti raktažodžiai: *neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced catatonia, antipsychotics, neuroleptics, diagnosis and treatment of neuroleptic malignant syndrome*.

Straipsnių atrankos kriterijai: laisvai prieinamos visatekstės publikacijos anglų kalba.

Tyrimo rezultatai

Priežastys

Nustatyta, kad dažniausiai PNS išsivysto dėl antipsichotinių medikamentų indukuotos dopaminerginių receptorių blokados. Tipinių

neuroleptikų vartojimas yra siejamas su didžiausia PNS atsiradimo rizika. Atipinių antipsichotikų vartojimas taip pat didina PNS riziką, tačiau ji yra mažesnė, palyginus su sukelta tipinių neuroleptikų. PNS gali atsirasti ir dėl antidopaminerginių poveikį darančių neneuroleptinių medikamentų (pvz., metoklopramido, amoksapino ir kt.) vartojimo. Staigus centrinio poveikio dopaminerginių receptorių agonistų vartojimo nutraukimas ar dozės sumažinimas taip pat gali sukelti PNS. Tokį poveikį daro ir staigus vienos grupės dopaminerginių D₂ receptorių antagonistų pakeitimas kitos grupės preparatu [12].

Pastebėta, kad piktybinį neuroleptinį sindromą sukelia daugelis kitų medikamentų, kurie nedaro centrinio antidopaminerginio poveikio (pvz., litis, desipraminas, trimipraminas, dosulpinas, fenelzinas ir kt.) [12].

Medikamentų grupė	Atstovai
Tipiniai neuroleptikai	Haloperidolis, flufenazinas, chlorpromazinas
Atipiniai neuroleptikai	Klozapinas, risperidonas, olanzapinas
Antidopaminerginį poveikį darantys neneuroleptiniai medikamentai	Metoklopramidas, amoksapinas, tetrabenazinas, droperidolis
D ₂ receptorių agonistai (nutraukimo sukeliamas PNS)	Levodopa, amantadinas, tolkaponas
Kiti medikamentai	Litis, fenelzinas, desipraminas, trimipraminas, dosulpinas, fenelzinas

1 lentelė. PNS sukeliantys medikamentai [12]

Patogenezė

PNS – tai autonominės ir somatinės nervų sistemų pakitimai, kurie atsiranda dėl susilpnėjusios CNS dopaminerginės veiklos. Hipodopaminerginė PNS atsiradimo teorija aiškina, kad PNS indukuoja staigi D₂ dopaminerginių receptorių blokada ar staigus šių receptorių aktyvinimo nutraukimas [13]. Dėl šių priežasčių sumažėja D₂ receptorių aktyvumas pogumburyje: sutrinka temperatūros reguliacija ir vystosi hipertermija, atsiranda autonominės nervų sistemos hiperaktyvumo požymiai – padažnėjęs širdies ritmas ir kvėpavimas. Raumenų rigidiškumo ir rabdomiolizės bei inkstų funkcijos nepakankamumo atsiradimą grindžia antroji teorija - medikamentai toksiškai veikia raumenų skaidulas. Šiuos simptomus paaiškina ir sumažėjęs D₂ receptorių aktyvumas CNS, kai sutrinka nervinio impulso perdavimas nigrostrialinio laidu [13, 14].

Klinikiniai simptomai

Dažniausi PNS klinikiniai požymiai:

- Hipertermija – beveik 87 proc. pacientų, sergančių PNS, temperatūra pakyla iki 38 C°, o 40 proc. – aukštesnė negu 40 C° [6]. Karščiavimu rečiau skundžiasi pacientai, kuriems PNS sukėlė antros kartos antipsichotiniai vaistai [15,16];
- profuzinis prakaitavimas (kartais ir seilėtekis) [17];
- generalizuotas rigidiškumas [6,17];
- psichinės būklės pokyčiai būdingi apie 82 proc. pacientų [18];
- autonominės nervų sistemos nestabilumas (tachikardija, hipotenzija ar hipertenzija, šlapimo, išmatų nelaikymas ir t.t.) [17,19].

PNS diagnostikos kriterijai

PNS diagnozuojamas vadovaujantis penktuoju “Psichinių ligų statistinių duomenų bei gydymo gairių” leidimu (DSM-5) [20].

- Dopamino agonistų vartojimas arba vartojimo nutraukimas, dozės keitimas;
- hipertermija ($>38.0^{\circ}\text{C}$, išmatuota bent du kartus burnoje);
- raumenų rigidiškumas;
- pakitusi psichinė būklė (sumažėjęs arba svyruojantis sąmonės lygis);
- padidėjusi kreatinino kinazės koncentracija (mažiausiai keturis kartus virš normos);
- simpatinės nervų sistemos labilumas (apibūdinamas mažiausiai 2 požymiais):
 - kraujo spaudimo padidėjimas (sistolinis ar diastolinis kraujo spaudimas ≥ 25 proc. virš pradinio lygio);
 - kraujo spaudimo pokyčiai (≥ 20 mmHg diastolinio kraujo spaudimo ar ≥ 25 mmHg sistolinio kraujo spaudimo pokytis per 24 valandas);
 - ženkliai padidėjęs prakaitavimas;
 - šlapimo nelaikymas;
 - hipermetabolizmas: širdies susitraukimų dažnio padidėjimas (≥ 25 proc. virš pradinio lygio) ir kvėpavimo dažnio padidėjimas (≥ 50 proc. virš pradinio lygio);
- nepatvirtintos kitos galimos priežastys: infekcinės ligos, toksinių poveikis, medžiagų apykaitos ir neurologinės ligos.

Taip pat PNS diagnozuoti padeda ir kiti jam būdingi laboratorinių tyrimų pokyčiai [11]. Jie pateikiami žemiau esančioje lentelėje.

Tiriamas parametras	Pokytis
Laktatdehidrogenazė (LDH), kreatinino kinazė, šarminė fosfatazė (ŠF), aspartataminotransferazė (ASAT), alaninaminotransferazė (ALAT), mioglobinas	Padidėję
Fosfatas, kalis	Padidėję
Kalcis, magnis	Sumažėję
Natris	Padidėjęs/sumažėjęs
Šlapimo rūgštis	Padidėjusi (hiperurikemija)
Karbamidas (urea)	Padidėjęs
Kraujo forminiai elementai	Leukocitozė, trombocitozė
Kraujo pH	Sumažėjęs (metabolinė acidozė)

2 lentelė. Laboratoriniai pokyčiai esant tipiniam PNS [11]

Diferencinė diagnostika

PNS diferencinę diagnostiką galima suskirstyti į dvi kategorijas: būklės susijusios su PNS ir būklės, kurios nesisieja su PNS, tačiau yra vertinamos diferencinėje diagnostikoje [21].

Serotonino sindromas (SS) — tai dažniausiai diagnozuojamas sutrikimas [22,23]. Paprastai sukeliama selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių ir sunkiai atskiriamas nuo PNS pasireiškimo formų [24]. Tipiniai simptomai esant SS, kurių dažniausiai nėra pasireiškus PNS: drebulys, hiperrefleksija, mioklonusas ir ataksija. Pykinimas, vėmimas ir viduriavimas taip pat dažnai pasitaikantys reiškiniai sergant SS, bet retai aprašomi PNS atvejais. Rigidiškumas ir hipotermija SS atveju ne taip ryškiai pasireiškia kaip esant PNS. Vidutiniškai SS

simptomatika vystosi greičiau negu PNS, tačiau abiejų sindromų simptomų pradžia gali kisti ir gali sutapti [25].

Piktybinė hipertermija (PH) — retas genetinis sutrikimas atsiranda skirtingai, nei PNS atveju: taikant stiprius halogenintus inhaliacinius anestetikus ir sukcinilcholiną. Šis sutrikimas gali atsirasti ir žmonėms su polinkiu į PH po intensyvaus fizinio krūvio ar karščio poveikio. Klinikiniai požymiai - hipertermija, raumenų rigidiškumas, autonominė disfunkcija turi panašumų su PNS, tačiau dažniausiai trunka trumpiau [26, 27].

Piktybinė katatonija — požymis, kurį sunkiausia atskirti. Piktybinės katatonijos metu, kaip ir esant PNS, pasireiškia hipertermija ir rigidiškumas, tačiau yra būdingas prodrominis periodas su elgesio pokyčiais: psichoze, nerimastingumu, katatoniniu

sujaudinimu. Atsiranda ir motorinių simptomų - distoninė padėtis, vaškinis lankstumas ir stereotipiniai pasikartojantys judesiai. Tai nebūdinga pacientams, sergantiems PNS [28]. Laboratoriniai rodikliai, esant piktybinei katatonijai, dažniausiai būna nepakitę. Šių sindromų požymiai gali sutapti, juos ypač sunku kliniškai atskirti ir atsekti atsiradimo istoriją, kadangi dažnai pacientui, sergančiam piktybine katatonija, nustatomas ir PNS [10].

Kiti su vaistiniais preparatais susiję sindromai

— aprašyti keli atvejai, kai intratekalinio baklofeno terapijos nutraukimas sukėlė panašų į PNS sindromą [29]. Tačiau šiais atvejais padidėjęs raumenų tonusas dažniau vertinamas kaip spastiškumas, bet ne rigidiškumas. Kita simptomatika panaši į PNS: autonominė disfunkcija, pakitęs jautimas, karščiavimas ir padidėjusi kreatinino kinazės koncentracija. Manoma, kad patofiziologinė šio reiškinio priežastis yra sumažėjęs gama - aminosviesto rūgšties aktyvumas. Simptomai pranyksta atnaujinus terapiją arba vartojant benzodiazepinų [21].

Geriau žinomas kitas, su vaisto tyčiniu arba atsitiktiniu perdozavimu susijęs, anticholinerginis sindromas. Pacientams pasireiškia encefalopatija ir padidėjusi temperatūra, tačiau dažniausiai ne tokia aukšta kaip PNS atveju. Šio sindromo metu nėra kitų PNS būdingų požymių (diaforezės, rigidiškumo, padidėjusios kreatinino kinazės koncentracijos), bet dažnai atsiranda atipinių PNS požymių (paraudimo, midriazės, šlapimo pūslės išsiplėtimo).

Kiti sutrikimai — pacientams, sergantiems PNS, gali pasireikšti ir kitų neurologinių sutrikimų, kurių klinikiniai požymiai gali sutapti su PNS simptomais, ypač pacientams, kuriems šalutines ekstrapiramidines reakcijas sukėlė kombinuotų antipsichotikų vartojimas. Tokius sutrikimus būtina nustatyti, kadangi jų negydant, galimos ligos eigos

kompliakcijos ir susirgimo prognozės pablogėjimas [22,30]. Minėti sutrikimai yra:

- CNS infekcinės ligos (pvz., meningitas, encefalitas);
- sisteminės infekcinės ligos (pvz., pneumonija, sepsis);
- traukuliai;
- ūmi hidrocefalija;
- ūmios nugaros smegenų traumas;
- šilumos smūgis (antipsichotiniai preparatai sukuria polinki šilumos smūgiams, nes sutrikdo termoreguliaciją);
- ūmi distonija;
- stabligė;
- CNS vaskulitas;
- tirotoksikozė;
- feochromocitoma;
- narkotinė intoksikacija (pvz., fenciklidinu, “ekstazi (*angl.* “ecstasy”), kokainu, amfetaminu, ličiu);
- abstinencijos būsenos;
- autoimuninis ar paraneoplastinis encefalitas;
- ūmi porfirija.

Gydymas

Svarbiausias gydymo tikslas yra PNS prevencija. Būtina anksti taikyti būtinas atsargumo priemones galimiems rizikos veiksniams sumažinti, užtikrinti ankstyvą PNS diagnostiką. Pradedant gydyti PNS, pirmiausia reikia pašalinti jį sukėlusią priežastį: dažniausiai nutraukti neuroleptikų vartojimą arba atnaujinti nutrauktą gydymą antiparkinsoniniais vaistais [3].

Specifinis gydymas visada turėtų būti pagrįstas simptomų trukme ir sunkumu. Lengvais atvejais gydymas turėtų būti konservatyvus: sukėlusios medžiagos nutraukimas ir paciento būklės sekimas, esant sunkesniai atvejui svarbu koreguoti skysčių, elektrolitų ir rūgščių-bazių disbalansą, mažinti padidėjusią kūno temperatūrą, vykdyti širdies, kvėpavimo takų bei inkstų funkcijos stebėseną [31]. 1992 metais, Woodbury ir Woodbury rekomendavo skirti benzodiazepinus ir anticholinerginius preparatus katatonijai ir ekstrapiramidiniams simptomams šalinti [32]. Šiais preparatais PNS yra koreguojamas iki šių dienų [3,33]. Lengvai PNS eigai (lengvam rigidiškumui, katatonijai arba sumišimui, $< 38^{\circ}$ temperatūrai, $\dot{S}SD < 100$ k/min) valdyti dažniausiai skiriamas lorezapamas 1-2 mg į raumenis ar į veną kas 4-6 valandas. Vidutinei PNS eigai (vidutiniam raumenų rigidiškumui, katatonijai arba sumišimui, $38-40^{\circ}$ C temperatūrai, $\dot{S}SD 100-120$ k/min) kontroliuoti galima rinktis arba lorezapamo, arba diazepamo 10 mg į veną kas 8 valandas. Esant sunkiai PNS eigai (sunkiam raumenų rigidiškumui, katatonijai arba sumišimui, $> 40^{\circ}$ C temperatūrai, $\dot{S}SD > 120$ k/min) pirmo pasirinkimo medikamentai yra: lorezapamas 1-2 mg į raumenis ar į veną kas 4-6 valandas arba diazepamas 10 mg į veną kas 8 valandas su 2,5-5 mg bromokriptinu arba 100 mg amantidinu per burną kas 8 valandas [33].

Hipertermija dažniausiai gydoma fizinėmis šaldymo priemonėmis (sudrėkintomis paklodėmis, skrandžio plovimu šaltu vandeniu, ledo paketais), kol kūno temperatūra nukrenta iki 38° C. Kadangi hipertermiją lemia sumažėjęs D_2 receptorių aktyvumas pogumburyje, antipiretikai temperatūros mažinimui yra neveiksmingi ir neskiriami [24].

Raumenų rigidiškumas mažinamas šiais preparatais [30-34]:

- Bromokriptinu – dopaminerginių receptorių agonistu. Pradinė dozė 2,5 mg (pro burną, paprastai iš pradžių vaisto skiriama pro zondą) kas 6–8 val., maksimali paros dozė 40 mg. Gydymas tęsiamas 10 parų po PNS simptomų išnykimo, vėliau – laipsniškai nutraukiamas mažinant dozes;
- amantadinu – NMDA (N-metil-D-aspartato) receptorių antagonistas, gali būti skiriamas po 100 mg per burną ar pro zondą, iki maksimalios 200mg dozės kas 12 valandų;
- dantrolenu - į veną švirkščijama 1,0–2,5 mg/kg įsotinamoji dozė, reikiamos medikamento koncentracijos plazmoje palaikymui – į veną švirkščijama 1 mg/kg vaisto kas 6 valandas. Vaistas slopina jonizuoto kalcio išlaisvinimą iš sarkoplazminio tinklo ir atpalaiduoja raumenis.

Be minėtų preparatų, PNS gydyti naudojami ir kiti dopaminerginę transmisiją reguliuojantys preparatai, įskaitant levodopą ir apomorfina. Karbamezapinas ir klonidinas skiriami lengvesniais atvejais [12].

Siekiant koreguoti būklę, skiriamos visos kitos reikalingos priemonės: antihipertenziniai vaistai - hipertenzijai reguliuoti, antikoagulantai - giliųjų venų trombozės profilaktikai, ir kt.

Farmakologinis gydymas padeda ne visada. Tuomet gali būti taikoma elektroimpulsų terapija (EIT) [20]. EIT taikymas yra ypač aktualus, nes kartais PNS neįmanoma atskirti nuo piktybinės katatonijos, o EIT gali būti naudojama abiem šioms būklėms gydyti [34].

Išvados

1. Dažniausiai PNS išsivysto dėl dopamino receptorių blokados, kurią dažniausiai sukelia antipsichotiniai medikamentai. Staigus dopaminerginę transmisiją reguliuojančių medikamentų, tokių kaip levodopa, nutraukimas ar dozės sumažinimas bei staigus vienos grupės dopamino receptorių antagonistų pakeitimas kitos grupės preparatu taip pat didina PNS atsiradimo riziką..
2. Pagrindiniai klinikiniai PNS simptomai yra šie: hipertermija, profuzinis prakaitavimas (kartais ir seilėtekis), generalizuotas raumenų rigidiškumas, psichikos būklės pokyčiai, autonominis nestabilumas (tachikardija, hipotenzija ar hipertenzija, šlapimo, išmatų nelaikymas ir t.t.).
3. Dažniausiai PNS diferencijuojamas su serotonininio sindromu. Atliekant diferencinę diagnostiką svarbu nepamiršti piktybinės hipertermijos, piktybinės katatonijos ir atmesti kitus sutrikimus, kurie gali pasireikšti panašiais simptomais (pvz., CNS ar sisteminės infekcinės ligos, abstinencijos būklės, traumas ir kt.).
4. Gydymo tikslas – PNS prevencija, o atsiradus šiam sutrikimui svarbu pašalinti priežastį – nutraukti PNS sukėlusio preparato vartojimą. Specifinis gydymas visada turi būti pagrįstas simptomų trukme ir sunkumu.

Literatūra

1. Ayd FJ Jr. Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp*

- Psychopathol* 1956; 17(2): 189-92. PMID: 13345882.
2. Delay J, Deniker P. Drug induced extra pyramidal syndrome. In: Vinken D, Bruyen G, eds. *Handbook of clinical neurology* 1968. 6: 248-266.
3. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: a neuro-psychiatric emergency: recognition, prevention, and management. *Asian Journal of Psychiatry* 2017; 29: 106–109. doi:10.1016/j.ajp.2017.05.004
4. Singhai K, Kuppli PP, Nebhinani N. Atypical neuroleptic malignant syndrome: a systematic review of case reports. *General Hospital Psychiatry* 2019; doi:10.1016/j.genhosppsych.2019.06.009
5. Oruch R, Pryme I, Engelsen B, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017; 13: 161–175. doi:10.2147/ndt.s118438
6. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Medical Clinics of North America* 1993; 77(1): 185–202. doi:10.1016/s0025-7125(16)30278-4
7. Keck PE Jr., Pope HG Jr., Cohen BM, McElroy SL, Nierenberg AA. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(10): 914–918 doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810100056011
8. Gupta V, Magon R, Mishra BP, Sidhu GB, Mahajan R. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. *Indian J Psychiatry*

- 2003; 45(1): 30–35.
PMID: 21206810
9. Otani K, Horiuchi M, Kondo T, Kaneko S, Fukushima Y. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry* 1991; 158: 850–853
doi: 10.1192/bjp.158.6.850
10. Korchia T, Blackman G, Cermolacce M, Richieri R. Neuroleptic malignant syndrome following reintroduction of an antipsychotic after overdose. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018:bcr2017223922. Published 2018 Aug 3.
doi:10.1136/bcr-2017-223922
11. Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 161-175.
doi:10.2147/NDT.S118438
12. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011; 1(1): 41-7.
doi: 10.1177/1941875210386491
13. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13(3): 395-406.
doi: 10.2174/1570159x13999150424113345.
14. Wells DL. Serotonin Syndrome and Neuroleptic Malignant Syndrome. In: Attridge R. L., Miller M. L., Moote R., Ryan L. eds. *Internal Medicine: A Guide to Clinical Therapeutics* 2020; 44 Peržiūrėta 2020-11-30
[https://accesspharmacy-mhmedical-](https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/content.aspx?bookid=565§ionid=42003761)
15. Picard LS, Lindsay S, Strawn JR, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome: diagnostic controversies and considerations. *Pharmacotherapy* 2008; 28:530.
doi: 10.1592/phco.28.4.530
16. Sarkar S, Gupta N. Drug information update. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: nuances and pragmatics of the association. *B J Psych Bull* 2017; 41: 211
doi: 10.1192/pb.bp.116.053736
17. Ouyang Z, Chu L. A case of recurrent neuroleptic malignant syndrome. *Shanghai Arch Psychiatry* 2013; 25(4): 256-258.
doi:10.3969/j.issn.1002-0829.2013.04.008
18. Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, et al. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:168
DOI: 10.1097/00005053-199403000-00007
19. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146:717
DOI: 10.1176/ajp.146.6.717
20. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed., American psychiatric association 2013; Washington DC: American Psychiatric Publishing 2013
doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596
21. Wijdicks EFM, Aminoff MJ (Eds). Neuroleptic malignant syndrome. In: UpToDate . Peržiūrėta (2020-11-30)
<https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome>

22. Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18:317
doi: 10.1016/s0733-8627(05)70127-9
23. Ener RA, Meglathery SB, Van Decker WA, Gallagher RM. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003; 4:63
doi: 10.1046/j.1526-4637.2003.03005.x
24. Jamshidi N, Dawson A. The hot patient: acute drug-induced hyperthermia. *Aust Prescr.* 2019; 42(1): 24-28.
doi:10.18773/austprescr.2019.006
25. Werneke U, Jamshidi F, Taylor DM, Ott M. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome - a meta-analysis of cases. *BMC Neurol* 2016; 16:97
doi: 10.1186/s12883-016-0616-1
26. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000; 85:129
doi: 10.1093/bja/85.1.129
27. Gurrera RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? *Clin Neuropharmacol* 2002; 25:183
doi: 10.1097/00002826-200207000-00001
28. Sienaert P, Van Harten P, Rhebergen D. The psychopharmacology of catatonia, neuroleptic malignant syndrome, akathisia, tardive dyskinesia, and dystonia. *Handb Clin Neurol* 2019; 165:415-428.
doi: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00025-3
29. Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, et al. Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: recognition and management of a potentially life-threatening syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83:735
doi: 10.1053/apmr.2002.32820
30. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164:870
doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.870
31. Van Rensburg R, Declodt EH. An Approach to the Pharmacotherapy of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychopharmacol Bull.* 2019; 49(1): 84-91.
PMID: 30858642
32. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164:870
doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.870
33. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992 Nov;31(6):1161-4.
doi: 10.1097/00004583-199211000-00028.
PMID: 1429421.
34. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Annals of Pharmacotherapy* 2016; 50(11): 973-981
doi:10.1177/1060028016657553
35. Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Handbook of Clinical Neurology* 2018, 663-675. doi:10.1016/b978-0-444-64074-1.00039-2