

Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

Infopharm a.s., Praha

Serotoninový syndrom je vzácný, potenciálně život ohrožující stav, který je způsoben léky se serotoninergní aktivitou. Je charakterizován změnou duševního stavu, nestabilitou vegetativního systému a neuromuskulární hyperaktivitou. Pacienty se středně silnými a silnými projevy serotoninové toxicity je třeba hospitalizovat. V tomto článku dokládáme problémy diagnostiky serotoninového syndromu několika kazuistikami publikovanými v medicínské literatuře, vysvětlujeme diagnostická kritéria a předkládáme seznam léků, které mohou serotoninový syndrom zapříčinit.

Klíčová slova: serotoninový syndrom, lékové interakce, antidepresiva typu SSRI.

Serotonin syndrome: what we should know about it

Serotonin syndrome is a rare potentially life-threatening condition, which is caused by drugs with serotoninergic activity. It is characterized by mental status changes, autonomic instability and neuromuscular hyperactivity. Patients with moderate and severe cases of serotonin toxicity require hospitalisation. Diagnostic problems are documented by several case reports published in medical literature, the diagnostic criteria are explained and the list of drugs which can cause the serotonin syndrome is presented in this article.

Key words: serotonin syndrome, drug interactions, SSRI antidepressants.

Med. praxi 2014; 11(5): 226–230

Úvod

Serotoninový syndrom je potenciálně fatální soubor symptomů způsobených serotoninovou toxicitou podávaných léků. Serotonin je neurotransmitér, který je syntetizován serotoninergními neurony v CNS a v enterochromafinních buňkách GIT. Ovlivňuje různé funkce CNS: náladu, spánek, tělesnou teplotu, vnímání bolesti a krevní tlak. Serotonin zřejmě hraje klíčovou úlohu u migrén, deprese, bipolárních poruch a při anxiety a zřejmě ovlivňuje i chuť k jídlu a libido. Serotoninový syndrom byl poprvé popsán v 50. letech minulého století u pacienta léčeného současně inhibitory monoaminoxidázy (MAO-I) a pethidinem. Může být vyvolán třemi mechanismy působícími na synaptické štěrbině (1):

- zvýšením syntézy nebo uvolňováním serotoninu,
- snížením zpětného vychytávání serotoninu nebo snížením metabolismu serotoninu,
- přímým serotoninergním působením příslušného léku na serotoninové receptory.

Serotoninergní aktivita se projevuje jak na centrální, tak i na periferní úrovni nervového systému.

Serotoninový syndrom zahrnuje triádu poškození duševních funkcí, nestabilitu vegetativních funkcí a neuromuskulární hyperaktivitu:

- poškození duševních funkcí se projevuje zmateností, agitovaností, anxiétou, deliriem a halucinacemi, které vyústí v ospalost a koma,

- nestabilita vegetativních funkcí zahrnuje hypertermii, pocení, sinusovou tachykardii, hypertenzi nebo hypotenzi, zčervenání obličeje a průjmy,
- neuromuskulární poškození se projevuje myoklonem, hyperreflexií, svalovou rigiditou, svalovým třesem a „zimnicí“.

Intenzita serotoninergních nežádoucích účinků bývá různá, termín „serotoninový syndrom“ je rezervován pro případ závažného toxického stavu. Tento stav může být vyvolán několika způsoby:

- lékovou interakcí, kdy jsou současně podávány dva nebo více léků se serotoninergním působením (nejčastější případ, viz tabulka 1a),
- lékovou interakcí, kdy je podáván jeden lék se serotoninergním působením a druhý lék inhibuje jeho metabolismus, takže koncentrace serotoninergního léku v organismu narůstají. Zpravidla se jedná o inhibitory izoenzymů cytochromu P450, zejména CYP2D6 a/nebo CYP3A4 (viz tabulka 1b),
- úmyslným požitím vysokých dávek serotoninergního léku při pokusu o sebevraždu léky (vzácně),
- přinejmenším teoreticky by mohl být serotoninový syndrom způsoben i duplicitním užíváním téhož léku (pokaždé s jiným názvem) a dále běžnými dávkami serotoninergního léku u pacienta s genetickou odchylkou, která spočívá ve snížené aktivitě CYP2D6

(tzv. „pomalý metabolizátor“ léků, které jsou metabolizovány na CYP2D6), u něhož koncentrace léků metabolizovaných na CYP2D6 abnormálně narůstají (což by mohl být případ níže uvedené kazuistiky Perry, 2000 (6)).

Proč je serotoninový syndrom tak důležitý? Incidence hlášených nežádoucích účinků serotoninergního typu totiž narůstá, což je nepochybně způsobeno širokým využíváním příslušných léků. Jen u antidepresiv SSRI bylo v USA v roce 2002 hlášeno 7 349 středně silných a silných příhod a 93 úmrtí, o tři roky později tato čísla stoupla na 8 585 a 118. Spotřeby SSRI narůstají i v ČR (viz graf 1), je třeba upozornit, že serotoninergní působení je vlastní i řadě dalších antidepresiv, např. tricyklickým, a též i novějším antidepresivům (viz tabulka 1a). Ables et al., 2010 (1) upozorňují, že řada případů serotoninového syndromu zůstává nerozpoznána, proto skutečná incidence této závažné příhody není zřejmá.

Publikované kazuistiky pacientů se serotoninovým syndromem

Pro lepší pochopení, jak serotoninový syndrom vzniká a s jakými diagnostickými obtížemi se lékaři potýkají, přikládáme několik kazuistik takových příhod.

Kazuistika autorů Rastogi et al., 2011 (2)

Pan RB trpěl chronickými bolestmi páteře již 40 let, kdy při autonehodě utrpěl frakturu

Tabulka 1a. Léky, které mohou přispět ke vzniku serotoninového syndromu farmakodynamickým typem lékové interakce (adice nebo potenciace serotoninergních nežádoucích účinků)

Antidepresiva a stabilizátory nálady	Opioidy	Antimigrenika
SSRI: fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralín, fluvoxamin, escitalopram inhibitory MAO (např. moklobemid, selegilin)	fentanyl, tramadol, pethidin, dextromethorfan	triptany (např. sumatriptan), karbamazepin, kyselina valproová
SNRI: např. venlafaxin	Antiemetika	Amfetaminové deriváty
tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin) granisetron, palonosetron trazodon (blokádu serotoninových receptorů 2A), mirtazapin lithium buspiron	metoklopramid, ondansetron, sibutramin, methamfetamin	3,4-methylene-dioxymethamphetamine (extáze)
třezalka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Další látky	
	Linezolid, 5-hydroxytryptofan, kokain, vzácně snad i risperidon, olanzapin a klozapin	

obratlů, a léčil se pro depresi. Dlouhodobě užíval následující léky: Fentanyl 75 µg za hodinu uvolněného náplastí, kterou měnil každé 3 dny, paracetamol 325 mg spolu s oxykodonem 5 mg dvakrát denně (další opioid), celekoxib (NSA) 200 mg 2krát denně a antidepresiva citalopram (SSRI) 40 mg denně spolu s mirtazapinem 50 mg před spaním. Pro nedostatečnou úlevu od bolestí si pacient sám zkrátil interval výměny náplastí fentanylu ze 3 na 2 dny. Týden poté se dostavila anxieta, tremor, zvýšená teplota a pocení, proto navštívil svého lékaře, který se pokusil tlumit anxieta klonidinem 0,4 mg. Protože anxieta nebyla zmírněna, pacient si sám vysadil fentanyl. Druhý den pacient navštívil nemocniční pohotovost (emergency department), neboť výše zmíněné symptomy stále přetrvávaly. Na pohotovosti byla u pacienta zjištěna hypertenze, tachykardie 100/min, anxieta a mírná zmatenost. Laboratorní i EKG nálezy byly v normě, pacientovi byl předepsán haloperidol 5 mg denně a lorazepam 2 mg denně. O 12 hodin později se pacient opět dostavil do nemocniční pohotovosti, tentokrát zdůrazňoval časté zívání a nespavost. Pacient byl hospitalizován s pracovní diagnózou příznaků z odejmutí opioidů (i když pacient stále užíval oxykodon). Proto byl pacientovi (po dvoudenní přestávce) znovu podán fentanyl v náplastí. Následující den byl o konziliární vyšetření požádán specialista na léčení bolesti, který jako vyvolávající moment identifikoval zvýšení frekvence podávání fentanylu, diagnostiko-

val serotoninový syndrom a vysadil léky, které se na něm mohly podílet: haloperidol, fentanyl, oxykodon, citalopram a mirtazapin. Následující den výše uvedené symptomy zcela odezněly, s odstupem pak byl pro tlumení bolesti podáván morfin s prodlouženým uvolňováním p.o. bez nežádoucích příhod.

Kazuistika autorů Verre et al., 2008 (3)

Pan C.E. (51 let) byl přijat na běžné lůžkové oddělení Crotonske nemocnice v Itálii pro symptomy typické pro gastroenteritis acuta spojené se zimnicí, pocením, agitací a zmateností. Bylo zjištěno, že se pacient léčí pro diabetes mellitus kombinací inzulinu a PAD, že pro hypertenzi užívá kandesartan a pro depresi klomipramin hydrochlorid 75 mg/den spolu s olanzapinem 20 mg/den. Tato kombinace antidepresiva a antipsychotika byla nasazena psychiatrem 20 dní před přijetím do nemocnice, neboť dosavadní terapie antidepresivy nebyla úspěšná. Při přijetí byl u pacienta zjištěn neklid, desorientace, vysoká horečka, sucho v ústech, negativní fyzikální nálezy na plicích, abdominální distenze, difúzní meteorismus, třes a profúzní pocení. Laboratorní nálezy: glykemie 30,69 mmol/l, kreatinin 328 µmol/l, natrium 123 mmol/l, kalcium 1,925 mmol/l, GOT 262 U/l, GPT 255 U/l, CPK 500 U/l, metabolická acidóza kompenzovaná hyperventilací. V krevním obraze bylo patrné zmnožení neutrofilních leukocytů. Třetí den po přijetí byl pacient v hlubokém komatu přeložen na jednotku

intenzivní péče. Bylo zjištěno povrchné dýchání, profúzní pocení, vysoká horečka, myoklonus, dilatované zornice s pozitivní reakcí na osvit, snížená reakce na bolestivý podnět, rigidita šíje. U pacienta byla zavedena řízená ventilace, nasazen byl midazolam v kontinuální infuzi. CT nálezy na mozku, rtg srdce a plic, abdominální SONO ani lumbální punkce neodhalily příčinu těžkého stavu pacienta, kreatinin 680 µmol/l, CPK 657 U/l, LDH 852, glykemie 13,8 mmol/l, osmolarita 329 mOsm/kg. Byla nasazena rehydratační terapie a širokospektrá ATB (meropenem 1000 mg 3krát denně a ciprofloxacin 400 mg 2krát denně), současně byl podáván i inzulin. Správná diagnóza byla nakonec stanovena po novém vyhodnocení anamnézy na základě Sternbachových kritérií. Nasazen byl biperiden 5 mg 2krát denně a cyproheptadin sirup 4 mg 6krát denně. Pátý den byla sedace midazolamem zmírněna, pacient přicházel k vědomí a začal spontánně dýchat, byl afebrilní, laboratorní hodnoty se začaly měnit směrem k lepšímu, šestý den začal spontánně přijímat potravu, sedmý den byly laboratorní hodnoty znormalizovány a pacient byl přeložen na běžné oddělení nemocnice, propuštěn byl třináctý den po přijetí.

Série sedmi kazuistik autorů Attar-Herzberg et al., 2009 (4)

Během dvou let bylo na interní oddělení Sheba Medical Center v Izraeli hospitalizováno sedm pacientů se serotoninovým syndromem,

Tabulka 1b. Léky, které mohou přispět ke vzniku serotoninového syndromu farmakokinetickým typem lékové interakce tím, že inhibují metabolismus určitých serotoninergních léků

Isoenzym P450	Inhibitory jednotlivých isoenzymů	Serotoninergní léky, které jsou substráty jednotlivých isoenzymů
CYP2D6	amiodaron, chlorpromazin, klomipramin, levopromazin, moklobemid, paroxetin, propafenon	antidepresiva: fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralín, amitriptylin, klomipramin, trazodon, mirtazapin, moklobemid; další léky: tramadol, dextromethorfan, metoklopramid, methamfetamin
CYP3A4	amiodaron, flukonazol, itraconazol, klarithromycin, klomipramin, verapamil, vorikonazol	buspiron, fentanyl, pethidin, karbamazepin

Vysvětlení k tabulce 1b: Inhibitor určitého isoenzymu zvyšuje plazmatické koncentrace léku, který je substrátem téhož isoenzymu. Toto zvýšení však bývá u různých lidí různé, nemusí být vždy klinicky významné.

Tabulka 2. Sternbachova kritéria pro diagnózu serotoninového syndromu v případě, že pacient užívá jeden ze serotoninergních léků, podle Dunkley et al., 2003 (7)

1. Nedávné nasazení nebo zvýšení dávek léčiva se serotoninergním působením	
2. Absence jiných možných příčin (infekce, zneužívání léků, syndrom z odnětí drogy, atd.)	
3. Nedávno nedošlo k nasazení nebo zvýšení dávek neuroleptik	
4. Pro přítomnost serotoninového syndromu by měly být vyjádřeny alespoň tři z následujících příznaků:	
Neuromuskulární postižení	hyperreflexie, třes, myoklonus, inkoordinace pohybů
Nestabilita vegetativních funkcí	pocení, průjem, zimnice, horečka
Postižení duševních funkcí	agitace (neklid), změna duševního stavu (zmatenost, hypomanie)

avšak při přijetí nebyla učiněna správná diagnóza ani u jednoho z nich:

- žena ve věku 42 let, v remisi Ca prsu, byla přijata k hospitalizaci pro bolesti hlavy, nevolnost a zvracení. Pacientka dlouhodobě užívala antidepresivum venlafaxin, pro nevolnost začala užívat prokinetikum metoklopramid. Protože CT mozku odhalilo abnormitu (jak se později ukázalo, jednalo se o stabilní nález zjištěný již na předchozím CT provedeném před 4 lety), bylo zvracení i cefalgie přisuzovány „metastázou“, pacientce byl i nadále podáván metoklopramid i.v. Teprve podrobné fyzikální vyšetření odhalilo typickou triádu příznaků serotoninového syndromu, venlafaxin i metoklopramid byly vysazeny a potíže pacientky se podstatně zmírnily během 24 hodin,
- žena ve věku 64 let s metastazujícím Ca prsu byla přijata pro anxieta a celkovou deterioraci, která byla přičítána základnímu zhoubnému onemocnění. Předtím byla léčena pro silné bolesti fentanylem v náplastích, dva dny před přijetím byl nasazen paroxetin. Při přijetí bylo zjištěno silné pocení, spasticita svalů a hyperreflexie s klonem v oblasti dolních končetin. Senzorický ani motorický deficit nebyl zjištěn, CT a magnetická resonance vyloučila spinální kompresi, nakonec byl paroxetin vysazen a stav pacientky se během dvou dní zlepšil,
- dívka ve věku 19 let s úzkostnou poruchou užívala 5 měsíců fluoxetin. Metoklopramid začala užívat z důvodů nevolnosti a pobolívání břicha, po jeho nasazení začala úporně zvracet. Hospitalizována byla pod diagnózou suspektní

gastroenteritis, i když již přijímacím lékařem byl zaznamenán výrazný svalový třes a silná anxieta. Na lůžkovém oddělení byla zjištěna dehydratace, teplota 37,5°C, silný tremor, myoklonické záškuby a hyperreflexie až klonus, CPK 430 U/l. Metoklopramid i fluoxetin byly vysazeny, její stav se zlepšil během 24 hodin a poté se zcela upravil,

- u 74leté pacientky byla chybně diagnostikována infekce močových cest a gastroenteritis, serotoninový syndrom byl způsoben po přechodu z venlafaxinu na klomipramin,
- u 20leté pacientky dlouhodobě užívající paroxetin byla stanovena pracovní diagnóza relaps úzkostné poruchy, poté se ukázalo, že se jednalo o serotoninový syndrom demaskovaný tím, že pacientka vysadila Ritalin (metylfenidát), který dosud užívala pro poruchu pozornosti,
- u 50leté pacientky s polytraumatem, u níž byla bolest léčena fentanylem a deprese citalopramem, byly příznaky serotoninového syndromu považovány za epilepsii,
- u 40leté pacientky s těžkou depresí, která tajně užívala fluoxetin, byl nasazen MAO-I, se dostavily silné křeče a koma, tyto příznaky byly přičítány předávkování léků.

Další autoři, Kulkarni et al., 2013 (5) popsali případ 64leté pacientky léčené pro depresi escitalopramem, u které byl serotoninový syndrom vyvolán oxazolidinovým antibiotikem linezolidem (dostupný v ČR v parenterální i perorální formě, např. Zyvoxid®), které bylo indikováno pro infekci dolních cest dýchacích. Horečka stoupla z 38,3 na 39,4°C, pacientka byla dezorientovaná, zmatená, dostavily se halucinace. Intenzivně bylo pátráno

po zdroji infekce, řadou vyšetření byla vyloučena meningitis. Motorický stav pacientky se mezitím zhoršil natolik, že musela být přeložena na JIP, kde byla zavedena řízená ventilace, stav postupně spěl k fatálnímu zakončení. Až přivolaný psychiatr rozpoznal serotoninový syndrom. Linezolid i escitalopram byly vysazeny, nasogastrickou sondou byl podáván cyproheptadin 4 mg třikrát denně, respirační infekce byla залечена kombinací cefalosporinu a amikacinu a stav se postupně upravil.

Kazuistika Perry, 2000 (6) je zajímavá tím, že se serotoninový syndrom u 75letého pacienta projevil při podávání samotného venlafaxinu 150 mg denně a poté relaboval při podávání samotného amitriptylinu 100 mg denně. Lze spekulovat, že tento pacient mohl být pomalým metabolizátorem CYP2D6, neboť na tomto isoenzymu jsou obě zmíněná antidepresiva metabolizována a při snížené funkci CYP2D6 koncentrace těchto léků v organismu stoupají.

Uvedené případy ukazují, že serotoninový syndrom zpočátku může připomínat zcela jiná, někdy i banální onemocnění. Serotoninový syndrom zpravidla vzniká brzy po nasazení serotoninergního léčiva pacientovi, který již jedno léčivo s takovým účinkem užívá, nebo záhy po zvýšení dávek léčiva. Těž může vzniknout po zaměnění jednoho z dvojice serotoninergních léků jiným, zvláště když nebyl dodržen potřebný časový odstup doporučený výrobcem léčiva.

Léky, které mohou způsobit serotoninový syndrom, podle Ables et al., 2010 (1)

Několik podrobností k jednotlivým lékovým skupinám se serotoninergním působením

- Inhibitory monoaminoxidázy: Nejvíce nebezpečná byla antidepresiva typu neselektivních MAO-I, tyto se však již v psychiatrii neužívají; linezolid je antibiotikum, které je současně i neselektivním MAO-I. Ze selektivních inhibitorů monoaminoxidázy bývá nejvíce zmiňován ve smyslu serotoni-

Tabulka 3. Diferenciální diagnostika serotoninového syndromu, podle Ables et al., 2010 (1)

Diagnóza	Anamnéza	Základní příznaky	Další příznaky
Anticholinergní syndrom	užívání tricyklických antidepresiv nebo jiných léčiv s anticholinergním působením	tachykardie, tachypnoe, hypertermie	suché sliznice, rozmazané vidění, mydriasy, agitace/delirium, snížení peristaltiky poslechové, zčervenání kůže
Maligní hypertermie	podání halogenovaných inhalačních anestetik nebo depolarizujících myorelaxancií	hypertenze, tachykardie, tachypnoe, hypertermie extrémního stupně	pocení, mramorovaná kůže, agitace, snížení peristaltiky poslechové, svalová rigidita, hyporeflexie
Neuroleptický maligní syndrom	podání antipsychotik	hypertenze, tachykardie, hypertermie vysokého stupně	slinění, pocení, bledost, stupor, koma, normální nebo snížená peristaltika poslechové, svalová rigidita, bradyreflexie

nového syndromu moklobemid, selegilin je na druhém místě.

- SSRI: Zmírňovány jsou fluoxetin, fluvoxamin, venlafaxin, paroxetin, sertralin.
- Tricyklická antidepresiva (TCA): Na prvním místě je klomipramin, dále imipramin, na dalších pozicích pak amitriptylin a desipramin. Nutno upozornit, že některé SSRI (např. paroxetin) výrazně zvyšují plazmatické koncentrace TCA, zejména nortriptylinu, amitriptylinu, klomipraminu a imipraminu, takže kromě serotoninového syndromu hrozí i předávkování tricyklickými antidepresivy.
- Jiná antidepresiva v kombinaci s SSRI: Nebezpečí existuje u mirtazapinu, trazodonu, bupropionu a duloxetinu (tento je užíván i k léčbě močové inkontinence).
- Triptany: nejčastěji je zmírňován sumatriptan, ale nebezpečí platí i pro všechny ostatní, zvláště v kombinaci s moklobemidem.
- Opioidy: Na prvním místě je třeba upozornit na tramadol, jednotlivé kazuistiky byly popsány i u hydromorfonu, oxykodonu, pentazocinu a petidinu (zejména ve smyslu interakce s SSRI a MAO-I).
- Serotoninový syndrom byl ojediněle zaznamenán též u následujících kombinací léků:
- Fluoxetin s karbamazepinem, nevirapinem a ritonavirem.
- Paroxetin s dextromethorfanem.
- Sertralin s ciklosporinem.
- Venlafaxin s potencovanými aminopeniciliny.
- Levodopa s bromokriptinem (nejistá kazuistika).
- Klomipramin s ademethioninem.
- Olanzapin: Přesto, že byly publikovány nejméně tři kazuistiky, je jeho úloha při vzniku serotoninového syndromu nejasná; příznaky s neuroleptickým maligním syndromem (který může být olanzapinem vyvolán) se se serotoninovým syndromem značně překrývají a rozlišení nemusí být vždy zřejmé.

Diagnostika serotoninového syndromu

Neexistuje žádný laboratorní test, podle kterého by bylo možno serotoninový syndrom prokázat, je třeba vycházet z klinického stavu pacienta, přičemž je možno orientačně využít Sternbachových kritérií (tabulka 2). Definitivní potvrzení či vyloučení této diagnózy je optimální provádět podle Huntera (obrázek 1), obě kritéria jsou popsána autory Dunkley et al., 2003 (7). Hunterova kritéria byla vypracována na základě studia 2222 případů předávkování léky

se serotoninergním účinkem včetně 473 případů předávkování samotnými SSRI. Verre ve své práci upozorňuje na kombinaci třesu, myoklonu a akathizie. Nutno upozornit, že akathizie, tedy nutkání pacientů k určitému pohybu (např. přecházet v čekárně), je běžným nežádoucím příznakem vyvolaným neuroleptiky, podobně jako třes a pocení, proto je snadno možné rozvíjející se serotoninový syndrom u pacientů léčených antipsychotiky přehlédnout. Od lékaře prvního kontaktu se neočekává, že sám učiní správnou diagnózu, ale že pošle pacienta s příznaky středně závažné nebo závažné serotoninové toxicity do nemocnice a že v doporučení popíše nejen stav pacienta, ale též léky, které pacient užívá.

Pacienti mívají strach, horečku nad 38°C, mydriázu, v obličejí bývá patrné zčervenání.

Extrémní nebezpečí představují tonicko-klinické křeče, rhabdomyolýza, disseminovaná vaskulární koagulace a multiorgánové selhání.

Diferenciální diagnostika

Podobný obraz může být projevem anticholinergního syndromu, maligní hypertermie a neuroleptického maligního syndromu (viz tabulka 3), je třeba vzít v úvahu též tetanus, předávkování sympatomimetik, meningitis a/nebo encefalitis, thyreotoxická krize, úpal, delirium tremens nebo sepse. U většiny z výše uvedených diagnóz není přítomna neuromuskulární excitace (hyperreflexie, klonus a myoklonus).

Neuroleptický maligní syndrom

Z výše uvedených alternativních diagnóz je serotoninovému syndromu nejvíce podobný neuroleptický maligní syndrom, viz práce Berman, 2011 (8). Jedná se o závažnou nežádoucí příhodu u pacientů léčených agonisty dopaminu, jako jsou antipsychotika. Poprvé byl popsán v roce 1956 u chlorpromazinu, poté i u haloperidolu a dalších neuroleptik, vyskytuje se též u atypických antipsychotik, jako např. u olanzapinu, klopazinu, risperidonu, quetiapinu a dalších, jak ukazuje ve své práci Khaldi et al, 2008 (9). V současné době je jeho incidence odhadnuta na 0,01 % až 0,02 % pacientů léčených těmito léky. Neuroleptický maligní syndrom zpravidla začíná projevy svalové rigidity, během několika hodin nastupuje horečka a změna duševního stavu spočívající v ospalosti, nebo naopak agitovanosti a zmatenosti, následně pacient upadá do kómatu. Podobně jako u serotoninového syndromu zjistíme tachykardii a zvýšené pocení. Podkladem některých příznaků je blokáda dopaminových D2 receptorů v CNS, mechanismus

vzniku jiných příznaků, jako je svalová rigidita, je zatím nejasný. Zajímavé je, že v některých případech neuroleptický maligní syndrom vznikl po náhlém vysazení neuroleptik. Léčba tohoto syndromu je zejména symptomatická podobně jako u serotoninového syndromu, cyproheptadin ale nepodáváme, naopak spasmus svalů snižujeme Dantrolenem i.v., doporučován je i bromokriptin.

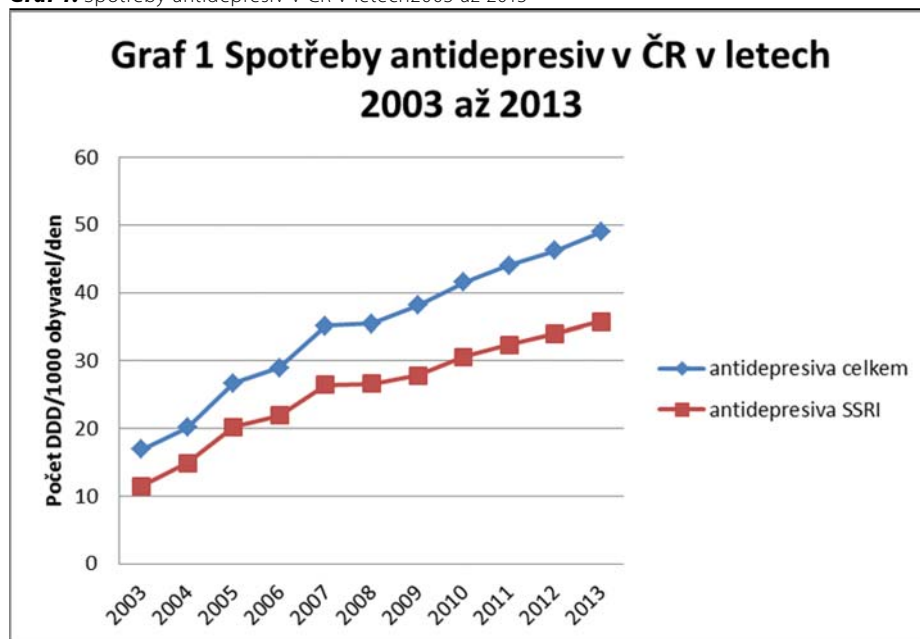
Určení závažnosti serotoninové toxicity, podle Isbister et al., 2007 (10)

- Lehký stupeň: Příznaky neomezují pacienta v běžných aktivitách, může se jednat o běžné nežádoucí účinky serotoninergních léků, kdy není třeba provádět žádné zákroky. Je-li stav pacienta sledován rodinnými příslušníky nebo jinými pečovateli, není třeba pacienta hospitalizovat (1).
- Střední stupeň: Symptomy pacienta viditelně obtěžují a vyžadují symptomatickou léčbu, hospitalizace je potřebná.
- Závažná toxicita, respektive serotoninový syndrom: Tělesná teplota stoupá, je patrná svalová rigidita, stav může progredovat do multiorgánového selhání. Pacienta je třeba urychleně hospitalizovat.

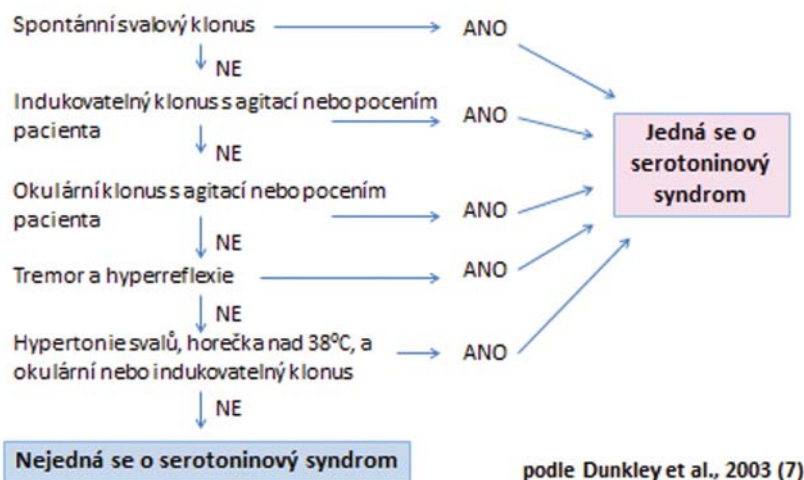
Terapie

V běžné ambulantní praxi je důležité rozpoznat, že jde o onemocnění, které může pacienta ohrozit na životě s tím, že podrobná diferenciální diagnóza bude provedena v nemocnici. V první řadě je třeba zajistit průchodnost dýchacích cest a krevní oběh, pacienta je třeba chladit, podávat sedativa a event. antikonvulziva, např. benzodiazepiny (10).

Pokud jsou oba léky včas vysazeny, příznaky obvykle ustoupí spontánně do 24 hodin, viz Stockley's Drug Interactions, 2013 (11). S výhodou můžeme podat antagonisty serotoninu, zejména bývá doporučován cyproheptadin. V ČR je s touto léčivou látkou dostupný Peritol, ale pouze v perorální lékové formě. Jediné parenterální antihistaminikum Dithiaden (bisulepin) má jen velmi malé antiserotoninergní působení a proto jej nelze doporučit. Pacienti s hypertermií mají být léčeni sedativy, blokátory neuromuskulárního přenosu a řízenou ventilací, neboť hypertermie je způsobena zvýšenou svalovou aktivitou. Hypotenzi, která vzniká působením MAO-I, je vhodné ovlivnit malými dávkami přímo působících sympatomimetik. Tak jako u jiných závažných příhod způsobených léky může lékař pečující o pacienta po přijetí do nemocnice kontaktovat toxikologické stře-

Graf 1. Spotřeby antidepresiv v ČR v letech 2003 až 2013**Obrázek 1.** Hunterův doporučený postup při diagnostice serotoninového syndromu

Obrázek 1 Hunterův doporučený postup při diagnostice serotoninového syndromu
v případě, že pacient užívá některý ze serotoninergních léků



disko nebo centrum klinické farmakologie pro aktuální informace. Každé důvodné podezření na serotoninový syndrom by mělo být následně hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).

Závěr

Je třeba přiznat, že řada věcí týkajících se serotoninového syndromu zůstává dodnes neobjasněna, například proč většina pacientů snáší zmíněné rizikové kombinace dobře bez ja-

kýchkoli nežádoucích příhod (což lékařům dává falešnou „jistotu“, že předepisují zcela bezpečně). Zřejmě existují určité regulační mechanismy, po jejichž selhání pouze u zvláště disponovaných jedinců dochází k vážné příhodě. Prevence v prvé řadě spočívá v informovanosti lékařů o možnosti vzniku takového syndromu a bdělosti u pacientů, kteří serotoninergní léky užívají. Pokud možno bychom se měli vyhýbat kombinaci serotoninergních léků, ale nikoliv na úkor ohrožení pacienta. Protože není možné si všechny rizikové lékové kombinace zapamatovat, je možno využívat speciální počítačové programy, které „hlídají“ preskripci (1), a to nejen z hlediska kombinace serotoninergních léků.

Literatura

1. Ables AZ, Naguib R. Prevention, diagnosis and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1139–1142.
2. Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: Opioid association with serotonin syndrome. Implication to the practitioners. *Anaesthesiology* 2011; 115: 1291–1298.
3. Verre M, Bossio F, Mammone A, et al. Serotonin syndrome caused by olanzapine and clomipramine. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 41–45.
4. Attar-Herzberg D, Apel A, Gang N, et al. The serotonin syndrome: Initial misdiagnosis. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 367–370.
5. Kulkarni RR, Kulkarni PR. Linezolid-induced near-fatal serotonin syndrome during escitalopram therapy: Case report and review of literature. *Indian J Psychol Med* 2013; 35: 413–416.
6. Perry NK. Venlafaxin-induced serotonin syndrome with relapse following amitriptyline. *Postgrad Med* 2000; 76: 254–256.
7. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med* 2003; 96: 635–642.
8. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: A review for neurohospitalists. *Neurohospitalist*, 2011; 1: 41–47.
9. Khali S, Kornreich C, Choubani Z, et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. *Encephale* 2008; 34: 618–624.
10. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Medical Journal of Australia* 2007; 187: 361–365.
11. Stockley's Drug Interactions, 10th Edition, Pharmaceutical Press 2013: 13–15.

Článek přijat redakcí: 9. 6. 2014
Článek přijat k publikaci: 15. 8. 2014

MUDr. Michal Prokeš

Infopharm a. s.

Hvoždanská 2 053/3, 148 01 Praha 4

prokes@drugagency.cz