

### Obsah

Serotoninový syndrom .....	1
Poděkování .....	4

## SEROTONINOVÝ SYNDROM

Serotoninový syndrom (SSy) je potenciálně život ohrožující situace způsobená zvýšením serotonergní aktivity v centrálním nervovém systému<sup>1-5</sup>, vzniklá v souvislosti s užívanou léčbou, zejména s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Serotoninový syndrom není idiosynkratickou lékovou reakcí, ale předvídatelným následkem zvýšené serotonergní aktivity CNS a periferních serotoninových receptorů. Proto někteří autoři upřednostňují použití termínu serotoninová toxicita, který lépe vystihuje, že se jedná o formu intoxikace.

V případě vzniku syndromu je nutná včasná diagnostika i léčba, aby prognóza byla pro pacienta příznivá, což v praxi znamená být o existenci tohoto syndromu informován. Na jedné straně spotřeba serotonergních přípravků v populaci se stále zvyšuje a v souvislosti s polymedikací přibývá i lékových interakcí, na druhé straně informovanost lékařů o možných nežádoucích účincích léků je stále nedostatečná. V dřívější studii až 85 % lékařů o serotoninovém syndromu jako o klinické diagnóze nevědělo<sup>6</sup>.

### Epidemiologie

Serotoninový syndrom se vyskytuje ve všech věkových skupinách. Jeho incidence se zvýšila po zavedení SSRI do léčby. U pacientů užívajících nadměrné dávky SSRI postihoval serotoninový syndrom kolem 15 % léčených<sup>7</sup>. V roce 2004 v USA ze 48 204 expozic na SSRI zaznamenali 8 187 případů středně těžkých a těžkých forem serotoninové intoxikace, z toho 103 pacientů zemřelo<sup>8</sup>.

### Historie

Zanedlouho po zavedení tricyklických antidepresiv a inhibitorů monoaminoxidázy do léčby ve druhé polovině padesátých let se začaly objevovat zprávy o změně chování nejen zvířat v experimentu, ale i léčených pacientů. První popis této reakce u lidí byl publikován v roce 1955<sup>9</sup> u pacienta s tuberkulózou, léčeného iproniazidem a meperidinem (pethidinem). Klinické projevy z nadbytku serotoninu v centrálním nervovém systému u lidí popsal Oates a Sjostrand po názvem indolaminový syndrom<sup>10</sup>. První použití termínu serotoninový syndrom se připisuje Inselmovi z roku 1982<sup>11</sup>. První kritéria pro SSy vypracoval Sternbach v roce 1991<sup>12</sup>, byla upřesněna Radomskim a spol. v roce 2000<sup>13</sup> a nová kritéria (tzv. Hunterovská) byla publikována v roce 2003<sup>14</sup>, tab. 1.

### Patofyziologie

Serotonin (5-hydroxytryptamin) byl poprvé izolován a pojmenován v roce 1948<sup>15</sup> a dodnes není zcela zmapováno jeho působení v organismu<sup>16</sup>. Serotonin je neurotransmiter, který má důležitou úlohu v ovlivňování mnohých stavů jako je agrese, bolest, strach, spánek, chuť k jídlu, ovlivňuje migrénu, zvracení, a nověji se ukazuje, že hraje

důležitou úlohu i v jiných oblastech jako je hemostáza, metabolismus kostí, regulace krevního tlaku, ovlivňování zánětu apod.<sup>17-22</sup>. Vzniká hydroxylací a dekarboxylací L-tryptofanu. V organismu se syntetizuje v neuronech mozku kmene a gastrointestinálním traktu. Serotonin syntetizovaný v mozku ovlivňuje pozornost, chování a termoregulaci. Odhaduje se, že serotonin syntetizovaný v mozku představuje jen 1–2 % z celkového množství serotoninu v organismu. Až 95 % serotoninu se tvoří v chromafinních buňkách gastrointestinálního traktu, odkud se uvolňuje do cirkulace. Odtud je vychytáván trombocyty prostřednictvím specifických transportérů<sup>23</sup>. Malé množství zůstává v krvi, působí jako hormon a ovlivňuje např. metabolismus kostí. Serotonin je metabolizován převážně monoaminoxidázou a vylučován močí jako 5-hydroxyindolactová kyselina. Příčinou SSy je nadměrná stimulace postsynaptických serotoninových receptorů v CNS. Serotonin neprochází hematoencefalickou bariérou a zvýšení periferního serotoninu např. u karcinoidu nevyvolá CNS projevy<sup>3</sup>. Z hlediska používané léčby jsou alespoň čtyři možné mechanismy působení, které vedou k nadměrné aktivaci serotoninových receptorů<sup>24</sup>:

1. Snížení degradace serotoninu (inhibitory MAO, linezolid)
2. Snížení zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, tricyklická antidepresiva, tramadol, fentanyl, kokain, amfetamin atd.)
3. Zvýšení prekurzorů serotoninu nebo agonistické působení (L-tryptofan, antimigrenika, buspiron atd.)
4. Zvýšené uvolňování serotoninu (amfetamin, kokain, buspiron, lithium).

**Tab. 1. Hunterovská kritéria serotoninové toxicity<sup>14</sup>**

Pro splnění Hunterovských kritérií musí pacient užívat serotonergní léčbu a mít alespoň jeden z uvedených projevů:

- Spontánní klonus
- Inducibilní klonus plus agitaci nebo pocení
- Oční klonus plus agitaci nebo pocení
- Tremor plus hyperreflexii
- Hypertonii plus teplotu nad 38 °C plus oční klonus nebo inducibilní klonus

### Příčina

Spektrum léků, které mohou vyvolat SSy, je značně široké, nejčastěji používané přípravky jsou uvedeny v tab. 2. Riziko vzniku SSy stoupá, pokud pacient užívá léky v kombinaci uvedené v tab. 2, zejména inhibitory MAO a SSRI. Pokud tuto kombinaci pacienti užívají v nadměrných dávkách, SSy se vyvine až u 50 % léčených<sup>25</sup>. Také u pacientů užívajících lék v terapeutickém rozmezí může dojít po přidání jiného léku ke vzniku SSy.

## SEROTONINOVÝ SYNDROM

U pacientů užívajících SSRI přípravky nebo venlafaxin v terapeutickém rozmezí po přidání antibiotika linezolidu došlo k vzniku SSy u 4 % pacientů<sup>26/</sup>. Riziko vzniku SSy je individuální pro každého pacienta a závisí na jeho schopnosti metabolizovat daný lék, tj. hlavně na funkci jater a ledvin. V metabolismu léčiv hraje důležitou úlohu cytochromoxidázový systém CYP2D6. Tímto systémem se metabolizují tricyklická antidepresiva a většina SSRI (ale ne citalopram). Až 7–10 % evropské populace patří mezi CYP2D6 pomalé metabolizátory<sup>27/</sup>. Nositelé genových polymorfizmů CYP2D6 mají vyšší riziko pro vznik SSy při léčbě SSRI. Americká FDA proto doporučuje, ale nenařizuje, genetické testování před zahájením léčby SSRI<sup>28/</sup>. Mezi další důležité faktory se zařazují věk, individuální tolerance a hydratace. Specifickou záležitostí jsou lékové interakce, jejichž význam se zvyšuje s nárůstem polymorbidních a polymedikovaných pacientů<sup>29,30/</sup>.

### Klinický obraz

Klinický obraz je charakterizován příznaky ze tří oblastí<sup>24,31–33/</sup>:

1. zvýšené neuromuskulární dráždivosti
2. zvýšené činnosti vegetativního nervstva
3. poruch mentálního stavu.

Projevy z první skupiny patří u SSy k nejčastěji se vyskytujícím. Až polovina pacientů se SSy má projevy zvýšené neuromuskulární aktivity, především tremor, hyperreflexii a hypertonii (větší na dolních končetinách), myoklonus, skřípění zubů, ataxii, nystagmus.

Projevy z oblasti vegetativního nervstva má kolem 40 % pacientů se SSy. Patří mezi ně dilatované nereagující zornice, tachykardie, tachypnoe, průjem, bolesti břicha, flush, profúzní pocení, teplota, hypertenze nebo hypotenze.

Poruchy mentálního stavu se pohybují v širokém rozmezí od lehkých až po bezvědomí: agitace, excitace, neklid, hyperaktivita, strach, dezorientace, letargie, halucinace, delirium a kóma, a vyskytují se asi u 40 % pacientů se SSy. Keck et al. v souboru 168 pacientů se SSy sumarizovaných z literatury zaznamenal poruchy mentálního stavu včetně poruch nálady až u 85 % z nich<sup>34/</sup>.

Pacienti se SSy nemusí mít vyjádřeny symptomy ze všech tří oblastí, mohou to být příznaky jen jedné kategorie. Za klíčovou pro diagnostiku se pokládá zvýšená neuromuskulární excitabilita. Nově vzniklý tremor, klonus, svalová rigidita a briskní reflexy jsou vždy důvodem diferenciativně diagnosticky uvažovat o SSy<sup>35,36/</sup>.

U SSy nacházíme široké spektrum klinických projevů, od lehkých až po fatální<sup>31,32–37/</sup>. Podle závažnosti se dělí na lehké, středně závažné a těžké<sup>13/</sup>. Lehké formy se mohou vyskytovat, i když se serotonergní léčba pohybuje v terapeutickém rozmezí. Mezi lehké projevy toxicity patří neklid, intermitentní tremor, pocení, mydriáza apod. U středně závažných bývají vyjádřeny tachykardie, hypertenze, hypertermie, hyperreflexie, klonus, pocení, z mentálních poruch neklid, podrážděnost, hypervigilance, lehká agitovanost.

U těžkých forem intoxikace se objevují generalizované tonicko-klonické křeče, nestabilní krevní tlak (hypertenze nebo hypotenze), svalová rigidita, delirium, kóma. Teplota často převyšuje 40 °C, může dojít k rhabdomyolýze, selhání ledvin, metabolické acidóze, méně často k diseminované intravaskulární koagulopatii. Zvýšený tonus svalů, klonus a hypertermie, která může dosahovat

**Tab. 2. Léčiva z jednotlivých skupin nejčastěji vyvolávajících serotoninový syndrom samostatně nebo v kombinaci (volně upraveno podle 4)**

Inhibitory MAO	SSRI	Tricyklická antidepresiva
Klorgilin	Paroxetin	Klomipramin
Tranlycypromin	Sertralin	Imipramin
Isokarboxazid	Fluoxetin	Amitriptylin
Fenelzin	Citalopram	Desipramin
Iproniazid	Fluvoxamin	Doxepin
SNRI a jiná antidepresiva	Antibiotika	Antiparkinsonika
Bupropion	Klarithromycin	Bromokriptin
Duloxetin	Isoniazid	Levodopa
Mirtazapin	Linezolid	Selegilin
Nefazodon	Furazolidon	Karbidopa
Trazodon	Iproniazid	
Venlafaxin		
Analgetika	Antimigrenika	Rekreační drogy
Fentanyl	Ergotaminové alkaloidy	Amfetaminy
Meperidin (pethidin)	Sumatriptan	Kokain
Methadon	Eletriptan	LSD
Oxykodon	Rizatriptan	Konopí
Pentazocin	Zolmitriptan	Extáze (MDMA)
Propoxyfen*	Almotriptan	Nikotin
Tramadol		
Volně prodejné léky	Antiobezitika	Rostlinné extrakty a potravinové doplňky
Dextromethorfan	Dexamfetamin	Ginkgo biloba
Bromfeniramin	Metamfetamin	Hypericum perforatum
Pseudoefedrin	Fenfluramin	Sójové extrakty
Loperamid	Fentermin	L-tryptofan
Chlorfenamin	Sibutramin	Ademethionin
Antiemetika	Jiné	Stabilizátory nálady
Ondansetron	Buspiron	Karbamazepin
Granisetron	Prokarbazin	Lithium
Metoklopramid	Benzatropin	Valproát
	Ziprasidon	

\* v ČR není registrován žádný přípravek

Vysvětlivky: MAO – monoaminoxidáza, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání norepinefrinu, MDMA – 3,4-methylenedioxyamfetamin, LSD – diethylamid kyseliny lysergové

až 41 °C, vždy svědčí pro závažný, život ohrožující průběh. Bez adekvátní léčby obvykle v průběhu několika hodin progreduje k mnohačetnému orgánovému selhání. Tyto nejzávažnější formy se vyskytují u pacientů užívajících kombinaci léků, působících na různých místech, ve většině případů inhibitory MAO a SSRI<sup>37,38/</sup>.

Vznik symptomů je rychlý a obvykle se objevují do 6 hodin po zvýšení dávky nebo přidání další serotonergní látky. Obvykle odeznívají do 24 hodin po přerušení léčby, u léků s dlouhým poločasem aktivních metabolitů mohou klinické projevy přetrvávat déle. Na to je třeba pamatovat i při změně léčby. Nasazení nového serotonergního léku do 5 týdnů po vysazení SSRI může vyvolat SSy.

Zvýšené riziko pro vznik SSy je u starých pacientů, pro jejich menší schopnost metabolizovat léky i současné užívání více druhů léků. Riziková je zejména kombinace antidepresiv a analgetik. Riziko dále zvyšuje častá porucha renálních funkcí a nižší eliminační schopnost.

### Diagnostika

Diagnostika SSy je čistě klinická. Nemáme k dispozici žádný laboratorní test, který by potvrzoval diagnózu. Záleží proto na důkladné anamnéze včetně podrobné anamnézy o užívané léčbě, pečlivém vyšetření pacienta a vyloučení jiných možných příčin (septické stavy, meningoencefalitidy, delirium tremens, neuroleptický maligní syndrom, toxické projevy sympatomimetik, anticholinergik apod.). Vzhledem k širokému spektru klinických projevů na jedné straně a chybění laboratorní diagnostiky na straně druhé byla snaha napomoci diagnostice vypracováním diagnostických kritérií s různou senzitivitou a specifitou. V současnosti se nejvíce používají tzv. Hunterovská kritéria<sup>14</sup>, která vypracovali pracovníci toxikologického centra v New Castle v Austrálii, se spádovou oblastí Hunter (tab. 1). Kritéria mají 84% senzitivitu a 97% specifitu. Z laboratorních vyšetření můžeme zaznamenat zvýšené hodnoty kreatininkinázy a myoglobinu u závažných forem SSy, ostatní nálezy jsou nespecifické (leukocytóza, hyperazotemie), nebo jsou výsledkem komplikací. Standardně provádíme vyšetření minerálů (poruchy hydratace) a při pochybnostech toxikologické vyšetření k vyloučení jiné intoxikace. Diferenciálně diagnosticky zvažujeme hlavně neuroleptický maligní syndrom, anticholinergní toxicitu a agitované delirium po vysazení alkoholu nebo benzodiazepinů.

### Léčba

Celý léčebný postup můžeme rozdělit do 5 základních kroků:

- přerušení veškeré serotonergní léčby
- podpurná péče směřující k normalizaci vitálních projevů
- sedace benzodiazepiny
- podávání serotoninových antagonistů
- přehodnocení léčby, zda je u pacienta nadále nutné pokračování v serotonergní terapii.

Při rozpoznání SSy okamžitě přerušujeme veškerou serotonergní terapii a dále provádíme symptomatickou léčbu. Intenzita léčby závisí od závažnosti intoxikace. U lehkých forem příznaky vymizí do 24 hodin po přerušení léčby, u přípravků s dlouhým poločasem aktivních metabolitů mohou přetrvávat i několik dnů<sup>39</sup>. U závažnějších stavů se podpurná péče pokládá za klíčovou. Zahrnuje široké spektrum léčebných úkonů v závislosti na klinickém stavu pacienta, včetně monitorace životních funkcí a jejich ovlivňování, zajišťování dostatečné hydratace, oxygenoterapie, krevního tlaku a teploty.

Důležitá role v léčbě se připisuje sedaci benzodiazepiny. Kromě toho, že vedou ke zklidnění agitovaných pacientů, korigují také mírné zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. Obvykle podáváme lorazepam 2–4 mg i.v. nebo diazepam 5–10 mg i.v. Tyto dávky můžeme opakovat po 8–10 minutách podle odezvy pacienta. Diazepam v experimentu prodlužuje život krys se serotoninovým syndromem<sup>40</sup>, podobný důkaz v humánní medicíně chybí. Butyrofenony (droperidol a haloperidol) by se neměly používat pro jejich anticholinergní vlastnosti.

V léčbě závažné hypertenze upřednostňujeme krátkodobě působící přípravky, jako jsou esmolol nebo nitroprusid. V léčbě hypotenze

u pacientů se SSy po inhibitorech MAO používáme nízké dávky sympatomimetických aminů (adrenalin, noradrenalin, fenylefrin).

U pacientů s hypertermií používáme obvykle zevní chlazení, pacienti s teplotou nad 41 °C vyžadují okamžitou endotracheální intubaci, sedaci a vyřazení činnosti svalů. Obvykle se k tomu používá etomidát, sukcinylcholin, z dlouhodoběji působících např. vekuronium. V případě neúspěchu podpurné léčby podáváme antidotum, nejčastěji doporučeným je cyproheptadin. Je dostupný ve formě tablet nebo jako sirup, takže se podává sondou. Jako počáteční dávka je doporučováno 12 mg s následným podáváním 2 mg každé dvě hodiny až do klinické odezvy<sup>41</sup>.

### Prevence

V běžné praxi se setkávají se SSy jak ambulantní, tak i nemocniční lékaři. U praktických lékařů jsou to pacienti se zavedenou serotonergní medikací, ke které jsou ordinovány pro bolest opioidy. U mladých pacientů jsou to obvykle drogy, nejčastěji extáze a její náhražky. SSy mohou vyvolat i volně prodejné léky a rostlinné přípravky, např. sirupy proti kašli často obsahují dextromethorfan. Chirurgové a anesteziologové se setkávají se SSy nejčastěji v perioperačním období v souvislosti s podáváním opioidů pro bolest. Z toho vyplývají preventivní opatření:

1. Zlepšit znalosti lékařů o této problematice.
2. Provést důkladné postmarketingové hodnocení u nových serotonergních přípravků zaváděných do léčby.
3. Informovat každého pacienta, kterému je předepisována serotonergní medikace, o možných nežádoucích účincích včetně projevů serotoninové toxicity a také o možných lékových interakcích.

### Závěr

Včasné rozpoznání SSy i jeho léčba může předejít rozvoji jeho těžkých forem a možným komplikacím. Je proto třeba, aby lékař byl o SSy dostatečně informován a pacient o možných nežádoucích účincích léků poučen. Zvýšené riziko pro vznik SSy představují staří pacienti. Diferenciálně diagnosticky proto zvažujeme SSy u všech starých osob se změnou mentálního stavu.

### Literatura

1. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007; 187: 361–365.
2. Boyer EW. Serotonin syndrome. 2013 UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome?topicKey=EM%2F301>.
3. Gillman PK. Serotonin toxicity, serotonin syndrome. <http://www.psychotropic.com/index.php/introduction?tmpl=component>.
4. Hall RCW, Hall RCW, Chapman MJ. Central serotonin syndrome: Part I – Causative agents, presentation, and differential diagnosis. *Clin Geriatrics* 2007; 15: 18–25.
5. Hall RCW, Hall R, Chapman MJ. Central serotonin syndrome: Part II – Pathophysiology, drug interactions and treatment. *Clin Geriatrics* 2007; 16: 24–28.
6. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressant and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 871–874.
7. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 277–85.
8. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC et al. 2004 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 589–666.
9. Mitchell R. Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 1955; 42: 417–424.
10. Oates JA, Sjostrand U. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology* 1960; 10: 1076–78.

## SEROTONINOVÝ SYNDROM

- Inselm TR, Roy BF, Cohen RM, Murphy DL. Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 954–955.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705–713.
- Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 2000; 55: 218–224.
- Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med* 2003; 96: 635–642.
- Rapport MM, Green AA, Page I. Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948; 176: 1243–51.
- Amireault P, Sibon D, Coté F. Life without peripheral serotonin: Insight from tryptophan hydroxylase 1 knockout mice reveal the existence of paracrine/autocrine serotonergic networks. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4: 64–71.
- Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka K, Gingrich JA, Schütz G, Glorieux FH, Chiang CY, Zajac JD, Insogna KL, Mann JJ, Hen R, Ducy P, Karsenty G. *Lrp5* controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum: an entero-bone endocrine axis. *Cell* 2008; 135: 825–837 doi:10.1016/j.cell.2008.09.059.
- Tseng YL, Chiang ML, Lane HY, Su KP, Lai YC. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce P2Y12 receptor-mediated amplification of platelet aggregation. *Thromb Res* 2013 Apr; 131(4): 325–32. doi: 10.1016/j.thromres.2013.02.007. Epub 2013 Mar 13.
- Watts SW, Morrison SE, Davis RP, Barman SM. Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 359–388.
- Yu B, Becnel J, Zerfaoui M, Rohatgi R, Boulares AH, Nichols CD. Serotonin 5-hydroxytryptamine 2A receptor activation suppress tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced inflammation with extraordinary potency. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 316–323.
- Zhang W, Drake MT. Potential role for therapies targeting DKK1, LRP5, and serotonin in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 93–100.
- Beikmann BS, Tomlinson ID, Rosenthal SJ, Andrews AM. Serotonin uptake is largely mediated by platelets versus lymphocytes in peripheral blood cells. *ACS Chem Neurosci* 2013; 16: 161–70.
- Jedlitschki G, Greinacher A, Kroemer K. Transporters in human platelets: physiologic function and impact for pharmacotherapy. *Blood* 2012; 119: 3394–3402.
- Iqbal MM, Basil MJ, Iqbal T. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24: 310–318.
- Gillmann PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacology* 1999; 13: 100–109.
- Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: A retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 180–187.
- Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. *Europ J Clin Invest* 2003; 33(Suppl 2): 17–22.
- US Food and Drug Administration. FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
- Montastruc F, Sommet A, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Bui E, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Schmitt L, Montastruc JL. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 767–75.
- Poeschla BD, Bartle B, Hansen KP. Serotonin syndrome associated with polypharmacy in the elderly. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: 301.e9–e11.31.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112–20.
- Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, diagnosis, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1139–1142.
- Walsh J. Serotonin syndrome. *Anaesthesia Tutorial of the week* 166, 2010; 1–5.
- Keck PE jr, Arnold LM. Serotonin syndrome. *Psychiatr Ann* 2000; 30: 333–343.
- Lawrence L. Be prepared: The ins and outs of serotonin syndrome. *APC Hospitalist* 2013. <http://www.acphospitalist.org/archives/2013/04/serotonin.htm>.
- Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Phys.* 2008; 54: 988–992.
- Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: Implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1046–1051.
- Sternbach H. Serotonin syndrome: How to avoid, identify, and treat dangerous drug interactions. <http://www.jfponline.com/Pages.asp?AID=636>.
- Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Therapeut* 2000; 85: 11–28.
- Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. et al. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Neurochem Int* 2003; 43: 155–164
- Boyer EW. Serotonin syndrome. *UpToDate* 2014. <http://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome>.

### Poděkování

Děkujeme všem autorům, kteří pro náš bulletin připravovali články v roce 2014, jmenovitě MUDr. Lukáš Huňa, doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc., doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc., prof. MUDr. František Kopřiva, DrSc., doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyrer, Sante; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 6

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

