

že vyplývají z inhibice zpětného vychytávání serotoninu způsobené tramadolem, tapentadolem, metadonem, dextrometorfanem a petidinem, zejména při kombinaci s další serotoninergní medikací. Může se však projevit i efekt nezávislý na transportu serotoninu u jiných opioidů, např. oxykodonu nebo fentanylu, tyto mechanismy ještě nejsou dostatečně prozkoumány (Rickli et al., 2018; Koury et al., 2015; Baldo, 2021; Rastogi et al., 2011; Barann et al., 2015). Na obrázku 3 je znázorněn přehled spontánních případů serotoninového syndromu podle databáze WHO pro jednotlivé opioidy samotné nebo v kombinaci s jinými látkami.

Největší riziko tedy představují tramadol, tapentadol a fentanyl. Data jsou však limitována malým počtem studií, všechna review vycházejí pouze z kazuistik nebo jejich sérií.

Tramadol má unikátní duální analgetický účinek, působí jako agonista opioidních receptorů v mozku a zároveň jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Tramadol existuje ve formě 4 stereoizomerů, vyráběný produkt je racemickou směsí 2 enantiomerů s analgetickou potencí, ale s odlišnými mechanismy účinku: (1R,2R) neboli (+)-enantiomeru a (1S,2S) nebo (-)-enantiomeru. (+)-tramadol a jeden z jeho metabolitů – O-desmetyltramadol (M1) – působí jako Mí agonista. Tato Mí aktivita je asi 10× nižší než u kodeinu, metabolit M1 má asi 300× vyšší afinitu k Mí receptoru než původní mateřská látka. Mimoto (+)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání serotoninu přibližně 4× více než (-)-tramadol, zatímco (-)-tramadol inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu přibližně 10× více než (+)-enantiomer. Inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu posilují inhibiční descendentní dráhy spojené s přenosem bolesti do CNS. Tramadol může přispívat k toxicitě serotoninu inhibicí jeho zpětného vychytávání (podobně jako SSRI) a současně inhibicí jeho metabolismu (tedy jako IMAO). Tramadol tedy v kombinaci se SSRI (ale i s SNRI, SARI, bupropionem) zvyšuje množství serotoninu v mozku, jejich vzájemné interakce jsou ale složitější. Tramadol je metabolizován prostřednictvím CYP2D6 a CYP3A4/CYP2B6, přičemž většina antidepresiv SSRI může ve větší či menší míře působit jako inhibitor těchto enzymů.

Inhibice CYP2D6 může zvyšovat koncentraci tramadolu v plazmě, a tím zvyšovat jeho vliv na serotonin v mozku, což přispívá ke vzniku serotoninového syndromu. Ještě vyšší riziko rozvoje tohoto syndromu mají pomalí metabolizátoři CYP2D6, současně s nedostatečným analgetickým efektem. Serotoninový syndrom může tramadol vyvolat i samotný, pokud je podán v dostatečné dávce seniorům nebo naopak dětem (Nelson et Philbrick, 2012; Beakley et al., 2015; Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018; Barann et al., 2015).

Tapentadol je poměrně nové opioidní analgetikum s duálním efektem, působí jednak jako agonista na opioidním Mí receptoru, a jednak inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu na noradrenergním receptoru (tzv. MOR-NRI efekt), mimoto je též slabým inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu. Kombinací těchto účinků je způsobena analgezie a sedace. Jeho analgetická účinnost je srovnatelná s oxycodonom, na rozdíl od tramadolu nemá aktivní metabolity. Animální data prozrazují, že po podání tapentadolu se několiknásobně zvýší hladina noradrenalinu a mírně i hladina serotoninu nad bazální hodnotu. Pokud se k této zvýšené hladině serotoninu přidá ještě další serotoninergní léčivo, může dojít teoreticky k rozvoji serotoninového syndromu, nicméně klinická data zatím profil rizika současného podávání tapentadolu s další serotoninergní medikací podrobněji nestanovila. Vlastní serotoninergní efekt tapentadolu je nižší než u tramadolu, přesto je i zde nutná určitá opatrnost při kombinaci s antidepresivy SSRI/SNRI/TCA, použití s IMAO je i zde kontraindikací (Gressler et al., 2017; Baldo et Rose, 2020; Roulet et al., 2021).

Petidin (meperidin) je opioidní analgetikum, které se stále ještě občas používá v léčbě bolesti, nicméně jeho místo je spíše pro terapii bolesti akutní a pro urgentní medicínu. Působí jako silný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a toxické reakce po použití petidinu spolu s IMAO nebo tricyklyky jsou známé řadu desetiletí, v recentních studiích jsou jen ojedinělé kazuistiky serotoninového syndromu při podání současně s tricyklyky nebo SSRI (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018).

Metadon je syntetický opioid prožívající určitou renesanci v léčbě chronické bolesti. Též je racemickou směsí levometadonu

(R(-)-metadonu) a dextrometadonu (S(+)-metadonu). Levometadon je vlastní aktivní formou, je přibližně 50× potentnější než dextrometadon a současně působí jako slabý antagonist NMDA receptoru, zatímco dextrometadon je silným antagonistou NMDA. Metabolizuje se pomocí P450 (CYP3A4, CYP2B6 a CYP2D6) a pomalu se eliminuje. Byly publikovány kazuistiky serotoninového syndromu při kombinaci metadonu s TCA (desipramin), SNRI (duloxetin a venlafaxin) nebo SSRI či NaSSA (sertralin a mirtazapin) (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018).

Fentanyl je ultrakrátce působící syntetický opioid určený původně pro urgentní medicínu a anestezii, je potentním agonistou opioidního Mí receptoru. Často se používá ve formě transdermálních náplastí pro léčbu chronické bolesti. Byly publikovány kazuistiky týkající se serotoninového syndromu u pacientů současně užívajících antidepresiva SSRI (citalopram, paroxetin), SNRI (duloxetin), případně bupropion, kvetiapin nebo lithium. Vzhledem k další polyfarmakoterapii u dotčených pacientů (coxiby, zolpidem, haloperidol, lorazepam, případně i jiné opioidy) je nicméně obtížné stanovit, který konkrétní lék byl spouštěčem serotoninového syndromu (Baldo, 2018; Baldo et Rose, 2020; Ailawadhi et al., 2007). Podle zajímavé retrospektivní analýzy provedené v letech 2012–2013 v Massachusetts diagnostická kritéria serotoninového syndromu splnilo 0,09 % všech pacientů užívajících fentanyl spolu s jinými serotoninergními látkami, zatímco incidence serotoninového syndromu bez fentanylu bylo 0,005 % (Koury et al., 2015). Podobné vlastnosti budou mít i sufentanil, alfentanil a remifentanil používané pouze v anesteziologické praxi, předpokládá se ale, že vzhledem k jejich krátkému poločasů bude jejich interakce se serotoninergními preparáty minimální, po podání těchto opioidů samotných nebyl serotoninový syndrom zaznamenán (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018; FDA, 2016).

Oxykodon je polosyntetický opioid působící jako čistý agonista na opioidním Mí receptoru. Metabolizuje se cestou CYP2D6 na aktivní metabolit oxymorfon, který má vyšší vazebnou afinitu na Mí receptor než původní oxykodon. Byly popsány kazuistiky serotoninového syndromu u pacientů užívajících oxy-