

Tab. 1. Léky asociované s MNS [8]

Typická neuroleptika	haloperidol, chlorpromazin, fluphenazin, thioridazin, trifluordazin, thiothixen, loxapin, bromperidol, promazin, klopentixol
Atypická neuroleptika	olanzapin, klopazin, risperidon, kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol, zotepin, amisulprid
Antiemetika	droperidol, domperidon, metoklopramid, prometazin, prochlorperazin
Ostatní	tetrabenazin, reserpin, amoxapin, diatrizoát, lithium, fenelzin, disulepin, trimipramin, desipramin
Dopaminergní léky (při jejich odnětí)	levodopa, amantadin, tolkapon, agonisté dopaminu

Tab. 2. Diagnostická kritéria MNS dle DSM-5 [7]

Hlavní kritéria	Rigidita
	Hypertermie (> 38 °C, měřeno minimálně dvakrát orálně)
	Diaforéza
	Expozice dopaminovým antagonistům během 72 hodin před začátkem prvních příznaků
Vedlejší kritéria	<i>Autonomní nervový systém:</i> tachykardie (frekvence > 25 % výchozí hodnoty), hypertenze (> 25 % výchozí hodnoty nebo s fluktuacemi), sialorea, močová inkontinence, bledost, tachypnoe (> 50 % výchozí hodnoty), dyspnoe
	<i>Mentální status:</i> alterované vědomí – kvalitativní (delirium), kvantitativní (stupor až kóma)
	<i>Motorické symptomy:</i> tremor, akinéza, dystonie, myoklonie, trismus, dysatrie, dysfágie
	<i>Laboratorní nálezy:</i> leukocytóza, ↑ kreatinikáza, ↑ myoglobin, ↑ katecholaminy, ↑ kreatinin, ↑ železo, hypoxie
Vylučovací kritéria	Výše zmíněné symptomy nejsou způsobeny jinou látkou nebo neurologickým či zdravotním stavem

do 15 minut – nejasné údaje v dokumentaci). Byl podán 1 g metamizolu i. v. bez efektu na teplotu a zahájeno fyzikální chlazení mokřými zábaly. Anamnesticky od rodiny pacientky a z lékových záznamů byl dodatečně zjištěn dlouhodobý abúzus extrémně vysokých dávek hypnotik a benzodiazepinů (bromazepam 3 mg 1-1-1, alprazolam 1 mg 1 tbl večer, zolpidem 10 mg 2 tbl na noc), které pacientka před operací ani během hospitalizace neuvedla a tyto léky jí nebyly podávány. Abúzus jiných látek nebyl zjištěn. Laboratorně je patrný významný vzestup kreatinikázy (20,6 µkat/l), myoglobinu (6 111 µg/l) a leukocytóza ($17,43 \times 10^9/l$), pro hypokalemii (2,6 mmol/l) je započata substituce. Neurolog vyslovuje suspekci na maligní neuroleptický syndrom a je domluven překlad na ARO. Zde při přijetí je v klinickém obraze pacientky patrný celotělový třes a svalová rigidita (Video 1). Pacientka je dále hypertermická, v kontaktu, oslovitelná, GCS 12 (otevírá oči na verbální podnět, odpovídá jednotlivými slovy, spontánní hybnost všemi končetinami omezená rigiditou), spontánně ventilující s nízkoprůtokovou oxygenoterapií obličejovou polomaskou, normotenzní a je přítomna sinusová tachykardie 178/min. Je pokračováno v podpůrné terapii – intenzivním fyzikálním chlazením, tekutinové terapii a forsirované alkalické diuréze bikarbonátem sodným pro hypermyoglobinemii. Zároveň je zahájena specifická terapie, a to podání dantrolenu v maximální doporučené dávce 2,5 mg/kg t. hm., dávka pro svůj časný efekt nemusela být opakována. Pro přetrvávající delirium a s ohledem na abúzus

benzodiazepinů v anamnéze byla pacientka sedována malou dávkou midazolamu a dexmedetomidinu, v návaznosti na to se rozvinula hypotenze vyžadující nasazení noradrenalinu. Do dvou hodin od přijetí dochází k ústupu třesu, rigidity, tachykardie a hyperpyrexie, s pacientkou je obnoven plný kontakt (adekvátně reaguje, vyhoví výzvě, odpovídá ve větách) (Video 2). Dle doporučení [1] je následně do terapie přidán vzhledem k nedostupnosti bromokriptinu jako alternativa amantadinu 100 mg dvakrát denně po dobu 7 dní s následným snižováním dávky až do úplného vysazení. V dalším průběhu hospitalizace je postupně vysazena sedace a podpora oběhu noradrenalinem, pokračuje prevence syndromu z odnětí podáváním klonazepamu. Dle laboratorních a klinických markerů nedošlo k renálnímu poškození, nicméně došlo k vzestupu hodnot jaterních testů bez klinické odezvy (ALT 2,55 µkat/l, AST 5,86 µkat/l, GMT 0,72 µkat/l, bilirubin 22 µmol/l). Po dvou dnech je pacientka v klinicky stabilním stavu s postupnou normalizací laboratorních hodnot přeložena zpět na standardní oddělení a následně k doléčení delirantního stavu a zahájení odvykací léčby. Po 33 dnech byla nemocná přeložena k rehabilitaci osteosyntézy tibie do centra následné péče.

Diskuze

Pro diagnózu maligního neuroleptického syndromu je podstatná kombinace anamnestických, klinických a laboratorních dat [1] (Tab. 2). Z anamnézy je podstatný údaj o podání léčiv spojených s rizikem vzniku syndromu – nejčastěji antipsychotika či antiemetika, případně vysazení dopaminergních agonistů. Mezi základní symptomatologii MNS patří svalová rigidita, hyperpyrexie, změny mentálního stavu a dysfunkce autonomního nervového systému (dysautonomie). Laboratorně je pak typický nálezk leukocytózy, významného zvýšení sérové hladiny kreatinikázy a myoglobinu a metabolické acidózy.

K život ohrožujícím komplikacím syndromu patří aspirace s možným rozvojem pneumonie, selhání ledvin při myoglobinurii, diseminovaná intravaskulární koagulace, multiorgánové selhání a reverzibilní stresová dilatační kardiomyopatie (tzv. Tako-Tsubo kardiomyopatie) [1].

Terapie se skládá ze složky podpůrné, kam spadá vysazení antipsychotik, léčba hypertermie (fyzikální chlazení těla), rehydratace, prevence aspirační pneumonie (poloha v polosedě), korekce iontové dysbalance a pH, léčba hypertenze (blokátory kalciového kanálu), oxygenoterapie a prevence tromboembolie (aplikace LMWH). Zásadní je však terapie specifická, a to podání dantrolenu či bromokriptinu. Možná je i jejich kombinace, jako alternativu je možné použít amantadin [2].

Současná doporučení pro terapii maligního neuroleptického syndromu vycházejí z nekontrolovaných retrospektivních a prospektivních studií a kazuistik, neboť dosud nebyla provedena studie hodnotící jednotlivé možnosti ve farmakoterapii. Mezi úspěšně používaná farmaka patří benzodiazepiny, bromokriptin, amantadin a dantrolen. Výběr je pak založen především na jejich dostupnosti a zkušenostech lékaře s daným lékem [3, 4].

V rámci diferenciální diagnostiky je třeba vyloučit stavy, které syndrom mohou připomínat, jako je infekce CNS, status epilepticus či tetanus. Podobné projevy mají také intoxikace (např. lithium, amfetamin), či odvykací stavy. Maligní neuroleptický syndrom je řazen do skupiny akutních dysautonomií, které spojují tyto příznaky: rigidita, hyperpyrexie a dysautonomie. Syndromy je mezi