

Praca pogładowa

Review

JAN JARACZ, KAROLINA GATTNER

„Zespół Serotoninowy”*„Serotonin Syndrome”*

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE

Zespół serotoninowy uważany jest za potencjalnie ciężkie powikłanie terapii lekami o działaniu serotonergicznym. Wystąpić może jako działanie niepożądane podczas stosowania terapeutycznych dawek leków, znacznie częściej jednak jest spowodowany albo celowym przedawkowaniem leków, albo na skutek nieprzewidzianych interakcji między nimi. Objawy zespołu obejmują zaburzenia stanu psychicznego, odchylenia neurologiczne oraz zaburzenia ze strony układu autonomicznego. Nasilenie objawów bywa bardzo różne, od postaci łagodnych, do ciężkich, ze skutkiem śmiertelnym włącznie. Zwykle jednak objawy zespołu serotoninowego ustępują po przerwaniu dotychczasowej terapii.

W pracy dokonano także przeglądu opisów przypadków zespołu serotoninowego opublikowanych w ostatnich 10 lat i omówiono potencjalne mechanizmy patogenetyczne.

SUMMARY

Serotonin syndrome is considered as a potentially fatal complication of serotonergic drug therapy. Sometimes it can be adverse drug reaction that results from therapeutic drug use, but more often it is caused by intentional self-poisoning, or inadvertent interactions between drugs. The symptoms usually involve altered mental status, neuromuscular abnormalities, and autonomic dysfunction. Clinical manifestation of the serotonin syndrome may range from barely perceptible to lethal but in most cases there is a good prognosis when medication is discontinued.

A review of case reports of serotonin syndrome published during last decade was presented and possible pathomechanisms were discussed.

Słowa kluczowe: serotonina, zespół serotoninowy, SSRI**Key words:** serotonin, serotonin syndrome, SSRI

1. WSTĘP

Zespół serotoninowy jest rzadkim, ale potencjalnie groźnym powikłaniem spowodowanym stosowaniem leków o działaniu serotonergicznym. Pierwsze opisy objawów odpowiadających zespołowi serotoninowemu opublikowano w latach 50. Dotyczyły one chorych leczonych iproniazydem (nieselektywny, nieodwracalny inhibitor MAO), petydyną oraz osób, którym podawano L-tryptofan, aminokwas będący prekursorem serotoniny (24, 27, 28).

Rozwój farmakoterapii depresji wiązał się z wprowadzaniem kolejnych generacji leków, których mechanizm działania polegał między innymi na hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne-TLPD, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny-SSRI, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny-SNRI). Od końca lat 80. obserwuje się wzrost sprzedaży leków przeciwdepresyjnych, głównie z grupy SSRI oraz SNRI, co wiązać się może z częstszym występowaniem zespołu serotoninowego (6).

2. OBJAWY ZESPOŁU SEROTONINOWEGO

Kryteria diagnostyczne zespołu serotoninowego zostały opublikowane po raz pierwszy przez Sternbacha (1991) (29). Wyodrębnił on 10 najczęściej występujących objawów, spośród których do rozpoznania upoważnia stwierdzenie, co najmniej trzech z poniżej wymienionych:

- zmiany stanu psychicznego (zaburzenia świadomości, hipomania),
- pobudzenie psychoruchowe,
- mioklonie,
- wygórowanie odruchów,
- zlewne poty,
- dreszcze,
- drżenie mięśniowe,
- biegunka,
- zaburzenia koordynacji ruchów,
- podwyższona temperatura ciała.

Dodatkowe, często występujące objawy zespołu serotoninowego, których obecność nie jest konieczna do postawienia rozpoznania to: szczękościsk, parestezje, fasykulacje.

W 2000 roku Radomski na podstawie analizy nowszych opisów kazuistycznych zespołu serotoninowego dokonał rewizji powyższych kryteriów (26). Kryteria diagnostyczne zespołu serotoninowego zaproponowane przez Radomskiego przedstawia tabela 1.

Coraz częściej prezentowany jest pogląd, aby zespół serotoninowy traktować jako kontinuum w zależności od nasilenia i jakości objawów. W przypadku łagodnego nasilenia charakterystyczne jest występowanie potliwości, wzmożonej perystaltyki jelit, tachykardii, dreszczy, poszerzenia źrenic oraz okresowe drżenie, dystonie, mioklonie i wygórowanie odruchów ścięgniastych, zwłaszcza w kończynach dolnych. Może wystąpić wzmożone napięcie mięśniowe. Zespół serotoninowy o umiarkowanym nasileniu charakteryzuje się większym nasileniem powyższych objawów oraz podwyższoną ciepłotą ciała (do 400), pobudzeniem oraz przyspieszeniem toku myślenia. W ciężkich postaciach obraz kliniczny podobny jest do majaczenia z towarzyszącym wzrostem ciśnienia tętniczego, wysoką temperaturą ciała (410) oraz zwiększeniem napięcia mięśni (2).

Badania laboratoryjne są mało przydatne do postawienia rozpoznania. Jedynie w ciężkiej postaci stwierdza się kwasicę metaboliczną, zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz podwyższony poziom kreatyniny, rabdomiolię, hemoglobinurię.

3. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Rzeczywiste rozpowszechnienie zespołu serotoninowego jest trudne do oceny z uwagi na brak jednolitych systemów raportowania działań niepo-

Tabela 1. Kryteria zespołu serotoninowego według Radomskiego

1. Na podstawie wywiadu ustalono, że pacjent przyjmuje leki o działaniu serotonergicznym. Ponadto rozpoznanie można postawić w oparciu o obecność 4 głównych objawów lub 3 głównych i dwóch drugorzędnych z podanej niżej listy:		
Zmiany stanu psychicznego	Główne objawy: – splątanie, – podwyższony nastrój, – śpiączka lub stan przedśpiączkowy	Objawy drugorzędne: – pobudzenie, – nerwowość, – bezsenność
Zaburzenia wegetatywne	Główne objawy: – gorączka, – wzmożona potliwość	Objawy drugorzędne: – tachykardia, – przyspieszony oddech, – bezdech, – biegunka, – niskie lub wysokie ciśnienie krwi
Zaburzenia neurologiczne	Główne objawy: – mioklonie, – drżenie, – sztywność mięśniowa, – wzmożenie odruchów ścięgniastych	Objawy drugorzędne: – rozszerzenie źrenic, – akatyzyja, – zaburzenia koordynacji ruchów
2. Objawy te nie wynikają z podstawowej choroby psychicznej i nie powstały w związku z jej nasileniem oraz nie występowały przed podaniem leku o działaniu serotonergicznym.		
3. Wykluczono infekcje, zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne jako przyczynę powstałych zaburzeń.		
4. Przed pojawieniem się objawów pacjent nie był leczony neuroleptykiem, a jeżeli był to w stałych nie wzrastających dawkach.		

żądanych. Przypuszczać można, że nie wszystkie przypadki, szczególnie o łagodniejszym nasileniu, są właściwie rozpoznawane. W jednym z badań, u chorych leczonych ambulatoryjnie nefazodonom częstość występowania zespołu serotoninowego określono jako 4 przypadki na 1000 leczonych/miesiąc (20). Natomiast w grupie 200 chorych leczonych fluwoksamina, przejściowe objawy zespołu serotoninowego wystąpiły u 3 osób (8). Wyższe wskaźniki stwierdzono natomiast w grupie 66 chorych leczonych klomipraminą. Częstość występowania zespołu serotoninowego przy zastosowaniu kryteriów diagnostycznych wg Sternbacha oceniona została na 12,1% (18). Wykazano także, że powikłanie to występuje u 16-18% osób, które nadużyły leków z grupy SSRI (14).

Na podstawie badania przeprowadzonego w 2002 r. przez Amerykańskie Towarzystwo Kontroli Zatrucí wyodrębniono 26 733 pacjentów, którym przepisywane były leki z grupy SSRI. U 7 349 z nich zanotowano poważne objawy intoksykacji, z których 93 ze skutkiem śmiertelnym (7).

4. PATOGENEZA

Patogeneza zespołu serotoninowego nie została dokładnie wyjaśniona wiadomo jednak, że pierwotnym czynnikiem jest nadmierna stymulacja układu serotoninergicznego.

a) Układ serotoninergiczny

Neurony serotoninergiczne wywodzą się z jądra szwu, skąd tworzą projekcje wstępujące do kory mózgowej, hipokampa, ciała migdałowatego, jąder podstawy i podwzgórza oraz projekcje zstępujące do rdzenia przedłużonego.

Serotonina syntetyzowana jest z tryptofanu, na drodze hydroksylacji i dekarboksylacji enzymatycznej w zakończeniach neuronów. Następnie magazynowana w pęcherzykach, skąd pod wpływem depolaryzacji neuronu zostaje uwolniona do przestrzeni synaptycznej, gdzie wywiera efekt łącząc się ze swoistymi receptorami pre i postsynaptycznymi. Zidentyfikowano siedem klas receptorów serotoninowych, które różnią się lokalizacją oraz funkcją. Większość z nich to receptory postsynaptyczne. Uwalnianie serotoniny do przestrzeni synaptycznej znajduje się pod kontrolą receptorów presynaptycznych: autoreceptora 5HT1B/1D zlokalizowanego w zakończeniach neuronów oraz autoreceptora somatodendrytycznego 5HT1A. Ze szczeliny synaptycznej, na drodze aktywnego transportu zwrotnego

serotonina powtórnie trafia do neuronu presynaptycznego, gdzie ponownie ulega magazynowaniu w pęcherzykach lub może zostać zmetabolizowana przy udziale monoaminoooksydazy A (MAO-A) do kwasu 5 hydroksyindoloctowego (5-HIAA).

b) Leki o działaniu serotoninergicznym

Warunkiem koniecznym do rozpoznania zespołu serotoninowego jest stwierdzenie zależności między wystąpieniem charakterystycznych objawów i stosowaniem jednego lub kilku leków o działaniu serotoninergicznym. Obecnie dostępnych jest wiele leków, które zwiększają przekąźnictwo w układzie serotoninowym. Nadmierna aktywność układu serotoninergicznego może zostać wywołana w wyniku:

- Zwiększenia podaży prekursora serotoniny – tryptofanu (najwcześniejsze opisy zespołu serotoninowego dotyczą przypadków łączenia tryptofanu z inhibitorami MAO);
- Zwiększenia uwalniania serotoniny do przestrzeni synaptycznej:
 - amfetamina i jej pochodne, MDMA (ecstasy), mirtazapina;
- Zahamowania wychwytu zwrotnego serotoniny:
 - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI),
 - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,
 - inne leki przeciwdepresyjne: wenlafaksyna, trazodon, nefazodon,
 - opiaty (włączając meperydynę, dekstrometorfan, tramadol);
- Zahamowania metabolizmu serotoniny:
 - Leki przeciwdepresyjne:
 - nieselektywne IMAO oraz selektywne IMAO-A (moklobemid) i MAO-B (selegilina),
 - Antybiotyki:
 - linezolid (nieselektywne inhibitor monoaminoooksydazy);
- Stymulacji receptorów serotoninowych:
 - 5HT1A: buspiron, agonista autoreceptora somatodendrytycznego,
 - 5HT1D: sumatryptan i inne leki przeciw migrenowe, agoniści receptora
 - 5HT2C: nefazodon i trazodon, których metabolit (m-chlorofenyloperazyna) jest agonistą receptora.

c) Najczęstsze przyczyny zespołu serotoninowego w świetle opisów kazuistycznych

Według przeprowadzonej w 1991 roku metaanalizy opisów kazuistycznych zespołu serotoninowego najczęstsze opisy wystąpienia tego powikłania dotyczą łącznego stosowania L-tryptofanu i MAOI

oraz MAOI i fluoksetyny (29). W ciągu ostatnich 15 lat wprowadzono nowe leki przeciwdepresyjne o działaniu serotonergicznym. W niektórych sytuacjach klinicznych konieczne jest stosowanie dwóch lub więcej leków, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych, w tym wystąpienie zespołu serotoninowego.

Z opisów kazuistycznych wynika, że ZS wystąpić może w następujących sytuacjach klinicznych:

I. Zastosowanie leku serotonergicznego w monoterapii, często po zwiększeniu dawki;

II. Zastosowanie dwóch (lub więcej) leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotonergicznym;

III. Stosowanie leku przeciwdepresyjnego hamującego wychwyt zwrotny serotoniny łącznie z innymi lekami wpływającymi na układ serotonergiczny:

- przeciwbólowymi (tramadol, opiaty),
- przeciwmigrenowymi (sumatriptan),
- antybiotykami (linezolid),
- atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi,
- buspironem,
- lekami normotymicznymi (lit, karbamazepina);

IV. Zmianą jednego leku serotonergicznego na inny;

V. Zatruciem lekiem o działaniu serotonergicznym;

VI. Po zastosowaniu terapeutycznych dawek leków przeciwbólowych, przeciwpsychotycznych łącznie z preparatami dziurawca.

Zespół serotoninowy wystąpić może w przebiegu monoterapii lekiem przeciwdepresyjnym o działaniu serotonergicznym. Prawdopodobnie jedną z przyczyn nadwrażliwości na lek jest niedostateczny metabolizm leku w wątrobie. Aktywność enzymów cytochromu P450 w populacji jest genetycznie zróżnicowana. Ocenia się, że u 7% przedstawicieli rasy kaukaskiej, aktywność CYP2D6 jest zmniejszona z powodu mutacji genu. Substratami tego enzymu są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, klomipramina, imipramina) oraz SSRI (fluoksetyna, paroksetyna).

Liczne opisy kazuistyczne wskazują na możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego w wyniku interakcji dwóch leków przeciwdepresyjnych. Postępowanie takie jest niekiedy zalecane w leczeniu depresji lekoopornych. Najczęstszą przyczyną ZS jest prawdopodobnie łączne stosowanie nieselektywnych i selektywnych inhibitorów monoaminoooksydazy A- moklobemidu i B- selegiliny

z lekami z grupy SSRI. Zahamowanie metabolizmu serotoniny oraz wychwytu zwrotnego powoduje nadmierną stymulację układu serotonergicznego. Opublikowano także opisy przypadków ZS po łącznym zastosowaniu trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego i SSRI. Przyczyną wystąpienia zespołu serotoninowego są w tym przypadku interakcje farmakodynamiczne, a także farmakokinetyczne spowodowane hamowaniem przez fluoksetynę, fluoksetynę, oraz paroksetynę enzymów cytochromu P450 CYP2D6, przy udziale których metabolizowane są trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, a także inne leki przeciwdepresyjne o działaniu serotonergicznym, takie jak trazodon i nefazodon. Skutkiem tego mogą być interakcje farmakodynamiczne w postaci potencjalizacji efektu serotonergicznego (30, 15).

Buspiron jest lekiem o działaniu przeciwlękowym. Wywiera agonistyczny wpływ na receptory 5HT_{1A}. Łączne stosowanie buspironu z lekami z grupy SSRI może nasilać ich działanie, co stało się przesłanką do wykorzystania tego efektu w leczeniu depresji lekoopornej i w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych. Postępowanie takie może jednak spowodować wystąpienie zespołu serotoninowego.

Potencjalizacja litem jest jedną z lepiej udokumentowanych, stosunkowo często stosowanych metod postępowania w depresji lekoopornej, szczególnie w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Opisano wystąpienie zespołu serotoninowego w trakcie łącznego stosowania litu i leków przeciwdepresyjnych, którego przyczyną są prawdopodobnie interakcje farmakodynamiczne.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne takie jak risperidon i olanzapina działają antagonistycznie na receptory 5 HT₂ i 5 HT₃. Z tego powodu, podczas ich łącznego stosowania z lekami z grupy SSRI, wenlafaksyną czy mirtazapiną zwiększeniu ulega wiązanie serotoniny z receptorem 5 HT_{1A}. Nadmierna stymulacja tych receptorów jest prawdopodobnie przyczyną wywołującą zespół serotoninowy.

d) Inne czynniki predysponujące do wystąpienia zespołu serotoninowego

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego zalicza się niektóre choroby somatyczne. Szczególnie dotyczy to schorzeń układu krążenia takich jak: nadciśnienie, miażdżycza naczyń, hipercholesterolemia, w przebiegu których dochodzi do uszkodzenia śródbłonna naczyń. Czynnikiem predysponującym są także

choroby wątroby powodujące zwolnienie metabolizmu leków. Częściej zespół serotoninowy obserwowano także u osób starszych oraz u chorych w ciężkim stanie somatycznym.

Do wystąpienia zespołu serotoninowego predysponowane są także osoby, u których obniżona jest aktywność MAO (32).

4. PRZEBIEG ZESPOŁU SEROTONINOWEGO

Początek zespołu serotoninowego jest zwykle nagły. W 60% przypadków w 6 godzin od rozpoczęcia leczenia. Analiza przebiegu 39 przypadków wykazała, że w 74% powikłanie to pojawiło się w okresie 24 godzin od rozpoczęcia podawania leku, zwiększenia dawki lub nadużycia. W łagodniejszych postaciach objawy ustępują w ciągu 24 godzin od zaprzestania podawania leku serotoninergicznego (21). Długość trwania zaburzeń zależy od okresu półtrwania leku oraz obecności aktywnych metabolitów. W przypadkach o umiarkowanym i ciężkim nasileniu objawów konieczna jest hospitalizacja i wdrożenie odpowiedniego leczenia.

W przebiegu zespołu serotoninowego mogą wystąpić śmiertelne dla chorego powikłania takie jak: rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), leukopenia, trombocytopenia, drgawki toniczno-kloniczne, niewydolność wielonarządowa, rabdomioliiza z następową hiperkalcemią, niewydolność nerek z kwasicą oraz niewydolność oddechowa spowodowana zarówno wzmożonym napięciem mięśni oddechowych jak i aspiracją treści pokarmowej. Nie są znane dokładne wskaźniki śmiertelności u chorych, u których rozpoznano zespół serotoninowy. Wczesne rozpoznanie i przerwanie stosowania leku istotnie zmniejsza ryzyko poważnych powikłań.

5. DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W procesie diagnostycznym istotne jest zebranie informacji na temat leków pobieranych przez pacjenta przed wystąpieniem zaburzenia. Rozpoznanie potwierdzają dane wskazujące na zażywanie w ciągu ostatnich dni leków serotoninergicznym w większych niż do tej pory dawkach lub dołączenie do terapii jednym z takich leków innego, także

Tabela 2. Różnicowanie zespołu serotoninowego i złośliwego zespołu neuroleptycznego*

Zespół serotoninowy	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Początek zwykle w 24 godziny po zażyciu leków	Początek w ok. 7 dni po wprowadzeniu neuroleptyku
Obraz kliniczny: – pobudzenie – mowa inkoherentna – mioklonie – drżenia mięśniowe – nudności – biegunka – wymioty	Obraz kliniczny: – mutyzm – sztywność mięśniowa – zneruchomienie – zaparcia – ślinotok – nietrzymanie moczu – niedrożność jelit
Ciśnienie krwi zwykle wysokie, w ciężkim przebiegu może nastąpić spadek ciśnienia	Ciśnienie niestabilne

*Wg: Bernard i wsp 2003, Garside i wsp. 2003

Tabela 3. Porównanie objawów klinicznych zespołu serotoninowego, neuroleptycznego zespołu złośliwego, zespołu antycholinergicznego, hipertermii złośliwej oraz zespołu tyraminowego

	ciepłota	zab. hemo-dynamiczne	tt	skóra	śluzówki	napięcie mięśni	odruchy	zmiany w zachowaniu	zab. świadomości
ZS	↑↑	↑	↑	–	ślinotok	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
ZAC	↑	↑→	↑	↑↑	suche	–	–	↑↑↑	↑↑↑
ZZN	↑↑	↑	↑↑	blada	ślinotok	↑↑↑	↓↓↓	↑↑	↑↑↑
ZH	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	–	↑↑	↓↓	(↑)	(↑)↑↑↑
ZT	↑	↑↑↑	↑↑	(↑)	–	↑	↑	↑↑	↑↑↑

ZS – zespół serotoninowy, ZAC – zespół antycholinergiczny, ZZN – neuroleptyczny zespół złośliwy, ZH – hipertermia złośliwa, ZT – zespół tyraminowy

wpływającego na układ serotoninowy. Z uwagi na podobieństwa obrazu klinicznego w różnicowaniu zespołu serotoninowego należy uwzględnić złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół antycholinergiczny, złośliwą hipertermię, majaczenie alkoholowe, infekcje (np. wirusem opryszczki), zaburzenia endokrynologiczne, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia metaboliczne (31).

W różnicowaniu należy zwrócić szczególną uwagę na złośliwy zespół neuroleptyczny, ponieważ takie objawy jak: zaburzenia świadomości, hipertermia, niektóre objawy wegetatywne (szerokie źrenice, tachykardia, zlewne poty, zmiany ciśnienia krwi), sztywność mięśni, wzrost aktywności kinazy kreatyninowej, rhabdomyoliza mogą wystąpić w obu zespołach. W przeciwieństwie do zespołu serotoninowego w złośliwym zespole neuroleptycznym objawy rozwijają się wolniej, najwcześniej 1-3 dni po podaniu leku, zwykle po ok. 7 dniach.

Rozróżnienie obu zespołów nie jest trudne dla klinicysty, jeżeli wystąpią one w ich typowych postaciach. W przebiegu zespołu serotoninowego zwykle obserwuje się pobudzenie, wielomówność, inkoherencję, mioklonie, podczas gdy neuroleptyczny zespół złośliwy charakteryzują trudności z poruszaniem się, znieruchomienie, mutyzm.

6. LECZENIE

Postępowanie w zespole serotoninowym należy rozpocząć się od wyeliminowania wszystkich leków o działaniu serotonergicznym oraz wprowadzenia terapii objawowej.

Ocenia się, że odstawienie leków o działaniu serotonergicznym powoduje u 70% pacjentów ustąpienie objawów w ciągu 24 godzin. Natomiast 40% chorych wymaga kilkudniowej hospitalizacji, z czego w 25% przypadków stan jest na tyle poważny, że konieczna jest intubacja (10). W ramach postępowania ogólnego zaleca się podawanie płynów w celu utrzymania diurezy w granicach 50-100 ml/godzinę, co ma zapobiegać mioglobulinurii (1).

Jako leki pierwszego rzutu rekomenduje się benzodiazepiny, które obniżają napięcie mięśniowe i zmniejszają ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej i rhabdomyolizy, są także przydatne w przypadku wystąpienia pobudzenia.

Leczenie cięższych przypadków przebiegających z hipertermią powinno zawsze odbywać się na oddziale intensywnej terapii, ponieważ konieczna jest intubacja i wspomaganie oddechu przy użyciu

respiratora. W leczeniu hipertermii w zespole serotoninowym zasadniczą rolę odgrywają leki o działaniu sedatywnym i środki zwiotczające. We wszystkich przypadkach kiedy gorączka przekracza 41°C zalecane jest aktywne chłodzenie okładami z lodu na przebiegu tętnic udowych i pachowych. Leki przeciwgorączkowe regulujące temperaturę poprzez wpływ na podwzgórze są tutaj nieskuteczne. W celu zwiotczenia mięśni nie zaleca się stosowania sukcyńlocholiny, ze względu na ryzyko wystąpienia arytmii związanej z hiperkaliemią, do której dochodzi na skutek rhabdomyolizy (25). Część pacjentów wymaga aktywnego leczenia nadciśnienia i tachykardii. Zaleca się podawanie niskich dawek leków hipotensyjnych, o krótkim okresie półtrwania jak nitroprusydek sodu.

Jeżeli wyżej wymienione metody leczenia nie powodują istotnej poprawy klinicznej, lub stan pacjenta pogarsza się można wówczas rozważyć podanie propranololu lub cyproheptadyny.

W literaturze pojawia się ostatnio coraz więcej opisów kazuistycznych potwierdzających skuteczność cyproheptadyny, leku blokującego receptor 5-HT_{2A}, w dawkach 12-32 mg na dobę (1, 12, 17, 19). Leczenie należy rozpoczynać od dawki początkowej 12 mg i w razie potrzeby zwiększać podając kolejne 2 mg, co dwie godziny aż do ustąpienia objawów. Jako dawkę podtrzymującą zaleca się podawanie 8 mg cyproheptadyny co 6 godzin (2).

Propranolol poprzez hamujący wpływ na receptor 5HT_{1A} może łagodzić takie objawy ze strony układu autonomicznego jak tachykardia czy wzrost ciśnienia tętniczego. Wielu autorów przestrzega przed jego zastosowaniem w leczeniu zespołu serotoninowego, mając na względzie stosunkowo długi okres półtrwania i niebezpieczeństwo niekontrolowanego obniżenia ciśnienia (7).

PIMIENICTWO

1. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin Syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003; 168-178.
2. Boyer, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 17, 352(11): 1112-20.
3. Brown TM. Nitroglycerin in the treatment of the serotonin syndrome *Am J Emerg Med* 2004; 22, 6.
4. Brown TM, Skop BP Nitroglycerin in the treatment of the serotonin syndrome (letter), *Ann Pharmacother* 1996; 30, 191.
5. Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome *Ann Pharmacother* 1996; 30: 527-33.
6. DeBattista C, Sofuoglu M, Schatzberg AF. Serotonergic synergism: The risks and benefits of combining the selective serotonin reuptake inhibitors with other serotonergic drugs. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 341-347.

7. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96: 635-42.
8. Ebert D, Albert R, May A, Merz A, Murata H, Stosiek I i wsp. The serotonin syndrome and psychosis-like side-effects of fluvoxamine in clinical use – an estimation of incidence *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7(1): 71-4.
9. Garside S, Rosebush P. Serotonin syndrome :not a benign toxidrome *CMAJ* 2003; 169 (6).
10. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 100-9.
11. Graham PM. Successful treatment of the toxic serotonin syndrome with chlorpromazine. (letter). *Med J Aust* 1997; 166: 166 7.
12. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 615-619.
13. Guze BH, Baxter LR (Jr). Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 163-6.
14. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (3): 277-85.
15. Jermain DM, Hughes PL, Follender AB. Potential fluoxetine-selegiline interaction *Ann Pharmacother* 1992; 26, 1300.
16. Kaneda Y, Ohmori T, Fujii A. The serotonin syndrome: investigation using the Japanese version of the Serotonin Syndrome Scale. *Psychiatry Res* 2001; 105: 135-42.
17. Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Wilson AA, DaSilva JD, Houle S. Cyproheptadine: a potent in vivo serotonin antagonist. *Am J Psychiatry* 1997; 154, 884.
18. Kudo K, Sasaki I, Tsuchiyama K, Akiyoshi J, Nagayama H, Fujii I. Serotonin syndrome during clomipramine monotherapy: comparison of two diagnostic criteria. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997 Feb; 51 (1): 43-6.
19. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the Serotonin Syndrome with Cyproheptadine *New Engl J Med* 1994; 331: 1021-1022.
20. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999 Nov; 49 (448): 871-4.
21. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 201-9.
22. Miller KJ, Hoffman BJ. Adenosine A3 receptors regulate serotonin transport via nitric oxide and cGMP. *J Biol Chem* 1994; 269: 27351-27356.
23. Myers RD: J Serotonin and thermoregulation: old and new views. *Physiol (Paris)*. 1981; 77 (2-3): 505-13.
24. Oates JA, Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology* 1960; 10: 1076-1078.
25. Olsen D, Dart R, Robinett M. Severe serotonin syndrome from escitalopram overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 744-5.
26. Radomski JW, Dursun SM, Revely MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome, an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med. Hypotheses* 2000; 55: 218-24.
27. Smith B, Prockop DJ. Central nervous effects of ingestion of -tryptophan by normal subjects. *N Engl J Med* 1962; 267: 1338-1341.
28. Sporer KA. The serotonin syndrome: implicated drugs, pathophysiology and management. *Drug Saf* 1995; 13: 94-104.
29. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-13.
30. Suchowersky O, deVries JD. Interaction of fluoxetine and selegiline. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 571-2.
31. Wappler F, Fiege M, Schulte am Esch J. Pathophysiological role of the serotonin system in malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 793-7.
32. Van Kempen GM, Notten P, Hengeveld MW. Repeated measures of platelet MAO activity and 5-HT in a group of suicidal women. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 529-30.

Adres korespondencyjny:

Karolina Gattner

ul. Śniegockiego 8

Poznań 60-681

tel.: 603-999-607

email: karolina.gattner@op.pl
