

kodon současně se SSRI antidepressivy (sertralin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram), nicméně se mohl podílet i vliv dalších podaných farmak (ketorolak, ramosetron, pregabalin, celecoxib) (Baldo et Rose, 2020; Baldo, 2018).

Dextrometorfan je pravotočivým enantiomerem opioidního analgetika levome-torfanu, často se používá jako antitusikum. Dextrometorfan působí jako antagonist receptoru NMDA s nízkou afinitou k receptoru a má též velmi nízkou afinitu k opioidním receptorům M₁, Sigma a Kappa. Pomocí CYP2D6 se metabolizuje na mnohem potentnější aktivní metabolit dextrotran. Již v roce 1970 byla popsána „toxická reakce“ končící letálně po podání společně s IMAO fenelzinem. V recentních kazuistikách byl zmíněn vznik serotoninového syndromu po kombinaci s escitalopramem, sertralinem nebo chlorfeniraminem (antihistaminikum), ale i po dextrometorfanu samotném (Baldo, 2018).

Další méně uváděnou skupinou léků často používaných v léčbě bolesti a v neurologii jsou antiepileptika. V systematickém přehledu skupina autorů Prakash et al. uvedla přehled 63 kazuistik týkajících se 76 pacientů se serotoninovým syndromem, obvykle šlo o kombinaci serotoninergního antidepressiva (SSRI, SNRI, TCA, případně SARI) s některými antiepileptiky, nicméně byly uvedeny i kazuistiky kombinace s jinými látkami (opioidy, kokain, methylenová modř, ondansetron, antipsychotika – kvetiapin, olanzapin, aripiprazol) nebo i po samotném valproátu či lamotriginu. Nejvíce případů se týkalo valproátu (38 %), dále lamotriginu (29 %), gabapentinu (21 %), pregabalinu (9 %) a topiramátu (7 %), nejméně případů bylo zaznamenáno v případě karbamazepinu, fenytoinu a oxkarbamazepinu. Na mechanismu účinku se podílí jednak zvýšení neurotransmise na 5-HT receptoru, a jednak (zejména u valproátu nebo topiramátu) též ovlivnění metabolismu přes CYP2C9 nebo CYP2C19. Bylo též prokázáno, že předchozí podávání blokátorů serotoninového receptoru inhibují antinociceptivní účinek gabapentinoidů. Podle některých autorů mohou být myoklonus nebo i jiné nežádoucí účinky antiepileptik způsobeny právě jejich serotoninergními vlastnostmi (Prakash et al., 2021; Prakash et al., 2017), proto doporučují v terapii migrény upřednostňovat triptany před opioidy,

zejména jsou-li kombinované s antidepressivy (Ansari et Kouti, 2016). Nicméně vlastní podíl antiepileptik na vzniku serotoninového syndromu není zcela jasný.

Serotoninový syndrom ale může vyvolat celá řada dalších farmak. Jsou to zejména některá antimykotika nebo antibiotika – flukonazol, ciprofloxacin (lékovou interakcí prostřednictvím inhibice CYP450), linezolid (inhibitor MAO), jednak methylenová modř užívaná k léčbě methemoglobinemie (inhibitor MAO), dále amfetaminy a amfetaminové deriváty, podávané i jako antiobezika: metamfetamin, fenfluramin, fentermin, MDMS – extáze (zvýšené uvolňování serotoninu) (Gayle et al., 2014; Mastroianni et Ravaglia, 2017).

Nemusí jít ale jen o léky. Byla popsána kazuistika vzniku serotoninového syndromu během testovací fáze před zavedením krční míšní stimulace pro komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) na horní končetině u mladého muže užívajícího SNRI (Dizdarevic et Bremer, 2017). Bez rizik nejsou ani nelegální návykové látky, zejména amfetaminy včetně MDMA (extáze), ale i etanol nebo kokain (Malcolm et Thomas, 2022).

Implikace pro anestezii

Riziko serotoninového syndromu v perioperačním období přímo koreluje se zvýšeným užíváním psychiatrické medikace i analgetik, v tomto případě ještě umocněné podáním anestezie s použitím opioidů a aplikací antibiotik či antiepileptik. Vzhledem k nedostatku evidence týkající se individuální náchylnosti a aktivace serotoninového syndromu v závislosti na dávkách použitých léků se anesteziologové musí vyvarovat použití kombinace léků, které mohou serotoninový syndrom vyvolat. Jedná se zejména o použití tramadolu nebo petidinu pro perioperační analgezi u pacientů užívajících SSRI nebo IMAO, zvláště při vedení anestezie s vysokými dávkami fentanylu (Gayle et al., 2014; Jones et Story, 2005).

Jaká je racionalita léčby?

Máme vysadit antidepressiva a analgetika pro riziko vzniku serotoninového syndromu? Anebo je můžeme ponechat, poučit pacienta o možných příznacích a nadále ho kontrolovat?

I přes počty pacientů užívajících současně analgetika a antidepressiva je výskyt serotoni-

nového syndromu spíše ojedinělý. Publikovány jsou víceméně pouze kazuistiky nebo soubory kazuistik, i když řada případů zůstává nerozpoznána (případně není hlášena nebo publikována). Např. podle retrospektivní analýzy se serotoninový syndrom rozvine u méně než jednoho pacienta z 1 000 užívajících opioid (zejména fentanyl) a současně serotoninergní léky (Koury et al., 2015). Při polypragmazi u pacientů je velice obtížné ohlídat všechny možné lékové interakce. Současný nárůst prevalence deprese a bolesti naznačuje, že současné podávání analgetik a antidepressiv bude pokračovat, ne-li ještě narůstat (Baldo et Rose, 2020).

Dostáváme se tak mezi dva mlýnské kameny: na jedné straně jsou doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti (např. Bates et al., 2019), na straně druhé preventivní opatření proti vzniku serotoninového syndromu. Americký úřad FDA vydal v roce 2016 upozornění, že může dojít ke škodlivé interakci mezi „celou skupinou opioidních analgetik a některých dalších léků, zejména antidepressiv a léků proti migréně“. Důvodem byl velký nárůst preskripce opioidních analgetik i antidepressiv, přičemž v perioperačním období může u mnoha pacientů dojít k souběžnému podání obou skupin léků. Zcela vyloučit serotoninový syndrom nelze nikdy, je třeba mít riziko na paměti, zejména u pacientů s antidepressivy a užívajících fentanyl, tramadol, petidin, metadon nebo dextrometorfan (Baldo, 2018; Baldo, 2021).

Prevence serotoninového syndromu

Vzhledem k nárůstu užívání opioidů a psychiatrické medikace v ambulantní sféře vydala americká FDA v roce 2016 výše uvedenou výstražnou informaci o bezpečnosti léků (Drug Safety Communication) pro celou skupinu opioidních analgetik, kde varovala před několika bezpečnostními problémy s opioidy (riziko serotoninového syndromu, riziko insuficience kůry nadledvinek a riziko deficitu androgenů) a požadovala změny jejich označení (FDA, 2016).

Před nasazením serotoninergního léku je nutné zjistit od pacienta podrobnou farmakologickou anamnézu včetně herbálních přípravků, při preskripci použít nejnižší účinné dávky a nepoužívat současně dva sero-