

SEROTONINSKI SINDROM PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI – KLINIČNA PRIMERA

ANTIDEPRESSANTS- INDUCED SEROTONIN SYNDROME – TWO CLINICAL CASES

AVTORICI / AUTHORS:

dr. Andreja Detiček, mag. farm.¹

Maja Tršinar, mag. farm., spec. klin. farm.²

¹ Javni zavod Lekarna Ljubljana,
Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana

² Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,
Chengdujska 45, 1260 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrejadeticek@gmail.com

1 UVOD

Serotoninski sindrom se lahko kaže z vrsto simptomov, od blagega tremorja do življenjsko ogrožajoče hipertermije in šoka (1, 2). Pojavnost serotoninskega sindroma ni natančno znana, zlasti zato, ker blagih oblik v klinični praksi ni lahko prepoznati (3, 4).

POVZETEK

Serotoninski sindrom nastopi zaradi prekomerne stimulacije serotoninskih receptorjev v nekaj urah do dneh po uporabi učinkovin, ki delujejo v serotoninskem sistemu. Pojavlja se redko, zato je postavljen kot zadnja diagnoza, po tem, ko so izključene ostale. Običajno ga ne povzroči uporaba ene same učinkovine, ampak gre za kombinacijo dveh ali več učinkovin, ki skupaj povečajo količino serotonina v sinaptični špranji, ojačajo stimulacijo receptorjev za serotonin, povečajo sintezo serotonina ali preprečijo njegovo razgradnjo. Najbolj značilni klinični znaki serotoninskega sindroma so mišična hiperreaktivnost – tremor, nehoteni mišični gibi ali refleksni gibi, spremembe duševnega stanja – zmedenost, nemir, delirij, ter spremembe v avtonomnem živčevju – povišan srčni utrip, hitrejše dihanje, potenje. V najhujši obliki privede do življenjsko ogrožajoče hipertermije in šoka. V prispevku sta predstavljena dva klinična primera serotoninskega sindroma, prvi je povezan z uporabo sertralina in trazodona v kombinaciji z atipičnim antipsihotikom kvetiapiinom, drugi pa z uporabo escitaloprama v kombinaciji z antibiotikom linezolidom.

KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, klinični primer, selektivni zaviralci privzema serotonina, serotoninski sindrom

ABSTRACT

Serotonine syndrome occurs due to serotonine receptor overstimulation within a few hours or days after using a serotonergic drug. Since it is rare, it is a diagnosis of exclusion. Using one serotonergic drug does not usually lead to serotonine syndrome. It mostly occurs after using at least two or more drugs that increase the quantity of serotonine in the synaptic cleft, enhance serotonine receptor stimulation, increase its synthesis or inhibit its metabolism. The most typical clinical signs include muscle hyperreactivity – tremor, involuntary muscle movements or reflex movements, mental status changes – confusion, agitation, delirium, and autonomic nervous system changes – tachycardia, tachypnoea, diaphoresis. In worst cases it can lead to life threatening hyperthermia and shock. Two clinical cases of serotonine syndrome are presented



in the article, first after using a combination of sertraline, trazodone and atypical antipsychotic quetiapine, and the second after using escitalopram in combination with antibiotic linezolid.

KEY WORDS:

antidepressants, clinical case, selective serotonin reuptake inhibitor, serotonin syndrome

Resen in življenjsko ogrožajoč serotoninški sindrom je razmeroma redek pojav, ki ga z laboratorijskimi testi in drugimi diagnostičnimi metodami ni mogoče potrditi, zato je za potrditev diagnoze potrebno prej izključiti druga podobna stanja, kot so npr. okužba, nevroleptični maligni sindrom ter odtegnitveni sindrom pri uporabi alkohola ali antidepressivov (1, 5).

1.1 SIMPTOMI SEROTONINSKEGA SINDROMA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Za serotoninški sindrom so značilni naslednji trije sklopi simptomov: spremembe duševnega stanja (npr. zmedenost, agitacija, nemir, delirij), motnje avtonomnega živčnega sistema (npr. povišan srčni utrip, hitrejša dihanje, potenje, povišan krvni tlak) in živčno-mišična simptomatika zaradi povečanega mišičnega tonusa (npr. tremor, hiperrefleksija, klonus), ki jih povzročata prekomerno spodbujanje serotoninskih receptorjev, zlasti tipov 5-HT_{1A} in 5-HT_{2A} (1, 4–6). Najbolj tipični klinični znak je mišična hiperreaktivnost, ki se kaže kot tremor, klonus – nehoteni mišični gibi ali kot refleksni gibi (1).

V klinični praksi se za postavitve te diagnoze uporabljajo različni kriteriji, med katerimi imajo Hunterjevi kriteriji največjo občutljivost in specifičnost (7). Obvezno vključujejo uporabo učinkovine, ki deluje v serotoninškem sistemu, poleg tega pa prisotnost nekaterih značilnih telesnih znakov (slika 1) (1, 3, 7).

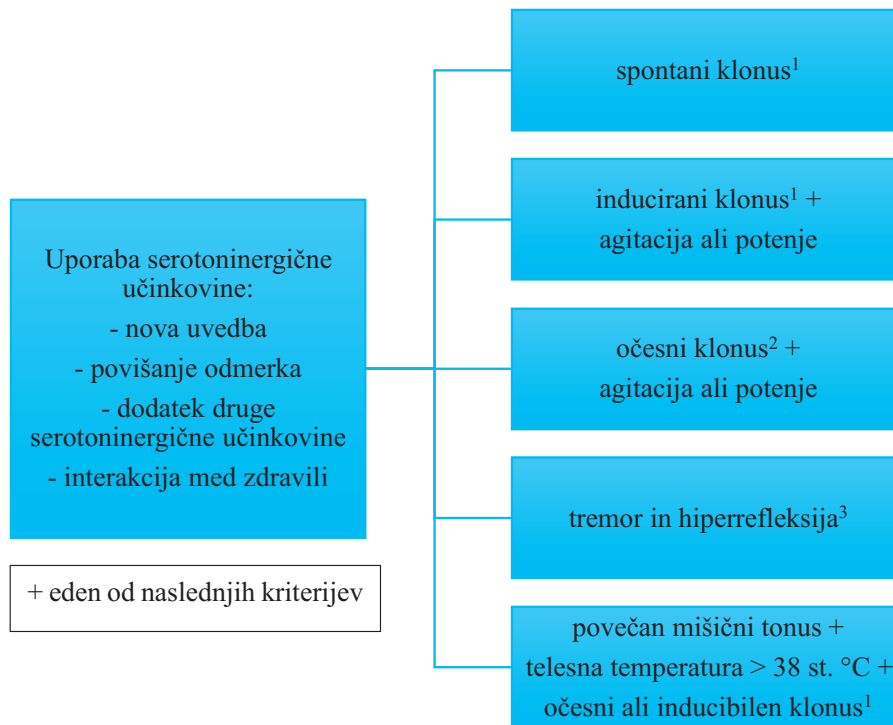
Ključni kriterij za postavitve diagnoze je uporaba zdravila oz. zdravil, ki učinkujejo v serotoninškem sistemu, kot so: selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), serotoninški modulatorji – trazodon, vortiooksetin, triciklični antidepressivi, bupropion, šentjanževka, močni antiemetiki – setroni, učinkovine proti migreni – triptani ter nekatere druge učinkovine, npr. tramadol, metilfenidat, dekstrometorfan (1, 6).

Običajno je za pojav serotoninškega sindroma potrebna kombinacija ene učinkovine, ki deluje v serotoninškem sistemu, z drugo učinkovino, ki sočasno vpliva na količino serotonina v sinaptični špranji in stimulacijo receptorjev za serotonin, poveča sintezo serotonina ali prepreči njegovo razgradnjo (preglednica 1) (1, 5, 10).

Serotoninški sindrom značilneje nastopi pri sočasni uporabi dveh ali več učinkovin, ki delujejo v serotoninškem sistemu, npr. dva SSRI, SSRI in SNRI, SSRI in zaviralec monoamin-ske oksidaze (MAO) (1, 6, 11). Zaradi pogostejše uporabe SSRI v klinični praksi v primerjavi z zaviralci MAO, so interakcije in kombinacije z zaviralci MAO manj pogoste kot interakcije in kombinacije SSRI ali SNRI med seboj (6). Serotoninški sindrom običajno nastopi v 24-ih urah po uvedbi učinkovine, ki povzroči povečanje delovanja serotonina, in ob ukrepanju najpogosteje tudi izzveni enako hitro (1). Redkeje se pojavi kasneje, npr. šele čez nekaj dni ali po enem tednu po povišanju odmerka ali po uvedbi nove učinkovine, ki vpliva na povečanje delovanja serotonina (1, 6).

ALI STE VEDELI?

- Serotoninški sindrom običajno nastopi v 24-ih urah po uvedbi učinkovine, ki povzroči povečanje delovanja serotonina, in ob ukrepanju tudi izzveni enako hitro.
- Življenjsko ogrožajoč serotoninški sindrom je redek pojav, ki se lahko kaže podobno kot okužba, nevroleptični maligni sindrom ali odtegnitveni sindrom pri uporabi alkohola ali antidepressivov.
- Serotoninški sindrom značilneje nastopi pri sočasni uporabi dveh ali več učinkovin, ki delujejo v serotoninškem sistemu, v monoterapiji pa največje tveganje zanj predstavljata citalopram in escitalopram, ki sta strukturno različna od ostalih antidepressivov iz skupine SSRI.
- Sočasna uporaba antidepressivov in atipičnih anti-psihotikov povečuje možnost za pojav serotoninškega sindroma, kot npr. sočasna uporaba kvetiapina zaradi posredno povečane aktivnosti receptorjev 5-HT_{1A} preko zaviranja receptorjev 5-HT_{2A}.
- Poleg previdnega uvajanja učinkovin in sočasne uporabe učinkovin, ki delujejo v serotoninškem sistemu, je za preprečevanje pojava hujših oblik ključno ozaveščanje bolnikov o prepoznavanju simptomov serotoninškega sindroma, to so občutek nemira ali zmedenosti, potenje, mišični spazmi, zelo hitro premikanje oči, tresenje, vročina, hiter srčni utrip, bruhanje, diareja.



¹Klonus – nehoteni mišični gibi; ²očesni klonus – nehoteno premikanje zrkla; ³hiperrefleksija – z minimalnimi dražljaji izzvani refleksi ali pretirani refleksni odgovori (9)

Slika 1: Hunterjevi kriteriji, povzeti po Varma in sod. (8).

Figure 1: Hunter criteria adapted from Varma et al. (8).

1.2 RAZLIKOVANJE SEROTONINSKEGA SINDROMA OD NEVROLEPTIČNEGA MALIGNEGA SINDROMA

Nagel nastop, običajen blažji potek in mišična hiperreaktivnost serotoninski sindrom najbolj značilno razlikujejo od nevroleptičnega malignega sindroma, povezanega z uporabo antipsihotikov, pri katerem pacient lahko kaže podobne simptome, a pogosteje kot serotoninski sindrom poteka resneje in nastopi v nekaj dneh ali tednih ter tudi počasneje izzveni (1, 3, 12).

Serotoninski sindrom in nevroleptični maligni sindrom se v mnogih simptomih prekrivata, saj se oba lahko kažeta s spremembo duševnega stanja, nestabilnostjo avtonomnega živčnega sistema, s hipertermijo in s spremembami živčno-mišičnega tonusa (12, 13).

Nevroleptični maligni sindrom je ravno tako življenjsko ogrožajoč sindrom, ki nastopi po uporabi antipsihotikov in zahteva nujno nevrološko obravnavo, a se običajno razvije počasneje kot serotoninski sindrom (7, 12, 13). Pri serotoninskem sin-

dromu so v ospredju mišična hiperreaktivnost (mioklonus, spontani ali inducirani klonus) in gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, diareja) (1, 12, 13). Za nevroleptični maligni sindrom je bolj značilna mišična rigidnost, manj je gastrointestinalnih simptomov, bolj je izražena hipertermija (8, 12, 13). Pri slednjem gre za idiosinkratično reakcijo na antipsihotik, pri serotoninskem sindromu pa gre za toksične učinke zdravila, ki deluje v serotoninskem sistemu (12).

Nevroleptični maligni sindrom lahko od serotoninskega razlikujemo s pomočjo laboratorijskih testov, in sicer so pri njem značilno močno povišane vrednosti kreatin kinaze in levkocitov, sočasno pa se pojavita mioglobinemija, mioglobinurija (12).

2 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 1

70-letna bolnica je bila sprejeta v bolnišnico zaradi poslabšanja depresije s psihotičnimi simptomi. Ob sprejemu



Preglednica 1: Seznam učinkovin, ki delujejo v serotoninskem sistemu, glede na njihov način delovanja.

Table 1: The list of serotonergic drugs presented according to their mechanism of action.

Delovanje v serotoninskem sistemu	Učinkovine
Omejitev privzema serotonina iz sinaptične špranje v presinaptične nevrone	- SSRI - SNRI - serotoninski modulatorji – trazodon, vortiooksetin - triciklični antidepresivi - bupropion - šentjanževka - zdravila proti hudi slabosti – setroni - tramadol - metilfenidat - dekstrometorfan - prepovedane droge: kokain, MDMA
Preprečitev encimske razgradnje serotonina	- zaviralci MAO-A - zaviralci MAO-B – selegilin, razagilin - neselektivni zaviralci MAO – linezolid
Povečanje razpoložljivosti oz. sproščanja serotonina v serumu	- prepovedane droge: amfetamini, MDMA, kokain - mirtazapin
Neposredno delovanje na serotoninske receptorje kot agonisti	- buspiron - triptani - fentanil - LSD in ergot alkaloidi
Povečanje sinteze serotonina	- triptofan*
Povečanje občutljivosti serotoninskih receptorjev na postsinaptičnih nevronih	- litij - atipični antipsihotiki – kvetiapin, risperidon, olanzapin, aripiprazol idr.
Ostale učinkovine, ki ojačajo učinek serotonina	- etanol - benzodiazepini

*Legenda: SSRI – selektivni zaviralci privzema serotonina, SNRI – selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina, MDMA – metilendioksimetamfetamin, MAO – monoaminska oksidaza, LSD – dietilamid lizergične kisline, *prisoten je lahko v prehranskih dopolnilih.*

je prejela: sertralin 75 mg zjutraj, olanzapin 15 mg zvečer ter alprazolam 0,25 mg zjutraj in 0,25 mg po potrebi ob tesnobi do 3-krat dnevno. Tekom hospitalizacije so v obdobju 1 tedna povišali odmerek sertralina na 150 mg zjutraj, v terapijo so za nespečnost dodali trazodon v odmerku 100 mg zvečer, olanzapin pa zamenjali za kvetiapin v odmerku 50 mg opoldne in 100 mg zvečer. Bolnica je v nekaj dneh postala tremorozna, potna, bradifrenična, bradikinetična, nepogovorna. Postavljen je bil sum na razvijajoči se nevroleptični maligni sindrom ali serotoninski sindrom. Izmerjene vrednosti kreatin kinaze in mioglobina so bile v mejah normale.

2.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

V omenjenem primeru je bila postavljena diagnoza serotoninski sindrom kot verjetna posledica povišanja odmerka sertralina in dodatka trazodona, pa tudi kvetiapina (1,6,8,14).

Na podlagi Hunterjevih kriterijev sprva ni bilo popolnoma jasno, ali gre dejansko za serotoninski sindrom (1, 3, 7, 12). Pri bolnici sta bila prisotna tremor in potenje, ki sta značilna znaka serotoninskega sindroma, a odsoten značilen klinični znak mišične hiperreaktivnosti (1, 3, 5, 7, 12,

15). Diagnoza nevroleptični maligni sindrom je bila verjetna ravno zaradi odsotnosti klonusa in prisotnosti bradikinezije, ki je značilna za ta sindrom, ter zaradi predhodne uporabe olanzapina (7, 12, 13). Hkrati je bil pri bolnici v tednu pred nastopom simptomov povečan odmerek sertralina, dodatno pa sta bili uvedeni še dve učinkovini, ki delujeta v serotoninskem sistemu (trazodon in kvetiapin), katerih sočasna uporaba je povečala tveganje za pojav serotoninskega sindroma (preglednica 2) (1, 6, 8, 11, 14).

Ob normalnih vrednostih kreatin kinaze in mioglobina, tremorju, potenju ter relativno kratkem obdobju po spremembah terapije z delovanjem v serotoninskem sistemu, to je povečanja odmerka sertralina in uvedbi dveh dodatnih učinkovin, ki neposredno ali posredno delujeta v serotoninskem sistemu (trazodona in kvetiapina), je na koncu prevladalo mnenje, da je šlo za serotoninski sindrom (7, 8, 10, 13).

Prvi ukrep po postavitvi diagnoze je bila ukinitve trazodona in kvetiapina, saj sočasna uporaba več antidepressivov ali antidepressivov in atipičnih antipsihotikov povečuje možnost za pojav serotoninskega sindroma zaradi posredno povečane aktivnosti receptorjev 5-HT_{1A} preko zaviranja receptorjev 5-HT_{2A} (8, 10, 14). V nadaljevanju je bil znižan odmerek sertralina, naslednji korak pa je bilo iskanje alternativ za zdravljenje osnovne bolezni.

V terapiji bolnice je bil cilj zmanjšati serotoninsko breme, zato so bila alternativna zdravila izbrana iz drugih terapevtskih skupin. Ob odpustu je tako v izboljšanjem stanju brez znakov serotoninskega sindroma in osnovne bolezni prejela: sertralin 25 mg zjutraj, lamotrigin 50 mg zjutraj in zvečer, klopazipin 50 mg zjutraj in 100 mg zvečer ter lorazepam 0,5 mg zjutraj in 0,5 mg po potrebi do dvakrat dnevno. Pri pacientki je kljub zamenjavi zdravil še vedno potrebna

previdnost pri višanju odmerkov in/ali dodajanju zdravil, ki delujejo v serotoninskem sistemu.

3 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 2

30-letni moški, po presaditvi pljuč, je ob uvedbi escitaloprama doživel resnejšo obliko serotoninskega sindroma, zaradi katerega je bil sprejet v bolnišnico. Ob sprejemu je prejemal pantoprazol 40 mg zjutraj, escitalopram 10 mg zjutraj, metilprednizolon 16 mg zjutraj, kalcijev karbonat 1000 mg zjutraj, takrolimus 0,5 mg zjutraj in 0,5 mg zvečer, metoprolol 25 mg zjutraj in 25 mg zvečer, linezolid 600 mg zjutraj in 600 mg zvečer, posakonazol 300 mg enkrat dnevno, valganciklovir 450 mg enkrat dnevno, 10 kapljic holekalciferola enkrat dnevno, subkutano injekcijo dalteparina 2500 IE enkrat dnevno in paracetamol 500 mg po potrebi do 4-krat dnevno.

Psihiatrinja se je po nekaj dneh, ko je bil bolnik že stabilen, obrnila na kliničnega farmacevta z vprašanjem, kateri antidepressiv uvesti namesto escitaloprama, ki je bil uveden zaradi anksioznosti in blage depresije. Pacient je bil še vedno anksiozen in je imel težave s spanjem, izmerjene so bile povišane laboratorijske vrednosti jetrnih encimov: S-ALT = 2,16 μ kat/L (referenčna vrednost do 0,74 μ kat/L), S-AST = 1,51 μ kat/L (referenčna vrednost do 0,58 μ kat/L), S-gamaGT = 4,69 (referenčna vrednost do 0,92 μ kat/L) in S-Alkalna fosfataza = 2,46 (referenčna vrednost do 2,15 μ kat/L). Ocena ledvične funkcije je bila v mejah normale (ocena glomerulne filtracije > 90 mL/min).

Preglednica 2: Predstavitev mehanizmov delovanja sertralina, trazodona in kvetiapina, ki jih je sočasno prejela bolnica (16–18).

Table 2: Mechanisms of action of sertraline, trazodone and quetiapine in patient's therapy.

Učinkovina	Skupina zdravil	Mehanizem delovanja na serotoninske receptorje
Sertralin	SSRI	- zaviralec ponovnega privzema serotonina
Trazodon	serotoninski modulator	- zaviralec ponovnega privzema serotonina - antagonist 5-HT ₂ receptorjev
Kvetiapin	atipični antipsihotik	- antagonist receptorjev 5-HT ₂ - večja selektivnost za receptorje 5-HT ₂ - aktivni metabolit norkvetiapin z zavrtjem transporterja za noradrenalin (NET) in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT _{1A} prispeva antidepressivno učinkovitost

Legenda: SSRI – selektivni zaviralec privzema serotonina, 5-HT – serotoninski receptor

Psihiatrinja je zaradi pojava serotoninskega sindroma iz previdnosti predlagala uvedbo mirtazapina (antidepresiv iz druge terapevtske skupine kot escitalopram) v kombinaciji z nizkimi odmerki kvetiapina ali sulpirida.

3.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

V klinični praksi serotoninski sindrom ob uporabi enega zdravila, ki deluje v serotoninskem sistemu, v običajnih terapevtskih odmerkih, npr. enega SSRI, običajno ne nastopi (6).

Izmed SSRI v monoterapiji največje tveganje za pojav serotoninskega sindroma v terapevtskih odmerkih predstavlja citalopram in escitalopram, ki sta strukturno različna od ostalih SSRI, imata daljši razpolovni čas eliminacije in se presnavljata v aktivna metabolita, a tak serotoninski sindrom običajno ni življenjsko ogrožajoč (6). Od ostalih SSRI povečano tveganje predstavljajo še sertralin, paroksetin in fluvoksamin, vendar redko pri uporabi priporočenih odmerkov (6).

V opisanem primeru je do serotoninskega sindroma najverjetneje privedla kombinacija escitaloprama in antibiotika linezolida (1, 19, 20). Slednji deluje kot netipični reverzibilni zaviralec encima MAO, ki razgrajuje serotonin, zato v kombinaciji s citalopramom ali escitalopramom predstavlja večje tveganje za nastop serotoninskega sindroma kot v kombinaciji z drugimi antidepresivi (1, 19–21). Sočasna uporaba linezolida in učinkovin, ki delujejo v serotoninskem sistemu, je glede na mehanizem delovanja linezolida zaradi povečanega tveganja za pojav serotoninskega sindroma kontraindicirana, razen kadar je takšna kombinacija nujno potrebna, kljub temu, da se serotoninska toksičnost pri omenjenih kombinacijah ne izrazi pogosto (22–24).

Prvi ukrep je bila ukinitve escitaloprama, naslednji pa poiskati ustrezno varnejšo alternativo za zdravljenje anksioznosti, blage depresije in nespečnosti iz drugih terapevtskih skupin in ne iz skupine SSRI. Klinični farmacevt je po pregledu predloga uvedbe kombinacije mirtazapina s kvetiapiinom ali sulpiridom s pomočjo podatkovne baze LexiComp ugotovil, da tudi mirtazapin z linezolidom vstopa v farmakodinamično interakcijo in je tako kontraindiciran ravno zaradi povečanega tveganja za serotoninski sindrom (19, 22, 25). V podatkovni bazi LexiComp je omenjena interakcija ovrednotena kot interakcija najtežje stopnje (tipa X), ki zahteva ukinitve enega od zdravil (26). Tudi drugi dve podatkovni bazi o interakcijah med zdravili Drugs.com in Medscape interakcijo označujeta kot zelo pomembno (ang.

»major« ali »serious«) in svetujeta zamenjavo terapije (27, 28). Dodatno bi lahko posakonazol povečal plazemske koncentracije mirtazapina in bi bilo s tem ob sočasni uporabi linezolida tveganje za ponovni nastop serotoninskega sindroma še večje (19, 25, 29).

Kvetiapiin kot atipični antipsihotik in sulpirid kot selektivni zaviralec dopaminskih receptorjev D2 izkazujeta v primerjavi s SSRI in mirtazapinom manjše tveganje za ponovni pojav serotoninskega sindroma ob linezolidu (18, 30). Hkrati lahko sočasno uporabljen posakonazol do 6-krat poviša plazemske koncentracije kvetiapina in tako s tem poveča tveganje za serotoninski sindrom in podaljšanje dobe QT, za kar obstaja tveganje že zaradi uporabe posakonazola in takrolimusa (18). Po drugi strani se sulpirid v nižjih odmerkih, od 150 mg do 300 mg dnevno v 2–3 deljenih odmerkih, uporablja za zdravljenje anksioznosti in depresije in predstavlja varno izbiro z minimalnim tveganjem za pojav serotoninskega sindroma, upoštevajoč povišane vrednosti jetrnih encimov pri bolniku (30).

Omenjene interakcije med učinkovinami so predstavljene v preglednici 3.

Iz drugih terapevtskih skupin predstavlja možno alternativo še agomelatin, ki je učinkovit tudi za anksiozno simptomatiko in nespečnost, a ni varna izbira zaradi povišanih jetrnih encimov (32).

Nazadnje je klinični farmacevt za zdravljenje anksioznosti predlagal uvedbo pregabalina v začetnem odmerku 75 mg zjutraj in 75 mg zvečer, ki z vsemi ostalimi zdravili, ki jih bolnik prejema, ne vstopa v klinično pomembne interakcije in se izloča preko ledvic (33).

4 SKLEP

Pri prepoznanem serotoninskem sindromu, ki je obravnavan kot nujno stanje, je običajno prvi ukrep ukinitve zdravila oz. več zdravil, ki delujejo v serotoninskem sistemu (1, 3). Sočasno poteka simptomatsko zdravljenje hipertermije, tahikardije, težav z dihanjem, mišične hiperreaktivnosti in ostalih znakov glede na resnost poteka ter skrbno opazovanje bolnika v izogib napredovanju serotoninske toksičnosti (1, 3). Ko je bolnik stabilen, se za zdravljenje osnovne bolezni poišče ustrezná zamenjava učinkovine (drug antidepresiv, antipsihotik, antiepileptik) z manjšim tveganjem za nastop serotoninskega sindroma (1, 3). V takšnih primerih je ustrezno tudi poročanje pojava neželenega učinka

Preglednica 3: Mehanizmi delovanja, presnovne poti in potencialni medsebojni vplivi antibiotika linezolida, antimikotika posakonazola in imunosupresiva takrolimusa v redni bolnikovi terapiji z mirtazapinom, kvetiapiinom, sulpiridom, agomelatinom in pregabalinom kot potencialnimi učinkovinami za zdravljenje bolnikove anksioznosti in blage depresije (18, 19, 22, 25, 29–33).

Table 3: Mechanisms of action, metabolic routes and potential interactions between antibiotic linezolid, antimycotic posaconazole, and immunosuppressant tacrolimus included in regular patient's therapy and mirtazapine, quetiapine, sulpiride, agomelatine, and pregabalin as potential drugs of treatment of patient's anxiety and mild depression (18, 19, 22, 25, 29–33).

Učinkovina	Skupina zdravil	Mehanizem delovanja	Presnovne poti in izločanje	Medsebojno delovanje
Linezolid	oksazolidinonski antibiotik	<ul style="list-style-type: none"> - zaviranje sinteze bakterijskih beljakovin na bakterijskem ribosomu (mesto 23S na podenoti 50S) - reverzibilen, neselektiven zaviralec MAO 	<ul style="list-style-type: none"> - oksidacija in izločanje preko ledvic 	Sočasna uporaba SSRI, zaviralcev MAO in drugih učinkovin, ki delujejo v serotoninem sistemu (npr. mirtazapina), je kontraindicirana, razen v primerih, ko je zdravljenje s takšno kombinacijo nujno potrebno.
Posakonazol	sistemiški antimikotik	<ul style="list-style-type: none"> - zaviranje encima lanosterol-14α-demetilaza (CYP51) in s tem zaviranje sinteze ergosterola 	<ul style="list-style-type: none"> - glukuronidacija z UDP transferazo - substrat P-glikoproteina - substrat in močan zaviralec CYP3A4 	Posebna previdnost pri sočasni uporabi učinkovin, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. takrolimus, mirtazapin) zaradi možnega povečanja njihovih plazemskih koncentracij.
Takrolimus	imunosupresiv, zaviralec kalcinevrina	<ul style="list-style-type: none"> - zaviranje kalcinevrina preko vezave na citosolno beljakovino (FKBP12), ki omogoči njegovo znotrajcelično kopičenje 	<ul style="list-style-type: none"> - substrat p-glikoproteina; - substrat in zaviralec CYP3A4 	Posebna previdnost pri sočasni uporabi učinkovin, ki so zaviralci p-glikoproteina ali ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. posakonazol), zaradi možnega povečanja/zmanjšanja plazemskih koncentracij takrolimusa.
Mirtazapin	atipični noradrenergični in selektiven serotoninški antidepresiv	<ul style="list-style-type: none"> - posredno stimulira receptorje 5-HT₁ - antagonist receptorjev 5-HT₂ in 5-HT₃ - presinaptični antagonist receptorjev α_2 s centralnim delovanjem (kar povzroči sproščanje serotonina v sinaptično špranjo) - antagonist receptorjev H₁ 	<ul style="list-style-type: none"> - demetilacija in oksidacija, ki jima sledi konjugacija - substrat CYP1A2 - substrat CYP2D6 - substrat CYP3A4 	Sočasna uporaba zaviralcev MAO je kontraindicirana (npr. linezolid). Potrebna je posebna previdnost pri sočasnem jemanju drugih učinkovin, ki delujejo v serotoninem sistemu, ter učinkovin, ki se presnavljajo preko CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4 (npr. posakonazol, takrolimus).

Kvetiapin	atipični antipsihotik	<ul style="list-style-type: none"> - antagonist receptorjev 5-HT₂; - antagonist receptorjev D₁ in D₂ - aktivni metabolit norkvetiapin zavira transporter za noradrenalin - aktivni metabolit norkvetiapin je agonist receptorjev 5HT_{1A} - antagonist receptorjev H₁ - antagonist receptorjev α₁ in α₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - substrat CYP3A4 - presnova v aktivni metabolit norkvetiapin preko CYP3A4 - aktivni metabolit norkvetiapin je substrat CYP3A4 	Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4 je kontraindicirana (npr. s posakonazolom).
Sulpirid	antidepresiv, antipsihotik	<ul style="list-style-type: none"> - antagonist receptorjev D₂ - antidepresivni učinek majhnih odmerkov sulpirida pripisujejo zaviranju dopaminskih avtorceptorjev in povečanemu sproščanju dopamina 	<ul style="list-style-type: none"> - izločanje preko ledvic v nespremenjeni obliki 	Potrebna je posebna previdnost pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic.
Agomelatin	psihoanaleptik, netipični antidepresiv	<ul style="list-style-type: none"> - agonist receptorjev MT₁ ter MT₂ - antagonist receptorjev 5-HT_{2C} - poveča sproščanje noradrenalina in dopamina specifično v prefrontalni skorji - izkazuje antidepresivom soroden učinek 	<ul style="list-style-type: none"> - substrat CYP1A₂ (90 %) - substrat CYP2C_{9/19} (10 %) 	Uporaba je kontraindicirana pri jetrni okvari ali zvišanju aminotransferaz nad 3-kratno zgornjo mejo referenčnih vrednosti (agomelatin lahko povzroči zvišanje jetrnih encimov). Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP1A ₂ je kontraindicirana.
Pregabalin	antiepileptik	<ul style="list-style-type: none"> - vezava na pomožno podenoto (beljakovino α₂-δ) napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov v osrednjem živčevju (analog GABA) 	<ul style="list-style-type: none"> - izločanje preko ledvic v nespremenjeni obliki 	Potrebna je posebna previdnost pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic.

Legenda: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ = serotoninski receptorji, α ₁ in α ₂ = adrenergični receptorji, CYP = citrokrom P450, D₁ in D₂ = dopaminski receptorji, GABA = gama-aminomaslena kislina, H₁ in H₂ = histaminski receptorji, MAO = monoaminska oksidaza, MT₁ in MT₂ = melatoniniski receptorji, UDP = uridin difosfat

serotoninskega sindroma v povezavi z zdravilom, ki je domnevno privedlo do omenjenega sindroma.

Z naraščajočim predpisovanjem in uporabo antidepresivov se povečuje tveganje za pojav serotoninskega sindroma v bolj ogrožajoči obliki pri večjem številu bolnikov (3, 34). Najzanesljivejši ukrep za preprečevanje pojava serotoninskega sindroma predstavlja previdnost pri uporabi učinkovin, ki delujejo v serotoninskem sistemu, da do pojava sindroma sploh

ne pride (4, 6, 11). Previdnost je potrebna še zlasti pri poviševanju odmerkov teh učinkovin (tudi npr. pri premostitvi terapije z enega SSRI na drugega), pri kombiniranju več takšnih učinkovin ter pri uvedbi in poviševanju odmerkov sočasno uporabljenih učinkovin iz drugih farmakoterapevtskih skupin, ki prav tako delujejo na serotoninski sistem, zlasti antidepresivov, antipsihotikov, nekaterih protibolečinskih zdravil, antimigrenikov in zdravil proti slabosti (1, 6, 10, 11).

Drug najzanesljivejši ukrep za zmanjševanje tveganja za pojav ogrožajočih oblik serotoninskega sindroma je oza-veščanje pacientov, da ob prepoznanih značilnih simptomih poiščejo zdravniško pomoč, saj fiziološke in genetske pre-dispozicije za nastop serotoninskega sindroma še niso za-dostno raziskane, da bi lahko vnaprej prepoznali ogrožene posameznike (4, 5).

Ob predpisu in izdaji zdravil je tako bolnike potrebno opo-zoriti, naj bodo pozorni na naslednje simptome: občutek nemira ali zmedenosti, potenje, mišične spazme oz. nez-možnost sproščanja mišic, zelo hitro premikanje oči, tre-senje ali trepetanje, vročino, hiter srčni utrip, bruhanje, dia-rejo (11). Na možnost pojava serotoninskega sindroma jih opozorimo zlasti, kadar je učinkovina, ki deluje v seroto-ninskem sistemu, uporabljena prvič, tudi takrat, ko se upo-rablja v priporočenih dnevni odmerkih (11). Na povečano tveganje opozorimo tudi v primeru povišanja odmerka ali dodatka učinkovine, ki deluje v serotoninskem sistemu, ter ob nakupu izdelkov brez recepta, ki vsebujejo dekstro-metorfan, triptofan ali izvlečke šentjanževke (11).

5 LITERATURA

- UpToDate. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?csi=ddf4269f-232e-49b4-9b7f-9e976c560c91&source=contentShare>. Dostopano: 15. 1. 2023.
- Frank C, Fcjp MD. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician* 2008 Jul;54(7):988.
- Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions 2019;12.
- Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Can Fam Physician* 2018;64(10):720.
- Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci* 2019;20(9):2288.
- UpToDate. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning. <https://www.uptodate.com/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitor-poisoning?csi=55ea6b04-a024-46c4-a3fc-960a20609538&source=contentShare>. Dostopano: 15. 1. 2023.
- Uddin MF, Alweis R, Shah SR, Lateef N, Shah Nawaz W, Ochari RK, et al. Controversies in Serotonin Syndrome Diagnosis and Management: A Review. *J Clin Diagn Res*;11(9):OE05.
- Varma S, Xavier S, Desai S, Ali S. A Case of Serotonin Syndrome Precipitated by Quetiapine in a Middle-Aged Female on Trazodone and Sertraline. *Cureus* 2022;14(8).
- Slovenski medicinski slovar. 5. izdaja, dostopna na spletu. *Termania*. 2023. <https://www.termania.net/iskanje>. Dostopano: 25. 1. 2023.
- Racz R, Soldatos TG, Jackson D, Burkhart K. Association Between Serotonin Syndrome and Second-Generation Antipsychotics via Pharmacological Target-Adverse Event Analysis. *Clin Transl Sci* 2018;11(3):322.
- UpToDate. Patient education: Serotonin syndrome (The Basics). <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-the-basics?csi=86f29857-e30b-4a2e-8364-9a4868b10101&source=contentShare>. Dostopano: 15. 1. 2023.
- Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2000;18(2):317–25.
- UpToDate. Neuroleptic malignant syndrome. <https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome>. Dostopano: 15. 2. 2023.
- Miyamatsu Y, Tanizaki R. Serotonin Syndrome Triggered by Increasing the Dose of Quetiapine. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2021;5(3):365.
- Prakash S, Rathore C, Rana KK, Dave A, Joshi H, Patel J. Refining the Clinical Features of Serotonin Syndrome: A Prospective Observational Study of 45 Patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2019;22(1):52.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Trittico 150 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9E2E937CEE7A7538C12579EC001FF7EF/\\$File/s-026907.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9E2E937CEE7A7538C12579EC001FF7EF/$File/s-026907.pdf). Dostopano: 15. 2. 2023.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aseentra 50 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/32329BD120C57FF5C12579C2003F4F1F/\\$File/s-026886.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/32329BD120C57FF5C12579C2003F4F1F/$File/s-026886.pdf). Dostopano: 14. 2. 2023.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kventiax 25 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D1E86E3D31362914C12579C2003F66EA/\\$File/s-026715.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D1E86E3D31362914C12579C2003F66EA/$File/s-026715.pdf). Dostopano: 14. 2. 2023.
- UpToDate. Linezolid: Drug information. <https://www.uptodate.com/contents/linezolid-drug-information>. Dostopano: 15. 1. 2023.
- Bai AD, McKenna S, Wise H, Loeb M, Gill SS. Association of Linezolid With Risk of Serotonin Syndrome in Patients Receiving Antidepressants. *JAMA Netw Open* 2022;5(12):e2247426–e2247426.
- Gatti M, Raschi E, De Ponti F. Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(2):233–9.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Linezolid Krka 600 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FEAD35FC6DD83C11C1257F5E0005423E/\\$File/s-026315.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FEAD35FC6DD83C11C1257F5E0005423E/$File/s-026315.pdf). Dostopano: 14. 2. 2023.
- Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006;43(2):180–7.
- Quinn DK, Stern TA. Linezolid and Serotonin Syndrome. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11(6):353.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mirzaten 30 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92FA474312DC567EC12579C2003F5879/\\$File/s-026719.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92FA474312DC567EC12579C2003F5879/$File/s-026719.pdf). Dostopano: 13. 2. 2023.
- Podatkovna baza interakcij med zdravili LexiComp. <https://online.lexi.com/lco/action/interactions>. Dostopano: 15. 2. 2023.
- Podatkovna baza interakcij med zdravili Drugs.com. https://www.drugs.com/drug_interactions.html. Dostopano: 15. 2. 2023.

28. Podatkovna baza interakcij med zdravili Medscape. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Dostopano: 15. 2. 2023.
29. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Noxafil 100 mg[®]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/noxafil-epar-product-information_sl.pdf. Dostopano: 15. 2. 2023.
30. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Eglonyl 50 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9F421ED67582C7EFC12579C2003F5175/\\$File/s-026286.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9F421ED67582C7EFC12579C2003F5175/$File/s-026286.pdf). Dostopano: 15. 2. 2023.
31. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Advagraf 0,5 mg[®]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_sl.pdf. Dostopano: 15. 2. 2023.
32. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Valdoxan 25 mg[®]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_sl.pdf. Dostopano: 15. 2. 2023.
33. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lyrica 75 mg[®]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_sl.pdf. Dostopano: 15. 2. 2023.
34. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Podatki o porabi zdravil med letoma 2012-2021. https://partner.zzs.si/wps/portal/portal/aizv/zdravila_in_zivila_z_a_osebne_zdravstvene_namene/podatki_o_porabi_zdravil/!ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfjjo8ziTQxdPd2N_Q08LSyCDQ0cjZzMzXz8XQ0sTAz0C7ldFQGdnpEx/. Dostopano: 15. 1. 2023.