

**Αντιμετώπιση και θεραπεία κακόηθους νευροληπτικού συνδρόμου. Κατευθυντήριες οδηγίες.**

**Κύρια Σημεία**

- Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (malignant neuroleptic syndrome, MNS) είναι μια σπάνια επιπλοκή των νευροληπτικών φαρμάκων με μεγάλη θνησιμότητα
- Χαρακτηριστικά συμπτώματα είναι η υπερθερμία και η μυϊκή δυσκαμψία
- Κύριο εργαστηριακό εύρημα είναι η πολύ αυξημένη CPK
- Το σημαντικότερο θεραπευτικό βήμα είναι η διακοπή της νευροληπτικής αγωγής
- Χρήζει παρακολούθησης υπό συνθήκες ΜΕΘ
- Γενικά θεραπευτικά μέτρα είναι η ενυδάτωση, η ψύξη του σώματος και η ρύθμιση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών
- Για τη θεραπεία του MNS χρησιμοποιούνται συχνά η δαντρολένη, η βρωμοκρυπτίνη και πιο σπάνια η αμανταδίνη και η ηλεκτροσπασμοθεραπεία
- Καμία θεραπεία δεν βασίζεται σε αποδείξεις (evidence based therapy)
- Η θεραπεία βασίζεται κυρίως σε δημοσιεύσεις περιστατικών (case reports) και σε εμπειρικά δεδομένα
- Μια πρόσφατη ανασκόπηση των περιστατικών, επίσης δεν κατάφερε να αποδείξει την ανωτερότητα μίας συγκεκριμένης θεραπείας
- Πιθανόν όταν το MNS οφείλεται σε νευροληπτική μονοθεραπεία, να υπερτερεί η θεραπεία με δαντρολένη
- Προκειμένου να αποφευχθεί η επανεμφάνιση του συνδρόμου μετά την αποδρομή του, τα νευροληπτικά θα πρέπει να διακοπούν για τουλάχιστον δύο εβδομάδες και – αν είναι απαραίτητα – να επαναχορηγηθούν σε ήπιες δόσεις, οι οποίες θα αυξάνουν σταδιακά

## Εισαγωγή

Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (malignant neuroleptic syndrome, MNS) είναι μια σπάνια, αλλά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή των νευροληπτικών φαρμάκων. Κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι η υπερπυρεξία, η μυϊκή δυσκαμψία, η θόλωση της συνείδησης και η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η θνησιμότητα του συνδρόμου ξεπερνούσε παλαιότερα το 70%, ενώ πιο πρόσφατα έχει υπολογιστεί στο 10 – 20% (1). Ο επιπολασμός του συνδρόμου υπολογίζεται μεταξύ 0,02% και 3% όσων λαμβάνουν νευροληπτικά φάρμακα (2,3). Η διακύμανση αυτή μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στον πληθυσμό, ο οποίος εξετάζεται (π.χ. ενδονοσοκομειακοί ή εξωνοσοκομειακοί ασθενείς), αλλά και στην αυξανόμενη χρήση των λεγόμενων άτυπων νευροληπτικών αντί των κλασικών. Πάντως όλα τα νευροληπτικά μπορούν εν δυνάμει να οδηγήσουν σε MNS.

Το σύνδρομο παρουσιάζεται συχνότερα σε νεαρούς ενήλικες, αν και έχει περιγραφεί σε όλες τις ηλικίες (2). Τα συμπτώματα αναπτύσσονται συνήθως εντός των δύο πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη νευροληπτικής αγωγής, μπορεί όμως να εμφανιστούν και σε οποιαδήποτε άλλη φάση της θεραπείας. Παρατηρείται συχνότερα μετά τη λήψη κλασικών αντιψυχωτικών. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η απότομη αύξηση της δόσης, η αλλαγή της αγωγής από ένα νευροληπτικό σε άλλο και η παρεντερική χορήγηση (1, 4).

Το MNS μπορεί να προκληθεί και από άλλα φάρμακα τα οποία (όμοια με τα νευροληπτικά) έχουν ανασταλτική δράση στους υποδοχείς της ντοπαμίνης, όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η μετοκλοπραμίδη. Ένα παρόμοιο σύνδρομο παρατηρείται επίσης στους παρκινσονικούς ασθενείς όταν διακόπτονται τα αντιπαρκινσονικά (ντοπαμινεργικά) φάρμακα(1, 3) . Αν και τα αίτια του συνδρόμου δεν είναι γνωστά, φαίνεται πως σχετίζεται με την αναστολή του ντοπαμινεργικού συστήματος στον υποθάλαμο και στα βασικά γάγγλια.

Τα κύρια συμπτώματα του συνδρόμου είναι ο υψηλός πυρετός, συχνά άνω των 40 C, και η γενικευμένη έντονη μυϊκή δυσκαμψία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ραβδομύλυση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Παρατηρούνται διαταραχές στο επίπεδο συνείδησης, που μπορεί

να εξελιχτούν σε εμβροντησία και κώμα. Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος οδηγεί σε ταχυκαρδία, διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης και εφίδρωση. Η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολο να τεθεί, όταν δεν ανευρίσκονται όλα τα συμπτώματα ή αν εμφανίζονται σε ήπια μορφή. Πρακτικά θα πρέπει να τίθεται η υπόνοια του MNS όταν συνυπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα βασικά συμπτώματα (2, 3).

Χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα είναι η αύξηση της CPK άνω των 1000 IU/L και σε κάποιες περιπτώσεις έως και 100.000 IU/L. Η αύξηση της CPK σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου και με την πρόγνωση (3, 5). Άλλα συχνά ευρήματα είναι η λευκοκυττάρωση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η μεταβολική οξέωση και η χαμηλή συγκέντρωση σιδήρου ορού (2). Οι απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου και η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού δεν αναδεικνύουν ειδικά ευρήματα (5).

Το MNS παρουσιάζει ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και σοβαρών επιπλοκών, για αυτό η άμεση και δραστική θεραπεία είναι μεγίστης σημασίας. Από την άλλη, είναι σπάνιο και η θεραπεία του προκαλεί ως εκ τούτου ανασφάλεια στους θεράποντες που καλούνται να το αντιμετωπίσουν έχοντας καθόλου ή στην καλύτερη περίπτωση ελάχιστη εμπειρία από προηγούμενα περιστατικά. Επιπρόσθετα, αφορά μία ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών, που συχνά δυσκολεύονται να δώσουν πληροφορίες και που εμφανίζουν ούτως ή άλλως συχνά ορισμένα συμπτώματα παρόμοια με αυτά του MNS, όπως δυστονία, τρόμο, ταχυκαρδία, καθώς και περίεργη συμπεριφορά και λόγο που παραπέμπουν σε σύγχυση. Η ύπαρξη λοιπόν ξεκάθαρων κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την αντιμετώπιση του συνδρόμου θα αποτελούσαν ένα πολύ χρήσιμο βοήθημα για τον θεράποντα ιατρό. Σε ότι αφορά τις γενικές αρχές που θα πρέπει να διέπουν τη θεραπεία του MNS, η ειδικοί είναι σύμφωνοι. Δεν ισχύει όμως το ίδιο και για την ειδική θεραπεία. Προς το παρόν δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που να βασίζονται σε έγκυρες μελέτες. Αυτό το κενό προσπαθεί να καλύψει μια πρόσφατη ανασκόπηση των δημοσιευμένων περιστατικών με MNS (6).

Παρακάτω, θα γίνει αρχικά αναφορά στις γενικές θεραπευτικές παρεμβάσεις που συστήνονται στο MNS και στη συνέχεια, θα συζητηθούν οι ειδικές θεραπείες, οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως, υπό το πρίσμα των πληροφοριών που προκύπτουν από την πρόσφατη ανασκόπηση των περιστατικών.

## **Θεραπεία**

### Γενικές αρχές

Η πρώτη και σημαντικότερη θεραπευτική ενέργεια είναι η άμεση διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής και μόνο με την υπόνοια του κακόηθους νευροληπτικού συνδρόμου. Συνιστάται επίσης να διακόπτεται η λήψη και άλλων ψυχοτρόπων φαρμάκων που ενέχεται να σχετίζονται με το σύνδρομο, όπως το λίθιο και τα αντικαταθλιπτικά.

Αδιαμφισβήτητης σημασίας είναι η υποστηρικτική θεραπεία. Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο είναι μια οξεία και δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση που χρήζει εντατικής παρακολούθησης και θεραπείας. Συχνές επιπλοκές είναι:

- Αφυδάτωση λόγω πυρετού και έντονης εφίδρωσης
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω ραβδομύλυσης και μαζικής μυοσφαιρινουρίας
- Καρδιακές αρρυθμίες και έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονία εξ εισροφήσεως και πνευμονική εμβολή
- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Επιληπτικές κρίσεις λόγω υπερθερμίας και μεταβολικών διαταραχών

Στόχοι της υποστηρικτικής θεραπείας είναι (3, 7):

- Διατήρηση σταθερής αιμοδυναμικής και καρδιοπνευμονικής κατάστασης. Συνιστάται monitoring και εάν είναι απαραίτητο μηχανική αναπνευστική υποστήριξη, βηματοδότηση κλπ.
- Ενυδάτωση με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών
- Μείωση της θερμοκρασίας του σώματος με αντιπυρετικά ή πιο επιθετικά μέσα, όπως ψύξη του σώματος με πάγο στις μασχάλες και γαστρικό lavage με παγωμένο νερό. Η δραστηριότητα των αντιπυρετικών όπως της παρακεταμόλης και της ασπιρίνης δεν είναι αποδεδειγμένη στο MNS.
- Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η οποία συχνά είναι πολύ αυξημένη. Δεν έχει αποδειχθεί η θεραπευτική ανωτερότητα καμίας αντιϋπερτασικής ουσίας. Συχνά χρησιμοποιούνται η κλονιδίνη και τα νιτρώδη.
- Αλκαλοποίηση των ούρων προκειμένου να αποφευχθεί η νεφρική ανεπάρκεια, αν οι τιμές της CPK είναι πολύ αυξημένες.
- Προφύλαξη θρομβοεμβολικών συμβαμμάτων: συνιστάται η χορήγηση ηπαρίνης ή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους.

### Ειδική θεραπεία

Λόγω της σπανιότητας του συνδρόμου υπάρχουν λίγες μόνο και μικρές μελέτες που να υποστηρίζουν μία συγκεκριμένη θεραπεία. Οι περισσότερες δημοσιεύσεις αφορούν την παρουσίαση περιστατικών (case reports) και τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα τα οποία συστήνονται βασίζονται σε μεμονωμένα περιστατικά ή σε μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες, αλλά κυρίως είναι εμπειρικά. Κανένα θεραπευτικό σχήμα και καμία προτεινόμενη αγωγή δεν έχει αποδεδειγμένη δράση (evidence based therapy). Τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι το περιφερικό μυοχαλαρωτικό δαντρολένη και τα ντοπαμινεργικά φάρμακα όπως η βρωμοκρυπτίνη (και εναλλακτικά η αμανταδίνη). Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί φάρμακα όπως η λεβοντόπα, διαφορες βενζοδιαζεπίνες και η καρβαμαζεπίνη με συγκεκριμένα αποτελέσματα (3, 8). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται

όλο συχνότερα και η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) ως θεραπευτικό μέσο. Η ECT έχει αποδειχθεί δραστική στην κακοήθη κατατονία, η οποία έχει αρκετά κοινά συμπτώματα με το ΚΝΣ, καθώς και σε ορισμένες περιπτώσεις παρκινσονισμού. Αν και υπάρχουν ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της (9), η θεραπεία αυτή επίσης δεν βασίζεται σε τυχαιοποιημένες μελέτες και υπάρχει σημαντική επικινδυνότητα για σοβαρές επιπλοκές.

Η δαντρολένη είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία της κακοήθους υπερθερμίας και λόγω της σχεδόν πανομοιότυπης κλινικής εικόνας των δύο παθήσεων, χρησιμοποιείται και στο κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο. Αν και τα αναφερόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα και αρκετές φορές έχει αναφερθεί και αποτυχία της θεραπείας με δαντρολένη, στα περισσότερα εγχειρίδια φαρμακολογίας και ψυχιατρικής θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής (2, 3, 8, 10, 11). Παρά τη σχετική αβεβαιότητα για την δραστικότητα της εκάστοτε θεραπείας, η υψηλή θνητότητα και η ταχεία εξέλιξη του συνδρόμου καθιστά επιτακτική την ανάγκη για θεραπεία και απαραίτητη την περεταίρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων που συνήθως χρησιμοποιούνται.

Οι Reulbach και συνεργάτες (6) επεδίωξαν μία κριτική ανασκόπηση των σχετικών με το ΚΝΣ δημοσιευμάτων των τελευταίων δεκαετιών. Στόχος της ανασκόπησης ήταν να εξετάσει τη δραστικότητα των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων, εστιάζοντας κυρίως στη δαντρολένη. Αναζητήθηκαν δημοσιεύσεις σχετικές με τη θεραπεία του συνδρόμου σε βάσεις δεδομένων όπως το PubMed στις γλώσσες αγγλικά και γερμανικά. Από τις πάνω από 600 δημοσιεύσεις οι οποίες βρέθηκαν, συμπεριλήφθηκαν τελικά 271 παρουσιάσεις περιστατικών από το 1980 έως το 2006. Προκειμένου να αποφευχθεί η πολλαπλή καταγραφή των ίδιων περιστατικών, αποκλείστηκαν μελέτες με αναφορά σε σειρά περιστατικών (case series). Τα βασικά στοιχεία τα οποία καταγράφηκαν ήταν το φύλλο του αρρώστου, η ηλικία, η διάγνωση, τα φάρμακα που συσχετίστηκαν με την εμφάνιση του συνδρόμου και οι δόσεις τους, η στιγμή έκκλησης του συνδρόμου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα συμπτώματα (πυρετός, εφίδρωση, δυσκαμψία κ.α.), η αύξηση της CPK και άλλα εργαστηριακά ευρήματα, η φαρμακευτική θεραπεία του συνδρόμου (επικεντρώνοντας στη θεραπεία με δαντρολένη), η υποστηρικτική

θεραπεία, η πορεία της νόσου και ο χρόνος ανάρρωσης. Τα καταγεγραμμένα περιστατικά ταξινομήθηκαν σε τέσσερις θεραπευτικές ομάδες, ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα, το οποίο είχε ακολουθηθεί. Οι ομάδες αυτές ήταν:

- η μονοθεραπεία με δαντρολένη,
- η θεραπεία με δαντρολένη και επιπρόσθετη αγωγή,
- άλλα θεραπευτικά σχήματα (όπως η φαρμακευτική αγωγή με βρωμοκρυπτίνη ή αμανταδίνη και η διενέργεια ηλεκτροσπασμοθεραπείας)
- η χορήγηση αποκλειστικά υποστηρικτικής θεραπείας.

Η δραστηριότητα της εκάστοτε θεραπείας αξιολογήθηκε βάσει της αποτελεσματικότητας της θεραπείας εντός 24ώρου, της θνητότητας, του συνολικού χρόνου ανάρρωσης, της αποτελεσματικότητας των αυξομειώσεων της δόσης και της βελτίωσης των συμπτωμάτων.

Στην παραπάνω ανασκόπηση, 34% των περιστατικών ήταν γυναίκες και η μέση ηλικία εμφάνισης του συνδρόμου ήταν τα 40 έτη. Τα αποτελέσματα αυτά συμπίπτουν με την γενική παρατήρηση ότι το σύνδρομο προσβάλλει συχνότερα νέους άντρες. Η ανάλυση των περιστατικών καταλήγει στα εξής αποτελέσματα:

- Εντός του πρώτου 24ώρου, η μονοθεραπεία με δαντρολένη και τα άλλα θεραπευτικά σχήματα (π.χ. αμανταδίνη) είναι εξίσου αποτελεσματικά, ενώ η αποκλειστικά υποστηρικτική θεραπεία και ο συνδυασμός δαντρολένης με άλλα φάρμακα είναι (στατιστικά σημαντικά) λιγότερο αποτελεσματικά.
- Ο συνολικός χρόνος ανάρρωσης είναι στατιστικά σημαντικά πιο σύντομος στη μονοθεραπεία με δαντρολένη συγκριτικά με το συνδυασμό δαντρολένης με επιπρόσθετα φάρμακα. Η μονοθεραπεία με δαντρολένη δεν παρουσιάζει όμως σημαντική διαφορά από το χρόνο ανάρρωσης με άλλες θεραπείες ή μόνο με υποστηρικτική θεραπεία.

- Η μονοθεραπεία με δαντρολένη παρουσιάζει τα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας από όλες τις θεραπευτικές ομάδες (δεν αναφέρεται αν η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική).
- Η μονοθεραπεία με δαντρολένη σχετίζεται με στατιστικά σημαντικά συντομότερο χρόνο ανάρρωσης, όταν ο ασθενής είναι σε μονοθεραπεία με ένα νευροληπτικό. Όταν όμως ο ασθενής λαμβάνει συνδυασμό νευροληπτικών, τότε ο συνολικός χρόνος ανάρρωσης είναι παρατεταμένος σε μονοθεραπεία με δαντρολένη.
- Ο χρόνος ανάρρωσης από το σύνδρομο σχετίζεται με την προηγούμενη νευροληπτική αγωγή. Όταν ο ασθενής είναι σε ενδομυϊκή αγωγή με φάρμακο παρατεταμένης αποδέσμευσης, τότε ο χρόνος ανάρρωσης είναι (στατιστικά σημαντικά) παρατεταμένος.

Ορισμένα από τα παραπάνω αποτελέσματα γίνονται καλλίτερα αντιληπτά από τα στοιχεία του Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αποτελεσματικότητα των διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων

	<b>Αποτελεσματικότητα εντός 24ώρου</b>	<b>Χρόνος αποδρομής σε ημέρες</b>	<b>Θνησιμότητα</b>
<b>Μονοθεραπεία με δαντρολένη</b>	76,7%	9,4	16,2%
<b>Δαντρολένη και επιπρόσθετη αγωγή</b>	44,1%	19,0	7,3%
<b>Άλλα θεραπευτικά σχήματα</b>	67,7%	9,5	8,9%
<b>Μόνο υποστηρικτική θεραπεία</b>	37,5%	9,2	2,0%

Σχετικά με την προηγούμενη ψυχοτρόπο αγωγή την οποία λάμβαναν οι ασθενείς, υπολογίζεται ότι 11% λάμβαναν και λίθιο εκτός από νευροληπτικά και 5,5% λάμβαναν επιπρόσθετα και αντικαταθλιπτικά. Περίπου 42% των ασθενών λάμβαναν μονοθεραπεία με κλασικά νευροληπτικά, 35% συνδυαστική θεραπεία, 8% άτυπα νευροληπτικά, 6% ενδομυϊκά σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης και 6% των περιπτώσεων οφείλονταν σε άλλες καταστάσεις, όπως απόσυρση της αντιπαρκινσονικής αγωγής.



### Συμπεράσματα - Συζήτηση

Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι δεν υπήρχαν σαφείς διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων. Εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση της προηγηθείσας μονοθεραπείας με νευροληπτικά, όπου η μονοθεραπεία με δαντρολένη εμφανίζει (στατιστικά σημαντικά) συντομότερο χρόνο ανάρρωσης από το MNS σε σχέση με όλες τις άλλες θεραπείες. Σε αυτές τις περιπτώσεις πιθανόν να υπερτερεί η θεραπεία αποκλειστικά με δαντρολένη. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν επίσης ότι, η δαντρολένη συνεχίζει να μην αποτελεί την ενδεδειγμένη βάση αποδείξεων θεραπεία του MNS. Από την άλλη, ούτε αποδεικνύεται ότι η θεραπεία με δαντρολένη είναι ανώφελη. Αναφέρουν ότι υπήρχαν ορισμένες παρουσιάσεις περιστατικών, όπου η δαντρολένη ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική, μετά από αρχική προσπάθεια θεραπείας με άλλα αναποτελεσματικά μέσα. Δεν αξιολογούν ιδιαίτερα τα πολύ υψηλά ποσοστά θνησιμότητας που προκύπτουν στη μονοθεραπεία με δαντρολένη και υποθέτουν ότι σχετίζεται με τη βαρύτητα των περιστατικών που έλαβαν αποκλειστικά δαντρολένη.

Πράγματι τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης δεν συνηγορούν ξεκάθαρα υπέρ μιας συγκεκριμένης θεραπείας του MNS. Φαίνεται πάντως πως η συγχορήγηση δαντρολένης με άλλα φάρμακα υστερεί έναντι των άλλων θεραπειών. Σχετικά με τα περιστατικά που έλαβαν αποκλειστικά δαντρολένη, η βαρύτητα των περιστατικών αυτών δεν είναι επαρκής εξήγηση για τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Πιθανόν να σχετίζονται επίσης με τη μη δραστηριότητα της θεραπείας σε κάποιες περιπτώσεις, ή με σοβαρές παρενέργειες του φαρμάκου. Η δαντρολένη είναι ένα αρκετά ηπατοτοξικό φάρμακο και πιθανόν να είναι καλλίτερα να αποφεύγεται όταν η λειτουργία του ήπατος είναι περιορισμένη.

Η ανασκόπηση αυτή εστιάζει ιδιαίτερα στην θεραπεία με δαντρολένη, θεωρώντας την πιθανόν το πιο ελπιδοφόρο φάρμακο, λόγω της δραστηριότητάς της στην κακοήθη υπερθερμία. Δυστυχώς δεν διαχωρίζει μεταξύ των υπόλοιπων θεραπειών, ούτε καν κατονομάζει όλες τις

θεραπευτικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στα δημοσιεύματα τα οποία συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Συμπεριλαμβάνει όλες τις άλλες θεραπείες σε μια ομάδα, θεωρώντας τις εφάμιλλες, ενώ στην πραγματικότητα μπορεί να διαφέρουν πολύ στην αποτελεσματικότητά τους. Ειδικά η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) και τα αντντοπαμινεργικά φάρμακα όπως η βρωμοκρυπτίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως και υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να είναι δραστικά (3, 8, 9). Συγκεκριμένα όσον αφορά την ηλεκτροσπασμοθεραπεία, θα μπορούσε να είναι μία σκόπιμη εναλλακτική, καθότι αποτελεί παράλληλα και δραστική αντιψυχωτική θεραπεία, ενώ άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα δεν μπορούν να δοθούν. Αν και σε κατά τ' άλλα υγιείς αρρώστους αποτελεί μία ασφαλή θεραπευτική μέθοδο, σε ασθενείς με MNS έχουν περιγραφεί σοβαρές επιπλοκές όπως κοιλιακή ταχυκαρδία και επιληπτικό status (8). Υπάρχει επίσης ανησυχία σχετικά με την αναισθησία σε αυτούς τους ασθενείς, έτσι ώστε η ECT να παραμένει θεραπεία δεύτερης επιλογής.

Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς της ανασκόπησης αυτής, πολλές δημοσιεύσεις οι οποίες συμπεριλήφθησαν, αναφέρουν μόνο ελλιπή στοιχεία σχετικά με τα περιστατικά. Αυτό μπορεί να αλλοιώνει σημαντικά τα αποτελέσματα. Ανακύπτει επίσης και το ερώτημα, κατά πόσο έχει τεθεί σωστά η διάγνωση, καθότι το MNS δεν είναι πάντα εύκολο να διαφοροδιαγνωστεί από άλλες καταστάσεις με παρόμοια συμπτωματολογία, ειδικά αν πρόκειται για διαταραχές που προκύπτουν συχνότερα στον ψυχιατρικό πληθυσμό και αν η συμπτωματολογία είναι ήπια. Τέτοιες καταστάσεις μπορεί να είναι το σεροτονεργικό σύνδρομο (σχετίζεται με τη λήψη αντικαταθλιπτικών), η κακοήθης κατατονία (ακραία μορφή ψυχωτικής αντίδρασης), το κεντρικό αντιχολινεργικό σύνδρομο (πολλά ψυχοφάρμακα έχουν αντιχολινεργική δράση), η οξεία δυστονία (παρενέργεια των νευροληπτικών), η τοξίκωση με ουσίες όπως η κοκαΐνη και το ecstasy, ή η στέρηση αλκοόλ, φαρμάκων και άλλων ουσιών. Επίσης δεν συμπεριλήφθησαν στην ανασκόπηση μελέτες με αναφορά σε σειρά περιστατικών (case series), αν και αυτές οι μελέτες πιθανόν να έγιναν πιο συστηματικά και οργανωμένα και να περιέχουν σημαντικές πληροφορίες.

Δυστυχώς στην ανασκόπηση δεν γίνεται καθόλου αναφορά στις δόσεις, στις οποίες χορηγήθηκαν τα εκάστοτε φάρμακα, ούτε στα αποτελέσματα των αυξομειώσεων των δόσεων ή στη διάρκεια της θεραπείας. Επίσης δεν δίνονται συστάσεις σχετικά με τη συχνότητα, τη δοσολογία και τη διάρκεια χορήγησης της εκάστοτε φαρμακευτικής αγωγής. Από άλλες δημοσιεύσεις και ψυχιατρικά εγχειρίδια προκύπτουν τα εξής (12):

- Η δαντρολένη συνήθως δίνεται ανά 6ωρο έως 12ωρο σε δόσεις μεταξύ 0,25 mg/kg έως 2 mg/kg ενδοφλεβίως. Οι συνήθεις ημερήσιες δόσεις κυμαίνονται μεταξύ 3 mg/kg και 5 mg/kg. Ορισμένοι προτείνουν την άμεση διακοπή μετά από λίγες ημέρες, ενώ άλλοι τη σταδιακή μείωση των δόσεων μετά 10ημέρου.
- Η βρωμοκρυπτίνη και η αμανταδίνη δίνονται από του στόματος ή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα. Οι συνιστώμενες δόσεις για τη βρωμοκρυπτίνη είναι 2,5 mg κάθε 6 – 8 ώρες για 10 ημέρες και στη συνέχεια σταδιακή διακοπή. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι τα 40 mg.
- Η αμανταδίνη δίνεται εναλλακτικά προς τη βρωμοκρυπτίνη λόγω της επιπρόσθετης αντιχολινεργικής της δράσης. Η αρχική δόση είναι τα 100 mg και ανάλογα με το κλινικό αποτέλεσμα μπορεί να δοθούν έως και 200 mg ανά 12ωρο.

Στην ανασκόπηση των Reulbach et al δεν γίνεται επίσης αναφορά στην πορεία των περιστατικών μετά την αποθεραπεία του MNS. Στην πλειονότητα τους οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν MNS χρήζουν μακρόχρονης αντιψυχωτικής θεραπείας και αργά η γρήγορα θα πρέπει να τεθούν εκ νέου σε αγωγή με νευροληπτικά. Συνήθως τα συμπτώματα του MNS υποχωρούν εντός δύο εβδομάδων. Υπάρχουν όμως και αναφορές σε περιστατικά με υπολειπόμενα συμπτώματα έως και έξι μήνες μετά. Είναι επίσης πιθανό η έναρξη της νευροληπτικής αγωγής να οδηγήσει σε επανεμφάνιση του συνδρόμου. Παράγοντες κινδύνου για την επανεμφάνιση του MNS είναι η πρόωμη χορήγηση νευροληπτικών, τα κλασικά νευροληπτικά υψηλής ισχύος (π.χ. αλοπεριδόλη), η παρεντερική χορήγηση και η συγχορήγηση λιθίου. Οι ακόλουθες γενικές αρχές θα πρέπει να διέπουν την επανέναρξη της νευροληπτικής αγωγής (7):

- Διακοπή των νευροληπτικών για τουλάχιστον δύο εβδομάδες
- Χρήση νευροληπτικών χαμηλής ισχύος ή άτυπα νευροληπτικά
- Έναρξη με χαμηλές δόσεις και σταδιακή αύξηση
- Αποφυγή χορήγησης λιθίου

Το MNS είναι δύσκολο να μελετηθεί συστηματικά λόγω της σπανιότητας του συνδρόμου. Τόσο η αιτιοπαθογένειά του όσο και η ενδεδειγμένη θεραπεία παραμένουν ασαφή και χρήζουν περαιτέρω έρευνας. Η σημαντικότερη θεραπευτική πράξη είναι αδιαμφισβήτητα η άμεση διακοπή της νευροληπτικής αγωγής. Οι περαιτέρω θεραπευτικές προσπάθειες θα πρέπει να αποφασίζονται κατά περίπτωση ανάλογα με τη βαρύτητα του περιστατικού και την κλινική εμπειρία των θεραπειών, αφού προς το παρόν δεν υπάρχει αποδεδειγμένη θεραπεία (evidence based therapy). Η δαντρολένη (ειδικά αν έχει προηγηθεί νευροληπτική μονοθεραπεία), τα ντοπαμινεργικά φάρμακα και η ηλεκτροσπασμοθεραπεία μπορεί να είναι σκόπιμα θεραπευτικά μέσα.

### **Βιβλιογραφία**

1. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry 1989, 50:18-25. *Εκτενής ανασκόπηση 202 περιστατικών με ιδιαίτερη αναφορά στη θνητότητα και στους παράγοντες κινδύνου.*
2. Levenson JL: Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1985, 142:1137-1145. *Εργασία αναφοράς με παρουσίαση νέων και ανασκόπηση παλαιότερων περιστατικών. Πλήρης ανασκόπηση των μέχρι τότε δεδομένων σχετικά με το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο. Προτείνει καινούρια διαγνωστικά κριτήρια.*
3. Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. Drug Saf 1998, 19:73-82. *Περιλαμβάνει γενικές πληροφορίες σχετικά με την κλινική εικόνα, την πορεία, πρόγνωση, παράγοντες κινδύνου και οδηγίες για την αντιμετώπιση.*
4. Berardi D, Amore M, Keck PE, Jr, Troia M, Dell'Atti M. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. Biol Psychiatry. 1998,

- 44:748–754. Συγκριτική μελέτη σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου στο κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο.
5. Rosebush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1989, 146:717–725. Προοπτική μελέτη 24 περιστατικών με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο. Η δαντρολένη δεν φάνηκε να είναι πιο αποτελεσματική θεραπεία από την παροχή μόνο υποστηρικτικής θεραπείας.
  6. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care*. 2007, 11(1):R4. Πρόσφατη ανασκόπηση σχετικά με την αποτελεσματικότητα των θεραπειών που χρησιμοποιούνται στο κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο. Γίνεται εκτενής αναφορά σε αυτό το άρθρο στο κυρίως κείμενο.
  7. Guze BH, Baxter LR. Current concepts. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med*. 1985, 313:163-166. Ανασκόπηση των δεδομένων σχετικά με το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο με οδηγίες για την αντιμετώπιση.
  8. Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, Wang ZY. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1991, 27:381-384. Ανασκόπηση σχετικά με τη θεραπεία του κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου, από την οποία προκύπτει μείωση της θνητότητας σε θεραπεία με δαντρολένη ή ντοπαμινεργικά φάρμακα.
  9. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, Gilmore C, Wang Z. Electroconvulsive Therapy in the Treatment of the Neuroleptic Malignant Syndrome. *Convuls Ther*. 1991, 7(2):111–120. Ανασκόπηση περιστατικών τα οποία αντιμετωπίστηκαν με ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Βρέθηκε ότι παρουσίαζαν χαμηλότερη θνητότητα απ' ότι περιστατικά που έλαβαν μόνο υποστηρικτική θεραπεία.
  10. Lavie CJ, Ventura HO, Walker G. Neuroleptic malignant syndrome: three episodes with different drugs. *South Med J*. 1986, 79:1571–1573. doi: 10.1097/00007611-198610000-00025. Ιδιαίτερα επιτυχημένη θεραπεία με δαντρολένιο.
  11. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry*. 1991, 159:709–712. Μικρή προοπτική μελέτη 20 περιστατικών, η οποία καταλήγει στο συμπέρασμα

*ότι η αγωγή με δαντρολένη ή βρωμοκρυπτίνη παρατείνει τον χρόνο αποδρομής των συμπτωμάτων.*

12. Bond WS, Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. Clin Pharm. 1984, 3:302-307. *Βασικό άρθρο αναφερόμενο στην κλινική εικόνα και στη θεραπεία του κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου.*