



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

The Serotonin Syndrome

Edward W. Boyer, M.D., Ph.D., and Michael Shannon, M.D., M.P.H.

Серотониновый синдром

Перевод А.В. Ветровой



Серотониновый синдром

Edward W. Boyer, M.D., Ph.D., and Michael Shannon, M.D., M.P.H.

Из отделения медицинской токсикологии факультета неотложной медицины Массачусетского университета в Вустере (E.W.B.); и программы медицинской токсикологии отделения неотложной медицины Детской больницы Бостона (E.W.B., M.S.). С запросами на перепечатку обращайтесь к доктору Бойеру по адресу: IC Smith, корп., Детская больница, Лонгвуд авеню, 300, Бостон, Массачусетс, 02115, или по адресу edward.boyer@tch.harvard.edu.

Эта статья (10.1056/NEJMra041867) была обновлена 21 октября 2009 года на сайте NEJM.org. N English J Med 2005; 352:1112-20.

Авторское право © 2005 Массачусетское медицинское общество.

Серотониновый синдром - это потенциально опасная для жизни побочная лекарственная реакция, возникающая в результате терапевтического применения лекарств, преднамеренного самоотравления или непреднамеренного взаимодействия между лекарственными средствами. Три особенности серотонинового синдрома имеют решающее значение для понимания этого расстройства. Во-первых, серотониновый синдром не является идиопатической лекарственной реакцией; это предсказуемое следствие избыточного серотонинергического агонизма рецепторов центральной нервной системы (ЦНС) и периферических серотонинергических рецепторов^{1,2}. Во-вторых, избыток серотонина приводит к целому ряду клинических проявлений³. В-третьих, клинические проявления серотонинового синдрома варьируются от едва заметных до летальных. Смерть 18-летней пациентки по имени Либби Зайон в Нью-Йорке, произошедшая более 20 лет назад в результате одновременного приема меперидина и фенелзина, остается наиболее широко известным и драматичным примером этого состояния, которое можно предотвратить.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Серотониновый синдром часто описывается как клиническая триада изменений психического статуса, вегетативной гиперактивности и нервно-мышечных нарушений, но не все эти признаки постоянно присутствуют у всех пациентов с этим расстройством (рис. 1)^{5,6}. Признаки избытка серотонина варьируются от тремора и диареи в легких случаях до бреда, нервно-мышечной ригидности и гипертермии в случаях, угрожающих жизни. Трудность для



клиницистов заключается в том, что легкие симптомы можно легко не заметить, а непреднамеренное увеличение дозы возбудителя или добавление препарата с прозеротонергическим действием может спровоцировать резкое клиническое ухудшение.

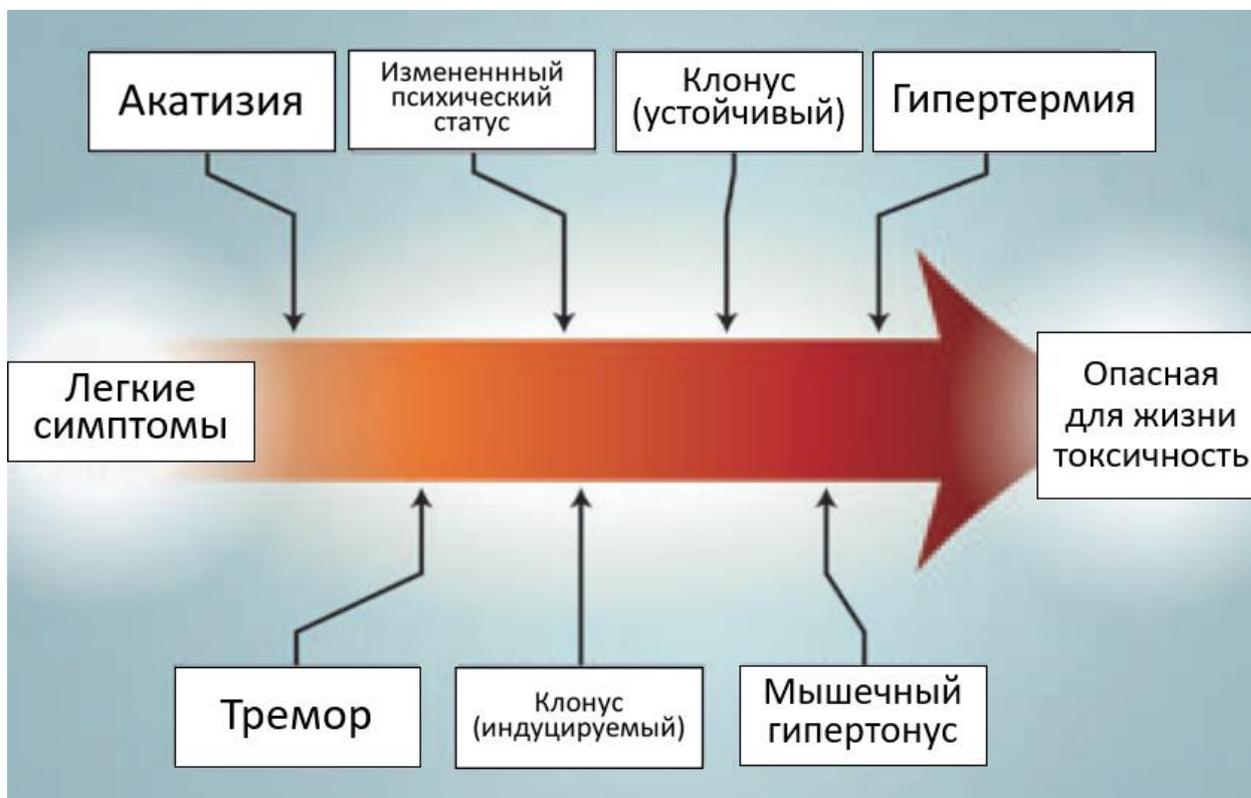


Рисунок 1. Спектр клинических проявлений.

Проявления серотонинового синдрома варьируются от легких до угрожающих жизни. Вертикальные стрелки указывают приблизительную точку, в которой клинические проявления впервые проявляются в спектре заболевания, но у одного пациента с серотониновым синдромом могут не совпадать все симптомы. Серьезные симптомы могут маскировать другие клинические проявления. Например, мышечный гипертонус может подавлять тремор и гиперрефлексию.

Считается, что частота возникновения серотонинового синдрома отражает растущее число прозеротонергических средств, используемых в клинической практике.⁷ В 2002 году Система эпиднадзора за токсическим воздействием, в которую поступают описания случаев из медицинских учреждений, стационаров и отделений неотложной помощи, сообщила о 26 733 случаях воздействия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые вызвали значительные токсические эффекты у 7349 человек и привели к 93 смертельным случаям.^{8,9} Оценка серотонинового синдрома при дозировании терапевтических препаратов основывалась на результатах постмаркетинговых исследований, одно из которых выявило частоту 0,4 случая на 1000



пациенто-месяцев у пациентов, принимавших нефазодон. ¹⁰ Однако проведение тщательной эпидемиологической оценки серотонинового синдрома затруднено, поскольку более 85% врачей не знают о серотониновом синдроме как о клиническом диагнозе. ¹⁰ Этот синдром встречается примерно у 14-16% лиц, принимающих СИОЗС при передозировке. ⁸

Несмотря на то, что серотониновый синдром встречается в самых разных клинических условиях, некоторые препятствия ограничивают возможности клиницистов в диагностике этого состояния. Во-первых, синдром может быть пропущен из-за его разнообразных проявлений. Клиницисты и пациенты могут игнорировать такие симптомы, как тремор с диареей или артериальная гипертензия, как несущественные или не связанные с медикаментозной терапией; беспокойство и акатизия могут быть ошибочно отнесены к психическому состоянию пациента. ^{5,10} Во-вторых, строгое применение диагностических критериев, предложенных Штернбахом, потенциально исключает случаи, которые в настоящее время считаются легкими, ранними или подострыми случаями расстройства. ^{1,11} В-третьих, клиницисты не могут диагностировать состояние, о котором они не знают, даже несмотря на то, что серотониновый синдром не является редким и был выявлен у пациентов всех возрастов, включая пожилых людей, детей и новорожденных младенцев. ^{10,12-14}

Поразительное количество лекарственных средств и их комбинаций было связано с серотониновым синдромом (таблица 1). К ним относятся ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО); трициклические антидепрессанты; СИОЗС; опиатные анальгетики; лекарства от кашля, отпускаемые без рецепта; антибиотики; средства для снижения веса; противорвотные средства; средства от мигрени; наркотические средства, вызывающие злоупотребление; и растительные продукты; отмена лекарств также связана с синдромом. ^{1,4,12,15-23} Однократная терапевтическая доза СИОЗС вызвала серотониновый синдром. ¹² Более того, добавление препаратов, ингибирующих изоформы цитохрома CYP2D6 и CYP3A4, к терапевтическим схемам СИОЗС было связано с этим заболеванием. ^{16,24,25} Прием серотонинергических препаратов в течение пяти недель после прекращения терапии флуоксетином вызвал лекарственное взаимодействие, кульминацией которого стал серотониновый синдром, предположительно в результате деметилирования флуоксетина до норфлуоксетина



(серотонинергический метаболит с более длительным периодом полувыведения из сыворотки крови, чем его исходное соединение).¹³ Специфические препараты, такие как ИМАО, которые являются необратимыми или неселективными или ингибируют моноаминоксидазу подтипа А, тесно связаны с тяжелыми случаями синдрома, особенно когда эти препараты используются в комбинации с меперидином, декстрометорфаном, СИОЗС или метилендиоксиметамфетамином (MDMA или “экстази”).^{4,8,15,26,27}

Таблица 1. Лекарственные средства и лекарственные взаимодействия, связанные с серотониновым синдромом.

Препараты, связанные с серотониновым синдромом

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: сертралин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и циталопрам.

Антидепрессанты: тразодон, нефазодон, буспирон, кломипрамин и венлафаксин.

Ингибиторы моноаминоксидазы: фенелзин, моклобемид, клоргилин и изокарбоксазид.

Противосудорожные препараты: вальпроат

Анальгетики: меперидин, фентанил, трамадол и пентазоцин.

Противорвотные средства: ондансетрон, гранисетрон и метоклопрамид.

Препараты от мигрени: суматриптан

Бариатрические препараты: сибутрамин

Антибиотики: линезолид (ингибитор моноаминоксидазы) и ритонавир (за счет ингибирования изоформы 3A4 фермента цитохрома P450).

Средства от кашля и простуды, отпускаемые без рецепта: декстрометорфан

Наркотики, которыми злоупотребляют: метилендиоксиметамфетамин (MDMA, или “экстази”), диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), 5-метоксидиизопропилтриптамин (“фокси метокси”), сирийская рута (содержит гармин и гармалин, оба ингибитора моноаминоксидазы).

Пищевые добавки и растительные продукты: триптофан, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), женьшень обыкновенный (*Panax ginseng*)

Другое: литий

Лекарственные взаимодействия, связанные с тяжелым серотониновым синдромом

Золофт, Прозак, Сарафем, Лувокс, Паксил, Целекса, Дезирел, Серзон, Буспар, Анафранил, Эффексор, Нардил, Манерикс, Марплан, Депакот, Демерол, Дурагезик, Сублимаза, Ультрам, Талвин, Зофран, Китрил, Реглан, Имитрекс, Меридия, Редукс, Пондимин, Живокс, Норвир, Парнат, Тофранил, Ремерон

Фенелзин и меперидин



Транилципромин и имипрамин
Фенелзин и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Пароксетин и буспирон
Линезолид и циталопрам
Моклобемид и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Трамадол, венлафаксин и миртазапин

ПРОЯВЛЕНИЯ

Серотониновый синдром характеризуется рядом клинических проявлений. У пациентов с легкой формой заболевания может наблюдаться лихорадка или тахикардия, при физикальном обследовании отмечаются такие вегетативные симптомы, как озноб, потоотделение или мидриаз (рис. 2). Неврологическое обследование может выявить перемежающийся тремор или миоклонус, а также гиперрефлексию.

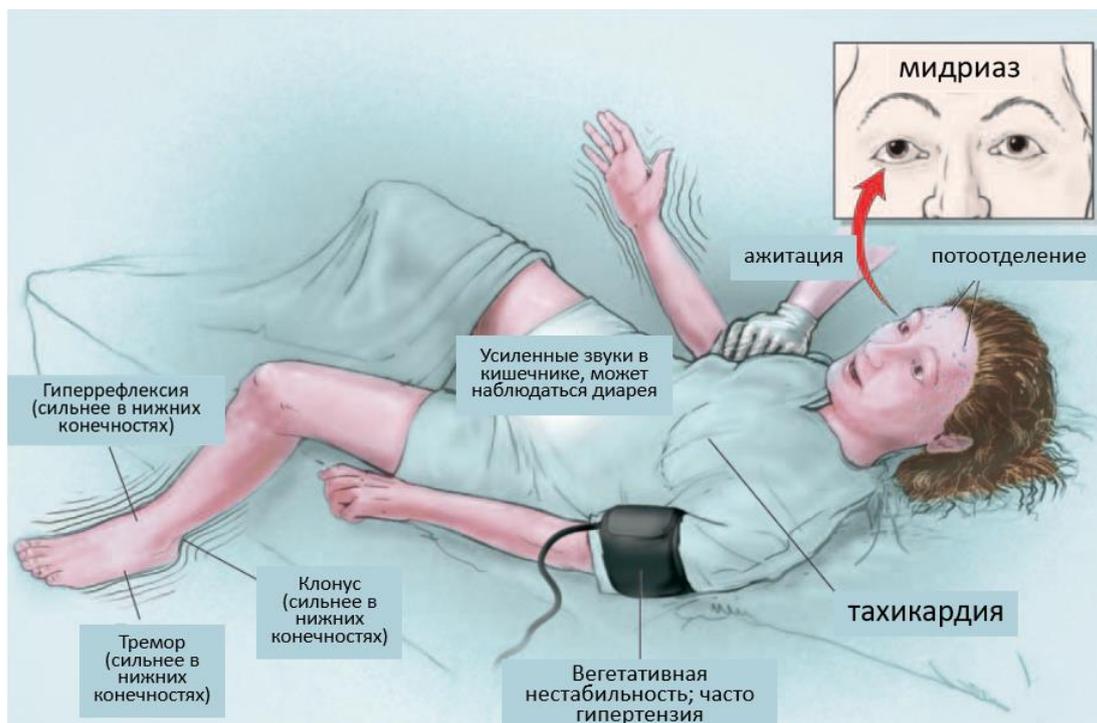


Рисунок 2. Результаты обследования пациента со среднетяжелым серотониновым синдромом. Гиперкинетические нервно-мышечные проявления тремора или клонуса и гиперрефлексии должны побудить клинициста рассмотреть вопрос о диагностике серотонинового синдрома.

Типичным примером серотонинового синдрома средней степени тяжести являются такие нарушения жизненно важных функций, как тахикардия, гипертония и гипертермия. Повышение температуры тела до 40°C является



обычным явлением при интоксикации средней степени тяжести. Общими признаками физикального обследования являются мидриаз, повышенная чувствительность кишечника, потоотделение и нормальный цвет кожи. Интересно, что гиперрефлексия и клонус, наблюдаемые в случаях средней тяжести, могут быть значительно сильнее на нижних конечностях, чем на верхних; глубокие сухожильные рефлексы надколенника часто демонстрируют косоглазие в течение нескольких секунд после однократного нажатия на сухожилие, в то время как брахиорадиальный рефлекс лишь незначительно усиливается. У пациентов может наблюдаться горизонтальное косоглазие. Изменения в психическом состоянии включают легкое возбуждение или повышенную бдительность, а также маниакальную речь. Пациенты могут легко вздрогнуть или принять своеобразную манеру поворачивать голову, характеризующуюся повторяющимися поворотами головы с умеренно вытянутой шеей.

Напротив, у пациента с тяжелым серотониновым синдромом могут наблюдаться сильная гипертензия и тахикардия, которые могут внезапно перейти в шок. У таких пациентов может наблюдаться агитированный бред, а также мышечная ригидность и гипертонус. Опять же, повышение мышечного тонуса значительно сильнее в нижних конечностях. Мышечная гиперактивность может привести к повышению температуры тела более чем на $41,1^{\circ}\text{C}$ в случаях, угрожающих жизни. Лабораторные нарушения, которые возникают в тяжелых случаях, включают метаболический ацидоз, рабдомиолиз, повышенный уровень сывороточной аминотрансферазы и креатинина, почечную недостаточность и диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию. Однако многие из этих отклонений возникают как следствие плохо поддающейся лечению гипертермии.

Чтобы лучше определить признаки и симптомы, которые определяют серотониновый синдром, были тщательно проанализированы клинические данные по 2222 последовательным случаям самоотравления серотонинергическими препаратами на основе информации из подробного токсикологического реестра.² Затем эти результаты были сопоставлены с “золотым стандартом” - постановкой диагноза серотонинового синдрома медицинским токсикологом.² Клинические данные, которые имели статистически значимую связь с диагнозом синдрома, были в основном нервно-мышечными, включая



гиперрефлексию, индуцируемый клонус, миоклонус, глазной клонус, спонтанный клонус, периферический гипертонус и озноб. Двумя вегетативными нарушениями были тахикардия при поступлении, мидриаз, потоотделение, а также наличие кишечных шумов и диареи. Двумя отклонениями в психическом состоянии, которые в значительной степени связаны с серотониновым синдромом, были возбуждение и делирий.² Гипертермия, вызванная мышечным гипертонусом, определяемая в данном исследовании как температура более 38°C, не была так сильно связана с диагнозом серотонинового синдрома, но наблюдалась у пациентов с тяжелой интоксикацией.²

Симптомы обычно проявляются быстро, и клинические проявления часто наступают в течение нескольких минут после смены лекарства или самоотравления.²⁸ Примерно у 60% пациентов серотониновый синдром проявляется в течение шести часов после первоначального приема лекарства, передозировки или изменения дозы.²⁸ У пациентов с легкими проявлениями могут наблюдаться подострые или хронические симптомы, в то время как в тяжелых случаях они могут быстро прогрессировать и привести к летальному исходу. Считается, что серотониновый синдром не проходит спонтанно до тех пор, пока продолжают назначать препараты, провоцирующие его.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Серотонин образуется в результате декарбоксилирования и гидроксирования L-триптофана. Его количество и действие строго регулируются сочетанием механизмов обратного захвата, обратной связи и метаболизирующих ферментов (рис.3). Серотониновые рецепторы делятся на семь семейств 5-гидрокситриптаминовых (5-НТ) (от 5-НТ₁ до 5-НТ₇), некоторые из которых состоят из нескольких членов (например, 5-НТ_{1a}, 5-НТ_{1b}, 5-НТ_{1c}, 5-НТ_{1d}, 5-НТ_{1e} и 5-НТ_{1f}). Дальнейшее структурное и функциональное разнообразие достигается за счет аллельных полиморфизмов, вариантов сплайсинга, изоформ рецепторов и образования гетеродимеров рецепторов.²⁹

Серотонинергические нейроны в ЦНС находятся главным образом в ядрах средней линии шва, расположенных в стволе головного мозга от среднего мозга до продолговатого. Ростральный конец этой системы помогает регулировать бодрствование, эмоциональное поведение, прием пищи, терморегуляцию, мигрень, рвоту и сексуальное поведение.³⁰ Нейроны шва в нижнем мосту



и продолговатом мозге участвуют в регуляции ноцицепции и двигательного тонуса.³⁰ На периферии серотониновая система участвует в регуляции сосудистого тонуса и перистальтики желудочно-кишечного тракта.³⁰

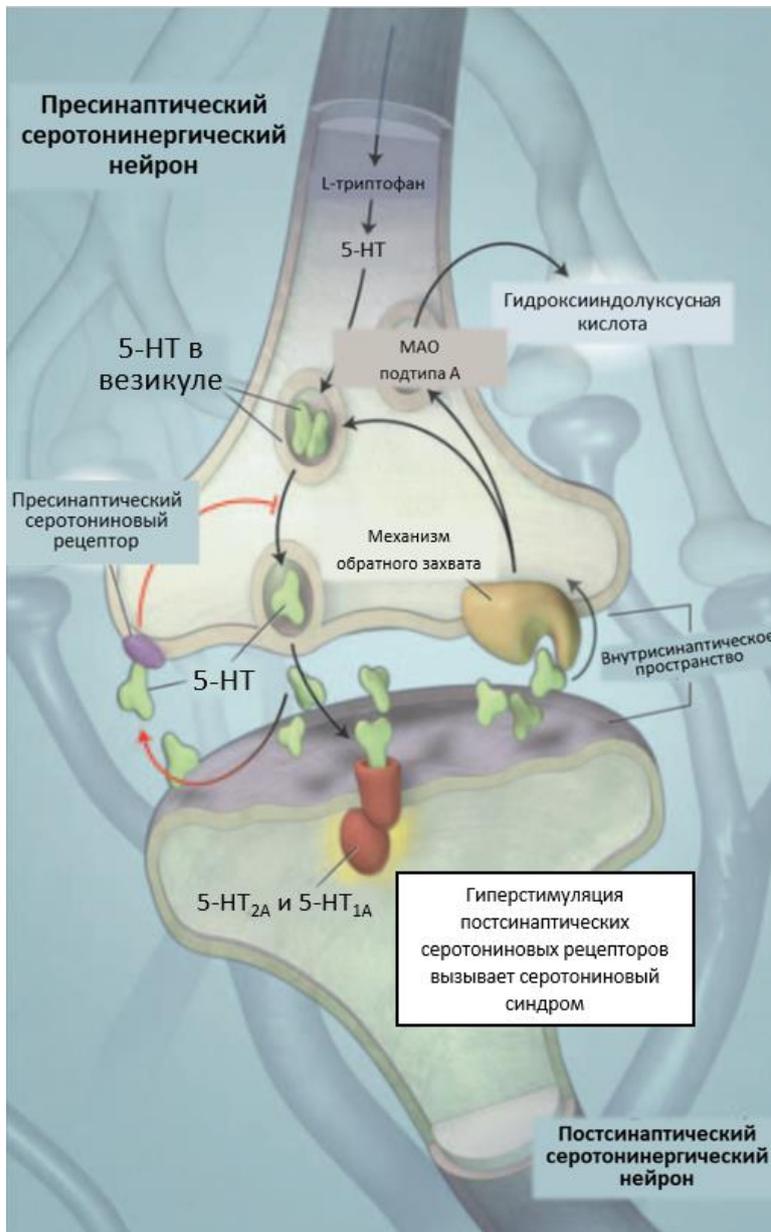


Рисунок 3. Биосинтез и метаболизм серотонина.

Серотонин вырабатывается в пресинаптических нейронах путем гидроксилирования и декарбоксилирования L-триптофана. Затем серотонин попадает в пузырьки, где он находится до тех пор, пока не понадобится для нейротрансмиссии. После стимуляции аксонов серотонин высвобождается во внутрисинаптическое пространство; пресинаптические серотониновые рецепторы функционируют как петля обратной связи, ингибируя экзоцитоз везикул (показано красным). Затем серотонин связывается с постсинаптическими рецепторами, осуществляя нейротрансмиссию. Механизм обратного захвата возвращает серотонин в цитоплазму пресинаптического нейрона, где он вновь поступает в пузырьки. Затем серотонин метаболизируется моноаминоксидазой подтипа А до гидроксииндолуксусной кислоты.



По-видимому, ни один отдельный рецептор не ответственен за развитие серотонинового синдрома, хотя некоторые данные сходятся в том, что агонизм 5-HT_{2a} рецепторов вносит существенный вклад в развитие этого состояния.³¹⁻³⁵ Дополнительные подтипы серотониновых рецепторов, такие как 5-HT_{1a}, могут способствовать фармакодинамическому взаимодействию, при котором повышенные синаптические концентрации агониста серотонина насыщают все подтипы рецепторов. Норадренергическая гиперактивность ЦНС может играть решающую роль, поскольку степень повышения концентрации норадреналина в ЦНС при серотониновом синдроме может коррелировать с клиническим исходом.^{33,35,36} Другие нейромедиаторы, включая антагонисты рецепторов N-метил-d-аспартата (NMDA) и g-аминомасляной кислоты (ГАМК), могут влиять на развитие синдрома, но роль этих агентов менее ясна.^{33,37} В этом процессе задействованы дофаминергические рецепторы, но эта связь может быть обусловлена фармакодинамическими взаимодействиями, прямыми взаимодействиями между серотониновыми и дофаминовыми рецепторами, другими механизмами или ошибочным диагнозом серотонинового синдрома как злокачественного нейролептического синдрома.^{26,33,38,39}

ДИАГНОСТИКА

Никакие лабораторные исследования не подтверждают диагноз серотонинового синдрома. Вместо этого наличие тремора, клонуса или акатизии без дополнительных экстрапирамидных симптомов должно побудить клиницистов рассмотреть диагноз, который должен быть установлен на основании истории болезни пациента и физического обследования. При сборе анамнеза пациента клиницисты должны поинтересоваться об употреблении отпускаемых по рецепту и без рецепта врача лекарств, запрещенных веществ и пищевых добавок, поскольку все эти вещества могут быть вовлечены в развитие серотонинового синдрома. Следует также проанализировать эволюцию симптомов и скорость их изменения. Физикальное обследование должно включать целенаправленную оценку глубоких сухожильных рефлексов, клонуса и ригидности мышц, а также оценку размера и реактивности зрачков, сухости слизистой оболочки полости рта, интенсивности кишечных шумов, цвета кожи и наличия или отсутствия потоотделения.

Хотя было разработано несколько диагностических критериев, мы предпочитаем правила принятия решений, описанные на рисунке 4.^{2,11,14,40} Эти правила, по сравнению с первоначальными диагностическими критериями, являются более простыми, чувствительными (84% против 75%) и более конкретными (97% против 96%) для диагностики серотонинового синдрома.^{1,2} Клонус (индуцируемый, спонтанный и наблюдаемый глазами) является наиболее важным признаком для постановки диагноза серотонинового синдрома.^{2,27,41} Клиницисты всегда должны знать, что гипертермия и гипертонус возникают в случаях, угрожающих жизни, но мышечная ригидность может маскировать



характерные признаки клонуса и гиперрефлексии и, следовательно, затруднять постановку диагноза.^{2,42}

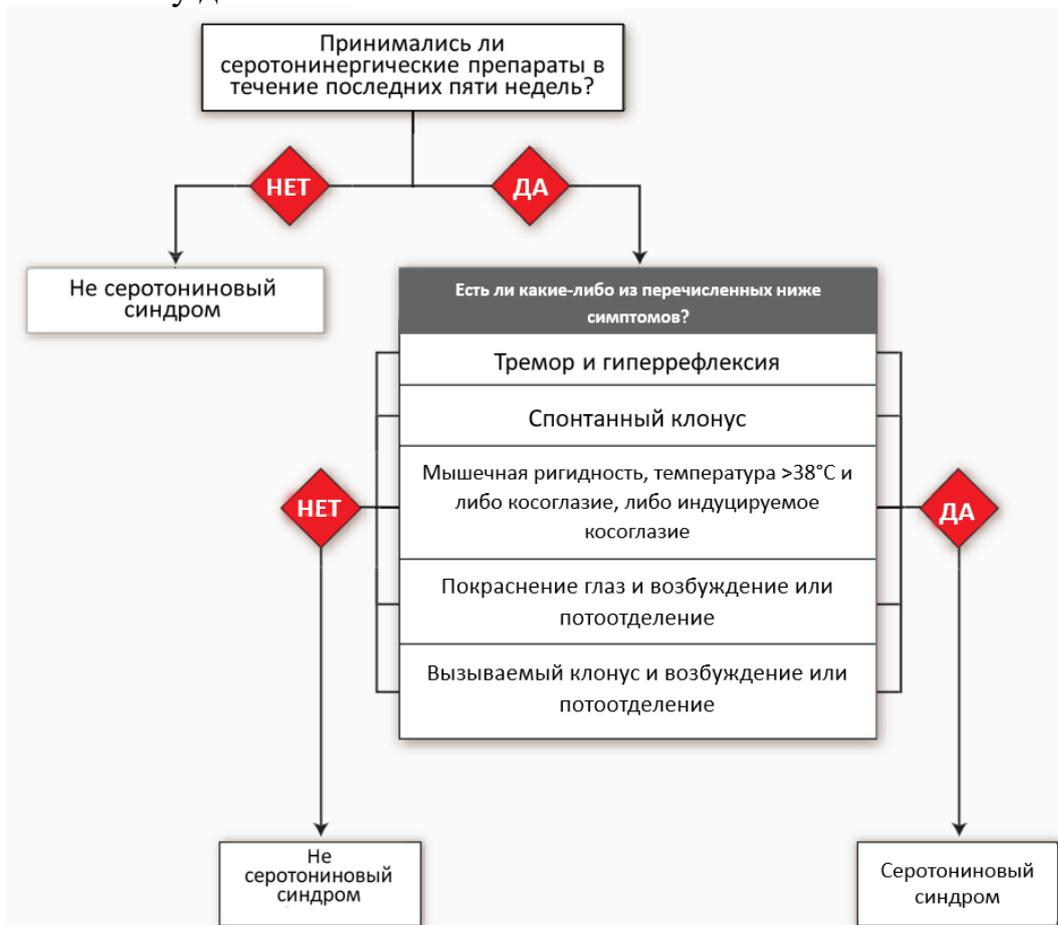


Рисунок 4. Алгоритм диагностики.

Нервно-мышечные признаки клонуса и гиперрефлексии являются отличительными признаками серотонинового синдрома, и их появление на фоне употребления серотонинергических препаратов позволяет установить диагноз. Клиницисты должны знать, что мышечная ригидность может подавлять другие нервно-мышечные признаки и скрывать диагноз. Критерии, адаптированные Данкли.²

Дифференциальный диагноз включает отравление антихолинергическими препаратами, злокачественную гипертермию и злокачественный нейролептический синдром, каждый из которых можно легко отличить от серотонинового синдрома по клиническим признакам и на основании анамнеза приема лекарств (таблица 2). Пациенты с антихолинергическим синдромом имеют нормальные рефлексы и проявляют “токсидромный” мидриаз; возбужденный бред; сухость слизистой оболочки полости рта; горячую, сухую, эритематозную кожу; задержку мочи; и отсутствие кишечных шумов. Гиперактивные звуки в кишечнике наряду с нервно-мышечными нарушениями, потоотделением и нормальным цветом кожи отличают серотониновый синдром от антихолинергического токсидрома.²



Таблица 2. Проявления тяжелого серотонинового синдрома и связанные с ним клинические состояния.

Состояние	Препараты	Время, необходимое для развития токсического синдрома	Показатели	Зрачки	Слизистые	Кожа	Кишечные звуки	Мышечный тонус	Рефлексы	Ментальный статус
Серотониновый синдром	Прозеротонергический препарат	<12 часов	Артериальная гипертензия, тахикардия, тахипноэ, гипертермия (>41,1°С)	Мидриаз	Сиалорея	Потоотделение	Гиперактивные	Увеличение, преимущественно в нижних конечностях	Гиперрефлексия, клонус (если он не маскируется повышенным мышечным тонусом)	Возбуждение, кома
Антихолинергический “токсидром”	Антихолинергическое средство	<12 часов	Артериальная гипертензия (умеренная), тахикардия, тахипноэ, гипертермия (обычно 38,8°С или ниже)	Мидриаз	Сухие	Эритема, горячая и сухая на ощупь	Снижены или отсутствуют	Нормальный	Нормальные	Возбужденный бред
Злокачественный нейролептический синдром	Антагонисты допамина	1-3 дня	Артериальная гипертензия, тахикардия, тахипноэ, гипертермия (>41,1°С)	Нормальные	Сиалорея	Бледность, потоотделение	Нормальные или снижены	Ригидность “свинцовой трубки” присутствует во всех группах мышц	Брадиарефлексия	Ступор, тревожный мутизм, кома
Злокачественная гипертермия	Ингаляционные анестетики	от 30 мин до 24 ч после введения ингаляционной анестезии или сукцинилхолина	Артериальная гипертензия, тахикардия, тахипноэ, гипертермия (может достигать 46,0°С)	Нормальные	Нормальные	Крапчатый внешний вид, потоотделение	Снижены	Трупное окоченение	Гипорефлексия	Возбуждение



Злокачественная гипертермия - это фармакогенетическое заболевание, характеризующееся повышением концентрации углекислого газа в крови, гипертонусом, гипертермией и метаболическим ацидозом. Заболевание возникает в течение нескольких минут после воздействия ингаляционных анестетиков.⁴³ При физикальном осмотре кожа часто бывает пятнистой, с синюшными участками, контрастирующими с участками ярко-красного покраснения.⁴³ Трупное окоченение скелетных мышц и гипорефлексия, которые наблюдаются при злокачественной гипертермии, еще больше отличают это состояние от серотонинового синдрома.⁴³

Злокачественный нейролептический синдром - это идиопатическая реакция на антагонисты дофамина; состояние, которое характеризуется медленным началом, брадикардией или акинезией, мышечной ригидностью по типу “свинцовой трубки”, гипертермией, колебаниями сознания и вегетативной нестабильностью. Признаки и симптомы злокачественного нейролептического синдрома обычно развиваются в течение нескольких дней, в отличие от быстрого начала серотонинового синдрома и гиперкинеза. Знание провоцирующего препарата также помогает различать синдромы: антагонисты дофамина вызывают брадикардию, тогда как агонисты серотонина вызывают гиперкинезию.⁴⁵

ТЕРАПИЯ

Лечение серотонинового синдрома включает в себя отмену провоцирующих препаратов, оказание поддерживающей помощи, контроль возбуждения, назначение антагонистов 5-НТ_{2а}, контроль вегетативной нестабильности и контроль гипертермии. Многие случаи серотонинового синдрома обычно проходят в течение 24 часов после начала терапии и отмены серотонинергических препаратов, но симптомы могут сохраняться у пациентов, принимающих препараты с длительным периодом полувыведения, активными метаболитами или длительным действием. Поддерживающая терапия, включающая внутривенное введение жидкостей и коррекцию показателей жизнедеятельности, остается основой терапии. Однако резкое ухудшение состояния пациента, получившего консервативное лечение, указывает на необходимость немедленных, агрессивных ответных мер.^{1,2,45}

Интенсивность терапии зависит от тяжести заболевания. Легкие случаи (например, с гиперрефлексией и тремором, но без повышения температуры) обычно можно купировать с помощью поддерживающей терапии, отмены провоцирующих препаратов



и лечения бензодиазепинами. У пациентов со средней степенью тяжести заболевания все кардиореспираторные и термические нарушения должны быть активно скорректированы, и им может быть полезно назначение антагонистов 5-НТ_{2а}. Пациенты с гипертермией (те, у кого температура превышает 41,1°C) находятся в тяжелом состоянии и должны пройти вышеуказанную терапию, а также немедленную седативную терапию, нейромышечный паралич и оротрахеальную интубацию.

Контроль возбуждения при приеме бензодиазепинов имеет важное значение при лечении серотонинового синдрома, независимо от его тяжести. Бензодиазепины, такие как диазепам, улучшают выживаемость на животных моделях и притупляют гиперadreнергический компонент синдрома.^{37,45} Физические ограничения нецелесообразны и могут способствовать смертности, вызывая изометрические сокращения мышц, которые связаны с тяжелым лактоацидозом и гипертермией.⁴⁶ Если используются физические ограничения, они должны быть быстро заменены химическими седативными средствами.

Фармакологически направленная терапия включает введение антагонистов 5-НТ_{2а}.^{7,45} Ципрогептадин является рекомендуемой терапией при серотониновом синдроме, хотя его эффективность точно не установлена.^{7,45} Для лечения серотонинового синдрома у взрослых может потребоваться от 12 до 32 мг препарата в течение 24 часов; доза, которая связывает от 85 до 95 процентов рецепторов серотонина.⁴⁷ Клиницистам следует рассмотреть возможность введения начальной дозы ципрогептадина в размере 12 мг, а затем по 2 мг каждые два часа, если симптомы не проходят. Поддерживающая доза включает введение 8 мг ципрогептадина каждые шесть часов. Ципрогептадин выпускается только в пероральной форме, но таблетки можно измельчить и вводить через назогастральный зонд. Атипичные антипсихотические препараты, обладающие активностью 5-НТ_{2а}-антагониста, могут быть полезны при лечении серотонинового синдрома. Сублингвальное введение 10 мг оланзапина было успешно применено, но его эффективность не была строго определена.⁴⁸ Клиницистам, желающим получить препарат для парентерального введения, следует рассмотреть возможность внутримышечного введения от 50 до 100 мг хлорпромазина.⁴⁵ Несмотря на то, что хлорпромазин является устаревшим методом лечения, который был заменен в психиатрической практике более новыми препаратами, его применение, тем не менее, может быть рассмотрено в тяжелых случаях.⁴⁵



Контроль вегетативной нестабильности включает в себя стабилизацию колебаний пульса и кровяного давления. Артериальную гипотензию, возникающую в результате взаимодействия ИМАО, следует лечить низкими дозами симпатомиметиков прямого действия (например, норадреналина, фенилэфрина и адреналина). Прямые агонисты не требуют внутриклеточного метаболизма для выработки вазоактивного амина, но их концентрация в синапсе регулируется катехоламин-О-метилтрансферазой. Непрямые агенты, такие как дофамин, метаболизируются до адреналина и норадреналина. В нормальных условиях моноаминоксидаза ограничивает внутриклеточную концентрацию этих метаболитов. Однако при ингибировании моноаминоксидаза не может контролировать количество вырабатываемых адреналина и норадреналина, что может привести к усилению гемодинамической реакции. Пациентам, у которых развиваются артериальная гипертензия и тахикардия либо в результате прессорной терапии, либо в результате самого отравления, следует назначать препараты короткого действия, такие как нитропруссид и эсмолол.

Контроль гипертермии включает в себя устранение чрезмерной мышечной активности. Хотя бензодиазепины оказывают благоприятное воздействие в случаях средней тяжести, у тяжелобольных пациентов с гипертермией (температура более 41,1°C) следует немедленно вызвать паралич с помощью недеполяризующих средств, таких как векуроний, с последующей оротрахеальной интубацией и искусственной вентиляцией легких. Клиницистам следует избегать применения сукцинилхолина из-за риска развития аритмии из-за гиперкалиемии, связанной с рабдомиолизом. Недавние сообщения о случаях заболевания показали, что преждевременное прекращение нервно-мышечного паралича было связано с рецидивом гипертермии.⁴⁹ Жаропонижающие средства не играют никакой роли в лечении серотонинового синдрома; повышение температуры тела происходит из-за мышечной активности, а не из-за изменения заданной температуры гипоталамуса.

Потенциальные проблемы для клиницистов включают неправильный диагноз серотонинового синдрома, неспособность понять скорость его прогрессирования и побочные эффекты фармакологически направленной терапии. Диагноз может быть неясен из-за наличия выраженной мышечной ригидности, которая скрывает миоклонус и гиперрефлексию. Если правильный диагноз неочевиден, разумным решением будет отказаться от терапии антагонистами и обеспечить интенсивную поддерживающую терапию, седативные препараты с бензодиазепинами и, при необходимости, интубацию и



релаксацию.⁷ Из-за скорости, с которой ухудшается состояние пациентов, врачи должны предвидеть необходимость проведения агрессивной терапии до того, как будут достигнуты клинические показания.

Такие препараты, как пропранолол, бромокриптин и дантролен, не рекомендуются.^{7,45} Пропранолол, антагонист 5-НТ_{1a} длительного действия, может вызывать артериальную гипотензию и шок у пациентов с вегетативной нестабильностью. Кроме того, пропранолол может устранять тахикардию, что может быть использовано для определения продолжительности и эффективности терапии.² Бромокриптин, агонист дофамина, и дантролен не являются эффективными методами лечения; в отчетах о случаях их применения, вероятно, говорилось о неправильном диагнозе другого состояния, а не о серотониновом синдроме.^{7,35,45} Бромокриптин был вовлечен в развитие серотонинового синдрома, и его применение у пациентов, у которых злокачественный нейролептический синдром был диагностирован неправильно, может ухудшить серотонинергические симптомы.^{27,50} Согласно одному сообщению, прием бромокриптина и дантролена пациенту с серотониновым синдромом вызвал резкое повышение температуры, что привело к смерти.³⁹ Этот вывод подтверждается наблюдением о том, что дантролен не оказывает влияния на выживаемость в экспериментах на животных моделях.^{34,35}

Терапия антагонистами с использованием ципрогептадина и хлорпромазина может иметь нежелательные эффекты. Дозировка ципрогептадина, используемая для лечения серотонинового синдрома, может вызывать седативный эффект, но этот эффект является целью терапии и не должен удерживать врачей от применения препарата. Хлорпромазин - это устаревший лекарственный препарат, который вызывает тяжелую ортостатическую гипотензию и, как полагают, усиливает гипертермию. Пациенты, которым требуется острая парентеральная терапия серотонинового синдрома, часто страдают артериальной гипертензией и не находятся на амбулаторном лечении, поэтому риск развития ортостатической гипотензии сводится к минимуму. Гипертермия в ответ на введение нейролептиков является идиопатической реакцией; нормальным исходом является гипотермия. Тем не менее, хлорпромазин не следует назначать пациентам с артериальной гипотензией или злокачественным нейролептическим синдромом, поскольку этот препарат потенциально может усугубить клинические проявления.



ПРОФИЛАКТИКА

Серотониновый синдром можно избежать с помощью сочетания фармакогеномных исследований, обучения врачей, изменений практики назначения лекарств и использования технологических достижений. Применение фармакогеномных принципов может потенциально защитить пациентов с риском развития этого синдрома до начала приема серотонинергических препаратов. При возникновении токсичности консультация с медицинским токсикологом, службой клинической фармакологии или токсикологическим центром может выявить прозеротонергические агенты и лекарственные взаимодействия, помочь врачам предвидеть побочные эффекты и получить ценный опыт принятия клинических решений. Для профилактики серотонинового синдрома крайне важно избегать комбинированных схем приема лекарств. Однако, если требуется несколько препаратов, компьютерные системы заказа и использование персональных цифровых помощников могут выявить взаимодействие лекарств и уменьшить зависимость от памяти при заказе лекарств. Для повышения осведомленности о серотониновом синдроме было предложено проводить постмаркетинговое наблюдение, связанное с обучением врачей.¹⁰

Частично поддержан грантом Национального института по борьбе со злоупотреблением наркотиками (DA-14929, доктору Бойеру).



ИСТОЧНИКИ

1. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.
2. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96:635-42.
3. Oates JA, Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology* 1960;10:1076-8.
4. Asch DA, Parker RM. The Libby Zion case: one step forward or two steps backward? *N Engl J Med* 1988;318:771-5.
5. Sampson E, Warner JP. Serotonin syndrome: potentially fatal but difficult to recognize. *Br J Gen Pract* 1999;49:867-8.
6. Martin T. Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 1996;28:520-6.
7. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998;16:615-9.
8. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:277-85.
9. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2002 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003;21:353-421.
10. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49:871-4.
11. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J, Kuss HJ, Ackenheil M, Moller HJ. The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:96-103.
12. Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med* 1999;33:457-9.
13. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F147-F148.
14. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:720-6.
15. Parrott AC. Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:837-44.
16. Lee DO, Lee CD. Serotonin syndrome in a child associated with erythromycin and sertraline. *Pharmacotherapy* 1999;19:894-6.
17. Gardner MD, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1998;32:33-8.
18. Giese SY, Neborsky R. Serotonin syndrome: potential consequences of Meridia combined with demerol or fentanyl. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:293-4.
19. DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001;15:1281-5.
20. Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse reactions. *J Psychoactive Drugs* 1998;30:367-9.
21. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001;61:2163-75.



22. Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:440-1.
23. Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT(3) antagonist agents. *Psychosomatics* 2001;42:258-60.
24. Kaneda Y, Kawamura I, Fujii A, Ohmori T. Serotonin syndrome — ‘potential’ role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:105-6.
25. Mitchell PB. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Saf* 1997;17:390-406.
26. Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:157-64.
27. Gillman PK. Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. *Med J Aust* 1997;167:109-11.
28. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:201-9.
29. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994;46:157-203.
30. Saper CB. Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000:896.
31. Van Oekelen D, Megens A, Meert T, Luyten WH, Leysen JE. Functional study of rat 5-HT_{2A} receptors using anti-sense oligonucleotides. *J Neurochem* 2003;85:1087-100.
32. Isbister GK. Serotonin syndrome, mydriasis, and cyproheptadine. *Ann Pharmacother* 2001;35:1672-3.
33. Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Memantine, an NMDA antagonist, prevents the development of hyperthermia in an animal model for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:57-62.
34. Isbister GK, Whyte IM. Serotonin toxicity and malignant hyperthermia: role of 5-HT₂ receptors. *Br J Anaesth* 2002;88:603-4.
35. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin (5-HT_{2A}) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res* 2001;890:23-31.
36. Done CJ, Sharp T. Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. *Neuropharmacology* 1994;33:411-21.
37. Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Neurochem Int* 2003;43:155-64.
38. Fink M. Toxic serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome? *Pharmacopsychiatry* 1996;29:159-61.
39. Kline SS, Mauro LS, Scala-Barnett DM, Zick D. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharm* 1989;8:510-4.
40. Kaneda Y, Ohmori T, Fujii A. The serotonin syndrome: investigation using the Japanese version of the Serotonin Syndrome Scale. *Psychiatry Res* 2001;105:135-42.
41. Baloh RW, Dietz J, Spooner JW. Myoclonus and ocular oscillations induced by L-tryptophan. *Ann Neurol* 1982;11:95-7.
42. Whyte I, Dawson A. Redefining the serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:668-9. abstract.
43. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2003;17:519-33.
44. Guze BH, Baxter LR Jr. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:163-6.
45. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999;13:100-9.



46. Hick JL, Smith SW, Lynch MT. Metabolic acidosis in restraint-associated cardiac arrest: a case series. *Acad Emerg Med* 1999;6:239-45.
47. Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Wilson AA, DaSilva JD, Houle S. Cyproheptadine: a potent in vivo serotonin antagonist. *Am J Psychiatry* 1997;154:884.
48. Boddy R, Ali R, Dowsett R. Use of sublingual olanzapine in serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:725. abstract.
49. Olsen D, Dart R, Robinett M. Severe serotonin syndrome from escitalopram overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:744-5. abstract.
50. Snider SR, Hutt C, Stein B, Fahn S. Increase in brain serotonin produced by bromocriptine. *Neurosci Lett* 1975;1:237-41.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.