ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный детский специалист психиатр Департамента здравоохранения города Москвы, к.м.н.

_____ П.В. Безменов

«28» декабря 2022 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы № 12

«07» февраля 2023 г.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕРОТОНИНОВОГО СИНДРОМА

Методические рекомендации № 12

Москва 2022

УДК 616.895.8-085
ББК 56.14
Д44

Организация-разработчик:
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы».

Авторы-составители:
Басова Анна Яновна, к. м. н., заместитель директора ГБУЗ «НПЦПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ»;
Айсин Фарид Рафаэлевич, врач-клинический фармаколог ГБУЗ «НПЦПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ».

Рецензенты:
А. А. Шмилович, д. м. н., заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.
Р. Г. Акжигитов, к. м. н., заместитель директора ГБУЗ «НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ» по лечебной работе.

Диагностика и лечение серотонинового синдрома: методические рекомендации / составители: А. Я. Басова, Ф. Р. Айсин. – М.: ГБУЗ НПЦ ПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ 2022. – 26 с.

В настоящих методических рекомендациях представлена информация о патогенезе серотонинового синдрома, описаны клинические проявления, особенности диагностики, профилактики и лечения. Методические рекомендации предназначены для использования в практической и научно-исследовательской работе врачей-психиатров, а также могут служить учебным материалом при подготовке медицинских специалистов.

Методические рекомендации Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения в рамках программы Департамента здравоохранения города Москвы "Научное обеспечение столичного здравоохранения" на 2020-2022 гг. НИР «Научные основы оказания психиатрической помощи детям и подросткам».

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2022
© ГБУЗ НПЦ ПЗДП им. Г. Е. Сухаревой ДЗМ, 2022
© Коллектив авторов, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ (ИСТОРИЯ, ПАТОГЕНЕЗ) 6

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА СЕРОТОНИНОВОГО СИНДРОМА 10

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА 12

КОМБИНАЦИИ, ПОВЫШАЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРОТОНИНОВОГО СИНДРОМА 15

ЛЕЧЕНИЕ 17

ПРОФИЛАКТИКА 19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 19

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 20

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 24

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 26

СОКРАЩЕНИЯ

5-НТ – серотонин

АД – артериальное давление

ЗНС – злокачественный нейролептический синдром

ИМАО – ингибитор моноаминоксидазы

ИОЗНД – ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина

МАО – моноаминоксидаза

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКБ-11 – Международная классификация болезней 11-го пересмотра

ОА – опиоидные анальгетики

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СС – серотониновый синдром

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ЧСС – частота сердечных сокращений

SERT – серотониновый транспортер

ВВЕДЕНИЕ

Серотониновый синдром (СС) представляет собой потенциально летальное патологическое состояние, обусловленное чрезмерной активацией серотонинергической системы регуляции, в основном под действием лекарственных препаратов.

Распространенность СС остается неизвестной из-за низкой выявляемости этого расстройства. Авторы одного из исследований указывают, что 85 % врачей общей практики не знают о существовании такого синдрома, а легкие случаи часто остаются незамеченными [33, 46].

Развитие СС тесно связано с применением ряда лекарственных средств, обладающих серотонинергическим действием, в первую очередь антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), потребление которых стремительно растет во всем мире. Так, в период с 2010 по 2015 г. потребление антидепрессантов в России выросло на 30 % при среднем темпе прироста более 5 % в год. Специалисты отмечают повышение частоты назначения СИОЗС (на 45 % в 2010 и на 58 % в 2015 г.) при одновременном снижении назначения трициклических антидепрессантов (ТЦА) (на 51 % в 2010 и на 38 % в 2015 г.) [4].

В настоящее время СИОЗС используются как препараты первого выбора при лечении депрессий различной этиологии и воспринимаются большинством специалистов как безопасные и хорошо переносимые. Легкие формы СС в большинстве случаев остаются нераспознанными, из-за чего информирование врачей и пациентов об этой патологии является особенно важным.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ (ИСТОРИЯ, ПАТОГЕНЕЗ)

Задолго до появления термина «серотониновый синдром» его проявления были описаны в виде эпидемий конвульсивного эрготизма («ведьмина корча», «злая корча») – массового отравления алкалоидами спорыньи, попавшими в муку из злаков, зараженных склероциями. Примерами таких эпидемий могут служить случаи, описанные на востоке реки Рейн с 1085 до 1927 г. [16].

В России с 1710 г. до 1909 г. зарегистрированы 24 крупные эпидемии эрготизма, последняя из которых была описана в 1926 г. [1]. Отдельные описания СС встречались в медицинской литературе в виде клинических случаев с конца 50-х – начала 60-х гг. прошлого века, однако они не привлекали особого внимания специалистов [2]. Один из самых известных случаев, т.н. «эпидемия безумства в Пон-Сент-Эсприи» или «дело проклятого хлеба», произошел в 1951 г. во Франции, где в результате употребления зараженной спорыньей муки пострадало около 250 человек.

Термин «серотониновый синдром» вошел в употребление в 80-е гг. XX в. для описания характерной картины в опытах на животных. Через два года появились первые сравнительные исследования на людях, за которыми последовала волна клинических описаний и обзоров [42]. Большой общественный резонанс и, соответственно, интерес к этому расстройству возник на волне судебного разбирательства, связанного со смертью 18-летней студентки Либби Зион, скончавшейся в марте 1984 г. в одной из Нью-Йоркских больниц. Либби Зион поступила в больницу ночью, и дежурный врач-интерн назначил ей меперидин, а позже – галоперидол, не приняв во внимание, что она уже приняла фенелзин. Через несколько часов больная скончалась при явлениях тяжелого СС [10, 24]. В крови девушки был также обнаружен кокаин, а в тканях – следы ацетаминофена и антигистаминных препаратов [24]. Судебное разбирательство по этому делу серьезно повлияло на всю систему медицинского образования в США, но также привлекло внимание специалистов к возможности развития летального исхода при назначении хорошо известных и относительно безопасных препаратов.

Основную роль в развитии серотонинового синдрома играет серотонин. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-HT) относится к основным нейромедиаторам. Он синтезируется из L-триптофана в нейронах ЦНС, а также в энтерохромаффиновых клетках (EC-клетки, клетки Кульчицкого) ЖКТ и других систем. В ЦНС серотонинергические нейроны группируются в стволе мозга в 9 ядрах шва (B1–B9) [18, 42]. От каудальной части ядер идут нисходящие проекции в спинной мозг, участвуя в мышечном тонусе и ноцицепции [40]. Ростральная часть связана с различными

корковыми и подкорковыми структурами, в том числе с лимбической системой, базальными ганглиями, участвуя в регуляции уровня бодрствования, внимания, эмоционального статуса, сексуального поведения, аппетита, терморегуляции [40]. Серотонин, синтезированный ЕС-клетками, участвует в регуляции моторики ЖКТ, а также сосудистого тонуса и агрегации тромбоцитов [40].

Тромбоциты не синтезируют серотонин, а получают его из плазмы с помощью серотонинового транспортера (SERT). Использование препаратов из группы СИОЗС препятствует захвату серотонина из плазмы и таким образом уменьшает свертываемость крови, что необходимо учитывать при назначении антидепрессантов этой группы совместно с антикоагулянтами [12]. Предполагают, что применение СИОЗС может способствовать снижению риска развития инфаркта миокарда из-за уменьшения агрегации тромбоцитов [41].

Серотонин хранится в везикулах терминальной части нейрона и выделяется в синаптическую щель в ответ на возникновение потенциала действия. Высвобождение серотонина запускает ряд процессов [18, 21, 42]:

- активация пресинаптических 5-НТ рецепторов – ингибирование дальнейшего высвобождения серотонина;
- связывание с постсинаптическими 5-НТ рецепторами – передача сигнала;
- обратный захват медиатора в пресинаптический нейрон с помощью сератонинового транспортера (SERT);
- в нейроне 5-НТ с помощью моноаминоксидазы А (МАО-А) метаболизируется в 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-HIAA), которая выводится с мочой.

На сегодняшний день известно, как минимум 7 групп 5-НТ рецепторов ($5\text{-}HT_1$- $5\text{-}HT_7$), которые, в свою очередь, делятся на подтипы. Предполагают, что развитие серотонинового синдрома связано в первую очередь с $5\text{-}HT_1$и $5\text{-}HT_2$ рецепторами.

Таблица 1. Основные механизмы развития СС [3, 8, 18, 39, 42, 46]

Механизмы	**Лекарственные препараты**
Повышение синтеза серотонина за счет увеличения поступления триптофана	Диета (сыр, финики, сливы, инжир, томаты, соя, черный шоколад и др.)
Замедление метаболизма серотонина вследствие снижения активности моноаминоксидазы (МАО-А)	ИМАО (сафинамид, селегилин, разагилин, фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид, моклобемид, линезолид, тедизолид, метиленовый синий, прокарбазин и др.) Фитопрепараты, содержащие зверобой [Hypericum perforatum]

	Ингибиторы обратного захвата норадреналина-дофамина (ИОЗНД): буспирон
Стимуляция высвобождения серотонина из везикул пресинаптического нейрона	Амфетамины, кокаин, леводопа, фенфлурамин, меперидин, MDMA («экстази»). Средство от кашля: декстроморфан
Активация 5-HT_{1A} рецепторов	ИОЗНД: буспирон; Триптаны: включают алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан и золмитриптан. Производные спорыньи: эрготамин и метилэргоновин. Опиаты: фентанил и меперидин. ЛСД Антидепрессанты и нормотимики: миртазапин, тразодон, карбамазепин и литий
Антагонизм к постсинаптическим 5-HT_{2A} рецепторам	Атипичные нейролептики: кветиапин, рисперидон, оланзапин, клозапин и арипипразол
Подавление обратного захвата серотонина из синаптической щели	Амфетамин и его производные: фентермин, фенфлурамин и дексфенфлурамин; Наркотики: кокаин и MDMA («экстази»); СИОЗС: циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин; СИОЗСН: венлафаксин, дулоксетин, милнаципран и десвенлафаксин; ТЦА: амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, мапротилин, нортриптилин, протриптилин и тримипрамин; ИОЗНД: буспирон; Опиоиды: левометорфан, леворфанол, меперидин, метадон, пентазоцин, петидин, тапентадол и трамадол; Антагонисты 5-HT3 рецепторов: ондансетрон и гранисетрон; Антигистаминные препараты: хлорфенамин; Фитопрепараты, содержащие зверобой [Hypericum perforatum]; Средства от кашля: декстроморфан

Серотониновый синдром проявляется в результате агонизма (из-за повышенных концентраций серотонина либо лекарственных средств, которые действуют непосредственно как агонисты рецепторов) и/или антагонизма различных комбинаций подтипов рецепторов серотонина. Стимуляция постсинаптических рецепторов 5-HT1A и 5-HT2A вовлечена в патогенез, но, вероятно, значение имеет действие серотонина на группу рецепторов, а не на конкретные подтипы. Классическая точка зрения, в основном подтвержденная данными исследований на животных (с небольшим количеством

исследований у людей), заключается в том, что опасные для жизни эффекты СС, в частности тяжелый гипертонус и гипертермия, в первую очередь опосредованы активацией рецепторов 5-HT2A при высоких уровнях концентрации серотонина [47]. Рецепторы 5-HT1A имеют более высокое сродство к серотонину и поэтому, вероятно, почти полностью связаны при более низких внеклеточных концентрациях серотонина. Возможно, 5-HT1A способствуют проявлению некоторых легких симптомов, таких как тревога и гиперактивность. Это может объяснить, почему тяжелый СС чаще наблюдается только при определенных комбинациях классов препаратов, в частности, ИМАО (которые увеличивают концентрацию серотонина в синапсе) и СИОЗС (которые модулируют передачу сигналов рецептора 5-HT на постсинаптической мембране в дополнение к ингибированию обратного захвата серотонина через SERT).

Таким образом, СС представляет собой спектр дозозависимых побочных рекций, развивающихся в результате повышения интра- и экстрасинаптического серотонина и прямой или непрямой активации 5-HT рецепторов. Однако формирование СС зависит также от генетических (полиморфизм CYP450, гена SERT, рецептора 5-HT_2) и фармакокинетических факторов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА СЕРОТОНИНОВОГО СИНДРОМА

Разнообразие симптоматики и отсутствие достоверных лабораторных показателей объясняют значительные трудности диагностики СС.

Диагностических исследований, которые позволили бы однозначно определить это состояние, не существует. Диагноз основывается на тщательном сборе анамнеза и внимательном изучении клинической картины. Важно помнить, что в качестве серотонинергического агента могут выступать не только лекарственные препараты, но и пищевые добавки, особенности диеты, наркотические вещества (табл. 1).

Наличие у больного хронической боли или депрессии может навести врача на мысль об использовании СИОЗС (например, сертралина), предрасполагающим фактором может стать наличие у пациента почечной или печеночной недостаточности. Осматривая больного, следует обратить особое внимание на малейшие признаки мышечной ригидности, усиление глубоких сухожильных рефлексов, а также на вегетативные нарушения, такие как диафорез, усиление кишечных шумов, мидриаз. Тем не менее СС можно ошибочно принять за злокачественный нейролептический синдром, инфекционное заболевание, усиление психического расстройства или метаболические нарушения [9, 13, 43, 45].

В 1991 г. Sternbach предложил диагностические критерии СС на основании 38 опубликованных случаев [9, 18, 42, 43]. Основными возражениями против этих критериев была возможность диагностировать СС только на основании изменений психического статуса, а также неспецифичность симптомов, которые также наблюдались при синдроме отмены, антихолинэргическом делирии [42, 43].

Золотым стандартом в диагностике СС стали Критерии серотониновой токсичности Хантера (The Hunter Serotonin Toxicity Criteria), или Критерии Хантера, разработанные в 2003 г. Dunkley. Для разработки своих критериев Dunkley использовал токсикологическую базу данных (Hunter area toxicology service), содержавшую информацию о пациентах, у которых наблюдалась передозировка хотя бы одного серотонинергического препарата. Критерии Хантера оказались более чувствительными (84 % против 75 %), а также более специфичными (97 % против 96 %), чем критерии Sternbach [5, 9, 15, 18, 42].

Таблица 2. Критерии серотониновой токсичности Хантера для диагностики серотонинового синдрома [15, 18, 42]

Наличие серотонинергического агента • Недавнее назначение; • Повышение дозы или передозировка; • Взаимодействие нескольких препаратов ↓+ **одно** из следующих состояний				
↓ Спонтанный клонус	↓ Вызванный клонус + Возбуждение ИЛИ диафорез	↓ Опсоклонус + Возбуждение ИЛИ диафорез	↓ Опсоклонус ИЛИ вызванный клонус + Гипертонус + Гипертермия ≥ 38 град. С	↓ Тремор + Гиперрефлексия

Согласно критериям Хантера, для диагностики СС необходимо наличие одного из нервно-мышечных синдромов. Повышение температуры ≥ 38,5 град. С и/или выраженный гипертонус (в особенности мышц туловища), или ригидность указывают на тяжелую степень СС и риск развития дыхательной недостаточности.

Определение концентрации серотонина в сыворотке крови не имеет диагностического значения и не коррелирует с тяжестью состояния.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

СС необходимо дифференцировать с другими токсическими реакциями на лекарственные препараты (злокачественным нейролептическим синдромом, антихолинергическим синдромом), а также с менингитом, энцефалитом, центральной гипертермией, тепловым ударом, злокачественной гипертермией.

Таблица 3. Дифференциальный диагноз СС с другими токсическими реакциями [42].

Токсическая реакция	Токсический агент	Начало, окончание	Витальные показатели	Зрачки	Психический статус	Другие симптомы
Серотониновый синдром	Серотонинергический препарат	Внезапное начало, <24 ч. Обычно разрешается в пределах 24 ч с начала лечения (в 25 % случаев симптомы развиваются после 24 ч от начала лечения)	Гипертермия (>41,1 град.С), тахикардия, гипертензия, тахипноэ	Мидриаз	Делирий, возбуждение, кома	Нервно-мышечные нарушения (тремор, миоклонус, гиперрефлексия, клонус), диафорез, усиление кишечных шумов
Злокачественный нейролептический синдром	Антагонисты дофамина (преимущественно антипсихотики), прерывание приема агонистов дофамина	Медленное начало (несколько дней или недель), разрешение в течение 10 дней на фоне лечения	Гипертермия (>41,1 град С), тахикардия, гипертензия, тахипноэ	Нормальные или мидриаз	Делирий, возбуждение	Нервно-мышечные нарушения (ригидность, симптом «свинцовой трубы», брадикинез), ослабление кишечных шумов

Антихолинергический синдром	Антихолинергические препараты	Внезапное начало, <24 ч.	Гипертермия <38,8 град. С), тахикардия, невыраженная гипертензия, тахипноэ	Мидриаз	Сверхбдительность, возбуждение, галлюцинации, мусситирующий делирий, кома	Мышечный тонус и рефлексы не изменены. Сухие гиперемированные кожа и слизистые. Ослабление кишечных шумов. Задержка мочи. Гиперкинезы (миоклонус, хореоатетоз, экскориации) Редко – судорожные припадки
Злокачественная гипертермия	Ингаляционные анестетики Деполяризующие миорелаксанты (Сукцинилхолин)	Молниеносное начало (от нескольких минут до часов), разрешение в течение 24–48 ч на фоне лечения	Гипертермия (иногда до 46 град. С), тахикардия, гипертензия, тахипноэ	Нормальные	Возбуждение	Генерализованная мышечная ригидность. Гипорефлексия. Ослабление кишечных шумов. Быстрый рост уровня CO2 в выдыхаемом воздухе. Пятнистая кожа с покраснением и цианозом.

Наиболее часто приходится дифференцировать СС со злокачественным нейролептическим синдромом (ЗНС) (табл. 3). Клиническая картина обоих состояний достаточно сходна [23]. Однако серотониновый синдром развивается преимущественно при приеме антидепрессантов, а злокачественный нейролептический синдром – при приеме нейролептиков. К сожалению, специфических лабораторных показателей для СС не выявлено. Результаты лабораторных исследований могут помочь выявить осложнения СС, такие как рабдомиолиз, ДВС-синдром, полиорганные нарушения. Для этого необходимо контролировать повышение креатинкиназы, печеночных ферментов, функции почек, появление метаболического ацидоза [15, 18, 42, 45].

Еще одним характерным отличием является время возникновения относительно начала приема подозреваемого лекарственного средства: СС наблюдается в течение первых суток, ЗНС – в течение нескольких дней или недель [28]. В отличие от СС, ЗНС не является дозозависимым, а развивается как идиосинкразия, т. е. внезапно, вне зависимости от объема доз [19]. Однако известны случаи развития серотонинового синдрома на средних дозах антидепрессантов [32]. ЗНС часто наблюдался на фоне уже имеющихся неврологических заболеваний – сосудистой деменции и болезни Паркинсона [23].

КОМБИНАЦИИ, ПОВЫШАЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРОТОНИНОВОГО СИНДРОМА

СС может быть связан не только с передозировкой одного антидепрессанта из группы СИОЗС, но и с одновременным назначением нескольких препаратов, обладающих серотонинергическим действием из самых разных групп, а также употреблением наркотических препаратов или особенностями диеты.

Тяжелый серотониновый синдром чаще развивается при применении 2 и более серотонинергических препаратов, что само по себе представляет редкое явление, учитывая, что в нынешних рекомендациях для лечения депрессивных состояний обычно рекомендуется использование только одного антидепрессанта. Особенно опасно сочетание ИМАО с серотонинергическими препаратами, которое может привести к летальному исходу [11, 15, 18, 27].

Таблица 5. Комбинации препаратов, вызывающих средней тяжести или тяжелый СС [9, 11, 42, 45]

Класс препаратов	Комбинация препаратов
ИМАО	ИМАО + СИОЗС или СИОЗСН или ТЦА или опиаты Имипрамин + транилципромин Фенелзин + Меперидин Метиленовый синий + кломипрамин или пароксетин
СИОЗС	СИОЗС + ИМАО или ТЦА, или СИОЗС, опиаты или триптаны Флуоксетин + карбамазепин или фентермин или фентанил
СИОЗСН	ИОЗНД + ТЦА или ИМАО или опиаты или триптаны Венлафаксин + ингибиторы лития или кальциневрина или миртазапин или транилципромин
Другие антидепрессанты	Миртазапин + СИОЗС Тразадон + амитриптилин + литий
Опиаты	Опиаты + ИМАО или СИОЗС или СИОЗСН или триптаны
Средства от кашля	Декстроморфан + СИОЗС или ТЦА или атипичные антипсихотики
Атипичные нейролептики	Оланзапин + циталопрам и литий Рисперидон + пароксетин или флуоксетин
Антибиотики/противогрибковые	Линезолид + СИОЗС или тапентадол Флуконазол + циталопрам

	Ципрофлоксацин + метадон + венлафаксин

Развитие СС может быть обусловлено фармакокинетическими особенностями серотонинергических препаратов. Известно, что в большинстве случаев они расщепляются в печени при участии цитохрома Р-450 (в особенности CYP2D6 и CYP3A4). Установлено, что одновременное назначение серотонинергических препаратов с веществами, ингибирующими Р-450 (например, с СИОЗС), может привести к повышению уровня препарата до токсического [14]. Этот эффект описан при совместном назначении СИОЗС с трамадолом [29, 35], ципрофлоксацином [30], циталопрамом и флуконазолом [31].

При необходимости хирургического вмешательства и наркоза следует учитывать риск развития СС при назначении опиоидных анальгетиков на фоне приема ряда препаратов [7] (Приложение 2).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение СС подразумевает [9, 42]:

1. Выявление и прекращение приема препаратов, ответственных за развитие СС;
2. Стабилизацию витальных показателей: поддержание насыщения крови кислородом, внутривенное введение жидкостей, контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы и температуры.
3. Седацию бензодиазепинами.
4. В тяжелых случаях: введение антагонистов серотонина и наркоз.

Тактика лечения зависит от тяжести состояния (см. табл. 1). В легких случаях достаточно отмены препарата, вызвавшего СС, контроля над витальными показателями и введения бензодиазепинов. В более тяжелых случаях лечение осуществляется в отделениях ОРИТ и может потребовать введения антагонистов серотонина или интубацию и наркоз (под контролем ЭЭГ-мониторинга) [9, 42].

В большинстве случаев СС разрешается в течение 24–72 ч. Особую опасность представляет флуоксетин, период полувыведения которого доходит до 7 дней, а его метаболит норфлуоксетин сохраняется в крови до 2,5 недель [34].

Основные средства, применяющиеся при СС разной степени тяжести, – бензодиазепины. Бензодиазепины купируют психомоторное возбуждение, гипертензию и снижают температуру тела [9, 20, 42].

Для тяжелого СС характерны частые и быстрые изменения ЧСС и АД. В тех случаях, когда давление остается высоким даже на фоне бензодиазепинов, назначают гипотензивные препараты с коротким периодом полувыведения, такие как эсмолол или нитропруссид [15]. Не рекомендуется использование препаратов с более длительным действием, таких как пропранолол [9, 15]. У пациентов, получавших ИМАО, нередко отмечается гипотензия, купируемая маленькими дозами прямых симпатомиметиков (норадреналин, адреналин или фенилэфрин) [9, 15].

Купирование гипертермии – основная задача в лечении тяжелого СС. Обычные НПВС в таких случаях оказываются неэффективными и даже могут усугубить состояние. Лечение включает бензодиазепины (лоразепам в/в 2–4 мг или диазепам 5–10 мг в/в для взрослых, от 0,02 до 0,04 мг/кг/ для детей; введение препарата повторяют каждые 8–10 мин до достижения терапевтического эффекта [9]), физическое охлаждение, а в тяжелых случаях – интубацию и наркоз [9, 15].

При неэффективности лечения рекомендуется использовать антидот к серотонину, ципрогептадин, который имеет относительно скромную доказательную базу и на данный момент не доступен на территории Российской Федерации (отмена регистрации в РФ в 2018 г.) [6, 22, 25, 37, 38]. При СС ципрогептадин вводят перорально в начальной дозе 12 мг, а затем 2 мг каждые 2 часа, до улучшения состояния [45]. Альтернативный режим дозирования – включает переход на 8 мг каждые 6 часов после начала улучшения состояния [9]. Ципрогептадин может вызвать снижение тонуса сосудов с последующей преходящей гипотензией и требует постоянного контроля АД. Алгоритм ведения пациента с серотониновым синдромом представлен в Приложении 1.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика СС в первую очередь заключается в повышении осведомленности врачей и пациентов о существовании этого расстройства, его проявлениях и мерах его предупреждения.

Врачу необходимо с осторожностью относиться к сочетанию различных препаратов и избегать полипрагмазии. Также важно дозирование антидепрессантов с постепенным наращиванием дозы и контролем клинической картины – не только основного заболевания, но и проявления побочных реакций. Следует избегать наиболее опасных сочетаний препаратов, которые могут привести к летальному исходу (табл. 5), и информировать пациентов о возможных осложнения и диетических ограничениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серотониновый синдром является редким, но потенциально летальным осложнением психофармакотерапии. Знания врача-психиатра о диагностике и ведении этого состояния позволят вовремя определить опасную патологию и предотвратить ее развитие.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. БМЭ. Эрготизм. http://bigmeden.ru/article/%D0%AD%D1%80%D0%B3%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%B7%D0%BC. (27.12.2019. 13:40).

2. Волков В. П. Серотониновый синдром (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. 2012; 3: 37-45. ПорталConsiliumMedicum: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-03-2012/serotoninovyy_sindrom_obzor_literatury/ (16.12.2019, 22:40)

3. Волков В. П. Ятрогенные психонейросоматические синдромы. – Тверь: Триада, 2014. – 320 с.

4. Любов Е. Б., Васькова Л. Б., Тяпкина М. В. Уровни суицидов и потребление антидепрессантов в России и её регионах// Суицидология. Том 8, № 2 (27), 2017. – С. 49–53.

5. Attar-Herzberg D., Apel A., Gang N., Dvir D., Mayan H. The serotonin syndrome: initial misdiagnosis. Isr Med Assoc J. 2009;11(6):367–370.

6. Baigel G. D. Cyproheptadine and the treatment of an unconscious patient with the serotonin syndrome. Eur J Anaesthesiol. 2005;20:586-588.

7. Baldo B. A., & Rose, M. A. (2019). The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. British Journal of Anaesthesia. doi.10.1016/j.bja.2019.08.010

8. Birmes P., Coppin D., Schmitt L., Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ. 2003;168(11):1439–1442.

9. Boyer E. W., Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352:1112-1120.

10. Brensilver J. M., Smith L., Lyttle CS (September 1998). Impact of the Libby Zion case on graduate medical education in internal medicine. The Mount Sinai Journal of Medicine, New York. 65 (4): 296–300. PMID 9757752

11. Buckley N. A., Dawson A. H., Isbister G. K. Serotonin syndrome. BMJ. 2014;348:g1626.

12. Carneiro AMD, Cook E. H., Murphy D. L., Blakely R. D. Interactions between integrin alphaIIbbeta3 and the serotonin transporter regulate serotonin transport and platelet aggregation in mice and humans. J Clin Invest. 2008;118:1544-1552.

13. Chander W. P., Singh N., Mukhiya G. K. Serotonin syndrome in maintenance haemodialysis patients following sertraline treatment for depression. J Indian Med Assoc. 2011;109:36-37.

14. Culbertson V. L., Rahman S. E., Bosen G. C., Caylor M. L., Echevarria M. M., Xu D. Implications of off-target serotoninergic drug activity: an analysis of serotonin syndrome reports using a systematic bioinformatics approach. Pharmacotherapy. 2018;38:888-898.

15. Dunkley E. J., Isbister G. K., Sibbritt D., Dawson A. H., Whyte I. M. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM. 2003;96:635–42.

16. Eadie M. J. Convulsive ergotism: epidemics of the serotonin syndrome. Lancet Neurol. 2003;2:429-434.

17. Ener R. A., Meglathery S. B., van Decker WA et al. (2003). Serotonin syndrome and other serotonergic disorders.

18. 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. Published 2019 May 9. doi:10.3390/ijms20092288

19. Gillman P. K. Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions, and causality. Mov Disord 2010;25(12):1780-90.

20. Gillman P. K. The serotonin syndrome and its treatment. J Psychopharmacol. 1999;13:100-109.

21. Goodman L. S., Brunton, L. L., R. Hilal-Dandan, & Knollmann, B. C. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics, 13th ed. McGraw-Hill.

22. Graudins A., Stearman A., Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. J Emerg Med;16:615-619.

23. Hiraga A., Kuwabara S. Malignant Syndrome and Serotonin Syndrome in a General Hospital Setting: Clinical Features, Frequency and Prognosis. Intern Med. 2017;56(21):2865–2869. doi:10.2169/internalmedicine.8573-16

24. Hoffman Jan (January 1, 1995). "Doctors' Accounts Vary In Death of Libby Zion". The New York Times. Archived from the original on August 16, 2009. Retrieved 16.12.2019, 22:40. https://www.nytimes.com/1995/01/01/nyregion/doctors-accounts-vary-in-death-of-libby-zion.html

25. Horowitz B. Z., Mullins M. E. Cyproheptadine for serotonin syndrome in an accidental pediatric sertraline ingestion. Pediatr Emerg Care. 1999;15:325-327.

26. Iqbal M. M., Basil M. J., Kaplan J., Iqbal M.T. Overview of serotonin syndrome. AnnClin Psychiatry. 2012;24:310–18.

27. Isbister G. K., Bowe S. J., Dawson A., Whyte I. M. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42:277-285.

28. Isbister G. K., Buckley N. A. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. Clin Neuropharmacol. 2005;28:205-214.

29. Katus L. E., Frucht S. J. Management of Serotonin Syndrome and Neuroleptic Malignant Syndrome. Curr Treat Options Neurol. 2016;18(9):39. doi:10.1007/s11940-016-0423-4

30. Lange-Asschenfeldt C., Weigmann H., Hiemke C., Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. J Clin Psychopharmacol. 2002;22:440-441.

31. Lee J., Franz L., Goforth H. W. Serotonin syndrome in a chronic-pain patient receiving concurrent methadone, ciprofloxacin, and venlafaxine. Psychosomatics. 2009;50:638-639.

32. Levin T.T., Cortes-Ladino A., Weiss M., Palomba M. L. Life-threatening serotonin toxicity due to a citalopram-fluconazole drug interaction: case reports and discussion. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30:372-377.

33. Liu Y., Yang H., He F. et al. An atypical case of serotonin syndrome with normal dose of selective serotonin inhibitors: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(19):e15554. doi:10.1097/MD.0000000000015554

34. Mackay F. J., Dunn N. R., Mann R. D. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. Br J Gen Pract. 1999;49:871-874.

35. Martin T. G. Serotonin syndrome. Ann Emerg Med. 1996;28:520-526.

36. Mason P. J., Morris V.A., Balcezak T. J. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2000;79:201-209.

37. McDaniel W. W. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine. Ann Pharmacother. 2001;35:870-873.

38. Ott M., Mannchen J. K., Jamshidi F., Werneke U. Management of severe arterial hypertension associated with serotonin syndrome: a case report analysis based on systematic review techniques. Ther Adv Psychopharmacol. 2019;9:2045125318818814. Published 2019 Mar 11. doi:10.1177/2045125318818814

39. Racz R., Soldatos T. G., Jackson D., Burkhart K. Association between serotonin syndrome and second-generation antipsychotics via pharmacological target-adverse event analysis. Clin Transl Sci. 2018;11:322-329.

40. Saper CB. Brainstem modulation of sensation, movement, and consciousness. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. , eds. Principles in Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000:896.

41. Sauer W. H., Berlin J. A., Kimmel S. E. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. Circulation. 2003;108:32-36.

42. Scotton W. J, Hill L. J., Williams A. C, Barnes N. M. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. Int J Tryptophan Res. 2019 Sep 9;12:1178646919873925. doi: 10.1177/1178646919873925

43. Uddin M., Alweis R., Shah S. R. et al. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: a review. J Clin Diagn Res. 2017;11:OE05-OE07.UpToDate.com

44. Volpi-Abadie J., Kaye A. M., Kaye A. D. Serotonin syndrome. Ochsner J.2013;13:533-540.

45. Werneke U., Jamshidi F., Taylor D. M., Ott M. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome – a meta-analysis of cases. BMCNeurol. 2016;16:97.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Алгоритм ведения пациента с серотониновым синдромом [44]

Клинические и лабораторные особенности:
Критерии Хантера – применение серотонинергического препарата в анамнезе и наличие одного или более следующих признаков: • Клонус: спонтанный, вызванный, опсоклонус • Возбуждение • Гипертермия • Тремор • Гиперрефлексия
СС – клинический диагноз; на данный момент нет лабораторных исследований, которые могут точно и достоверно подтвердить его наличие. СС может манифестировать широким спектром клинических проявлений, начиная от легкого тремора, заканчивая жизнеугрожающей гипертермией и шоком.
По данным осмотра могут быть выявлены: гипертермия, возбуждение, опсоклонус, тремор, акатизия, гиперрефлексия, усиление сухожильных рефлексов, вызванный или спонтанный клонус, ригидность мышц, расширенные зрачки, сухость слизистых оболочек, усиление кишечных шумов, гиперемия и диафорез. Нервно-мышечные признаки обычно более выражены в нижних конечностях.
Анализы и исследования, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе и контроле потенциальных осложнений: • Общий анализ крови, основные электролиты, креатинин и мочевина; • Креатинфосфокиназа, печеночные трансаминазы, коагулограмма; • Посев крови, анализ мочи, посев мочи; • Рентгенограмма грудной клетки; • Компьютерная томография головы, люмбальная пункция.
Дифференциальный диагноз
• Злокачественный нейролептический синдром • Антихолинергическая токсичность • Злокачественная гипертермия • Симпатомиметическая токсичность • Менингит или энцефалит
Ведение
• Отмена серотонинергического агента • Седация с использованием бензодиазепинов: – лоразепам в/в от 2 до 4 мг или диазепам 5–10 мг в/в для взрослых – от 0,02 до 0,04 мг/кг/ для детей, – введение препарата повторяют каждые 8–10 мин до достижения терапевтического эффекта – цель: устранить возбуждение, нервно-мышечные нарушения (тремор, клонус), снизить ЧСС и АД, – титрация дозы до достижения эффекта.

- Обеспечить поступление кислорода (поддерживать SpO2 >= 94); в/в восполнение объема жидкости, мониторирование сердечной функции.
- Ожидать осложнений: при тяжелом СС жизненно важные функции организма могут достаточно быстро изменяться.
- Пациентам с температурой > 41 град. С:
  - необходимо провести немедленную седацию, эндотрахеальную интубацию и наркоз;
  - гипертермию необходимо купировать физическими методами охлаждения;
  - из-за неэффективности при СС следует избегать жаропонижающих средств, таких как парацетамол.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Развитие СС при введении опиоидных анальгетиков (ОА) [7]

	Риски пациента в анамнезе / назначениях		
	Низкий В назначениях не было серотонинергических препаратов	**Средний** СИОЗС, СИОЗСН, некоторые трициклические антидепрессанты	**Высокий** иМАО, линезолид, MDMA, СС в анамнезе
ОА низкого риска (морфин, кодеин)	Без ограничений	Без ограничений	Возможны взаимодействия
ОА среднего риска (фентанил, оксикодон, метадон, тапентадол)	Без ограничений	Возможны взаимодействия	Использовать с осторожностью, могут быть противопоказания
ОА высокого риска (трамадол, меперидин)	Без ограничений	Использовать с осторожностью, могут быть противопоказания	Противопоказано