

minerní látky, např. selektivní agonisté tzv. „trace amine associated receptor 1“ (TAAR1) ulotaront, ralmitaront (9).

## Atypické dyskineze

Atypické dyskineze jsou atypické v časovém vztahu vzniku a/nebo nezvyklou klinickou manifestací (7). Na základě údajů psychiatrického farmakovigilančního programu (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, AMSP) zavedeného v lůžkových psychiatrických zařízeních v německy mluvících zemích, bylo identifikováno za období od zahájení programu v r. 1993 do konce roku 2016 67 případů závažných atypických dyskinez z celkového počtu 333 175 registrovaných antipsychotiky léčených pacientů se závažnými NÚ, tj. 0,020 %. Z těchto 67 se u 13 jednalo o atypickou dystonii, u 41 o atypickou tardivní dyskinezi. Autoři také zjistili mírně častější výskyt u léčených AP2G ve srovnání s AP1G; kombinace AP byly zaznamenány ve 41 případech (61,2 %), dále u nemocných s diagnózou schizofrenie a organická psychická porucha (10).

## Neuroleptický maligní syndrom

NMS je život ohrožující stav, vzniklý při podávání AP. Je charakterizován horečkou, svalovou rigiditou, deliriem a deregulací autonomního nervového systému (11). Horečka bývá vysoká, bez fluktuace, není doprovázena zimnicí a nereaguje na antipyretika. Svalová rigidita je generalizovaná, symetrická s různou intenzitou, možné je i fokální zvýšení svalového tonu (blefarospasmus, okulogyrní krize). Stav vědomí kolísá včetně dezorientace. Deregulace autonomního nervového systému se projevuje nestabilním pulzem, labilní hypertenzí, profuzním pocením, sliněním a inkontinencí moče.

Výskyt, diagnostika a léčba byly v naší odborné literatuře detailně popsány (12). Dle současných názorů kromě náhlé centrální deplece dopaminu (DA) způsobené blokadou D2 receptorů, resp. vysazením dopaminomimetik,

může v patofyziologii hrát roli také noradrenergická hyperaktivita a imunitní odpověď organismu (zvýšení prozánětlivých interleukinů) (11). Byl zaznamenán rozvoj NMS po očkování proti covidu-19, význam je přičítán imunostimulačnímu efektu mRNA vakcíny (14, 15).

Pro diagnostiku je nejdůležitější farmakologická anamnéza, klinické projevy a laboratorní diagnostika. Obtížná diferenciální diagnóza je vůči serotoninovému syndromu (SS), symptomy se mohou překrývat. Kombinace látek s antidopaminergní a serotonergní aktivitou vede ke klinickému obrazu, který sdílí příznaky SS a NMS (16). V praxi to může být kombinace AP2G s významnou afinitou k 5-HT<sub>2</sub> receptorům se serotonergní látkou agonisticky působící na 5-HT<sub>1A</sub> receptorech. Klinická manifestace je důsledkem převažujícího patofyziologického mechanismu, dle míry excesivní blokády dopaminových receptorů, resp. stimulace 5-HT receptorů (16).

Jako u NMS nemáme specifický diagnostický test pro SS. Důležitá je anamnéza cílená hlavně na časový průběh, předchozí medikaci a klinický obraz (Tab. 1). U NMS je popisována snížená neuromuskulární aktivita s extrapyramidovými rysy (hypokineze, rigidita), stupor, mutismus a pomalejší rozvoj od zahájení terapie (několik dní až týdnů). U SS může být zvýšená neuromuskulární aktivita (hyperreflexie s klony, myoklonus, tremor, agitovanost a hyperaktivita) a rychlejší rozvoj (obvykle do 24 hod.) (17). Základem je léčba podpůrná, zahrnující vysazení látky, příznivá okolní teplota (chlazení těla, laciné, dostupné), zajištění výživy a hydratace, polohování. Nasazení farmakologické léčby odvisí od závažnosti stavu a bylo přehledně popsáno (12). Mortalita NMS je relativně vysoká. Analýza 683 publikovaných případů NMS, srovnávající pacienty s úzdravou a zemřelé zjistila, že nezávislými prediktory mortality jsou nevyssazení AP, respirační potíže, závažná hypertermie a starší věk. Nebyl zjištěn rozdíl ve formě AP (depotní AP vs. perorální léčba), AP1G a AP2G a přídatnou nepsychotickou léčbou (13).

## Serotoninový syndrom (serotoninová toxicita)

Je charakterizován klasickou triádou s rychlým nástupem příznaků: 1. neuromuskulární hyperaktivitou, zahrnující hyperreflexii, myoklonus (zpočátku navozený, v dalším rozvoji se vyskytuje spontánně, postihuje spíše dolní končetiny), oboustranný pozitivní Babinského příznak, hypertonicitu, svalovou rigiditu, akatízi, třes, 2. změnou psychického stavu s projevy úzkosti, agitovanosti, deliria, 3. hyperaktivitou autonomního nervového systému, projevující se tachykardií, mydriázou, pocením, průjmami, zvracením, hypertermií a hypertenzí (17).

První zpráva o klinickém obrazu byla publikována r. 1960 při podání L-tryptofanu s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), název SS byl zveřejněn o 20 roků později. Skutečná incidence SS není známa vzhledem k tomu, že řada případů může být mírných, nepoznaných a povědomí lékařů prvního kontaktu o tomto syndromu je nízké (18). Může se vyskytnout u vysoce citlivých jedinců i po jedné dávce SSRI, zvýšení terapeutické dávky, předávkování. Závažný SS zjišťujeme zejména při současném podání dvou nebo více serotonergních látek (typickým příkladem je kombinace serotonergních látek s IMAO), v důsledku lékových interakcí. K serotonergním látkám patří řada běžně užívaných účinných látek. Z psychofarmak má serotonergní efekt i lithium, z antikonvulziv např. valproát, ze somatické medikace pak opioidní analgetika zvláště tramadol, fentanyl, z antiemetik setrony, metoklopramid, antimigrenika triptany, z antibiotik zvláště linezolid a léčivé přípravky na nachlazení s obsahem dextrometofanu. Rizikové jsou též serotonergně působící zneužívané ilegální substance zejména stimulancia, amfetaminy a jeho deriváty, kokain, katinony, extáze a dále některé herbální produkty s obsahem třezalky a potravinové doplňky s obsahem tryptofanu. V 60 % se příznaky projeví v průběhu 6 hod. po rychlém požití a/nebo vysokých dávkách. U 25 % se příznaků objeví do 24 hod. (při pozvolné nebo zkřížené titraci). Většina příznaků ustoupí v průběhu 24–72 hod. Delší průběh lze zaznamenat u léků s delším vylučovacím poločasem, aktivními metabolity a při předávkování (18).

Zdrojem serotoninu (5-HT) v CNS jsou buňky jader raphe. Po syntéze z tryptofanu je skladován v presynaptických vezikulech a při neurotransmisí je uvolňován do synaptické štěrby.

**Tab. 1.** Diferenciální diagnóza NMS a SS (upraveno dle 17)

	NMS	SS
Farmakologická anamnéza	AP	Kombinace serotonergních látek
Neuromuskulární aktivita	↓	↑
Časté projevy	Hypokineze, rigidita stupor, mutismus	Hyperreflexie, myoklonus, tremor, agitovanost
Nástup příznaků	Pomalý (týdny)	Rychlý (hodiny)