

# Touretteův syndrom

## - klinická diagnóza a léčba

<sup>1</sup>Doc. MUDr. Evžen Růžička, DrSc., <sup>2</sup>doc. MUDr. Eva Malá, CSc., <sup>3,1</sup>Ondřej Fiala

<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. LF a VFN, Neurologická klinika, Centrum extrapyramidových onemocnění

<sup>2</sup>Univerzita Karlova v Praze, 2. LF, Dětská psychiatrická klinika a IPVZ, Praha

<sup>3</sup>Studující 4. ročníku 2. LF UK, Praha

### Klíčová slova

**Touretteův syndrom • tiky • poruchy chování • epidemiologie • etiopatogeneze • sociální problematika • terapie**

Touretteův syndrom („tiková nemoc“) je jednou z nejčastějších neuropsychiatrických poruch dětského věku, ale tikové projevy nejsou vzácností ani v dospělosti. Přes častý výskyt poruchy se v přístupu k pacientům mnohdy chybuje, správná diagnóza nebývá stanovena včas (nebo nikdy) a příznaky onemocnění se obvykle pokládají za projevy výchovných problémů nebo neurotických poruch. Děťští i dospělí pacienti trpí nejen vlastními nápadnými chorobnými projevy, ale jsou odsuzováni okolím, mají konflikty ve škole či v zaměstnání a sníženou příležitost k dosažení odpovídajícího vzdělání a společenského postavení.

Cílem tohoto souhrnu je ukázat Touretteův syndrom jako organické mozkové onemocnění s jasně definovanými klinickými projevy, ve většině případů účinně ovlivnitelnými adekvátním psychologickým přístupem a vhodně volenou farmakoterapií.

### Historická poznámka

Nápadné abnormální pohyby a vokalizace nemocných s TS vyvolávaly vždy pozornost společnosti, která je obvykle chápala jako projevy negativních rysů osobnosti postiženého, jenž se proto stával objektem posměchu, odsouzení či dokonce pronásledování. Popisy pravděpodobných případů TS se nalézají v soudních spisech, v literatuře i v životopisech slavných osobností. Prvým literárním zachycením TS mohou být některé případy exorcismu popsané v *Malleus maleficarum* z r. 1489. Podle historických pramenů a zmínek současníků zřejmě tikovými projevy trpěly mnohé znamenité osobnosti jako hudební skladatelé W. A. Mozart a E. Satie, literáti J. Milton, Dr. S. Johnson, H. Ch. Andersen, Ch. Dickens, E. Zola, H. Ibsen, A. Malraux a jiní.

Autorem prvé moderní publikace případu onemocnění byl Itard (1825), jehož pacientka markýza de Dampierre, šokující své okolí mimovolnými pohyby, nadávkami a obscénními výkřiky, byla zařazena i do souboru 9 nemocných, jež popsal Gilles de la Tourette



Georges Edouard Brutus  
Gilles de la Tourette  
(1857–1904)

(1885). Tento Charcotův žák poskytl první výstižný a ucelený popis tiků.

Až do druhé poloviny 20. století byly za hlavní příčinu TS považovány psychologické vlivy. Éra biologického pojetí TS začala po r. 1960 nálezem příznivého účinku haloperidolu a dalších anti-psychotik. Nové poznatky o roli dopaminergního přenosu a ventrálního striatolimbického systému upevnily představu o TS jako o organickém onemocnění, v naprosté většině případů geneticky vázaném. Genetický podklad TS se hledá, pátrá se

zároveň po příčinách fenotypické variability projevů. Přesto ještě zůstává v běžném životě i v neurologické praxi mnoho případů TS nerozpoznáno nebo se projevy TS nesprávně považují za pouhé zlovyky, problémové chování či neurotické projevy.

### Klinický obraz Touretteova syndromu

#### Tiky

Základními projevy Touretteova syndromu (TS) jsou **mnohočetné motorické a vokální (zvukové) tiky**. Tiky se obecně definují jako náhlé, nepravidelně se opakující, ale stereotypní bezúčelné pohyby nebo zvuky, rušící normální aktivitu (Tab.). U většiny pacientů tiky předchází **nutkání**, popřípadě různé nepříjemné výstražné pocity nebo vjemy, pro které je typický dočasný ústup a úleva po vykonání tiků. Výstražnými vjemy mohou být nejrůznější lokalizované pocity nebo nepohoda („pálení v očích“ před mrknutím, „ztuhnutí šíje“ ustupující protažením krku nebo záškubem hlavy, „sucho nebo bolest v hrdle“ před odkašláním apod.). Tiky mohou být alespoň přechodně potlačeny vůlí, obvykle ovšem za cenu značného duševního úsilí, nárůstu výstražných pocitů a vnitřního napětí. Napětí ustoupí ihned po provedení tiků. Pacienti proto

### Tab. – Klasifikace tiků

#### Prosté motorické tiky (postižena jediná svalová skupina)

- stereotypně se opakující, náhlé a krátkodobé pohyby – záškuby (pomrkávání, krčení kořene, záškuby rtů a mimických svalů, prudké trhání hlavou apod.)
- nebo pomalejší přetrvávající stahy a kroutivé pohyby (svírání očních víček – blefarospasmus, valivé pohyby bulbů, otevírání a kroucení úst, cenění a skřípání zubů, kroucení šíje a ramen, izolované tonické stahy břišní stěny a jiných svalů)

#### Komplexní motorické tiky (několik svalových skupin)

- sled koordinovaných pohybů, podobající se normální motorické aktivitě nebo gestikulaci, která je však nevhodně intenzivní a nesprávně časovaná
- pohyby jsou zdánlivě účelné nebo zjevně bezúčelné (odhazování vlasů z očí, rovnání brýlí na nose, upravování oděvu, dotýkání se, ohmatávání, očíhávání a další manipulace s předměty, jejich odhazování, úder do okolních předmětů, poskoky, výkopy nohou, abnormální chůze, otočky, dřepy či dokonce kotouly během chůze apod.)
- pohyby mohou mít symbolický význam, často nevhodného nebo urážlivého obsahu (obscénní gestikulace – kopropaxie, opakování pohybů a gest jiné osoby – echopraxie)

#### Prosté vokální tiky (jednoduché neartikulované zvuky)

- zdánlivě účelné zvuky, často společensky nevhodné (pomrkávání, odkašlávání, řhání apod.)
- nebo zjevně bezúčelné zvuky (hvízdání, sání, chrochtání, kokrhání, štěkání apod.), často velmi hlučné, někdy až „nelidského“ rázu a intenzity

#### Komplexní vokální tiky (slova, jejich spojení či fragmenty)

- často slova nevhodného či urážlivého významu (obscénní výrazy – koprolálie, případně „mentální koprolálie“, kdy se slovo nutkavě opakuje v duchu nebo neslyšným pohybem rtů)
- případně náhradní výrazy maskující nežádoucí slovo
- echolálie – opakování slov nebo vět jiné osoby, zpravidla spoluúčastníka rozhovoru, opakování vlastních výroků, zvláště poslední slabiky, slova nebo části věty – palilálie

často uvádějí, že tiky jsou „neodolatelné, ale vědomě vykonané“ v důsledku popsaného nutkání. Tato **částečná ovlivnitelnost vůlí** je významným diferenciálně diagnostickým rysem tiků oproti ostatním extrapyramidovým poruchám. Při delším potlačování tiků (školní hodina, návštěva koncertu apod.) narůstá vnitřní napětí a po skončení příslušného období (např. o přestávce) zpravidla dochází k „**rebound**“ fenoménu, intenzivnímu vybití nashromážděných tiků. Tiky se vyznačují též značnou **suggestibilitou** (např. návrat již odeznělého tiků ve chvíli, kdy jej pacient či rodiče popisují lékaři, přejímání tiků produkovaných jinými pacienty atd.). Pro tiky je typické **zhoršování ve stresu či při vzrušení**. Mohou se ale zvýraznit i při uvolnění následujícím po období stresu nebo při únavě, nudě, jednotvárné činnosti, zvláště v horkém prostředí. Naopak mnoho nemocných udává, že jejich tiky se automaticky zmírňují, když jsou zaujati duševními nebo fyzickými činnostmi vyžadujícími soustředění. Někteří pozorují ústup tiků při provádění složitějšího výpočtu, při hře na počítači, či dokonce při projevu na veřejnosti. Oproti jiným hyperkinetickým poruchám hybnosti, které

obvykle po usnutí mizí, motorické i vokální tiky mohou přetrvávat ve všech stádiích spánku.

#### Klinický obraz a průběh

Projevy TS obvykle začínají u dětí v mladším školním věku (6–8 let), a to nejčastěji prostými motorickými tiky – mrkáním očí nebo záškuby hlavy. Tendence k začátku projevů na hlavě je výrazná a může se projevit i atypicky, např. valivými pohyby očí. Časté bývají rovněž pohyby šíje, které mohou připomínat torticollis, jsou však variabilnější a zpravidla obsahují házivou složku připomínající účelný pohyb („odhazování vlasů z čela“, „pokynutí hlavou“ apod.). Progrese výskytu a intenzity tiků má svůj vrchol kolem 10. roku života. 95 % případů TS se projevují do 12 let věku, horní věkovou hranicí pro začátek TS je 18 let, některé práce připouštějí vznik projevů až do 21 let věku.

V časovém průběhu se tiky kolísavě zmírňují a znovu propukají, zvláště v období puberty. V jejich širokém repertoáru jsou u většiny pacientů (až v 97 %) přítomny tiky obličeje, hlavy a šíje, ve více než 75 % horních končetin, a nejméně v polovině případů se samostatně nebo v kombinaci vyskytují tikové pohyby dolních končetin či trupu. U jednotlivého pacienta mají v dětství a během dospívání některé tiky tendenci stereotypně přetrvávat, mizet a opět se případně po čase objevovat v nezměněné podobě. Zároveň se objevují nové tiky, např. ve spojení se stresovou situací nebo sugestivním mechanismem. Zvukové tiky se udávají jako počáteční projev zhruba v 15 % případů, nejčastěji ve formě „odkašlávání“. Komplexní zvukové tiky, zvláště koprolálie, se někdy považují za nejtýpější projevy TS. Ve skutečnosti ale postihují jen malou část pacientů (v celosvětovém průměru asi 14 %), přičemž se zpravidla objevují až po 13. roce věku. Tento příznak je však výrazně ovlivněn kulturním prostředím. Je často přítomen v USA (podle některých průzkumů až v 60 %), ale udává se pouze u 26 % dánských a 4 % japonských pacientů.

Stupeň tíže tiků v dětství nemá prediktivní hodnotu pro další průběh, ale pacienti s lehkými tiky v adolescenci nemají výrazné tiky ani v dospělosti. Obecně je v dospělosti výrazná tendence ke snižování frekvence a tíže tiků, přičemž trvalá nebo dlouhodobá spontánní remise nastává asi v 15–25 % případů.

#### Poruchy chování

Mimo tiků se u značné části pacientů s TS postupně v průběhu onemocnění objevují také různé komorbidní poruchy chování, zvláště **hyperaktivní (hyperkinetická) porucha** (porucha aktivity a pozornosti – attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) a **obsedantně-kompulzivní porucha** (obsessive-compulsive disorder, OCD). Zatímco tikové projevy mají tendenci časem ustupovat, komorbidní poruchy spíše přetrvávají nebo narůstají. Má se za to, že tyto poruchy (zejména OCD) jsou s TS úzce spojeny a mohou být brány jako integrální součást syndromu. Jen v menší části případů se onemocnění vyznačuje výlučně tiky a poruchou chování se nikdy neprojeví (tzv. čistý TS).

**ADHD** patří mezi nejběžnější a nejobtížnější průvodní projevy TS. U pacientů s TS se často nacházejí i rodinné rysy nepozornosti, nesoustředěnosti, hyperaktivity a impulzivního chování. Až u 50 % nemocných mohou příznaky ADHD být počátečními projevy TS a předcházet tikům až o 3 roky (nejčastěji u chlapců mezi 3. a 5. rokem věku). Takové dítě se vyznačuje neobratností, nadměrnou pohyblivostí, sníženou potřebou spánku, rychlým střídáním činností, neschopností samostatné hry apod. Pozoruje se také nízká frustrační tolerance, náchylnost k rizikovým činnostem a k úrazům. Již v předškolním věku se objevují výchovné problémy, které se znásobí ve škole. Dítě s ADHD nevydrží sedět na místě, nesou-

středí se na výklad učitele a vyrušuje svou nemístnou aktivitou ostatní. Jde o poruchu pozornosti, nežádoucí zapojení motoriky do aktivit procesu poznání, neschopnost selektivního procesu usměrnit pozornost k podstatným informacím, poruchu analýzy a syntézy informací, poruchu exekutivních funkcí, poruchu motivace, úsilí a vytrvalosti, poruchu prostorové představivosti, slovní a pracovní paměti. Na školním neúspěchu se spolupodílí chaotičnost a nepředvídatelnost chování, jež sekundárně narušuje gnostické funkce, takže dítě nesplní úkol, ačkoli má intelektové předpoklady k jeho vyřešení. Pracuje-li pod kontrolou, má podstatně lepší výsledky. ADHD může asi v 50 % přetrvat až do dospělosti, ale s dospíváním se mohou projevy poruchy zmírňovat. Přesto, že ADHD je jedním z nejčastějších behaviorálních projevů TS, není jasné, zda je součástí jeho příznaků, nebo je pouze přidruženou poruchou bez přímé genetické vazby. V každém případě má ADHD závažné dopady na školní výkony a sociální vývoj dítěte a může těžce narušit rodinný život a sociální adaptaci, mnohdy výrazněji než samy tiky.

Plně vyjádřená **OCD** nebo obsedantní prvky chování (obsessive-compulsive behavior, OCB) jsou součástí spektra neurobehaviorálních projevů TS. Ačkoli hranice mezi normálním a obsedantně-kompulzivním chováním nejsou přesně stanoveny, dá se říci, že nejméně polovina pacientů trpí alespoň některými obsedantně-kompulzivními prvky v chování. Příznaky OCD se objevují 3–6 let od začátku tiků a vrcholí v pozdním dospívání, kdy již jsou tiky většinou na ústupu. Vzácněji mohou v útlém dětství příznaky OCD předcházet vlastním tikovým projevům. **Obsese** jsou charakterizovány jako **vtrávané myšlenky**, jež jsou rekurentní, většinou nesmyslné a nepřijemné (např. nepřiměřený zájem o vyměšování, nepodložené strachy z nákazy, ze znečištění apod., potřeba přesnosti, souměrnosti, pořádku, nadměrné náboženské zájmy, nepřiměřené sexuální touhy), a vtrávaná slova, věty nebo hudba. **Kompulze** (nutkavé jednání) označuje repetitivní, zdánlivě účelné chování a činnosti, které jsou obvykle prováděny stereotypně nebo podle určitých pravidel. Pacienti trpí nutkáním opakovat nesmyslné jednání nebo celé iracionální **rituály**, jako je neustálé ověřování, zda byly provedeny důležité úkony (zamknutí dveří, odpojení elektrických spotřebičů apod.), nutkavé počítání, čištění, mytí, ohmatávání, očichávání, uschovávání a přerovnávání věcí. Kromě jednoduchých úkonů, které pacient provádí v podstatě automaticky, jsou složitější nutkavé činnosti provázeny iracionální úzkostí z hrozícího nebezpečí, pokud by příslušný úkon nebo rituál nebyl proveden. Jindy může být nutkavé jednání vyvoláváno pocity podobnými somatickým výstražným vjemům u tiků. Někteří pacienti stráví až několik hodin denně těmito činnostmi a rituály. To pochopitelně pacienta sociálně handicapuje, kříží se se školními, pracovními nebo domácími povinnostmi a je zdrojem konfliktů. Vysoká koincidence OCD s TS ukazuje na jasnou a silnou asociaci mezi oběma poruchami, a to jak u pacientů samotných, tak v jejich rodinách. Nadpoloviční většina pacientů s OCD totiž v anamnéze vykazuje tikové projevy, a naopak u přímých příbuzných pacientů s TS se nachází zvýšený výskyt OCD. Lze proto předpokládat genetický vztah nebo dokonce společný genetický základ obou poruch.

**Impulzivita a agresivní projevy.** Společným znakem spojujícím hybné a behaviorální projevy TS je porucha ovládnutí impulzů. Většina příznaků TS může být vysvětlena tímto mechanismem. Zdá se, jako by nemocní ztratili schopnost potlačovat pozůstatky primitivního chování. Špatným ovládnutím impulzů může být rovněž vysvětlena neschopnost potlačovat hněv a u některých nemocných i prudké výbuchy zlosti. Agrese, projevy násilí, záchvaty vzteku, opoziční vzdor, nepřiměřené sexuální aktivity

a jiné společensky nevhodné projevy chování se pozorují u pacientů s TS podstatně častěji než v ostatní populaci.

Jedním z nejsvůzelnějších příznaků TS je **sebeпоškozující jednání**, které se vyskytuje asi u 14 % pacientů, většinou v závislosti na tíži ostatní symptomatiky TS a na přítomnosti jiné psychopatologie. Nemocní si do krve kousou jazyk nebo rty, buší hlavou o zeď, sami se tloučou pěstí nebo fackují, vbodávají si do těla ostré předměty apod. Pozoruhodná je častá tendence k poškozování očí. Nutkavé sebeпоškozování lze pokládat za variantu příznaků OCD. Pacienti udávají nutkavé pocity a úzkost, které sebeпоškozením dočasně ustoupí. V některých případech může sebeпоškození být reakcí na vtrávané myšlenky a nutkání k agresi vůči okolí, které sublimuje do autoagrese. Byly popsány případy nemocných, u nichž sebeпоškozování vedlo k trvalým zdravotním následkům nebo až ke smrti.

**„Neobscénní komplexní sociálně nevhodné chování“.** Asi 20–30 % nemocných s TS vykazuje projevy nespolečenského a desinhibovaného chování, jehož hlavním rysem je heteroagrese verbální nebo brachiální. Obsahem urážek jsou poznámky o vzhledu a jiných anatomických rysech, o inteligenci, zápachu, rasovém původu, aj. společensky nepřijatelné výroky. Nutkání k agresi nebo otevřené útoky jsou nejčastěji namířeny proti členům rodiny, školního či pracovního kolektivu, vzácněji vůči neznámým osobám na veřejnosti. Z takového chování pochopitelně vyplývají nejrůznější společenské obtíže, někdy dokonce i soudní spory. Poruchou chování tohoto typu jsou nejčastěji postiženi hoši s TS a ADHD, ale nikoli s obsedantně-kompulzivními rysy. Jen někteří z pacientů, kteří pociťují nutkání urážet své okolí, mu dokáží čelit podobně jako dovedou potlačovat tikové projevy.

**Další komorbidní poruchy u TS.** U pacientů s TS byl zaznamenán zvýšený výskyt **afektivních poruch, fobických a úzkostných poruch** včetně panických atak, jejich přesný vztah k TS však není jasný. U TS byl rovněž popsán vyšší výskyt poruch spánku (somniaambulismus, mluvení ze spánku, noční pomočování). V značném procentu jsou přítomny i **specifické poruchy učení** (dyslexie, dysgrafie, dyskalkulie). **Koktavost** se vyskytuje asi u 10 % nemocných. Komorbidní poruchy ovlivňují jak emoční, tak sociální problematiku a obecně ještě více zhoršují kvalitu života pacientů s TS.

## Epidemiologie a etiopatogeneze Touretteova syndromu

Údaje o výskytu TS se značně liší podle použitých klinických kritérií a způsobů šetření. Některé odhady představují TS včetně sdružených neurobehaviorálních změn jako jednu z nejčastějších geneticky vázaných poruch s výskytem až v 1 % populace (což odpovídá především stavu v dětské populaci), jiné naopak uvádějí hodnoty nižší, např. podle údajů americké Touretteovské asociace činí **prevalence TS 1 : 2500**. Vzhledem k tomu, že asi jedna třetina pacientů si přítomnost tiků neuvědomuje a řada nemocných vůbec nevyhledá lékaře, je obtížné přesně stanovit prevalenci TS bez cílených šetření. Všechny práce se ale shodují na převaze pacientů mužského pohlaví, v průměrném **poměru mužů k ženám 3–4 : 1**.

**Genetické podklady.** Současná genetická koncepce TS odpovídá nejspíše složitě **polygenní dědičnosti**, navíc je u TS pravděpodobná **genetická heterogenita**, tj. u různých případů mohou působit odlišné příčinné geny. Systematicky mezinárodní screening genomu u dvojčat ze 76 rodin s TS nepřinesl jednoznačný výsledek, ale ukázaly se dvě chromosomální oblasti – 4q a 8p – s vyšší pravděpodobností výskytu hledaných genů. Je pravděpodobné, že TS, OCD a ADHD jsou si etiologicky příbuzné a jsou

geneticky a substrátově vázány v rámci tzv. **vývojového syndromu bazálních ganglií**. Podle tohoto pojetí mohou chorobné geny vyvolávat nerovnováhu v mezencefalických a mezolimbických dopaminových drahách, jež vede k desinhibici bazálních ganglií a limbického systému. Genetická predispozice činí jedince zranitelnějším vůči dalším epigenetickým faktorům, jež pak určí rozsah genové exprese. Anomálie v průběhu těhotenství, perinatální a postnatální činitele ze zevního prostředí tedy podstatně ovlivňují fenotypické vyjádření poruchy. (Vývojový syndrom bazálních ganglií se v mnoha ohledech nápadně překrývá se starším klinickým konceptem „lehké mozkové dysfunkce“, na rozdíl od něj však uznává klíčovou úlohu genetické predispozice).

**Intrauterinní a perinatální noxy.** Epidemiologické studie ukázaly, že stupeň a formu vyjádření TS mohou ovlivnit **stresové životní situace matky** v době těhotenství a některé perinatální činitele jako **nízká porodní hmotnost a porodní komplikace**. Mohou působit i iatrogenní vlivy. Např. při těhotenském zvracení v prvním trimestru, jež je rovněž rizikovým faktorem rozvoje TS u dítěte, podávaná antiemetika s neuroleptickým účinkem mohou změnit citlivost dopaminových receptorů. Tyto činitele se podobají nebo jsou totožné s faktory považovanými za určující pro vznik hyperkinetické poruchy a dalších poruch chování v dětství. Z intrauterinních nox jsou to např. opět stresové situace, dále alkohol, kouření, ale také nechtěné těhotenství.

**Postnatální noxy.** U některých případů TS se tiky objevily nebo zhoršily v souvislosti s prodělaným **infekčním onemocněním**. U části pacientů je prokázána přítomnost lymfocytárních antigenů spojených s náchylností k revmatické horečce a někdy se u nich nacházejí zvýšené titry antistreptokokových protilátek. Zdá se tedy, že nastoupí-li infekce beta-hemolytickým streptokokem, a možná i jinými infekčními agens, na vulnerabilní terén v citlivém období postnatálního vývoje, může přispět k rozvoji TS. Dalšími faktory, jež mohou podpořit expresi genů pro TS, jsou **kraniocerebrální traumata, požívání psychoaktivních látek**, ale i nepřímé prožitky, zejména jsou-li kumulovány (**sociální stres**).

**Změny dopaminergního nervového přenosu.** Klíčový význam změn dopaminergní neurotransmise v genezi tiků a TS se předpokládá již od prvých zkušeností s potlačením tiků účinkem neuroleptik, antagonistů dopaminových receptorů. Dále se ukázalo, že tiky se typicky zhoršují po dopaminergních látkách a stimulanciích CNS (amfetamin, metylfenidát, kokain aj.). Důvodem by mohla být **hypersenzitivita dopaminových receptorů**. Jiným vysvětlením striatální dopaminergní hyperfunkce je **vývojová hyperinervace ventrálního striata** dopaminovými zakončeními. Tato část striata je anatomicky a funkčně propojena s limbickým systémem, čímž lze vysvětlit úzkou souvislost mezi tiky a komplexními behaviorálními projevy TS, zejména impulzivitou a desinhibicí chování. Další důkazy významu kaudata a bazálních partií prefrontálního kortexu v patogenezi OCD a stereotypních prvků chování přinesly nálezy u pacientů s anoxickým nebo toxickým poškozením těchto částí mozku. Určitou roli při vzniku tikových projevů by mohly hrát **změny dalších neuromediátorových systémů**, zejména centrálního serotonergního a cholinergního přenosu.

**Role pohlavních hormonů a excitačních aminokyselin.** Ventrální striatum a limbický systém plní klíčové úlohy při uspořádání základních vzorců reprodukčního chování. Na vývojovém postižení těchto centrálních struktur u TS se může spolupodílet nerovnováha v hladinách pohlavních hormonů a excitačních neuromediátorů. Tím lze vysvětlit rozdíly v četnosti výskytu TS mezi pohlavími (podstatně častěji jsou postiženi muži) i zhoršování projevů v pubertě a v estrogenních fázích menstruačního cyklu. Abnormální funkce ventrálního striata a limbického systému pak je zřej-

mě podkladem sexuálního obsahu komplexních motorických tiků, vokalizací a dalších poruch chování. Rozvedením této hypotézy lze dojít k patogenetické představě TS, podle které základní genový defekt vede k abnormální tvorbě gonadálních steroidních hormonů a ke zvýšenému trofickému vlivu excitačních aminokyselin, jejichž důsledkem je dopaminergní hyperinervace striata.

## Sociální problematika Touretteova syndromu

TS je pro laickou veřejnost takřka neznámé onemocnění. I mnozí lékaři (včetně neurologů a psychiatrů) jej neumí řádně rozpoznávat. Latence od začátku symptomů k určení diagnózy tak mnohdy činí řadu let – podle údajů mezinárodní databáze TS 6 let, u nás 10 let. Takto opožděná diagnóza pochopitelně znamená, že nemocnému nebyla včas nasazena účinná léčba a nebyla adekvátně informována rodina a škola. Tiky v kombinaci s poruchami chování jsou pro postižené děti zdrojem řady problémů zejména ve vzdělávacím procesu. Zvukové a motorické tiky ruší ve škole, kde se obvykle vyžaduje klid a soustředění. Vedle časté komorbidní dyslexie a dysortografie i jen samostatné motorické tiky a špatná pohybová koordinace znečišťují a zpomalují psaní. Poruchy pozornosti ve vazbě na tiky a jejich potlačování jsou časté i u dětí, u nichž není diagnostikována porucha aktivity a pozornosti. Nepoučení rodiče a učitelé obvykle děti trestají za domnělé „zlobení“ a tím zvyšují stresovou zátěž nemocného a znásobují jeho chorobné projevy. Nemocní pak v mnoha případech nejsou přes svůj často vysoký intelektový potenciál a nadání schopni absolvovat tradiční školní docházku a jsou vyřazováni i z mimoškolních aktivit. Zahraniční zkušenosti přesto ukazují, že při adekvátním přístupu naprostá většina pacientů s TS dokončí středoškolské vzdělání a 90 % z nich získá zaměstnání či pokračuje ve studiu.

Zvláštní, dosud nevysvětlenou okolností TS jsou nadprůměrné intelektové schopnosti nebo specifické nadání některých nemocných. Mnozí vynikají výtečnou pamětí, nevšední kreativitou a hravostí. Impulzivita a další hraniční projevy frontální desinhibice jsou zřejmě podkladem výstředního chování, intenzivního prožívání citů i smělého až „drzého“ jednání některých pacientů. Jejich tvořivé schopnosti nejsou brzděny sebekritikou a sociálními konvencemi a nadprůměrný intelekt či nadání se tak mohou za jinak příznivých okolností plně projevit a rozvinout.

## Další primární tikové poruchy

TS i další dva typy primárních tikových poruch se mohou vyskytnout v rámci jediné rodiny a pravděpodobně představují měnlivé vyjádření stejného genetického defektu.

**Přechodná tiková porucha** je nejběžnější a nejlehčí formou idiosyncratické tikové poruchy v dětství. Její výskyt se udává až u 24 % školáků. Obvykle se projevuje jako prostý motorický nebo vokální tik, někdy se může vyskytovat několik prostých tiků nebo komplexní tik. Hlavním rozlišovacím kritériem oproti TS je trvání nejvýše 12 měsíců a trvalé ukončení projevů spontánní remisí. (Porucha může být i totožná s TS, ale její příznaky trvají méně než 1 rok. Diagnóza proto může být stanovena jen zpětně.)

**Chronická motorická nebo vokální tiková porucha** se objevuje v dětství i v dospělosti. Její průběh bývá velmi stabilní, vyznačuje se zpravidla jediným motorickým nebo vokálním tikem neměnné intenzity, trváním nejméně 12 měsíců. Motorické a vokální tiky se nikdy nekombinují. Chronická mnohočetná tiková porucha je varianta, při které nemocný dlouhodobě trpí několika pouze motorickými nebo méně často pouze vokálními tiky.

## Léčba Touretteova syndromu

### Obecná pravidla léčby

**Dříve než padne rozhodnutí jak léčit, je důležité rozhodnout zda je vůbec nutno tiky a další projevy TS medikamentózně léčit.** Lehké případy TS, kde pacienti bez větších obtíží zvládají své školní, pracovní a sociální role, není potřeba medikovat. Dokonce mezi nemocnými doporučenými na specializované pracoviště, u nichž lze předpokládat těžší postižení, asi 20 % nepotřebuje léky. Ani v těžkých případech TS se však léčba nemůže omezit jen na farmakoterapii.

### Nefarmakologické přístupy k léčbě

Hlavním úkolem a prvním krokem léčebného postupu je podat pacientovi **kvalitní a přiměřené poučení**, u dítěte též předat informace jeho rodičům a podle možnosti i škole. Zejména u pacientů s přechodnou tikovou poruchou nebo s lehkými formami TS se může takové poučení (odstraňující pochybnosti o druhu, léčbě a prognóze postižení) stát dostačujícím postupem pro adaptaci pacienta na poruchu.

**Psychologická péče** může sehrát důležitou pozitivní roli. Onemocnění je ve většině případů zdrojem psychického strádání a nejrůznějších obtíží v interakci pacienta s okolním prostředím. Nesprávný přístup k nemoci mívá nevratné následky v podobě sociální maladaptace – málo příznivého životního osudu, neodpovídajícího osobním předpokladům pacienta a možnostem společnosti. **Kognitivně-behaviorální léčba**, případně i jiné typy **psychotherapie** mohou být ve vybraných případech užitečné pro ovlivnění poruch chování provázejících TS, ale samostatně jsou jen vzácně účinné. Nicméně psychotherapie pacientovi i jeho rodině může poskytnout důležitou emocionální podporu, zlepšit sebehodnocení a zvýšit motivaci k adekvátní sociální adaptaci.

**Školní problematika.** Přiměřené úpravy podmínek výuky mohou pacientům pomoci získat i nejvyšší vzdělání. Učitelům i spolužákům pacienta s TS by se mělo dostat odpovídajícího poučení o podstatě a projevech nemoci. Školní program by měl být maximálně přizpůsoben a umožnit volnější režim a časté přestávky. Vhodné je omezit písemné úkoly a časové testy, zkoušet jen ústně, poskytnout rozpis domácích úkolů a termínů zkoušení, věnovat se žákům individuálně. Takové uspořádání je ovšem jen obtížně slučitelné s provozem třídy na běžné škole. Individuální výukové programy v rámci specializovaných školních tříd jsou ideálem.

**Občanské sdružení na podporu nemocných s Touretteovým syndromem.** Mimořádný význam pro prevenci sociální izolace nemocných má trvalá psychologická a sociální podpora pacientů a jejich rodin a edukační činnost zaměřená na zdravotníky, učitele i na laickou veřejnost. Důležitou úlohu při tom sehrávají různé občanské podpůrné skupiny. Jedna taková, zaměřená na poskytování informací a podporu pacientů s TS i jejich rodin nedávno vznikla také v ČR<sup>1</sup>.

### Farmakoterapie

Pokud všechny výše uvedené kroky nestačí k odpovídajícímu zklidnění projevů onemocnění a uspokojivé adaptaci pacienta i jeho okolí, je zřejmě zapotřebí farmakoterapie. Rozhodnutí o **zahájení medikamentózní léčby** musí vycházet z tíže projevů onemocnění, jejich sociálních dopadů a z reálných cílů dosažitelných farmakoterapií v poměru k jejím možným nežádoucím účinn

kům. Léčba totiž bývá mnohdy ztížena nedostatečnou účinností či komplikacemi, které svými funkčními dopady na život nemocného mohou zcela zastítní příznivý efekt na potlačení tiků. Vzhledem k širokému spektru neurologických a behaviorálních projevů TS musí být léčba individualizována. Používání antipsychotik i dalších skupin preparátů stojí u TS na empirickém poznání efektu, který se ale může v konkrétních případech značně lišit – pacient od pacienta a přípravek od přípravku. Nejobtížnější příznaky by měly být ošetřeny nejdříve, přičemž cílem není jejich úplné odstranění, ale spíše potlačení na snesitelnou míru. Medikace by měla být nasazována od nízkých dávek a postupně titrována na potřebnou úroveň (viz v Příloze). Důležitým principem terapie TS je vyzkoušet **dostatečně dlouhou dobu** a v **dostatečném dávkování** před tím, než se léčba pro neúčinnost změní. Tento přístup zabrání zbytečným změnám prováděným z důvodu kolísání příznaků v rámci přirozeného průběhu nemoci.

### Léčba tiků

Hlavním cílem není potlačit všechny tiky, ale omezit je na snesitelnou míru. U klonických tiků je možno vyzkoušet klonazepam, který se ale většinou hodí jen pro krátkodobé řešení, např. pro potlačení přechodně zhoršených tiků ve stresovém období. Při úpornějších projevech je po důkladném zvážení všech možných přínosů a rizik obvykle nutno použít antipsychotika. V naší praxi zpravidla zahajujeme léčbu tiapridem a při nedostatečné účinnosti jej zkusíme nahradit některým z výše uvedených antipsychotik 2. generace. Při neúčinnosti dojde na antipsychotika 1. generace – haloperidol nebo pimozid. Při indikaci antipsychotické léčby je třeba brát v úvahu věk a hmotnost nemocného, abychom zvláště u dětí nezpůsobili akutní dystonii či jiné nežádoucí reakce. V některých případech ohraničených motorických tiků (obličejové, šíje) či úporných vokalizací může být nejlepším řešením lokální aplikace botulotoxinu s dobrým symptomatickým efektem a bez rizika centrálních nežádoucích účinků.

### Léčba poruch chování

Terapie komorbidních poruch je stejná, jako by nebyly asociovány s TS, s tím, že je nutné pečlivě zvažovat možné nepříznivé lékové interakce. U pacientů s lehkou **ADHD a impulzivitou** můžeme jako lék s nejmenšími vedlejšími účinky zkusit selegilin. V těžších případech ADHD a též u negativistického a agresivního chování je vhodný klonidin. Jestliže jsou projevy ADHD úporné a vadí v běžném životě, je vhodné podat v nejnížší účinné dávce metylfenidát, ačkoli je u něj určité – dříve přeceňované – nebezpečí vzniku nebo zhoršení tiků. Kombinace s antipsychotiky (tzv. augmentace – risperidon, tiaprid) je nutná v případech, že psychostimulans samo není dostatečně účinné nebo vyvolá neúnosné zhoršení tiků. U hyperkinetické poruchy s agresivitou působí klasické antipsychotikum periciazin (Neuleptil). Symptomatické zlepšení ADHD mohou dále přinést antidepresiva a thymoprotektiva (karbamazepin, diskutabilní lithium). U pacientů se závažnými projevy **OCD** a u **sebeopoškození** se nejspíše uplatní antidepresiva ze skupiny SSRI, eventuálně antipsychotika 2. generace. Pro podporu maturace CNS je vhodná dlouhodobá léčba nootropními látkami a vitamínem B<sub>6</sub>. V případech extrémně těžké a invalidizující OCD, ale zejména u těžkých agresivních a autoagresivních projevů, kde selhala veškerá farmakoterapie, může jako poslední řešení přicházet v úvahu psychochirurgie.

<sup>1</sup> Kontaktní adresa: Občanské sdružení ATOS, Goetheho 15, Praha 6, 160 00; e-mail: atos@email.cz

## Literatura

- COHEN, DJ., JANKOVIC, J., GOETZ, CG. (Eds), *Tourette syndrome*. Baltimore : Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- DRTÍLKOVÁ, I., BALÁŠTIKOVÁ, B., ZEMANOVÁ, H., ŽÁK, J. *Therapeutical effects of clonidine and clonazepam in children with tic syndrome*. Homeost Health Dis, 1994, 35, p. 296.
- FIALA, O., RŮŽIČKA, E. *Mezinárodní databáze Touretteova syndromu: zapojení do projektu v České republice*. Čes a Slov Neurol Neurochir, 2003, v tisku.
- FREEMAN, RD., FAST, DK., BURD, L., et al. *An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries*. Dev Med Child Neurol, 2000, 42, p. 436–447.
- GILLES DE LA TOURETTE, G. *Etude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie*. Archives de Neurologie, 1885, 9, p. 19–42.
- ITARD, JMG. *Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion de la préhension et de la voix*. Arch Gen Med, 1825, 8, p. 385–407.
- JANKOVIC, J., RŮŽIČKA, E. *Tiky a Touretteův syndrom*. Čas Lék Čes, 1997, 136, s. 399–404.
- JANKOVIC, J. *Botulinum toxin in the treatment of dystonic tics*. Mov Disord, 1994, 9, p. 347–349.

KURLAN, R. *The pathogenesis of Tourette's syndrome. A possible role for hormonal and excitatory neurotransmitter influences in brain development*. Arch Neurol, 1992, 49, p. 874–876.

MALÁ, E. *Tikové poruchy*. Remedia, 2000, 10, p. 415–423.

PALUMBO, D., MAUGHAN, A., KURLAN, R. *Hypothesis III. Tourette syndrome is only one of several causes of a developmental basal ganglia syndrome*. Arch Neurol, 1997, 54, p. 475–483.

ROBERTSON, MM. *The Gilles de la Tourette syndrome: The current status*. Br J Psychiatry, 1989, 154, p. 147–169.

ROBERTSON, MM. *Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment*. Brain, 2000, 123, p. 425–462.

SINGER, HS., HAHN, IH., MORAN, TH. *Abnormal dopamine uptake sites in post-mortem striatum from patients with Tourette syndrome*. Ann Neurol, 1991, 30, p. 558–562.

THE TOURETTE SYNDROME ASSOCIATION INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR GENETICS: *A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome*. Am J Hum Genet, 1999, 65, p. 1428–1436.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT 11110001.

e-mail: ruzicka@tremor.anet.cz

## Příloha: Přehled farmak používaných v léčbě Touretteova syndromu

### A) Léčba tiků

#### I. Psychofarmaka

##### Antipsychotika 1. generace (incizivní, klasická neuroleptika)

Antipsychotika 1. generace znamenala v době svého zavedení zásadní pokrok v terapii těžkých případů TS. Působí jako antagonisté dopaminových receptorů, a to jak v mozkové kůře a limbickém systému, tak v nigrostriálním systému. Jejich používání je proto spojeno s řadou nežádoucích vedlejších účinků. Dnes je proto snahou ponechat tyto léky v záloze pro nejtěžší případy, kde neúčinkovaly jiné, méně rizikové léčebné prostředky.

■ **Haloperidol** (Apo-haloperidol, Haloper, Haloperidol). Byl prvním antipsychotikem, které prokázalo účinnost u TS. Ačkoli se dosud běžně u TS podává, způsobuje zvláště u dětí (v dávkách potlačujících tikové projevy) sedaci, apatii, depresi, kognitivní deterioraci. Někdy se může spolupodílet na vzniku sociální a školní fobie. Obávanými komplikacemi jsou extrapyramidové nežádoucí účinky – akutní akatize, parkinsonský syndrom, akutní dystonie a tardivní dyskinetické syndromy. Dále se objevují poruchy endokrinních funkcí, přírůstek na váze, u dívek nepravidelnosti menses či provokace laktace. Vzácně se u léčených dětí pozorovala hostilita a agresivita vůči okolí, která byla zřetelně závislá na zvýšení dávky nad určitou „prahovou“ hodnotu. Po vysazení haloperidolu se může vyskytnout podrážděnost, nespavost, napětí, trávicí obtíže a „syndrom z odnětí“ projevující se exacerbací tiků. Proto je snaha ponechat haloperidol v záloze až pro případ neúčinnosti jiných, lépe snášených farmak. Podává se pak v co nejnižších dávkách počínaje 0,25–0,5 mg na noc, s pomalým zvyšováním nejvýše o 0,5 mg týdně, maximálně 4–6 mg ve dvou denních dávkách, při výraznější sedaci raději jen v jedné dávce na noc.

■ **Pimozid** (Orap). Je v ČR pro TS velmi často předepisován. Účinnost je srovnatelná s haloperidolem, ale vyvolává méně nežádoucích účinků, z nichž nejčastější bývají apatie a deprese.

Počáteční dávka 0,5–1 mg/den se zvyšuje podle efektu a snášenlivosti asi o 0,5–1 mg za týden, přičemž celková dávka zpravidla nepřekročí 8 mg/den. Při léčbě je nutné kontrolovat EKG pro nebezpečí prodloužení QT intervalu a těžké arytmie. Proto je pímoxid zvláště rizikový při kombinaci s dalšími preparáty a nedoporučuje se u dětí mladších 6 let.

■ **Flufenazin** (Prolixin, v ČR jen Moditen depot). V USA platí za neúčinnější a nejméně sedativní z farmak užívaných pro potlačení tiků. V ČR je t. č. běžně dostupná pouze depotní forma flufenazinu, s jejímž použitím u TS nejsou zkušenosti.

Při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti uvedených antipsychotik 1. generace přichází v úvahu řada dalších přípravků – např. **trifluoperazin** (Stelazin) nebo v ČR neregistrované **thiothixen**, **molindon** aj. Někdy se u určitého pacienta podaří dosáhnout léčebného efektu jediným specifickým preparátem, zatímco všechna ostatní antipsychotika byla nedostatečně účinná či působila neúnosné vedlejší účinky.

Vzhledem k nebezpečí hepatotoxicity se u všech léků musí pravidelně sledovat jaterní funkce. Antipsychotika 1. generace jsou vysoce rizikové léky, působí sedaci a další psychické a endokrinní účinky a jako blokátory dopaminových receptorů mohou vyvolat parkinsonský syndrom a všechny známé formy akutních a tardivních dyskinetických syndromů. Proto je nezbytné pečlivě monitorovat stav pacientů a dávky léčby udržovat na nejnižší možné úrovni.

##### Antipsychotika 2. generace (atypická neuroleptika)

Na rozdíl od antipsychotik 1. generace účinkují antagonisticky převážně na extrastriální dopaminové receptory, což snižuje riziko extrapyramidových vedlejších účinků. Receptorová selektivita však může omezovat účinek na tiky.

■ **Risperidon** (Risperen, Risperdal). Zřejmě největší zkušenost v indikaci u TS je s risperidonom v dávkách 0,5 až 4 mg denně. Má příznivý efekt i na projevy OCD, zvláště v kombinaci s léky ze skupiny SSRI. Risperidon by se neměl podávat dětem mladším 5 let.

<sup>2</sup> Zákon o léčivech, Sb. zák. č. 149/2000

■ **Tiapid** (Tiapridal). Léčba se zahajuje 50–100 mg na noc a postupně se zvyšuje do plné denní dávky, která zpravidla nepřekročí 300–400 mg. Lék existuje i v kapkové formě, která umožní jemnou titraci dávky a podávání u menších dětí. Vedlejší účinky bývají kromě přechodné sedace poměrně vzácné.

■ **Sulpirid** (Dogmatil). Je ve Velké Británii nejčastěji užívaným přípravkem pro léčbu TS u dospělých pacientů. Příznivě ovlivňuje tiky i projevy OCD. Dávkování je obdobné jako u tiapridu. U nás je s ním v této indikaci málo zkušeností, stejně jako s **amisulpridem** (Solian) a **remoxipridem**.

■ **Olanzapin** (Zyprexa). Zatím ojedinělé zkušenosti ukazují, že olanzapin účinně potlačuje tikové projevy u TS. Počáteční dávka by neměla překročit 2,5 mg, nejlépe na noc, jinak hrozí sedace. Max. dávka 10–20 mg denně. Zatím není dostatek zkušeností s podáváním u pacientů s TS mladších 18 let.

■ **Quetiapin** (Seroquel) jsme s úspěchem použili u několika nemocných. Počáteční dávka je 25 mg, terapeutická dávka zpravidla 100–200 mg denně. Podle naší dosavadní zkušenosti nepůsobí výraznější sedaci, lépe ovlivňuje motorické tiky než vokalizace.

■ **Ziprasidon** (Zeldox) byl ojediněle u TS zkoušen v dávkách 20–80 mg denně.

■ **Klozapin** (Leponex). Je základním lékem ze skupiny antipsychotik 2. generace, avšak vzhledem k riziku agranulocytózy a k nutnosti dlouhodobého monitorování krevního obrazu bývá v léčbě TS zkoušen až po vyčerpání jiných možností.

#### Tetrabenazin

■ **Tetrabenazin** (Tetrabenazine, Nitomane). Velmi účinný prostředek pro léčbu tiků, presynaptický depletor dopaminu, používaný též v léčbě tardivních dyskinezí. Počáteční dávka je 25 mg na noc, maximální 100 mg denně. Může vyvolávat depresi. V ČR není registrovaný, takže jej ponecháváme v záloze pro předepisování ve zvláštním režimu<sup>2</sup> pro neúpornější jinak neléčitelné dyskinetické projevy.

#### Anxiolytika

■ **Klonazepam** (Rivotril). Účinný samostatně nebo častěji jako doplněk ostatní léčby zvláště u pacientů s klonickými tiky. U nás je s ním výtečná zkušenost a považuje se někdy dokonce za lék první volby u TS. Podstatnou složkou příznivého efektu u tiků jsou zřejmě mimo GABAergního působení jeho současné  $\alpha_2$ -adrenergické a snad i serotonergní účinky. Výhodou může být i anxiolytické působení. Může však zvyšovat sedaci, zvláště v kombinaci s antipsychotiky. Dávkování od 0,25–0,5 mg na noc může vystoupit až do 6 mg denně (3 mg u dětí). Lék by se měl podávat jen krátkodobě a zvolna vysazovat. Při dlouhodobém podávání je znatelná tachyfyaxe, vznik tolerance se snížením účinku. Při náhlém vysazení hrozí zhoršení tiků a akutní anxiety. Paradoxní reakce se zmateností a agresivitou se vyskytuje poměrně často u starých osob, u převážně mladých pacientů s TS je taková reakce výjimečná. Klonazepam by se však neměl podávat při komorbiditě s ADHD, kde hrozí behaviorální zhoršení.

**Ojediněle byla jako anxiolytika zkoušena antiepileptika 3. generace:** lamotrigine (Lamictal) v dávkách 2–15 mg, vigabatrin (Sabril) 50–100 mg, gabapentin (Neurontin) 10–60 mg, felbamate (Taloxa) 20–45 mg a tiagabine (Gabitril) 0,25–1,5 mg.

#### II. Antispastika

■ **Botulotoxin A** (Dysport, Botox). Novým potenciálně velmi účinným přístupem je léčba tiků lokální aplikací botulotoxinu A. Po dávce do postižených svalů dochází ke snížení četnosti i mohutnosti tiků. Pacienti, u nichž výstražné sensorické fenomény předcházejí nástup tiků, udávají i vymizení či zmírnění těchto projevů.

Léčba může být při aplikaci do hlasivek účinná i u vokálních tiků včetně těžké koprolálie. Účinek trvá v průměru 3 měsíce (po nichž je nutno aplikaci opakovat) a nebývá provázen závažnějšími vedlejšími účinky mimo přechodné lokální slabosti svalů, při podání do larynxu hypofonie.

## B) Léčba poruch chování

### I. Psychofarmaka Psychostimulancia

■ **Metylfenidát** (Ritalin). Je t. č. jedině v ČR registrované psychostimulans s indikací pro léčbu hyperkinetických poruch. Obvyklé dávkování je od 5 mg/den s postupným zvyšováním o 5 mg za týden až do celkové denní dávky 10–20 mg, jen u dospělých možno výjimečně zvýšit na 30 mg i více. Nově byl v ČR registrován **modafinil** (Vigil), psychostimulans s indikací pro léčbu narkolepsie, které bude možno zkoušet v indikaci ADHD.

Další přípravky **pemolin** nebo **dextroamfetamin** nejsou t. č. v ČR registrované. Hlavním rizikem podávání psychostimulancií je uspíšení vzniku nebo zhoršení tiků u TS (až u 50 % pacientů s TS užívajících stimulancia), dále pak rozvoj tolerance a jako vedlejší účinky nespavost, nechutenství a zvýšená afektivní dráždivost.

### Antidepresiva

Antidepresiva jsou užívána pro příznivé účinky u OCD, některá z nich navíc zmírňují i projevy ADHD. Dnes se obvykle dává přednost moderním derivátům ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). SSRI jsou obzvláště vhodné tam, kde se projevy OCD kombinují s depresí a anxiétou. Dávky potřebné k potlačení projevů OCD bývají zpravidla vyšší než běžná antidepresivní medikace.

### Inhibitor MAO-B

■ **Selegilin** (Deprenyl, Jumex, Niar, Sepatrem). Metabolizuje se na amfetaminové deriváty s psychostimulačním účinkem. Tím se vysvětluje jeho příznivý účinek u ADHD v dávce 10–30 mg denně. Oproti klasickým psychostimulanciím selegilin nezhoršuje tiky.

### Tricyklická antidepresiva 1. generace

■ **Klomipramin** (Anafranil). Podává se od 25 mg na noc a zvyšuje podle potřeby až do 250 mg denně. Kontraindikována je současná terapie psychostimulancií a inhibitory MAO.

### SSRI

■ **Citalopram** (Seropram, Citalec). Podává se v jedné ranní dávce 20–40 mg.

■ **Fluoxetin** (Deprex, Portal, Prozac aj.). Zahajuje se dávkou 20 mg po snídani a zvyšuje se podle potřeby až do 60 mg denně.

■ **Fluvoxamin** (Fevarin) v počáteční dávce 50 mg se stoupáním do 100–300 mg denně je možno podávat i dětem od 8 let.

■ **Sertralin** (Zoloft) v počáteční dávce 50 mg se stoupáním do 100–200 mg denně je možno podávat i dětem od 6 let.

Lze předpokládat příznivé účinky paroxetinu (Seroxat) a dalších moderních antidepresiv, s jejichž podáváním není zatím u TS s poruchami chování dostatek zkušeností. U všech SSRI je kontraindikována kombinace s inhibitory MAO (nutný odstup 3 týdny) pro nebezpečí presorické reakce a serotoninového syndromu.

### II. Farmaka ovlivňující noradrenergický systém

Farmaka z této skupiny jsou účinná v léčbě TS v kombinaci s ADHD, zvláště užitečná jsou při zvládnání negativistického a agresivního chování.

■ **Klonidin** (Catapresan). Agonista presynaptických  $\alpha_2$ -adrenergních receptorů používaný především jako antihypertenzivum. Mívá příznivý účinek u pacientů s lehkou ADHD a zvýšenou impulzivností. Potlačuje i tiky a OCD, celkově zklidňuje a snižuje podrážděnost. Ve Velké Británii je vůbec nejčastěji používaným preparátem pro léčbu TS u dětí. Počáteční dávka 0,1 mg na noc se postupně zvyšuje na 0,25–0,5 mg denně rozděleně do tří dávek. U nás je t. č. lék dostupný pouze ve formě retardovaných tablet 0,25 mg, proto je titrace od nízkých dávek špatně proveditel-

ná a riziko hypotenze velké. Dalšími vedlejšími účinky jsou sedace, bolest hlavy, sucho v ústech a nespavost. Dalším nebezpečím je vznik diabetu. Při náhlém vysazení může dojít k reaktivnímu vzestupu krevního tlaku, kterému zabrání postupné snižování dávky.

■ **Guanfacin** (Estulic). Ačkoli farmakologicky podobný, může být v dávce od 1 mg denně účinný i u pacientů, kde klonidin poruchy chování dostatečně neovlivnil. Vyznačuje se též delším poločasem účinku, nižší sedací a mírnějším hypotenzivním působením. Registrace preparátu v ČR však byla zrušena.