Serotoninski sindrom u hitnoj medicinskoj službi

Radulović, Bojana

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:987114

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr.sc. Bojana Radulović, dr.med

Serotoninski sindrom u hitnoj medicinskoj službi

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr.sc. Bojana Radulović, dr.med

Serotoninski sindrom u hitnoj medicinskoj službi

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2017.

Serotoninski sindrom u hitnoj medicinskoj službi

Bojana Radulović[1], Ivan Gornik[1]

1 Centar za hitnu medicinu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Autor za korespondenciju: Bojana Radulović

Centar za hitnu medicine, Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 1000 Zagreb, Hrvatska

Mob: 098/ 1868-391

E-mail: bojanara84@yahoo.com

SAŽETAK

Specijalizacija hitne medicine je u Hrvatskoj nova specijalizalizacija no svejedno se susreće sa problemima koje imaju i odjeli hitne medicine u zapadnim zemljama s dugom tradicijom. Serotoninski sindrom (SS), potencijalno smrtno stanje, je rijetko spominjan sindrom, a čak 85 % liječnika nije svjesno njegovog postojanja. Uslijed nespecifičnosti dijagnostike, varijabilnosti u kliničkoj slici, preklapanja simptomatologije sa malignim neuroleptičnim sindromom te neznanja velikog broja medicinskog osoblja o postojanju serotoninskog sindroma, poremećaj se učestalo ne dijagnosticira. Ovaj sindrom, ponekad oslovljavan kao serotoninska toksičnost, je uzrokovan velikim brojem lijekova koje bolesnici učestalo imaju kao kroničnu terapiju ili je akutno prime u htinoj službi. Većina stručne literature koja postoji o serotoninskom sindromu su prikazi slučajeva sa bolesnicima koji su imali blagu ili umjereno tešku kliničku sliku SS, međutim u teškom kliničkom obliku radi se o potencijalno smrtonosnom stanju. Ovaj pregledni članak opisuje prezentaciju i liječenje bolesnika sa SS uz osvrt na lijekove i interakcije lijekova koji mogu uzrokovati ovaj sindrom. Podizanje svijesti medicinskog osoblja o serotoninskom sindromu, posebno onih koji rade u hitnoj službi te su prvi kontakt sa bolesnicima, omogućilo bi pravovremeno prepoznavanje sindroma te uz adekvatno liječenje dovelo do značajne redukcije broja smrtnih ishoda.

ABSTRACT

Emergency medicine is new speciality in Croatia but nevertheless it is still confronted with problems of well-established emergency medicine facilities in western countries. Serotonin syndrome (SS), potentially life threatening toxic state, is seldom talked about syndrome and almost 85% of physicians are unaware of its existence. Due to its lack of specific laboratory findings, variability in clinical presentation, overlapping with neuroleptic malignant syndrome and medical staff unfamiliarity with it, serotonin syndrome is insufficiently recognized. This syndrome, also called serotonin toxicity, is caused by striking number of drugs and drug combination most of which our daily ER patients use. From 1960. there have been published case reports of serotonin syndrome and it is established that majority of patients have mild or moderate form of syndrome. One must not be fooled by that fact because, when severe, serotonin syndrome is potentially life threatening toxic state. This review addresses the presentation and management of serotonin syndrome and discusses the drugs and interactions that can precipitate this syndrome. The importance of increasing awareness of emergency medicine health professional cannot be highlighted enough, especially due to the fact that emergency medicine health professional are the first medical contact with seriously ill patients. With knowledge about SS misdiagnosis and mortality rate of SS could be drastically reduced.

UVOD

Serotoninski sindrom (serotoninska toksičnost) je kliničko stanje koje se pojavljuje kao rezultat ijatrogenog intrasinaptičkog porasta serotonina (5-hidroksitriptamin (5-HT)) i poslijedične aktivacije serotoninskih 5-HT_{2A} receptora. Serotoninski sindrom, iako poznat medicinskoj zajednici više od 60 godina, nije učestalo spominjano stanje, većinom cititran kao diferencijalna dijagnoza popularnijem neuroleptičkom malignom sindromu. Sindrom je najčešće opisivan kao trijada simptoma koja uključuje poremećaje stanja svijesti, autonomnu hiperaktivnosti i neuromuskularne poremećaja ali je zapravo cijeli spektar simptoma i znakova koji variraju od benignih do potencijalno smrtonosnih (1–3). Broj prijavljenih slučajeva serotoninskog sindroma je u porastu zbog sve veće upotrebe lijekova koji ga uzrokuju, te se može pojaviti u svim dobnim skupinama (1,4). Točan podatak o incidenciji tog sindroma je nepoznat s obzirom da je veliki broj slučajeva neprepoznat (5). Unatoč rasprostranjenosti i ozbiljnosti sindroma epidemiološka istraživanja na području Ujedinjenog Kraljevstva su pokazala da čak 85 % liječnika obiteljske medicine nisu upoznati sa postojanjem tog sindroma (6). Uz liječnike obiteljske medicine od posebne je važnosti edukacija o tom sindromu liječnika koji rade u hitnim službama zbog činjenice da su liječnici u hitnim službama u najvećem broju slučajeva prvi kontakt sa takvim bolesnicima, a rano prepoznavanje te adekvatna terapija su nužni za preživljavanje bolesnika. Pretragom u PubMed-u 2016. godine su objavljena samo dva prikaza slučajeva serotoninskog sindroma u hitnoj službi koji svjedoče da hitne službe diljem svijeta, pa tako i u Hrvatskoj, nisu dovoljno upoznate sa problematikom (7,8).

EPIDEMIOLOGIJA

Serotoninski sindrom (SS) je prvi put opisan 1959. godine u bolesnika sa tuberkulozom koji je liječen sinergistički meperidinom i iproniazidom. Bolesnik je preminuo od „fatalnog toksičnog encefalitisa“(9,10). Oates i Sjoerdsma su 1960. godine prvi prepoznali da se radi o SS, tada poznati kao i „indoleaminski sindrom“ a opisali su ga u bolesnika koji ga je zadobio nakon sinergističkog djelovanja lijekova za depresiju i tuberkulozu (11). Simtome koje je imao prethodno navedeni bolesnik kao što su promjene stanja svijesti, ataksija, nemir, hiperrefleksija donjih ekstremiteta i dijaforeza su pripisani suvišku razine 5-HT u centralnom živčanom sustavu uslijed administracije visokih doza triptofana u kombinaciji sa neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI). Od 1959. godine je objavljen čitav

niz sličnih prikaza slučajeva u raznim psihijatrijskim i farmakološkim medicinskim časopisima (12–20). Prema godišnjem izvješću American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System 2002. godine je bilo 7349 slučajeva serotoninskog sindroma, a 93 je rezultiralo smrtnim slučajem (21). 2005 godine se incidencija povečala na 48279 bolesnika sa SS sa 118 bilo sa smrtnim ishodom (22). Prema istraživanju Mackaya i suradnika incidencija SS kod bolesnika koji su bili na monoterapiji selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (SSRI) u Ujedinjenom Kraljevstvu je bila 0.5-0.9 bolesnika na 1000 mjesečno (6). Isbister i suradnici su u svojem istraživanju od 469 uzastopnih bolesnika hospitaliziranih zbog predoziranja SSRI ustanovili serotoninski sindrom u 14 % ispitanika (23). Donekle popularizaciji sindroma u Sjedinjenim Američkim Državama je pridonio smrtni ishod osamnestogodišnje Libby Zion kćeri odvjetnika i jednog od autora novina New York Timesa 1984. godine. Bolesnica je prilikom dolaska u hitnu službu imala simptome poremećaja svijesti, agitacije te je bila febrilna. Preminula je osam sati nakon inicijalnog upisa u hitnu službu (24). Smatra se da je preminula od SS koji je rezultirao sinergističkim djelovanjem meperidina i MAOI.

PATOFIZIOLOGIJA

Serotonin (5-HT) je monoaminski neurotransmiter prvi put otkriven 1940 tih te se inicijalno smatralo da ima primarno učinak na vaskularni tonus. Serotonin nastaje dekarboksilacijom i hidroksilacijom triptofana koji se sintetizira u serotoninskim neuronima središnjeg živčanog sustava i enterokromafini stanicama gastrointestinalnog trakta. U stanicama se razgradi enzimom monoamino oksidazom A (MAO-A). Razgradni produkt 5-hidroksiindol octena kiselina (5 – HIAA) se izlučuje mokraćom. Serotonin je smješten u središnjem živčanom sustavu (SŽS), najviše u raphe jezgri mozga, a nakon izlaska iz jezgre, aksoni prolaze kroz lateralni hipotalamus u sastavu medijalnog snopa prednjeg mozga (lat. fasciculus medialis telencephalis (MFB)) i završavaju u kori malog mozga, hipotalamusu (suprahijazmatskoj jezgri), striatumu, hipokampusu i neokorteksu, a posebno ih puno ima u vidnom korteksu. Serotonin je uključen u regulaciju raspoloženja (anksioznost i depresija), apetita, spavanja i sanjanja, seksualnog uzbuđenja, agresije, termoregulacije, migrena, mučnine, nocirecepcije te u percepciju boli (25). Večina proizvodnje serotonina (90%) se nalazi na periferiji (izvan SŽS-a), a sudjeluje u stimulaciji vazokonstrikcije, uterine kontrakcije, bronhokonstrikcije, peristaltike gastrointestinlnog sustava i agregacije trombocita (26). Postoji sedam tipova serotoninskih receptora (5-HT_1-5-$HT_{7)}$ uz koje večina ima i svoje podvrste. Ne postoji samo jedan serotoninski receptor koji je zadužen za razvoj SS, međutim dokazi sugeriraju da je

receptor 5-HT_{2A} najznačajnih za razvoj SS-a (26,27) (Tablica 1). Činjenica da upotreba ciproheptadina (antagonista postsinaptičkog 5-HT_{2A} receptora) suprimira visoki febrilitet u istraživanjima na životinjama i ljudima podupire tu tezu (28). Boyer i suradnici su implicirali da bi postsinaptički 5-HT_{1A} receptor također mogao igrati značajnu ulogu u razvoju SS međutim antagonisti tih receptora nisu polučili nikakav učinak ili su čak rezultirali pogoršanjem simptomatologije SS (29–32). Bromokrpitin, koji ima agonističku aktivnost na dopaminergički sustav kao i na 5-HT_{1A} receptore, kad je pogrešno primjenjen u bolesnika za koje se smatralo da imaju maligni neuroleptični sindrom umjesto serotoninskog sindroma je nastupilo značajno pogoršanje stanje bolesnika (33). Studije na životinjama su pokazale da visoke koncentracije noradrenalina koje se susreču tijekom SS mogu također doprinijeti težini simptoma (34,35). N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti receptora, γ-aminomaslačna kiselina (GABA) i dopamin također imaju ulogu u serotoninskom sindromu no njihov učinak još uvijek nije u potpunosti poznat (35).

Pretjerano nakupljanje serotonina uzrokuje simptome serotoninskog sindroma. Postoji više načina na koji lijekovi uzrokuju serotoninski sindrom: inhibicija serotoninskog unosa, smanjeni metabolizam serotonina, povečana sinteza serotonina, pojačano otpuštanje serotonina te aktivacija serotoninskih receptora (Tablica 2). Mehanizam koji se također spominje uključuje inhibiciju skupina enzima monooksigenaze P 450 (CYP 450) posebice CYP2D6 i CYP3A4 od strane selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI)(36–39). Inhibicijom ove skupine enzima monooksigenaze od strane SSRI dolazi do akumulacije serotonergičkih lijekova (metadon, tramadol, oksikodon, risperidon) koji su također metabolizirani pomoću monooksigenaza te dovode do SS. Za rad u hitnoj službi je važno naglasiti da postoji nekoliko studija koje govore o važnosti istovremene primjene SSRI i tramadola (40,41). Sličan proces možemo vidjeti i kod drugih lijekova koji uzrokuju inhibiciju tih enzima npr. ciprofloksacin inhibicijom CYP3A4, flukonazol inhibicijom CYP2C19, eritromicin inhibicijom CYP3A4 (42–44). Sve je veći broj lijekova koji u interakciji uzrokuju SS no ipak najteži klinički oblik nastaje nakon primjene MAOI samostalno ili u kombinaciji sa drugim serotonergičnim lijekovima (45,46). Prema istraživanjima potrebna je „ kritična“ koncentracija serotonina za razvoj serotoninskog sindroma (47). Houlihan i suradnici su u prikazu slučaja utvrdili da se serotoninski sindrom razvio tek dodavanjem tramadola na postojeću terapiju mirtazapinom i venlafaksinom (48). Prikaz potvrđuju ideju da je serotoninski sindrom ovisan o koncentraciji serotonina te da postoji individualna varijabilnost u nastanku SS . Fox i suradnici su dokazali da kod miševa

bez SERT gena (gen za serotoninski transporter) postoji veća statistička šansa za razvoj serotoninskog sindroma (49).

KLINIČKA SLIKA

Serotoninski sindrom se obično opisuje kao trijada simptoma: poremećaj svijesti i mentalnog statusa, neuromuskularna hiperaktivnost i nestabilnost autonomng živčanog sustava (29,50,51). Promjene u svijesti i mentalnom statusu su prisutne u 40 % bolesnika sa SS te variraju od agitacije, iritabilnosti, hiperaktivnosti, nemir, tjeskobe, konfuzije, letargije, dezorijentacije, delerija, halucinacija, somnolencije pa sve do kome. Polovina bolesnika sa SS ima znakove neuromuskularne hiperaktivnosti uključujući rigiditet, hiperrefleksija, i hipertonija koja je pretežno locirana u donjim ekstremitetima, mioklonus, škrgutanje zubima, klonus koji se može inducirati, okularni klonus te spontani na području gležnjeva, ataksija i tremor (posebno na nogama) uz nistagmus i piramidalnu rigidnost. Kao i sa promjenama u mentalnom status i stanju svijesti nestabilnost autonomnog živčanog sustava se nalazi u 40% bolesnika sa SS, a uključuje dilatirane i nereaktivne zjenice, tahikardiju, tahipneju, povišenu tjelesnu temperaturu, proljev, profuzno znojenje, bolove u abdomenu, te hipertenziju ili hipotenziju (25). Većina bolesnika (60%) će razviti simptome unutar šest sati od uvođenja ili podizanja doze serotonergičnog lijeka, a ostatak u prvih 24 sata iako su opisani i slučajevi kronične prezentacije u bolesnika sa blažom kliničkom slikom (4,29,48,51). Opisani su bolesnici kod kojih se pojavio SS prilikom administracije serotonergičkog lijeka pet tjedana nakon ukidanja SSRI (52). Sindrom se prema kliničkoj slici može podijeliti na blagu, umjerenu i tešku kliničku sliku. Blaga klinička slika se prezentira intermitentnim tremorom, mioklonusom, dijaforezom, nemirom, midrijazom. U umjerenoj kliničkoj slici bolesnici zahtjevaju simptomatsku terapiju. Bolesnici imaju tahikardiju, hipertenziju, povišenu tjelesnu temperaturu (do 40^0 C), dijaforezu, hiperrefleksiju, klonus koji je više izražen na donjim ekstremitetima, horizontalni okularni klonus, agitiranosti, nemir, repetitivne rotatorne pokreei glave sa ekstenzijom vrata. Teška klinička slika SS zahtjeva hitno medicinsko liječenje. Takvi bolesnici imaju generalizirane tonično-klonične napade, nestabilne vrijednosti tlaka: od hipertenzije do hipotenzije, tahikardiju, tahipneju, povišeni rigiditet i tonus mišića (također jači na donjim ekstremitetima), višestruko zatajenje organa, te poremećaje svijesti od agitiranog delirija do kome. U kliničkoj slici se može vidjeti hipertermija (do 40^0 C) uslijed muskularne hiperaktivnosti. Posljedično rigiditetu i porastu tjelesne temperature, većinom

zbog neadekatvne terapije hipertermije, može doći do rabdomiolize (uz povišene vrijednosti kreatinin kinaza i transaminaza), bubrežnog zatajenja, diseminirane intravaskularne koagulacije (53).

DIJAGNOZA

Serotoninski sindrom je dijagnoza isključenja. Ne postoji dijagnostički test koji bi potvrdio dijagnozu, ona se temelji isključivo na prezentaciji bolesnika, anamnestičkim podacima i pozitivna anamneza na primjenu jedanog od lijekova koji mogu uzrokovati povišenje razine serotonina te isključenju ostalih neuroloških poremećaja koji mogu biti potencionalno smrtonosni (54–56). Komorbiditeti kao što su depresija i kronična bol bi trebale liječnika usmjeriti prema dijagnozi SS. Povečana incidencija SS je utvrđena kod bolesnika sa terminalnim bubrežnim zatajenjem ili na hemodijalizi koji su pod terapijom SSRI što dokazuje da postoji povezanost bubreže funkcije i SS (57). Harvey Sternbach, profesor psihijatrije na Sveučilištu u Kaliforniji u Los Angelesu 1991. godine prvi definirao SS te postavio kriterije za dijagnozu (Tablica 3) (4). Nakon Sternbacha ponuđeno je nekoliko dijagnostički kriterija kao što su Hunter Serotonin Toxicity Criteria (HSTC) i Serotonin Syndrome Scale (1,47). Kad se HSTC usporedi sa zlatnim standardom za dijagnostiku SS, Sternbachovim kriterijem, HSTC je više osjetljiva (84% naspram 75%) te specifičnija (97% naspram 96%) dijagnostička metoda (58). HSTC kriterij je pokušaj pojednostavljenja Sternbachovih kriterija te u njima uz upotrebu serotonergičnog lijeka je potreban jedna od pet navedenih kriterija: spontani klonus, inducibilan klonus uz agitaciju ili dijaforezu, okularni klonus uz agitaciju ili dijaforezu, tremor i hiperrefleksija, hipertonija sa tjelesnom temperaturom iznad 38^0C (Tablica 4). Stariji kriteriji, Sternbachovi zahtjevaju pozitivna tri od deset kliničkih kriterija uz novu ili pojačanu terapiju sertonergičkog lijeka.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza serotoninskog sindroma je opširna i drugi toksidromi bi se trebali ozbiljno uzeti u obzir prilikom procjene boelsnika. Jedan od sindroma koji se može donekle podudarati je antikolinergični sindrom. Bolesnici imaju crvenu, toplu, suhu kožu uz smanjenu produkciju mukoznog sekreta (suha usta, nos i grlo), urinarnu retenciju uz midrijazu i fotofobiju, halucinacije, konfuziju, dezorjentaciju do komu. Također se pojavjuju tahikardija,

tahipneja i hipertermija. Iako je klinička slika slična, bolesnici sa antikolinergičnim sindromom ne razvijaju neuromuskularne poremećaje. Maligna hipertermija je rijetko, životno ugrožavajuće stanje koje se pojavljuje nakon primjene određenih lijekova kao što su halotan, sevofloran i neurmomuskularnih blokatora koji se koriste u općoj anesteziji. Simptomi se obično pojavljuju jedan sat nakon ekspozicije navedenim lijekovima. Bolesnici se prezentiraju sa vlažnom kožom, generalizirnim rigorom, hiporefleksijom, varijabilnošću u vrijednostima arterijskog tlaka i izrazito visokim vrijednostima tjelesne temperature (do 42^0C). Liječenje zahtjeva suportivne mjere uz primjenu intravenskog dantrolena. Smatra se da je neuroleptični maligni sindrom (NMS) idiosinkratska reakcija na lijekove koja ima postepeniji razvoj od SS (59,60). Antipsihotični lijekovi su antagonisti D2 dopaminskih receptrora koji uzrokuju mnoge od simpoma NMS. NMS je uvelike sličan SS sa smiptomima kao što su povišena tjelesna temperatura, promjenama svijesti i mentalnog statusa i promjenama u tonusu mišića. Međutim, NMS bolesnici su obično akinetični sa rigiditetom i hiporefleksiijom, te mutizmom za razliku od logoreje u SS. Mioklonus te midrijaza su rijetki u NMS. Rezolucija NMS se odvija nakon vremenskog perioda od oko devet dana, a SS nakon 24 sata (61).

LIJEČENJE

Ne postoji randomizirana kontrolirana studija o terapijskom pristupu bolesniku sa SS (4). Principi na kojima se temelji terapija su prikupljeni prvenstveno iz prikaza slučaja i temelje se na suportivnom liječenju. Ključan element u liječenju SS je prekidanje dosadašnje serotonergičke terapije. Glavni problem u liječenju SS je neprepoznati poremećaj bolesnika te brzo napredovanje samog sindroma. Čak i ako sama dijagnoza nije jasna liječnik bi trebao ukinuti serotonergičku terapiju i pružiti agresivnu suportivnu terapiju. Serotoninski sindrom se obično razriješi nakon 24 sata od inicijalne obrade i ukidanja lijeka, međutim neki lijekovi imaju dugi poluživot ili aktivne metabolite koji mogu djelovati na produljenje simptomatologije čak i nekoliko dana. Najveći rizik od takvog ishoda se događa u bolesnika koji su zadobili SS upotrebom ireverzibilnih inhibitora monoamino oksidaze (MAOI). Neki SSRI lijekovi kao što je fluksetin ima poluživot od tjedan dana, a njegov metabolit norfluoksetin ima poluživot od dva i pol tjedna, također produljuju razrješenje SS sindroma do nekoliko tjedana (62). Suportivna terapija se temelji na korekciji vitalnih parametara (administracija kisika i intevenskih tekućina) uz kontinuirano monitoriranje srčane aktivnosti.

Liječenje blage hipertenzije i tahikardije uključuje terapiju benzodiazepinima. Diazepam, lijek koji pojačava djelovanje γ-aminomaslačne kiseline (GABA), je najviše proučavan u SS. Pokazalo se da ublažava hiperadrenergičke simptome SS te u štakorskih modela serotoninskog sindroma produljuje životni vijek (1,25,35). Upotrebom diazepama se uz sedaciju bolesnika postiže regulacija arterijske hipertenzije, tahikardije i povišene tjelesne temperature. U slučaju ozbiljnije hipertenzije i tahikardije može se koristiti kratko djelujući esmolol ili nitroprusid. Dugo djelujuči beta blokatori kao što je propranolol se ne bi smjeli koristiti zbog mogućeg razvitka hipotenzije i maskiranja tahikardije nakon njihove upotrebe. Iako je propranolol antagonist 5-HT_{1A} receptora, studije na životinjama nisu pokazale njegovu učinkovitost u liječenju SS (34). U slučaju hipotenzije indicirane su male doze kratkodjelujučih simpatomimetika (1). Ako je bolesnik izrazito agitiran te je potrebno njegovo obuzdavanje preferira se obuzdavanje lijekovima prije nego fizičko obuzdavanje zbog mogučnosti pogoršanja kontracije mišića, laktične acidoze i pogoršanje hipertermije. Kod bolesnika sa perzistiranjem agitacije unatoč stabilizaciji vitalnih organa i upotrebi benzodiazepina indicirani su antagonosti serotoninskih receptora, točnije antagonisti 5-HT_{2A}. Studije na životinjama su pokazale da ciproheptadin i klorpromazin, antagonosti 5-$HT_{2A,}$ u visokim dozama preveniraju hipertermiju i smrtni ishod u serotoninskom sindromu (63). Ciproheptadin, antagonist histaminskih receptora te nespecifičan agonist 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} receptora, se pokazao potentnijim od klorpromazina stoga se smatra da bi mogao biti učinkovitiji u terapiji SS (34). Klorpromazin kao i ciproheptadin, iako u manjoj mjeri, mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju preko serotonin posredovanog vaskularnog tonusa. Hipotenzija se uspješno liječi apliciranjem intravenskih tekućina. Nažalost, prema istraživanjima, ciproheptadin ne skračuje duljinu trajanja serotoninskog sindroma (64). Inicijalna preporučena doza ciproheptadina je 12 mg., a zatim dodatna 2 mg. svaka dva sata za vrijeme trajanja simptoma. Nakon stabilizacije bolesnika doza održavanja je 8 mg. svakih šest sati (5). Liječenje hipertermije počiva na minimaliziranju ekscesivne mišične aktivnosti i mjerama hlađenja (1). Antipiretici u serotoninskom sindromu nisu indicirani zbog toga što porast tjelesne temperature nije uzrokovan promjenama u hipotalamusu već uslijed pojačane mišične aktivnosti (25). Bolesnici sa tjelesnom temperaturom iznad 41.1^0 C zahtjevaju trenutnu sedaciju, relaksaciju i endotrahealnu intubaciju. Relaksacija poprečne mišične muskulature bi se trebala učiniti sa ne depolarizirajućim lijekom kao što je vekuronij. Sukcinilkolin se ne bi smio koristiti zbog mogučeg razvitka hiperkalijemije i pogoršanja rabdomiolize. Paradoksalno, pokazalo se da olanzapin i risperidon, atipični antipsihotici, induciraju serotoninski sindrom i ujedno ga liječe. Haslett i Kumar su opisali razvoj

serotoninskog sindroma sa olanzapinom nakon što je bio dodan kroničnoj terapiji litijem i citalopramom. Smatra se da je mehanizam djelovanja za razvoj SS atipičnih antipsihotika preko stimulacije 5-HT_{1A} receptora, a njihovo terapijsko djelovanje preko antagonizma 5-HT_{2A} receptora (65–67). Bromokriptin, dopaminski agoist koji se koristi u liječenju NMS može pogoršati SS povečajući razinu serotonina stoga je od iznimne važnosti prepoznati o kojoj vrsti poremećaja se radi kod bolesnika. Bolesnici sa blagom kliničkom prezentacijom SS ne zahtjevaju hospitalizaciju te mogu biti otpušteni kući nakon 6-12 sati opservacije i suportivnih mjera za spriječavanje sekundarnih komplikacija. Kod bolesnik sa srednje teškom kliničkom prezentacijom je potrebna hospitalizacija radi trajnije opservacije, praćenje vitalnih parametara, srčanog rada te kontrole funkcije bubrega, trombocita, elektrolitskog disbalansa i pojave rabdomiolize (68–70).

ZAKLJUČAK

Hitna medicina je oduvijek bila mjesto neuobičajnih sindroma i bolesti. Iako su liječnici koji rade u hitnoj medicinskoj pomoći svjesni te činjenice i oprezno pristupaju svakom bolesniku, nije neuobičajno da se rijetki poremećaji previde. Uslijed nesecifičnosti dijagnostike, varijabilnosti u kliničkoj slici, preklapanja simptomatologije sa malignim neuroleptičnim sindromom te neznanju velikog broja medicinskog osoblja o postojanju serotoninskog sindroma, poremećaj se učestalo ne dijagnosticira. Ovaj sindrom, ponekad oslovljavan kao serotoninska toksičnost, je uzrokovan velikim brojem lijekova od kojih se neki često koriste u hitnoj službi. Većina stručne literature koja postoji o serotoninskom sindromu su prikazi slučajeva sa bolesnicima koji su imali blagu ili umjereno tešku kliničku sliku SS, međutim u teškom kliničkom obliku radi se o potencijalno smrtonosnom stanju. Podizanje svijesti medicinskog osoblja o serotoninskom sindromu, posebno onih koji rade u hitnoj službi te su prvi kontakt sa bolesnicima, omogučilo bi pravovremeno prepoznavanje sindroma i adekvatno liječenje, a time dovelo do značajne redukcije broja smrtnih ishoda.

Tablica 1. Učinak serotoninskih receptora u serotoninskom sindromu

UČINAK SEROTONINSKIH RECEPTORA KOJI SUDJELUJU U SEROTONINSKOM SINDROMU	
5-HT RECEPTORI	SIMPTOMI KOJE UZROKUJU U SEROTONINSKOM SINDROMU
5-HT$_{1A}$	neuralna inhibicija, regulacija sna, apetit, termoregulacija, anksioznost, depresija
5-HT$_{1D}$	tonus mišića
5-HT$_{2A}$	ekscitacija, učenje, periferna vazokonstrikcija, agregacija trombocita
5-HT$_{2B}$	kontrakcije želuca
5-HT$_{3}$	mučnina i povračanje, anksioznost
5-HT$_{4}$	gastrointestinalni motilitet

Tablica 2.Mehanizmi SS i lijekovi povezani sa SS prema mehanizmu

MEHANIZAM	LIJEKOVI
INHIBICIJA SEROTONINSKOG UNOSA	Amfetamin/lijekovi sa mršavljenje: *fentermin* Antidepresivi:*bupropion, nefazodon, trazodon* Antiemetici: *granizetron, ondanzetron* Antihistaminici: *klorfeniramin* Neki opiodi:*meperidin, metadon, pentazocin, petidin, tramadol, tapentadol, levorfanol* Droge: *kokain, NMDA* Herbalni dodaci: *gospina trava (Hypericum perforatum)* Antitusik: *dekstrometorfan* SNRI: *venlafaksin, duloksetin, desvenlafaksin* SSRI: *citalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, eskitalopram* TCA: *amitriptalin, amoksapin, klomipramin,desipramin, doksepin, imipramin, maprotilin, nortriptolin, protriptyline, trimipramin*
SMANJENI METABOLIZAM SEROTONINA	Anksiolitik:*buspiron* Herbalni dodatak: *gospina trava (Hypericum perforatum)* MAOI*: furazolidon, isokarboksazid, linezolid, metilensko plavilo, fenelzin, selegilin, traanyciprominn* Triptani: *almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan*
POVEČANA SINTEZA SEROTONINA	Amfetamin/lijekovi sa mršavljenje: *fentermin* Suplementi prehrani: *L-triptofan* Droge:*kokain*
POJAČANO OTPUŠTANJE SEROTONINA	Amfetamin/lijekovi sa mršavljenje: *fentermin* Antidepresivi: *mirtazapin* Neki opiodi:*meperidin, metadon, oksikodon* Droge: *MDMA* Antitusik: *dekstrometorfan* Antiparkisonici: *L-dopa*
AKTIVACIJA SEROTONINSKIH RECEPTORA	Anksiolitik:*buspiron* Antidepresivi: *mirtazapin, trazodon* Antimigrenici:*triptani, dihidroergotamin* Droga: *LSD* Stabilizatori raspoloženja: *litij* Prokinetički lijekovi: *meroklopramid*
INHIBICIJA CYP450	**CYP2D6** Inhibitori:*fluoksetin, sertralin* Supstrati:*dekstrometorfan, oksikodon, fentermin, risperdon, tramadol* **CYP3A4** Inhibitori:*ciprofloksacin, ritonavir, eritromicin* Supstrati:*metadon, oksikodon, venlafksin* **CYP2C19** Inhibitori: *flukonazol* Supstrat: *citalopram*

LSD: kratica od engl. lysergic acid diethylamide, SSRI:selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; TCA:triciklički antidepresivi; MAOI: neselektivni inhibitori monoaminooksidaze; MDMA:3,4-metilenedioksi-metamfetamin; SNRI:selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

Tablica 3. Sternbachovi kriterij za dijagnozu SS

STERNBACH KRITERIJ
Nedavno uvedena terapija serotonergičnim lijekom
Isključeni drugi uzroci stanja bolesnika
Nije dodan nedavno neuroleptični lijek
Najmanje tri kriterija: **• Promjene mentalnog statusa** **• Agitacija** **• Hiperefleksija** **• Mioklonus** **• Dijaforeza** **• Tresavica** **• Tremor** **• Proljev** **• Poremećaj koordinacije** **• Povišena tjelesna temperatura**

Tablica 4. Hunterovi kriterij za dijagnozu SS

THE HUNTER SEROTONIN TOXICITY KRITERIJ
UPOTREBA SEROTONERGIČKOG LIJEKA
+
JEDAN OD KRITERIJA:
Spontani klonus
Klonus koji se može inducirati PLUS agitacija ili dijaforeza
Očni klonus PLUS agitacija ili dijaforeza
Tremor PLUS hiperefleksija
Pojačani tonus mišića PLUS temp. iznad 38ºC PLUS okularni klonus ili klonus koji se može inducirati

LITERATURA:

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352:1112–20.
2. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: A brief review CMAJ. 2003;168(11):1439-42
3. Bodner R a, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. Neurology. 1995;45(2):219–23.
4. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991;148(6):705-13
5. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, Recognition, and Management of Serotonin Syndrome. Am Fam Physician. 2010;81(9):1139–42.
6. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. Br J Gen Pract. 1999;49:871–4.
7. Nordstrom K, Vilke GM WM. Psychiatric Emergencies for Clinicians: Emergency Department Management of Serotonin Syndrome. J Emerg Med. 50(1):89–91.
8. Surmaitis RM, Nappe TM CM. Serotonin syndrome associated with therapeutic metaxalone in a patient with cirrhosis. Am J Emerg Med. 34(2):346.e5–6. doi: 10.1016/j.ajem.2015.06.043.
9. Hall, M, Buckley N. Serotonin syndrome. Aust Prescr [Internet]. 2003;26:62–3.
10. MITCHELL R. Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis. Ann Intern Med. 1955;42(2):417–24.
11. OATES JA SA. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. Neurology. 1960;10:1076–8.
12. Sovner R WJ. Interaction between dextromethorphan and monoamine oxidase inhibitor therapy with isocarboxazid. N Engl J Med. 1988;319(25):1671.
13. Bhatara VS BF. Possible interaction between sertraline and tranylcypromine. Clin Pharm. 1993;12(3):222–5.
14. Thomas JM RE. Case report of a toxic reaction from a combination of tryptophan and phenelzine. Am J Psychiatry. 1984;141(2):281–3.
15. Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM. Serotonin syndrome associated with MDPV use: A case report. Ann Emerg Med. 2012;60(1):100–2.
16. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. Clin Infect Dis. 2002;34(12):1651-2.
17. Likasitwattanakul S. Serotonin syndrome: a case report. J Med Assoc Thai. 2005;88(7):993–6.
18. Shakoor M, Ayub S, Ahad A, Ayub Z. Transient serotonin syndrome caused by concurrent use of tramadol and selective serotonin reuptake inhibitor. Am J Case Rep. 2014;15:562–4.

19. Thorpe EL, Pizon AF, Lynch MJ, Boyer J. Bupropion Induced Serotonin Syndrome: A Case Report. J Med Toxicol. 2010;6(2):168–71.

20. Malik HUR, Kumar K. Serotonin syndrome with escitolapram and concomitant use of cocaine: A case report. Clin Med Insights Case Reports. 2012;5:81–5.

21. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, Borys D MM. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2003;21(5):353–421.

22. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber D a, Bronstein AC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. Clin Toxicol (Phila). 2006;44(6-7):803–932.

23. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42(3):277–85.

24. Asch DA, Parker RM. The Libby Zion case. One step forward or two steps backward? N Engl J Med. 1988;318(12):771–5.

25. Dvir Y, Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(3):284–7.

26. Van Oekelen D, Megens A, Meert T, Luyten WHML, Leysen JE. Functional study of rat 5-HT2A receptors using antisense oligonucleotides. J Neurochem. 2003;85(5):1087–100.

27. 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(2):57–62.

28. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. Biol Psychiatry . 2006;59(11):1046–51.

29. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352(11):1112–20.

30. Gillman PK. Serotonin syndrome: history and risk. Fundam Clin Pharmacol .1998;12:482–91.

31. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. Br J Anaesth. 2005 ;95(4):434-41

32. Hall M. Serotonin syndrome. Aust Prescr. 2003;26(3):62–3.

33. PK G. Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. Med J Aust. 1997;167(2):109–11.

34. 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(1):23–31.

35. 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(2):155–64.

36. Mitchell PB. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. Drug Saf. 1997;17(6):390–406.

37. Gupta V, Karnik ND, Deshpande R, Patil MA. Linezolid-induced serotonin syndrome. BMJ Case Rep. 2013; doi: 10.1136/bcr-2012-008199.

38. Huang V, Gortney JS. Risk of serotonin syndrome with concomitant administration of linezolid and serotonin agonists. Pharmacotherapy. 2006;26(12):1784–93.

39. Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. Pharmacotherapy. 2006;26(2):269-76

40. Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C MK. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. J Clin Psychopharmacol. 2002;22(4):440–1.

41. Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. Ann Pharmacother. 1997;31(2):175–7.

42. Lee J, Franz L, Goforth HW. Serotonin Syndrome in a Chronic-Pain Patient Receiving Concurrent Methadone, Ciprofloxacin, and Venlafaxine. Psychosomatics. 2009;50(6):638–9.

43. Levin TT, Cortes-Ladino A, Weiss M, Palomba ML. Life-threatening serotonin toxicity due to a citalopram-fluconazole drug interaction: case reports and discussion. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(4):372–7.

44. Lee DO, Lee CD. Serotonin syndrome in a child associated with erythromycin and sertraline. Pharmacotherapy. 1999;19(7):894–6.

45. Stanford SC, Stanford BJ, Gillman PK. Risk of severe serotonin toxicity following co-administration of methylene blue and serotonin reuptake inhibitors: an update on a case report of post-operative delirium. J Psychopharmacol. 2010;24(10):1433–8.

46. Silins E, Copeland J, Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. Aust N Z J Psychiatry. 2007;41(8):649–55.

47. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The hunter serotonin toxicity criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM - Mon J Assoc Physicians. 2003;96(9):635–42.

48. Houlihan DJ. Serotonin Syndrome Resulting from Coadministration of Tramadol, Venlafaxine, and Mirtazapine. Ann Pharmacother. 2004;38(3):411–3.

49. Fox MA, Jensen CL, Gallagher PS, Murphy DL. Receptor mediation of exaggerated responses to serotonin-enhancing drugs in serotonin transporter (SERT)-deficient mice. Neuropharmacology. 2007;53(5):643–56.

50. Keegan MT, Brown DR, Rabinstein AA. Serotonin syndrome from the interaction of cyclobenzaprine with other serotoninergic drugs. Anesth Analg. 2006;103(6):1466–8.

51. Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal T. Overview of serotonin syndrome. Ann Clin

Psychiatry. 2012;24(4):310–8.

52. Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. Ann Emerg Med. 1999;33(4):457–9.

53. Radomski JW, Dursun SM, Reveley M a, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. Med Hypotheses. 2000 ;55(3):218-24

54. Garside S RP. Serotonin syndrome: not a benign toxidrome. CMAJ. 2003;169(6):543.

55. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth. 2000;85(1):129–35.

56. Arora B, Kannikeswaran N. The serotonin syndrome - The need for physician's awareness. Int J Emerg Med. 2010;3(4):373–7.

57. Chander WP, Singh N, Mukhiya GK. Serotonin syndrome in maintenance haemodialysis patients following sertraline treatment for depression. J Indian Med Assoc. 2011;109(1):36–7.

58. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The hunter serotonin toxicity criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM - Mon J Assoc Physicians. 2003;96(9):635–42.

59. Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? Curr Drug Saf. 2009;4(1):84–93.

60. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. Neurologic Clinics. 2004. p. 389–411.

61. Mills KC. Serotonin syndrome: A clinical update. Critical Care Clinics. 1997. p. 763–83.

62. Martin TG. Serotonin syndrome. Annals of Emergency Medicine. 1996. p. 520–6.

63. Lappin RI AE. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. N Engl J Med. 1994;331(15):1021–2.

64. McDaniel WW. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine. Ann Pharmacother. 2001;35(7-8):870–3.

65. Haslett CD, Kumar S. Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome? Psychiatry Clin Neurosci. 2002;56(5):533–5.

66. Boddy R, Dowsett RP, Jeganathan D. Sublingual olanzapine for the treatment of serotonin syndrome . Clin Toxicol. 2006;44(4):439.

67. Nisijima K, Yoshino T, Ishiguro T. Risperidone counteracts lethality in an animal model of the serotonin syndrome. Psychopharmacology (Berl). 2000;150(1):9–14.

68. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. Ochsner J. 2014;35(4):265–73.

69. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review.

Expert Opin Drug Saf . 2008;7(5):587–96.

70. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. Can Fam Physician. 2008;54(7):988–92.