

Závažné stavy vzniklé při podávání psychofarmak a jejich léčba

Eva Češková^{1,2,3}, Kateřina Horská^{4,5}

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²KPN LF Ostravská univerzita

³Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

⁴Úsek klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Brno

⁵Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Sdělení shrnuje současné poznatky o závažných stavech, které mohou vzniknout v souvislosti s podáváním antidepresiv a antipsychotik. Tyto stavy obvykle vyžadují okamžitou intervenci. Patří k nim akutní a tardivní dystonie, tardivní dyskinezy, neuroleptický maligní syndrom, serotoninový syndrom a syndromy vzniklé z jejich vysazení. Vzhledem k jejich závažnosti a někdy nečekané manifestaci představují závažné nežádoucí účinky podléhající povinnému hlášení farmakovigilančnímu oddělení Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Klíčová slova: akutní dystonie, tardivní dystonie, tardivní dyskineze, neuroleptický maligní syndrom, serotoninový syndrom, syndrom z vysazení, farmakovigilance.

Serious states induced by taking psychopharmacs and their treatment

The article summarizes current knowledge of severe states associated with taking antidepressants and antipsychotics. These states usually require immediate intervention and include acute and tardive dystonia, tardive dyskinesias, neuroleptic malignant syndrome, serotonin syndrome and withdrawal-induced syndrome. Regarding their severity, and sometimes unexpectedly manifestation, they represent severe adverse events subjected to compulsory reporting to State Institute for Drug Control, Department of Pharmacovigilance.

Key words: acute dystonia, tardive dystonia, tardive dyskinesias, neuroleptic malignant syndrome, serotonin syndrome, withdrawal-induced syndrome, pharmacovigilance.

Úvod

V léčbě závažných psychických poruch, ke kterým patří schizofrenní, depresivní a bipolární poruchy, hrají v současné době klíčovou roli antipsychotika (AP) a antidepresiva (AD). Obě tyto skupiny psychofarmak však mohou způsobit stavy, které vyžadují okamžitou intervenci. Řadíme k nim akutní a tardivní dystonie, tardivní dyskineze, maligní neuroleptický syndrom (MNS), serotoninergní syndrom a syndromy vzniklé z jejich, nejčas-

těji náhlého, vysazení. Část této problematiky byla poprvé jako samostatná kapitola (léčba EPS – akutní a tardivní dystonie) zahrnuta do doporučených postupů diagnostiky a léčby v psychiatrii, aktualizovaných a platných od r. 2018 (1). Výše uvedené závažné stavy jsou v dosud platné Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN10) kódovány v neurologických onemocněních, v rámci medikací navozených pohybových poruch (G21–G25) s možnou další specifikací (např. G24.01 tardivní dy-

skineze). Obdobně je v MKN10 v neurologických diagnózách řazen MNS. Zařazení v rámci neurologických onemocnění se nezmění ani v MKN11.

Akutní dystonie

Dystonie je porucha svalového tonu s důsledkem abnormální kontrakce určitého svalu či skupiny svalů, působící mimovolně pohyby nebo abnormální polohou určité části těla. Intermitentní nebo trvalé mimovolní sva-

lové stahy vedou ke kroutivým, opakovaným pohybům nebo abnormálnímu postavení. Mohou být generalizované (zahrnovat trup a další místa) nebo fokální (lokálně omezené, např. tortikolis, oromandibulární dystonie). Jsou obvykle bolestivé, uvědomované, doprovázené úzkostí a narušují funkci postižené oblasti. Projevy dystonie se obvykle aktivují nebo zvýrazňují volným pohybem.

Léky navozené dystonie vznikají nejčastěji následkem léčby AP, která jsou silnými antagonisty dopaminových receptorů typu D2. Akutní dystonie může také vzniknout při terapii jinými antidopaminergně působícími látkami, např. metoklopramidem, karbamazepinem, specifickými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), či lithiem (2).

Frekvence postižení různých svalových skupin se liší, nejčastější je okulogyrní krize a oromandibulární dystonie, dále axiální dystonie (postoj se záklonem šíje, trupu), dystonie končetin a trupu (opistotonus). Méně častý bývá blefarospasmus nebo dystonie jazyka s protrusí. Vzácné jsou nebezpečné dystonie laryngofaryngeální s dysfagií a dyspnoí. K lékově navozeným patří také specifické dystonie, např. rabbit syndrom (volně přeloženo králíčí syndrom, charakterizovaný tremorem svalů rtů připomínající králíka) nebo jednostranná dystonie svalstva postihující trup s opistotonem, tzv. Pisa syndrom dle šikmé věže v italském městě Pisa.

K dystonii dochází při vyšších dávkách a rychlé titraci AP a při předávkování. Často se manifestuje při prvním podání AP v životě, převážně 1.–4. den léčby. Dle dostupných dat 95 % všech případů se vyskytne během 96 hodin po zahájení léčby AP nebo po podstatném zvýšení dávky. Více jsou postiženi mladí muži. Roli hraje nepochybně i genetická predispozice. S preferencí AP druhé generace (AP2G) je výskyt dystonií nižší než dříve.

Tardivní dystonie bývá segmentální, postihuje dvě nebo více sousedících částí, v menší míře fokální. Projevuje se nejčastěji jako blefarospasmus, tortikolis nebo oromandibulární dystonie. Nejvzácnější je generalizovaná dystonie, postihující převážně mladší jedince.

Dle současných poznatků je příčinou dystonie spojené s AP porucha dopamin-cholinergní rovnováhy v nigrostriátu (bazálních gangliích). Blokáda nigrostriálních

dopaminových D2 receptorů vede k nadměrné cholinergní neurotransmisí/signalizaci (2).

Léčba dystonie

V léčbě akutní dystonie jsou doporučována anticholinergika. Tardivní forma může také reagovat na anticholinergní léčbu, na rozdíl od tardivní dyskineze. V ČR je k dispozici v perorální formě biperiden (Akineton® tbl.) nebo procyklidin (Kemadrin® tbl.), která mají rychlý nástup účinku. Optimální parenterální forma u nás není dostupná. V těžších případech lze současně podat benzodiazepiny (klonazepam) ev. guaifenesin perorálně nebo parenterálně, další možností je jednorázové podání atropinu 0,5–1 mg subkutánně. Fokální dystonie reagují na lokální injekční aplikaci botulotoxinu A (1, 3). Studie, zaměřené na léčbu inhibitory vezikulárního monoaminového transportéru typu 2 (Vesicular Monoamine Transporter 2, VMAT-2) valbenazinem a deutetrabenazinem prokázaly úspěšnost v léčbě tardivní dyskineze, avšak studie specificky zaměřené na jejich účinnost u tardivní dystonie provedeny nebyly. Výjimečně je zvažována u tardivních pohybových poruch neurochirurgická intervence (palidotomie), nebo neurostimulace, zahrnující hlubokou stimulaci basálních ganglií u farmakoresistentních idiopatických dystonií. Toto je však spíše doménou neurologů. Polékové dystonie, se kterými se setkává psychiatr, bývají obvykle zvládnutelné popsanou medikací.

Abychom zabránili opakování, měli bychom se zamýšlet po zvládnutí akutní dystonie nad dalším postupem. K nim patří obecně snížení dávky nebo vysazení AP, které ji vyvolalo a převod na AP s nižším rizikem rozvoje extrapyramidové symptomatologie (z AP1 na AP2G, resp. v rámci AP2G, klopazapin). Vzácně lze využít neurostimulační a neurochirurgické metody (palidotomie) (1, 3).

Tardivní dyskineze (TD)

Dyskineze je odborný výraz pro abnormální, nekontrolovatelné a mimovolní pohyby různých svalových skupin (opakované grimasy s kroucením úst a přežvýkáním, mrkání očí, bizarní kroutivé pohyby končetin). Častá bývá oro-buko-linguální TD, která může vést k problémům s příjmem jídla a polykáním. Historicky se udávalo, že postižení si nejsou

poruchy vědomí a nevdají jim, dnes se ukazuje, že až 80 % pacientů je vnímá, a necítí se komfortně.

Pojem TD uvedl Faurbye v r. 1964 a zdůraznil jejich pozdější výskyt v průběhu léčby. DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) definuje TD jako léky navozené atetoidní nebo choreiformní pohyby, které přetrvávají po vysazení nebo změně medikace minimálně jeden měsíc. V předchozí verzi americké klasifikace, DSM IV byla pro diagnostiku TD minimální časová expozice léčbě tři měsíce a jeden měsíc u jedinců starších 60 let (4, 5, 6).

Roční prevalence se pohybuje v rozmezí 7,6–9,7 na 1 000 léčených na základě velké retrospektivní studie využívající elektronickou dokumentaci, z nichž 80 % užívalo AP2G. Přímé srovnání roční incidence AP1G a AP2G ukazuje na snížení výskytu s AP2G (0,8–3 % vs 5,4–7,7 %) (7).

Dle současných představ je rozvoj TD dán deregulací dopaminergní transmise. Zobrazovací metody mozku nacházejí signifikantní rozdíly v objemu šedé hmoty mozku a v klidové funkční konektivité s motorikou souvisejících mozkových oblastí mezi pacienty s TD a bez TD (7). Je nacházen genetický polymorfismus v syntéze, uvolňování, vazbě dopaminu a aktivitě metabolizujících enzymů. Genetické studie podporují hypotézu o dopaminergní hypersensitivitě. K rizikovým faktorům rozvoje TD patří podávání vyšších dávek AP1G a podávání anticholinergik, přítomnost negativních příznaků, kognitivní dysfunkce, poškození mozku, děletrvající, závažná forma nemoci, výskyt akutních extrapyramidových příznaků po zahájení léčby, komorbidní diabetes, kouření, abúzus, z demografických faktorů vyšší věk a ženské pohlaví.

Léčba

Spočívá ve vysazení AP, změně na jiné AP2G s nižším rizikem EPS (quetiapin, klopazapin) a vysazení anticholinergik, která mohou stav zhoršovat (8). Relativně novou léčbu představují reversibilní inhibitory vezikulárního monoaminového transportéru typu 2 (VMAT2). Sníží množství dopaminu uvolněného do synaptické šterbiny zvláště v dorsálním striatu. Řadíme k nim: valbenazin, deutetrabenazin, tetrabenazin. Podávají se jako přídatná tera-

pie k AP, snižují závažnost TD a jejich dopad. V ČR se jedná o off-label indikaci, je registrován pouze tetrabenazin (Tetmodis® tbl.) a je schválen pro léčbu Huntingtonovy nemoci, preskripce je omezena pro neurologii (1).

Riziko rozvoje TD lze snížit preferencí AP2G, perspektivním řešením by mohly být nondopaminergní 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, profúzním 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 bloádou 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-HT₂ receptorům se serotonergní látkou agonisticky působící na 5-HT_{1A} receptorech. Klinická manifestace je důsledkem převažujícího patofyziologického mechanismu, dle míry excesivní bloády 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 zá-

važnosti 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 nevysazení 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, akatizii, třes, 2. změnou psychického stavu s projevy úzkosti, agitovanosti, deliria, 3. hyperaktivitou autonomního nervového systému, projevující se tachykardií, mydriázou, pocením, průjmy, 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 dextrometorfanu. 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

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)

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. Je známo minimálně 7 typů 5-HT receptorů (5-HT₁ – 5-HT₇) některé mají více podtypů. SS je výsledkem excesivní serotonergní stimulace. Nejvýznamnějším mechanismem zvýšení 5-HT je nepochybně inhibice vychytávání 5-HT ze synaptické štěrby, kterou působí řada látek včetně většiny AD. K dalším mechanismům patří zvýšená syntéza a uvolňování 5-HT, inhibice jeho metabolismu, agonismus nebo antagonismus na různých podtypech 5-HT receptorů, hlavně aktivace 5-HT₁ receptorů, a antagonismus 5-HT₂ receptorů AP₂G. Vzhledem k rozdílné individuální manifestaci ve vztahu k dávce a různým kombinacím látek, hraje roli nepochybně genetická predispozice zahrnující také polymorfismus metabolizujících enzymů (18).

Diagnóza je per exclusionem, chybí jednoduchý diagnostický test. V současné době máme tři diagnostické klasifikační systémy pro SS: 1. Sternbachova kritéria, 2. Radomského kritéria, 3. Hunterova kritéria (HSTC). Všechny reflektují symptomy, považované za charakteristické, nejčastěji jsou užívána Hunterova kritéria, která kladou důraz na dynamiku myoklonu (18).

V klinické praxi může být problematické odlišení od NMS, jak uvedeno výše. SS jako projev serotonergní toxicity je nutné také odlišit od anticholinergní toxicity, u které svalový tonus a reflexy bývají v normě. Z příznaků u anticholinergní toxicity dominuje horká, červená, suchá kůže, agitované delirium, obleněná střevní motilita a retence moči. Projevům SS se také blíží maligní hypertermie, která se vyskytuje u geneticky predisponovaných jedinců velmi krátce po expozici halogenovaným inhalačním anestetikům a depolari-

zujícím svalovým myorelaxancím (např. succinylcholin).

Léčba

První krok je vysazení serotonergní medikace. Pacienti by měli být několik hodin monitorováni (i u mírného SS) a pokud psychický stav zůstává v normě a nejsou přítomny známky neuromuskulární hyperexcitability není nutná hospitalizační péče. Intenzita léčby odvisí od závažnosti: u mírného SS je dostačující vysazení medikace, ev. sedace pomocí benzodiazepinů, středně těžký SS vyžaduje agresivnější léčbu hemodynamické a autonomní instability. Závažný SS je urgentní stav (často komplikován závažnou hypertermií, rhabdomyolýzou, diseminovanou intravaskulární koagulací, syndromem akutní dechové tísně) vyžadující masivní sedaci, svalovou paralýzu a intubaci při hospitalizaci na JIP. Pokud selžou uvedené strategie, lze zvážit antidota, konkrétně cyproheptadin (Peritol® tbl.). Cyproheptadin je antagonistou histaminových receptorů typu 1 a různých podtypů 5-HT receptorů s mírným anticholinergním účinkem (17, 18).

Prognóza je příznivá, pokud je syndrom zavčas poznán a kompromitující látka je vysazena. Prevence spočívá v povědomí o SS, rizikových kombinacích serotonergně působících látek a uvážené volbě AD (18).

Syndromy z (náhlého) vysazení

Syndromy z vysazení byly popsány při snížení, vysazení nebo záměně léků. V r. 2015 Chouinard navrhl na základě dostupných údajů tři typy syndromu z vysazení jednotlivých skupin psychotropních látek – AD, benzodiazepinů, AP, opiátů, barbiturátů a alkoholu: 1. nové symptomy po vysazení, 2. rebound syndrom a 3. přetrvávající poruchy po vysazení. Nové symptomy (předtím nepozorované) se rozvíjí obvykle rychle v rozmezí 36–96 hod. po vysazení, jsou přechodné, trvají krátce (do 6 týdnů), většinou jsou stejné po vysazení jakékoliv psychotropní látky a zahrnují nejčastěji nauzeu, bolesti hlavy, poruchy spánku, koncentrace a nálady, agitovanost. Mohou být také specifické pro určitou lékovou skupinu (u SSRI chřipkové příznaky, průjem, zmatenost). Pro rebound syndrom je charakteristický rychlý návrat primárních příznaků, oby-

čejně ve větší intenzitě než před léčbou, avšak bývají krátkodobé, přechodné a reversibilní. Přetrvávající poruchy po vysazení zahrnují perzistující závažné příznaky (nové, i primární) trvající více než 6 týdnů (19, 20).

Příznaky z vysazení mohou být zaměněny s relapsem (tj. návratem epizody) nebo s výskytem nové epizody základního onemocnění. Relaps i opakované epizody se liší postupným rozvojem příznaků onemocnění a závažností příznaků, která je stejná jako před zahájením léčby (19, 20).

Syndrom z vysazení u antidepresiv

Dle literárních údajů je syndrom z vysazení u AD častý, s incidencí v rozmezí 27–86 % (21). Může se vyskytnout u všech typů AD. Při jejich výskytu hraje roli farmakologický profil, dávka, vylučovací poločas a rychlost vysazení. Zahrnuje nejčastěji chřipkové příznaky, tachykardii, nevolnost, závrať, slabost, zmatenost, průjem (21). Jako mnemotechnická pomůcka je uváděn anglický termín FINISH (Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, Hyperarousal – anxiety, agitation, v češtině chřipkové příznaky, nespavost, nauzea, nerovnováha, senzorické poruchy a nabuzení projevující se jako úzkost a agitovanost). Podobně jako v případě AP se v klinické praxi setkáváme s pozvolným vysazením hlavně z medicinských důvodů, které zahrnují dlouhotrvající remisi nebo naopak neúspěch stávající antidepresivní léčby a nežádoucí účinky. Pozvolné vysazení bychom měli zvažovat u nemocných, u kterých byly problémy s vysazením již dříve nebo u nemocných, u kterých jsou indicie pro možnou bipolaritu. K náhlému vysazení dochází nejčastěji z různých důvodů ze strany pacienta bez vědomí ošetřujícího lékaře. Vysazení může být spojeno s modifikací průběhu onemocnění, např. přesmykem do mánie, nebo rozvojem farmakorezistence. Dříve bylo doporučováno opět nasazení stejného AD, dnes je důraz kladen na prevenci a na pomalé vysazování. Teoreticky je možná záměna za AD s delším biologickým poločasem (fluoxetin), což je však zatíženo rizikem interakcí (21, 22). Racionální farmakoterapií může být dočasná augmentace látkami, které jsou cílené na zatěžující příznaky, např. benzodiazepiny, antihistaminy nebo alfa 2 agonisty. V praxi se setká-

me se syndromem z vysazení relativně často u náhlého vysazení paroxetinu (má nejkratší vylučovací poločas) (22).

Syndrom z vysazení u antipsychotik

Byl popsán při snížení dávky, vysazení nebo změně AP. Pozornost bychom měli věnovat hlavně záměně molekul, které nesdílí stejné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti. U syndromu z vysazení se mohou vyskytnout nové příznaky, které Chouinard rozdělil na serotonergní, cholinergní, adrenergní a histaminergní (19).

Serotonergní odpovídají příznakům SS. Byly popsány u AP, která jsou významnými antagonisty 5-HT_{2A} receptorů (klozapin, aripiprazol, quetiapin). Projevy souvisí s mírou afinity k 5-HT receptorům. Vyskytují se hlavně po vysazení klozapinu, který přímo účinkuje na různé podtypy 5-HT receptorů. Cholinergní projevy zahrnující centrální příznaky (agitovanost, zmatenost, psychózu, úzkost, nespavost, slinění a extrapyramidové příznaky) a periferní (průjem, pocení, nauzea a dysautonomie). Byly popsány kromě AP po vysazení dalších psychotropních látek, které sdílí afinitu k muskarinovým acetylcholinergním receptorům, např. tricyklických AD a antiparkinsonik. Mechanismus zřejmě spočívá v upregulaci těchto receptorů dané prolongovanou expozicí a projevům hypersensitivity po jejich vysazení. Adrenergním (bolest hlavy, úzkost, agitovanost, nespavost, zvýšený tlak a puls, bolest na hrudi, palpitace, pocení riziko vzniku infarktu myokardu) a histaminergním příznakům (podráždění, deprese, nespavost, agitovanost, nechutenství) byla doposud věnována malá pozornost, zřejmě nejsou časté a výrazné (19).

Rebound fenomén zahrnuje rychlý návrat původních psychotických příznaků. Pro AP jsou specifické dvě přetrvávající poruchy po jejich vysazení – tardivní dyskineze a supersenzitivní psychóza. Jsou přičítány dopaminové supersenzitivitě a mohou modifikovat další průběh onemocnění, hlavně ve smyslu farmakorezistence (23, 24).

V léčbě, resp. prevenci syndromu z vysazení jsou obecně doporučovány různé léčebné strategie, včetně přidatné léčby látkami s dlouhým biologickým poločasem (depotní AP) a antiepileptiky. U supersenzitivní psychózy bychom měli zvážit opět nasazení látky, která ji způsobila, nejčastěji se jedná o opět nasazení klozapinu (25).

Klozapin

Klozapin řadíme do skupiny dibenzodiazepinů s velmi komplexním farmakologickým profilem. Je vysoce účinné AP_{2G}, považované za zlatý standard v léčbě farmakorezistentní schizofrenie. Může však vést k závažným potenciálně život ohrožujícím nežádoucím účinkům, které vyžadují jeho okamžité vysazení. K těmto náleží NMS, agranulocytóza a myokarditida. Blackman v nedávno publikované studii rozdělil projevy syndromu z vysazení klozapinu dle předpokládaného mechanismu (ve shodě s uvedeným Chouinardovým dělením) na cholinergní, serotonergní, s vysazením spojenou psychózu (supersenzitivní psychózu) a katatonii (26). Náhlé vysazení klozapinu je jednoznačně rizikové ve vztahu k rozvoji syndromu z vysazení. V rámci prevence cholinergních příznaků z vysazení lze zvážit pomalou titraci anticholinergika po dobu 2–3 týdnů a v prevenci katatonie a psychózy podávání olanzapinu (25).

Supersenzitivní psychóza se projevuje náhlým výskytem psychotických příznaků, které bývají závažnější než před zahájením léčby. Tento fenomén byl popsán po více AP, nejčastěji po vysazení klozapinu, kdy se může vyskytnout až ve 20 % případů. Katatonie se projevuje řadou psychomotorických příznaků včetně stuporu, nstav a echo fenoménů. V recentním literárním přehledu bylo identifikováno 20 případů katatonie související s vysazením klozapinu. Převažovali nemocní léčení po dobu několika roků bez výskytu katatonie v anamnéze. Dalších 24 případů bylo popsáno po vysazení benzodiazepinů. Sdílený příčinný mechanismus zřejmě zahrnuje zvýšenou GABA (gamma aminobutyric acid, česky kyselina gama-aminomáselná) aktivitu s následnou adaptací GABA receptorů na prolongované podávání (27, 28).

Závěr

Uvedené stavy spojené s podáváním psychofarmak mohou být závažné a neočekávané, vyžadovat rychlou intervenci a podléhat povinnosti hlášení oddělení farmakovigilance Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Paleta AP a AD a jejich indikace se neustále rozšiřují. Lékaři by měli být o závažných stavech vzniklých při podávání psychofarmak dostatečně informováni, aby je mohli diagnostikovat, léčit a v lepším případě jim předcházet. Tento přístup je v souladu se základním medicínským krédem „primum non nocere“.

Tato práce byla podpořena: 1. MŠMT ČR, Program INTER-EXCELLENCE, podprogram INTER-ACTION (grant LTAB19014), 2. MZ ČR, koncepční rozvoj výzkumné organizace (FNBr, 65269705)

LITERATURA

1. Ustohal L, Baláž M. Léčba EPS-akutní a tardivní dystonie a dyskineze, 2018. Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/obecnapsychiatrie/lecba>.
2. Loonen AJ, Ivanova SA. Neurobiological mechanisms associated with antipsychotic drug-induced dystonia J Psychopharmacol. 2021;35:3-14.
3. Hasan A, Wobrock T, Gaebel W, et al. Germany Society of Psychotherapy and Psychosomatics (DGPPN); German Association of Psychiatry. Nationale und internationale Leitlinien zur Schizophrenie. Update 2013 zum Stand der Empfehlungen zur antipsychotischen Medikation. Nervenarzt. 2013;84:1359-60, 1362-4, 1366-8.
4. Vasan S, Padhy RK. Tardive Dyskinesia. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. PMID: 28846278 American Psychiatric Association,

1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-4VR), Washington (DC).
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5VR), Washington (DC) 2013.
6. Citrome L, Isaacson SH, Larson D, Kremens D. Tardive dyskinesia in older persons taking antipsychotics. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021;17:3127-3134.
7. Stahl SM, SY S, Maguire GA. How and when to treat the most common adverse effects of antipsychotics: expert review from research to clinical practice. Acta Psychiatr Scand. 2021;143:172-180.
8. Halff EF, Rutigliano G, Garcia-Hidalgo A, et al. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonism as a new treatment strategy for schizophrenia and related disorders. Trends

- Neurosci. 2023;46(1):60-74.
9. Baumgärtner J, Grohmann R, Bleich S, et al. Atypical dyskinesias under treatment with antipsychotic drugs: Report from the AMSP multicenter drug safety project. World J Biol Psychiatry. 2022;23:151-164.
10. Tse L. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. Curr Neuropharmacol. 2015; 13:395-406.
11. Češková E, Horská K. Neuroleptický maligní syndrom a jeho řešení v klinické praxi z perspektivy současných doporučených postupů. Čes a slov Psychiatrie. 2021;117:42-47.
12. Guinart D, Misawa F, Rubio JM, et al. systematic review and pooled, patient-level analysis of predictors of mortality in neuroleptic malignant syndrome. Acta Psychiatr Scand. 2021;144(4):329-341.

13. Alfshawy M, Bitar Z, Elgazzar A, Elzoueiry M. Neuroleptic malignant syndrome following COVID-19 vaccination. *Am J Emerg Med.* 2021;50735–6757:00117.
14. Nagamine T. Neuroleptic malignant syndrome associated with COVID-19 vaccination. *CJEM* 2022;24:349-350.
15. Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? *Curr Drug Saf.* 2009;4:84-93.
16. Reeves RR, Ladner ME, Smith P. About serotonin syndrome. *J Miss State Med Assoc.* 2013;54:286-8.
17. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: Pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res.* 2019;12:1178646919873925
18. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-1120.
19. Chouinard G, Chouinard VA. New classification of selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *Psychother Psychosom.* 2015;84(2):63-71.
20. Cosci F, Chouinard G. Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications. *Psychother Psychosom.* 2020;89(5):283-306.
21. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity, and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence-based? *Addict Behav.* 2019;97:111-121.
22. Fornaro M, Cattaneo CI, De Berardis D, et al. Antidepressant discontinuation syndrome: A state-of-the-art clinical review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;66:1-10.
23. Ceroveckí A, Musil R, Klimke A, et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs* 2013; 27(7):545–72.
24. Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, et al. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: Pharmacology, criteria, and therapy. *Psychother Psychosom.* 2017;86:189–219.
25. de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanis G, De Las Cuevas C. A Rational use of clozapine based on adverse drug reactions, pharmacokinetics, and clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom.* 2020;89:200-214.
26. Blackman G, Oloyede E. Clozapine discontinuation withdrawal symptoms in schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021;11:20451253211032053.
27. Lander M, Bastiampillai T, Sareen J. Review of withdrawal catatonia: what does this reveal about clozapine? *Transl Psychiatry* 2018;8:139.
28. Belteczki Z, Julia Ujvári J, Dome P. Clozapine withdrawal-induced malignant catatonia or neuroleptic malignant syndrome: A case report and a brief review of the literature. *Clin Neuropharmacol.* 2021;44:148-153.