

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej  
Studium Kształcenia Podyplomowego

mgr farm. Anna Nikiel

## **Zespół serotoninowy – powikłanie polekowe, któremu można zapobiec.**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Dominika Ceglecka

Wrocław 2025

## Spis treści

<b>1.Wprowadzenie</b> .....	3
<b>2.Serotonina - definicja i rola w organizmie</b> .....	3
<b>3.Mechanizm powstawania zespołu serotoninowego</b> .....	5
<b>4.Objawy</b> .....	11
<b>5.Diagnoza</b> .....	11
<b>6.Leczenie</b> .....	15
<b>7.Podsumowanie</b> .....	16
<b>8.Bibliografia</b> .....	17

## **1. Wprowadzenie**

Zespół serotoninowy jest stanem zbyt wysokiego poziomu serotoniny w organizmie, spowodowanym nadmierną aktywnością serotonergiczną, głównie w ośrodkowym układzie nerwowym [1]. Toksyczność tego przekąźnika jest zazwyczaj indukowana lekami. Może pojawić się przy włączaniu do terapii leku serotonergicznego, a także podczas zmiany dawkowania lub gdy dochodzi do interakcji między substancjami wpływającymi na przekąźnictwo serotoninowe. Dotyczy to nie tylko leków, lecz także ziół, narkotyków, a nawet suplementów diety [2].

Zespół serotoninowy objawia się jako zaburzenie stanu psychicznego wraz z nadpobudliwością autonomiczną, objawami hemodynamicznymi i problemami nerwowo-mięśniowymi. Choć może prowadzić do poważnych powikłań i jest potencjalnie groźny dla życia, badania wskazują, że świadomość personelu medycznego na jego temat jest wciąż niewielka [3].

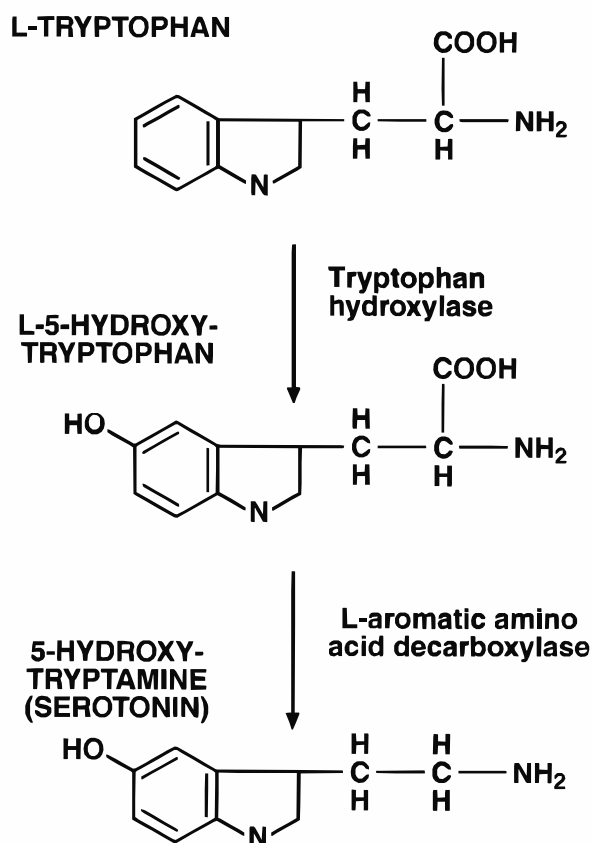
## **2. Serotonina - definicja i rola w organizmie**

Serotonina jest jednym z najważniejszych neuroprzekąźników, który moduluje aktywność nerwową oraz szereg procesów neuropsychologicznych, dlatego leki działające na receptory serotoninowe są szeroko stosowane w psychiatrii i neurologii.

Do tej pory wyróżniono przynajmniej piętnaście receptorów serotoninowych pogrupowanych na siedem klas [4]. Receptory te znajdują się w różnych częściach ciała i mózgu, odgrywając kluczową rolę w różnorodnych funkcjach fizjologicznych i psychologicznych. Poprzez aktywację receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> serotonina wykazuje działanie przeciwłękowe [5], a receptor 5-HT<sub>2C</sub> reguluje dodatkowo układ nagrody w mózgu, kontroluje apetyt i równowagę energetyczną. Działanie jednego typu receptorów nie jest więc ograniczone do jednego obszaru, dlatego leki ukierunkowane na konkretny receptor serotoninowy mogą wpływać jednocześnie na różne funkcje organizmu [6]. Serotonina i receptory serotoninowe są ważne w regulacji praktycznie wszystkich funkcji mózgu [7]. Wpływa ona na procesy poznawcze i emocjonalne oraz bierze udział w regulacji nastroju, przez co nazywana jest "hormonem szczęścia". Dodatkowo pełni niezwykle ważne funkcje w wielu układach narządów ludzkich poza ośrodkowym układem nerwowym, regulując pracę serca, zachowań seksualnych, krążenia krwi, snu, uczucia bólu. Należy również wspomnieć, że wpływa na przewód pokarmowy, przyspieszając pasaż jelitowy i opróżnianie żołądka [5].

Serotonina (5-HT) jest biogenną monoaminą [8], syntetyzowaną głównie w komórkach

przewodu pokarmowego, neuronach ośrodkowego układu nerwowego oraz ziarnistościach płytek krwi [2]. Rysunek 1 przedstawia syntezę serotoniny. Jej prekursorem jest aminokwas aromatyczny L-tryptofan (kwas 2-amino-3-indolopropanowy) [5], a synteza zachodzi w dwóch etapach. Pierwszy etap polega na przemianie L-tryptofanu w 5-hydroksytryptofan (5-HTP) w obecności cząsteczki tlenu. Reakcja ta przebiega przy udziale enzymu hydroksylazy tryptofanu. Kofaktorami niezbędnymi do właściwego funkcjonowania tego enzymu są magnez i tetrahydrobiopteryna (BH<sub>4</sub>), będąca donorem protonów. Niezbędne są także kwas foliowy oraz witamina C, umożliwiające regenerację BH<sub>4</sub>. W kolejnym etapie 5-HTP ulega dekarboksylacji do 5-HT, do tej reakcji niezbędne są witamina B<sub>6</sub> i fosforan pirydoksalu [9]. Czynnikiem ograniczającym syntezę serotoniny jest biodostępność tryptofanu, ponieważ nie jest on syntetyzowany przez organizm człowieka i musi być przyjmowany wraz z posiłkiem [5].



Rysunek 1. Synteza serotoniny [8]

Dysfunkcja układu serotonergicznego jest związana z patogenezą wielu zaburzeń psychicznych i neurologicznych, dlatego może prowadzić do rozwinięcia się chorób takich jak depresja, stany lękowe, zaburzenia snu czy schizofrenia [5]. Zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu może powodować zarówno zbyt wysoki, jaki i zbyt niski poziom

serotoniny. Przyczyną niedoboru tego neuroprzekaźnika może być dieta uboga w L-tryptofan, niski poziom witaminy B6 w organizmie, nadmiar teaniny (poprzez inhibicję neuronów wydzielających serotoninę w ośrodkowym układzie nerwowym), konkurencja z innymi aminokwasami (leucyną, lizyną i metioniną). Nadmiar serotoniny w organizmie może być natomiast spowodowany rakowiakiem - nowotworem neuroendokrynnym, którego guzy pobierają znaczną ilość L-tryptofanu i zamieniają go w serotoninę lub nadmierną stymulacją receptorów serotoninowych przy niewłaściwej farmakoterapii [5], o czym mowa w dalszej części tekstu.

### **3. Mechanizm powstawania zespołu serotoninowego**

Zespół serotoninowy o podłożu farmakologicznym może wystąpić gdy:

- lek zwiększający poziom serotoniny jest włączany do terapii lub jego dawka ulega zwiększeniu
- przyjmowane są przynajmniej dwa leki zwiększające poziom serotoniny
- nastąpi przedawkowanie leków o działaniu serotonergicznym [11].

Zwiększenie przekazywania serotonergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym prowadzi do hiperstymulacji receptorów 5-HT<sub>2A</sub> oraz 5-HT<sub>1A</sub>. W przebiegu zespołu serotoninowego zwiększa się także aktywność noradrenergiczna [12] oraz przekazywanie glutaminergiczne i GABA-ergiczne [10].

W przypadku, gdy pacjent przyjmuje co najmniej dwa leki serotonergiczne dochodzi do interakcji farmakodynamicznej, która skutkuje synergicznym nasileniem przekazywania serotonergicznego [13]. Leki wchodzące w takie interakcje to najczęściej leki przeciwdepresyjne:

- selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI):
  - citalopram
  - escitalopram
  - fluoksetyna
  - fluwoksamina
  - paroksetyna
  - sertralina
- selektywne inhibitory serotoniny i noradrenaliny (SNRI):
  - duloksetyna
  - wenlafaksyna
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO):
  - selegilina

- moklobemid
- fenelzyna
- tranylcypromina
- trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD):
  - amitryptylina
  - klomipramina
  - imipramina
  - nortryptylina
- antydepresanty działające na różne receptory:
  - wortioksetyna
- inne leki:
  - buspiron (lek o działaniu przeciwlękowym)
  - trazodon (lek stosowany w depresji i bezsenności)
  - linezolid (antybiotyk)
  - leki przeciwmigrenowe: sumatryptan, ryzatryptan, naratryptan
  - rytonawir (lek przeciwwirusowy wskazany w leczeniu zakażenia HIV)
  - niektóre leki przeciwbólowe, zwłaszcza opioidowe: fentanyl, tramadol, pentazocyna, oksykodon, metadon
  - dekstrometorfan (lek przeciwkaszlowy, często jako składnik leków złożonych na przeziębienie, dostępnych bez recepty)
  - leki przeciwwymiotne (ondansetron, metoklopramid, granisetron)
  - lit (lek stabilizujący nastrój) [11,14].

W zależności od mechanizmu działania, leki zwiększające poziom serotoniny można podzielić na leki: zmniejszające wychwyty zwrotny serotoniny, zmniejszające rozpad serotoniny, zwiększające poziom prekursorów serotoniny lub jej agonistów, pobudzające receptory serotoninowe, pobudzające uwalnianie serotoniny, inhibitory izoenzymów cytochromu P450, które zmniejszają metabolizm leków serotoninerгіcznych (Tabela 1).

Mechanizm	Przykłady leków
spadek wychwytu zwrotnego serotoniny	<ul style="list-style-type: none"> <li>– leki przeciwdepresyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina, citalopram, escitalopram, sertralina</li> <li>▪ inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: wenlafaksyna, duloksetyna</li> <li>▪ trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: klomipramina, imipramina</li> </ul> </li> <li>– opioidy: buprenorfina, tramadol, petydyna, dekstrometorfan</li> <li>– leki przeciwpadaczkowe: walproinian, karbamazepina</li> <li>– leki przeciwwymiotne: ondansetron, granisetron, metoklopramid</li> </ul>
zahamowanie rozpadu serotoniny	<ul style="list-style-type: none"> <li>– inhibitory MAO: fenelzyna, moklobemid, selegilina, rasagilina</li> <li>– antybiotyki: linezolid, tedizolid</li> <li>– inne: błękit metylenowy, prokarbazyna</li> </ul>
wzrost poziomu prekursorów serotoniny lub jej agonistów	<ul style="list-style-type: none"> <li>– tryptofan</li> <li>– lit</li> <li>– fentanyl</li> <li>– dietyloamid kwasu D-lizergowego (LSD)</li> <li>– leki przeciwmigrenowe: sumatryptan, ryzatryptan, naratryptan</li> </ul>
stymulacja receptorów serotoninowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 5HT1A: buspiron (agonista autoreceptora somatodendrytycznego)</li> <li>– 5HT1D: sumatryptan, ryzatryptan, naratryptan (agoniści receptora)</li> <li>– 5HT2C: nefazodon, trazodon (ich metabolit, m-chlorofenylopipezyna, jest agonistą receptora)</li> </ul>
pobudzenie uwalniania serotoniny	<ul style="list-style-type: none"> <li>– stymulanty ośrodkowego układu nerwowego: amfetamina</li> <li>– leki stosowane w leczeniu otyłości: fenfluramina, fentermina</li> <li>– używki: 3,4-metylenodioksymetamfetamina (ecstasy), kokaina</li> </ul>
inhibitory CYP2D6, CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>– antybiotyki: erytromycyna, cyprofloksacyna</li> <li>– leki przeciwgrzybicze: flukonazol</li> <li>– leki przeciwwirusowe: rytonawir</li> </ul>

Tabela 1. Mechanizmy leków związane z rozwinięciem się zespołu serotoninowego [15, 16, 17]

Częstą przyczyną zespołu serotoninowego są interakcje farmakokinetyczne leków zwiększających ilość serotoniny, które wynikają z hamującego wpływu wielu leków na aktywność izoenzymów CYP450 [13]. Dotyczy to głównie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Wszystkie te leki są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450, a niektóre z nich mają również zdolność do hamowania aktywności izoenzymów CYP450 [18]. Leki, które wchodzą w takie

interakcję to m.in. citalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina (Tabela 2).

Lek	Izoenzymy CYP biorące udział w metabolizmie leku	Izoenzymy CYP hamowane przez lek
citalopram	3A4, 2C19	3A4
fluoksetyna	2D6, 3A4	2D6, 3A4, 2C9, 2C19
fluwoksamina	1A2	2D6, 2C9, 3A4, 2C19
paroksetyna	2D6, 2C9, 3A4	2D6, 3A4, 2C19
sertralina	2D6, 3A4	2D6, 3A4, 2C9
wenlafaksyna	2D6, 3A4	

Tabela 2. Izoenzymy CYP biorące udział w metabolizmie leków z grupy SSRI i SNRI oraz izoenzymy CYP hamowane przez te leki [19]

W praktyce klinicznej najczęściej mamy do czynienia z interakcjami leków, które mają hamujący wpływ na izoenzymy CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2. Są to leki stosowane zarówno w psychiatrii, takie jak amitryptylina, klozapina, haloperidol, risperidon, klomipramina, jak i w innych działach medycyny, m.in. antybiotyki (ciprofloksacyna, ofloksacyna), leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy), leki przeciwgrzybicze (ketokonazol) (Tabela 3).

Inhibitory CYP2D6	Inhibitory CYP3A4	Inhibitory CYP1A2
amitryptylina	ciprofloksacyna	ciprofloksacyna
bupropion	norfloksacyna	enoksacyna
klozapina	itakonazol	ofloksacyna
haloperidol	ketokonazol	norfloksacyna
risperidon	erytromycyna	flutamid
amiodaron	klarytromycyna	meksyletyna
cymetydyna	delawirydyna	doustne środki antykoncepcyjne
klomipramina	efawirenz	propafenon
difenhydramina	indinawir	tiklopidyna
lansoprazol	ritonavir	werapamil
metadon	haloperidol	
metoklopramid	diltazem	
terbinafina	metadon	
tiklopidyna	cyzapryd	
kwas walproinowy	omeprazol	
	doustne środki antykoncepcyjne	
	cyklosporyna	
	kwas walproinowy	
	werapamil	

Tabela 3. Leki wykazujące zdolność do hamowania aktywności izoenzymów CYP2D6, CYP3A4 i CYP1A2 [19]



Wiele leków, które nasilają przekąźnictwo serotoninowe jest stosowanych takżę w farmakoterapii bólu. Są to opioidowe leki przeciwbólowe (tramadol, fentanyl), leki przeciwmigrenowe (tryptany), a także koanalgetyki (leki przeciwdępresyjne, przeciwdrgawkowe) (Tabela 4).

Grupa leków	Nazwy leków
selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram, escitalopram
inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny	wenlafaksyna, duloksetyna,
trójpięścieniowe leki przeciwdępresyjne	klomipramina, amitryptylina
leki przeciwdrgawkowe stosowane jako koanalgetyki	kwas walproinowy
leki przeciwbólowe	tramadol, nefopam, fentanyl, pentazocyna, petydyna
leki przeciwmigrenowe	pochodne ergotaminy, tryptany
antagoniści NMDA	dekstrometorfan
leki przeciwwymiotne stosowane do ograniczenia nudności i wymiotów towarzyszących terapii przeciwbólowej	metoklopramid, prometazyna, ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron

Tabela 4. Leki stosowane w farmakoterapii bólu zwiększające przekąźnictwo serotoninerģiczne [19]

Ryzyko zespołu serotoninowego wzrasta w polifarmakoterapii dolegliwości bólowych. Najczęściej dotyczy to łączenia tramadolu z lekami SSRI lub SNRI. U pacjentów, u których możliwe jest uniknięcie wysokich dawek tramadolu, nie powinno stosować się takiego połączenia w terapii. Jeśli nie jest to możliwe, dawkowanie leku powinno rozpoczynać się od możliwie najmniejszych, stopniowo zwiększanych, dawek [20].

Liczba wszystkich przypadków zespołu serotoninowego, u pacjentów przyjmujących tramadol, nie jest dokładnie znana z powodu braku ich raportowania. Znane są dane z FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. Food and Drug Administration), mówiące o tym, że w latach 1997-2017 zostało zgłoszonych 968 przypadków zespołu serotoninowego, z których 98 zakończyło się śmiercią pacjenta. Brak powiadamiania odpowiednich organów o tym działaniu niepożądany spowodowane jest często nieprawidłową diagnozą lekarską (niespecyficzne objawy, mylone z innymi chorobami) [20].

Zespół serotoninowy mogą wywołać także niektóre narkotyki przyjmowane w celach rekreacyjnych (LSD, kokaina, amfetamina, fentanyl, matamfetamina, ecstasy) w połączeniu

z terapią lekami przeciwdepresyjnymi [21].

Do wzrostu poziomu serotoniny może prowadzić spożycie niektórych suplementów diety oraz interakcje między nimi i lekami serotonergicznymi. Mogą mieć one wpływ na syntezę i uwalnianie serotoniny, wpływać na receptory serotoninowe lub na uwalnianie tego neuroprzekaźnika z synaps [tabela 5]. Do popularnych (także w Polsce) suplementów należą wyciąg z dziurawca, kurkumina, wyciąg z różeńca górskiego oraz tarczycy bajkalskiej (Tabela 5).

<b>suplement</b>	<b>działanie</b>
5-HTP (5-hydroksytryptofan) z nasion czarnej fasoli ( <i>Griffonia simplicifolia</i> )	prekursor serotoniny
Brahmi ( <i>Bacopa monnieri</i> )	stymulacja syntezy serotoniny
Kurkumina ( <i>Curcuma longa</i> )	inhibitor MAO
Dziurawiec ( <i>Hypericum perforatum</i> )	zwiększenie stężenia receptorów, inhibitor MAO, inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny
Eleuthero ( <i>Eleutherococcus senticosus</i> )	inhibitor MAO
Garcinia ( <i>Garcinia Cambogia</i> )	zwiększenie stężenia prekursora w mózgu
Jagoda Goji ( <i>Lycium barbarum</i> )	źródło kofaktora do syntezy serotoniny
Kofeina	zwiększenie stężenia receptorów serotoninowych
L-teanina	stymulacja syntezy (w nadmiarze obniża poziom serotoniny)
Pieprz czarny ( <i>Piper nigrum</i> )	inhibitor MAO
Różeńiec górski ( <i>Rhodiola rosea</i> )	inhibitor MAO
Tarczycy bajkalska ( <i>Scutellaria baicalensis</i> )	inhibitor MAO
Winpocetyna	stymulacja uwalniania serotoniny
SAM-e (S-adenozylometionina)	modulacja aktywności serotoniny, dokładny mechanizm działania nie jest poznany

Tabela 5. Suplementy diety wpływające na stężenie serotoniny [5]

Zespół serotoninowy może wystąpić po przyjęciu (celowym lub nie) zbyt dużych dawek leków wpływających na przekaźnictwo serotoninowe. Szacuje się, że 15% wszystkich przedawkowań SSRI prowadzi do łagodnej lub umiarkowanej toksyczności serotoniny [22]. Poziom w organizmie serotoniny powodujący wystąpienie toksyczności wynosi od 10 do 50 - krotności stężenia poziomu wyjściowego [1].

## 4. Objawy

Toksyczność serotoniny manifestuje się jako triada objawów klinicznych składająca się z nadpobudliwości autonomicznej (biegunka, rozszerzenie źrenic i tachykardia), objawów nerwowo-mięśniowych (hiperrefleksja, mioklonie, drżenie i sztywność) oraz zaburzeń psychicznych [23]. Symptomy te mogą nie występować jednocześnie: zaburzenia autonomiczne występują u 40% pacjentów, dysfunkcje nerwowo-mięśniowe u 50%, a zmieniony stan psychiczny u 40% pacjentów [24]. Na podstawie dostępnej literatury można stwierdzić, że objawy kliniczne mogą być łagodne (np. tylko biegunka) do ciężkich, takich jak nadciśnienie czy hipertermia [25]. Często jednym z pierwszych objawów jest gorączka. W umiarkowanej postaci temperatura wzrasta powyżej 38°C, natomiast w ciężkiej nawet powyżej 41°C. Następuje rozszerzenie źrenic, intensywne poty, wzmożenie perystaltyki jelit, nadwrażliwość na bodźce. Gdy stan jest poważniejszy, wzrasta napięcie mięśniowe, pojawiają się zaburzenia oddychania, zaburzenia pracy nerek, napady padaczkowe, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC–disseminated intravascular coagulation) [26].

Nieleczony zespół serotoninowy może prowadzić do problemów z oddychaniem, napadów padaczkowych, niewydolności nerek, a nawet śmierci [21].

Objawy zespołu serotoninowego zwykle pojawiają się szybko, w ciągu 24 godzin od przyjęcia leku, który jest źródłem powikłania. W ciągu jednej godziny od przyjęcia leku objawy wystąpią u 30%, a w ciągu 6 godzin u 60% pacjentów. U przeważającej części pacjentów zespół serotoninowy trwa od 24 do 72 godzin, jeśli choroba zostanie wykryta i będzie odpowiednio leczona. Większość zgonów ma miejsce w ciągu pierwszych 24 godzin i najczęściej jest związana z problemem polipragmazji [21].

## 5. Diagnoza

Do wdrożenia skutecznego leczenia konieczne jest szybkie rozpoznanie. Postawienie skutecznej diagnozy jest często utrudnione z powodu braku dostatecznej wiedzy o wszystkich przyjmowanych przez pacjenta lekach, ponadto jest to syndrom, który może być powodowany przez różne grupy leków [27].

Lekarze często nie biorą pod uwagę możliwości wystąpienia zespołu serotoninowego przy stosowaniu leków wpływających na receptory serotoninowe. Opisany został m.in. przypadek, gdy lekarz przepisał ondansetron pacjentowi, który już wcześniej stosował dekstrometorfan i tramadol na kaszel i ból, nie biorąc pod uwagę, że wszystkie trzy mają działanie serotonergiczne [28].

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny coraz częściej przepisywane są także dzieciom i młodzieży [29]. Są to leki pierwszego wyboru w leczeniu depresji w tych grupach wiekowych, ze względu na mało działań niepożądanych i łatwe dawkowanie (często raz dziennie). Regulacje w wielu krajach wskazują minimalny wiek pacjenta, któremu można przepisać leki SSRI, według FDA jest to wiek 7 lat. Najszerszej przebadana i dlatego najczęściej rekomendowana jest fluoksetyna, ale także sertralina, escitalopram, citalopram, fluwoksamina, paroksetyna [30].

Aby poprawnie zdiagnozować zespół serotoninowy, należy przeprowadzić dokładny wywiad o przyjmowanych przez pacjenta lekach, głównie o dołączeniu w ostatnich dniach leków serotonergicznym lub zwiększeniu ich dawki. Ze względu na podobieństwo objawów klinicznych należy wykluczyć przede wszystkim złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół antycholinergiczny, złośliwą hipertermię, majaczenie alkoholowe, zaburzenia endokrynologiczne, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia metaboliczne [31], tężec, sepsę, encefalopatię [21].

Złośliwy zespół neuroleptyczny, podobnie jak zespół serotoninowy, może wystąpić z powodu niektórych leków (neuroleptyków) [21]. W obu zespołach mogą wystąpić zaburzenia świadomości, hipertermia, niektóre objawy wegetatywne (szerokie źrenice, tachykardia, zlewne poty, zmiany ciśnienia krwi), sztywność mięśni, wzrost aktywności kinazy kreatyninowej, rabdomioliza. W złośliwym zespole neuroleptycznym objawy rozwijają się wolniej, zwykle po około tygodniu i charakteryzują się spowolnieniem i zneruchomieniem, natomiast w zespole serotoninowym pobudzeniem [17]. W złośliwym zespole neuroleptycznym rzadkie są takie objawy jak nudności, wymioty i biegunka oraz mioklonie [32]. Choć objawy tych powikłań mogą się częściowo nakładać, istnieją istotne różnice, które pozwalają na ich odróżnienie (Tabela 6).

	Zespół serotoninowy	Ośrodkowy zespół antycholinergiczny	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Hipertermia złośliwa
<b>Zastosowany lek</b>	serotonergiczny	antycholinergiczny	antagonista dopaminy	anestezja
<b>Początek objawów</b>	< 12-24 godz.	< 12 godz.	1-3(7) dni	30 min - 24 godz.
<b>Temperatura °C)</b>	> 41	≤ 38	> 41	do 46
<b>Źrenice</b>	poszerzone	poszerzone	normalne	normalne
<b>Śluzówki</b>	wzmoczone wydzielanie	suche	wzmoczone wydzielanie	normalne
<b>Skóra</b>	normalnego koloru, spocona	czerwona, ciepła, sucha	blada, spocona	marmurkowa: sine plamy oraz obszary zaczerwienienia
<b>Perystaltyka jelit</b>	wzmoczona	osłabiona lub brak	normalna lub osłabiona	osłabiona

	Zespół serotoninowy	Ośrodkowy zespół antycholinergiczny	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Hipertermia złośliwa
<b>Napięcie mięśniowe</b>	wzmożone, zwłaszcza w kończynach górnych	norma	sztywność typu „ołowianej rury”	sztywność podobna do <i>rigor mortis</i>
<b>Odruchy</b>	hiperrefleksja, klonusy	norma	bradyrefleksja	hiporefleksja
<b>Zaburzenia świadomości zachowania</b>	agitacja, śpiączka	agitacja, delirium	stupor, mutyzm, śpiączka	agitacja

Tabela 6. Różnicowanie Zespołu Serotoninowego [33]

Aby zdiagnozować zespół serotoninowy pomocne są kryteria Sternbacha lub kryteria Huntera [26].

Według kryteriów Sternbacha muszą być spełnione wszystkie poniższe warunki:

1. dodanie lub zwiększenie dawki leku serotonergicznego w ostatnim czasie
2. wykluczenie innych czynników mogących wywoływać objawy podobne do zespołu serotoninowego (zatrucia, infekcje, zaburzenia metaboliczne, nadużycie lub odstawienie substancji)
3. brak wprowadzenia do terapii w ostatnim czasie neuroleptyku oraz brak zwiększenia jego dawki
4. wystąpienie co najmniej 3 następujących objawów:
  - zaburzenia świadomości i orientacji
  - niepokój, agitacja
  - mioklonie
  - wygórowanie odruchów
  - zlewne poty
  - dreszcze
  - drżenia mięśniowe
  - biegunka
  - wzrost temperatury ciała  $> 38^{\circ}$
  - zaburzenia koordynacji ruchowej

Kryteria Huntera są spełnione, jeśli pacjent przyjmuje przynajmniej jeden lek serotonergiczny i wystąpi jeden z poniższych objawów:

- spontaniczne kloniczne skurcze mięśni

- prowokowane kloniczne skurcze z towarzyszącym pobudzeniem i potami
- klonusy oczne z towarzyszącym pobudzeniem i potami
- drżenia i wzmożenie odruchów
- hipertonia z gorączką powyżej 38°C i obecnością klonusów ocznych [26].

Za standard przyjmuje się kryteria Huntera, które dają mniej fałszywie dodatnich wyników i są bardziej wiarygodne w klasyfikowaniu prawdziwego zespołu serotoninowego [22].

Własne kryteria przedstawił także Radomski, które przedstawia tabela nr 7.

1. Na podstawie wywiadu ustalono, że pacjent przyjmuje leki o działaniu serotoninergicznym. Ponadto rozpoznanie można postawić w oparciu o obecność czterech głównych objawów lub trzech głównych i dwóch drugorzędnych z podanej niżej listy:		
Rodzaj zaburzeń	Główne objawy	Drugorzędne objawy
Zmiany stanu psychicznego	- splątanie - podwyższony nastrój - śpiączka lub stan przedśpiączkowy	- pobudzenie - nerwowość - bezsenność
Zaburzenia wegetatywne	- gorączka - wzmożona potliwość	- tachykardia - przyspieszony oddech - bezdech - biegunka - niskie lub wysokie ciśnienie krwi
Zaburzenia neurologiczne	- mioklonie - drżenie - sztywność mięśniowa - wzmożenie odruchów ścięgnistych	- 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 serotoninergicznym.		
3. Wykluczono infekcję, zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne jako przyczynę powstałych zaburzeń.		
4. Przed pojawieniem się objawów pacjent nie był leczony neuroleptykiem, a jeżeli był to w stałych niewzrastających dawkach.		

Tabela 7. Kryteria zespołu serotoninowego według Radomskiego [34]

Diagnostyka laboratoryjna nie jest zazwyczaj pomocna do rozpoznania lub wykluczenia zespołu serotoninowego. Jedynie w ciężkiej postaci stwierdza się kwasicę metaboliczną, zwiększenie aktywności aminotransferaz, podwyższony poziom kreatyniny oraz hemoglobinurię [17].

## 6. Leczenie

Najistotniejsze podczas leczenia jest zaprzestanie podawania leku, który wywołał powikłanie. Objawy mijają zazwyczaj w ciągu 24-48 godzin od odstawienia takiego leku. Jeśli konieczne jest zastosowanie farmakoterapii w zależności od objawów, nasilenia i czasu występowania można zastosować:

- węgiel leczniczy (jeśli upłynął krótki czas od przyjęcia leku)
- leki zmniejszające poziom serotoniny - antagonistę receptora 5HT<sub>2A</sub> :
  - cyproheptadyna - początkowo 12 mg doustnie, a następnie 2 mg co 2 godziny, jeżeli objawy nie ustępują (dawka podtrzymująca to 8 mg co 6 godzin)
  - olanzapina - zazwyczaj 10 mg podjęzykowo, w ciężkich przypadkach lek można podać domięśniowo.

W zaburzeniach kardiologicznych podaje się esmolol (w tachykardii i nadciśnieniu), nitroprusydek sodu (w znacznym nadciśnieniu). W przypadku niedociśnienia można podać małe dawki adrenaliny lub fenylefryny [18].

W sztywności lub drżeniach mięśniowych można zastosować benzodiazepiny, które działają miorelaksacyjnie i przeciwdrgawkowo [21], np. lorazepam 1-2 mg doustnie co 6-8 godzin, diazepam przeciętnie 5-10 mg doustnie lub dożylnie co 4-6 godzin (do 80-100 mg/24 h) [35].

Czasami może zachodzić konieczność podania środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Sugerowanym lekiem w przypadku ciężkiej toksyczności jest środek niedepolaryzujący, taki jak wekuronium. Należy unikać sukcynylocholiny, ponieważ może ona nasilać rabdomiolizę i hiperkaliemię [36].

W przypadku gorączki nieskuteczne są standardowe leki przeciwgorączkowe, nie należy podawać paracetamolu, a leczenie polega na ochładzaniu ciała okładami [1]. W nadciśnieniu nie powinno stosować się propranololu, którego stosowanie niesie za sobą niebezpieczeństwo niekontrolowanego obniżenia ciśnienia (przez długi okres półtrwania) [17]. Dane literaturowe podają, że w zespole serotoninowym nie powinno stosować się także dantrolenu oraz bromokryptyny [12].

Kontrolowanie hipertermii i sztywności może zapobiec innym poważnym powikłaniom. W przypadku niedotlenia może być konieczne wdrożenie tlenoterapii [21]. Pacjenci z ciężką toksycznością serotoniny powinni dostać leki uspokajające, zwiotczające mięśnie szkieletowe i powinni zostać zaintubowani. Zwiotczenie mięśni zapobiegnie zaostrzeniu hipertermii, która jest spowodowana sztywnością mięśni i umożliwi przejście na wentylację mechaniczną [36].

## 7. Podsumowanie

Zespół serotoninowy jest wciąż rzadko uwzględnianym powikłaniem podczas stawiania diagnozy. Wiedza na jego temat powinna być powszechniejsza, aby móc szybko go rozpoznać i wdrożyć leczenie. Powikłanie to może występować z powodu nierozważnego stosowania leków w leczeniu coraz powszechniejszej choroby, jaką jest depresja. Wiele medykamentów, także tych dostępnych bez recepty, pobudza przekąźnictwo serotoninergiczne. Ponadto, ponieważ świadomość jest niewielka, w większości krajów nie ma odpowiednich rejestrów częstotliwości występowania zespołu serotoninowego.

Należy zapoznać się z historią wcześniejszego leczenia pacjenta, aby uniknąć przepisywania kombinacji leków, które mogą powodować niekorzystne interakcje. Dostępne dane wskazują, że jeśli pacjent ma zmieniany lek serotoninergiczny na inny z tej grupy, lekarz powinien przestrzegać okresów wymywania, aby zapobiec ich równoczesnej obecności w organizmie. Także farmaceuta może pomóc w ustaleniu daty rozpoczęcia przyjmowania nowego leku na podstawie parametrów farmakokinetycznych. Czas, przez który lek będzie obecny w organizmie po zaprzestaniu stosowania, będzie zależny od okresu półtrwania. I tak na przykład citalopram, którego okres półtrwania wynosi 36 godzin jest usuwany z organizmu po mniej więcej tygodniu, [37] a fluoksetyna, która należy do tej samej grupy leków, a charakteryzuje się długim okresem półtrwania (4-6 dni), utrzymuje się w organizmie nawet do 6 tygodni po przerwaniu leczenia [38].

Bardzo ważna jest edukacja pacjentów i zebranie dokładnego wywiadu na temat przyjmowanych leków. W świetle aktualnych doniesień o działaniach niepożądanych, opieką farmaceutyczną powinni zostać objęci szczególnie pacjenci geriatryczni, u których ze względu na często występującą wielolekowość, ryzyko interakcji wzrasta. Należy zwracać uwagę na to, że leki z tej samej grupy mogą występować pod różnymi nazwami handlowymi. Pacjenci powinni otrzymać informacje o możliwych działaniach niepożądanych i interakcjach z innymi lekami przepisywanymi przez lekarzy, także tych dostępnych bez recepty, z suplementami diety oraz preparatami ziołowymi. Decyzje dotyczące przyjmowania danego leku powinny być podejmowane indywidualnie dla każdego pacjenta, po rozważeniu ryzyka i korzyści.

Podsumowując, należy jeszcze raz podkreślić, że choć przypadki zespołu serotoninowego są incydentalne, konieczne jest stałe poszerzanie wiedzy na jego temat. Warto zwrócić uwagę na prawidłowy nadzór nad farmakoterapią, który pozwoli zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, a wczesne rozpoznanie i wprowadzenie skutecznego leczenia może zapobiec jego poważnym powikłaniom i obniżyć śmiertelność z nim związaną.



## 8. Bibliografia

- [1] Gillman PK. *Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review*. Headache 2010; 50:264–272.
- [2] Badar A., *Serotonin syndrome: An often-neglected medical emergency* Journal of Family and Community Medicine | Published by Wolters Kluwer - Medknow, Published: 08-01-2024.
- [3] Simon LV, Keenaghan M. *Serotonin syndrome*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/>. [dostęp 28.11.2024].
- [4] Kroeze WK, Kristiansen K, Roth BL. *Molecular biology of serotonin receptors: structure and function at the molecular level*. Curr. Top. Med. Chem. 2002;2:507–28.
- [5] <https://neuroexpert.org/encyklopedia/serotonina/> [dostęp 27.11.2024].
- [6] Giorgetti M, Tecott LH. *Contributions of 5-HT<sub>2C</sub> receptors to multiple actions of central serotonin systems*. Eur. J. Pharmacol. 2004; 488:1–9.
- [7] Roth BL. *Multiple serotonin receptors: clinical and experimental aspects*. Ann. Clin. Psychiatry. 1994; 6:67–78.
- [8] Clark, C., Weissbach, H. & Udenfriend, S. (1954) *5-hydroxytryptophan decarboxylase: preparation and properties*. Journal of Biological Chemistry, 210, 139–148.
- [9] Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biosynteza aminokwasów*. W: Biochemia. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2009.
- [10] Volpi-Abadie J., Kaye A.M. , Kaye A.D., *Serotonin Syndrome*. The Ochsner Journal 13:533–540, 2013.
- [11] *Serotonine Syndrom*, New Zeland Medicines and Medical Devices Safety Authority [www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz), 2015.
- [12] Woróń J., Filipczak-Bryniarska I., Krzanowska K., Strzepak K., *Zespół serotoninowy jako powikłanie polifarmakoterapii u pacjenta z zaawansowaną chorobą nowotworową - opis przypadku*. Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 176-181.
- [13] Siwek M. *Interakcje leków przeciwdepresyjnych w praktyce POZ*, Lekarz POZ 2/2020: 142-148.
- [14] Dunkin M.A., *What is Serotonin Syndrome?*, WebMD Brain & Nervous System, 2023 <https://www.webmd.com/brain/serotonin-syndrome-causes-symptoms-treatments> [dostęp 25.11.2024].
- [15] Wang Robert Z., Vashistha V., Kaur S., Houchens Nathan W., *Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it*, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2016, 83(11): 810-817.

- [16] Krasowska M. *Farmakodynamiczne interakcje inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)*. Farmacja Polska, 2009; 65(6): 403-406.
- [17] Jaracz J., Gattner K., *Zespół Serotoninowy*. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2006, 2: 111–117.
- [18] Boyer E.W., Shannon M. *The serotonin syndrome*. The New England Journal of Medicine, 2005, 352:1112-1120.
- [19] Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
- [20] Anderson T, Watson MS, Marr K. *Serotonin syndrome: A hidden danger in palliative care*. European Journal of Palliative Care. 2005;12: 97–100.
- [21] Scotton W.J., Hill L.J., Williams A.C., Barnes N.M. *Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions*. International Journal of Tryptophan Research, 2019 Volume 12: 1–14.
- [22] 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; 96:635–642.
- [23] Mason PJ., Morris VA., Balcezak TJ., *Serotonin syndrom. Presentation of 2 cases and review of tehe literature*. Medicine (Baltimore) 200; 79:201.
- [24] Iqbal M.M., Basil M.J., Kaplan J., Iqbal MT. *Overview of serotonin syndrome*. Annals of Clinical Psychiatry 2012; 24:310–318.
- [25] Francescangeli J., Karamchandani K., Powell M., Bonavia A., *The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice*. International Journal of Molecular Sciences, 2019 May 09;20(9).
- [26] Szyndler J. *Złośliwy zespół poneuroleptyczny i zespół serotoninowy*  
<https://podyplomie.pl/wiedza/stany-nagle/499,zlosliwy-zespol-poneuroleptyczny-i-zespol-serotoninowy> [dostęp 03.12.2024].
- [27] Prakash S, Rathore C, Rana K. *Knowledge, attitude, and practice (KAP) study on serotonin syndrome among neurophysicians*. Annals of Indian Academy of Neurology 2020;23:638-43.
- [28] Douglas S. Paauw, *Why is Serotonin Syndrome on the Rise?*, Medscape  
<https://www.medscape.com/viewarticle/941567> [dostęp 29.11.2024].
- [29] Xuev S, Ickowicz A. *Serotonin syndrome in children and adolescents exposed to selective serotonin reuptake inhibitors-review of literature*. The Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2021;30:156-64.

- [30] Moreland CS, Bonin L. *Patient education: Depression treatment options for children and adolescents (beyond the basics)*. UpToDate  
<https://www.uptodate.com/contents/depression-treatment-options-for-children-and-adolescents-beyond-the-basics> [dostęp 27.11.2024].
- [31] Wappler F, Fiege M, Schulte am Esch J. *Pathophysiological role of the serotonin system in malignant hyperthermia*. *British Journal of Anaesthesia*, 2001; 87(5): 794-798.
- [32] Mosiołek A., Galanty D., *Wszystko co powinniśmy wiedzieć o złośliwym zespole neuroleptycznym*. *Via Medica Journals, Psychiatri* 2017; 14, 1: 28–34.
- [33] Gronkiewicz M., Woron J., Kosson D., Łazowski T. *Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO) a znieczulenie*. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2013; 7: 318-330.
- [34] Radomski J.W., Dursun S.M., Revely M.A., Kutcher S.P., *An exploratory approach to the serotonin syndrome, an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria*. *Medical Hypotheses*, 2000; 55: 218-24.
- [35] Ostrowski M., *Zespół serotoninowy. Zaawansowane zabiegi resuscytacyjne i wybrane stany nagłe* pod redakcją Jarosława Gucwy i Tomasza Madeja <https://nagle.mp.pl/interna/111154,zespole-serotoninowy> [dostęp 27.11.2024].
- [36] Velamoor VR, Norman RM, Caroff SN, Mann SC, Sullivan KA, Antelo RE. *Progression of symptoms in neuroleptic malignant syndrome*. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1994, 182(3):168–173.
- [37] Charakterystyka produktu leczniczego Cital, 20 mg, tabletki powlekane.
- [38] Charakterystyka produktu leczniczego Seronil, 20 mg, kapsułki twarde.