

AKUTNÍ STAVY SPOJENÉ S PSYCHOFARMAKOTERAPIÍ

souborný článek

Eva Češková^{1,2,3}

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²KPN LF University Ostrava

³Odd. psychiatrie FN Ostrava

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
629 00 Brno-Bohunice
e-mail: eva.cesкова@gmail.com

SOUHRN

Češková E. Akutní stavy spojené s psychofarmakoterapií

Psychofarmaka patří dnes k nejvíce podávaným léčebným látkám nejen psychiatry, ale také dalšími specialisty. Akutní stavy v souvislosti s psychofarmakoterapií mohou nastat při jejich podávání v iničiální nebo pozdější fázi léčby a při jejich, hlavně náhlém, vysazení. Vyžadují obvykle neodkladnou léčebnou intervenci. V tomto sdělení se zaměříme na akutní stavy, které se mohou vyskytnout při léčbě a vysazení antipsychotik a antidepresiv.

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

SUMMARY

Češková E. Acute conditions associated with psychopharmacotherapy

Psychopharmacs belong to the most frequently prescribed drugs not only by psychiatrists but also, by other specialists. Acute psychopharmacs-associated conditions can occur during their initial or later phase of treatment and at their, mostly sudden, discontinuation. They need usually an immediate treatment intervention. In this paper we focus on acute conditions occurring with the treatment and discontinuation of antipsychotics and antidepressants.

Key words: antipsychotics, antidepressants, acute dystonia, tardive dyskinesia, malignant neuroleptic syndrome, serotonin syndrome, withdrawal syndrome.

ÚVOD

Psychofarmaka, hlavně antidepresiva a antipsychotika, patří dnes k nejvíce podávaným léčebným látkám nejen psychiatry, ale také dalšími specialisty a lékaři prvního kontaktu.

Při jejich podávání může dojít k akutním situacím, vyžadujícím neodkladnou léčebnou intervenci. Vyskytují se v iničiální fázi i pozdější fázi léčby a při jejich, často náhlém, vysazení. V tomto sdělení se zaměříme na akutní stavy, které se mohou vyskytnout při léčbě a vysazení antipsychotik (AP) a antidepresiv (AD).

PODÁVÁNÍ ANTIPSYCHOTIK

Akutní dystonie

Charakteristika, etiopatogeneze

Jedná se o trvalé nebo intermitentní mimovolní svalové kontrakce, které vedou ke kroutivým, opakovaným pohybům nebo abnormálnímu postavení. Jsou obvykle bolestivé, uvědomované, narušují funkce příslušné oblasti, bývají doprovázené úzkostí a obvykle se aktivují nebo zvyrazňují volním pohybem.¹ Vznikají následkem léčby AP, která jsou silnými antagonisty dopaminových receptorů typu D2. Mohou také vzniknout při terapii jinými antidopaminergně působícími látkami (metoklopramid, karbamazepin, SSRI, či lithium). Roli hraje genetická predispozice.

Zřejmě dochází k poruše dopamin-cholinergní rovnováhy v bazálních gangliích, kdy blokáda nigrostriatálních dopaminových D2 receptorů vede k nadměrné cholinergní neurotransmisí/signalizaci.²

Výskyt, klinický obraz

Objevuje se při vyšších dávkách, rychlé titraci AP, předávkování, při prvním podání AP, v 90 % 1.–4. den léčby, častěji u mladých mužů, s diagnózou schizofrenie a organické poruchy a změně na jiné AP. S preferencí antipsychotik 2. generace (AP2G) jsou méně časté než dříve, zcela vymýtit je však nelze, protože roli hraje genetická predispozice. Klinický obraz se liší dle postižení různých svalových skupin. Nejčastější je okulogyrní krize, oromandibulární dystonie, axiální dystonie (postoj se záklonem šije, trupu), dystonie končetin trupu (opistotonus), méně častý je blefarospasmus, dystonie jazyka s protrusí, vzácně jsou nebezpečné dystonie laryngofaryngeální s dysfagií a dyspnoí. Vzácně se vyskytují specifické dystonie, např. rabbit syndrom (tremor svalů rtů připomínající králíka) nebo Pisa syndrom (jednostranná dystonie svalstva postihující trup s opistotonem). Můžeme se setkat také s tardivní dystonií, která bývá segmentální, postihuje dvě nebo více sousedících částí, charakteristická je převaha postižení obličejové části, krku; projevuje se nejčastěji jako blefarospasmus, tortikolis nebo oromandibulární dystonie. Nejvzácnější je generalizovaná dystonie, postihující převážně mladší jedince.²

Léčba

Spočívá v podání anticholinergika – biperidenu nebo procyclidinu s rychlým nástupem účinku, parenterální forma u nás není dostupná. U těžších případů se doporučuje současné podání benzodiazepinů (BZ), např. klonazepamu, ev. spasmolytika guaifenesinu perorálně nebo parenterálně, nebo jednorázové podání atropinu 0,5–1 mg subkutánně. U fokální dystonie bývá úspěšná lokální injekční aplikace botulotoxinu, výjimečně je zvažována u tardivních pohybových poruch neurochirurgická intervence (palidotomie), nebo neurostimulace (hluboká stimulace basálních ganglií u farmakorezistentních idiopatických dystonií).¹ Prevence recidivy spočívá ve snížení dávky nebo vysazení AP, které ji vyvolalo, a převodu na AP s nižším rizikem rozvoje extrapyramidové symptomatologie (z AP1 na AP2G, resp. v rámci AP2G převážně převod na klozapin na základě malých studií a kazuistik).

Tardivní dyskineza (TD)

Charakteristika, etiopatogeneze

Je charakterizována abnormními a mimovolními pohyby různých svalových skupin. Dříve bylo udáváno, že postižení si je neuvědomují, na základě nových údajů 80 % postižených je vnímá a necítí se komfortně, hodnoceno dle specifické škály (Impact-TD Scale³). Na rozdíl od akutní dystonie je požadována určitá doba expozice léčbě (3 měsíce). V DSM-V je zdůrazňováno, že navozené atetoidní nebo choreiformní pohyby přetrvávají po vysazení nebo změně AP minimálně 1 měsíc.⁴ V etiopatogenezi hraje zřejmě významnou roli dopaminergní hypersenzitivita

na základě genetické predispozice (genetický polymorfismus v syntéze, uvolňování, vazbě dopaminu a aktivitě metabolizujících enzymů). Pomocí funkční magnetické rezonance byly zjištěny signifikantní rozdíly v objemu šedé hmoty mozkové a klidové funkční konektivité u pacientů s TD na rozdíl od zdravých dobrovolníků.⁵

Výskyt, klinický obraz

Roční prevalence se pohybuje v rozmezí 7,6–9,7 na 1000 léčených na základě velké retrospektivní studie z elektronické dokumentace léčených převážně AP2G. Přímé srovnání roční incidence TD při léčbě AP1G a AP2G ukazuje na snížení s AP2G (0,8–3 vs. 5,4–7,7 %).⁵ Výskyt je spojován s vyššími dávkami AP1G, podáváním anticholinergik, výskytem akutní extrapyramidové symptomatologie po zahájení léčby. Za rizikové faktory jsou považovány negativní příznaky, poškození mozku, kognitivní dysfunkce, děletrvající, závažná forma nemoci, komorbidní diabetes, kouření, abúzus. Na rozdíl od akutní dystonie je TD častější ve vyšším věku a u ženského pohlaví. TD se projevuje nejčastěji opakovanými grimasami s kroucením úst a přežvýkáním, mrkáním očí, bizarními kroutivými pohyby končetin. Častá oro-buko-linguální TD bývá spojena s problémy s polykáním.

V posledních letech se setkáváme s atypickými dyskinezemi, zřejmě v souvislosti s preferencí AP2G. Jsou charakterizovány neobvyklým časovým vztahem mezi začátkem léčby a jejich rozvojem nebo neobvyklou prezentací příznaků. Na základě dat německého farmakovigilančního programu bylo za období 1993–2016 identifikováno 67 závažných atypických dyskinezí z celkového počtu 333 175 AP léčených pacientů se závažnými nežádoucími účinky (0,020 %). Vyšší výskyt byl spojen s diagnózou schizofrenie, organickou psychickou poruchou a polyterapií AP2G (aripiprazol, risperidon > AP1G).⁶

Léčba

Léčba spočívá ve vysazení AP, změně na jiné AP s nižším rizikem EPS (např. quetiapin, klozapin), vysazení anticholinergik může stav zhoršovat. Nové možnosti léčby TD představují reverzibilní inhibitory vezikulárního monoaminového transportéru typu 2 (VMAT2). Snižují množství dopaminu (DA) uvolněného do synaptické štěrbině zvláště v dorsálním striátu. K těmto preparátům řadíme valbenazin, deutetabenazin, tetrabenazin. Používají se jako přídatná terapie k AP, snižují závažnost TD a jejich dopad. FDA schválilo 2 inhibitory vesikulárního monoaminového transportéru 2 (VMAT2), valbenazin a deutetabenazin.⁷ U nás lze použít off-label tetrabenazin, který je schválen v ČR jen u Huntingtonovy nemoci a jehož preskripce je omezena na neurologii. Iničiální dávka bývá 12,5 mg 1–3× denně, maximální dávka je 200 mg/den. U těžších případů je vhodné přidat krátkodobě benzodiazepiny (klonazepam).^{1,7} V budoucnosti zřejmě budeme v léčbě psychóz využívat nondopaminergní přístupy.⁸

Klasifikace

Diagnostika a léčba akutní dystonie a TD byla zařazena do diagnostických a léčebných postupů ČPS. Na jejich vypracování se podílel psychiatr a neurolog, což je nepochybně výhodou. Závažné pohybové poruchy se vyskytují

nejen v souvislosti s AP u vulnerabilních jedinců, ale také u vzácných neurologických, převážně hereditárních onemocnění a vyžadují invazivní léčebné intervence.¹ Vzájemné propojení obou specializací v této problematice vyplývá i z toho, že DSM-5 a MKN-10 kódují medikací navozené pohybové poruchy včetně NMS v rámci neurologických diagnóz (G21–G25). V nové klasifikaci MKN-11 toto zařazení zůstává.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

Charakteristika, etiopatogeneze

NMS je život ohrožující stav vzniklý při podávání AP charakterizovaný horečkou, svalovou rigiditou, deliriem a deregulací autonomního nervového systému. Poprvé byl popsán Delayem již v r. 1960. V naší odborné literatuře byla problematika NMS několikrát souborně zpracována.^{9–11} V etiopatogenezi hraje významnou roli genetická predispozice, jak vyplývá z anamnézy (anamnéza předchozího NMS, rodinná anamnéza katatonie). Dle nejrozšířenější hypotézy centrální deplece DA způsobená bloádou D2 receptorů v CNS (resp. vysazením dopaminomik) spouští homeostatické reakce (DA reguluje tělesnou teplotu přes termoregulační centrum v hypotalamu, motorickou koordinaci a svalový tonus v bazálních gangliích). Dalšími etiopatogenetickými faktory mohou být noradrenergická hyperaktivita a imunitní odpověď organismu (zvýšení prozánětlivých interleukinů). V této souvislosti je zajímavé, že NMS byl popsán při léčbě AP po očkování proti COVIDU-19 (imunostimulační efekt mRNA vakcíny), a současná infekce COVID-19 zvyšovala riziko NMS (zřejmě jiným mechanismem, angiotensin – konvertující enzym 2 a jeho receptory).^{12,13}

Výskyt, klinické projevy

Prevalence činí dle recentní metaanalýzy 0,9/1000 léčebných. Rizikové faktory zahrnují farmakologické (typ léku, farmakokinetika, polyfarmacie, výše dávky, forma podání), zevní (omezení, vysoká okolní teplota, dehydratace) a demografické faktory (věk, somatická komorbidita), častější je vznik na začátku léčby nebo při změně dávky. Klinicky se NMS projevuje: 1. horečkou (vysoká, bez fluktuace, není doprovázena zimnicí, nereaguje na antipyretika), 2. svalovou rigiditou (generalizovaná, symetrická s různou intenzitou až po opistotonus), možné i fokální zvýšení svalového tonu (blefarospasmu, okulogyrní krize), 3. deliriem (kolísá stav vědomí, dezorientace a psychomotorická agitovanost), 4. dysautomií (nestabilní pulz, labilní hypertenze, profuzní pocení, slinění a inkontinence moči).

Důležitá je laboratorní diagnostika. Nacházíme zvýšení zánětlivých markerů (CRP, fibrinogen, leukocyty), bývá vysoká kreatinínáz (> 600 UI/L), v ČR a Evropě $\mu\text{kat/l}$ (přepočít na UI/L: $\mu\text{kat/l} \times 60$). V diferenciální diagnóze hraje podstatnou roli farmakologická anamnéza. Nutno zvažovat infekce CNS, intoxikace lithiem, centrální anticholinergní syndrom a serotoninový syndrom (SS). V realitě všedního dne může být nejproblematictější odlišení SS, u kterého je v popředí zvýšená neuromuskulární aktivita (hyperreflexie, klonus, myoklonus) a rozvoj je

rychlejší (obyčejně do 24 hod.). U NMS je naopak snížena neuromuskulární aktivita s EPS rysy (hypokinéze, rigidita), rozvoj několik dní až týdnů).¹⁴ NMS obvykle ustupuje v průběhu 3–4 dní, ale významná je morbidita a až 10% mortalita. Vysoká mortalita souvisí s komplikacemi, které zahrnují plicní infekce na bázi aspirace, akutní selhání ledvin dané myoglobinurií, diseminovanou intravaskulární koagulací a multiorganové selhání, jakož i dilatační kardiomyopatii v důsledku autonomní dysfunkce.¹²

S preferencí AP2G se vyskytují častěji atypické obrazy: nižší výskyt a/nebo intenzita svalové rigidity a hypertermie, méně závažný vzestup kreatinínázy.¹⁵

Léčba

Podpůrná spočívá ve vysazení látky, zajištění příznivé okolní teploty (chlazení těla, laciné, dostupné), výživy a hydratace, polohování. Nespecifická farmakologická léčba zahrnuje oxygenaci, korekci iontové dysbalance a pH, antihypertenziva, heparin k prevenci plicní embolie. Za specifickou farmakologickou léčbu je považován dantrolen, bromokriptin, elektrokonvulzivní terapie.¹⁰

Dantrolen, derivát hydantoinu (užíván pro svalové relaxační schopnosti v neurologii u spasticity, u maligní hypertermie), potlačuje kontrakce svalových buněk (vazbou na receptory spojené s kalciovými kanály a snižuje intracelulární Ca), intravenózní dávka 1–10 mg/kg, per os 50–600 mg denně, je možná kombinace dantrolenu a bromokriptinu. Bromokriptin je agonista dopaminových receptorů, dávka 2,5–7,5 mg 3× denně, maximum 45 mg. Anticholinergika zvyšují dopaminergní transmissi, mají malý vliv na svalovou rigiditu nebo hypertermii. Prevence u nemocných s anamnézou NMS a nutností AP léčby bychom neměli podat AP, které vedlo k rozvoji NMS, a preferovat nízko potentní antagonisty DA receptorů, pomalu titrovat a vyhnout se parenterální aplikaci. Perspektivu představuje vývoj nondopaminergních AP.¹⁵

PODÁVÁNÍ ANTIDEPRESIV

Serotoninový syndrom (SS)

Charakteristika, etiopatogeneze

SS je charakterizován klasickou triádou s rychlým nástupem příznaků: 1. neuromuskulární hyperaktivitou, 2. změnou psychického stavu, 3. hyperaktivitou autonomního nervového systému. Poprvé byl popsán v r. 1960 při podání L-tryptofanu a inhibitoru monoaminooxidázy. Název SS byl zveřejněn o 20 let později. Je výsledkem excesivní serotoninergní stimulace. Zdrojem serotoninu (5-HT) v CNS jsou buňky raphe nuclei. Po syntéze z tryptofanu je skladován v presynaptických vezikulách, pak uvolňován do synaptické štěrbiny. Za klinicky relevantní je považováno 7 typů 5-HT receptorů (5HT1–5HT7), některé mají více podtypů s agonistickým i antagonistickým působením. Opět hraje roli genetická predispozice (včetně polymorfismu metabolizujících enzymů). Nejvýznamnějším mechanismem zvýšení 5-HT je inhibice jeho metabolismu a zpětného vychytávání, dále zvýšená syntéza a uvolňování 5-HT agonismus/antagonismus na různých

typech 5-HT receptorů (aktivace 5HT1, antagonismus 5HT2 působením AP2G).¹⁴ Serotonergně působí řada látek. Patří k nim některá psychofarmaka (AD, lithium, valproát), analgetika (tramadol, fentanyl, pentazocin), antiemetika (setrony – antagonisté 5HT3 receptorů, metoklopramid), antimigrenika (triptany – sumatriptan), antibiotika (linezolid), antivirové léky (ritonavir), léčivé přípravky na nachlazení (dextrometorfan), zneužívané ilegální substance (stimulancia, amfetaminy a jeho deriváty, kokain, katinony, extáze, LSD), potravinové doplňky (s obsahem tryptofanu) a herbální produkty (s vysokým obsahem třezalky).¹⁶

Výskyt, klinické projevy

Skutečná incidence SS není známa (řada případů mírných, nepoznaných a povědomí lékařů prvního kontaktu o tomto syndromu nízké, 85 %).^{14,16}

V popředí klinického obrazu je zvýšená neuromuskulární aktivita projevující se hyperreflexií (postihující spíše dolní končetiny, pozitivní Babinského příznak), myoklonem, třesem. Změna psychického stavu se pohybuje od úzkosti a agitovanosti k deliriu. Autonomní hyperaktivita zahrnuje tachykardii, mydriázu, pocení, průjem, zvracení, hypertermii, hypertenzi. Typický je rychlý nástup příznaků (u více než 60 % do 6 hodin), výskyt je častější po rychlém podání serotonergní látky nebo po vysoké dávce (např. u intoxikace). Přibližně u 25 % jedinců nastává do 24 hodin (při pozvolné nebo zkřížené titraci). Většina příznaků ustoupí v průběhu 24–72 hodin.

Diagnostiku provádíme vylučovací metodou, jednoduchý diagnostický test chybí. V praxi lze použít některé z diagnostických klasifikačních systémů, k dispozici jsou Sternbachova, Radomského a Hunterova kritéria. Všechny reflektují symptomy považované za charakteristické, nejčastěji užívaná Hunterova kritéria kladou důraz na dynamiku myoklonu.¹⁴ Pro diagnostiku je opět nejdůležitější farmakologická anamnéza podávání serotonergní látky nebo její navýšení.

Problematická může být diferenciální diagnóza oproti NMS. Oba stavy mají odlišný časový průběh, předchodí medikaci a klinický obraz. Avšak při kombinaci látek s antidopaminergní a serotonergní aktivitou sdílejí příznaky SS a NMS (kombinace AP2G s významnou afinitou k 5HT2 receptorům a serotonergní látky agonisticky působící na 5HT1A receptory).

Léčba

Podobně jako u NMS je prvním a nejdůležitějším krokem vysazení serotonergní medikace a sledování klinického stavu. Léčba odvisí od závažnosti stavu. U mírného SS je dostačující vysazení medikace, ev. sedace benzodiazepiny, střední SS vyžaduje agresivnější léčbu hemodynamické a autonomní instability. Závažný SS představuje urgentní stav, který je často komplikován závažnou hypertermií, rhabdomyolýzou, diseminovanou intravaskulární koagulací, syndromem akutní dechové tísně. Vyžaduje hospitalizaci na JIP a razantní opatření (masivní sedaci, svalovou paralýzu, intubaci). Lze také zvážit podání antidota (cyproheptadin – antagonist histaminových receptorů typu 1 a různých podtypů 5HT receptorů s mírným anticholinergním účinkem). Podpůrná léčba spočívá ve stabilizaci vitálních funkcí.^{14,16}

Ve stávající klasifikaci MKN-10 je SS klasifikován kódem T43.1 Otrava psychotropními látkami nezařazenými jinde, v MKN-11 je pod kódem 8D85 Vzácná onemocnění.

SYNDROMY Z VYSAZENÍ

Byly popsány při snížení, vysazení nebo záměně léků (pokud nesdílejí stejné farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti). V r. 2015 na základě literatury Chouinard navrhl na základě dostupných údajů tři typy syndromu z vysazení u jednotlivých skupin psychotropních látek, tj. 1. nové symptomy po vysazení, 2. rebound syndrom a 3. přetrvávající poruchy po vysazení.¹⁷

Různé třídy psychotropních látek sdílejí nové symptomy syndromu z vysazení, mohou však také mít vlastní specifické příznaky. Společné příznaky zahrnují nauzeu, bolesti hlavy, tremor, poruchy spánku, sníženou soustředivost, úzkost, podrážděnost, agitovanost, agresivitu, depresi nebo dysforii. Rozvíjí se obvykle rychle (36–96 hodin) po vysazení, jsou přechodné, trvají krátce (maximálně 6 týdnů). Rebound syndrom je rychlý návrat primárních příznaků, obvykle ve větší intenzitě, příznaky jsou krátkodobé, přechodné a reverzibilní. Přetrvávající poruchy po vysazení (více než 6 týdnů) zahrnují potenciálně ireverzibilní, závažné příznaky (nové i primární).¹⁷

Tyto tři typy syndromu z vysazení je nutné odlišit od relapsu a rekurence základního onemocnění. Relaps je definován příznaky, které byly pozorovány před léčbou, a znamená návrat probíhající epizody, zatímco rekurence je definována jako nová epizoda onemocnění.

Syndrom z vysazení u AD

Syndrom z vysazení je u AD běžný a je udáván u více než poloviny léčených (56 %) při jejich vysazení nebo redukcí dávky.¹⁸ V prvním systematickém přehledu zaměřeném na selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) bylo zjištěno, že až 40 % pacientů trpělo novými příznaky při náhlém i pozvolném vysazení. Podobná je situace při vysazení selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Kromě nových příznaků lze identifikovat specifické příznaky pro SSRI a SNRI.¹⁹ Řada z nich specificky souvisí se serotonergním systémem. Nejčastěji jsou udávány chřipkové příznaky, tachykardie, nevolnost, závrať, slabost, zmatenost, průjem (anglická mnemotechnická pomůcka FINISH: Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, Hyperarousal – anxiety, agitation). Většinou trvají krátce.

Některé příznaky mohou přetrvávat dlouhodobě a modifikovat průběh základního onemocnění (přesmyk do mánie, rozvoj farmakorezistence).⁹ Byly vyvinuty nástroje pro jejich měření: DID-W1 (Diagnostic Clinical Interview for Drug Withdrawal 1 – New Symptoms of SSRI and SNRI) a DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms checklist). DID-W1 je považován za spolehlivý nástroj pro diagnostiku syndromu z vysazení SSRI a SNRI dle Chouinardových kritérií a DESS za vhodný screeningový nástroj pro syndrom z vysazení, zvláště u perzistujících příznaků.²⁰

Zvláště důležité je odlišit přetrvávající příznaky z vysazení, abychom zabránili podávání vysokých dávek a prodloužení léčby. Pokud jsou příznaky závažné, nejvhodnější léčba je opět nasazení AD a cílená dočasná komedikace (benzodiazepiny, antihistaminika, alfa 2 agonisté). Nejlepší prevencí je pomalé vysazení AD.^{18,21}

Syndrom z vysazení u AP

Nové příznaky zahrnují: 1. serotonergní – odpovídají SS, lze je pozorovat u vysazení silných antagonistů 5HT_{2A} receptorů (klozapinu, aripiprazolu, quetiapinu), 2. cholinergní centrální (agitovanost, zmatenost, psychóza, úzkost, nespavost, slinění a extrapyramidové příznaky) a periferní (průjem, pocení, nauzea a dysautonomie) příznaky při vysazení AP, ale také některých dalších látek (tricyklická antidepresiva, antiparkinsonika) s afinitou k muskarinovým receptorům, 3. adrenergní (bolest hlavy, úzkost, agitovanost, nespavost, zvýšený tlak a puls, bolest na hrudi, palpitace, pocení, riziko vzniku infarktu myokardu), které jsou málo časté a výrazné, a 4. histaminergní (podráždění, deprese, nespavost, agitovanost, nechutenství), pro které platí, že jsou vzácné, nevýrazné a blízce nezkoumané. V běžné klinické praxi bychom měli myslet na syndrom z vysazení také při přechodu na dlouhodobě účinkující injekční AP. Při vysazení AP s výraznou blokádu D₂ a přechodu na AP s nízkou blokádu D₂, ev. na parciální agonisty (aripiprazol) může vzniknout psychóza a agitovanost. Při vysazení AP s výraznými antihistaminergními a anticholinergními vlastnostmi (klozapin, olanzapin, quetiapin) a přechodu na AP s nízkou afinitou k těmto receptorům (risperidon) se mohou projevit cholinergní příznaky.

Rebound fenomén podobně jako u AD je prezentován rychlým návratem původních psychotických příznaků.

Přetrvávající poruchy specifické pro vysazení AP zahrnují TD a supersenzitivní psychózu. Jsou přičítány dopaminové supersenzitivitě a mohou modifikovat další průběh onemocnění, hlavně ve smyslu farmakorezistence.^{17,22,23} Pro rozvoj supersenzitivní psychózy podobně jako u TD je nutná delší (nejméně tříměsíční) kumulativní expozice AP. Za hlavní mechanismus vzniku je považována dlouhodobá blokáda D₂ receptorů, která vede ke zvýšení denzity D₂ receptorů a zesílení DA zprostředkovaného přenosu signálu. Za hlavní kritérium supersenzitivní psychózy je udávána rychlá exacerbace psychózy nebo relaps po vysazení, redukci dávky nebo změně AP a rozvoj tolerance na léčbu. Tolerance se projevuje snížením léčebného účinku AP při kontinuální léčbě a potřebou zvyšovat dávku, aby bylo dosaženo stejného terapeutického efektu. Supersenzitivní psychóza je tak během léčby maskována. K rizikovým faktorům jejího rozvoje řadíme anamnézu nebo přítomnost parkinsonismu a/nebo TD.

Specifické místo zaujímá klozapin, zřejmě vzhledem k afinitě k řadě receptorů a ovlivnění více

neurotransmitterových systémů. V rámci syndromu z vysazení byla u klozapinu popsána psychóza, katatonie (kromě klozapinu popsána také při vysazení benzodiazepinů a přičítaná vlivu na gabaergní systém), dále byly pozorovány serotonergní příznaky (agitovanost, pocení, klonus, hyperreflexie) a cholinergní příznaky (nauzea, zvracení, zmatenost, delirium, dystonie).²⁴

Za společný základní mechanismus TD, psychotického relapsu a rozvoje farmakorezistence je některými autory považována AP navozená supersenzitivita v rozdílných mozkových drahách, jak bylo navrženo již v r. 1978.²⁵ Chronická expozice AP může navodit adaptivní změny neurotransmitterových systémů, které činí některé jedince náchylnější k psychotickému relapsu. Je možné, že dlouhodobou antipsychotickou léčbou paradoxně zvyšujeme riziko psychotického relapsu při jejím vysazení. Je třeba lépe porozumět neurofyziologii supersenzitivitě a lépe identifikovat zranitelné jedince, abychom mohli optimalizovat léčbu a minimalizovat riziko iatrogenního poškození.²⁶

LÉKOVÉ INTERAKCE

Lékové interakce lze dělit z různých aspektů na farmakodynamické/farmakokinetické, klinicky významné/nevýznamné, přínosné, škodlivé, synergické/antagonistické. Klinicky nejvýznamnější jsou farmakokinetické interakce na bázi metabolismu. Řada léků je metabolizována izoenzymy CYP 450 a může je také indukovat nebo inhibovat. Významné interakce jsou uvedeny v SPC.

FARMAKOVIGILANCE

V některých případech lze kvalifikovat nežádoucí účinky (NÚ) jako závažné a neočekávané, které podléhají povinnosti hlášení dle zákona o léčivech (§ 93b zákona č. 378/2007 Sb.) a jsou v zákoně jasně definovány. Hlášení lze odeslat pomocí elektronického nebo písemného formuláře na adresu farmakovigilance@sukl.cz (ev. SÚKL, Oddělení farmakovigilance). Zpětnou vazbu dává SÚKL odborné veřejnosti pomocí přímých dopisů, upozornění, informačního zpravodaje a regulačních opatření.

ZÁVĚR

S rozvojem medicínských věd se počet léků, které dostávají lékaři do rukou, neustále zvyšuje. Jejich registrace a regulace se mezi jednotlivými zeměmi liší (nejmarkantnější rozdíly jsou například mezi FDA a EMA). Nicméně lékaři by měli tuto problematiku sledovat a být obeznámeni nejen s efektem dostupné medikace, ale také s jejich snášenlivostí a mít povědomí o akutních stavech souvisejících s jejich podáváním nebo vysazením.

LITERATURA

1. Ustohal L, Baláž M. Léčba EPS – akutní a tardivní dystonie a dyskineze. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/dystonie-dyskineze/lecba-eps>.
2. Loonen AJ, Ivanova SA. Neurobiological mechanisms associated with antipsychotic drug-induced dystonia. *J Psychopharmacol* 2021; 35 (1): 3–14.
3. Jackson R, Brams MN, Carlozzi NE et al. Impact-Tardive Dyskinesia (Impact-TD) Scale: A clinical tool to assess the impact of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2022; 84 (1): 22cs14563.
4. Citrome L, Isaacson SH, Larson D et al. Tardive dyskinesia in older persons taking antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021; 17: 3127–3134.
5. Loughlin AM, Lin N, Ablner V, Carroll B. Tardive dyskinesia among patients using antipsychotic medications in customary clinical care in the United States. *PLoS One* 2019 Jun 4; 14 (6): e0216044.
6. Baumgärtner J, Grohmann R, Bleich S et al. Atypical dyskinesias under treatment with antipsychotic drugs: Report from the AMSP multicentre drug safety project. *World J Biol Psychiatry* 2022; 23 (2): 151–164.
7. Caroff SN. Recent advances in the pharmacology of tardive dyskinesia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020; 18 (4): 493–506.
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. Češková E, Ustohal L. Neuroleptický maligní syndrom (přehledový článek a kazuistiky). *Čes a slov Psychiat* 2019; 115: 27–31.
10. Češková E, Horská K. Neuroleptický maligní syndrom a jeho řešení v klinické praxi z perspektivy současných doporučených postupů. *Čes a slov Psychiat* 2021; 117: 42–47.
11. Češková E, Horská K. Neuroleptický maligní syndrom v České republice. *Čes a slov Psychiat* 2023; 119 (3): 98–101.
12. Guinart D, Misawa F, Rubio JM et al. A systematic review and pooled, patient-level analysis of predictors of mortality in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2021; 144 (4): 329–341.
13. Nagamine T. Neuroleptic malignant syndrome associated with COVID-19 vaccination. *CJEM* 2022; 24 (3): 349–350.
14. Scotton WJ, Hill L, Williams AC et al. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res* 2019; 12: 1178646919873925.
15. Tse L. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13: 395–406.
16. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352 (11): 1112–1120.
17. Chouinard G, Chouinard V-A. New classification of selective serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *Psychother Psychosom* 2015; 84 (2): 63–71.
18. 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.
19. Fava GA, Cosci F. Understanding and managing withdrawal syndromes after discontinuation of antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: 19com12794.
20. Cosci F, Romanazzo S, Mansueto G et al. Clinical utility of semistructured interview and scales to assess withdrawal syndromes with dose reduction or discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2022; 42 (1): 17–22.
21. 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.
22. Chouinard G, Samaha A-N, Chouinard V-A et al. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: pharmacology, criteria, and therapy. *Psychother Psychosom* 2017; 86 (4): 189–219.
23. Cerovecki 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): 545–572.
24. Blackman G, Oloyede E. Clozapine discontinuation withdrawal symptoms in schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021 Sep 18: 11: 20451253211032053.
25. Chouinard G, Jones BD, Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 1409–1410.
26. Lugg, W. Antipsychotic-induced supersensitivity – a reappraisal. *Aust N Z J Psychiatry* 2022; 56 (5): 437–444.

Vážené kolegyně a vážení kolegové,

s potěšením Vám oznamujeme, že ve dnech **11.–14. června 2025 se bude v Luhačovicích konat XXI. celostátní konference biologické psychiatrie s mezinárodní účastí**. Veškeré potřebné informace jsou na webových stránkách kongresu <http://www.kongres-luhacovice.cz/>. Do 31. 3. 2025 je možno se hlásit k aktivní účasti (symposium, přednáška nezařazená do symposia, poster, workshop) na adresu hosak@lfhk.cuni.cz. Na stejnou adresu se mohou hlásit mladí autoři do 40 let věku, kteří se chtějí účastnit soutěže mladých autorů, soutěžící musí být prvním autorem přednášky či posteru, musí se jednat o vlastní výzkum, nikoliv o souhrn.

Budeme se těšit na Vaši účast na kongresu.

*Výbor Společnosti pro biologickou psychiatrii
Výbor Sekce biologické psychiatrie PS ČLS JEP*