



# Serotoninový syndrom a liečba bolesti

MUDr. Jan Procházka

Centrum léčby chronické bolesti při KAPIM KZ, a. s., Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

Serotoninový syndrom je potenciálně život ohrožující toxidrom spojený se zvýšenou serotonergní aktivitou v periferním i v centrálním nervovém systému. Je charakterizován celým spektrem klinických projevů zahrnujícím změny mentálního stavu, vegetativní nestability a známky hyperexcitability CNS se svalovými projevy. Může vzniknout obvykle při současném podávání 2 nebo více serotonergních látek, přičemž zvlášť nebezpečné jsou kombinace zahrnující inhibitory monoaminoxidázy (MAO), ale vznik při monoterapii je též možný. Tento přehled popisuje patofyziologii vzniku a klinické projevy tohoto syndromu a rizikové skupiny léků se zvláštním zaměřením na léky používané při léčbě chronické bolesti.

**Klíčová slova:** serotoninový syndrom, serotonergní látky, cytochrom P450, analgetika

## Serotonin syndrome and pain therapy

Serotonin syndrome is a potentially life-threatening drug-induced toxidrome associated with increased serotonergic activity in both the peripheral and central nervous systems. It is characterized by a broad spectrum of clinical findings, which include mental state changes, autonomic instability, and hyperexcitability of CNS with neuromuscular abnormalities. Serotonin syndrome can arise usually by simultaneous administrations of 2 or more serotonergic drugs, the combination including monoamine oxidase inhibitors is especially dangerous, but occurrence in monotherapy is also possible. This review describes pathophysiology and clinical manifestation of this syndrome and the drugs at risk, with a particular focus on drugs used in the treatment of chronic pain.

**Key words:** serotonin syndrome, serotonergic drugs, cytochrome P450, analgesics

## ÚVOD

Serotoninový syndrom je závažnou, potenciálně život ohrožující nežádoucí lékovou reakcí, ke které může dojít při terapii látkami, které ovlivňují serotoninový (5-HT) receptor (Mohr, 2001). Pro pochopení tohoto syndromu jsou stěžejní tyto aspekty: jednak serotoninový syndrom není idiopatickou lékovou reakcí, ale jedná se o predikovatelnou konsekvenci excesivní aktivace serotonergních receptorů v centrálním i periferním nervovém systému, jednak excesivní produkce serotoninu vytváří celé spektrum příznaků a jednak klinická manifestace může být různá od sotva zřetelných odchylek až po letální průběh (Boyer et Shannon, 2005). Jedná se tedy obvykle o léky indukovaný toxidrom (syndrom charakteristický pro expozici určité toxické látky) spojený se zvýšenou koncentrací serotoninu (5-hydroxytryptaminu [5-HT]) na synapsích v CNS bez ohledu na to, jestli šlo o terapeutické užití léku, interakce mezi léky nebo substancemi nebo předávkování, ať již úmyslné, nebo neúmyslné (Baldo et Rose, 2020; Vaněk, 2022).

## PATOFYZIOLOGIE

Serotonin je syntetizován v CNS i extracerebrálně. V CNS se syntetizuje zejména v pontu a v mozkovém kmeni z L-tryptofanu a poté se ukládá v presynaptických neuronech. Extracerebrálně je serotonin syntetizován pouze v enterochromafinních buňkách ve střevě. Serotonin neprochází hematoencefalickou bariérou (HEB), působí v centrálním i v periferním nervovém systému. V CNS mají serotoninové receptory důležité funkce v regulaci nálady, bdělosti, chování, regulaci spánku a termoregulaci. V periferním nervovém systému stimuluje gastrointestinální motilitu, vazokonstrikci, bronchokonstrikci, děložní kontrakce a agregaci trombocytů. Nízká hladina serotoninu v CNS může přispívat ke vzniku deprese, úzkostným poruchám, agresi, poruchám usínání nebo k anorexii (Mohr, 2001; Jones et Story, 2005; Francescangeli et al., 2019; Vaněk, 2022; Baldo, 2018).

Existuje asi 15 subtypů serotoninových receptorů sdružených do 7 „rodin“ (5-TH<sub>1</sub> až 5-TH<sub>7</sub>) nacházejících se v celém těle a účastnících se různých tělesných pochodů uvedených výše. Na rozvoji serotoninového syndromu se nejvíce podílí subtypy 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>1A</sub>, nicméně je nejspíše potřeba součinnosti s dalšími neuromediátory (noradrenalinem, NMDA, GABA, glutátem a dopaminem). Serotonin reguluje celou řadu fyziologických i patofyziologických procesů v celém těle a hraje důležitou roli při imunitních a zánětlivých procesech. Serotoninové receptory (Obr. 1) všech subtypů se totiž nacházejí též na různých imunitních buňkách (monocyty, makrofágy, mikroglie, trombocyty, neutrofil, bazofily, mastocyty, eozinofily, B- i T-lymfocyty, NK buňky, endoteliální buňky i buňky hladké svaloviny cév). V periférii je serotonin důležitý nejen pro správnou imunitní odpověď při infekci a sepsi u kriticky nemocných pacientů, má i svůj význam při různých zánětlivých onemocněních, včetně střevních zánětů, revmatoidní artritidy nebo alergických dispozic dýchacích cest. Hraje velkou roli též při procesech adaptační imunity (Boyer et Shannon, 2005; Kanová et Kohout, 2021).

V patofyziologii vzniku serotoninového syndromu musí být nějakým způsobem alterována serotonergní transmise: buď (I) vlivem vrozených faktorů (např. snížená aktivita MAO), (II) vlivem získaných faktorů (jaterní onemocnění, abúzus alkoholu, plicní onemocnění, kouření, kardiovaskulární choroby) nebo (III) vlivem iatrogenních faktorů (léčba pomocí antidepresiv – inhibitorů MAO, SSRI, SNRI, TCA). U takto predisponovaných jedinců může poté dalším iatrogenním stimulem (podání dalších serotonergních látek) dojít k hyperstimulaci serotoninového systému a rozvoji serotoninového syndromu. Obecným mechanismem vzniku serotoninového syndromu je tedy zvýšená aktivace serotonergních receptorů, k čemuž může dojít různými cestami: 1. zvýšenou syntézou serotoninu z L-tryptofanu, 2. zvýšeným uvolňováním serotoninu, 3. přímým agonismem 5-HT receptoru, 4. inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a 5. sníženým metabolismem serotoninu (Vaněk, 2022;

Tormoehlen et Rusyniak, 2018). Genotyp tzv. pomalých metabolizátorů léků v rámci izoenzymů cytochromu P450, zejména CYP2D6 a CYP2C19, může vést ke kumulaci serotoninergních léčiv, které se tímto způsobem metabolizují, čímž se může navýšit riziko vzniku serotoninového syndromu (Mohr, 2001; Prokeš et Suchopár, 2014) (viz též Tab. 1).

Určitý význam bude mít nejspíš i přímá aktivace receptoru podtypů 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>1A</sub> některými opioidy bez ovlivnění transportu serotoninu na tomto receptoru, kdy u vulnerabilních pacientů podání dalších serotoninergních léků může vyvolat serotoninový syndrom. Funkci serotoninu dále může ovlivňovat též genetický polymorfismus transportního systému a také metabolismus serotoninergních látek prostřednictvím CYP2D6 a CYP2B6, které ovlivňují mj. metabolismus tramadolu nebo metadonu, přičemž rozsah tohoto polymorfismu může identifikovat pacienty náchylnější ke vzniku serotoninového syndromu (Francescangeli et al., 2019; Baldo et Rose, 2020).

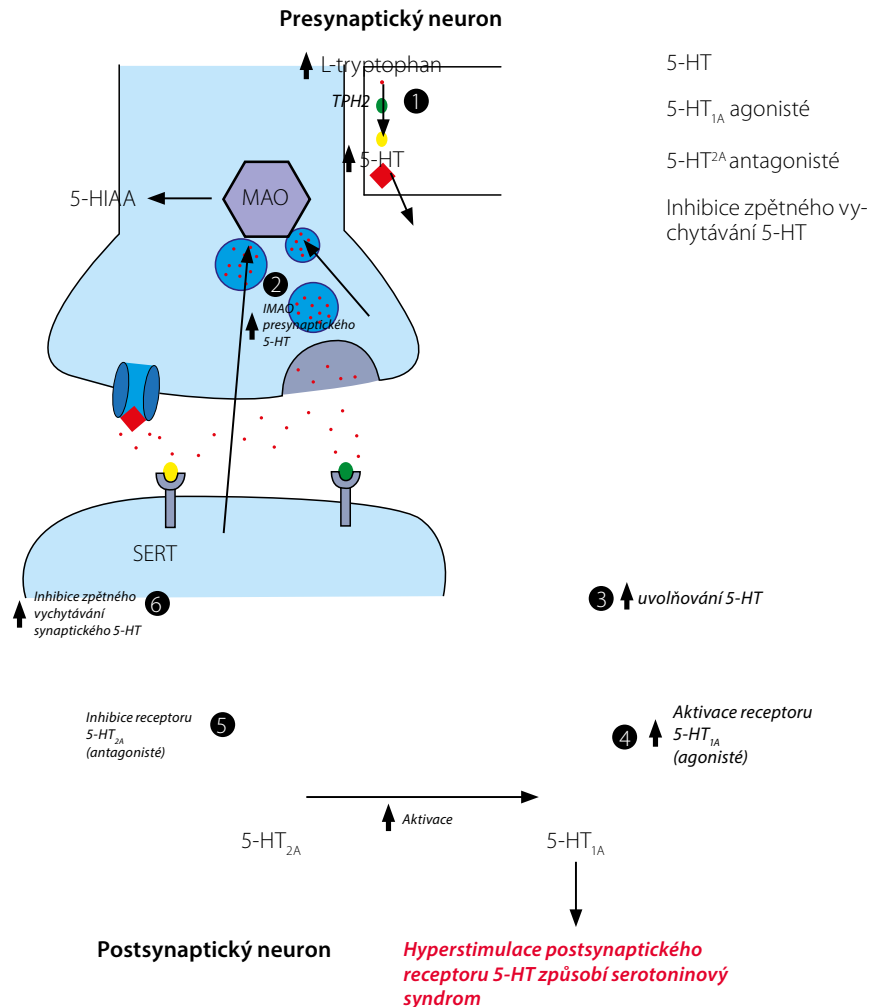
Serotoninový syndrom se typicky projevuje v případech, že pacient má nově nasazený serotoninergní lék nebo je tento lék přidán ke stávající medikaci, případně pokud je dávka serotoninergního léku navýšena (Prakash et al., 2021). Podávání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) přináší mnohonásobně vyšší riziko vzniku serotoninového syndromu (viz Tab. 2 a 3).

## DIAGNOSTIKA

Při diagnostice se v současné době vychází z Hunterových kritérií (Dunkley et al., 2003; Koury et al., 2015; Baldo et Rose, 2020), alternativně se používala kritéria Sternbachova nebo Radomského (Francescangeli et al., 2019; Spadaro et al., 2022), jejich srovnání viz tabulka 4.

Serotoninový syndrom je nejčastěji popisován jako triáda změn mentálního stavu, autonomní hyperaktivity a neuromuskulárních abnormalit, nicméně ne všechny tyto příznaky musí být konzistentně přítomné u všech pacientů s tímto syndromem. Příznaky nadměrné koncentrace serotoninu se mohou pohybovat od tremoru s průjemem v lehkých případech až po případy s deliriem, nervosvalovou rigiditou a hypertermií v život ohrožujících případech. U pacientů s těžkým průběhem onemocnění může

**Obr. 1.** Serotoninový receptor a mechanismus vzniku serotoninového syndromu (podle Scotton et al., 2019)



(1) zvýšení hladiny L-tryptofanu; (2) zvýšená presynaptická koncentrace 5-HT inhibicí metabolismu serotoninu působením IMAO; (3) zvýšené uvolňování 5-HT z presynaptického neuronu; (4) přímá nebo nepřímá aktivace postsynaptického receptoru 5-HT<sub>1A</sub> nebo 5-HT<sub>2A</sub>; (5) přímá nebo nepřímá antagonizace postsynaptického receptoru 5-HT<sub>2A</sub> zvyšuje stimulaci receptoru 5-HT<sub>1A</sub> serotoninem; (6) inhibice zpětného vychytávání 5-HT do presynaptického neuronu IMAO – inhibitory monoaminoxidázy; 5-HT – 5-hydroxy-tryptamin (serotonin); SERT – transportní protein zpětného vychytávání serotoninu; 5-HIAA – kyselina 5-hydroxyindolactová (metabolit serotoninu)

dojít k řadě komplikací, včetně DIC, rhabdomyolýze, metabolické acidóze, renálnímu selhání, myoglobinurii nebo syndromu akutní dechové tísně (Mason et al., 2000). V klinické praxi tak může být problémem situace, že lékař může mírné příznaky snadno přehlédnout a případné zvýšení dávky léku se serotoninergním účinkem pak může vyvolat dramatické zhoršení klinického stavu (Boyer et Shannon, 2005).

## EPIDEMIOLOGIE

Serotoninový syndrom se podle retrospektivní analýzy dat z let 2009 až 2013 vyskytoval přibližně u 0,23 % pacientů užívajících serotoninergní medikaci (Francescangeli et al., 2019), podle jiných dat 0,07 až 0,19 % (Vaněk, 2022). Odhadovaná incidence je 0,6 až 2,3 případů na 10 000 osob/rok. Odhaduje se, že na každých 7 300 diagnostikovaných případů za rok přibližně 100 pacientů zemře (tj. cca 1,4 %) (Spadaro et al., 2022). Dá se předpokládat, že se stoupajícím užíváním serotoninergních antidepresiv i dalších serotoninergních léků bude stoupat i incidence serotoninového syndromu (Jones et Story, 2005). V České republice došlo v letech 2000 až 2013 k pětinasobnému navýšení preskripce antidepresiv (Vaněk, 2022). Podle dat z roku 2017 v České republice užívalo antidepresiva 6,1 % populace a předpokládaný počet případů serotoninového syndromu mohl být v rozmezí 49 až 126 případů na 1 000 pacientů vystavených serotoninergním látkám (Werneke et al., 2020), což vede k domněnce, že tento nežádoucí účinek bude poddiagnostikován.



**Tab. 1.** Léky spojené s rozvojem serotoninového syndromu (podle Francescangeli et al., 2019), viz též schéma na obrázku 1

<b>Syntéza a uvoľňovanie serotoninu</b>			
Zvýšená syntéza serotoninu	<b>Potravinové doplnky:</b> L-tryptofan		
Zvýšené uvoľňovanie serotoninu	<b>Psychostimulancia:</b> amfetaminy, MDMA, fentermin, metylfenidát <b>Antidepressiva:</b> mirtazapin <b>Opioidy:</b> petidin, tramadol, oxykodon aj. <b>Antitusika:</b> dextrometorfan		
<b>Metabolismus</b>			
Inhibice zpětného vychytávání serotoninu	<b>Psychostimulancia:</b> amfetaminy, MDMA, kokain <b>Antidepressiva:</b> trazodon, SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin aj.), SNRI (venlafaxin, duloxetin), TCA (amitriptylin, clomipramin, imipramin, nortriptylin aj.) <b>Opioidy:</b> petidin, tramadol, oxykodon aj. <b>Antitusika:</b> dextrometorfan <b>Potravinové doplnky:</b> třezalka tečkovaná		
Inhibice metabolismu serotoninu	<b>Anxiolytika:</b> buspiron <b>IMAO:</b> furazolidon, isocarboxazid, linezolid, metylénová modř, fenelzin, selegilin, tranlylcypromin		
Inhibitory mikrosomální oxidázy cytochromu P450 (mohou zvýšit koncentraci serotoninergních látek) Inhibitory: ritonavir, ciprofloxacín	CYP 2D6	CYP 3A4	CYP 2C19
	<b>Inhibitory:</b> fluoxetin, sertralin <b>Substráty:</b> oxykodon, dextrometorfan, tramadol, risperidon	<b>Inhibitory:</b> ritonavir, ciprofloxacín, <b>Substráty:</b> metadon, oxykodon, venlafaxin	<b>Inhibitory:</b> flukonazol <b>Substráty:</b> citalopram
<b>Aktivace 5-HT receptoru</b>			
Aktivace serotoninového receptoru	<b>Halucinogeny:</b> LSD <b>Anxiolytika:</b> buspiron <b>Antidepressiva:</b> trazodon <b>Opioidy:</b> fentanyl, petidin Lithium		

CYP = cytochrom P450; IMAO = inhibitory monoaminoxidázy; SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SNRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; TCA = tricyklická antidepressiva; MDMA = metylendioxy metamfetamin (extáze); LSD = dietylamid kyseliny lysergové

**Tab. 2.** Příklad inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) podle subtypu, selektivity a reverzibility (Werneke et al., 2020)

Substance	Použití	Izoenzym		Selektivita	Reverzibilita
		MAO-A	MAO-B		
Fenelzin	Antidepressivum	Ano	Ano	Ano	Ne
Tranlylcypromin	Antidepressivum	Ano	Ano	Ano	Ne
Isocarboxazid	Antidepressivum	Ano	Ano	Ano	Ne
Moclobemid	Antidepressivum	Ano	Ne	Ano	Ano
Metaxalon	Myorelaxans	Ano	Ne	Ne?*	Ano?*
Linezolid	Antibiotikum	Ano	Ano	Ne	Ano
Metylénová modř	Léčba methemoglobinemie	Ano	Ne	Ano	Ano
Selegilin	Antiparkinsonikum	Ne	Ano	Ano	Ne
Rasagilin	Antiparkinsonikum	Ne	Ano	Ano	Ne
Safinamid	Antiparkinsonikum	Ne	Ano	Ano	Ano

\*Z literatury není zcela zřejmé

## KLINICKÉ PROJEVY

Serotoninový syndrom může zahrnovat celé spektrum klinických projevů, obecně jsou zde zastoupeny příznaky obvyklé triády: 1. změny mentálního stavu (anxieta, zmatenost, agitovanost, halucinace, koma), 2. známky hyperexcitability CNS (poruchy hybnosti, např. myoklonus, tremor, akatizie (pocit vnitřního neklidu), případně hyperreflexie, klonus, spasticita nebo rigidita, křeče) a 3. známky vegetativní nestability (mydriáza, febrilita až hyperpyrexie, tachykardie, hypertenze),

vždy však záleží na tíži onemocnění. Nástup rozvoje serotoninového syndromu může být i hyperakutní, řádově v rámci hodin (Duma et Fung, 2019; Mohr, 2001; Tormoehlen et Rusyniak, 2018).

Mezi příznaky v Hunterových kritériích je uveden klonus, zatímco v kritériích podle Sternbacha a Radomského je uveden myoklonus. Tyto termíny se často zaměňují a používají nesprávně. Společnou vlastností je, že se jedná o vyjádření neuronální hyperexcitability. Jako myoklonus se označují krátké náhlé kontrakce svalových agonistů i antagonistů, které mohou mít původ na kterékoli úrovni CNS. Termínem klonus se označují rytmické svalové kontrakce jakožto přehnaný protahovací reflex. Příčina není známá, může být pravděpodobně spojena s lézí horního motoneuronu a hyperreflexií. Prakticky se klonus i myoklonus označují jako záškuby (Werneke et al., 2020).

Při lehkém průběhu je možné registrovat zcela nespecifické projevy, jako např. tachykardie, případně lehká excitace a hyperreflexie, při těžším průběhu vzestup tělesné teploty, průjem, myoklonus, mydriáza, hypertenze, až po hyperpyrexii, koma a smrt v nejtěžších případech (Boyer et Shannon, 2005; Francescangeli et al., 2019; Tormoehlen et Rusyniak, 2018) (Obr. 2). Nicméně u pacientů se serotoninovým syndromem se nemusí vyskytovat všechny příznaky. Tabulka 5 uvádí frekvenci výskytu jednotlivých klinických známek.

## DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Tento klinicky závažný, byť vzácný syndrom, je nezbytné diferenciativně diagnosticky odlišit od podobných stavů: maligního neuroleptického syndromu a maligní hypertermie. Rozlišení některých toxidromů (syndrom vyvolaný působením toxické látky) je přehledně srovnáno v tabulce 6. Nejde ale pouze o rozlišení těchto syndromů. V úvahu je nutno vzít i další stavy: epilepsii, anticholinergní syndrom, syndrom z odněti serotoninergních látek, alkoholu nebo benzodiazepinů, intoxikaci sympatomimetiky, meningitidu, encefalitidu, úpal/úžeh, delirium tremens, tyreotoxickou krizi, metabolický rozvrat, organické poškození mozku a centrální hypertermii. Při klinickém vyšetření se klade důraz na přesnou anamnézu včetně

ně farmakoterapie s důrazem na dávkovací schémata serotoninergních látek, eventuálně zahájení léčby novými léky. Některé komorbidity mohou při diagnostice dost napomoci, např. deprese a chronická bolest (Gayle et al., 2014; Kanova et Kohout, 2021; Vaněk, 2022; Prokeš et Suchopár, 2014; Francescangeli et al., 2019; Jones et Story, 2005; Vojtíšek et Nalos, 2011; Foong et al., 2018).

### TERAPIE SEROTONINOVÉHO SYNDROMU

Vzhledem ke krátkému poločasů serotoninu obvykle serotoninový syndrom ustoupí během 24 hodin po přerušení serotoninergní medikace, riziko nicméně bývá větší u látek s dlouhým poločasem nebo s aktivními metabolity (např. fluoxetin) (Vaněk, 2022).

Základním terapeutickým opatřením musí být vždy vysazení serotoninergní látky. Dále se pokračuje symptomaticky, intenzita terapie závisí na tíži onemocnění. U případů s lehčím průběhem stačí intravenózní aplikace tekutin a benzodiazepinů. U středně těžkých průběhů je třeba agresivně korigovat kardiopirační abnormality. Při hyperpyrexii a svalové rigiditě se již jedná o těžký průběh onemocnění a je indikovaná svalová relaxace s intubací a umělou plicní ventilací a arteficiálním ochlazováním. Pro sladění pacienta není vhodné používat fentanyl pro jeho serotoninergní účinek. Pro kontrolu agitovanosti jsou indikovány benzodiazepiny. Přínosem mohou být antagonisté 5-HT jako specifická antidota, např. cyproheptadin, což je antihistaminikum užívané též pro stimulaci chuti k jídlu, které působí jako neselektivní antagonist 5-HT receptoru. V ČR je registrován a je dostupný pod obchodním názvem Peritol 4 mg od výrobce Egis Pharmaceutical PLC, Maďarsko (SPC), jeho off-label indikací je i léčba serotoninového syndromu, pro antagonizaci serotoninového syndromu se užívají dávky 12 až 32 mg za 24 hodin. Antipyretika jako paracetamol nejsou obvykle účinná pro snížení teploty, k poklesu více přispějí benzodiazepiny snížením svalové aktivity. Betablokátory, např. metoprolol nebo labetalol, a blokátory kalciového kanálu jako nifedipin mají minimální účinek pro řešení hypertenze u serotoninového syndromu, podle některých kazuistik měl

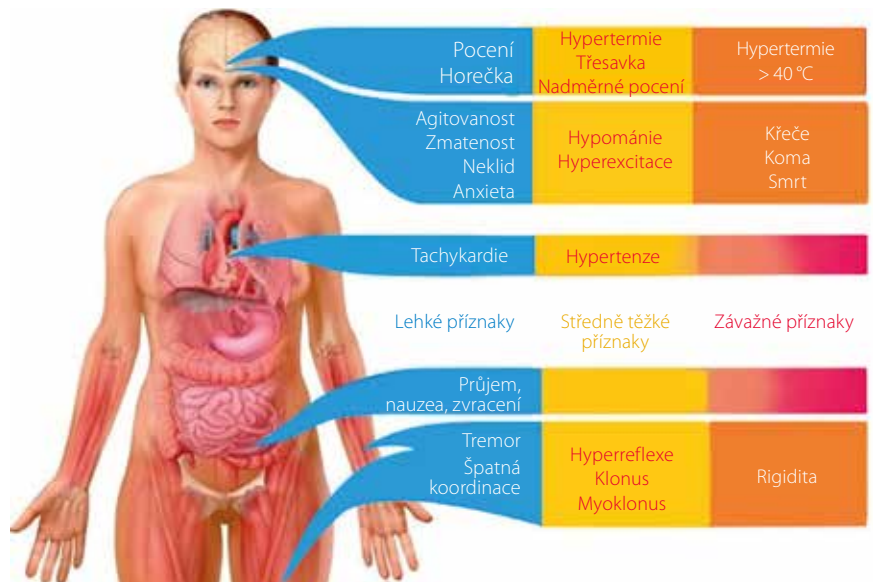
**Tab. 3.** Přehled deseti nejčastějších příčin těžkého serotoninového syndromu a podíl účasti IMAO (Werneke et al., 2020)

Příčina	% všech závažných případů SS	% podílu IMAO na každých 10 případech
	Závažný serotoninový syndrom (n = 173)	
Záměrné předávkování	24,3	26,2
Kombinace antidepresiv a metylénové modři	15,6	100
Kombinace antidepresiv s jinými psychiatrickými nebo somatickými farmaky	15,0	19,2
Kombinace nebo změna antidepresiv, zahájení léčby nebo navýšení dávky	9,8	29,4
Kombinace antidepresiv a opioidů	9,2	6,3
Kombinace antidepresiv s linezolidem	8,7	100
Zneužívání návykových látek	6,9	8,3
Opioidy samotné nebo kombinace opioidů s jinými farmaky	2,9	0
Jiné kombinace farmak s linezolidem nebo metylénovou modří	2,3	100
Přidání antipsychotik s agonistickým účinkem na 5-HT <sub>1A</sub> nebo odnětí antipsychotik s antagonistickým účinkem na 5-HT <sub>2A</sub> nebo změna mezi antipsychotiky s těmito účinky	2,3	25,0

**Tab. 4.** Srovnání diagnostických kritérií pro serotoninový syndrom při podávání serotoninergní medikace (Spadaro et al., 2022)

Sternbach	Radomski	Hunter												
Alespoň 3 příznaky	Alespoň 4 malé příznaky nebo 3 velké příznaky + 2 malé příznaky	Je splněno některé z těchto kritérií												
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmatenost</li> <li>Agitovanost</li> <li>Dyskoordinace</li> <li>Pocení</li> <li>Třesavka</li> <li>Tremor</li> <li>Horečka</li> <li>Hyperreflexie</li> <li>Klonus</li> <li>Průjem</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Velké příznaky</th> <th>Malé příznaky</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mentální</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Koma</li> <li>Porucha vědomí</li> <li>Zvýšená únava</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neklid</li> <li>Nespavost</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Neurologické</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Myoklonus</li> <li>Hyperreflexie</li> <li>Chvění</li> <li>Tremor</li> <li>Rigidita</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dyskoordinace</li> <li>Mydriáza</li> <li>Akatizie</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Vegetativní</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Febrilita</li> <li>Pocení</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Průjem</li> <li>Tachykardie</li> <li>Tachypnoe</li> <li>Hypertenze nebo hypotenze</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>		Velké příznaky	Malé příznaky	Mentální	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koma</li> <li>Porucha vědomí</li> <li>Zvýšená únava</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neklid</li> <li>Nespavost</li> </ul>	Neurologické	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myoklonus</li> <li>Hyperreflexie</li> <li>Chvění</li> <li>Tremor</li> <li>Rigidita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dyskoordinace</li> <li>Mydriáza</li> <li>Akatizie</li> </ul>	Vegetativní	<ul style="list-style-type: none"> <li>Febrilita</li> <li>Pocení</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Průjem</li> <li>Tachykardie</li> <li>Tachypnoe</li> <li>Hypertenze nebo hypotenze</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Spontánní klonus</li> <li>Indukovatelný klonus a agitovanost nebo profuzní pocení</li> <li>Okulární klonus a agitovanost nebo profuzní pocení</li> <li>Tremor a hyperreflexie</li> <li>Hypertonus/rigidita a teplota nad 38 °C a okulární nebo indukovatelný klonus</li> </ol>
	Velké příznaky	Malé příznaky												
Mentální	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koma</li> <li>Porucha vědomí</li> <li>Zvýšená únava</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neklid</li> <li>Nespavost</li> </ul>												
Neurologické	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myoklonus</li> <li>Hyperreflexie</li> <li>Chvění</li> <li>Tremor</li> <li>Rigidita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dyskoordinace</li> <li>Mydriáza</li> <li>Akatizie</li> </ul>												
Vegetativní	<ul style="list-style-type: none"> <li>Febrilita</li> <li>Pocení</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Průjem</li> <li>Tachykardie</li> <li>Tachypnoe</li> <li>Hypertenze nebo hypotenze</li> </ul>												

**Obr. 2.** Spektrum klinických příznaků podle závažnosti onemocnění (podle Francescangeli et al., 2019)





**Tab. 5.** Fyzikální nález u serotoninového syndromu (podle Spadaro et al., 2022)

Fyzikální nález při vyšetření	Frekvence výskytu (%)
Tachykardie	35–92
Klonus	60–79
Febrility > 38 °C	64–75
Rigidita	14–45
Křeče	14–36
Koma	25–33
Mydriáza	17–32
Průjem	4–9

efekt diltiazem. Při hypotenzii použít intravenózní tekutiny a případně vazopresorickou podporu (Boyer et Shannon, 2005; Gayle et al., 2014; Tormoehlen et Rusyniak, 2018; Spadaro et al., 2022).

V kazuistice z lůžkového oddělení pracoviště autora byla zmíněna pacientka se serotoninovým syndromem způsobeným kombinací analgetik s tramadolem a dihydrokodeinem s antidepresivy řady

**Tab. 6.** Základní odlišnosti některých toxidromů (UpToDate 2023)

Toxidrom	Stav vědomí	Vitální funkce	Pokožka	Zornice	Další příznaky	Příklady vyvolávajícího agens
<b>Excitační</b>						
Sympatomimetický	Hypervigilita Agitované delirium Halucinace Paranoia	<b>TT:</b> zvýšená <b>TF:</b> zvýšená <b>DF:</b> zvýšená <b>TK:</b> zvýšený	Vlhká	Dilatované	Křeče	Amfetamin Kokain Efedrin Pseudoefedrin
Anticholinergní	Hypervigilita Agitované delirium Halucinace Mumlavá řeč	<b>TT:</b> zvýšená <b>TF:</b> zvýšená/normální <b>DF:</b> zvýšená <b>TK:</b> zvýšený/normální	Suchá a zarudlá	Dilatované	Suché sliznice Snížená peristaltika Močová retence Křeče (vzácně)	Difenhydramin a jiná antihistaminika Atropin a podobné látky TCA Orfenadrin Fenothiaziny
Halucinogenní	Halucinace Percepční zkreslení Depersonalizace Synestezie Agitovanost	<b>TT:</b> zvýšená/normální <b>TF:</b> zvýšená/normální <b>DF:</b> zvýšená/normální <b>TK:</b> zvýšený/normální	Variabilní	Dilatované (obvykle)	Nystagmus (fencyklidin, ketamin) Tachykardie, hypertenze, agitované delirium (fenetylamin)	Fenetylamin a tryptaminy (MDMA, MDEA) Ketamin a metoxetamin LSD a psylocybin Fencyklidin Mezkalin
Serotoninový syndrom	Agitované delirium Zmatenost Při vědomí, ale nereagující	<b>TT:</b> zvýšená <b>TF:</b> zvýšená <b>DF:</b> zvýšená <b>TK:</b> zvýšený	Vlhká, zarudlá, nebo normální	Dilatované	Tremor, hyperreflexie, klonus Bloudivé pohyby bulbů Průjem	IMAO TCA SSRI a SNRI Dextrometorfan Petidin
<b>Inhibiční</b>						
Opioidní	Sedace Koma	<b>TT:</b> snížená/normální <b>TF:</b> snížená/normální <b>DF:</b> snížená/apnoe <b>TK:</b> snížený/normální	Variabilní	Miotické (špendlíkové)	Nekardiogenní plicní edém Stopy vpichů jehel Může vzniknout hypotenze	Opioidy (fentanyl a analogy, heroin, morfin, metadon, oxykodon, hydromorfon) Difenoxylát Loperamid
Sedativní-hypnotický	Sedace Zmatenost Stupor Koma	<b>TT:</b> snížená/normální <b>TF:</b> snížená/normální <b>DF:</b> snížená/apnoe/normální <b>TK:</b> snížený/normální	Variabilní	Variabilní	Nystagmus Dechový útlum až apnoe (barbituráty) Cyklické koma a myoklonická encefalopatie (karisoprodol, meproamat, glutetimid)	Benzodiazepiny Barbituráty Etanol a jiné alkoholy Gabapentin, pregabalin Zolpidem Karisoprodol Glutetimid Meproamat
Cholinergní	Sedace Zmatenost Stupor Koma	<b>TT:</b> normální <b>TF:</b> snížená/zvýšená v časně fázi <b>DF:</b> snížená/zvýšená <b>TK:</b> snížený/normální	Vlhká	Miotické	Záchvaty křečí Salivace Inkontinence moči a stolice Zvracení, průjem, břišní koliky Bronchorea, bronchokonstrikce Myofascikulace Ochablost	Organofosfáty a karbamátové insekticidy Nervové plyny Nikotin Fyzostigmin Rivastigmin Betanechol Pilocarpin Urecholin

TT = tělesná teplota; TF = tepová frekvence; DF = dechová frekvence; TK = krevní tlak; IMAO = inhibitory monoaminoxidázy; SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SNRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; TCA = tricyklická antidepresiva; MDMA = metylendioxy metamfetamin (extáze); MDEA = metylendioxy etylamfetamin; LSD = dietylamin kyseliny lysergové

SSRI, ktorý v liečbe vyžadoval niekoľkadenňú ventiláciu podporu s hlbokou svalovou relaxáciou pro rigiditu (Vojtíšek et Nalos, 2011).

### VÝZNAM PRO ALGEZIOLOGICKOU I NEUROLOGICKOU PRAXI

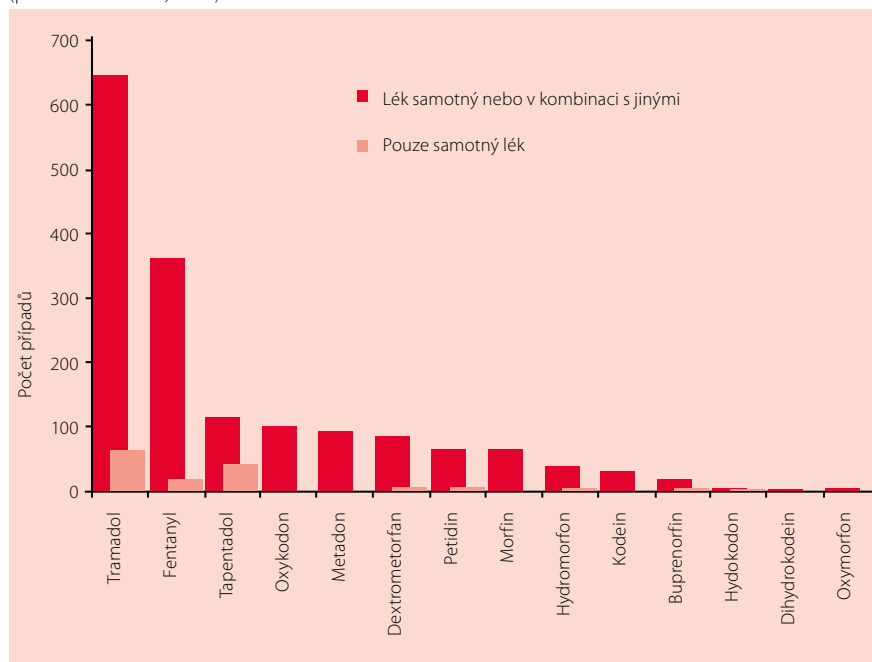
V algeziologickej praxi sa pri liečbe bolesti, zejména bolesti, smíšeného typu se složkou nociceptivní a neuropatickou, ale i u neuroplastické bolesti, jako je fibromyalgie apod., často používá kombinace opioidních analgetik s gabapentinoidy a antidepresivy z řady tricyklických nebo SNRI. Současne mnozí pacienti mají z různých důvodů nasazená další antidepresiva, ať již SSRI, nebo novější typy. Zahájení léčby pomocí antidepresiv již není jen výsadou psychiatrů, ale často je nasazují i lékaři jiných odborností včetně praktických lékařů pro různé psychické poruchy (Praško et Prašková, 2006; Fujáková et Kopeček, 2012; Tašková, 2021; Shelton, 2018). Tím se může pacient vystavovat riziku, že na jedné straně může dojít k rozvoji serotoninového syndromu při kombinaci antidepresiv a analgetik, případně na straně druhé neodborným zásahem do analgetické terapie může dojít ke zhoršení úrovně bolesti.

### JAK Z TOHO VEN?

V tabulce 1 byl uveden přehled léků spojených s rozvojem serotoninového syndromu klasifikovaných podle mechanismu účinku, s většinou se algeziologové i neurologové mohou setkávat. Nejčastěji se však bude jednat o kombinaci různých antidepresiv s opioidními analgetiky.

Opioidy mohou inhibovat zpětné vychytávání serotoninu nebo noradrenalinu. Inhibice transportu noradrenalinu může přispívat k analgetickému efektu, inhibice transportu serotoninu nebo interakce na 5-HT receptoru může způsobit serotoninový syndrom. Nicméně riziko vzniku serotoninového syndromu není u všech opioidů stejné, nejvyšší riziko vzniku serotoninového syndromu může vyplývat z inhibice zpětného vychytávání serotoninu způsobené tramadolem, tapentadolem, metadonem, dextrometorfanem a petidinem, zejména při kombinaci s další serotoninergní medikací. Může se však projevit i efekt nezávislý na transportu serotoninu u jiných opioidů, např. oxycodonu nebo fentanylu, tyto mechanismy ještě

**Obr. 3.** Počty případů serotoninového syndromu podle databáze WHO pro jednotlivé opioidy (podle Rickli et al., 2018)



nejsoú dostatečně prozkoumané (Rickli et al., 2018; Koury et al., 2015; Baldo, 2021; Rastogi et al., 2011; Barann et al., 2015). Na obrázku 3 je znázorněn přehled spontánních případů serotoninového syndromu podle databáze WHO pro jednotlivé opioidy samotné nebo v kombinaci s jinými látkami.

Největší riziko tedy představují tramadol, tapentadol a fentanyl. Data jsou však limitována malým počtem studií, všechna review vycházejí pouze z kauzistik nebo jejich sérií.

Tramadol má unikátní duální analgetický účinek, působí jako agonista opioidních receptorů v mozku a zároveň jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Tramadol existuje ve formě 4 stereoizomerů, vyráběný produkt je racemickou směsí 2 enantiomerů s analgetickou potencí, ale s odlišnými mechanismy účinku: (1R,2R) neboli (+)-enantiomeru a (1S,2S) nebo (-)-enantiomeru. (+)-tramadol a jeden z jeho metabolitů – O-desmetyltramadol (M1) – působí jako M1 agonista. Tato M1 aktivita je asi 10× nižší než u kodeinu, metabolit M1 má asi 300× vyšší afinitu k M1 receptoru než původní mateřská látka. Mimoto (+)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání serotoninu přibližně 4× více než (-)-tramadol, zatímco (-)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu přibližně 10× více než (+)-enantiomer. Inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu posilují inhibiční descendentní dráhy spojené s přenosem bolesti do CNS. Tramadol může přispívat k toxicitě serotoninu inhibicí jeho zpětného vychytávání (podobně jako SSRI) a současně inhibicí jeho metabolismu (tedy jako IMAO). Tramadol tedy v kombinaci se SSRI (ale i s SNRI, SARI, bupropionem) zvyšuje množství serotoninu v mozku, jejich vzájemné interakce jsou ale složitější. Tramadol je metabolizován prostřednictvím CYP2D6 a CYP3A4/CYP2B6, přičemž většina antidepresiv SSRI může ve větší či menší míře působit jako inhibitor těchto enzymů. Inhibice CYP2D6 může zvyšovat koncentraci tramadolu v plazmě, a tím zvyšovat jeho vliv na serotonin v mozku, což přispívá ke vzniku serotoninového syndromu. Ještě vyšší riziko rozvoje tohoto syndromu mají pomalí metabolizátoři CYP2D6, současně s nedostatečným analgetickým efektem. Serotoninový syndrom může tramadol vyvolat i samotný, pokud je podán v dostatečné dávce seniorům nebo naopak dětem (Nelson et Philbrick, 2012; Beakley et al., 2015; Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018; Barann et al., 2015).

Tapentadol je poměrně nové opioidní analgetikum s duálním efektem, působí jednak jako agonista na opioidním M1 receptoru, a jednak inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu na noradrenergním receptoru (tzv. MOR-NRI efekt), mimoto je též slabým inhibítozem zpětného vychytávání serotoninu. Kombinací těchto účinků je způsobena analgezie a sedace. Jeho analgetická účinnost je srovnatelná s oxycodonem,



na rozdiel od tramadolu nemá aktívne metabolity. Animálna data naznačujú, že po podaní tapentadolu sa niekoľiknásobne zvýši hladina noradrenalinu a mierne i hladina serotonínu nad bazálnu hodnotu. Pokiaľ sa k tejto zvýšenej hladine serotonínu pridá ešte ďalšie serotonínové liečivo, môže dôjsť teoreticky k rozvoju serotonínového syndromu, nielenže klinická data zatiaľ profil rizika súčasného podávania tapentadolu s ďalším serotonínovým liečivom nepodrobne stanovili. Vlastný serotonínový efekt tapentadolu je nižší než u tramadolu, preto je i zde nutná určitá opatrnosť pri kombinácii s antidepresívami SSRI/SNRI/TCA, použitie s IMAO je i zde kontraindikáciou (Gresler et al., 2017; Baldo et Rose, 2020; Roulet et al., 2021).

Petidín (meperidín) je opioidný analgetikum, ktoré sa stále ešte občas používa v liečbe bolesti, nielenže jeho miesto je skôr pre terapiu bolesti akútnej a pre urgentnú medicínu. Pôsobí ako silný inhibitor spätného vychytávania serotonínu a toxické reakcie po použití petidínu spolu s IMAO alebo tricyklíkmi sú známe už desaťročia, v recentných štúdiách sú len ojedinelé kazuistiky serotonínového syndromu pri podaní súčasne s tricyklíkmi alebo SSRI (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018).

Metadón je syntetický opioid prežívajúci určitou renesanciu v liečbe chronickej bolesti. Tiež je racemickou smesou levometadónu (R(-)-metadónu) a dextrometadónu (S(+)-metadónu). Levometadón je vlastný aktívny formou, je približne 50x silnejší než dextrometadón a súčasne pôsobí ako slabý antagonist NMDA receptora, zatiaľčo dextrometadón je silným antagonistou NMDA. Metabolizuje sa pomocou P450 (CYP3A4, CYP2B6 a CYP2D6) a pomaly sa eliminuje. Byli publikované kazuistiky serotonínového syndromu pri kombinácii metadónu s TCA (desipramín), SNRI (duloxetín a venlafaxín) alebo SSRI či NaSSA (sertralín a mirtazapín) (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018).

Fentanyl je ultrakrátko pôsobiaci syntetický opioid určený pôvodne pre urgentnú medicínu a anesteziu, je silným agonistou opioidného M $\mu$  receptora. Často sa používa vo forme transdermálnych náplastí na liečbu chronickej bolesti. Byli publikované kazuistiky týkajúce sa serotonínového syndromu u pacientov súčasne užívajúcich antidepresívu SSRI (citalopram, paroxetín), SNRI (duloxetín), prípadne bupropión, kvetiapín alebo lítium. Vzhľadom na ďalšiu polyfarmakoterapiu u dotčených pacientov (coxiby, zolpidem, haloperidol, lorazepam, prípadne i iné opioidy) je nielenže obtiažne stanoviť, ktorý konkrétny liek bol spúšťačom serotonínového syndromu (Baldo, 2018; Baldo et Rose, 2020; Ailawadhi et al., 2007). Podľa zaujímavých retrospektívnych analýz vykonaných v rokoch 2012–2013 v Massachusetts diagnostická kritéria serotonínového syndromu splnilo 0,09 % všetkých pacientov užívajúcich fentanyl spolu s inými serotonínovými liekmi, zatiaľčo incidencia serotonínového syndromu bez fentanylu bolo 0,005 % (Koury et al., 2015). Podobné vlastnosti budú mať i sufentanil, alfentanil a remifentanyl používané len v anesteziologickej praxi, predpokladá sa ale, že vzhľadom na ich krátky poločas bude ich interakcia s serotonínovými liekmi minimálna, po podaní týchto opioidov samotných nebol serotonínový syndrom zaznamenaný (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018; FDA, 2016).

Oxykodón je polosyntetický opioid pôsobiaci ako čistý agonista na opioidnom M $\mu$  receptore. Metabolizuje sa cestou CYP2D6 na aktívny metabolit oxymorfon, ktorý má vyššiu väzbovú afinitu na M $\mu$  receptor než pôvodný oxykodón. Byli popísané

kazuistiky serotonínového syndromu u pacientov užívajúcich oxykodón súčasne s SSRI antidepresívami (sertralín, fluvoxamín, citalopram, escitalopram), nielenže sa mohol podieľať i vliv ďalších podaných liekov (ketorolák, ramosetron, pregabalín, celekoxib) (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018).

Dextrometorfan je pravotočivým enantiomerom opioidného analgetika levometorfanu, často sa používa ako antitusikum. Dextrometorfan pôsobí ako antagonist receptoru NMDA s nízkou afinitou k receptoru a má tiež veľmi nízku afinitu k opioidným receptorom M $\mu$ , Sigma a Kappa. Pomocou CYP2D6 sa metabolizuje na mnohokrát silnejší aktívny metabolit dextrotrorfan. Už v roku 1970 bola popísaná „toxická reakcia“ končiaci letálne po podaní spoločne s IMAO fenelzínom. V recentných kazuistikách bol zmienčen vznik serotonínového syndromu po kombinácii s escitalopramom, sertralínom alebo chlorfeniraminom (antihistaminikom), ale i po dextrometorfanu samotnom (Baldo, 2018).

Ďalšie menej uvádzané skupiny liekov často používaných v liečbe bolesti a v neurologii sú antiepileptiká. V systematickom prehľade skupina autorov Prakash et al. uviedla prehľad 63 kazuistík týkajúcich sa 76 pacientov s serotonínovým syndromom, obvykle šlo o kombináciu serotonínového antidepresívu (SSRI, SNRI, TCA, prípadne SARI) s niektorými antiepileptikami, nielenže boli uvedené i kazuistiky kombinácie s inými liekmi (opioidy, kokain, metylenová modr, ondansetron, antipsychotiká – kvetiapín, olanzapín, aripiprazol) alebo i po samotnom valproáte či lamotrigínu. Najviac prípadov sa týkalo valproátu (38 %), ďalej lamotrigínu (29 %), gabapentínu (21 %), pregabalínu (9 %) a topiramátu (7 %), najmä prípadov bolo zaznamenaných v prípade karbamazepínu, fenytoínu a oxkarbamazepínu. Na mechanizmus účinku sa podieľa jednak zvýšenie neurotransmisy na 5-HT receptore, a jednak (zejména u valproátu alebo topiramátu) tiež ovplyvnenie metabolizmu prostredníctvom CYP2C9 alebo CYP2C19. Bylo tiež dokázané, že predchádzajúce podávanie blokátora serotonínového receptora inhibujú antinociceptívny účinok gabapentínoidov. Podľa niektorých autorov môžu byť myoklonus alebo i iné nežiaduce účinky antiepileptik spôsobené práve ich serotonínovými vlastnosťami (Prakash et al., 2021; Prakash et al., 2017), preto doporučujú v terapii migrény uprednostňovať triptány pred opioidmi, zejména jsou-li kombinované s antidepresívami (Ansari et Kouti, 2016). Nielenže vlastní podíl antiepileptik na vzniku serotonínového syndromu není zcela jasný.

Serotonínový syndrom ale môže vyvolať celá rada ďalších liekov. Sú to zejména niektoré antimykotiká alebo antibiotiká – flukonazol, ciprofloxacín (liekovou interakciou prostredníctvom inhibície CYP450), linezolid (inhibitor MAO), jednak metylenová modr používaná na liečbu methemoglobinémie (inhibitor MAO), ďalej amfetamíny a amfetamínové deriváty, podávané i ako antiobeziká: metamfetamín, fenfluramín, fentermín, MDMS – extáza (zvýšené uvoľňovanie serotonínu) (Gayle et al., 2014; Mastroianni et Ravaglia, 2017).

Nemusí íť ale len o lieky. Byla popísaná kazuistika vzniku serotonínového syndromu počas testovacej fázy pred zavedením krčnej miešnej stimulácie pre komplexný regionálny bolestivý syndrom (KRBS) na hornú končetinu u mladého muža užívajúceho SNRI (Dizdarevic et Bremer, 2017). Bez rizik nejsou ani nelegálne návykové látky, zejména amfetamíny včetně MDMA (extáze), ale i etanol alebo kokain (Malcolm et Thomas, 2022).



**Obr. 4.** Stratifikace rizika serotoninového syndromu podle pacientů a různých opioidů (Baldo et Rose, 2020)

	Pacientská rizika podle anamnézy / medikace		
	Nízké Bez serotoninergní medikace	Střední (SSRI, SNRI, některá TCA)	Vysoké (antidepresiva IMAO, linezolid, MDMA, SS v anamnéze)
<b>Opioidy s nízkým rizikem</b> (morfin, kodein, remifentanil, alfentanil, sufentanil, buprenorfin, oxymorfon, hydromorfon)	Bez omezení	Bez omezení	Mít na paměti možné (vzácné) potenciální interakce
<b>Opioidy se středním rizikem</b> (fentanyl, oxykodon, metadon, tapentadol)	Bez omezení	Mít na paměti možné (vzácné) potenciální interakce	Použití s opatrností – může být u některých pacientů kontraindikováno
<b>Opioidy s vysokým rizikem</b> (tramadol, petidin)	Bez omezení	Použití s opatrností – může být u některých pacientů kontraindikováno	Kontraindikováno

### IMPLIKACE PRO ANESTEZII

Riziko serotoninového syndromu v perioperačním období přímo koreluje se zvýšeným užíváním psychiatrické medikace i analgetik, v tomto případě ještě umocněné podáním anestezie s použitím opioidů a aplikací antibiotik či antiemetik. Vzhledem k nedostatku evidence týkající se individuální náchylnosti a aktivace serotoninového syndromu v závislosti na dávkách použitých léků se anesteziologové musí vyvarovat použití kombinace léků, které mohou serotoninový syndrom vyvolat. Jedná se zejména o použití tramadolu nebo petidinu pro perioperační analgezií u pacientů užívajících SSRI nebo IMAO, zvláště při vedení anestezie s vysokými dávkami fentanylu (Gayle et al., 2014; Jones et Story, 2005).

### JAKÁ JE RACIONALITA LÉČBY?

Máme vysadit antidepresiva a analgetika pro riziko vzniku serotoninového syndromu? Anebo je můžeme ponechat, poúčit pacienta o možných příznacích a nadále ho kontrolovat?

I přes počty pacientů užívajících současně analgetika a antidepresiva je výskyt serotoninového syndromu spíše ojedinělý. Publikovány jsou víceméně pouze kazuistiky nebo soubory kazuistik, i když řada případů zůstává nerozpoznána (případně není hlášena nebo publikována). Např. podle retrospektivní analýzy se serotoninový syndrom rozvine u méně než jednoho pacienta z 1 000 užívajících opioid (zejména fentanyl) a současně serotoninergní léky (Koury et al., 2015). Při polypragmazií u pacientů je velice obtížné ohlídat všechny možné lékové interakce. Současný nárůst prevalence deprese a bolesti naznačuje, že současné podávání analgetik a antidepresiv bude pokračovat, ne-li ještě narůstat (Baldo et Rose, 2020).

Dostáváme se tak mezi dva mlýnské kameny: na jedné straně jsou doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti (např. Bates et al., 2019), na straně druhé preventivní opatření proti vzniku serotoninového syndromu. Americký úřad FDA vydal v roce 2016 upozornění, že může dojít ke škodlivé interakci mezi „celou skupinou opioidních analgetik a některých dalších léků, zejména antidepresiv a léků proti migréně“. Důvodem byl velký nárůst preskripce opioidních analgetik a antidepresiv, přičemž v perioperačním období může u mnoha pacientů dojít k souběžnému podání obou skupin léků. Zcela vyloučit serotoninový syndrom nelze nikdy, je třeba mít riziko na paměti, zejména u pacientů s antidepresivy a užívajících fentanyl, tramadol, petidin, metadon nebo dextrometorfan (Baldo, 2018; Baldo, 2021).

### PREVENCE SEROTONINOVÉHO SYNDROMU

Vzhledem k nárůstu užívání opioidů a psychiatrické medikace v ambulantní sféře vydala americká FDA v roce 2016 výše uvedenou výstražnou informaci o bezpečnosti léků (Drug Safety Communication) pro celou skupinu opioidních analgetik, kde varovala před několika bezpečnostními problémy s opioidy (riziko serotoninového syndromu, riziko insuficience kůry nadledvinek a riziko deficitu androgenů) a požadovala změny jejich označení (FDA, 2016).

Před nasazením serotoninergního léku je nutné zjistit od pacienta podrobnou farmakologickou anamnézu včetně herbálních přípravků, při preskripci použít nejnižší účinné dávky a nepoužívat současně dva serotoninergní léky ve vysokém dávkování, při ukončení léčby nebo změně medikace ponechat dostatečně dlouhou dobu na „vyplavení“ (wash-out), po nasazení nového léku zkontrolovat pacienta, nedochází-li k rozvoji klinických příznaků (Foong et al., 2018).

### JAK TEDY POSTUPOVAT U KONKRÉTNÍHO PACIENTA?

Určitým návodem může být tabulka stratifikace rizik znázorněná na obrázku 4. Důležitá je též otázka použité dávky analgetik i serotoninergních antidepresiv. Asi nejracionalnější pohled s návrhem postupu představuje tabulka 7.

Lékař by měl v kontextu relevantní lékové anamnézy u konkrétního pacienta pamatovat v diferenciální diagnostice na možnost serotoninového syndromu, přestože (I) jeho výskyt je vzácný a i v situacích, kdy (II) nejsou splněna Hunterova kritéria, (III) není přítomna zvýšená tělesná teplota, (IV) začátek onemocnění je pomalý a (V) nejednalo se o inhibitory MOA. Serotoninergní substance jiné než IMAO mohou být totiž častěji zapojeny, než se obecně předpokládá (Werneke et al., 2020).

### ZÁVĚR

Diagnóza serotoninového syndromu je založena spíše na konstrukci klinických příznaků než na objektivním zlatém diagnostickém standardu. Naše chápání patofyziologických mechanismů nad rámec serotoninového syndromu je stále omezené. Jelikož je tento syndrom vzácný, je stále předmětem výzkumu. Pro zlepšení diagnostiky serotoninového syndromu bude potřeba další výzkum, který zvýší senzitivitu i specifitu záchytu. Vyšší senzitivita minimalizuje falešně negativní případy, a tím i pravděpodobnost přehlédnutí tohoto syndromu s potenciálně život ohrožujícími důsledky. Vyšší



**Tab. 7.** Rizikové kombinácie (podľa Foong et al., 2018)

Skupina A	Skupina B
<p><b>Neselektívni a ireverzibilní IMAO A i B</b> Isocarboxazid, izoniázid, phenelzín, tranylcypromín</p> <p><b>Neselektívni a reverzibilní IMAO A i B</b> Linezolid</p> <p><b>Selektívni a ireverzibilní IMAO B</b> Selegilín (neselektívni vo vysokých dávkách), rasagilín</p> <p><b>Selektívni a reverzibilní IMAO A</b> Moklobemid, metylenová soľ (neselektívni vo vysokých dávkách)</p>	<p><b>Antidepresíva</b> SSRI: paroxetín, fluvoxamín, sertralín, citalopram, escitalopram, fluoxetín SNRI: venlafaxín, duloxetín TCA: clomipramín, imipramín, (amitriptylín?)</p> <p><b>Analgetiká</b> Tramadól, petidín, metadón, fentanyl (málo pravdepodobné: morfín, kodeín, oxykodón, buprenorfin)</p> <p><b>Antitusiká a antihistaminiká</b> Dextrometorfan, chlorfeniramin</p> <p><b>Prírodné produkty</b> Tŕezalka, L-tryptofán</p> <p><b>Návykové látky</b> MDMS (extáze), amfetamíny, kokain</p>

**Často uvádzané, ale nepravdepodobné príčiny serotonínového syndromu**

Triptány  
 Antidepresíva: mirtazapín, trazodón, dosulepín, amitriptylín (?) (zařazení amitriptylinu je sporné)  
 Antiemetiká: antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptoru (setrony), metoklopramid  
 Buspiron, lithium

<b>Zabrániť kombinácii</b>	Skupina A + Skupina A alebo Skupina A + Skupina B
<b>Opatrnosť</b>	Dva alebo viac liekov Skupiny B, zejména pokud je jeden ve vysoké dávce
<b>Monitorovat</b>	Pokud pacient užívá lék Skupiny B a přidá se druhý lék Skupiny B, začít s nízkou dávkou, pomalu zvyšovat a sledovat příznaky během 24–48 hodin po každé změně

specifická minimalizuje falešně pozitivní případy, aby lékaři zbytečně nevysazovali léky, které pacienti potřebují (Werneke et al., 2020).

Některá plošná opatření doporučující vysazení léčby nemusí být opodstatněná. Nicméně je důležité vyhnout rizikovým kombinacím (tzn. zejména kombinace antidepresiv společně s IMAO, případně antidepresiv IMAO, SSRI nebo SNRI s tramadolem, petidinem, fentanylem či metadonem). Důležité je též poučit pacienta, aby včas lékař hlásil příznaky, které by mohly svědčit pro vznikající serotoninový syndrom. Vhodná je též zvýšená opatrnost u léků působících jako inhibitory cytochromu P450, které by mohly zpomalit eliminaci jiných léků.

**Declarations:**

**Declaration of originality:**

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

**Ethical principles compliance:**

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

**Conflict of interest and financial support:**

Not applicable.

**Consent for publication:**

Not applicable.

**Authors' contributions:**

N/A

Článek je převzatý z: *Neurol. Praxi.* 2024;25(2):135-145

**MUDr. Jan Procházka**  
 jan.prochazka@mnul.cz

**Literatura**

- Ailawadhi S, Sung K-W, Carlson LA, Baer MR: Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharmacol Therap.* 2007;32:199-202.
- Ansari H, Kouti L. Drug interaction and serotonin toxicity with opioid use: another reason to avoid opioids in headache and migraine treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:60. doi: 10.1007/s11916-016-1579-3.
- Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol.* 2018; https://doi.org/10.1007/s00204-018-2244-6.
- Baldo BA, Rose MA. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *Brit J Anaesth.* 2020;124(1):44-62.
- Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity serotonin toxicity. *Arch Toxicol.* 2021; https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2.
- Barann M, Stamer UM, Lyutenska M, et al. Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol.* 2015;388:43-49.
- Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med.* 2019;20:S2-S12.
- Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Phys.* 2015;18:395-400.
- Boyer EW, Shannon M. The Serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-20.
- Dizdarevic A, Bremer N. Cervical spinal cord stimulation with concomitant serotonin norepinephrine reuptake inhibitor therapy leading to the serotonin syndrome. *Pain Med.* 2017;18:1199-1202.
- Duma SR, Fung VSC. Drug-induced movement disorders. *Aust Prescr.* 2019;42:56-61.
- Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med.* 2003;96:635-42.
- FDA Drug safety communications. FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. March 22, 2016. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM491302.pdf.
- Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Can Fam Phys.* 2018;64(10):720-727.
- Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Molecul Sci.* 2019;20:2288. doi:10.3390/ijms20092288
- Fujáková M, Kopeček M. Antidepresíva – od teorie ke klinické praxi. *Klin Farmakol Farm.* 2012;26(1):29-37.



17. Gayle JA, Abadie JV, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. In: A.D. Kaye et al. (eds.), *Essentials of Pharmacology for Anesthesia, Pain Medicine, and Critical Care*. Springer Science+Business Media New York. 2015:797-807. doi: 10.1007/978-1-4614-8948-1\_49.
18. Gressler LE, Hammond DA, Painter JT. Serotonin syndrome in tapentadol literature: systematic review of original research. *J Pain Palliat Care Pharmacotherapy*. 2017;31(3-4):228-236.
19. Höschl C. Neurotrofni účinky antidepressiv. Available from: [http://www.hoschl.cz/files/445\\_cz\\_Neurotrofni%20AD.pdf](http://www.hoschl.cz/files/445_cz_Neurotrofni%20AD.pdf).
20. Jones D, Story DA. Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:181-87.
21. Kanova K, Kohout P. Serotonin – its synthesis and roles in the healthy and the critically ill. *Int J Med Sci*. 2021;22:4873.
22. Koury KM, Tsui B, Gulur P. Incidence of serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. *Pain Phys*. 2015;18:E27-E30.
23. Malcolm B, Thomas K. Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. *Psychopharmacology*. 2022;239(6):1881-1891.
24. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine*. 2000;79(4):201-209.
25. Mastroianni A, Ravaglia G. Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and methadone. *Infez Med*. 2017;25(3):263-66.
26. Mohr P. Serotoninový syndrom – diagnostika, terapie, prevence. *Psych Praxi*. 2001;3:117-20.
27. Nelson EM, Philbrick AM. Avoiding serotonin syndrome: the nature of the interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1712-16.
28. Prakash S, Adroja B, Parekh H. Serotonin syndrome in patients with headache disorders. *BMJ Case Rep*. 2017. doi:10.1136/bcr-2017-221383.
29. Prakash S, Rathore C, Rana K, Patel H. Antiepileptic drugs and serotonin syndrome – a systematic review of case series and case reports. *Seizure Eur J Epil*. 2021;91:117-31.
30. Praško J, Prašková H. Farmakoterapie deprese. *Psychiat. Praxi*. 2006;5:214-224.
31. Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Med Praxi*. 2014;11(5):226-230.
32. Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome. Implications to the practitioners. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1291-98.
33. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Brit J Pharmacol*. 2018;175:532-543.
34. Roulet L, Rollason V, Desmeules J, Piguat V. Tapentadol versus tramadol: a narrative and comparative review of their pharmacological, efficacy and safety profiles in adult patients. *Drugs*. 2021;81:1257-72.
35. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptoph Res*. 2019;12(1):1-14.
36. Shelton RC. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Nature Switzerland AG 2018. Available from: [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_164](https://doi.org/10.1007/164_2018_164).
37. Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence disease: serotonin syndrome. *Am J Emerg Med*. 2022;61:90-97.
38. SPC: Peritol 4 mg <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0219901 & tab=texts>.
39. Tašková I. Úzkostné poruchy a jejich léčba. *Prakt Lékař*. 2021;17(4):207-212.
40. Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. In: Romanovsky AA: *Handbook of clinical neurology*, 3rd Series, Elsevier 2018:663-675.
41. UpToDate 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=EM%2F71268>.
42. Vaněk J. Serotoninový syndrom – častý problém, či vzácná komplikace? *Prakt. Lékař*. 2022;18(2):75-78.
43. Vojtíšek P, Nalos D. Serotonergní syndrom – kazuistika. *Anest Intenziv Med*. 2011;22(3):159-162.
44. Werneke U, Truedson-Martiniussen P, Wikström H, Ott M. Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies. *J Integr Neurosci*. 2020;19(4):719-727.
45. Zakharov S. Toxikologie nových rekreačních drog. Available from: <https://postudium.cz/mod/book/view.php?id=1243 & chapterid=522>.