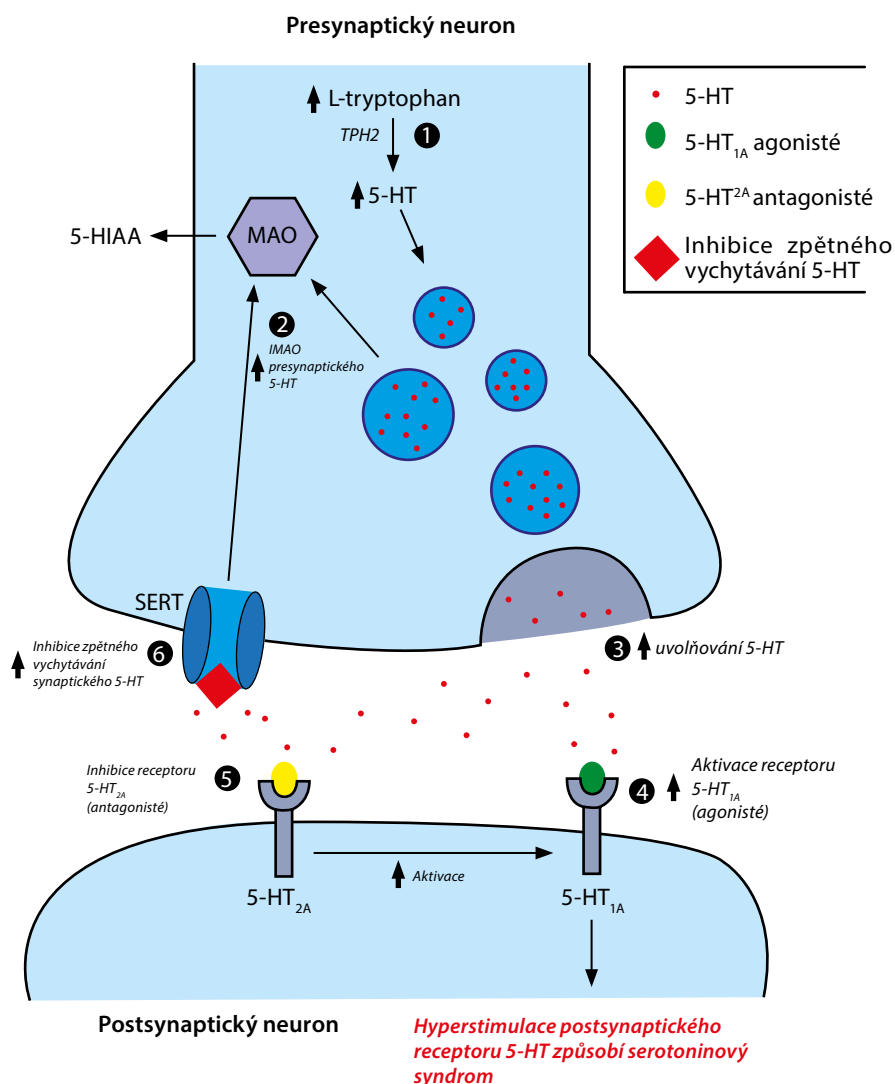


ván pouze v enterochromafinních buňkách ve střevě. Serotonin neprochází hematoencefalickou bariérou (HEB), působí v centrálním i v periferním nervovém systému. V CNS mají serotoninové receptory důležité funkce v regulaci nálady, bdělosti, chování, regulaci spánku a termoregulaci. V periferním nervovém systému stimuluje gastrointestinální motilitu, vazokonstrikci, bronchokonstrikci, děložní kontrakce a agregaci trombocytů. Nízká hladina serotoninu v CNS může přispívat ke vzniku deprese, úzkostným poruchám, agresi, poruchám usínání nebo k anorexii (Mohr, 2001; Jones et Story, 2005; Francescangeli et al., 2019; Vaněk, 2022; Baldo, 2018).

Existuje asi 15 subtypů serotoninových receptorů sdružených do 7 „rodin“ (5-TH₁ až 5-TH₇) nacházejících se v celém těle a účastnících se různých tělesných pochodů uvedených výše. Na rozvoji serotoninového syndromu se nejvíce podílí subtypy 5-HT_{2A} a 5-HT_{1A}, nicméně je nejspíše potřeba součinnosti s dalšími neuromediátory (noradrenalinem, NMDA, GABA, glutamátem a dopaminem). Serotonin reguluje celou řadu fyziologických i patofyziologických procesů v celém těle a hraje důležitou roli při imunitních a zánětlivých procesech. Serotoninové receptory (Obr. 1) všech subtypů se totiž nacházejí též na různých imunitních buňkách (monocyty, makrofágy, mikroglie, trombocyty, neutrofilů, bazofilů, mastocytů, eozinofilů, B- i T-lymfocyty, NK buňky, endoteliální buňky i buňky hladké svaloviny cév). V periférii je serotonin důležitý nejen pro správnou imunitní odpověď při infekci a sepsi u kriticky nemocných pacientů, má i svůj význam při různých zánětlivých onemocněních, včetně střevních zánětů, revmatoidní artritidy nebo alergických dispozic dýchacích cest. Hraje velkou roli též při procesech adaptační imunity (Boyer et Shannon, 2005; Kanová et Kohout, 2021).

V patofyziologii vzniku serotoninového syndromu musí být nějakým způsobem alterována serotoninergní transmise: buď (I) vlivem vrozených faktorů (např. snížená aktivita MAO), (II) vlivem získaných faktorů (jaterní onemocnění, abúzus alkoholu, plicní onemocnění, kouření, kardiovaskulární choroby) nebo (III) vlivem iatrogenních faktorů (léčba pomocí antide-

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



(1) zvýšení hladiny L-tryptofanu; (2) zvýšená presynaptická koncentrace 5-HT inhibicí metabolismu serotoninu působením IMAO; (3) zvýšené uvolňování 5-HT z presynaptického neuronu; (4) přímá nebo nepřímá aktivace postsynaptického receptoru 5-HT_{1A} nebo 5-HT_{2A}; (5) přímá nebo nepřímá antagonizace postsynaptického receptoru 5-HT_{2A} zvyšuje stimulaci receptoru 5-HT_{1A} serotoninem; (6) inhibice zpětného vychytávání 5-HT do presynaptického neuronu

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy; 5-HT – 5-hydroxy-tryptamin (serotonin); SERT – transportní protein zpětného vychytávání serotoninu; 5-HIAA – kyselina 5-hydroxyindolactová (metabolit serotoninu)

presiv – inhibitorů MAO, SSRI, SNRI, TCA). U takto predisponovaných jedinců může poté dalším iatrogenním stimulem (podání dalších serotoninergních látek) dojít k hyperstimulaci serotoninového systému a rozvoji serotoninového syndromu. Obecným mechanismem vzniku serotoninového syndromu je tedy zvýšená aktivace serotoninergních receptorů, k čemuž může dojít různými cestami: 1. zvýšenou syntézou serotoninu z L-tryptofanu, 2. zvýšeným uvolňováním serotoninu, 3. přímým agonismem 5-HT receptoru, 4. inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a 5. sníženým metabolismem serotoninu (Vaněk, 2022;

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

Určitý význam bude mít nejspíš i přímá aktivace receptoru podtypů 5-HT_{2A} a 5-HT_{1A} některými opioidy bez ovlivnění transportu serotoninu na tomto receptoru, kdy u vulnérabilních pacientů podání dalších serotoninergních léků může vyvolat serotoninový syn-