

NEUROLEPTICKÝ MALIGNÍ SYNDROM A JEHO ŘEŠENÍ V KLINICKÉ PRAXI Z PERSPEKTIVY SOUČASNÝCH DOPORUČENÝCH POSTUPŮ

souborný článek

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

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN
Brno

²KPN LF University Ostrava

³Odd. psychiatrie FN Ostrava

⁴NL-ÚKF FN Brno

⁵Ústav farmakologie a toxikologie
FaF MU, Brno

Kontaktní adresa:

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

SOUHRN

Češková E, Horská K. Neuroleptický maligní syndrom a jeho řešení v klinické praxi z perspektivy současných doporučených postupů

Práce se zabývá nejnovějšími pohledy na diagnostiku a léčbu neuroleptického maligního syndromu (NMS). NMS je vzácný antipsychotiky navozený, život ohrožující stav, charakterizovaný hyperpyrexii, svalovou rigiditou, kvalitativní změnou vědomí a deregulací autonomního nervového systému. Prevalence a mortalita se v průběhu posledních 30 let snížila, hlavně zřejmě díky časně diagnostice a vhodné intervenci. Recentní data uvádějí prevalenci 0,02–0,03 % a mortalitu 5,6%. Léčba zahrnuje vysazení syndrom vyvolávajícího dopaminového antagonisty a podpůrnou léčbu, může dále zahrnovat specifickou farmakoterapii (benzodiazepiny, bromokriptin, amantadin, dantrolen) a elektrokonvulzivní léčbu. Nicméně klinici, a zvláště lékaři v primární péči, kteří často užívají antipsychotika jako přídatnou léčbu, by měli být s tímto syndromem obeznámeni.

Klíčová slova: neuroleptický maligní syndrom, prevalence, doporučené postupy, benzodiazepiny, bromokriptin, dantrolen, elektrokonvulzivní terapie.

SUMMARY

Češková E, Horská K. Neuroleptic malignant syndrome and its management in clinical practice from the perspective of current guidelines

The paper deals with recent aspects of diagnosis and treatment of neuroleptic malignant syndrome (NMS). NMS is an antipsychotic-induced, life-threatening condition, characterized by hyperpyrexia, muscle rigidity, qualitative alteration of consciousness and autonomic nervous system dysregulation. NMS prevalence and mortality rates have declined over the past 30 years, most likely due to early recognition of the syndrome and appropriate intervention. Recent reports suggest a prevalence of 0.02–0.03%, and 5.6% mortality. Treatment includes withdrawal of the offending dopamine antagonist, supportive care and may include the use of specific pharmacotherapies (benzodiazepines, bromocriptine, amantadine, dantrolene) and electroconvulsive therapy. Nonetheless, clinicians, especially primary care clinicians who are using antipsychotics more often for adjunctive treatments, must be cognizant of this syndrome.

Key words: neuroleptic malignant syndrome, prevalence, guidelines, benzodiazepines, bromocriptine, dantrolene, electroconvulsive therapy.

ÚVOD

Základem léčby psychóz zůstávají antipsychotika (AP) a za hlavní mechanismus jejich antipsychotického účinku je považována blokáda dopaminergních receptorů typu 2 (D_2). Dnes je dostupných téměř 50 AP. Vžitá a pro klinickou praxi užitečná je dělení na první (AP1G) a druhou generaci (AP2G). Na základě analýzy randomizovaných kontrolovaných studií jsou průměrné rozdíly v účinnosti relativně malé, naproti tomu významné rozdíly jsou v nežádoucích účincích (NÚ).¹ Za základní kritérium volby je v současnosti považována individuální tolerance léku.

Národní doporučené postupy diagnostiky a léčby vycházejí z mezinárodních, ale mají svá specifika související s tradicí, znalostmi, edukací lékařů, ale hlavně s dostupností jednotlivých farmak. V léčbě doporučují jako první volbu látky s prokázanou účinností, tj. s pozitivními výsledky v randomizovaných kontrolovaných studiích. Ne vždy však tyto údaje máme a doporučení vychází převážně z konsensu, otevřených studií a kazuistik. Týká se to hlavně zvládnání relativně vzácně se vyskytujících NÚ. Jedním z nich je zřídka se vyskytující, avšak život ohrožující neuroleptický maligní syndrom (NMS).

Historicky je vnímán NMS jako AP navozený, život ohrožující stav, charakterizovaný: 1. horečkou, 2. svalovou rigiditou, 3. kvalitativní změnou vědomí, 4. deregulací autonomního nervového systému.

První případ NMS byl publikován v r. 1956, krátce po zavedení AP do klinické praxe, při aplikaci chlorpromazinu.² Následovaly další případy a v r. 1960 francouzští autoři dali syndromu současný název, když publikovali NÚ nově zavedeného neuroleptika haloperidolu.³ NMS je vzácný NÚ, který byl popsán nejen při aplikaci AP, ale i některých dalších antidopaminergních látek, např. metoklopramidu.⁴ Může být také způsoben rychlou redukcí nebo vysazením dopaminových agonistů užívaných u Parkinsonovy choroby.⁵ NMS se vyskytuje jak na AP1G, tak na AP2G. NMS navozený incizivními AP1G má horší průběh a vyšší mortalitu než NMS navozený sedativními AP1G nebo AP2G.⁶ Riziková jsou hlavně incizivní AP1G, což je ve shodě s minimalizací parenterální aplikace incizivních AP1G a současným snížením incidence NMS koncem 80. let.⁷ NMS byl popsán i u prvního zástupce nejnovější skupiny AP2G, parciálních dopaminových agonistů, aripiprazolu.⁸ Brexpiprazol a cariprazin jsou zatím na trhu příliš krátce.⁹ Při podávání lurasidonu byl popsán NMS u nemocné s polyterapií.¹⁰ Nízký potenciál k navození extrapyramidových účinků není dostačující k prevenci rozvoje NMS a potenciál k blokadě D_2 receptorů nemá přímou korelaci s výskytem NMS. Patofyziologie zřejmě souvisí s rychlou centrální inhibicí dopaminergních drah. Genetická komponenta zatím zcela potvrzena nebyla.¹¹

NMS je ve stávající klasifikaci (MKN-10) řazen mezi neurologická onemocnění (G21.0). Situace se nemění v MKN-11, která bude platná od 1. 1. 2021. Zde je NMS řazen pod číselný kód 08 (Onemocnění nervového systému; Pohybové poruchy) a 8A07 (Specifické pohybové poruchy). Duševní poruchy jsou zařazeny do kapitoly Duševní, behaviorální a neurovývojové poruchy s kódovým označením 06.¹²

INCIDENCE

Sdílená data z období 1966–1997 udávala incidenci 0,2–3,2 % u hospitalizovaných psychiatrických pacientů léčených AP.¹³ Novější data udávají incidenci NMS u jedinců léčených AP 0,01–0,02 %.¹⁴ Recentní data udávají incidenci u hospitalizovaných psychiatrických pacientů 0,16 %.¹⁵ Tyto údaje pocházejí z dlouhodobě fungujícího monitorovacího systému zaměřeného na bezpečnost psychofarmak v německy mluvících zemích, AMPS (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) u hospitalizovaných psychiatrických pacientů.¹⁶ Publikace, týkající se NMS, dokumentovala celkem 52 případů NMS v době od spuštění programu v r. 1993 do r. 2015. Při užívání AP1G byla nejvyšší incidence (na flupentixolu 0,61%). Na AP2G byla incidence nižší. Sedativní, neincizivní AP1G měla velmi nízkou incidenci NMS, srovnatelnou s AP2G, ale na rozdíl od AP2G nevedla nikdy k rozvoji NMS při samostatném podávání. Organická CNS, léčba lithiem, infekce, dehydratace, vysazení medikace s anticholinergními vlastnostmi a abúzus alkoholu představovaly přídatné rizikové faktory.¹⁵

Také mortalita, historicky udávaná u 30 % pacientů s NMS, je dnes podstatně nižší. Dle nedávno uveřejněného přehledu o NMS činí mortalita 5,6 %.¹⁷ Důvodů snížené incidence a mortality je nepochybně více. Lékaři začali NMS věnovat více pozornosti, tento syndrom je častěji rozpoznán v iniciální fázi a bývá použita adekvátní intervence.⁷ Mortalita je spojována s opožděnou diagnostikou a léčbou, prolongovaným průběhem, přetrváváním katatonních prvků a komplikacemi (myoglobinurie, postižení ledvin).¹⁸ Hlavně myoglobinurie a renální selhání jsou silnými prediktory mortality s rizikem kolem 50 %.¹⁹ Incidence a mortalita NMS se sice snižuje, z druhé strany se však zvyšuje počet léčených látkami, které ho mohou vyvolat. Průměrná doba do údravy je 7–10 dní, léčba depotními AP může tuto dobu prodloužit až dvakrát, u některých mohou přetrvávat reziduální příznaky. Znovunasazení AP s pomalou titrací je možné.⁴ Je zajímavé, že úspěšné opětové nasazení AP souviselo nejvíce s dobou, která uplynula od ústupu symptomatiky předchozí epizody, zatímco volba AP s nižší potencí a v nižší dávce nikoliv.²⁰ Ware et al. navrhuji počkat s opětovým nasazením AP přinejmenším 2 týdny od ústupu NMS.²¹

DIAGNOSTIKA

Diagnostika NMS je diagnóza *per exclusionem*. Je založena na lékové anamnéze, klinické prezentaci a má svoji dynamiku, která je důležitá pro včasnou diagnostiku a aplikaci vhodných intervencí.

U 16 % pacientů se vyvinul NMS do 24 hodin od zahájení léčby AP, u 66 % do jednoho týdne a 96 % do 30 dnů. Přehled zaměřený na dynamiku symptomů²² udává u 70 % postižených následující sekvenci příznaků: změna psychického stavu, svalová rigidita, následná hypertermie a autonomní dysfunkce. Poruchy psychického stavu (od agitovanosti přes delirium ke kómatu, tedy kvalitativní i kvantitativní změny vědomí) se objeví nejdříve, i když mohou být obtížně detekovatelné v kontextu floridní

psychózy. Téměř ve všech případech je porucha svalového tonu a termoregulace (hypertermie $\geq 38^\circ$ Celsia). Generalizovaná svalová rigidita, typicky popsána jako „lead pipe“ rigidita ve své nejzávažnější formě (na rozdíl od fenoménu ozubeného kola), je považována za kardinální příznak NMS. Nereaguje na léčbu antiparkinsoniky a může být spojena s ostatními neurologickými příznaky, zahrnujícími tremor, slinění, akinézu, dystonii, trismus, myoklony, dysartrii a dysfagii.²³ Znamky hyperaktivace sympatiku (tachykardie, pocení, změny TK) se postupně objevují u poloviny případů. Sérová kreatinfosfokináza (CK) může být podstatně zvýšena (více než čtyřnásobek bazální hodnoty), ale k tomuto dochází sekundárně na bázi zvýšené mimovolní svalové aktivity (agitovanost, hypertonicita) nebo recentně aplikovaným intramuskulárním injekcím a lze na ni pohlížet jako na marker neuromuskulární patologie. Leukocytóza může odrážet aktivaci imunity, přičemž nesmí být přehlédnuta infekce.

V poslední době byl popsán atypický NMS, který je častý při aplikaci AP2G.²⁴ Svalová rigidita a hypertermie bývají mírné, mohou se vyvíjet v čase nebo se nemusejí rozvinout vůbec. Nižší je také zvýšení CK.²⁵ Klinická prezentace může zahrnovat zmatenost s minimálními laboratorními a autonomními změnami.²⁶ Žádná diagnostická kritéria zatím atypický NMS nezahrnují. Pro jeho diagnostiku je nejdůležitější expozice AP nebo antidopaminergní látky a vyloučení dalších možných příčin.

Diagnostická kritéria NMS v DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)²⁷ uvádějí jako hlavní kritéria zvýšenou teplotu (minimálně 38° Celsia, měřeno alespoň dvakrát v ústech), profuzní pocení a generalizovanou rigiditu nereagující na anticholinergika. Vedlejší kritéria zahrnují motorické příznaky (tremor, akinesii, dystonii), změny psychického stavu (kvalitativní změny vědomí – delirium – a kvantitativní od stuporu po kóma), alteraci autonomního systému (tachykardii, výkyvy krevního tlaku, tachypnoe, močovou inkontinenci, bledost) a laboratorní nálezy (zvýšení CK, leukocytózu). I když řada psychiatrů považuje DSM-5 za současný zlatý standard pro diagnostiku psychických poruch včetně NMS, existují další diagnostická kritéria NMS. Patří sem například Levensonova,²⁸ Nierenbergova kritéria²⁹ a kritéria na bázi konsensu dosaženého Delphi metodou (expertní prognostická metoda skupinového hledání řešení).³⁰ Gurrera et al. si kladli za cíl vyvinout diagnostická kritéria NMS, která by odrážela konsensus mezinárodně uznávaných expertů více specializací, psychiatrů, neurologů, anesteziologů a lékařů pohybujiících se v oblasti urgentní medicíny. Shody bylo dosaženo v následujících diagnostických kritériích: recentní expozice dopaminovým antagonistům nebo vysazení dopaminových agonistů, hypertermie, rigidita, alterace psychického stavu, zvýšení CK, labilita sympatiku, tachykardie a tachypnoe, vyloučení ostatních příčin. Konsensu bylo také dosaženo v definici objektivních kritérií relevantních pro diagnostiku, (např. hypertermie $\geq 38,0^\circ$ C minimálně při dvou perorálních měřeních, zvýšení CK minimálně 4× vzhledem k horní hranici normy). Uvedená kritéria zatím nebyla validována. Zahrnují bodový hodnotící systém, který přiřazuje různým klinickým příznakům určitý počet bodů; pacienti tak mohou dosáhnout skóre 0–100, s vyšším skórem se

pravděpodobnost NMS zvyšuje. Tato kritéria jsou v praxi použitelná u atypické prezentace NMS, kdy vysoké skóre může pomoci v diagnostice a volbě intervence.²⁵

Obraz shodný NMS popsal Toru již v r. 1981 také po vysazení antiparkinsonik u 65leté ženy s Parkinsonovou chorobou. Došel se svými spoluautory k závěru, že důležitým faktorem může být dopaminergní hypoaktivita CNS při vysazení a roli zde hrají podobné neurochemické mechanismy jako u NMS.³¹

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diferenciálně diagnostický problém může představovat hlavně serotoninový syndrom.¹¹ U serotoninového syndromu jako u NMS je přítomna autonomní instabilita a narušení psychického stavu, odlišná je přítomnost gastrointestinálních potíží a hyperreflexie.³² Maligní katonie (hypertermie, autonomní dysfunkce svalová rigidita) je jako NMS život ohrožující akutní stav, chybí expozice antidopaminergní medikací.¹⁸ Problematika serotoninového syndromu byla u nás publikována a detailně prezentována na psychofarmakologické konferenci v Lázních Jeseníku.^{33,34}

LÉČBA

Současný pohled na farmakoterapii maligního syndromu

Ve zvládnutí NMS jsou zdůrazňovány dvě zásady, ve kterých je shoda: vysazení příčinné medikace a poskytnutí podpůrné léčby, která zahrnuje snížení teploty včetně chlazení těla, zajištění dostatečné výživy a hydratace, korekci elektrolytů, polohování a prevenci komplikací (hluboké žilní trombózy, rhabdomyolýzy, renálního selhání).^{21,35} Další léčba vychází ze závažnosti NMS. Farmakoterapie nemá doporučení založená na důkazech, vychází z publikovaných případů a klinických zkušeností, které podporují podávání benzodiazepinů (BZ), bromokriptinu, amantadinu a dantrolenu. Farmakoterapie by měla začínat BZ a bromokriptinem, aplikace dantrolenu by měla být přidána u závažných příznaků.

Z BZ je doporučen dle zahraničních zdrojů lorazepam, který ovšem u nás není k dispozici, obvyklá dávka je 1–2 mg i. v. každé 4–6 hod a dále diazepam v dávce 10 mg intravenózně po 8 hod. Bromokriptin je agonista dopaminových receptorů, podobně jako další látky (L-dopa, apomorfín či lisurid). Při terapii bromokriptinem začínáme zpravidla dávkou 2,5 mg 3× denně, je možné zvýšit na 7,5 mg 3× denně do maxima 45 mg. Bromokriptin může zhoršit psychózu, navodit hypotenzi a zvracení. Amantadin též moduluje dopaminergní systém, je antagonistou NMDA-receptorů a vykazuje i anticholinergní aktivitu. Alternativně k bromokriptinu lze amantadin podat v dávce 200 až 400 mg na den rozděleně ve 2–3 dávkách během dne. Léčba amantadinem může vést k rozvoji agitovanosti, ortostatické hypotenzi a nauze. Dantrolen, derivát hydantoinu, je přímo působící myorelaxans specifické pro

příčně pruhované svalstvo, inhibuje uvolnění vápníku ze sarkoplasmatického retikula, což vede k disociaci excitace a kontrakce kosterních svalů, neovlivňuje přitom neuromuskulární přenos.³⁵ Původně byl dantrolen užíván pro svalově relaxační schopnosti v neurologii u spasticity a u maligní hypertermie. Maligní hypertermie, u níž vzestup myoplazmatického kalcia vede k hypermetabolismu, který je příčinou hypertermie, metabolické acidózy i dalších příznaků, je jedinou schválenou terapeutickou indikací v ČR registrovaného dantrolenu v parenterální formě; jeho použití v terapii NMS je proto off-label indikací. Podává se intravenózně infuzí u NMS iniciálně v dávce 1–2,5 mg/kg a dále 1 mg/kg po 6 hod do maximální denní dávky 10 mg/kg, možná je kombinace dantrolenu s bromokriptinem a BZ.^{35,37}

Doporučené postupy léčby

Problematika NMS je nejčastěji zmiňována v doporučených postupech diagnostiky a léčby schizofrenie. V letošním roce byla publikována studie, ve které autoři analyzovali a srovnávali různé mezinárodní postupy léčby schizofrenie. NMS byl zmíněn ve 12 ze 14 mezinárodních postupů. Pouze devět postupů doporučovalo konkrétní léčbu, pro kterou je však minimální evidence, a doporučení léčby jsou inkonzistentní.³⁷

Nejnovější doporučené postupy diagnostiky a léčby schizofrenie zabývající se NMS jsou postupy DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde)³⁸ a BAP (British Association for Psychopharmacology).³⁹ DGPPN uvádí pět stupňů závažnosti již dříve navrhovaných^{14,40} včetně doporučené terapie:

- I. léky navozený parkinsonismus (dostačující snížení nebo změna AP, anticholinergika);
- II. představuje léky navozená katatonie (doporučeno vysazení/redukce/změna AP, lorazepam);
- III. mírný NMS – doporučeno vysazení AP a lorazepam;
- IV. středně závažný NMS – k výše uvedeným doporučením přistupuje bromokriptin nebo amantadin;
- V. závažný NMS – intenzivní péče, dantrolen, elektrokonvulzivní terapie (EKT).

Výhodou je srozumitelnost a dávky u farmakoterapie, které vycházejí z výše uváděných, dříve publikovaných doporučení.^{21,34} K bromokriptinu je alternativou amantadin, aplikace 100 mg každých 8 hod. perorálně nebo nasogastričnou sondou. V případě neúspěchu je uváděna EKT, která může být život zachraňující.

Doporučení BAP se převážně shoduje s doporučeními DGPPN.³⁹ Základem je vysazení dopaminových antagonistů (nebo opětne nasazení dopaminomimetik). Ve většině případů je vysazení zodpovědné léčby dostačující. Další postup je opět individualizován dle závažnosti. Iničiální intervence zahrnuje BZ, preferována je i. v. aplikace (i. m. aplikace může mj. znesnadnit interpretaci CK hladin). BZ mohou zlepšovat příznaky a urychlit léčbu.^{14,40} Lorazepam snižuje rigiditu a horečku během 24 až 8 hod. a katatonní příznaky. Při přetrvávající rigiditě, teplotě až 40 °C a pulzu 120/min jsou doporučováni dopaminoví agonisté, jako

je bromokriptin a antimuskarinikum amantadin. Tato léčiva mohou zvrátit parkinsonismus, snížit čas do údravy a redukovat mortalitu o polovinu. Měla by být podávána několik (10) dní po ústupu NMS pro možnost rekurence. U závažného progredujícího stavu (extrémní hypertermie a rigidita) je žádoucí aplikace dantrolenu, eventuálně EKT.^{14,41} BZ a dopaminoví agonisté mohou být podávány s dantrolemem, ale tento by neměl být podáván současně s blokátory kalciových kanálů vzhledem k možnosti kardiovaskulárního kolapsu. EKT byla účinná i při neúspěchu předchozí léčby. Doporučováno je 6–10 zákroků, efekt byl pozorován v průměru po čtvrtém zákroku, v klasické frekvenci 3× týdně.⁴²

V nedávno publikované analýze 405 případů NMS byla srovnávána účinnost specifické farmakoterapie (bromokriptin, dantrolen, EKT) a podpůrné, tj. symptomatické terapie a mezi oběma přístupy nebyl zjištěn signifikantní rozdíl. Pokud však byla vzata v úvahu závažnost, byla specifická léčba zvláště EKT spojena se signifikantně nižší úmrtností u závažných případů NMS.⁴³ Tato analýza ukazuje, že je důležité hodnotit závažnost, tak jak je uvedeno v nejnovějších doporučených postupech.^{38,39}

České doporučené postupy

V naší odborné literatuře byl nedávno publikován přehled o NMS včetně léčby.⁴⁴ NMS je také zmíněn v našich nových psychiatrických doporučených postupech diagnostiky a léčby schizofrenie, platných od června 2018.⁴⁵ V terapii NMS je z BZ doporučen lorazepam (který není u nás k dispozici), klonazepam, diazepam a dantrolen.

Farmakovigilance

Ve světě existuje řada farmakovigilančních systémů, např. výše zmíněný AMPS. V ČR je problematika farmakovigilance, hodnocení bezpečnosti léčivých přípravků po uvedení do klinické praxe, dle zákona v gesci SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance). NMS patří mezi závažné NÚ, které jsou zdravotničtí pracovníci dle platné legislativy povinni hlásit. Spontánní hlášení především závažných NÚ od zdravotnických pracovníků jsou velmi důležitým zdrojem informací k přehodnocení „risk/benefit“ profilu léčiva.⁴⁶

Lékaři prvního kontaktu zvyšují preskripci psychotropních látek více než psychiatři.⁴⁷ Předepisují AP v off-label indikacích, např. neklidu, agitovanosti a agresivité u různých diagnostických skupin. V psychiatrii jsou indikace AP, hlavně AP2G, soustavně rozšiřovány (augmentace u farmakorezistentních stavů, hlavně deprese). Při rozvoji NMS hraje roli také polyterapie. Tse et al. v přehledovém článku uvádějí, že 39 % případů vzniklých v souvislosti s aplikací AP2G užívalo více než jedno AP; u 42 % z nich bylo druhé a/nebo třetí AP ze skupiny AP1G.⁴⁸ Kombinace AP jsou velmi časté i u nás.⁴⁹ Informovanost odborné veřejnosti o nastavených procesech hlášení podezření na NÚ a její adherence k tomuto systému je nezbytná v rámci přehodnocení bezpečnostního profilu léčiv a v důsledku k zajištění bezpečné farmakoterapie.

ZÁVĚR

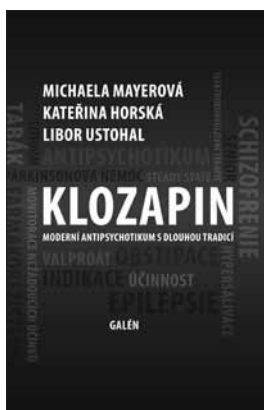
Chybí obecně akceptovaná diagnostická kritéria NMS a léčba, jejíž efekt by byl opřen o důkazy, což brání výzkumu, včasné diagnostice a léčbě. Přes důraz na snášenlivost a bezpečnost léčby a snížení incidence a mortality NMS se s tímto vzácným NÚ nadále setkáváme. Indikace AP, hlavně AP2G, se rozšiřují a polyterapie je častým jevem. Největší riziko rozvoje zůstává spojeno s podáváním incizivních

APIG, proto je nutné myslet na možnost NMS nejen u psychóz, ale také u jiných psychických a somatických onemocnění. Lékaři by měli být obeznámeni s možnými důsledky preskripce AP a měli by být o problematice NMS a doporučených postupech léčby informováni. Lze doufat, že v blízké budoucnosti budou lékaři využívat přístup k veškeré předepisované medikaci svého pacienta, budou motivováni hlásit podezření na závažné NÚ a farmakovigilanční data budou následně pro lékaře snáze dostupná.

LITERATURA

- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Toma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939–951.
- Ayd F. Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopathol* 1956; 17: 189–192.
- Delay J, Pichot P, Lemperiere 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.
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993; 77: 185–202.
- Wu YF, Kan YS, Yang CH. Neuroleptic malignant syndrome associated with bromocriptine withdrawal in Parkinson's disease – a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: 301.e7–301.e8.
- Nakamura M, Yasunaga H, Miyata H, Shimada T, Horiguchi H, Matsuda S. Mortality of neuroleptic malignant syndrome induced by typical and atypical antipsychotic drugs: A propensity-matched analysis from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 427–430.
- Keck PE, Pope HG, McElroy S. Declining frequency of neuroleptic malignant syndrome in a hospital population. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 880–882.
- Belvederi MM, 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.
- Orsolini L, De Berardis D, Volpe U. Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 981–998.
- Lee M, Marshall D, Saddichha S. Lurasidone-Associated Neuroleptic Malignant Syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 639–640.
- Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. In: Romanovsky AA (ed). *Handbook of Clinical Neurology*, 157 (3rd Series): Thermoregulation: From Basic Neuroscience to Clinical Neurology: Part II. Amsterdam: Elsevier 2018: 663–676.
- Mohr P. Nová diagnostická klasifikace duševních poruch v 11. revizi Mezinárodní klasifikace nemocí. *Psychiatrie* 2020; 24: 32–38.
- Pelonero AL, Levenson JL, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome: a review. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1163–1172.
- Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 870–876.
- Schneider M, Regente J, Greiner T et al. Neuroleptic malignant syndrome: Evaluation of drug safety data from the AMSP program during 1993–2015. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020; 270: 23–33.
- Grohmann R, Engel RR, Rütger E, Hippus H. The AMSP drug safety program: Methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (Suppl. 1): S4–S11.
- Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome: Focus on treatment and rechallenge. *Ann Pharmacother* 2016; 50: 973–981.
- Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011; 11: 41–47.
- Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 18–25.
- Rosebush PI, Stewart TD, Gelenberg AJ. Twenty neuroleptic rechallenges after neuroleptic malignant syndrome in 15 patients. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 295–298.
- Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic malignant syndrome: Diagnosis and management. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018; 20: 17r02185.
- Velamoor VR, Norman RMG, Caroff SN et al. Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 168–173.
- Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 79–83.
- Picard LS, Lindsay S, Strawn JR, Kaneria RM, Patel NC, Keck PE. Atypical neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic controversies and considerations. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (4): 530–535.
- Vickery PB, Meadowcraft L, Vickery SB. Early detection of an atypical presentation of neuroleptic malignant syndrome: A case report. *Ment Health Clin* 2018; 23: 137–142.
- Collins A, Davies D, Menon S. Atypical neuroleptic malignant syndrome. *BMJ Case Rep* 2016; pii: bcr2016214901.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-V) 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.
- Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137–1145.
- Nierenberg D, Disch M, Manheimer E et al. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 580–586.
- Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1222–1228.
- Toru M, Matsuda O, Makiguchi K, Sugano K. Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of antiparkinsonian drugs. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169: 324–327.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352 11: 1112–1120.
- Mohr P. Serotoninový syndrom – diagnostika, terapie, prevence. *Psychiatrie praxi* 2001; 2: 117–120.
- Šilhan P. Serotoninový syndrom: Vídáme nejnámější nežádoucí účinek antidepresiv v klinické praxi? *Psychiatrie* 2019; 23 (Suppl.1): 15–16.
- van Rensburg R, Decloedt EH. An approach to the pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull* 2019; 49: 84–91.
- SPC. Souhrn údajů o přípravku Dantrolen®, datum poslední revize 10. 12. 2018, SÚKL.
- Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwilm L, Cronemeyer M et al. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome in international therapy guidelines: A comparative analysis. *Pharmacopsychiatry* 2020; 53: 51–59.
- <https://www.dgppn.de/leitlinien-publicationen/leitlinien.html>

39. Barnes TR, Drake R, Paton C et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2020; 34: 3–78.
40. Woodbury MM, Woodbury MA. Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 1161–1164.
41. Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Needham DM. Treatment of four psychiatric emergencies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40: 2662–2670.
42. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust NZ J Psychiatry* 1999; 33: 650–659.
43. Kuhlwilm L, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M, Connemann BJ, Keller F, Sartorius A. The neuroleptic malignant syndrome – a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. *Acta Psychiatr Scand* 2020; Epub ahead of print. PMID: 32659853.
44. Češková E, Ustohal L. Neuroleptický maligní syndrom. *Čes a slov Psychiat* 2019; 115: 27–31.
45. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>.
46. Horská K. Farmakovigilance v klinické praxi. *Psychiatrie* 2019; 23 (Suppl. 2): 17.
47. Olfson M, Kroenke K, Wang S et al. Trends in office-based mental health care provided by psychiatrists and primary care physicians. *J Clin Psychiatry* 2014; 75 : 247–253.
48. 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.
49. 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.



300 Kč, Galén, 2021, 130 × 200, 202 str., vázané

Michaela Mayerová, Kateřina Horská, Libor Ustohal

KLOZAPIN

Moderní antipsychotikum s dlouhou tradicí

Po více než dvaceti letech vychází nová monografie o klozapinu, v níž autoři předkládají nejnovější poznatky o tomto výjimečném antipsychotiku pro pacienty se schizofrenií a schizoafektivní poruchou.

Terapie klozapinem s sebou nese řadu specifík – indikace pro farmakorezistentní pacienty, titrace, vliv mnoha faktorů na jeho biotransformaci, nutnost monitorace nežádoucích účinků apod. Možná i z těchto důvodů je klozapin v praxi předepisován nižšímu počtu pacientů, než kolik jich splňuje kritéria farmakorezistence. Preskripce klozapinu však v posledních letech narůstá. Současná odborná literatura týkající se klozapinu je bohatá, jsou k dispozici nové metaanalýzy o účinnosti a snášenlivosti antipsychotik, doplněny byly další poznatky k monitoraci plazmatických koncentrací a nové informace přináší rovněž téma nežádoucích účinků klozapinu.

Z těchto důvodů vyvstala potřeba přehledně uspořádané monografie v českém jazyce, shrnující recentní informace na jednom místě, kterou navíc autoři doplnili o vlastní klinické zkušenosti, a vznikl text přehledný a zejména užitečný pro praxi.