

# STRANSKI UČINKI PSIHOTROPNIH ZDRAVIL KOT URGENTNO STANJE

**Rok Tavčar, Mojca Z. Dernovšek**

## UVOD

Ko zdravnik predpiše bolniku psihotropno zdravilo, pričakuje hiter in močan klinični učinek. Vendar pa imajo zdravila pogosto poleg želenega tudi stranske (neželene) učinke. Stranski učinki psihotropnih zdravil so večinoma neprijetni za bolnika, nekateri (redki) zapleti pa so lahko tudi nevarni. Zato med urgentnimi stanji v psihiatriji najdemo tudi stranske učinke psihotropnih zdravil. Zaradi boljše preglednosti jih lahko razdelimo v posamezne skupine po mehanizmu nastanka:

- stranski učinki, vezani na dopaminski sistem,
- stranski učinki, vezani na holinergični sistem,
- stranski učinki, vezani na serotonergični sistem,
- stranski učinki, ki so posledica alergije oziroma idiosinkrazije,
- drugi stranski učinki.

## STRANSKI UČINKI, VEZANI NA DOPAMINSKI SISTEM

Povzročajo jih antipsihotiki (AP) in nekatera druga zdravila, ki delujejo preko blokade dopaminergičnih receptorjev. Imenujemo jih tudi ekstrapiramidni stranski učinki. Samo nekaj jih najdemo med urgentnimi stanji.

Ekstrapiramidni stranski učinki se pojavijo ob 80% zasedenosti receptorjev D2 v nigrostriatnem delu dopaminergičnega sistema (1). Nekateri AP povzročajo manj ekstrapiramidnih motenj gibanja, kar bi bilo mogoče razložiti z ugodnejšim

razmerjem blokade med D1 in D2 receptorji (2) ali ugodnejšim razmerjem blokade med dopaminskimi in holinergičnimi receptorji (3).

Po nekaterih avtorjih sodi v skupino ekstrapiramidnih motenj tudi nevroleptični maligni sindrom (4).

## **Akutna distonija**

Akutno distonijo razvije manj kot 2,5% bolnikov (5). Lahko se pojavi že po enem samem odmerku visoko potentnega AP ali po zvečanju odmerka AP. Akutno distonijo najdemo najpogosteje pri mladih moških, pri starejših bolnikih pa je zelo redka (6).

### ***Simptomi:***

Nenadno nastane mišična rigidnost ali krč v vratni, obrazni, hrbtni miškulaturi ali jeziku, larinksu in farinksu, kar privede do nenavadnih gibov ali drže in različnih motenj (grimase, trizmus, okulogirne krize, protruzija jezika, dizartrija, disfonija, disfagija, laringofaringealni spazem z motnjami dihanja, tortikolis, retrokolis, opistotonus, skolioza, nenavadne drže udov) (7). Motnja zaradi nenadnega nastanka bolnika in okolico navadno zelo prestraši.

### ***Diferencialna diagnoza (8):***

- Simptomi shizofrenije:  
katatonski stupor lahko nastane nenadno, vendar zajame celo telo; bizarno stereotipno vedenje in manirizmi so sestavni del bolnikovega vedenja, imajo določen simbolični pomen, nastanejo postopno in pri kroničnem poteku bolezni, ne pa nenadno.
- Tetanus ima značilen potek in druge simptome, npr. hiperrefleksijo podobno kot tetanija, ki jo velikokrat vidimo kot posledico hiperventilacije ob anksioznosti.
- Konverzivne motnje so kompleksne, zajamejo več mišičnih skupin, imajo za bolnika simboličen pomen, nastanejo ob zanj čustveno pomembnem, posebej obremenjujočem dogodku.

### ***Terapija (7):***

- antiholinergični antiparkinsonik (AHAP) biperiden (Akineton) 5 mg i.m. (učinkuje v nekaj minutah).
- Če ni učinka, odmerek po 20-30 min ponovimo, in
- če po enakem času še vedno ni odziva, damo diazepam 5-10 mg i.m. ali i.v..
- Bolnika pomirimo tudi s pogovorom in obrazložitvijo.
- Če se motnja ponavlja, predpišemo AHAP v tabletah (za 1-2 tedna).
- Če je možno, odmerek AP zmanjšamo ali terapijo ukinemo.
- Če ni učinka, zamenjamo klasični AP z atipičnim.

### **Preprečevanje:**

Profilaktično predpisovanje AHAP ob klasičnih AP zmanjša pojavnost akutnih distonij, vendar pa so glede tega tudi pomisleki zaradi novih stranskih učinkov, dodatne terapije, možnosti razvoja odvisnosti in manjšanja učinkovitosti antipsihotika (5,9). Pomembno je vedeti, da je predpisovanje AHAP ob visokih odmerkih AP in prisotnosti dejavnikov tveganja na začetku zdravljenja v bolnišnici opravičljivo, saj zmanjša tveganje za nastanek akutne distonije (10,11). V ambulantah pa obravnavamo manj prizadete bolnike in lahko uvajamo AP počasneje, s tem pa je tudi možnost razvoja akutne distonije zelo zmanjšana in profilaktično predpisovanje AHAP ni nujno.

### **Akatizija**

Akatizijo razvije 15% bolnikov po 1-2 tednih (ali kasneje, po 1-2 mesecih) prejemanja AP ali povišanja odmerka AP (8). Pogostost motnje ni odvisna od spola in starosti bolnika (12). Poleg AP lahko akatizijo povzročijo tudi antihistaminiki.

#### **Simptomi:**

Če je akatizija pri bolniku hudo izražena, opazimo **motorični nemir** (bolnik je stalno v gibanju, nesposoben mirnega sedenja, ležanja in stoje), bolnik pa lahko poleg tega opisuje neprijeten **občutek napetosti (siljenje h gibanju)**. Včasih pa je na zunaj lahko bolnik videti povsem miren in opisuje le notranji občutek nemira in siljenja h gibanju (13).

Zaradi notranjega nemira lahko bolnik celo nagiba k avtoagresivnim dejanjem.

#### **Diferencialna diagnoza (8):**

- Pri tesnobe najdemo še druge simptome in znake povišanega tonusa simpatikusa, bolnik pa opisuje tesnobo, strah in nemir.
- Napadi panike imajo značilen potek in so poleg tesnobe in simptomov povišanega tonusa simpatikusa prisotni še motorični nemir, strah pred smrtjo in iskanje pomoči.
- Agitacija je brezciljni motorični nemir, ki se razvije pri najrazličnejših duševnih motnjah in je navadno znak poslabšanja osnovnega obolenja. Agitacijo najtežje ločimo od akatizije.

#### **Terapija:**

- Bolnika pomirimo s pogovorom in obrazložitvijo.
- Če je možno, zmanjšamo odmerke AP.
- Predpišemo AHAP (14) ali benzodiazepin ali blokator beta adrenergičnih receptorjev (15). Če je sočasno prisoten medikamentozni parkinsonizem,

je prvo zdravilo AHAP; za samo akatizijo imata prednost blokator beta adrenergičnih receptorjev ali benzodiazepin, možne pa so tudi kombinacije.

- Če ni učinka, zamenjamo AP.

## **Medikamentozni parkinsonizem**

Je zelo pogost, saj ga srečamo pri 50% bolnikov, ki prejemajo AP (7). Zlasti so nagnjeni k temu ženske, starejši in otroci, bolniki s to motnjo v anamnezi in bolniki z demenco (5). Pojavi se najprej po 2-4 tednih ali še kasneje, po 1-2 mesecih po uvedbi AP ali zvečanju odmerka (8).

### ***Simptomi:***

Parkinsonizem je lahko izražen v različni stopnji, ob hudi izraženosti simptomov gre za urgentno stanje. Vidimo motnjo **mišičnega tonusa** (navadno generalizirana rigidnost, zelo redko hipotonija), **motnje gibanja** (bradikinezijo, akinezijo, obraz kot maska, malo ali nič spremljajočih gibov, togo hojo s telesom v fleksiji, ritmičen tremor s frekvenco 3-8 Hz), hipersalivacijo (8). Ritmičen tremor zgornje ustnice in jezika imenujejo "sindrom zajčka" (rabbit syndrome) (16).

### ***Diferencialna diagnoza (8):***

- Parkinsonova bolezen.
- Stupor je stanje popolne telesne negibnosti ob ohranjeni zavesti.
- Negativni simptomi shizofrenije, kot so abulija, čustvena splitvenost, pomanjkanje interesa za okolico, lahko posnemajo bradikinezijo.
- Psihomotorna zavrtost ob depresiji ali demenci lahko posnema bradikinezijo.
- Nevroleptični maligni sindrom, pri katerem najdemo rigidnost in druge simptome, ki so navedeni v nadaljevanju.

### ***Terapija (17):***

- Če je možno, zmanjšamo odmerek AP.
- Predpišemo AHAP, ki učinkuje v 1-2 dneh predvsem na tremor in manj na akinezijo. Ob dobrem odzivu naj bolnik zdravilo prejema 4-8 tednov, nato ga postopno ukinjamo in preverjamo, če AHAP še potrebuje.
- Če AHAP ne učinkuje, lahko zamenjamo AP s takšnim, ki v manjši meri povzroča težave.
- Predpišemo amantadin, če na prejšnje ukrepe ni odziva (18).

## **Nevroleptični maligni sindrom**

Je zelo redka motnja, ki lahko nastane kadarkoli v času terapije z AP in ima lahko smrten izid (19). Pogostejša je pri bolnikih z AIDS demenco (20). Drugi dejavniki tveganja so (21) veliki odmerki psihotropnih zdravil, parenteralno zdravljenje, hitro ali veliko povečanje odmerka zdravil in sočasna uporaba več zdravil.

### ***Simptomi (22):***

Simptome lahko razdelimo na štiri skupine. **Motorični simptomi:** mišična rigidnost, distonija, akinezija, disfagija. **Avtonomni znaki:** zvišana telesna temperatura, potenje, hipertenzija ali nihanje krvnega tlaka, tahikardija, inkontinenca. **Motnje zavesti:** od somnolence do kome. **Psihični simptomi:** otopelost, neodzivnost, agitacija. Laboratorijske preiskave pokažejo levkocitozo, zvišano koncentracijo mišične kreatin fosfokinaze v serumu, mioglobinemijo.

### ***Diferencialna diagnoza (23):***

- katatonija,
- akutna distonija,
- delirij,
- vročinsko obolenje,
- encefalitis,
- zastupitve (fenciklidin).

### ***Terapija:***

- Takoj ukinemo AP in druga psihotropna zdravila.
- Bolnika obravnavamo na enoti intenzivne interne medicine.
- Na prvem mestu je simptomatsko zdravljenje (preprečevanje dehidracije, zniževanje telesne temperature,....) (24).
- Pri hudo izraženi simptomatiki lahko predpišemo dantrolen (25), bromokriptin (26,27) ali amantadin (28).

### ***Preprečevanje (29):***

Najpomembnejše je izogibanje polipragmaziji (predpisovanju več vrst zdravil hkrati) in uporaba najmanjših še učinkovitih odmerkov AP. Nižji odmerki so potrebni zlasti pri bolnikih z organskimi duševnimi motnjami (predvsem HIV encefalopatijo). Posebna previdnost velja pri bolnikih, ki so že preboleli nevroleptični maligni sindrom. Pri njih se za nadaljevanje antipsihotičnega zdravljenja odločimo šele najmanj dva tedna po ozdravitvi nevroleptičnega malignega sindroma, pri tem naj bo AP iz druge kemične skupine kot prej predpisani, priporočajo pa tudi uporabo klozapina (30).

Pogosto se pojavijo pri višjih odmerkih AHAP, AP (klozapina, tioridazina) in tricikličnih antidepresivov (zlasti amitriptilina (31)). Še posebno nevarna je kombinacija navedenih zdravil. Posebej ogroženi so starejši bolniki in tisti z organsko duševno motnjo.

### **Simptomi:**

Navadno so antiholinergični stranski učinki blagi (suha usta, motnje akomodacije, tahikardija, zmanjšanje ali zvečanje potenja, obstipacija), naslednji (sicer redki) zapleti pa zahtevajo urgentno ukrepanje:

- retenca urina,
- delirij (zmedenost, dezorientacija, halucinacije, motorični nemir),
- poslabšanje ali sprožitev akutnega glavkomskega napada (32).

### **Diferencialna diagnoza:**

- Drugi vzroki delirija (zastrupitev, odtegnitveni simptomi, demenca...). Še posebej zapletena je diagnostika delirija, ki nastane po nizkem odmerku AP z močnim antiholinergičnim učinkom (npr. tioridazina). V praksi se pogosto dogaja, da v takem primeru ne pomislimo na možnost antiholinergičnega delirija in povišamo odmerek AP, kar stanje še poslabša. Zato nekateri avtorji (33) priporočajo celo fizostigminski test. Če gre za antiholinergični delirij, naj bi po 1 mg fizostigmina i.v. simptomatika povsem izginila že v 15-20 minutah.
- Drugi vzroki retence urina (hipertrofija prostate).

### **Terapija:**

- takoj ukinemo zdravila,
- nadzor vitalnih funkcij,
- simptomatsko zdravljenje (npr. pri retenci urina po potrebi katetrizacija),
- pri deliriju lahko predpišemo lorazepam ali fizostigmin.

Je redka motnja, ki lahko nastane ob kombinaciji serotonergičnih antidepresivov s triptofanom in MAO inhibitorji (predvsem ireverzibilnimi (34)). Ob hudem poteku je lahko zaplet tudi smrten.

**Simptomi:**

- zmedenost, dezorientacija,
- (hipo)manični simptomi,
- avtonomni znaki kot pri nevroleptičnem malignem sindromu (tresenje, mioklonus, hiperrefleksija, ataksija, slabost, bruhanje),
- epileptični napadi.

**Diferencialna diagnoza:**

Težko ločimo od nevroleptičnega malignega sindroma (rigor, dispnea, slinjenje, vročina, levkocitoza, povišanje aktivnosti kreatin fosfokinaze).

**Terapija (34):**

- Ukinitvev zdravil, splošni ukrepi. Težave povzročata dolg razpolovni čas nekaterih serotonergičnih antidepresivov (npr. fluoksetina) in njihovih aktivnih metabolitov.
- Lahko uporabimo antagonist 5-HT<sub>1</sub> receptorjev in nespecifične serotoninske antagonist (metisergid, ciproheptadin).
- Po potrebi lahko predpišemo naslednja zdravila: klonazepam pri mioklonusu, nifedipin pri hipertenziji in lorazepam za sedacijo.
- Hlajenje ob hipertermiji.

**ALERGIJA IN IDIOSINKRATIČNE REAKCIJE****Alergija**

Povzročajo jo lahko vsa zdravila, vendar je v klinični praksi razmeroma redka (manj kot 1 promil). Najpogosteje se pojavi kmalu po uvedbi zdravila, redko šele po daljšem jemanju. Najpogostejši znak je srbeč izpuščaj (koprivnica), če pa se pojavi otekline ust, grla in žrela (Quinckejev edem), je bolnik življenjsko ogrožen.

**Terapija:**

Potrebno je takoj ukiniti zdravila, sledijo pa splošni simptomatski ukrepi, lahko predpišemo antihistaminike in glukokortikoide. Pri nekaterih zdravilih (npr. karbamazepinu in litiju) je možna desenzitizacija in ponovno postopno uvajanje zdravila (35,36).

## Levkopenija in agranulocitoza

Čeprav lahko znižanje koncentracije levkocitov in/ali nevtrofilnih granulocitov povzročijo vsa zdravila, je pojav najpogostejši pri klopazinu (okoli 1%) (37), karbamazepinu (38,39) in tricikličnih antidepresivih (manj kot 1 promil) (40). Spremembe v krvni sliki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, vendar je (vsaj pri klopazinu) največja pojavnost (incidenca) v prvih 18 tednih po uvedbi zdravila (37).

### **Simptomi:**

V hemogramu najdemo znižanje levkocitov pod  $4,0 \times 10^9/l$  in/ali nevtrofilcev pod  $1,5 \times 10^9/l$ . Lahko se pojavijo znaki infekcije (zlasti bolečine pri požiranju).

### **Diferencialna diagnoza:**

- benigna levkopenija,
- virusne infekcije,
- laboratorijska napaka.

### **Terapija:**

- Ukinitvev zdravil, kontrole krvne slike.
- Pri klopazinu ukrepi po shemi proizvajalca:

levkociti ( $\times 10^9/l$ )	nevtrofilci ( $\times 10^9/l$ )	ukrepi
nad 3,5	nad 2,0	kontrola hemograma
3,0 do 3,5	nad 2,0	kontrola hemograma
3,0 do 3,5	1,5 do 2,0	kontrola hemograma dvakrat tedensko
2,0 do 3,0	1,0 do 1,5	ukinitvev klopazina, dnevne kontrole hemograma
pod 2,0	pod 1,0	napotitev k hematologu

## Holestatska zlatenica

Danes je zelo redka, opisovali pa so jo pri 1% bolnikov, ki so prejeli klorpromazin (41). Zelo redko se pojavi pri drugih fenotiazinih, valproatu (42) in karbamazepinu (43,44,45). Navadno nastane v prvih tednih zdravljenja.

### **Simptomi:**

- bolečine v trebuhu, srbenje, zlatenica,
- povišana aktivnost alkalne fosfataze v serumu, zvišana koncentracija konjugiranega bilirubina v serumu, aktivnosti AST in ALT navadno niso pomembno povišane.



**Diferencialna diagnoza:**

- hepatocelularna zlatenica (povišana aktivnost ALT in AST v serumu),
- benigne spremembe aktivnosti encimov ob zdravljenju s tricikličnimi antidepresivi, ki ne zahtevajo ukinitve zdravil, ampak le občasne kontrole hepatograma (46).

**Terapija:**

- takoj ukiniti zdravilo,
- spremljanje jetrnih funkcij,
- splošni ukrepi,
- uvedba AP iz druge kemične skupine - zlasti haloperidola.

**DRUGI STRANSKI UČINKI****Pretirana sedacija**

Blažja sedacija je včasih zaželeno pri zelo nemirnih, agitiranih ali tesnobnih bolnikih. Včasih pa lahko že ob terapevtskem odmerku zdravila nastane huda, pretirana sedacija, ki zahteva ustrezno ukrepanje (31). V hudi obliki je razmeroma redka motnja, ki se lahko pojavi pri uvajanju sedativnih AP, anksiolitikov in antidepresivov. Lahko nastane tudi zaradi pomote pri dajanju zdravil ali medsebojnega delovanja zdravil. Bolnik je somnolenten ali celo soporozen. Mehanizem nastanka pretirane sedacije (ob terapevtskem odmerku zdravila) ni točno znan, verjetno pa gre za antihistaminergično delovanje zdravil.

**Diferencialna diagnoza:**

- prevelik odmerek zdravil (AP, anksiolitiki, antidepresivi),
- stupor,
- nevrološke motnje,
- poškodbe glave,
- zastrupitve z litijem (47), alkoholom ali drugimi snovmi,
- presnovne motnje.

**Terapija:**

- začasna ukinitve zdravil,
- nadzor vitalnih funkcij,
- kasneje prilagoditev odmerka ali menjava zdravil.

## Kardiovaskularni stranski učinki

Povzročajo jih AP, triciklični antidepresivi in MAO inhibitorji (48), ki delujejo prek adrenergičnih, holinergičnih in histaminergičnih receptorjev. Za amitriptilin, imipramin in tioridazin je znano, da delujejo na srce tudi antiaritmično, podobno kot kinidin (49,50), kar se pojavi šele po nekaj tednih zdravljenja, prej pa so pomembnejši aritmogeni učinki. Bolj ogroženi so starejši in srčni bolniki in tisti, ki imajo predpisane antiaritmike (seštevanje učinkov). V klinični sliki ponavadi prevladuje (posturalna) hipotenzija zaradi zmanjšanega tonusa simpatikusa, možne so tudi aritmije (tahiaritmije, ekstrasistole). Pri tricikličnih antidepresivih in nekaterih AP so opazili spremembe v EKG, zlasti podaljšanje QT intervala (51). Motnje srčnega ritma naj bi bile tudi vzrok nenadnih smrti pri hospitaliziranih psihiatričnih bolnikih (52).

V diferencialni diagnostiki je potrebno izključiti druge vzroke nastale motnje (bolezni srca in ožilja, motnje elektrolitov, hipovolemija itd.).

### **Terapija:**

- ob hipotenziji: ležanje z dvignjenimi nogami in spuščnim vzglavjem, NE dajemo adrenalina zaradi možnega paradoksnega učinka (lahko damo noradrenalin, dopamin, dobutamin), infuzije plazma ekspanderjev;
- ob aritmijah ali srčni odpovedi: ukinitev zdravil in ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Po umiritvi akutne kardialne simptomatike priporočajo ponovno uvedbo manjših odmerkov psihotropnih zdravil ali zamenjavo z zdravili, ki povzročajo manj kardiovaskularnih stranskih učinkov. Med antidepresivi so to npr. zaviralci ponovnega privzema serotonina (53), med AP pa haloperidol (54).

## Epileptični napadi

Večina tricikličnih antidepresivov (zlasti klomipramin in maprotilin) in AP zniža konvulzivni prag in lahko pri občutljivih bolnikih sproži epileptične napade (55,56). Pri klopazpinu pogostnost epileptičnih napadov narašča z odmerkom zdravila (57). Epileptične napade lahko sproži tudi prehitra ukinitev anksiolitikov. V klinični sliki prevladujejo grand mal epileptični napadi.

### **Diferencialna diagnoza:**

- drugi vzroki epileptičnih napadov,
- zastropitev z litijem (47),
- zastropitev z vodo in druge motnje elektrolitov.

### **Terapija:**

- zmanjšanje odmerka (ali ukinitev) ali zamenjava zdravila,
- nadzor vitalnih funkcij.

## LITERATURA

1. Reynolds GP. Antipsychotic drug mechanisms and neurotransmitter systems in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; Suppl 380: 89: 36-40.
2. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine - relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538-544.
3. Snyder S, Greenberg D, Yamamura H. Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 58-61.
4. Lakke J. Classification of extrapyramidal disorders. *J Neurol Sci* 1981; 51: 311-27.
5. Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE. Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1113-7.
6. Sandyk R, Kay SR, Iacono RP. Risk factors for neuroleptic-induced movement disorders. *Int J Neurosci* 1991; 61: 149-88.
7. Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991; 4: 109-20.
8. Casey DE. Extrapyramidal syndromes. Epidemiology, pathophysiology and the diagnostic dilemma. *CNS Drugs* 1996; 5: Suppl 1: 1-12.
9. Rivera-Aalimlin L, Nasrallah H, Strauss J, et al. Clinical response and plasma levels: effects of dose, dosage schedules and drug interactions on plasma chlorpromazine levels. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 636-42.
10. Bernstein JG. *Handbook of drug therapy in psychiatry*. St Louis: Mosby, 1995: 303.
11. Winslow RS, Stillner V, Coons DJ, et al. Prevention of acute dystonic reactions in patients beginning high-potency neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 706-10.
12. Adler LA, Angrist B, Reiter S, et al. Neuroleptic-induced akathisia: a review. *Psychopharmacology* 1989; 97: 1-11.
13. Barnes TRE. A rating scale for drug induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 672-6.
14. Van Putten T, Maj PRA, Marder SR. Akathisia with haloperidol and thiothixene. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1036-9.
15. Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 12-21.

16. Villeneuve A. The rabbit syndrome: a peculiar extrapyramidal reaction. *Can Psychiatr Assoc J* 1972; 17: 69-72.
17. Remington G, Bezchlibnik-Butler KZ. Management of acute antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes. *CNS Drugs* 1996; 5: Suppl 1: 21-35.
18. Flaherty JA, Bellur SN. Mental side effects of amantadine therapy: its spectrum and characteristics in normal population. *J Clin Psychiatry* 1981; 42: 344-5.
19. Naganuma H, Fuji I. Incidence and risk factors in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 424-6.
20. Taruschio G, Franchini L, Gabellini AS, et al. Neuroleptic malignant syndrome in AIDS disease. In: XV World congress of social psychiatry abstracts. Roma: Societa italiana di psichiatria sociale, 1995: 375.
21. Keck PE, Pope HG, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 914-8.
22. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Symptoms of malignant neuroleptic syndrome in 82 consecutive inpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1587-90.
23. Kellam AMP. The neuroleptic malignant syndrome, so-called: a survey of the world literature. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 752-9.
24. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issues for the medical consultant. *Med Clin North Am* 1993; 77: 477-92.
25. Rosebush P. The treatment of neuroleptic malignant syndrome. Are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry* 1991; 159: 709-12.
26. Verhoeven WMA, Elderson A, Westenberg HGM. Neuroleptic malignant syndrome: successful treatment with bromocriptine. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 680-4.
27. Zubenko G, Pope H. Management of a case of neuroleptic malignant syndrome with bromocriptine. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1619-20.
28. Gratz SS, Levinson DF, Simpson GM. The treatment and management of neuroleptic malignant syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 425-43.
29. Šteblaj A, Tavčar R, Dernovšek MZ. Nevroleptični maligni sindrom. *Med Razgl* 1997; 36: 95-101.
30. Weller M, Kornhuber J. Clozapine rechallenge after an episode of 'neuroleptic malignant syndrome'. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 855-6
31. Bernstein JG. Psychotropic drug prescribing. In: Cassen NH, ed. *Massachusetts general hospital handbook of general hospital psychiatry*. St. Louis: Mosby, 1991: 527-69.

32. Lieberman E, Stoudemire A. Use of tricyclic antidepressants in patients with glaucoma. *Psychosomatics* 1987; 28: 145-8.
33. Granacher RP, Baldessarini RJ. Physostigmine. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 375-80.
34. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-13.
35. Boyle N, Lawlor BA. Desensitization to carbamazepine skin rash. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1234.
36. Bernstein JG. *Handbook of drug therapy in psychiatry*. St. Louis: Mosby, 1995: 270.
37. Pisciotto AV. A brief review of drug-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 1990; 8: 22-9.
38. Joffe RT, Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Hematological effects of carbamazepine in patients with affective illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1196-9.
39. Pisciotto AV. Hematologic toxicity of carbamazepine. In: Penry JK, Daly DD, eds. *Complex partial seizures and their treatment. Advances in neurology*, Vol 11. New York: Raven Press, 1975: 355-68.
40. Blackwell B. Side effects of antidepressant drugs. In: Hales RE, Frances AJ, eds. *APA annual review*. Vol 6. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987: 724-45.
41. Jones JK, Van de Carr SW, Zimmerman H, et al. Hepatotoxicity associated with phenothiazines. *Psychopharmacol Bull* 1983; 19: 24-7.
42. Balfour J, Bryson HM. Valproic acid. A review of its pharmacology and therapeutic potential. Indications other than epilepsy. *CNS Drugs* 1994; 2: 144-73.
43. Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28: Suppl 3: 64-9.
44. Kong KH. Carbamazepine-induced hepatitis (case report). *Arch Phys Med Rehab* 1996; 77: 305-6.
45. Moore NC, Lerer B, Mayendorff E. Three cases of carbamazepine toxicity. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 974-5.
46. Richelson E. Antidepressants and brain neurochemistry. *Mayo Clinic Proc* 1990; 65: 1227-36.
47. Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DS, et al. *Lithium encyclopedia in clinical practice*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1987: 12-7.
48. Glassman AH, Preuthomme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: Suppl 2: 16-22.

49. Connolly SJ, Mitchell LB, Swerdlow CP, et al. Clinical efficacy and electrophysiology of imipramine for ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1984; 53: 516-21.
50. Yoon MS, Han J, Dersham GH, et al. Effects of thioridazine on ventricular electrophysiologic properties. *Am J Cardiol* 1979; 43: 155-8.
51. Jefferson JW. A review of the cardiovascular effects and toxicity of tricyclic antidepressants. *Psychosom Med* 1975; 37: 160-79.
52. Swett CP Jr, Shader RI. Cardiac effects and sudden death in hospitalized psychiatric patients. *Dis Nerv Syst* 1977; 38: 69-72.
53. Rosse SP, Dalack GW. Treating the depressed patients with cardiovascular problems. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: Suppl 9: 25-31.
54. Tesar GE, Murray GB, Cassem NH. Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5: 344-7.
55. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 289-99.
56. Davidson JRT. Seizure risk during antidepressant therapy. *J Clin Psychiatr Monogr* 1993; 11: 50-4.
57. Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, et al. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1991; 17: 247-61.