

Медикаментозно-индуциран серотонинов синдром

Доц. Румен Николов

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,
Медицински университет, София

Резюме

Серотониновият синдром е лекарствено предизвикана нежелана реакция, която се развива като резултат на значително повишаване на интрасинаптичната концентрация на серотонин в централната нервна система. Наблюдава се при самостоятелно прилагане на различни серотонинергични лекарства или при комбинирано прилагане на две или повече серотонинергични лекарства. Антидепресантите, включително селективните инхибитори на невроналното захващане на серотонин, са честа причина за серотонинов синдром. Серотониновият синдром се характеризира с психически нарушения (дезориеентация, хипомания), нервно-мускулна хиперактивност (хиперрефлексия, клонус, миоклонус, тремор) и вегетативна дисфункция (хипертермия, хиперхидроза, хипертония или в някои случаи хипотония, тахикардия, тахипнея, мидриаза).

Ключови думи: серотонинов синдром, серотонинергични лекарства, селективни инхибитори на невроналното захващане на серотонин, 5-хидрокситриптамин.

Drugs-induced serotonin syndrome

Rumen Nikolov

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine,
Medical University of Sofia

Abstract

Serotonin syndrome is a drug-induced unwanted reaction that causes as result of significantly increasing in intrasynaptic serotonin concentration in the central nervous system. It is occurs from administration of various serotonergic drugs, either alone or in combination. Antidepressants including selective serotonin reuptake inhibitors are frequently implicated in serotonin syndrome. Serotonin syndrome is characterized by mental status changes (e.g. confusion, hypomania), neuromuscular hyperactivity (e.g. hyperreflexia, clonus, myoclonus, tremor), and autonomic dysfunction (hyperthermia, diaphoresis, hypertension or hypotension, tachycardia, tachypnea, and mydriasis).

Key words: serotonin syndrome, serotonergic drugs, selective serotonin reuptake inhibitors, 5-hydroxytryptamine.

Серотониновият синдром (серотонинова токсичност) е нежелана лекарствена реакция, която може да се прояви при самостоятелното прилагане на серотонинергични лекарства (в терапевтични дози или при предозиране), но по-често се развива при комбиниране на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs) с други лекарства, повишаващи синаптичната концентрация на серотонин в ЦНС. За първи път клиничен случай на серотонинов синдром е описан от Oates and Sjostrand (1960) при пациенти, които по време на лечението с MAO-инхибитор приемали триптофан (прекурсор на серотонин).¹ Серотонинов токсидром се наблюдава при 14–16% от случаите на предозиране на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин.²

Серотонинергичните неврони в ЦНС са предимно в ядрата на шева (raphe nuclei) на мозъчния ствол и средния мозък. Ростралната част на тези ядра отговаря за регулацията на сън и бодърстване, афективното поведение, апетита, терморегулацията, сек-

суалното поведение и развитие на задене и повръщане. Невроните на шева и моста участват в регулация и възприемане на болката и в поддържане на мускулния тонус. В периферията серотонинергичната система участва в регулацията на съдовия тонус и моториката на стомашно-чревния тракт.

Серотонинът (5-хидрокситриптамин) се образува чрез хидроксилиране на аминокиселината L-триптофан до 5-хидрокситриптофан с участие на ензима триптофан-хидроксилаза и последващо декарбоксилиране на 5-хидрокситриптофан от ензима 5-хидрокситриптофан-декарбоксилаза до 5-хидрокситриптамин (серотонин). Образуването в пресинаптичните неврони серотонин се включва във везикули. След стимулация на нерва серотонинът се освобождава от везикулите в синаптичното пространство. Свързването на 5-хидрокситриптамин с постсинаптичните серотонинергични рецептори осъществява предаването на нервния импулс. Серотонинергичните рецептори са няколко типа (5-HT₁ –

5-HT₇), като някои от тях се разделят на подтипове (5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1c}, 5-HT_{1d}, 5-HT_{1e} и 5-HT_{1f}).

Концентрацията на 5-хидрокситриптамин в синаптичното пространство се регулира от няколко различни механизми: авторецепторен контрол върху освобождаването на невротрансмитера, обратно невронално захващане на медиатора (uptake I) и ензимно разграждане на серотонина. Стимулирайки пресинаптичните рецептори, серотонинът по механизма на обратната връзка блокира по-нататъшната екзоцитоза на везикулите. Посредством механизма на обратното захващане серотонинът се връща в цитоплазмата, където отново се включва във везикулите. Серотонинът се метаболизира от ензима MAO-A до хидроксииндолацетна киселина.

Най-често серотонинов синдром се развива при комбинирано прилагане на серотонинергични лекарства, което предизвиква повишаване на интрасинаптичната концентрация на серотонин в ЦНС посредством различни механизми:

1. Повишено синтезиране на серотонин: L-триптофан.

2. Потискане на разграждането на серотонина: инхибитори на MAO (tranylcypromine, phenelzine, isocarboxazid, moclobemide, selegiline), linezolid, метиленово синьо.

3. Повишено освобождаване на серотонин от пресинаптичните неврони: амфетамини, fenfluramine, sibutramine, cocaine, ecstasy, tramadol.

4. Намаляване на обратното захващане на серотонин: селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (paroxetine, sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram), трициклически антидепресанти (amitriptyline, imipramine, clomipramine, desipramine, doxepin), инхибитори на обратното захващане на серотонин/норадреналин (venlafaxine, duloxetine, milnacipran), (trazodone, nefazodone), (mepredine, fentanyl, methadone, tramadol, dextrometorphan), Hypericum perforatum.

5. Директно стимулиране на постсинаптичните серотонинергични рецептори: buspirone, dihydroergotamine, триптанни (sumatriptan, paratriptan, eletriptan), LSD.

6. Повишаване на чувствителността на серотонинергичните рецептори: литий.

Освен фармакодинамичните взаимодействия между серотонинергичните лекарства, определена роля имат и фармакокинетичните взаимодействия между тях. Флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин потискат в различна степен активността на изоензимите на цитохром-P450. Това води до забавяне на метаболизирането на серотонинергичните вещества, които са субстрати на цитохром-P450, което може да увеличи риска от проява на серотонинов синдром. Skor et al. (1994) са описали развитие на серотонинов синдром след едновременно прилагане на пароксетин (инхибитор на цитохром-P450 2D6) и декстрометорфан, който е субстрат и еталон за фенотипизирания полиморфизъм на CYP2D6.³

Предполага се, че серотониновият синдром се предизвиква поради свръхстимулиране предимно на централните 5-HT_{1A}- и 5-HT₂-ергични рецептори.^{4, 5, 6} Свръхстимулирането на 5-HT_{1A}-рецепторите предизвиква хиперактивност, хиперрефлексия и безпокойство. Свръхстимулирането на 5-HT₂-рецепторите е свързано с хипертермия, нервно-мускулна хиперреактивност и нарушена координация на движенията. Активирането на 5-HT₂-ергичните рецептори настъпва след окупиране на 5-HT_{1A}-рецепторите.⁷ Гастроинтестиналните ефекти при серотонинов синдром (гадене, диария и коремни болки) възникват поради стимулирането на 5-HT₃-ергичните рецептори.^{8, 9}

Активирането на постсинаптичните 5-HT-ергични рецептори може да бъде резултат на пряко агонистично действие или на повишаване на синаптичната концентрация на серотонин по един от следните фармакологични механизми: увеличаване на синтеза на серотонин, стимулиране на освобождаването на медиатора, инхи-

А. Данни за започване на лечение със серотонинергично лекарство или за увеличаване на дозата на вече приемано серотонинергично лекарство. Диагноза серотонинов синдром се поставя при наличие на 3 или повече от следните симптома:

- ✦ *Промяна на психичния статус – дезориентация, хипомания*
- ✦ *Ажитация*
- ✦ *Хиперрефлексия*
- ✦ *Миоклонус*
- ✦ *Тремор*
- ✦ *Нарушена координация*
- ✦ *Диария*
- ✦ *Диафореза*
- ✦ *Треска*

Повишена телесна температура (>38°C)

Б. Трябва да се изключат инфекциозни заболявания, метаболитни нарушения, наркомания или синдром на отмяна

В. Трябва да се изясни дали към момента на поява на клиничните симптоми на пациента не е прилаган невролептик или не е увеличавана дозата на вече приеман невролептик

Табл. 1. Диагностични критерии за серотонинов синдром¹³

При приемане на 1 или повече серотонинергични лекарства в продължение на последните 5 седмици и наличие на:

- 1. спонтанен клонус → серотонинова токсичност*
- 2. индуциран клонус и ажитация или диафореза → серотонинова токсичност*
- 3. очен клонус и ажитация или диафореза → серотонинова токсичност*
- 4. тремор и хиперрефлексия → серотонинова токсичност*
- 5. артериална хипертония, телесна температура (>38°C) и очен или индуциран клонус → серотонинова токсичност*

Табл. 2. Диагностични критерии за серотонинова токсичност: Hunter Serotonin Toxicity Criteria

	Серотонинов синдром	Антихолинергичен токсигром	Невролептичен малигнен синдром	Малигнена хипертермия
Анамнеза	Серотонинергично лекарство	M-холинолитик	Допаминов антагонист	Инхалационен анестетик
Психичен статус	Дезориентация, хипомания, кома	Ажитация, делир	Ступор, кома	Ажитация
Рефлекси	Хиперрефлексия, клонус	Нормални	Брадиурефлексия	Хипорефлексия
Мускулен тонус	Повишен (предимно на долни крайници)	Нормален	Оловна мускулна ригидност (всички мускулни групи)	Rigor mortis-подобна ригидност
Зеници	Мигриза	Мигриза	Нормални	Нормални
Кожа	Диафореза	Еритемна, топла и суха кожа	Бледа кожа, диафореза	Диафореза
Лигавици	Сиалорея	Сухи	Сиалорея	Нормални

Табл. 3. Диференциална диагноза на серотонинов синдром

биране на обратното невронално захващане на серотонин и блокиране на метаболизирането на медиатора.

Клиничните признаци на серотониновия синдром обикновено се развиват 6–8 часа след започване на терапия със серотонинергично лекарство или повишаване на дозата на приемано серотонинергично лекарство.^{8, 10} При провеждане на комбинирана терапия, включваща две серотонинергични лекарства, симптомите настъпват след постигане на ефективни плазмени концентрации на добавеното серотонинергично лекарство (обикновено след 1 или 2 дози).

Клиничната картина на серотониновия синдром включва: 1) нарушения на психичния статус – дезориентация, агитация, хипомания, безпокойство, безсъние; 2) нервно-мускулна хиперактивност – хиперрефлексия, клонус, миоклонус, мускулна ригидност, тремор, атаксия, нистагъм, треперене; 3) вегетативна дисфункция – засилено потоотделяне (диафореза), фебрилитет (38–41°C), хипертония или хипотония, тахикардия, тахипнея и мигриза. Гастроинтестиналните прояви при серотонинов синдром са диария, абдоминални колики и засилена чревна перисталтика.

В тежките случаи на серотонинов синдром се наблюдават значително повишаване на телесната температура (>41°C), рабдомиолиза, метаболитна ацидоза, дисеминирана интравазална коагулопатия, гърчове и кома.¹¹ Неспецифични лабораторни промени, които могат да се наблюдават при серотонинов синдром, са умерено повишаване на серумните трансаминази, повишени нива на креатинкиназа, лека до умерена левкоцитоза или левкопения.^{11, 12}

Диагнозата на серотонинов синдром се изгражда при наличие на нарушения на психичния статус, нервно-мускулна хиперреактивност и вегетативни симптоми, които са възникнали по време на лечение с лекарства, повишаващи концентрацията на серотонин в ЦНС. В клиничната практика за диагноза на серотонинов синдром много често се използват диагностичните критерии, предложени от Sternbach (1991) (табл. 1).¹³

Базирайки се на ретроспективно проучване, включващо 2222 пациенти, Dunkley et al. (2003) са изработили диагностични критерии за серотониновия синдром, наречени Hunter Serotonin Toxicity Criteria (табл. 2).¹⁴

Диференциална диагноза на серотонинов синдром се прави предимно с антихолинергичен синдром, невролептичен малигнен синдром и малигнена хипертермия (табл. 3). В потенциално дигностичния план влизат също предозиране на симпатомиметици (симпатомиметичен токсигром), тетанус, менингити, енцефалити, тиреотоксична криза, delirium tremens.^{14, 15}

Лечението на серотониновия синдром включва незабавно спиране на приема на серотонинергичните лекарства и стомашна промивка с активиран въглен за ускореното им елиминиране, механична вентилация (при необходимост), техники за охлаждане на пациента, контрол на гърчовете и мускулната хиперактивност (бензодиазепини), антихипертензивни лекарства и серотонинови антагонисти (сургропетадин, olanzapine, chlorpromazine).¹⁶

В лечението на серотониновия синдром се предпочитат използването на сургропетадин, който представлява антагонист на 5-HT₂-ергичните рецептори. При възрастни ефективната доза ципрохептадин за блокиране на 85–95% от 5-HT-ергичните рецептори е 12–32 mg/24 h.¹⁷ Ципрохептадинът се прилага в начална доза 4–8 mg p.o., като след това при необходимост се продължава с 2 mg през 2 ч. (максималната денонощна доза е 32 mg).^{18, 19} Използването на olanzapine и chlorpromazine се избягва поради по-ниската ефективност и потенциалната токсичност.

Профилактиката на серотониновия синдром се изразява в избягване на комбинирано прилагане на лекарства, които могат да предизвикат повишаване на 5-HT в централната серотонинергична невротрансмисия.

Литература

- Oates J.A., Sjostrand, U. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurol* 1960; 10, 1076–1078.
- Isbister G. K., Bowel, S. J., Dawson, A., et al. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42, 277–285.
- Skop B. P., Finkelstein, J. A., Mareth, T. R., et al. The serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-the-counter cold remedy, and vascular disease. *Am J Emerg Med* 1994; 12, 642–644.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.