

NEUROLEPTICKÝ MALIGNÍ SYNDROM (PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK A KAZUISTIKY)

souborný článek

Eva Češková^{1,2,3,4}
Libor Ustohal^{1,2}

¹CEITEC-MU

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KNP LF UO, Ostrava

⁴Odd. psychiatrie FNO, Ostrava

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno-Bohunice
e-mail: eva.cesкова@gmail.com

Podpořeno projektem CEITEC
(CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského
fondu regionálního rozvoje.

SOUHRN

Češková E, Ustohal L. Neuroleptický maligní syndrom (přehledový článek a kazuistiky)

Neuroleptický maligní syndrom (NMS) je antipsychotiky navozený, život ohrožující stav, charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, kvalitativními změnami vědomí a deregulací autonomního nervového systému. Byl popsán záhy po uvedení antipsychotik do klinické praxe. Dle recentních údajů se incidence pohybuje od 0,02 % do 0,03 %, s mortalitou 5,6 %. Relativně častěji bývá popisován na antipsychotikách druhé generace atypický obraz, který je charakterizován nižším výskytem a nižší intenzitou základních příznaků. Léčba spočívá v podpůrných opatřeních a specifické farmakoterapii. Kazuistiky upozorňují na rizikové faktory pro rozvoj NMS.

Klíčová slova: antipsychotika první generace, antipsychotika druhé generace, epidemiologie, kazuistiky, léčba, neuroleptický maligní syndrom.

SUMMARY

Češková E, Ustohal L. Neuroleptic malignant syndrome (review and case reports)

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is an antipsychotic-induced, life-threatening condition, characterized by hyperpyrexia, muscle rigidity, qualitative alteration of consciousness and autonomic nervous system dysregulation. Neuroleptic malignant syndrome was described early after introduction of antipsychotics into clinical practice. According to the recent review the reported incidence of NMS was 0.02% to 0.03%, with a mortality rate of 5.6%. With the second-generation antipsychotics more frequently an atypical clinical picture, characterized by lower frequency and lower intensity of basal symptoms is found. The treatment includes supportive treatment and specific drug therapy. Case reports bring attention to risk factor for development of NMS.

Key words: first-generation antipsychotics, second-generation antipsychotics, epidemiology, case reports, treatment, neuroleptic malignant syndrome.

ÚVOD

Neuroleptický maligní syndrom (NMS) je nepříliš častý, antipsychotiky navozený, život ohrožující stav, charakterizovaný: 1. horečkou, 2. svalovou rigiditou, 3. deliriem, 4.

deregulací autonomního nervového systému. Poprvé byl popsán Delayem v r. 1960 – tedy krátce po zavedení antipsychotik (AP).¹

VÝSKYT

Dle nedávno uveřejněného přehledu o NMS se udávaná incidence pohybuje od 0,02 % do 0,03 %, s mortalitou 5,6 %.² NMS se vyskytuje jak na AP 1. generace (AP1G), tj. klasických, typických AP, tak i na AP 2. generace (AP2G), atypických AP. Z toho vyplývá, že nízký potenciál k navození extrapyramidových účinků není dostačující k prevenci rozvoje NMS a potenciál k blokaci dopaminových receptorů typu 2 (D_2) nemá přímou korelaci s výskytem NMS. Dle kanadského farmakovigilančního systému, který zahrnoval případy z let 1965–2012, byl u AP1G NMS nejčastěji udáván při aplikaci haloperidolu a zyklopentixolu.³ Klinicky relevantní může být údaj, že u 42 % pacientů s NMS bylo podáváno více než 1 AP a další AP bylo nejčastěji AP1G. V této souvislosti je důležité, že kombinace AP1G a AP2G jsou v našich podmínkách velmi časté, což platí i o kombinaci depotních a perorálních AP.^{5,6} Z AP2G byl NMS popsán u klozapinu, olanzapinu, risperidonu, quetiapinu, aripiprazolu, paliperidonu, asenapinu a ziprasidonu. Počet hlášených případů NMS na AP2G, hlavně klozapinu, byl dle zmíněného zdroje vyšší než na AP1G (342 vs. 62).³ Podobné údaje pocházejí z Austrálie (Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee, AD-RAC), kdy v období 1994–2010 bylo zaznamenáno 234 případů NMS na AP2G oproti 59 na AP1G.⁷ Lze spekulovat, že důvodem je preference AP2G a lepší informovanost lékařů. Vzhledem k off-label podávání AP je nutné myslet na možnost NMS nejen u psychóz, ale také u jiných psychických a somatických onemocnění.

RIZIKOVÉ FAKTORY

Je známa řada rizikových faktorů pro rozvoj NMS. Lze je rozdělit na 1. farmakologické (typ léku, farmakokinetika, polyfarmacie, výše dávky, komedikace lithiem, forma podání, začátek léčby nebo změna dávky), 2. zevní faktory (omezení, vysoká okolní teplota, dehydratace), 3. demografické faktory (věk, somatická komorbidita, mentální retardace), 4. genetická predispozice (anamnéza předchozího NMS, rodinná anamnéza katatonie, poruchy kanálů „channelopathy“).^{4,8}

ETIOPATOGENEZE

Dvě základní hypotézy o vzniku NMS byly shrnuty v detailní, v r. 2015 publikované přehledové práci.⁴ Dle první je významná blokáda D_2 receptorů v CNS, která vede k náhlému snížení receptorové stimulace. Nedostatek dopaminergní signalizace u vulnerabilních jedinců spouští řadu homeostatických reakcí. Dopamin reguluje tělesnou teplotu (termoregulační centrum hypotalamu), motorickou koordinaci a svalový tonus (bazální ganglia). Avšak například klozapin se váže na D_2 volně a má malý potenciál navodit extrapyramidový syndrom. Z toho vyplývá, že blokáda D_2 není zřejmě jediným mechanismem zodpovědným za NMS.

Druhá hypotéza zdůrazňuje toxický vliv na muskuloskeletální vlákna. Pro tuto hypotézu svědčí podobnost

mezi NMS a maligní hypertermií, která vzniká po aplikaci halogenových anestetik, reakcí na dantrolen a účinkem AP1G na kalciovou regulaci muskuloskeletálních vláken. V preklinických studiích bylo zjištěno, že AP1G in vitro mobilizují transport kalcia to sarkoplasmatického retikula (chlorpromazin, flufenazin).

PRŮBĚH, KOMPLIKACE

NMS obvykle ustupuje v průběhu 3–4 dní, ale je spojen s významnou morbiditou a mortalitou. Komplikace zahrnují časté plicní infekce na bázi aspirace a akutní selhání ledvin dané myoglobinurií. Popsána byla také diseminovaná intravaskulární porucha koagulace, multiorganové selhání a reverzibilní dilatační myokardiopatie (také nazývána Takotsubova myokardiopatie) jako důsledek autonomní dysfunkce.⁹

KLINICKÉ PROJEVY A DIAGNOSTIKA

Horečka je obvykle vysoká, bez fluktuace, není doprovázena zimnicí, nereaguje na antipyretika. Svalová rigidita bývá generalizovaná, symetrická s různou intenzitou (možný např. až opistotonus), může se vyskytnout i fokální zvýšení svalového tonu (blefarospasmus, okulogyrní krize). Stav vědomí kolísá, dochází k dezorientaci a může být patrná psychomotorická agitovanost. Dysautonomie zahrnuje nestabilní pulz, labilní hypertenzi, profuzní pocení, sialorrhoeu a inkontinenci moči.

Nejdůležitější pro diagnostiku je farmakologická anamnéza a laboratorní nálezy, ve kterých dominuje vysoká kreatinínáza (CK > 600 UI/L). V ČR a Evropě užíváme $\mu\text{kat/l}$ (přepočet na UI/L je možné provést, když hodnotu v $\mu\text{kat/l}$ vynásobíme 60). Dále zde nacházíme leukocytózu a zvýšení zánětlivých markerů (vysoce reaktivní protein, CRP, fibrinogen, sedimentace). Tyto nálezy jsou nespecifické, avšak téměř vždy přítomné.

V souvislosti s nástupem AP2G byl popsán atypický NMS. Je častější při podávání AP2G, pozorován byl u klozapinu, aripiprazolu, paliperidonu. Jeho manifestace se liší od klasického obrazu NMS nižším výskytem a/nebo intenzitou svalové rigidity, hypertermie a méně závažným vzestupem CK.^{4,8}

NMS NA AP2G

V přehledu NMS na AP2G z roku 2004 uvedl Ananth 68 případů (21 žen, 47 mužů, průměrný věk 45 let); na klozapinu 21, risperidonu 23, olanzapinu 19, quetiapinu 5, a detailněji je analyzoval. U 7 % byla přítomna mentální retardace, 18 % (12/68) bylo léčeno na JIP, u 3 z nich byla nutná intubace. Průměrná doba od iniciace nebo zvýšení dávky do rozvoje NMS byla 120 dní, u 62 % výskyt do 2 týdnů, souvislost se zvýšením dávky byla pozorována u 50 %. Primární diagnóza byla nejčastěji schizofrenie, 40 % nemělo přídatnou medikaci a 66 % žádné přídatné somatické onemocnění. U 78 % byl zaznamenán extrapyramidový syndrom. Průměrná maximální hladina CK byla 5 958 U/L

a průměrná maximální teplota 38,8 °C. 34 % postižených bylo léčeno bromokriptinem, dantrolenem, nebo jejich kombinací. K úmrtí došlo u 4,4 % (1 na olanzapinu a 2 na risperidonu). Průměrný počet dní do úzdravy byl 9,9 dne, u depotů 17 dní.⁸

Gortney (2009) publikoval rozvoj NMS u retardovaného jedince na quetiapinu.¹⁰ Byl léčen bromokriptinem a dantrolenem, příznaky ustoupily do 7 dnů. Autor dále konstatuje, že v období 1950–2008 dohledal již 13 NMS na quetiapinu.

Chen v r. 2011 publikoval kazuistiku, kdy došlo k NMS po záměně quetiapinu za aripiprazol pro nežádoucí účinky, konkrétně zvýšení hmotnosti.¹¹ Příznaky přetrvávaly 2 dny, léčba byla pouze podpůrná. Dle autora pacient splňoval kritéria pravděpodobného NMS, tj. přítomnost jedné třetiny příznaků (hypertermie, extrapyramidový syndrom a autonomní dysfunkce) a 1 z dalších (zastřeně vědomí, leukocytóza, zvýšení CK).^{12,13}

Nejnovější přehled NMS na AP2G zahrnoval již 6 primárních studií a 186 individuálních případů. Jejich systematická analýza ukazuje, že NMS navozený AP2G je charakterizován nižší incidencí, menší klinickou závažností a nižší mortalitou ve srovnání s NMS navozeným AP1G. Atypické projevy byly popsány hlavně na klozapinu, aripiprazolu a amisulpridu.¹⁴

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Z hlediska diferenciální diagnózy bychom na prvním místě měli zvažovat infekci CNS a letální katatonii. Nejdůležitější je vyloučit infekci CNS. V případě pochybností provádíme lumbální punkci a magnetickou rezonanci. Obraz podobný NMS mohou také způsobit komplikace stávající medikace, např. serotoninový syndrom, intoxikace lithiem, centrální anticholinergní syndrom, maligní hypertermie a teplotní šok.

Katatonie je neuropsychiatrický syndrom, popsán Kahlbaumem v r. 1874. Kraepelin ji považoval za podtyp dementia praecox. Tento koncept přetrvával (včetně DSM-IV) a až DSM-5 uvedla katatonii jako samostatnou jednotku se 3 různými formami: 1. katatonii spojenou s ostatními psychickými poruchami, 2. katatonii podmíněnou dalšími zdravotními příčinami a 3. nespecifikovanou katatonii.¹⁵ Etiopatogeneze není známa, předpokládá se, že se jedná o alteraci dopaminergní funkce a dysfunkci GABA a glutamátu. Může souviset s řadou metabolických, neurologických, psychiatrických a toxických stavů. Průkazně účinnou léčbu (přehled 31 článků) prezentuje lorazepam a elektrokonvulzivní terapie (EKT). Lorazepam obvykle účinkuje do několika hodin až dní, při neúspěchu je vhodné přistoupit k EKT. Pokud se týká AP, byl u nemocného s katatonii léčeného risperidonem popsán rozvoj NMS a také bylo pozorováno zhoršení katatonie na AP1G.^{15,16}

NMS byl popsán u některých antidepressiv, konkrétně u sertralínu, paroxetinu, amitriptylinu a antiemetiku metoklopramidu. I když tyto případy byly klasifikovány jako NMS, mohlo se jednat o serotoninový syndrom. Nemáme k dispozici žádný diagnostický test, symptomy se překrývají a může dojít k záměně.^{4,17}

LÉČBA

Pro volbu léčby je rozhodující kromě klinických projevů dynamika laboratorních nálezů, nejlépe pomocí krevního obrazu a CK, u které mohou zpočátku vystoupit hodnoty až na 100násobek normálních hodnot. Důležité je zjistit, zda je přítomné orgánové postižení (zhodnocení funkce ledvin a jater, pH, elektrolytové rovnováhy).

Doporučená léčba je založena na konsensu expertů. Dle některých je vhodné od počátku aplikovat léčbu podpůrnou a specifickou, dle jiných je vhodná zpočátku pouze léčba podpůrná. Podpůrná léčba zahrnuje vysazení látky, zajištění příznivé okolní teploty včetně chlazení těla, dostatečné zajištění výživy a hydratace (porucha polykacího reflexu vede ke zvýšenému riziku aspirační pneumonie) a polohování (hlava vůči posteli 45 st.).^{4,18,19}

K nespecifické farmakologické léčbě lze řadit oxigenaci, korekci iontové dysbalance a pH, antihypertenziva typu blokátorů kalcia a aplikaci heparinu k prevenci plicní embolie.

Specifická léčba

Preferovány jsou dvě látky, dantrolen a bromokriptin. Dantrolen je derivát hydantoinu, původně byl užíván pro svalově relaxační schopnosti v neurologii u spasticity a u maligní hypertermie. Potlačuje proces excitace-kontrakce svalových buněk vazbou na ryanodinové (spojené s kalciovými kanály) receptory, a tak snižuje intracelulární kalcium. Je podáván intravenózně, v dávce 1–10 mg/kg nebo per os 50–600 mg denně, možná je kombinace dantrolenu a bromokriptinu.

Bromokriptin je agonista dopaminových receptorů (podobně jako l-dopa, amantadin, apomorfín či lisurid). Začínáme zpravidla dávkou 2,5 mg 3krát denně, je možné zvýšit na 7,5 mg 3krát denně do maxima 45 mg. K relativně častějším nežádoucím účinkům patří nauzea, zvracení, zhoršení psychického stavu.

Anticholinergika také zvyšují dopaminergní transmisí, mají však celkem malý vliv na svalovou rigiditu nebo hypertermii. Pokud není léčba účinná a stav progreduje, zůstává další možností elektrokonvulzivní terapie (EKT).

Doporučení pro nemocné s anamnézou NMS a nutností AP léčby

K doporučeným zásadám patří: 1. preskripcí nízkopotentních antagonistů dopaminových receptorů, 2. pomalá titrace, 3. vyhnout se parenterální aplikaci, 4. nepodávat AP (pokud to není nezbytné), které vedlo k rozvoji NMS.^{4,18}

KAZUISTIKY

Na psychiatrické klinice (PK) v Brně-Bohunicích jsme na základě propouštěcích zpráv našli za období 2009–2018 dva případy pacientů hospitalizovaných na PK s NMS. NMS je v naší platné klasifikaci (MKN-10) řazen do kapitoly neurologických onemocnění (G 210).

Kazuistika 1

25letý pacient přijat s diagnózou NMS, mentální retardace a frustrní hemiparéza následkem dětské mozkové obrny. V anamnéze měl poporodní hydrocefalus a VP (ventrikuloperitoneální) shunt. Několik let bral pro eretické projevy risperidon, pro rozvoj agresivity provedena záměna za quetiapin. Odmítal medikaci, stupňovala se agresivita, proto mu bylo v psychiatrické ambulanci 20. 8. aplikováno 20 mg fluanaxolu. 31. 8. vyšetřen ambulantně pro psychomotorický útlum, ztuhlost, neschopnost chůze. 4. 9. byl přijat na interní JIP a 6. 9. přeložen na JIP PK. Zde při přijetí zaznamenán tremor, hypokineze, výrazná rigidita, slinění, mutismus (oční kontakt navázal), pocení, inkontinence, subfebrilie. Dále byla přítomna dysfagie a zahlenění. I při intenzivním odsávání dochází k poklesu saturace, přes oxygenaci zaznamenána tachypnoe a tachykardie, na RTG mírný stupeň městnání v malém oběhu. V dalším průběhu ústup subfebrilií, rigidity, postupně navazuje verbální kontakt, spolupracuje, rehabilituje chůzi. Z laboratorních hodnot při přijetí na interní JIP 4. 9. CK 122 (norma 0,63–2,91 μ kat/l); myoglobin 598, CRP 39, při následném pravidelném monitorování dochází k postupnému snižování hodnot do normy. Léčba spočívala v podpůrných metodách – odsávání oxygenace, zavedení nasogastrické sondy a centrálního žilního katetru. Z farmakologické léčby aplikována antibiotika (Ciprofloxacin, Amosiklav), elektrolytové roztoky, dietetika (Ringerfundin, Protifar, Fresubin), vitaminy, klonazepam (Rivotril) a v rámci specifické léčby amantadin (Viregyt K).

Kazuistika 2

Jedná se o studentku 1. ročníku gymnázia, která byla hospitalizována pro náhle vzniklé a progredující psychické problémy. V anamnéze uveden před měsícem pád se suspektním krátkým bezvědomím, CT mozku a neurologie byly negativní. Matka léčena pro neurologické degenerativní onemocnění. 10. 6. přišla ze školy plačtivá, úzkostná, že nezvládne písemku z matematiky. Další den nadále plačtivá, bezradná, nic neví, vidí kolem sebe samé geometrické tvary (trojúhelníky a oblouky), 11. 6. přijata na PK v Olomouci. Při přijetí masivní úzkost, emoční labilita, plačtivost, bezradnost a zrakové pseudohalucinace. Během hospitalizace v popředí úzkost, dále poruchy myšlení až s naznačenou bludnou kvalitou, porucha kontaktu s realitou, zrakové pseudohalucinace, hypoprosexie, v projevu infantilita, bezradnost, plačtivost. Zahájena léčba olanzapinem a benzodiazepiny.

Vzhledem k věku překlad na dětské oddělení PK Brno s diagnózou akutní polymorfni psychotická porucha. Nasazený olanzapin při navýšení dávky vedl ke galaktorei (prolaktin > 166 mIU/l), proto zaměněn za quetiapin.

Psychický stav se zhoršuje, dívka udává zrakové a sluchové halucinace, působí dezorientovaným dojmem, řeč ztrácí logické vazby, minimální příjem perorálně, celkový útlum. 21. 6. aplikováno 50 mg Cisordinol Acutardu a realizován překlad na JIP PK k parenterální hydrataci. Dochází k postupné progresi do obrazu soporu a mutismu, objevují se atetoidní pohyby horních končetin, spasticita až opistotonus, vegetativní instabilita (tachykardie, hypertenze), febrilie. CT, MRI, lumbální punkce a EEG negativní. Zvažován rozvoj NMS a pacientka je přeložena na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Zde pro akutní ventilační selhání prováděna umělá plicní ventilace (7. 7.–20. 7.) a zahájena EKT. Při prvním zákroku neproběhla adekvátní epileptogenní aktivita pro terapii benzodiazepiny. Po jejich vysazení a odtlumení pokračováno v aplikaci EKT. Přečasně nasazený dantrolen byl bez efektu. V dalším průběhu došlo k postupnému zlepšení celkového stavu včetně laboratorních parametrů, extubována, ukončena EKT a přeložena zpět na PK k další rehabilitaci. Za absence antipsychotické terapie došlo k prchavé exacerbaci psychózy, jejíž halucinatorné paranoidní projevy promptně ustoupily po nasazení klozapinu. Závěrečná propouštěcí diagnóza byla F23.1, tj. akutní polymorfni psychotická porucha (s katatonními a oneiroidními prvky) a G210, neuroleptický maligní syndrom. Doporučen Leponex, vhodná neurologická kontrola (vzhledem k anamnestickým údajům).

Obě kazuistiky ukazují, že bychom při volbě farmakoterapie měli brát v úvahu rizikové faktory pro možný rozvoj NMS. U první kazuistiky bylo nepochybně rizikovým faktorem organické postižení CNS a mentální retardace. Výskyt mentální retardace udával ve své analýze 68 případů NMS Ananth u 7% zařazených jedinců.⁸ U druhé kazuistiky se jednalo o mladou dívku, nikdy neléčenou. Obraz akutní psychózy měl řadu katatonních a oneiroidních prvků a lze předpokládat, že injekční aplikace incizivního AP na tomto terénu vedla k rozvoji NMS, jak bylo popsáno. Nelze vyloučit ani podíl pádu s následným bezvědomím, který předcházel několik dní před nástupem psychických potíží.

ZÁVĚR

Nástup AP2G znamenal nepochybně velký pokrok v léčbě psychotických poruch. Ukázalo se však, že i jejich rozdílný farmakodynamický profil není zárukou absence některých nebezpečných komplikací, které představuje i NMS. Klinický obraz může být méně nápadný, a proto obtížněji diagnostikovatelný, bohužel následky mohou být stejné jako u NMS na AP1G. U potenciálně rizikových jedinců z hlediska možnosti rozvoje NMS bychom měli pečlivě zvažovat volbu, formu a dávku antipsychotika.

Poznámka: Ve zkrácené formě předneseno na konferenci biologické psychiatrie v Jihlavě v dubnu 2018.

LITERATURA

1. Delay J, Pichot P, Lempriere T, Elissalde B, Peigne F. Non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol* 1960; 118: 145–152.
2. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother* 2016; 50: 973–981.
3. Anonymous Health Canada. Vigilance Adverse Reaction Online Database; 2012.
4. Tse L, Barr AM, Scarapiccia V, Vila-Rodrigues F. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13: 396–406.
5. Sušilová L, Češková E. Monoterapie a kombinace antipsychotik u pacientů hospitalizovaných s diagnózou schizofrenie ve FN Brno. *Čes a slov Psychiat* 2013; 109: 122–127.
6. Češková E. Optimizing treatment with risperidone long – acting injections. *Acta Psych Scand* 2012; 126: 479–480.
7. Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 52–56.
8. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K., Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 464–470.
9. Oomura M, Terai T, Sueyoshi K, Shigeno K. Reversible cardiomyopathy as the autonomic involvement of neuroleptic malignant syndrome. *Intern Med* 2004; 43: 1162–1165.
10. Gortney JS, Fagan A, Kissack JC. Neuroleptic malignant syndrome secondary to quetiapine. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 785–791.
11. Chen YT, Su KP, Chang JP. Early detection and management of atypical neuroleptic malignant syndrome secondary to aripiprazole. *Schizophr Res* 2011; 132: 97–98.
12. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137–1145.
13. Pope Jr HG, Keck Jr PE, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1227–1233.
14. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D* 2015; 15: 45–62.
15. Peltzer ACM, van der Heijden FMMA, den Boer E. Systematic review of catatonia treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 317–326.
16. Yoshimura B, Hirota T, Takaki M, Kishi Y. Is quetiapine suitable for treatment of acute schizophrenia with catatonic stupor? A case series of 39 patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 1565–1571.
17. Stevens DL. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1290–1297.
18. Hasan A, Falkai A, Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: Update of 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 2–44.
19. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis. *Drugs R D* 2015; 15: 45–62.