

# Maliigne neuroleptiline sündroom – kahe haigusjuhu esitus

Veronika Reinhard, Anneli Ellervee, Kadri Tamme – TÜ Kliinikumi anestesioloogia ja intensiivravi kliinik

**Võtmesõnad:** maliigne neuroleptiline sündroom, neuroleptikumid, hüpertermia, lihasrigiidsus

**Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS) on tsentraalset dopaminergilist süsteemi mõjutavate ravimite harva esinev, kuid potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb MNSi peale mõelda iga neuroleptikume tarvitava patsiendi puhul, kellel on tekkinud kõrge palavik, lihasrigiidsus ja teadvushäire ning suurenenud kreatiinkinaasi sisaldus veres. MNSi ravis on oluline kohene põhjustava ravimi tarvitamise lõpetamine ning toetav ravi, eelkõige palaviku alandamine, vajaduse korral intensiivravi. Spetsiifiliste ravivõtete kasutamise tõhususe kohta on vastuolulisi arvamusi. Enim on kasutamist leidnud dopamiini agonist bromokriptiin ning lihasrelaksant dantroleen. Viimastel aastakümnetel on suremus MNSi oluliselt vähenenud. Enamik patsiente, kes jäävad ellu, paraneb MNSist täielikult**

Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS) on tsentraalset dopaminergilist süsteemi mõjutavate ravimite harva esinev, kuid potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime. Sagedasimad MNSi esilekutsujad on neuroleptikumid,

aga ka teised dopamiini blokeerivad ravimid (metoklopramiid, prometasiin, droperidool, tritsüklilised antidepressandid). Sündroomi võib esile kutsuda ka dopaminergiliste ravimite (levodopa, bromokriptiin, amantadiin) järsk ärajätmine (1). Sündroomi kirjeldas esimest korda dr Delay kolleegidega 1960. aastal, nimetades neuroleptikumidest põhjustatud tõsist haigust akineetiliseks hüpertooniliseks sündroomiks. Termin MNS tuleneb prantsuse keelest: *syndrome malin des neuroleptiques* (2, 3).

MNSi esinemissagedus neuroleptilisi ravimeid tarvitavate haiglapatsientide hulgas on 0,02–2,2% (2, 4). MNSi esineb igas eas, kuid enamik patsientidest on vanuses 20–50 aastat. Meestel esineb sündroomi kaks korda sagedamini kui naistel (2).

## PATOFÜSIOLOOGIA

MNSi patofüsioloogia pole päris selge. Arvatakse, et massiivne ning järsk dopaminergilise aktiivsuse vähenemine neuroleptikumidest põhjustatud dopamiini D-2 retseptorite blokaadi korral nii striatumi kui ka hüpotalamuse piirkonnas viib tsentraalse termoregulatsiooni häirumiseni (2, 3, 5). Hüpotalamuse stimulatsioonil vabanev serotoniin stimuleerib kehatemperatuuri tõusu, dopamiin inhibeerib seda protsessi. Dopaminergiline blokaad soodustab MNSi korral hüpertermia teket. Samuti kujuneb dopaminergilise süsteemi blokaadi korral skeletilihaste rigiidsus. Seda teooriat toetab fakt, et lihasrigiidsus süveneb Parkinsoni tõvega patsientidel järsul levodopa või antikolinergiliste ravimite ärajätmisel. Samuti kujunevad 95%-l MNSiga patsienti-

del ka parkinsonisminähud (4). MNSi teket seletatakse ka skeletilihaste lihasmembraani düsfunktsiooniga. MNSi ja maliigse hüpertermia patofüsioloogilised mehhanismid on paljus sarnased. Hüpertermia, lihasrigiidsus ja kõrgenenud kreatiinkinaasi tase veres esinevad tavaliselt mõlema sündroomi korral, samuti ilmneb nende puhul lihasrelaksant dantroleeni positiivne efekt sümptomite kuperimisel. *In vitro* uuringutes on mõlema sündroomi puhul leitud mitut tüüpi skeletilihaste membraanifunktsiooni häireid, mis on tingitud kaltsiumi suurenenud vabanemisest sarkoplasmavõrgustikust (1, 3, 4). Arvatakse, et neuroleptikumid võivad olla otseselt toksilised normaalsete skeletilihaste suhtes (3). On uuritud ka kesknärvisüsteemi düsregulatsiooni ja aktiivsuse osa MNSi tekkes (2, 6).

### RISKITEGURID

Enamiku neuroleptikumide tarvitamisel esineb MNSi tekke risk, kaasa arvatud seni küllaltki ohutuks peetud atüüpiliste neuroleptikumide nagu olansapiin ja kvetiapiin korral (vt tabel 1). Oluline riskitegur sünd-

**Tabel 1.** MNSiga seotud neuroleptikumid

<b>Tüüpilised neuroleptikumid</b>	
Haloperidool (+++)	
Kloorpromasiin (+++)	
Flufenasiin, pikatoimeline flufenasiin (++)	
Levomepromasiin (+)	
Loksapiin (+)	
<b>Atüüpilised neuroleptikumid</b>	
Klosapiin (+)	
Olansapiin (+)	
Kvetiapiin (+)	
Risperidoon (+)	

+ –põhjustab MNSi harva,  
+++ – sagedamini seotud MNSi tekkega

roomi tekkeks on neuroleptikumide annuse kiire muutmine. Kõige sagedamini tekib MNS pärast ravi alustamist või pärast annuse suurendamist, harva pärast ravimi tarvitamise järsku lõpetamist. Risk sündroomi tekkeks on suurim esimese viie ravipäeva jooksul (4). Ollakse arvamusel, et MNSi teke ei sõltu ravimiannusest. Sündroomi esineb sagedamini neuroleptikumi intramuskulaarsel manustamisel (2).

Oluline roll MNSi avaldumisel on patiensendi üldseisundil, eelkõige tema vedeliku tasakaalul. Dehüdratatsioon soodustab MNSi kujunemist, kuna vähenenud veremaht põhjustab vasokonstriksiooni ning seeläbi väheneb soojuse eraldumine organismist. Seega on võimalik MNSi tekke riski vähendada, tagades neuroleptikumravigi olevate patsientide piisava hüdratatsiooni. MNSi tekke riskitegurid on ka stress, samaaegne liitiumipreparaatide tarvitamine, antikolinergiliste ravimite või mõnede antidepressantide tarvitamine, hüponatreemia, türeotoksikoos, orgaaniline ajukahjustus, eelnev ajutrauma, alkoholism, rauavaegus (1, 2, 4).

### DIAGNOOSIMINE

Kuigi MNSi diagnoosimiseks on välja pakutud mitmeid diagnostilisi kriteeriume, puudub seni üks ja universaalne kriteeriumite kompleks. Klassikalises MNSi triaadis on haaratud autonoomne närvisüsteem (palavik >38,5 °C, tavaliselt ei ületa 41 °C ning sageli saavutab maksimumi enne mootorikahäirete teket), ekstrapüramidaalne süsteem (lihasrigiidsus), samuti on häiritud kognitiivsed funktsioonid. Sageli esinevad MNSi korral arteriaalne hüpertensioon, teadvushäire (segasusest kuni koomani), higistamine, tahhükardia, südame rütmihäired, tahhüpnöe, aga ka jäsemete düskineesiad, treemor, generaliseerunud toonilisklonilised krambid, mutism, opistotoonus, positiivne Babinski refleksi, trism. Laboratoorsetest näitajatest on veres suurenenud kreatiinkinaasi sisaldus (>1000 ü/l); esineb leukotsütoos vasakule nihkega, rauadefitsiit, müoglobiinuuria; tõusnud võivad olla transaminaaside aktiivsus, laktaatdehüdrogenaasi ja alkaalse fosfataasi tase (1, 3, 4).

Pelonero ja kaasautorid rõhutavad, et peamised MNSi tunnused on hüpertermia ja lihasrigiidsus. Kui need seonduvad neuroleptikumide tarvitamisega viimase 7 päeva jooksul ja lisaks esinevad veel kolm järgnevat sümptomitest – teadvushäire, tahhükardia, vererõhu muutused, tahhüp-

noe, kreatiinkinaasi tõus või müoglobiuria, leukotsütoos ja metaboolne atsidoos –, siis võib diagnoosida MNSi (2).

Palavikku, lihasrigiidsust ja oluliselt tõusnud vere kreatiinkinaasi taseme koosinemist on peetud MNSile sedavõrd iseloomulikuks, et nende kolme sümptomi samaaegne kujunemine neuroleptikumidega ravitud haigel on piisav alus MNSi diagnoosimiseks. Kui eespool mainitud kolmest n-õ suurest sümptomist esineb vaid kaks, siis on vaja MNSi diagnoosi kinnitamiseks lisaks veel nelja n-õ väikest sümptomit järgmisest loetelust: tahhükardia, kõrgeenenud vererõhk, tahhpünoe, teadvushäire, higistamine, leukotsütoos (3).

#### DIFERENTSAALDIAGNOSTIKA

Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb mõelda ägedale katatooniale, tsentraalse antikolinergilisele sündroomile, kesknärvisüsteemi infektsioonile (eriti äge viirusentsefaliit), ravimite toksilisele koostoimele (nt MAO inhibiitorid koos antidepressantide või narkootikumidega), kuumarabandusele, raskemetallimürgitusele (nt arseen, plii), liitiumimürgitusele, maliigsele hüpertermiale, sepsisele, serotoniini sündroomile, teetanusele, türeotoksikoosile, võõrutusseisunditele (alkohol, bensodiasepiinid, barbituraadid) (4).

MNSi diagnoosimiseks on seega vajalik nii patsiendi füüsikaline uurimine, eelnevate haiguste ning tarvitatud ravimite väljaselgitamine, vereanalüüsid (eelkõige kreatiinkinaasi, müoglobiini, elektrolütide, maksa funktsiooni näitajate, raua ja jääkainete sisaldus) kui ka uriinianalüüs. Vajaduse korral tuleb teha veel EEG, aju kompuutertomograafiline uuring, lumbaalpunktsioon, toksikoloogiline skriining ning uurida kilpnäärmehormoonide sisaldust veres. Lihasbiopsia ja elektromüograafia ei ole enamasti diagnoosimisel abiks, näidates mittespetsiifilisi muutusi (2, 3).

#### RAVI

Ravis on oluline sümptomite äratundmine ning kohene neuroleptikumravi lõpetami-

ne, või kui MNS tekib Parkinsoni-haigel, siis kohene Parkinsoni-ravimite tarvitamise jätkamine (4). MNSi sümptomid arenevad tavaliselt 24–72 tunni jooksul neuroleptikumidega ravi alustamise järel ning võivad püsida 1–44 päeva (keskmiselt 10 päeva). Tavaliselt ilmnevad ekstrapüramidaalsüsteemi kahjustuse nähud enne autonoomse närvisüsteemi häireid (4). Mõnedel juhtudel jääb sündroom vähe väljendunuks ning laheneb ilma ravita (1).

MNSi ravi on sümptomaatiline: mehaaniline jahutamine ning antipüreetikumid palaviku alandamiseks, infusioonravi dehüdratatsiooni korrigeerimiseks ning neerupuudulikkuse ärahoidmiseks, elektrolütide taseme normaliseerimine. Vajalikuks võib osutada lühitoimeliste antihüpertensiivsete ravimite (nt nifedipiin) kasutamine ning hapnikravi. Madalmolekulaarne hepariin subkutaanselt on soovitatav süvaveeni ja kopsuarteri tromboosi vältimiseks. Oluline roll on patsiendi toitmisel. Diabeetikutel võib sündroom esile kutsuda diabeetilise ketoatsidoosi, mis vajab samuti korrigeerimist (2). Neuroleptikumid seonduvad tugevalt plasmavalkudega, mistõttu pole võimalik nende eliminatsiooni dialüüsiga kiirendada (2, 3). Tuleb vältida teiste dopamiini antagonistide (näiteks metoklopramiidi) kasutamist (3).

Spetsiifiliste ravivõtete kasutamise tõhususe kohta MNSi korral on vastuolulisi arvamusi (1–5). Maliigse hüpertermia ravis kasutatava veenisese dantroleeni raviefekt MNSi korral ei ole selge. Praktikas manustatakse seda kehatemperatuuri alandamiseks ning vöötlihaste lõõgastamiseks patsientidel, kellel muidu ei õnnestu palavikku langetada. Dantroleen inhibeerib kaltsiumi vabanemist lihasrakkude sarkoplasmavõrgustikust, vähendades seega lihasrigiidsust. Samal ajal väheneb organismi hapnikutarve, aeglustub südame- ning hingamissagedus (3). Soovitatav dantroleeni annus on 2–3 mg/kg i/v, korrates seda vajadusel iga 10 minuti järel kuni koguannuseni 10 mg/kg ööpäevas. Hepatotoksilisuse tõttu pole

suuremad annused soovitatavad ning ravi rakendatakse ainult haiguse ägedas faasis paaril esimesel päeval (1, 3, 4). Dopamiini agonist bromokriptiinmesülaat vähendab lihaskriidsust paari tunniga, sellele järgneb kehatemperatuuri langus ning vererõhu väärtuste normaliseerumine. Bromokriptiini annustatakse suu või nasogastraalsondi kaudu 2,5–10 mg kuni neli korda päevas (4). Teise skeemi järgi (1) alustatakse ravi bromokriptiiniga doosis 2,5 mg päevas ning suurendatakse annust iga päev 2,5 mg võrra oodatud efekti saavutamiseni või lubatud maksimumdoosini 45 mg kuni 60 mg päevas (1, 2). Peamiseks bromokriptiini ravi kõrvaltoimeks on hüpotensioon (1). Patsienti tuleb jälgida ka iivelduse, oksendamise, psühhooosi ja teadvushäire suhtes (2). Ravi dantroleeni ja bromokriptiiniga võib alustada koos (1, 3). Samas on uuringuid, kus kombineeritud ravi on eespool kirjeldatud 2 preparaadiga pikendanud haigusest paranemise perioodi ning monoterapia dantroleeniga on seotud halva prognoosi ning üldise suremuse kasvuga (5). MNSiga patsientidel on palaviku alandamiseks kasutatud edukalt ka amantadiini ja levodopa-karbidopat (3, 4). Lihaskriidsuse leevendamiseks võib kasutada ka bensodiasepiine ja barbituraate. MNSi raviks on kasutatud ka elekterkramp ravi (2, 3). Kokkuvõtvalt on MNSi ravi põhimõtted toodud tabelis 2. Kui neuroleptikume on kasutatud suu kaudu, peab MNSi ravi kestma vähemalt 10 päeva. Veenisi-

seste neuroleptikumide tarvitamise korral aga 2–3 nädalat, kuni sümptomid kaovad (1, 4).

### KOMPLIKATSIOONID

MNSi puhul võib tekkida tõsiseid komplikatsioone. Kujuneda võivad rabdomüolüüs, äge neerupuudulikkus, äge hingamispuudulikkus, krampid, ajukahjustus, südamelihase infarkt, dissemineeritud intravasaalse koagulatsiooni sündroom, süvaveenitromboos, maksapuudulikkus, fastsiit, sepsis. Samuti võib patsientidel tekkida kontrollimatu psühhooos. Rabdomüolüüsist tekkinud müoglobiinuuria võib viia ägeda neerupuudulikkuseni, mis vajab dialüüs ravi. Neerupuudulikkuse teke MNSiga patsiendil on seotud 50% suremusega. Ägeda hingamispuudulikkuse tõttu vajavad patsiendid sageli kopsude kunstlikku ventilatsiooni (4).

### PROGNOOS

MNSi käsitluses on aastakümnete jooksul tehtud tõsiseid edusamme. Enne 1970. a oli MNSi suremus 76%. 1984. aastal vähenes MNSi suremus tänu dopamiini agonistide ja dantroleeni kasutuselevõtule 11%ni (3). Tänapäeval on võimalik varajase ja agressiivse raviga vähendada suremust 5%ni (1).

Enamik patsiente, kes jääb ellu, paraneb MNSist täielikult. Mõnel patsiendil võib jääda püsiv parkinsonism, ataksia, dementsus (1, 2).

Kui haige on sündroomist paranenud ja vajab jätkuvalt neuroleptilist ravi psühhiaatriliste sümptomite tõttu, siis sama ravimi samas annuses taasalustamine võib viiel juhul kuuest põhjustada MNSi kordumise. Vähem toimimisvõimeliste neuroleptikumide (vt tabel 1) kasutamine on ohutu 9 juhul 10st. Kindlaim valik on sel puhul kasutada alternatiivseid ravimeetodeid või alustada väikeses annuses atüüpilise neuroleptikumiga ning hiljem annust järk-järgult suurendada, jälgides võimalike MNSi sümptomite tekkimist (3, 4).

### HAIGUSJUHT NR 1

42 a meespatsient hospitaliseeriti ortopeediaosakonda vasaku puusaliigese plaanili-

**Tabel 2.** Ravi põhimõtted MNSi korral

1. Põhjustava ravimi ärajätmine
2. Toetav ravi
  - 2.1. Palaviku alandamine
  - 2.2. Infusioonravi
  - 2.3. Südamealilitluse, hingamis- ja neerude funktsiooni toetamine
  - 2.4. Bensodiasepiinid ja barbituraadid lihaskriidsuse leevendamiseks
  - 2.5. Piisav toitmine
3. Spetsiifiline ravi
  - 3.1. Dopaminergilised ravimid
    - 3.1.1. Bromokriptiin 7,5–60 mg päevas
    - 3.1.2. Amantadiin, levodopa + karbidopa
  - 3.2. Skeletilihaste lõõgasti dantroleen
    - 3.2.1. Suu kaudu 4–8 mg/kg ööpäevas
    - 3.2.2. Veenisisese 2–3 (maksimaalselt 10) mg/kg ööpäevas
  - 3.3. Elekterkramp ravi
4. Süvaveeni tromboosi profülaktika
  - 4.1. Madalmolekulaarne hepariin subkutaanselt

seks endoproteesimiseks 4 aastat varem juh-  
tunud reieluukaelamurru tõttu. Patsiendil  
oli anamneesis sage alkoholi tarvitamine.

Vahetu operatsioonijärgne kulg oli ta-  
valine, iivelduse tõttu sai patsient meto-  
klopramiidi intravenoosselt 10 mg. Esines  
higistamine. Esimesest operatsioonijärgsest  
päevast peale muutus patsient psühhootili-  
seks, raviks ordineeriti suu kaudu buroniili  
25 mg, veenisisesi midasolaami kokku 17 mg,  
füsostigmiini 2 mg, klofelliini püsiinfu-  
sioon kiirusega 48–144 µg/t. Korduva ok-  
sendamise tõttu ordineeriti lisaks intrave-  
noosselt 10 mg metoklopramiidi. Järgmise  
päeva hommikul ei saadud patsiendiga  
kontakti, tekkis palavik 42 °C, tahhükar-  
dia, tahhüpnöe.

Raske üldseisundi, eelkõige sügava tead-  
vushäire tõttu viidi patsient üle üldintensiiv-  
ravi osakonda, kus ta intubeeriti ja rakendati  
kopsude kunstlikku ventilatsiooni. Palaviku  
langetamiseks kasutati medikamentooset  
antipüreesi ja välist jahutamist. Vere ana-  
lüüsides ilmnes kreatiinkinaasi (11327 ü/l) ja  
müoglobiini sisalduse suurenemine (6927 ng/ml),  
trombotsütoopenia ( $58 \times 10^9/l$ ), hüpokaliee-  
mia (2,9 mmol/l) ning laktatsidoos (laktaat  
4,4 mmol/l). Kliinilise pildi ning labori-  
analüüsides põhjal diagnoositi maliigset neu-  
roleptilist sündroomi.

Ravi alustati bromokriptiiniga suu kaudu  
5 mg x 3. Kuna hüpertermia lahenes väli-  
se füüsilise jahutamisega (märjad linad,  
alkoholiga ülehõõrumine, ventilaator), siis  
dantroleenravi ei rakendatud. Patsient va-  
jas esimesel päeval massiivset tilkinfusioo-  
ni ( $>90$  ml/kg päevas), erütrotsüütide sus-  
pensiooni ja värskelt külmutatud plasma  
ülekandeid. Rakendatud raviga mehe sei-  
sund stabiliseerus, järgmistel päevadel oli  
kehatemperatuur subfebriilne. Püsis rohke  
higistamine. Neljandal intensiivravi päeval  
lõpetati bromokriptiinravi, järgmisel päeval  
patsient ekstubeeriti. Patsient oli teadvusel,  
adekvaatselt kontaktne, olukorras orientee-  
ritud, hemodünaamiliselt stabiilne. Pärast  
5päevast intensiivravi viidi patsient tagasi  
ortopeediaosakonda.

Ortopeediaosakonnas kujunes patien-  
dil taas segasus, mille tõttu anti talle uuesti  
suu kaudu buroniili 25 mg, vaatamata jäl-  
gimislehel olevale märkele, mis keelas neu-  
roleptikumide manustamise. Metoklopra-  
miidi samal päeval ei manustatud. Maliigset  
neuroleptilist sündroomi patsiendil uuesti  
ei tekkinud. Kolm päeva hiljem oli patsient  
stabiilses seisundis, suutis liikuda abivahen-  
diteta ning suunati taastusravile.

Haigusloo väljavõttele lisati märke, et  
neuroleptikumide kasutamine on edaspidi  
vastunäidustatud.

## HAIGUSJUHT NR 2

59 a mees hospitaliseeriti erakorralise pat-  
siendina neurokirurgia osakonda, kuna ta  
oli saanud peksa ning järgmisel päeval esi-  
nesid tal korduvad generaliseerunud kram-  
bihood. Kompuutertomograafilisel uuringul  
leiti õhuke subduraalne hematoom paremal  
ja aju parenhüümis kontusioonikoldeid.  
Patsient oli teadvusel, kuid desorienteerit-  
tud, rahutu, kõne raskesti arusaadav, esines  
treemor jäsemetes, mida trakteeriti kui vöö-  
rutussündroomi alkoholist. Anamneesis oli  
teada, et patsient on viimased kaks aastat re-  
gulaarselt tarvitanud alkoholi. Anamneesis  
oli ka läbipõetud südamelihase infarkt, hai-  
ge tarvitas ramipriili 2,5 mg x 2 ja metopro-  
looli 50 mg.

Neurokirurgia osakonnas rakendati lisaks  
kardiaalsele ravile krambivastast ravi kar-  
bamasepiiniga, rahutuse tõttu sai esimesel  
ööpäeval suu kaudu buroniili 50 mg x 3 ja  
diasepaami 5 mg x 3. Agiteerituse tõttu suu-  
rendati järgmisel ööpäeval buroniili annust  
100 mg x 3. Diasepaami annus jäi samaks,  
lisaks manustati lihasesisesi 5 mg diasepa-  
ami ja 10 mg haloperidooli ning veenisisesi  
10 mg midasolaami. Kolmandal ravipäeval  
muutus patsient väga rahutuks, nägi hal-  
lutsinatsioone, värises, vajas fikseerimist,  
hommikul esines kehatemperatuuri tõus  
38,7 °C. Palavik langes medikamentoosse-  
te vahenditega subfebriilsele tasemele, kuid  
õhtul tõusis uuesti kuni 39,2 °C ning allus  
halvasti antipüreesile. Patsiendil esines li-

hasrigiidsus, treemor jäsemetes. Haige oli teadvusel, osaliselt kontaktne, rahutu, esines tahhüpnöe üle 30 korra minutis. Huultel-keelele esines pruunikas katt. Vaatamata 1500 ml 0,9% NaCl infusioonile püsis oliguuria.

Kliiniliste sümptomite alusel kahtlustati maliigset neuroleptilist sündroomi ja süveneva üldseisundi häire tõttu viidi patsient üle neuroanestesioloogia osakonda. Vere analüüsides esines kreatiinkinaasi (12904 → 20633 ü/l) ja müoglobiini (10162 ng/ml) sisalduse suurenemine, suurenenud olid aspartaadi aminotransferaasi (ASAT),alaniini aminotransferaasi (ALAT) ja laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) väärtused veres (ASAT 284 ü/l, ALAT 93 ü/l, LDH 1552 ü/l), esines trombotsütopeenia ( $57 \times 10^9/l$ ), normväärtusest väiksem oli seerumi rauasisaldus (6,1  $\mu\text{mol/l}$ ).

Patsient viidi narkoosi, intubeeriti, rakendati kopsude kunstlikku ventilatsiooni. Kohe alustati ravi bromokriptiiniga 5 mg x 3 suu kaudu. Kuna hüpertermia taandus väli-se jahutamisega (märjad linad, ventilaator), siis dantroleenravi ei rakendatud. Patsient vajab esimestel päevadel massiivset tilkinfusiooni (>90 ml/kg/die), trombotsüütide massi ja värskelt külmutatud plasma ülekandeid, hemodünaamika toetamist nii noradrenaliini kui ka dopamiiniga ja diureesi forsseerimist furosemiidi püsiinfusiooniga. Patsiendi seisund püsis raske, esines jääkainete tõus veres (kreatiniin kuni 161  $\mu\text{mol/l}$ , urea 18,3 mmol/l). Kehatemperatuur tõusis järgnevatel päevadel maksimaalselt kuni 38,7 kraadini ja allus ravile.

Pea KT-uuringul püsis subduraalne hematoom muutusteta ega vajanud operatiivset ravi. 3. ravipäeval diagnoositi patsiendil ulatuslik vasakpoolne kopsupõletik, tekita-jateks trahheakülvi alusel *S. aureus* ja *E. coli*. Ordineeriti vastav antibakteriaalne ravi. Nädal pärast neuroanestesioloogia osakonda hospitaliseerimist patsient trahheostomeeriti pikaajalise juhitava hingamise vajaduse tõttu. Selleks ajaks oli lihasrigiidsus taandumas, patsient oli sedatsiooni foonil teadvu-

sel, kontaktne. Haigele rakendati kopsude kunstlikku ventilatsiooni kokku 2 nädala vältel.

Intensiivravi 17. päeval oli patsient teadvusel, veidi rahutu, jutukas, kuid konfabuleeris. Bromokriptiinravi lõpetati. Haige viidi rahuldavas seisundis üle neurokirurgia osakonda. Nädala möödudes lahkus patsient haiglast koju heas üldseisundis, ta oli rahulik, adekvaatne, kontaktne, jõuline. Põletikunähud olid taandunud. Soovitati edaspidi neuroleptikumide kasutamisest hoiduda.

#### ARUTELU

Tõenäoliselt oli mõlema esitatud haigusjuhu korral MNSi esilekutsujaks neuroleptikum buroniil, esimesel juhul kombineerituna metoklopramiidi, teisel juhul haloperidooliga. Mõlema patsiendi anamneesis oli alkoholi liigtarvitamine, mis on MNSi teket soodustav tegur. Teisel juhul esines soodustava tegurina ka ajutrauma. Mõlemal juhul oli tegemist meessoost haigega, kusjuures on teada, et meestel esineb MNSi kaks korda rohkem kui naistel.

Kahe eri intensiivravi osakonnas ravitud patsiendi haiguse kulg oli küllaltki sarnane. Mõlemal puhul tunti MNS ära küllalt kiiresti ning alustati adekvaatse raviga. Lisaks tüüpilistele kliinilistele sümptomitele – hüpertermia, teadvushäire (mida teise haigusjuhu puhul oli küll raskem hinnata, kuna see oli põhjustatud juba ajutraumast), lihasrigiidsus – kinnitasid diagnoosi ka tüüpilised muutused verenäitajates, s.o vereseerumi kreatiinkinaasi ja müoglobiini sisalduse suurenemine, normist väiksem seerumi rauaväärtus. Hüpertermia allus mõlemal juhul hästi medikamentooslele ravile ja mehaanilisele jahutamisele, seetõttu dantroleenravi ei rakendatud. Küll alustati kohe pärast MNSi diangoosimist suukaudse bromokriptiin-raviga, mille kestus oli ühel juhul 3 päeva, teisel juhul 17 päeva. Mõlemad patsiendid vajasisid intensiivravi ja kopsude kunstlikku ventilatsiooni, Esimesel, tüsistumata juhul raviti haiget intensiivravi osakonnas 8 päeva, teisel, pneumooniaga tüsistunud juhul

aga 24 päeva alates MNSi diagnoosimisest. Mõlema patsiendi taastumine oli täielik, mis viitab sündroomi kiire äratundmise ja ravi kohese alustamise tõhususele.

Mõlemal juhul soovitati neuroleptikum-ravivat edaspidi hoiduda. Esimene patsient sai siiski pärast MNSist paranemist ühel korral buroniili, mis ei kutsunud esile uut atakki. See võib viidata sellele, et üksikuna ning väikeses annuses ei pruugi buroniil konkreetsel patsiendil MNSi esile kutsuda. Siiski on neuroleptikumide vältimine kindlaim meetod korduva MNSi ärahoidmiseks.

## KOKKUVÕTE

MNS on küllaltki harva esinev, kuid potentsiaalselt eluohtlik sündroom, mida ei tule ette ainult psühhiaatrikliinikus, vaid ka teistes raviosakondades, kui kasutatakse tsentraalseid dopaminergilisi süsteeme mõjutavaid ravimeid. Väga oluline on MNSi kiire äratundmine, sündroomi põhjustava ravimi manustamise lõpetamine ning sümptomaatilise ravi alustamine. Spetsiifilise ravi (dantroleen, bromokriptiin) tõhususe suhtes on kirjanduses arvamused vastuolulised.

## KIRJANDUS

1. Drug induced movement disorders. Neuroleptic malignant syndrome. [www.cmdg.org](http://www.cmdg.org).
2. Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatric Services* 1998;49:1163–72.
3. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000;85:129–35.
4. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ* 2003;169:439–42.
5. Reulbach U, Dütsch C, Biermann T, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Critical Care* 2007;11(1):R4.
6. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1999;156:169–80.

## SUMMARY

### Neuroleptic malignant syndrome: two case reports

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but potentially life threatening complication of use of neuroleptic or antipsychotic drugs. The pathogenesis is unclear, however, sudden decrease of dopaminergic activity or blockade of dopamine receptors is thought to lead to heat dissipation. Neuroleptic medications may also induce abnormal calcium availability in the muscle cells of susceptible individuals triggering muscle rigidity, rhabdomyolysis and hyperthermia. MNS is characterized by severe rigidity, tremor, fever, altered mental status, autonomic dysfunction and elevated creatinine phosphokinase and white blood cell count.

We present two case reports, in which the cause of developing NMS is the neuroleptic agent buronil combined in the first case with metoclopramide and, in the second case with haloperidol. Both cases share alcoholism as the conducting factor. The diagnosis was made on the basis of typical clinical symptoms as fever, muscle rigidity and altered mental status, supported by laboratory findings as elevated serum phosphokinase and myoglobin levels, and decreased serum ferrum level. Since fever was well controlled with medicaments and rapid external body cooling, specific treatment with dantrolen was not used. Specific treatment with bromocriptine was started immediately, and it

lasted 3 days in the first and 17 days in the second case. Both patients needed intensive care and mechanical ventilation. Recovery was complete. Although one patient received later buronil once in low doses the syndrome did not recur.

**CONCLUSION.** Neuroleptic malignant syndrome should always be considered

if a patient receiving neuroleptic drugs develops high fever and/or severe muscle rigidity. Although specific treatment of the syndrome remains controversial, supportive treatment – especially rapid cooling for extremely high fever, hydration and anticoagulation – is critical and is widely supported by consensus.

*veronika.reinhard@kliinikum.ee*