

SEROTONINOVÝ SYNDROM - DIAGNOSTIKA, TERAPIE, PREVENCE

MUDr. Pavel Mohr

Psychiatrické centrum Praha, III. lékařská fakulta Univerzity Karlovy Praha,
Centrum neuropsychiatrických studií

Serotoninový syndrom je závažnou komplikací farmakoterapie, která vzniká na podkladě hyperstimulace serotoninového (5-HT) systému, zejména postsynaptických 5-HT_{1A} a 5-HT₂ receptorů. Typické klinické symptomy jsou změny psychického stavu (úzkost, zmatenost, hypománie, agitovanost), neurologické poruchy (myoklonus, hyperreflexie, tremor, ztráta koordinace), gastrointestinální příznaky (průjem, zvracení), kardiovaskulární příznaky (hypertenze, tachykardie), vegetativní symptomy (pocení, horečka). K hyperstimulaci 5-HT systému dochází nejčastěji následkem nevhodných lékových kombinací. Serotoninový syndrom může vzniknout po všech antidepresivech typu SSRI, nejrizikovější kombinací je interakce mezi SSRI a inhibitory monoaminoxidázy. Terapie spočívá především v okamžitém vysazení všech 5-HT léků, dle potřeby je vhodná suportivní terapie a podání benzodiazepinů. Lze též použít 5-HT antagonisty jako je methysergid, cyproheptadin nebo propranolol. Nejdůležitější je však prevence vzniku serotoninového syndromu – dodržováním dostatečného časového intervalu při změně terapie mezi jednotlivými skupinami antidepresiv.

Klíčová slova: serotoninový syndrom, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, terapie, antagonisté serotoninu, lékové interakce.

SEROTONIN SYNDROME: DIAGNOSIS, TREATMENT, PROPHYLAXIS

Serotonin syndrome is a potentially life-threatening event occurring during pharmacotherapy. It is based on the hyperstimulation of the serotonin (5-HT) system, mediated through postsynaptic 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors. The typical clinical features are: alterations of the mental status (anxiety, confusion, hypomania, agitation), neurological impairments (myoclonus, hyperreflexia, tremor, ataxia), gastrointestinal symptoms (diarrhea, vomiting), cardiovascular symptoms (hypertension, tachycardia), autonomic signs (diaphoresis, fever). The most common cause of the 5-HT hyperstimulation are inappropriate drug-drug interactions. All SSRI-type antidepressants can induce serotonin syndrome, the most risky is an interaction between SSRIs and MAOIs. The most efficacious treatment is an immediate withdrawal of all 5-HT agents. If necessary, supportive therapy and treatment with benzodiazepines can be provided. Furthermore, 5-HT blockers, such as methysergid, cyproheptadine, and propranolol may be given. However, the most important precaution is the prophylaxis of the serotonin syndrome by a sufficient wash-out period during switching antidepressants of different class.

Key words: serotonin syndrome, selective serotonin reuptake inhibitors, treatment, serotonin antagonists, drug interactions.

Úvod

Serotoninový syndrom je závažnou, potenciálně letální komplikací terapie farmaky, která ovlivňuje serotoninový (5-HT) receptorový systém. Poprvé byl popsán ve zvěřecích studiích v 50. a 60. letech, ve stejné době se také objevily první kazuistiky u pacientů (pro přehled viz např. 1, 2). Není bez zajímavosti, že pravděpodobně první popis serotoninového syndromu v české literatuře publikoval Vojtěchovský již v roce 1967 (3), kdy popsal psychotropní účinky podání dl-tryptofanu u alkoholiků po premedikaci tranlycyprominem. Zvýšeného zájmu ze strany kliniků se serotoninovému syndromu dostává v posledních letech především v souvislosti s rozšiřující se preskripcí selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Podkladem vzniku syndromu je hyperstimulace serotoninového systému, zprostředkovaná zejména aktivací postsynaptických 5-HT_{1A} a v menší míře i 5-HT₂ centrálních a pravděpodobně též i periferních receptorů (4). Schématické zobrazení možného patofyziologického mechanismu vzniku je uvedeno ve schématu 1.

Diagnostika a klinický obraz

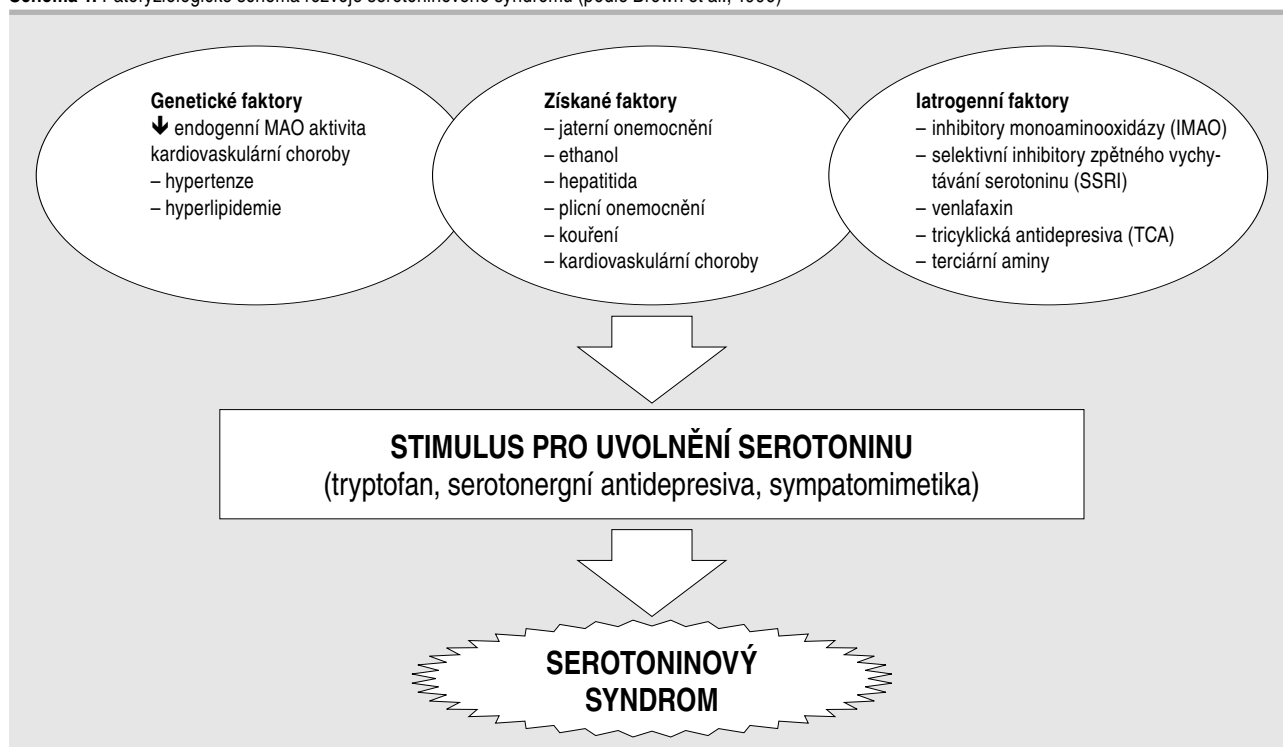
Nejpoužívanějšími diagnostickými kritérii se stala kritéria Sternbachova (1991) uvedená v tabulce 1. Ta také shrnují typické klinické symptomy: změny psychického stavu (úzkost, zmatenost, hypománie, neklid až agitovanost),

neurologické a nervosvalové poruchy (myoklonus, hyperreflexie, tremor, ztráta koordinace, záchvaty, dyspnoe), gastrointestinální příznaky (průjem, nauzea, zvracení, bolesti břicha), kardiovaskulární a hematologické příznaky (hypertenze, tachykardie, disseminovaná intravaskulární koagulace, trombocytopenie) a ostatní, zejména vegetativní symptomy (zimnice, pocení, horečka). Z diferenciálně diagnostického hlediska je důležité odlišení serotoninového syndromu od neuroleptického maligního syndromu (NMS). Společné pro oba syndromy jsou typicky akutní

Tabulka 1. Diagnostická kritéria serotoninového syndromu (Sternbach, 1991)

1. Jsou přítomny nejméně tři z následujících klinických příznaků, které se objevily v souvislosti s přidáním (nebo zvýšením dávky) serotoninergní látky k dosavadní medikaci:
 - změny psychického stavu (zmatenost, hypománie)
 - agitovanost
 - myoklonus
 - hyperreflexie
 - pocení
 - zimnice
 - tremor
 - průjem
 - ztráta koordinace
 - horečka
2. Jiné možné příčiny (např. infekce, porucha metabolismu, abúzus psychoaktivních látek nebo abstinenční syndrom) musí být vyloučeny
3. Rozvoji příznaků nepředcházelo přidání nebo zvýšení dávky neuroleptika

Schéma 1. Patofyziologické schéma rozvoje serotoninového syndromu (podle Brown et al., 1996)



začátek, horečka, změny duševního stavu, motorické a autonomní příznaky. Někteří autoři rovněž spekulují o možném společném patofyziologickém podkladu těchto akutních stavů na základě vzájemné interakce mezi dopaminergními a serotoninergními neurotransmitterovými systémy (1, 2, 6, 7). Základním rozlišovacím kritériem nicméně zůstává u NMS přítomnost extrapyramidové rigidity a rovněž horečky bývají vyšší než u serotoninového syndromu. Průběh serotoninového syndromu je variabilní, od mírného až po mnohočetná orgánová selhání a letální zakončení. Začátek nastupuje obvykle do několika hodin po změně medikace nebo její dávky, někdy se však mohou objevovat mírné rekurentní příznaky již několik týdnů před jeho plným rozvojem (8).

Serotoninový syndrom a lékové interakce

Jak je patrné ze schématu 1, ke vzniku serotoninového syndromu dochází u jedinců, u nichž je 5-HT systém alterován ať už v důsledku vrozených faktorů (např. snížená aktivita monoaminoxidázy) nebo získaných faktorů jako jsou některá chronická onemocnění anebo v důsledku podávání serotoninergních farmak (4). K vlastní hyperstimulaci serotoninového systému může pak dojít u takto predisponovaných jedinců pouhým podáním jednotlivých látek zvyšujících 5-HT neurotransmisi nebo jejich předávkováním (SSRI, clomipramin, venlafaxin, trazodon, dexfenfluramin, extáze) anebo nejčastěji nevhodnými lékovými kombinacemi. Tyto interakce, jejichž přehled přináší tabulka 2, nás z pohledu klinické praxe zajímají nejvíce. Uvedeny jsou nejdůležitější kombinace popsané v literatuře včetně kazuistických sdělení. Obecně lze říct, že ke vzniku serotoninového syndromu může dojít po všech antidepre-

sivech typu SSRI. Nejrizikovější kombinací zůstává interakce mezi SSRI a inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) a to jak typu A a B, tak irreverzibilními i reverzibilními. Rovněž potenciálně nebezpečné jsou kombinace s thymopofylaktiky, tricyklickými antidepresivy a některými novějšími antidepresivy (nefazodon, venlafaxin). Zatím ne zcela objasněný zůstává mechanismus vzniku serotoninového syndromu po současném podávání paroxetinu a risperidinu, popsány v jediné kazuistice (9).

Terapie a prevence

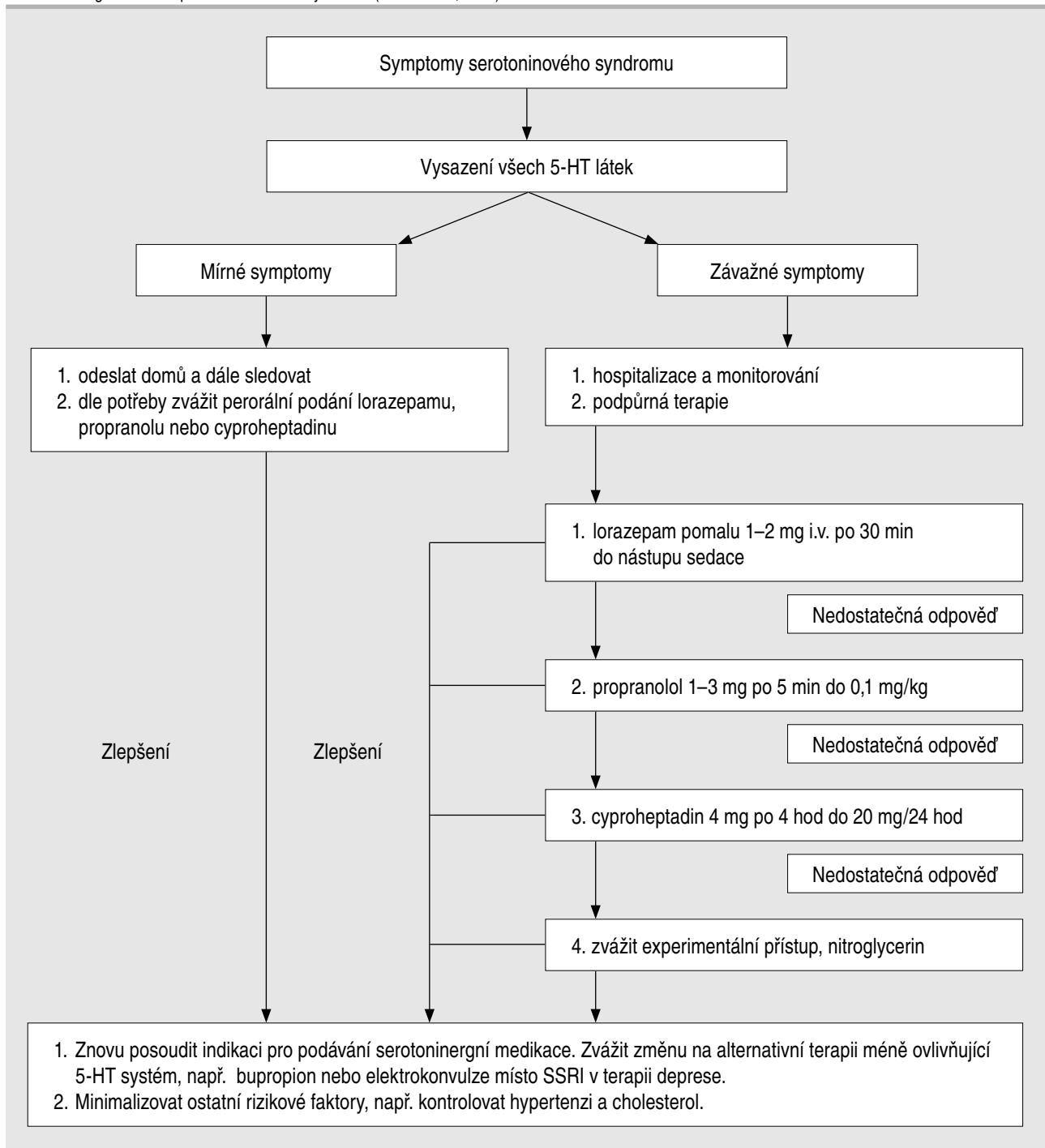
Jeden z možných algoritmů terapie serotoninového syndromu je uveden ve schématu 2 (4). Neúčinnější a zpravidla též zcela dostačující terapeutickou intervencí je oka-

Tabulka 2. Přehled lékových interakcí, které mohou vést ke vzniku serotoninového syndromu

SSRI a IMAO (A, B, RIMA)
SSRI a lithium
SSRI a carbamazepin
SSRI a L-tryptofan
SSRI a TCA
SSRI a nefazodon
IMAO a TCA (clomipramin, amitriptylin, desipramin)
IMAO a venlafaxin; nefazodon
SSRI a trazodon; tramadol
SSRI a erythromycin
SSRI a atypická NL?
IMAO a dextrometorfan; petidin
trazodon a amitriptylin a lithium
trazodon a nefazodon

Pozn.: SSRI = inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; IMAO = inhibitory monoaminoxidázy; RIMA = reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy; TCA = tricyklická antidepresiva.

Schema 2. Algoritmus terapie serotoninového syndromu (Brown et al., 1996)



mžité vysazení všech serotoninergních léků, serotoninový syndrom pak odeznívá obvykle během 24 hodin (10). Mírné symptomy lze obvykle zvládnout ambulantně podáním benzodiazepinů. V případě potřeby je vhodná podpůrná terapie jako např. zevní ochlazování, při agitovanosti omezení v lůžku, zajištění umělé plicní ventilace při respirační insuficienci, antikonvulziva při záchvatech, benzodiazepiny při myoklonech, antihypertenziva při hypertenzi. Ke kontrole agitovanosti lze s úspěchem podávat opakovaně pomalu intravenózně lorazepam v dávkách 1–2 mg po 30 minutách do dosažení sedace. Lorazepam je účinnější než

např. clonazepam nebo diazepam pro svou vysokou afinitu k periferním benzodiazepinovým receptorům. K dosažení sedativního efektu lze také podat chlorpromazin i. m. Specifičtější terapií je použití 5-HT antagonistů: derivátu LSD methysergidu, cyproheptadinu v dávce 4–8 mg per os opakovaně po 2–4 hodinách do maximální celkové dávky 0,5 mg/kg/den. Je potřeba mít na paměti riziko vzniku močové retence. Propranolol blokuje 5-HT₁ a 5-HT₂ receptory, lze jej podat v dávce 1–3 mg po 5 minutách do maximální dávky 0,1 mg/kg. Kazuisticky byl popsán rychlý efekt nitroglycerinu (2 mg/kg/min) u pacienta s vaskulárním onemoc-

něním, u kterého se rozvinula hypertenze a změny na EKG (4). Zatím ojedinělé je též kazuistické sdělení o úspěšné terapii serotoninového syndromu u dvou pacientů mirtazapinem, 5-HT₂ a 5-HT₃ antagonistou (11). Jako další terapeutická alternativa se logicky nabízí použití atypických i typických neuroleptik, která s různou afinitou blokuji 5-HT receptory (2).

Z klinického hlediska však zcela jednoznačně zůstává nejdůležitější prevence vzniku serotoninového syndromu dodržováním dostatečného časového intervalu při změně medikace. Doporučené intervaly při změně terapie mezi jednotlivými třídami antidepresiv jsou přehledně uvedeny v tabulce 3 (8). Zvláštní pozornost je nutno věnovat zejména při převádění z SSRI na IMAO. Nejdelší interval, minimálně 6 týdnů, by měl následovat po ukončení terapie fluoxetinem vzhledem k dlouhému poločasu jeho metabolitu norfluoxetinu (12).

Závěr

Diagnostika, terapie a zejména prevence vzniku serotoninového syndromu patří mezi základní znalosti klinické psychofarmakologie. Přestože terapie antidepresivy typu IMAO se zdá být na ústupu a při dodržení doporučených intervalů při změně medikace (viz tabulka 3) je riziko rozvoje syndromu minimalizováno, nelze podcenit možnost

Literatura

- Gillman, P.K. (1998): Serotonin syndrome: history and risk. *Fundam Clin. Pharmacol.*, 12: 482–491.
- Gillman, P.K. (1999): The serotonin syndrome and its treatment. *J. Psychopharmacol.*, 13: 100–109.
- Vojtěchovský, M., Krus, D., Skála, J. (1967): Psychotropní a metabobolické projevy tryptofanové zátěže u alkoholiků a jejich ovlivnění premedikací reserpinem a tranilcyprominem. I. Část klinická. *Activ. Nerv. Super.*, 9: 412–414.
- Brown, T.M., Skop, B.P., Mareth, T.M. (1996): Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann. Pharmacother.*, 30: 527–533.
- Sternbach, H. (1991): The serotonin syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 148: 705–713.
- Fink, M. (1996): Toxic serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome? *Pharmacopsychiat.*, 29: 159–161.

Tabulka 3. Doporučené časové intervaly při změně terapie mezi různými skupinami antidepresiv (podle Bazire, 1999)

Změna antidepresiva	Doporučený interval
SSRI ⇒ IMAO	1–6 týdnů (fluoxetin)
IMAO ⇒ SSRI	min. 2 týdny
TCA ⇒ IMAO	1 týden
IMAO ⇒ TCA	10–14 dnů
mirtazapin ⇒ IMAO	2 týdny
venlafaxin ⇒ IMAO	1 týden
IMAO ⇒ venlafaxin	2 týdny

jeho vzniku v dalších situacích. Kromě lékových interakcí zejména s SSRI uvedených v tabulce 2 to může být i předávkováním léky zvyšujícími 5-HT transmissi anebo u hyper-senzitivních jedinců jejich pouhým podáním. Důležité je mít na paměti, že serotoninový syndrom hrozí i u nejnovějších antidepresiv uváděných na trh. Přítomnost výše uvedených klinických symptomů v souvislosti s podáním či zvýšením dávky farmak ovlivňujícím 5-HT systém by měla vždy vést k podezření na vznik syndromu. Včasná terapeutická intervence předejde možným komplikacím a obvykle vede k rychlé a plné úzdavě.

Tato práce byla podporována Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky, výzkumný projekt č. LN00B122.

- Martin, T.G. (1996): Serotonin syndrome. *Ann. Emerg. Med.*, 28: 520–526.
- Bazire, S (1999): Psychotropic drug directory. Quay Books Dinton, Nr. Salisbury, Wilts, 290 pp.
- Hamilton, S., Malone, K. (2000): Serotonin syndrome during treatment with paroxetine and risperidone. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20: 103–104.
- Sporer, K.A. (1995): The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management. *Drug Safety*, 13: 94–104.
- Hoes, M.J.A.J.M. (1996): Mirtazapine as treatment for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiat.*, 29: 81.
- Coplan, J.D., Gorman, J.M. (1993): Detectable levels of fluoxetine metabolites after discontinuation: an unexpected serotonin syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 150: 837.