

# NEUROLEPTICKÝ MALIGNÍ SYNDROM V ČESKÉ REPUBLICE

souborný článek

Eva Češková<sup>1,2,3</sup>  
Kateřina Horká<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>KPN LF Univerzity Ostrava

<sup>3</sup>Oddělení psychiatrie FN Ostrava

<sup>4</sup>Úsek klinické farmacie, Nemocniční lékárna FN Brno

<sup>5</sup>Ústav farmakologie a toxikologie FF MU, Brno

## Kontaktní adresa:

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

Tato práce byla podpořena:

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

## SOUHRN

Češková E, Horká K. Neuroleptický maligní syndrom v České republice

**Cíl:** Cílem tohoto sdělení je získat a analyzovat dostupné údaje o neuroleptickém maligním syndromu (NMS) v ČR, srovnat je s údaji z jiných zemí a zvážit jejich výpovědní hodnotu.

**Metoda:** Použili jsme vyžádaná data farmakovigilančního oddělení SÚKL o NMS a celostátní statistické údaje ÚZIS o hospitalizacích.

**Výsledek:** Od vzniku farmakovigilančního oddělení SÚKL v r. 2004 do poloviny roku 2020 bylo zaznamenáno 13 lékařsky ověřených hlášení NMS, u 4 z nich byl průběh fatální. S rozvojem NMS bylo spojeno podávání antipsychotik první i druhé generace, nebyly zjištěny rozdíly ve formě léku a rizikovější se jevíly kombinace léků. Dle údajů ÚZIS za období 2010–2019 bylo v ČR hospitalizováno 214 nemocných s příjímací diagnózou NMS, z těchto došlo u 11 k úmrtí. V datech jsou zahrnuty hlavně demografické údaje, diagnózy a výkony.

**Závěr:** Při nepřímém srovnání jsou zřejmé hlavně nesrovnalosti v počtu případů. Kromě účelů a metodiky obou zdrojů se na nesrovnalosti nepochybně podílí více faktorů. Jeden ovlivnitelný faktor spočívá v dodržování zákonem dané povinnosti hlásit závažné nežádoucí účinky.

**Klíčová slova:** neuroleptický maligní syndrom, farmakovigilance, zdravotnická statistika.

## SUMMARY

Češková E, Horká K. Neuroleptic malignant syndrome in the Czech Republic

**Aim:** The aim of this paper is to obtain and analyse available data about malignant neuroleptic syndrome (NMS), further, to compare these data with other countries and consider their representative value.

**Methods:** We have used requested data from State Institute for Drug Control, Department of Pharmacovigilance and statistical data from the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic

**Results:** Since the establishment of Pharmacovigilance Department in 2004 till the half of 2020 year there were recorded 13 medically verified NMS cases, 4 of them with fatal outcome. The NMS development has been associated with application of antipsychotics of both, the first and second generation. No differences have been found among drug formulations and drug combinations were associated with a greater risk of NMS. During the period 2010–2019 according to data from the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic 214 patients with admission diagnosis of NMS were hospitalized in Czech Republic and out of them 11 patients died. The dataset includes mainly demographic data, diagnoses, and medical procedures.

**Conclusions:** By indirect comparison of both sources, we can see discrepancies in the number of cases. Besides aims and methods, other factors may be involved in these inconsistencies. An influenceable factor lies in respecting the law on reporting serious side effects.

**Key words:** neuroleptic malignant syndrome, pharmacovigilance, health care statistics.

## ÚVOD – SOUČASNÁ SITUACE

Neuroleptický maligní syndrom (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) je potenciálně fatální reakce na léčbu antipsychotiky (AP), charakterizovaná změnou mentálního stavu, parkinsonismem, hypertermií a dysautonomií. Vyskytuje se nejčastěji při léčbě vysoce potentními AP první generace (AP1G). V současné době máme k dispozici nová AP, takzvaná AP druhé generace (AP2G), která mají na rozdíl od AP1G jiný profil nežádoucích účinků (NÚ), a jsou proto bezpečnější a lépe snášená. Nicméně všechna zatím u nás dostupná AP blokují ve větší či menší míře dopaminové receptory a jsou spojena s výskytem NMS. Jeho klinický obraz při podávání AP2G bývá atypický a liší se od klasického obrazu nižší intenzitou příznaků, resp. chyběním některého z nich.<sup>1</sup> Paralelně s rozšiřujícím se spektrem AP2G se rozšiřují také jejich indikace, často i off-label (farmakorezistentní stavy v pedopsychiatrii, gerontopsychiatrii, těžko zvládatelná agresivita, neklid, závažné poruchy chování). Vzhledem k této situaci by měli být i lékaři jiných specializací o NMS informováni.

Patofyziologie není zcela známa, je však shoda v tom, že podstatná je blokáda dopaminergní signalizace. Tato teorie je podporována výskytem NMS u nemocných léčených jinými látkami než AP, které také mohou blokovat dopaminové receptory. Patří sem například antihistaminergní antiemetika. Dále k rozvoji NMS může vést náhlé vysazení dopaminergních látek u pacientů s Parkinsonovou chorobou.<sup>2</sup> Recentní publikace upozorňují, že v patofyziologii hraje roli také imunitní odpověď organismu (zvýšení prozánětlivých interleukinů) spojená s centrálním hypodopaminergním stavem. Byly zaznamenány případy rozvoje NMS u léčených AP po očkování proti COVID-19 mRNA vakcínou.<sup>3,4</sup> Autoři přičítají význam imunostimulačnímu efektu vakcíny. Z druhé strany se infekce COVID-19 může manifestovat neurologickými a neuropsychiatrickými symptomy a zvyšovat riziko rozvoje NMS při léčbě AP.<sup>5,6</sup> Zánětlivý stav ovlivňuje farmakokinetiku řady léčiv včetně psychofarmak inhibicí jejich biotransformace.<sup>7</sup> Zejména u klozapinu jsou popsány případy závažné toxicity v souvislosti s probíhající infekcí.<sup>8</sup> S tímto do určité míry korespondují údaje o zvýšení plazmatických hladin klozapinu po mRNA vakcinaci.<sup>9</sup>

NMS je ve stávající klasifikaci (MKN-10) řazen mezi neurologická onemocnění (G21.0). Situace se nemění v MKN-11. Zde je NMS řazen pod číselný kód 08 (tj. 8A07, Onemocnění nervového systému; Specifické pohybové poruchy).<sup>1</sup> Nedávno byla publikována úvaha, že v současnosti máme několik termínů, které jsou v podstatě synonymy pro stejný klinický obraz. Zastaralý název neuroleptika byl nahrazen termínem antipsychotika. Vzhledem k tomu, že dopamin hraje u NMS zásadní roli, navrhuji někteří autoři název antidopaminergní syndrom.<sup>2</sup>

## CÍL PRÁCE

Cílem tohoto sdělení je získat a analyzovat dostupné údaje o NMS v ČR, srovnat je se zahraničními údaji a zvážit jejich výpovědní hodnotu.

## METODA

Použili jsme vyžádaná data farmakovigilančního oddělení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) vzhledem k tomu, že lékař sám nemůže do české národní databáze jednotlivých hlášení vstoupit. Farmakovigilanční oddělení eviduje hlášení o závažných a nečekaných NÚ v ČR od svého vzniku v roce 2004 a poskytuje údaje evropské databázi EudraVigilance. Zdravotnický pracovník má povinnost závažné a neočekávané NÚ včetně NMS hlásit – dle § 93b zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).

Celostátní statistika o hospitalizovaných s přijímací diagnózou NMS byla poskytnuta Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS), jehož zřizovatelem je Ministerstvo zdravotnictví. Pacienti byli identifikováni dle MKN kódu pro NMS v datech Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS), který pochází z dat vykazovaných pro zdravotní pojišťovny. Data se týkala období od r. 2010 do září 2019.

## VÝSLEDKY

### Farmakovigilanční oddělení SÚKL

Poskytnuté informace zahrnují období od vzniku farmakovigilančního oddělení v r. 2004 do poloviny roku 2020. V tomto časovém rozmezí bylo zaznamenáno 13 lékařsky ověřených hlášení o NMS. V jednom případě se jednalo o pacienta adolescentního věku, pět pacientů bylo starších 60 let, poměr žen a mužů se výrazně nelišil. U 4 z těchto 13 případů byl popsán fatální průběh.

Suspektními léčivy nebyla vždy výhradně AP, ale též psychofarmaka z jiných ATC skupin, která byla v některých případech s AP podávána současně, zejména antidepressiva. V případech, kde byla jako podezřelá léčiva uvedena AP, se jednalo o AP1G i AP2G, přičemž AP1G byla vždy (celkem ve třech případech) podávána v kombinaci s minimálně jedním AP2G. Naopak AP2G byla ve většině případů podána v monoterapii. Z AP2G se jednalo o skupinu serotoninových a dopaminových antagonistů (risperidon, paliperidon), multireceptorových antagonistů (olanzapin) a D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> antagonistu amisulprid. Parenterální dlouhodobě působící formy AP byly spojeny s NMS ve třech případech. V jednom případě se jednalo o monoterapii depotním AP2G, v dalším o depotní AP1G v kombinaci s perorálním AP2G, a v jednom případě byl kombinován semidepotní zyklo-pentixol se dvěma dalšími AP2G v perorální formě.

### Sumarizace dat ÚZIS

Bylo identifikováno 214 nemocných hospitalizovaných s diagnózou NMS v ČR. Dva pacienti byli evidováni dvakrát ve sledovaném období (v roce 2013 a 2016; resp. 2011 a 2014). Počet mužů mírně převažoval nad ženským pohlavím (m: 115, ž: 99). Průměrný věk pacientů byl 59 let (58,85, SD = 20,85), medián 64,35. Nejčastějšími vedlejšími psychiatrickými diagnózami byly schizofrenie (15×), mentální retardace (13×), poruchy způsobené různými

návykovými látkami (11×), afektivní a neurotické poruchy (9×), různé typy demence (7×) a další psychotické poruchy (6×). Nejčastějšími vedlejšími neurologickými diagnózami byly Parkinsonova choroba (9×), Alzheimerova choroba (5×), epilepsie (3×) a toxická encefalopatie (noxa nespecifikována) (3×). V dokladech o záznamu diagnóz dle vykázaných odborností převažovala neurologie nad psychiatrií (ze 100 záznamů 68 vs 32), jednalo se převážně o akutní a intenzivní lékařskou péči. Během hospitalizace bylo v ČR zaznamenáno 11 úmrtí.

Dále byla k dispozici farmakoterapie 1 měsíc před hospitalizací. Zaměřili jsme se zejména na terapii antipsychotiky, antiparkinsoniky a jejich kombinacemi: pouze AP užívalo 48 pacientů, nejčastěji byl podáván quetiapin (v monoterapii a/nebo kombinaci s jiným AP) u 22. Pouze antiparkinsonika užívalo 36 pacientů, nejčastěji byla podávána L-Dopa (monoterapie a/nebo v kombinaci s dalšími) u 32 pacientů. Kombinací AP a antiparkinsonika bylo léčeno 19 a bez podávání AP a antiparkinsonik 84 jedinců. Dalších 27 nemocných nemělo záznam o jakékoli léčbě.

## DISKUSE

Toto sdělení navazuje na předchozí články v našem odborném tisku o problematice NMS, které se zabývaly symptomatologií, výskytem, a možnostmi léčby.<sup>1,10</sup>

Nepřímé srovnání poskytnutých dat ukazuje nesrovnalosti hlavně v počtu nemocných s NMS, i když přihlídneme k rozdílným účelům a metodice. Na farmakovigilančním oddělení SÚKL za 16 let trvání (2004–2020) i přes zákonnou povinnost hlásit závažné NÚ bylo lékařsky ověřeno pouze 13 případů, z nichž 4 skončily fatálně. Na rozdíl od toho v údajích ÚZIS za 9 let bylo ve státní statistice zaznamenáno 214 jedinců přijatých na akutní lůžka s diagnózou NMS a během hospitalizace 11 skončilo fatálně. Na této nesrovnalosti se podílí nepochybně řada faktorů.

Nejvýznamnějším faktorem je laxnost v hlášeních farmakovigilančnímu oddělení SÚKL. Nepochybně se povědomí o možnosti výskytu NMS u lékařů zvyšuje, diagnostika a léčba se v průběhu doby vyvíjí a klade se větší důraz na bezpečnost farmakoterapie.<sup>11</sup> Velké nemocnice mají k dispozici klinického farmakologa/farmaceuta, který se na tuto problematiku zaměřuje cíleně. V ČR bohužel není pro zdravotnické pracovníky dostupný přístup ke hlášením konkrétních závažných NÚ ani údaje o hlášeních spojených s konkrétním lékem. Přístupná jsou omezeně pouze agregovaná data o hlášení NÚ z evropské databáze EudraVigilance. Takto nastavený systém není pro lékaře motivující. Zpětnou vazbu o hlášených NÚ dostává odborná veřejnost v podobě přímých dopisů, bezpečnostních upozornění na webových stránkách a informačního zpravodaje. SÚKL může sáhnout k regulačním opatřením, tj. doporučením ke změnám a aktualizaci SPC (včetně omezení indikací, změny dávkování), pozastavení výdeje, stažení z trhu. Informační farmakovigilanční zpravodaj je vydáván od roku 2008 a pravidelně v 1. čísle nového ročníku přináší obecný přehled hlášení podezření na NÚ léčiv přijatých během předchozího roku. Za předchozích 10 let kolísal počet hlášení mezi 2 000 a necelými 4 000 ročně. Výjimečný byl uplynulý rok 2021, kdy došlo

ke zcela bezprecedentnímu nárůstu počtu spontánních hlášení (oproti roku 2020 téměř pětinasobnému), což souvisí s rozsáhlým očkováním populace proti infekci COVID-19. Jedná se o údaje o počtech hlášení odbornou i laickou veřejností a jsou veřejně dostupné z webových stránek SÚKL. Počet pozorovaných a tím i spontánně nahlášených podezření na NÚ určitého léčiva do značné míry koreluje s velikostí expozice tomuto léčivu, ale též mediální pozorností.

Získané údaje z farmakovigilančního oddělení potvrzují, že NMS je závažným potenciálně fatálním NÚ, který se může projevit i při monoterapii novějšími AP2G, rizikové pak mohou být kombinace psychofarmak. Toto je v souladu s recentní literaturou o NMS včetně údajů o tom, že výskyt a závažnost nejsou ovlivněny použitou lékovou formou léku. NMS byl zaznamenán jak na perorální léčbě, tak u dlouhodobě účinkujících injekčních AP. Je také obecně udávána relativně vysoká úmrtnost.<sup>12,13</sup>

Velmi propracovaný a instruktivní farmakovigilanční systém cílený na psychiatrii je AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie), který umožňuje kontinuální hodnocení závažných NÚ u psychiatrických hospitalizovaných pacientů v přirozených podmínkách rutinní klinické léčby. Byl založen v r. 1993 pro německy mluvící země a sbírá data o závažných nebo neočekávaných NÚ zasahujících všechny orgánové systémy při podávání psychotropních látek během hospitalizace. Monitorování a sběr dat jsou standardizovány, provádí je v tomto směru zacvičení psychiatrii. Před definitivním zařazením do systému jsou údaje kontrolovány a revidovány na více úrovních.<sup>14</sup> V období 1993–2015 bylo v databázi AMPS programu dokumentováno 52 případů NMS. Celková incidence byla 0,16 ‰. V literatuře udávaná incidence se pohybuje v rozmezí 0,02–3 ‰.<sup>15</sup> Vysoce potentní APIG byla spojena s nejvyšší incidencí (flupentixol 0,61 ‰). Incidence NMS na AP2G byla nižší a srovnatelná s nízkopotentními APIG. Autoři uzavírají, že při nárůstu použití AP2G bychom měli při volbě AP zvažovat riziko vzniku NMS. Přínosná by byla dostupnost exaktněji definovaných jednotných diagnostických kritérií „atypického NMS“, který se vyskytuje v souvislosti s AP2G.<sup>16</sup> Vzácný výskyt NMS ukazují i naše data.

V malé míře se na nesrovnalosti ve výskytu NMS mohou podílet další faktory. V datech ÚZIS na bázi NHRZS je uváděna přijímací diagnóza, a pokud není potvrzena, již se neopravuje. Lze tedy předpokládat určité nadhodnocení. Na sbírání dat se podílí více pracovníků (příjímací lékař, sestry, dokumentátorky, kodérky), což může být zdrojem určité chybovosti. Obecně zdravotnické statistiky poskytují podklady pro tvorbu koncepce a realizaci zdravotnické péče včetně financování. Zdravotnická statistika psychiatrické péče na základě dat poskytovatelů psychiatrických ambulantních služeb a hospitalizační péče je dostupná a souhrnně zpracovaná v Ročenkách psychiatrické péče. Kromě NHRZS máme několik specifických na sobě nezávislých klinických registrů, např. Národní onkologický registr. Tyto poskytují přesnější a detailnější informace. Lze doufat, že psychiatrie se svého klinického registru (dostupného v řadě zemí) dočká, již vzhledem k rostoucímu zájmu o duševní zdraví a zkušenostem z covidové pandemie.

Z analýzy dat ÚZIS se potvrdilo, že jedinci s NMS jsou starší (medián 64 let) s komorbiditou, která ukazuje na možný podíl organicity CNS jako rizikového faktoru pro rozvoj NMS, což se shoduje s dostupnou literaturou.<sup>1,14,16</sup> Zavedení CZ-DRG (Diagnosis Related Groups, DRGs, skupina klinicky příbuzných diagnóz), úhradového systému pro akutní lůžkovou péči založeného na hierarchickém třídění hospitalizačních případů, zohledňuje častou multimorbiditu a finanční náročnost hospitalizovaných pacientů. Rozklíčovat medikaci u konkrétních nemocných lze pouze vstupem do zdravotnické dokumentace jednotlivých nemocných.

## ZÁVĚR

Naše zdravotnictví náleží tradičně k nejlepším. Abychom si tuto pozici obhájili, je třeba přijmout a realizovat nové technologie, které zajišťují přístup k relevantním údajům a jejich využití v klinické praxi. Předpokladem je elektronizace a digitalizace, umožňující provázanost jednotlivých systémů při dodržení ochrany osobních dat. Závěrem je nutné zdůraznit význam povinných hlášení závažných NÚ, která nám ukládá zákon, protože bez přispění zdravotnických pracovníků bychom neměli nezbytná data k dispozici.

Poděkování

Děkujeme MUDr. Buriánkové a RNDr. Jarkovskému, Ph.D., za vstřícnost a trpělivost při vyřizování žádosti o data a jejich zpracování.

## LITERATURA

1. 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.
2. Dietrichs ES, Dietrichs E. Time to replace the term neuroleptic malignant syndrome with antidopaminergic syndrome? Lancet Psychiatry 2022; 9: 348.
3. Alfshawy M, Bitar Z, Elgazzar A, Elzoueiry M. Neuroleptic malignant syndrome following COVID-19 vaccination. Am J Emerg Med 2021; S0735–6757 (21): 00117.
4. Nagamine T. Neuroleptic malignant syndrome associated with COVID-19 vaccination. CJEM 2022; 24: 349–350.
5. Kajani R, Apramian A, Vega A, Ubhayakar N, Xu P, Liu A. Neuroleptic malignant syndrome in a COVID-19 patient. Brain Behav Immun 2020; 88: 28–29.
6. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; 77 (6): 683–690.
7. Moschny N, Hefner G, Grohmann R et al. Therapeutic drug monitoring of second- and third-generation antipsychotic drugs-influence of smoking behaviour and inflammation on pharmacokinetics. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14 (6): 514.
8. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. Pharmacopsychiatry 2022; 55 (2): 73–86.
9. Knöchel C, Hefner G, Stiehl T, Schmidbauer W. Elevated Clozapine blood concentrations after second COVID-19 Vaccination with Spikevax (COVID-19 Vaccine Moderna). J Clin Psychopharmacol 2022; 42 (3): 317–320.
10. Češková E, Ustohal L. Neuroleptický maligní syndrom (přehledový článek a kazuistiky). Čes a slov Psychiat 2019, 115: 27–31.
11. Tse L. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. Curr Neuropharmacol 2015; 13: 395–406.
12. Guinart D, Taipale H, Rubio JM et al. Risk factors, incidence, and outcomes of neuroleptic malignant syndrome on long-acting injectable vs oral antipsychotics in a nationwide schizophrenia cohort. Schizophr Bull 2021; 47 (6): 1621–1630.
13. 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: 329–341.
14. Grohmann R, Engel R, Rütther E, Hippus H. The AMSP drug safety program: methods and global results. Pharmacopsychiatry 2004; 37 Suppl 1: S4–11.
15. Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. Drug Saf 1998; 19: 73.
16. Schneider M 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.