

Серотониновый синдром: клиника, патофизиология и терапия

Н.М. Михеенкова¹, П.В. Рывкин¹, С.Н. Мосолов^{1, 2}

¹ Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Серотониновый синдром (СС), или серотониновая токсичность, является лекарственно спровоцированным токсическим состоянием, сопровождающимся повышением серотонинергической активности как в периферической, так в центральной нервной системе, и характеризуется появлением дозозависимых нейромусcularных, вегетативных и психических нарушений. В клинической практике СС чаще возникает в результате превышения допустимых терапевтических дозировок серотонинергических препаратов, в частности антидепрессантов, либо в результате сложной комбинированной терапии. Вследствие возрастающего использования антидепрессантов не только при депрессии, но и при тревожных и других психических расстройствах риск и частота развития СС постоянно увеличиваются. В большинстве случаев СС является жизнеугрожающим состоянием с тяжелыми осложнениями. Настоящий литературный обзор посвящен анализу новых данных о распространенности, патогенезе, диагностических критериях и практически важных клинических аспектах, включая дифференциальную диагностику с другими токсидромами, а также терапии и профилактике СС, в том числе потенциально опасным взаимодействиям и комбинациям лекарственных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: серотониновый синдром, полипрагмазия, лекарственные взаимодействия, антидепрессанты, психоактивные вещества, осложнения фармакотерапии, токсидромы

КОНТАКТ: Мосолов Сергей Николаевич, profmosolov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5749-3964

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Михеенкова Н.М., Рывкин П.В., Мосолов С.Н. Серотониновый синдром: клиника, патофизиология и терапия // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 53–63. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.90.61.006

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Serotonin Syndrome: Clinical Aspects, Pathophysiology and Treatment

N.M. Mikheenkova¹, P.V. Ryvkin¹, S.N. Mosolov^{1, 2}

¹ Moscow Research Institute of Psychiatry, Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Serotonin syndrome (SS) or serotonin toxicity is a serious drug-induced toxic condition associated with increasing serotonergic activity both in peripheral and central nervous systems, and characterized by dose-dependent neuromuscular, autonomic and mental state abnormalities. In clinical practice SS is often induced by overdosing the therapeutic dosages of serotonergic drugs, in particular antidepressants, or as a result of complex combination therapy. Due to a wide spreading use of antidepressants not only for depression, but also for the anxiety and other mental disorders, the risk and the prevalence of SS is progressively increasing. In most cases of SS is a life-threatening condition with severe complications. This literature review summarizes some new data on the prevalence, pathogenesis, diagnostic criteria with other practical clinical issues, differential diagnosis with other toxidromas, treatment and prevention of SS, including drug interactions and potentially dangerous drug combinations.

KEY WORDS: serotonin syndrome, polypharmacy, drug interactions, antidepressants, psychoactive substances

CONTACT: Mosolov Sergey Nikolaevich, profmosolov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5749-3964

CITATION: Mikheenkova N.M., Ryvkin P.V., Mosolov S.N. Serotonin Syndrome: Clinical Aspects, Pathophysiology and Treatment // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 2. – Pp. 53–63 – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.90.61.006 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Статья выполнена в рамках Госзадания 121041300177–9

Введение

В последние годы в литературе все чаще появляются сообщения о развитии серотонинового синдрома (СС) в психиатрической практике. Первые наблюдения о состояниях с клинической картиной СС относятся к 1960 г. В частности, J. Oates и A. Sjoerdsma (1960) описали сходную клиническую симптоматику, развивающуюся на фоне совместного применения L-триптофана и ингибитора моноаминоксидазы (ИМАО) у семи пациентов [1]. Однако название «серотониновый синдром» закрепилось в литературе только спустя 20 лет, когда S. Gerson и R. Baldessarini (1980) описали характерные признаки СС у мышей

(тремор, ригидность, гипертонус, повышенная чувствительность к звуковым раздражителям, миоклонус, отведение задних конечностей, хвост Штраубе, генерализованные судороги и т. д.) [2]. Два года спустя T. Insel и соавт. (1982) сообщили о первом случае развития СС у человека [3]. В последующем стали появляться многочисленные сообщения о клинических случаях и обзоры, которые позволили повысить уровень осведомленности врачей о СС [4–10]. Несмотря на увеличение количества сообщений в литературе, СС остается недостаточно диагностируемым состоянием [11]. Хотя летальность при СС достаточно низка [12], постоянно возрастающее использование антидепрессантов, в том числе в общей практике, увеличивает риск развития этого опасного и угрожающего жизни осложнения.

Патогенез серотонинового синдрома

Серотониновый синдром может быть следствием агонистического и/или антагонистического воздействия на различные комбинации подтипов 5-HT-рецепторов, в частности, постсинаптических рецепторов 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} (рис. 1).

Наиболее опасные для жизни симптомы, например, тяжелый гипертонус и гипертермия, опосредуются активацией 5-HT_{2A}-рецепторов при более высоких концентрациях серотонина [14], в то время как 5-HT_{1A}-рецепторы, имеющие большее сродство к серотонину, возможно, способствуют развитию более легких симптомов, включая тревогу и агитацию, вследствие их полной занятости при более низких концентрациях серотонина [15]. Это позволяет дать объяснение того, почему тяжелая степень СС обычно наблюдается только при определенных комбинациях лекарственных веществ, в частности, ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО), увеличивающих концентрацию серотонина в синапсе, и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), которые модулируют передачу сигналов 5-HT-рецептора на постсинаптической мембране в дополнение к ингибированию обратного захвата серотонина [16, 17].

Антагонизм к 5-HT_{2A}-рецепторам в сочетании со стимуляцией 5-HT_{1A}-рецепторов является общим механизмом, который может объяснять развитие СС при приеме антипсихотиков второго поколения (АВП) [18]. Именно это воздействие на серотонинергическую систему отличает АВП от антипсихотиков первого поколения (АПП), которые преимущественно блокируют дофаминергические D₂-рецепторы. Во время ингибирования белка переносчика серотонина количество нейромедиатора увеличиваются во всех серотонинергических синапсах, а с помощью механизма блокады 5-HT_{2A}-рецепторов происходит более интенсивное связывание серотонина с 5-HT_{1A}-рецепторами [19, 20]. Таким образом, комбинированную терапию, в частности, с использованием АВП, можно рассматривать в качестве пускового фактора развития СС [21]. Около 3 % случаев СС были

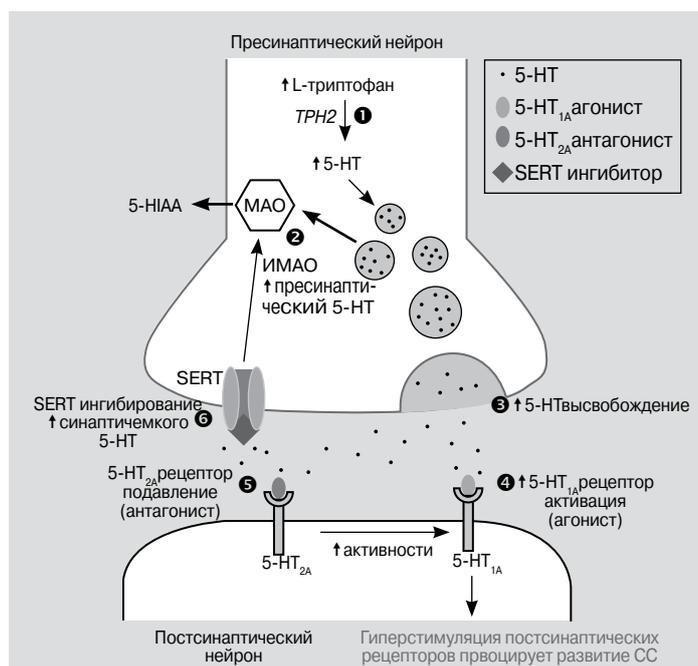


Рисунок 1. Серотониновая нейротрансмиссия и развитие серотонинового синдрома (адаптировано из Scotton et al., 2019 [13]):

- 1 – повышение уровня L-триптофана ведет к увеличению серотонина: стадия, катализируемая TPH2; 2 – повышение пресинаптической концентрации серотонина в результате ингибирования MAO; 3 – повышенное высвобождение серотонина при употреблении психоактивных веществ, включая амфетамины и их производные, кокаин, MDMA, леводопа; 4 – активация постсинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов; 5 – стимуляция постсинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов посредством блокады 5-HT_{2A}-рецепторов; 6 – повышение уровня серотонина в результате ингибирования SERT ингибиторами обратного захвата, например, СИОЗС, ТЦА.
- Примечание: MDMA – 3,4-метилendioксиметамфетамин; SERT – белок-переносчик обратного захвата серотонина; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ТЦА – трициклический антидепрессант; TPH2 – триптофангидроксилаза 2; 5-HT – серотонин; 5-HIAA – 5-гидроксииндолеуксусная кислота; MAO – моноаминоксидазы; ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы; СС – серотониновый синдром.

Figure 1. Serotonin neurotransmission and the development of serotonin syndrome (adapted from Scotton et al., 2019 [13]):

- 1 – an increase in the level of L-tryptophan leads to an increase in serotonin: the stage catalyzed by TPH2; 2 – an increase in the presynaptic concentration of serotonin as a result of MAO inhibition; 3 – increased serotonin release during the use of psychoactive substances, including amphetamines and their derivatives, cocaine, MDMA, levodopa; 4 – Activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors; 5 – stimulation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors by blocking 5-HT_{2A} receptors; 6 – increase in serotonin levels as a result of inhibition of SERT by reuptake inhibitors, for example, SSRIs, TCA.
- Note: MDMA – 3,4-methylenedioxyamphetamine; SERT – serotonin reuptake transporter protein; SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors; TCA – tricyclic antidepressant; TPH2 – tryptophanhydroxylase 2; 5-HT – serotonin; 5-HIAA – 5-hydroxyindoleacetic acid; MAO – monoamine oxidase; IMAO – inhibitors monoamine oxidases; SS – serotonin syndrome.

связаны с приемом АВП [22]. В механизме развития СС помимо непосредственной стимуляции серотонинергической могут принимать участие и другие нейротрансмиттерные системы. Так, более высокая частота развития СС обнаружена при применении препаратов с несколькими механизмами действия, например, блокирующими переносчики серотонина (SERT) или норадреналина (NET) и мускариновые рецепторы [22, 23].

Серотониновый синдром встречается при применении широкого круга лекарственных препаратов и их комбинаций, включая психоактивные вещества (ПАВ). Их можно подразделить на несколько групп: предшественники серотонина, ингибиторы механизма обратного захвата серотонина, ингибиторы метаболизма серотонина, прямые агонисты рецепторов серотонина и препараты, сенсibiliзирующие рецепторы серотонина. Препараты, ассоциированные с развитием СС, и их механизм действия представлены в табл. 1.

Повышенная выработка серотонина вследствие переизбытка его метаболического предшественника

L-триптофана [24], а также снижение метаболизма серотонина при введении ИМАО [25] могут вызывать гиперстимуляцию серотонинергических рецепторов и приводит к появлению СС. Сообщалось, что комбинация L-триптофана с применением ингибитора МАО-А-клоргиллина достаточна для запуска СС у экспериментальных крыс [26]. На метаболизм серотонина также могут влиять изменения функции цитохрома Р450 (СYP). СИОЗС (особенно флуоксетин и пароксетин) и некоторые антибиотики (особенно цiproфлоксацин [27] и флуконазол [28]) ингибируют СYP2D6 и СYP3A4 [29, 30], которые отвечают за метаболизм СИОЗС и других серотонинергических препаратов, таких как венлафаксин, метадон, трамадол, оксикодон, рисперидон, декстрометорфан и фентермин, что приводит к потенциально токсическому их накоплению в крови [31, 32].

Некоторые лекарственные препараты, вызывающие СС, действуют путем увеличения концентрации серотонина в синаптической щели без изменения синтеза или метаболизма. Такие стимуляторы, как амфетамины, фентермин, МДМА

Таблица 1. Препараты, связанные с развитием серотонинового синдрома, и их механизм действия. Адаптировано из Scotton W. et al., 2019 [13]
Table 1. Drugs associated with the development of serotonin syndrome and their mechanism of action. Adapted from Scotton W. et al., 2019 [13]

Механизм	Препараты
Увеличение синтеза 5-НТ	Пищевые добавки: триптофан
Подавление метаболизма 5-НТ	ИМАО: сафинамид, селегилин, резагилин, фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид, моклобемид, линезолид, тедизолид, пирлиндол, метиленовый синий, прокарбазин Лекарственные травы: зверобой
Увеличение высвобождения 5-НТ	ПАВ: МДМА «экстази», кокаин Производные амфетамина: фентермин, фенфлурамин, дексфенфлурамин Производные пириимидина: декстроморфан
Активация 5-НТ ₁ -рецепторов	Буспирон Триптаны: алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, ризатриптан, суматриптан, золмитриптан Производные спорыньи: эрготамин, метилэргоновин Опиаты: фентанил, меперидин ПАВ: ЛСД Антидепрессанты/стабилизаторы настроения: мirtазапин, тразодон, литий
Антагонизм 5-НТ _{2A} -рецепторов	АВП: кветиапин, рисперидон, оланзапин, клозапин, арипипразол
Ингибирование захвата 5-НТ-рецепторов из синаптической щели	Производные амфетамина: фентерамин, фенфлурамин, дексфенфлурамин ПАВ: кокаин, МДМА СИОЗС: циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин СИОЗСН: венлафаксин, дулоксетин, милнаципран, десвенлафаксин ТЦА: амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, мапротилин, нортриптилин, протриптилин, тримипрамин Опиоиды: левометорфан, леворфанол, меперидин, метадон, пентазоцин, петидин, тапентадол, трамадол Антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов: ондансетрон, гранисетрон Антигистаминные препараты: хлорфенамин Производные пириимидина: декстроморфан Лекарственные травы: зверобой

Примечание. 5-НТ – серотонин; ПАВ – психоактивные вещества; МДМА – метилендиоксиметамфетамин; ЛСД – диэтиламид d-лизергиновой кислоты; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ТЦА – трициклические антидепрессанты.

и опиоиды фенантрена (например, морфин, кодеин, гидроморфон, бупренорфин и оксикодон), связаны с повышенным высвобождением серотонина из пресинаптических нервных окончаний [25, 33]. Опиоидные анальгетики, наиболее часто назначаемые с целью купирования хронического болевого синдрома, могут вызывать СС в сочетании с другими серотонинергическими препаратами, такими как антидепрессанты [8], блокаторы обратного захвата серотонина – метадон и трамадол [25], или при приеме отдельно в высоких дозах [34]. Было показано, что меперидин, трамадол, метадон и другие синтетические опиоиды ингибируют функцию белкового переносчика серотонина *in vitro*, хотя фентанил и опиоиды фенантрена, такие как морфин, не подавляют ее [34]. Исследования у животных, проведенные Тао Р. и Auerbach S. (2002), предоставили важную информацию относительно индуцированной опиоидами серотониновой токсичности. Воздействие на разные подтипы опиоидных рецепторов вызывает различные серотонинергические эффекты: μ - и δ -опиоидные агонисты стимулируют высвобождение серотонина в области ядра дорсального шва и не влияют на высвобождение серотонина в срединном ядре шва или прилежащем ядре, а агонисты κ -опиоидов, напротив, вызывают снижение уровня серотонина во всех трех областях мозга [35]. Помимо этого исследователи обнаружили, что морфин (преимущественно агонист μ -опиоидных рецепторов) не стимулирует серотонинергические нейроны напрямую [36], однако косвенно стимулирует высвобождение серотонина через активацию опиоидных рецепторов на ГАМК-ергических и глутаматергических афферентных нейронах в ядре дорсального шва [35].

Препараты, обладающие свойствами агонистов 5-HT-рецепторов, способны активировать их в отсутствие эндогенных агонистов [25]. Буспирон является агонистом нескольких подтипов 5-HT-рецепторов, включая 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} [37]. Препараты лития повышают чувствительность постсинаптических 5-HT-рецепторов к серотонину, не влияя на концентрацию самого серотонина [38]. Хотя точный механизм действия лития остается недостаточно изученным, его дополнительное применение с антидепрессантами часто связывают с развитием СС [39, 40].

В 2006 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США выпустило предупреждение о риске развития СС при одновременном применении СИОЗС или СИОЗСН с триптанами [17]. Y. Orlova и соавт. (2018) провели крупномасштабное ретроспективное исследование, в котором пришли к выводу, что риск развития серотониновой токсичности при одновременном применении СИОЗС или СИОЗСН с триптанами является низким (95 % CI, 0–1,5) [41]. Причина этого может заключаться в более высоком сродстве триптанов к 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторам. Тем не менее в литературе продолжают появляться описания случаев развития СС при одновременном применении триптанов с СИОЗС или СИОЗСН [42], что заставляет учитывать этот факт при назначении антидепрессантов.

Обычно тяжелый СС развивается при применении комбинированной терапии, т. е. при приеме двух и более препаратов, стимулирующих серотонинергическую функцию, даже в терапевтических дозировках [13]. Комбинации лекарственных средств, наиболее часто вызывающих СС, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Комбинации лекарственных препаратов, способствующих развитию серотонинового синдрома. Адаптировано из Scotton W. et al., 2019 [13]

Table 2. Combinations of drugs, which contribute to the development of serotonin syndrome. Adapted from Scotton W. et al., 2019 [13]

Группа препарата	Комбинации лекарственных средств
ИМАО	ИМАО + СИОЗС или СИОЗСН, ТЦА или опиаты Имипрамин + транилципромин Фенелзин + меперидин Метиленовый синий + кломипрамин или пароксетин
СИОЗС	СИОЗС + ИМАО или ТЦА, или СИОЗСН, или опиаты, или триптаны Флуоксетин + карбамазепин или фентермин, или фентанил
СИОЗСН	СИОЗСН + ТЦА или ИМАО, опиаты или триптаны Венлафаксин + литий или мirtазапин, или транилципромин Миртазапин + СИОЗС
Другие антидепрессанты	Тразодон + амитриптилин + литий
Опиаты	Опиаты + ИМАО или СИОЗС, СИОЗСН или триптаны
Средства от простуды	Декстрометорфан + СИОЗС или ТЦА или АВП
Антибиотики / противогрибковые препараты	Линезолид + СИОЗС или тапентадол Флуконазол + циталопрам Ципрофлоксацин + метадон + венлафаксин

Примечание. ИМАО – ингибиторы моноаминооксидазы; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ТЦА – трициклические антидепрессанты; АВП – антипсихотики второго поколения.

Клиническая картина и диагностика серотонинового синдрома

Клиническая картина СС складывается из триады симптомов: изменение психического статуса (тревога, агитация, спутанность сознания), вегетативная гиперреактивность (повышенное потоотделение, тахикардия, гипертермия, повышение артериального давления, рвота, диарея), нервно-мышечные нарушения (ригидность мышц, гиперкинезы, миоклонус, тремор, гиперрефлексия, двусторонний рефлекс Бабинского) [4, 43]. Обычно симптомы развиваются в течение суток после приема серотонинергических препаратов, а обращение пациентов за медицинской помощью происходит в течение ближайших шести часов [8]. По данным некоторых авторов, первые симптомы СС могут возникать уже через час после приема препаратов у 30 % и в течение шести часов у 60 % пациентов [44]. Однако временной интервал как развития симптомов, так и обращения за медицинской помощью зависит от того, насколько высокой была начальная дозировка и как быстро происходила титрация дозы в последующем [22]. Выраженность симптомов СС сильно варьируется от легких до тяжелых, жизнеугрожающих, спектр которых, вероятно, отражает сочетание избыточной серотонинергической активности в нервной системе в целом, а также степень воздействия на тот или иной подтип 5-HT-рецепторов в частности [14, 15].

Начальные проявления СС связаны с желудочно-кишечным трактом и характеризуются диспепсическими явлениями в виде бурления, колик в животе, метеоризма, жидкого стула, тошноты, рвоты. Неврологические симптомы включают тремор, неустойчивость, повышение мышечного тонуса, гиперкинезы, гиперрефлексию, нарушения координации, миоклонические подергивания, двусторонний рефлекс Бабинского. Гиперрефлексия и миоклонус обычно более выражены в нижних конечностях. Вегетативные симптомы проявляются в виде повышенной потливости, сердцебиения, гипертермии, артериальной гипертензии, рвоты и диареи. В психическом состоянии наблюдаются тревога, нарушения сна, психомоторное возбуждение. При утяжелении СС развивается маниакальноподобное состояние со скачкой идей, речь становится ускоренной, смазанной. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается повышение артериального давления, нарастают гипертермия и мышечная ригидность. Могут наблюдаться спутанность сознания и частичная дезориентировка. При развитии СС тяжелой степени гипертермия может достигать более 41 °С, наблюдаются судороги, нарушается сознание вплоть до комы. Финальная стадия сопровождается присоединением осложнений в виде почечной недостаточности, метаболического ацидоза, рабдомиолиза, синдрома *диссеминированного внутрисосудистого свертывания* (ДВС-синдром), острого респираторного дистресс-синдрома, что может привести к летальному исходу [7, 10].

Трудности установления диагноза СС связаны с отсутствием какого-либо специфического диагно-

стического теста. В настоящее время СС является клиническим диагнозом исключения, основанным на тщательном сборе анамнеза и совокупности симптомов, отражающих повышенную возбудимость ЦНС, связанную с предполагаемым избытком серотонина вследствие приема лекарственных препаратов. Важной задачей при установлении диагноза является дифференциальная диагностика и исключение состояний, сходных по клинической картине с СС (энцефалиты инфекционного или аутоиммунного генеза, синдром отмены ПАВ, холинолитический делирий, центральная злокачественная гипертермия, злокачественный нейролептический синдром, фебрильная кататония, эпилептические приступы и др.). Первые критерии ранней диагностики серотониновой токсичности были разработаны Н. Sternbach (1991) и основывались на анализе опубликованных исследований клинических случаев [4]. В последующем было предложено еще несколько диагностических критериев, однако наиболее часто используемыми в настоящее время являются критерии Хантера [16], которые включают в себя пять клинических признаков СС и правила принятия решений (рис. 2). Критерии Хантера более чувствительны (84 %) и специфичны (97 %), чем критерии Штернбаха (74 и 96 % соответственно) [16, 45]. Недавнее исследование, посвященное анализу частоты СС, показало, что количество выявленных случаев значительно варьируется в зависимости от того, какие диагностические критерии были использованы [23]. По данным авторов, критерии Штернбаха чаще позволяют выявлять более легкие случаи серотониновой токсичности при возникновении побочных эффектов, связанных с воздействием препарата на другие нейромедиаторные системы, что делает их менее специфичными по сравнению с критериями Хантера.

Дифференциальный диагноз

Некоторые потенциально опасные для жизни токсидромы, включая СС, т. е. токсические или гиперергические реакции на лекарственные препараты, обычно связанные с их передозировкой, имеют ряд общих признаков и симптомов, что делает необходимость их своевременной дифференциальной диагностики жизненно важной, поскольку определяет выбор правильной терапевтической стратегии. Эти токсические состояния, включающие помимо СС злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), холинолитический делирий (ХД), злокачественную гипертермию (ЗГ), объединяют некоторая степень вегетативной дисрегуляции и резкое изменение психического статуса [7]. Однако некоторые различия в клинической картине и во времени возникновения симптомов позволяют дифференцировать их между собой (табл. 3).

Что касается других дифференциальных диагнозов, СС обычно можно отличить от них на основании повышенной нервно-мышечной возбудимости: пациенты с инфекциями ЦНС или симпатомиметическими токсидромами с меньшей вероятностью будут ее проявлять [7]. Кроме того, схожую с СС клиническую



Рисунок 2. Диагностические критерии серотониновой токсичности Хантера [16]. Наличие симптомов нервно-мышечной возбудимости является обязательным условием диагностики СС. Гипертермия не менее 38,5 °С и/или выраженное повышение тонуса с ригидностью мышц туловища указывают на тяжелую форму СС с риском развития дыхательной недостаточности

Figure 2. Diagnostic criteria of Hunter's serotonin toxicity [16]. The presence of symptoms of neuromuscular excitability is a prerequisite for the diagnosis of SS. Hyperthermia of at least 38.5 °C and/or a pronounced rigidity of the trunk muscles indicate a severe form of SS with a risk of respiratory failure

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки острых токсических синдромов некоторых лекарственных препаратов, применяемых в психоневрологической практике

Table 3. Differential diagnostic signs of acute toxic syndromes of certain drugs used in neuropsychiatric practice

Синдром	СС	ЗНС	ХД	ЗГ
Вызывающие препараты	Серотонинергические препараты	Антагонисты дофамина	Антихолинергические препараты	Ингаляционные анестетики и деполаризующие миорелаксанты
Время начала, разрешения	Начало внезапное, менее 24 ч (у 30 % более 24 ч). Разрешение симптоматики спустя 24 ч от начала лечения	Начало медленное (от нескольких дней до недель). Улучшение в течение 10 дней после лечения	Внезапное начало Улучшение состояния от нескольких часов до нескольких дней	Резкое начало (от нескольких минут до нескольких часов). Улучшение через 24–48 ч от начала лечения
Гипертермия	Колебания от 37,5 до 42,5 °С ++	> 41,1 °С ++	< 38,8 °С +	Может достигать 46 °С +++
Кишечные шумы	Гиперактивные	Гипоактивные	Гипоактивные	Гипоактивные
Мутизм	–	+	–	–
Гиперрефлексия	+	±	–	–
Мидриаз	+	±	+	–
Нервно-мышечная активность	Гиперреактивность (тремор, миоклонус)	Гипоактивность (ригидность мышц по типу «свинцовой трубы», брадикинезия)	Мышечный тонус и рефлексы не изменены	Гипоактивность (сильная ригидность по типу «трупного очождения»)
Тахикардия	+	+	+	+
Цианоз	–	–	–	+
Тремор, дрожь тела	++	+	–	–
Рабдомиолиз	–	+	–	–
Запоры	–	– (недержание кала)	+	–
Задержка мочи	–	– (недержание мочи)	+	–
Психическое состояние	Возбуждение, маниакальноподобное возбуждение, делирий, нарушение сознания, кома	Возбуждение, делирий	Повышенная бодрствование, возбуждение, галлюцинации, «бормочущий делирий», нарушение сознания, кома	Возбуждение

Синдром	СС	ЗНС	ХД	ЗГ
Нарушения памяти	–	–	+	–
Лабораторные данные	Отсутствие специфических нарушений	Повышение КФК и трансаминаз, лейкоцитоз, миоглобинурия	Отсутствие специфических нарушений	Повышенная внутрисосудистая коагуляция; респираторный и метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гипермагниемия

Примечания: СС – серотониновый синдром, ЗНС – злокачественный нейролептический синдром, ХД – холинолитический делирий, ЗГ – злокачественная гипертермия, КФК – креатинфосфокиназа.

картину имеют такие состояния, как алкогольная абстиненция, отмена бензодиазепинов, барбитуратов и опиатов. Однако, в отличие от СС, данные состояния не сопровождаются повышением температуры тела.

Лечение и профилактика

Основная симптоматика СС является обратимой, и интенсивность лечения зависит от степени токсичности. В легких случаях достаточно отмены серотонинергических препаратов, при умеренном течении СС необходима коррекция гемодинамической и вегетативной нестабильности, а в более тяжелых случаях пациенты нуждаются в медицинской помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с эндотрахеальной интубацией [7]. Большинство случаев СС обычно разрешаются в течение 24–72 ч, хотя это может занять больше времени у тех, кто принимает препараты с более длительным периодом полувыведения, активными метаболитами или более длительной продолжительностью действия, например, флуоксетин, период полувыведения которого составляет 7 дней, а его активного метаболита – норфлуоксетина – до 2,5 недель [43, 46]. Лечение СС носит симптоматический характер. Для уменьшения выраженности мышечной ригидности и возбуждения обычно применяют бензодиазепиновые анксиолитики, которые также помогают скорректировать умеренное повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений [47, 48]. При их недостаточности используют бета-блокаторы короткого действия (эсмолол, пропранолол) [16], однако с их использованием связан риск артериальной гипотензии [49]. В исследовании на животных моделях применение диазепама и хлорметиазола до возникновения гипертермии продлевало время выживания у крыс [50]. При тяжелом течении СС предотвращение гипертермии и, как следствие, полиорганной недостаточности является ключевой задачей. В исследованиях на животных показано, что снижение температуры уменьшает активность 5-HT_{2A}-рецепторов в ЦНС и общий уровень серотонина [51]. Основным методом в борьбе с гипертермией являются физические методы охлаждения (охлаждающие одеяла, пакеты со льдом), жаропонижающие средства малоэффективны и не показаны [52]. При отсутствии

положительной динамики в состоянии и нарастании гипертермии рекомендуется эндотрахеальная интубация с применением недеполяризующих миорелаксантов [53]. В экспериментальных моделях антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов снижали гипертермию и другие тяжелые проявления СС [14, 45]. В одном исследовании продемонстрированы интересные результаты, согласно которым мемантин, агонист NMDA-рецепторов, способен предотвращать развитие экспериментальной гипертермии у крыс [54], однако в настоящее время нет сведений, подтверждающих его эффективность у людей. Аналогичные данные были получены также в отношении респиридона, ритансерина и пимперона, сильных антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов [55, 56]. Ципрогептадин обладает неспецифическим антагонизмом к рецепторам 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ и 5-HT₇, а также проявляет слабые антихолинергические свойства [57]. По имеющимся данным, ципрогептадин эффективен в отношении симптомов легкой и умеренной степени тяжести, однако в тяжелых случаях его роль менее ясна [57–61]. В первые сутки рекомендовано назначение «ударной дозы» 12 мг перорально или через назогастральный зонд с последующим применением 2 мг каждые 2 ч до появления клинического улучшения [8]. Альтернативный режим дозирования предполагает назначение 8 мг каждые 6 ч [5].

Терапия СС изучена и разработана недостаточно. В настоящее время ощущается нехватка новых эффективных лекарственных средств для лечения СС. Интересное направление исследований связано с карциноидным синдромом, формирующимся в результате нейроэндокринных опухолей. С целью предотвращения диареи у данной группы пациентов им показан телотристан этипрат, который за счет мощного обратимого ингибирования триптофан гидроксилазы (ТН) снижает уровень периферического серотонина. Телотристан плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и поэтому слабо ингибирует нейрональную изоформу фермента (ТН2) и не снижает уровень центрального серотонина [63–65]. Разработанные ранее для лечения карциноидного синдрома ингибиторы ТН низкомолекулярные аналоги фенилаланина [p-chlorophenylalanine (фенклонин, РСРА) и p-этилфенилаланин (РЕРА)] представлялись многообещающими ввиду снижения уровня периферического

серотонина. Однако необратимое ингибирование TRH2 ограничивало их терапевтическое использование при СС из-за значительного снижения концентрации серотонина в головном мозге и связанных с этим побочных эффектов [65–67]. С учетом вышеизложенного можно утверждать, что для подтверждения этих предварительных экспериментальных результатов и поиска новых лекарственных средств, позволяющих эффективно справляться с тяжелыми проявлениями СС, требуются дополнительные клинические исследования.

Предотвращение развития серотониновой токсичности служит одним из важных аспектов клинического ведения пациентов. Первоочередным принципом профилактики развития СС является тщательный сбор анамнеза с целью выявления применения пациентами безрецептурных препаратов, повышающих серотонинергическую активность. Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) является биологически активной добавкой, которая обладает психоактивными свойствами, и может использоваться при тревожных расстройствах, депрессии и нарушениях сна [68]. При этом большинство пациентов не обращаются за консультацией специалиста перед его применением [69], а некоторые совмещают прием *Hypericum perforatum* и СИОЗС [70]. Имеются данные о возникновении СС у пожилых пациентов, принимающих СИОЗС и *Hypericum perforatum* [71]. В литературе описан клинический случай возникновения СС при применении безрецептурного декстрометорфана у женщины, принимавшей СИОЗСН и трамадол [72]. Данное наблюдение подчеркивает необходимость разъяснения пациентам рисков, связанных с развитием серотониновой токсичности.

Одним из основных принципов профилактики развития СС является ограничение использования полных терапевтических дозировок серотонинергических препаратов у пациентов, требующих коррекции соматического статуса. Имеются данные о возникновении СС у пяти ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих антиретровирусную терапию одновременно с флуоксетином [73]. Представленные случаи являлись результатом угнетения метаболизма СИОЗС ингибиторами протеазы, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и грейпфрутовым соком. В литературе описаны два случая возникновения СС у пациентов с COVID-19, получавших лопинавир и ритонавир,

широко используемые во время пандемии, в комбинации с литием, дулоксетином и рисперидоном [74].

Главным принципом профилактики развития СС является ограничение использования серотонинергических препаратов в комбинированной терапии с высоким потенциалом развития лекарственных взаимодействий [31], особенно следует избегать назначения наиболее опасных комбинаций (см. табл. 2). Тем не менее комбинированная терапия часто используется при резистентных состояниях, требующих повышения эффективности тимоаналептической терапии. Такие комбинации должны назначаться с осторожностью, а в периоды включения в схему терапии нового лекарственного препарата или изменения дозировки необходим тщательный мониторинг клинического состояния пациента. Кроме того, следует соблюдать так называемые периоды отмены при замене одного серотонинергического препарата другим. Длительность таких периодов обусловлена длительностью периодов полувыведения препаратов и должна составлять не менее пяти периодов полувыведения [75].

Заключение

В последние годы в литературе появляется все больше описаний клинических случаев, связанных с СС. Повышение осведомленности врачей способствует более раннему диагностированию СС, что повышает шансы предупреждения серьезных осложнений и своевременного оказания медицинской помощи. Известно, что до 70 % пациентов с депрессией слабо реагируют на назначенную тимоаналептическую терапию [76], что требует ее усиления посредством комбинирования лекарственных препаратов. Важной задачей врача в этих условиях является прогнозирование не только терапевтического эффекта, но и переносимости проводимой лекарственной терапии. Новые данные о механизме развития, клинической картине и лекарственных взаимодействиях необходимы для предотвращения развития СС. Со становлением персонализированного, в частности, фармакогенетического, подхода в психиатрии с возможностью определения индивидуальных полиморфизмов белковых транспортеров нейромедиаторов и их рецепторных мишеней, а также метаболизирующих ферментов, достижение этой цели становится все более реальной перспективой [77].

ЛИТЕРАТУРА

1. Oates J.A., Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor // *Neurology*. – 1960. – Vol. 10. – Pp. 1076–1078.
2. Gerson S.C., Baldessarini R.J. Motor effects of serotonin in the central nervous system // *Life Sciences*. – 1980. – No. 16 (27). – Pp. 1435–1451.
3. Insel T.R., Roy B.F., Cohen R.M. et al. Possible development of the serotonin syndrome in man // *The American Journal of Psychiatry*. – 1982. – No. 7 (139). – Pp. 954–955.
4. Sternbach H. The serotonin syndrome // *The American Journal of Psychiatry*. – 1991. – No. 6 (148). – Pp. 705–713.
5. Bodner R.A., Lynch T., Lewis L. et al. Serotonin syndrome // *Neurology*. – 1995. – No. 2 (45). – Pp. 219–223.

REFERENCES

1. Oates J.A., Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor // *Neurology*. – 1960. – Vol. 10. – Pp. 1076–1078.
2. Gerson S.C., Baldessarini R.J. Motor effects of serotonin in the central nervous system // *Life Sciences*. – 1980. – No. 16 (27). – Pp. 1435–1451.
3. Insel T.R., Roy B.F., Cohen R.M. et al. Possible development of the serotonin syndrome in man // *The American Journal of Psychiatry*. – 1982. – No. 7 (139). – Pp. 954–955.
4. Sternbach H. The serotonin syndrome // *The American Journal of Psychiatry*. – 1991. – No. 6 (148). – Pp. 705–713.
5. Bodner R.A., Lynch T., Lewis L. et al. Serotonin syndrome // *Neurology*. – 1995. – No. 2 (45). – Pp. 219–223.

6. Sporer K.A. The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management // *Drug Safety*. – 1995 – No. 2 (13). – Pp. 94–104.
7. Boyer E.W., Traub S.J., Grayzel J. Serotonin Syndrome. – Waltham, MA: UpToDate, 2010.
8. Volpi-Abadie J., Kaye A.M., Kaye A.D. Serotonin syndrome // *The Ochsner Journal*. – 2013 – No. 4 (13). – Pp. 533–540.
9. Buckley N.A., Dawson A.H., Isbister G.K. Serotonin syndrome // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2014 – Vol. 348. – g1626.
10. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии // *Международный журнал медицинской практики*. – 2000. – № 8. – С. 28–33.
11. Attar-Herzberg D., Apel A., Gang N., et al. The serotonin syndrome: initial misdiagnosis // *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. – 2009. – No. 6 (11). – Pp. 367–370.
12. Prakash S., Rathore C., Rana K. et al. Fatal serotonin syndrome: a systematic review of 56 cases in the literature // *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*. – 2021. – No. 2 (59). – Pp. 89–100.
13. Scotton W.J., Hill L.J., Williams A.C. et al. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions // *International Journal of Tryptophan Research: IJTR*. – 2019. – Vol. 12. – Pp. 1–14. – DOI: <https://doi.org/10.1177/1178646919873925>
14. Isbister G.K., Buckley N.A. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment // *Clinical Neuropharmacology*. – 2005. – No. 5 (28). – Pp. 205–214.
15. Mignon L., Wolf W.A. Postsynaptic 5-HT(1A) receptors mediate an increase in locomotor activity in the monoamine-depleted rat // *Psychopharmacology*. – 2002. – No. 1 (163). – Pp. 85–94.
16. Dunkley E.J.C., Isbister G.K., Sibbritt D. et al. The hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity // *GJM: An International Journal of Medicine*. – 2003. – No. 9 (96). – Pp. 635–642.
17. Foong A.-L., Grindrod K.A., Patel T. et al. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity) // *Canadian Family Physician*. – 2018. – No. 10 (64). – Pp. 720–727.
18. Racz R., Soldatos T.G., Jackson D. et al. Association between serotonin syndrome and second-generation antipsychotics via pharmacological target-adverse event analysis // *Clinical and Translational Science*. – 2018. – No. 3 (11). – Pp. 322–329.
19. Celada P., Puig M.V., Amargós-Bosch M. et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2004. – No. 4 (29). – Pp. 252–265.
20. Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – No. 1 (137). – Pp. 119–131.
21. Малин Д.И., Рывкин П.В. Клинически значимые лекарственные взаимодействия при лечении антипсихотиками второго поколения // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
22. Werneke U., Jamshidi F., Taylor D.M. et al. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome – a meta-analysis of cases // *BMC neurology*. – 2016. – No. 16. – P. 97.
23. Culbertson V.L., Rahman S.E., Bosen G.C. et al. Implications of Off-Target Serotonergic Drug Activity: An Analysis of Serotonin Syndrome Reports Using a Systematic Bioinformatics Approach // *Pharmacotherapy*. – 2018. – No. 9 (38). – Pp. 888–898.
24. Bijl D. The serotonin syndrome // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2004. – No. 9 (62). – Pp. 309–313.
25. Rastogi R., Swarm R.A., Patel T.A. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners // *Anesthesiology*. – 2011. – No. 6 (115). – Pp. 1291–1298.
26. Shioda K., Nisijima K., Yoshino T. et al. Extracellular serotonin, dopamine and glutamate levels are elevated in the hypothalamus in a serotonin syndrome animal model induced by tranylcypromine and fluoxetine // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2004. – No. 4 (28). – Pp. 633–640.
27. Lee J., Franz L., Goforth H.W. Serotonin syndrome in a chronic-pain patient receiving concurrent methadone, ciprofloxacin, and venlafaxine // *Psychosomatics*. – 2009. – No. 6 (50). – Pp. 638–639.
28. Levin T.T., Cortes-Ladino A., Weiss M. et al. Life-threatening serotonin toxicity due to a citalopram-fluconazole drug interaction: case reports and discussion // *General Hospital Psychiatry*. – 2008. – No. 4 (30). – Pp. 372–377.
29. Mitchell P.B. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors // *Drug Safety*. – 1997. – No. 6 (17). – Pp. 390–406.
30. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. – Вып. XIII. – М., 2012.
31. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
32. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 8-е изд., перераб. и доп. – М., 2007.
6. Sporer K.A. The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management // *Drug Safety*. – 1995 – No. 2 (13). – Pp. 94–104.
7. Boyer E.W., Traub S.J., Grayzel J. Serotonin Syndrome. – Waltham, MA: UpToDate, 2010.
8. Volpi-Abadie J., Kaye A.M., Kaye A.D. Serotonin syndrome // *The Ochsner Journal*. – 2013 – No. 4 (13). – Pp. 533–540.
9. Buckley N.A., Dawson A.H., Isbister G.K. Serotonin syndrome // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2014 – Vol. 348. – g1626.
10. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Serditov O.V. Serotoninovyj sindrom pri lechenii depressii // *Mezhdunarodnyj zhurnal meditsinskoj praktiki*. – 2000. – № 8. – С. 28–33.
11. Attar-Herzberg D., Apel A., Gang N., et al. The serotonin syndrome: initial misdiagnosis // *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. – 2009. – No. 6 (11). – Pp. 367–370.
12. Prakash S., Rathore C., Rana K. et al. Fatal serotonin syndrome: a systematic review of 56 cases in the literature // *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*. – 2021. – No. 2 (59). – Pp. 89–100.
13. Scotton W.J., Hill L.J., Williams A.C. et al. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions // *International Journal of Tryptophan Research: IJTR*. – 2019. – Vol. 12. – Pp. 1–14. – DOI: <https://doi.org/10.1177/1178646919873925>
14. Isbister G.K., Buckley N.A. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment // *Clinical Neuropharmacology*. – 2005. – No. 5 (28). – Pp. 205–214.
15. Mignon L., Wolf W.A. Postsynaptic 5-HT(1A) receptors mediate an increase in locomotor activity in the monoamine-depleted rat // *Psychopharmacology*. – 2002. – No. 1 (163). – Pp. 85–94.
16. Dunkley E.J.C., Isbister G.K., Sibbritt D. et al. The hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity // *GJM: An International Journal of Medicine*. – 2003. – No. 9 (96). – Pp. 635–642.
17. Foong A.-L., Grindrod K.A., Patel T. et al. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity) // *Canadian Family Physician*. – 2018. – No. 10 (64). – Pp. 720–727.
18. Racz R., Soldatos T.G., Jackson D. et al. Association between serotonin syndrome and second-generation antipsychotics via pharmacological target-adverse event analysis // *Clinical and Translational Science*. – 2018. – No. 3 (11). – Pp. 322–329.
19. Celada P., Puig M.V., Amargós-Bosch M. et al. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2004. – No. 4 (29). – Pp. 252–265.
20. Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – No. 1 (137). – Pp. 119–131.
21. Malin D.I., Ryykin P.V. Klinicheski znachimye lekarstvennye vzaimodeistviya pri lechenii antipsihotikami vtorogo pokoleniya // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv*. – 2021. – № 2. – С. 36–45. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.57.2.005>
22. Werneke U., Jamshidi F., Taylor D.M. et al. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome – a meta-analysis of cases // *BMC neurology*. – 2016. – No. 16. – P. 97.
23. Culbertson V.L., Rahman S.E., Bosen G.C. et al. Implications of Off-Target Serotonergic Drug Activity: An Analysis of Serotonin Syndrome Reports Using a Systematic Bioinformatics Approach // *Pharmacotherapy*. – 2018. – No. 9 (38). – Pp. 888–898.
24. Bijl D. The serotonin syndrome // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2004. – No. 9 (62). – Pp. 309–313.
25. Rastogi R., Swarm R.A., Patel T.A. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners // *Anesthesiology*. – 2011. – No. 6 (115). – Pp. 1291–1298.
26. Shioda K., Nisijima K., Yoshino T. et al. Extracellular serotonin, dopamine and glutamate levels are elevated in the hypothalamus in a serotonin syndrome animal model induced by tranylcypromine and fluoxetine // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2004. – No. 4 (28). – Pp. 633–640.
27. Lee J., Franz L., Goforth H.W. Serotonin syndrome in a chronic-pain patient receiving concurrent methadone, ciprofloxacin, and venlafaxine // *Psychosomatics*. – 2009. – No. 6 (50). – Pp. 638–639.
28. Levin T.T., Cortes-Ladino A., Weiss M. et al. Life-threatening serotonin toxicity due to a citalopram-fluconazole drug interaction: case reports and discussion // *General Hospital Psychiatry*. – 2008. – No. 4 (30). – Pp. 372–377.
29. Mitchell P.B. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors // *Drug Safety*. – 1997. – No. 6 (17). – Pp. 390–406.
30. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, V.V. Yasnetsova. – Vyp. XIII. – М., 2012.
31. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryykin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodeistviya preparatov, primenyaemykh v psikhiatricheskoj praktike // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv*. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
32. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema) / pod red. A.G. Chuchalina, Yu.B. Belousova, V.V. Yasnetsova. – 8-e izd., pererab. i dop. – М., 2007.

33. Steinkellner T., Montgomery T.R., Hofmaier T. et al. Amphetamine action at the cocaine- and antidepressant-sensitive serotonin transporter is modulated by α CaMKII // *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. – 2015. – No. 21 (35). – Pp. 8258–8271.
34. Baldo B.A., Rose M.A. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review // *British Journal of Anaesthesia*. – 2020. – No. 1 (124). – Pp. 44–62.
35. Tao R., Auerbach S.B. Opioid receptor subtypes differentially modulate serotonin efflux in the rat central nervous system // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2002. – No. 2 (303). – Pp. 549–556.
36. Haigler H.J. Morphine: effects on serotonergic neurons and neurons in areas with a serotonergic input // *European Journal of Pharmacology*. – 1978. – No. 4 (51). – P. 361–376.
37. Riblet L.A., Eison A.S., Eison M.S. et al. Buspirone: an anxiolytic alternative for the management of anxiety disorders // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 1983. – No. 4–6 (7). – Pp. 663–668.
38. Mills K.C. Serotonin syndrome. A clinical update // *Critical Care Clinics*. – 1997. – No. 4 (13). – Pp. 763–783.
39. Muly E.C., McDonald W., Steffens D. et al. Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium // *The American Journal of Psychiatry*. – 1993. – No. 10 (150). – P. 1565.
40. Ohman R., Spigset O. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction // *Pharmacopsychiatry*. – 1993. – No. 6 (26). – Pp. 263–264.
41. Orlova Y., Rizzoli P., Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome // *JAMA Neurology*. – 2018. – No. 5 (75). – Pp. 566–572.
42. Jin G., Stokes P. Drug interaction between a selective serotonin reuptake inhibitor and a triptan leading to serotonin toxicity: a case report and review of the literature // *Journal of Medical Case Reports*. – 2021. – (15). – Pp. 371.
43. Martin T.G. Serotonin syndrome // *Annals of Emergency Medicine*. – 1996. – No. 5 (28). – Pp. 520–526.
44. Mason P.J., Morris V.A., Balcezak T.J. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature // *Medicine*. – 2000. – No. 4 (79). – Pp. 201–209.
45. Isbister G. K., Buckley N.A., Whyte I.M. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment // *Medical Journal of Australia*. – 2007. – No. 6 (187). – Pp. 361–365.
46. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М., 2003.
47. Gillman P.K. The serotonin syndrome and its treatment // *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*. – 1999. – No. 1 (13). – Pp. 100–109.
48. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 9-е изд., перераб. и доп., М., 2009.
49. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 7-е изд., перераб. и доп. – М., 2006.
50. Nisijima K., Shioda K., Yoshino T. et al. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome // *Neurochemistry International*. – 2003. – No. 2 (43). – Pp. 155–164.
51. Krishnamoorthy S. Involvement of 5-HT_{2A} receptors in the serotonin (5-HT) syndrome caused by excessive 5-HT efflux in rat brain // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2010. – No. 4 (107). – Pp. 830–841.
52. Dvir Y., Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition // *General Hospital Psychiatry*. – 2008. – No. 3 (30). – Pp. 284–287.
53. Boyer E.W., Shannon M. The Serotonin Syndrome // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – No. 11 (352). – Pp. 1112–1120.
54. Nisijima K., Shioda K., Yoshino T. et al. Memantine, an NMDA antagonist, prevents the development of hyperthermia in an animal model for serotonin syndrome // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – No. 2 (37). – Pp. 57–62.
55. Nisijima K., Yoshino T., Ishiguro T. Risperidone counteracts lethality in an animal model of the serotonin syndrome // *Psychopharmacology*. – 2000. – No. 1 (150). – Pp. 9–14.
56. Nisijima K., Yoshino T., Yui K. et al. Potent serotonin (5-HT)_{2A} receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome // *Brain Research*. – 2001. – No. 1 (890). – Pp. 23–31.
57. Graudins A., Stearman A., Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine // *The Journal of Emergency Medicine*. – 1998. – No. 4 (16). – Pp. 615–619.
58. Baigel G.D. Cyproheptadine and the treatment of an unconscious patient with the serotonin syndrome // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2003. – No. 7 (20). – Pp. 586–588.
59. Lappin R.I., Auchincloss E.L. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine // *The New England Journal of Medicine*. – 1994. – No. 15 (331). – Pp. 1021–1022.
33. Steinkellner T., Montgomery T.R., Hofmaier T. et al. Amphetamine action at the cocaine- and antidepressant-sensitive serotonin transporter is modulated by α CaMKII // *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. – 2015. – No. 21 (35). – Pp. 8258–8271.
34. Baldo B.A., Rose M.A. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review // *British Journal of Anaesthesia*. – 2020. – No. 1 (124). – Pp. 44–62.
35. Tao R., Auerbach S.B. Opioid receptor subtypes differentially modulate serotonin efflux in the rat central nervous system // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2002. – No. 2 (303). – Pp. 549–556.
36. Haigler H.J. Morphine: effects on serotonergic neurons and neurons in areas with a serotonergic input // *European Journal of Pharmacology*. – 1978. – No. 4 (51). – P. 361–376.
37. Riblet L.A., Eison A.S., Eison M.S. et al. Buspirone: an anxiolytic alternative for the management of anxiety disorders // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 1983. – No. 4–6 (7). – Pp. 663–668.
38. Mills K.C. Serotonin syndrome. A clinical update // *Critical Care Clinics*. – 1997. – No. 4 (13). – Pp. 763–783.
39. Muly E.C., McDonald W., Steffens D. et al. Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium // *The American Journal of Psychiatry*. – 1993. – No. 10 (150). – P. 1565.
40. Ohman R., Spigset O. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction // *Pharmacopsychiatry*. – 1993. – No. 6 (26). – Pp. 263–264.
41. Orlova Y., Rizzoli P., Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome // *JAMA Neurology*. – 2018. – No. 5 (75). – Pp. 566–572.
42. Jin G., Stokes P. Drug interaction between a selective serotonin reuptake inhibitor and a triptan leading to serotonin toxicity: a case report and review of the literature // *Journal of Medical Case Reports*. – 2021. – (15). – Pp. 371.
43. Martin T.G. Serotonin syndrome // *Annals of Emergency Medicine*. – 1996. – No. 5 (28). – Pp. 520–526.
44. Mason P.J., Morris V.A., Balcezak T.J. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature // *Medicine*. – 2000. – No. 4 (79). – Pp. 201–209.
45. Isbister G. K., Buckley N.A., Whyte I.M. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment // *Medical Journal of Australia*. – 2007. – No. 6 (187). – Pp. 361–365.
46. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. IV. – М., 2003.
47. Gillman P.K. The serotonin syndrome and its treatment // *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*. – 1999. – No. 1 (13). – Pp. 100–109.
48. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 9-е изд., перераб. и доп., М., 2009.
49. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. – 7-е изд., перераб. и доп. – М., 2006.
50. Nisijima K., Shioda K., Yoshino T. et al. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome // *Neurochemistry International*. – 2003. – No. 2 (43). – Pp. 155–164.
51. Krishnamoorthy S. Involvement of 5-HT_{2A} receptors in the serotonin (5-HT) syndrome caused by excessive 5-HT efflux in rat brain // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2010. – No. 4 (107). – Pp. 830–841.
52. Dvir Y., Smallwood P. Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition // *General Hospital Psychiatry*. – 2008. – No. 3 (30). – Pp. 284–287.
53. Boyer E.W., Shannon M. The Serotonin Syndrome // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – No. 11 (352). – Pp. 1112–1120.
54. Nisijima K., Shioda K., Yoshino T. et al. Memantine, an NMDA antagonist, prevents the development of hyperthermia in an animal model for serotonin syndrome // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – No. 2 (37). – Pp. 57–62.
55. Nisijima K., Yoshino T., Ishiguro T. Risperidone counteracts lethality in an animal model of the serotonin syndrome // *Psychopharmacology*. – 2000. – No. 1 (150). – Pp. 9–14.
56. Nisijima K., Yoshino T., Yui K. et al. Potent serotonin (5-HT)_{2A} receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome // *Brain Research*. – 2001. – No. 1 (890). – Pp. 23–31.
57. Graudins A., Stearman A., Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine // *The Journal of Emergency Medicine*. – 1998. – No. 4 (16). – Pp. 615–619.
58. Baigel G.D. Cyproheptadine and the treatment of an unconscious patient with the serotonin syndrome // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2003. – No. 7 (20). – Pp. 586–588.
59. Lappin R.I., Auchincloss E.L. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine // *The New England Journal of Medicine*. – 1994. – No. 15 (331). – Pp. 1021–1022.

60. McDaniel W.W. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2001. – No. 7–8 (35). – Pp. 870–873.
61. Horowitz B.Z., Mullins M.E. Cyproheptadine for serotonin syndrome in an accidental pediatric sertraline ingestion // *Pediatric Emergency Care*. – 1999. – No. 5 (15). – Pp. 325–327.
62. Gutknecht L., Kriegebaum C., Waider J. et al. Spatio-temporal expression of tryptophan hydroxylase isoforms in murine and human brain: convergent data from Tph2 knockout mice // *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. – 2009. – No. 4 (19). – Pp. 266–282.
63. Kim J.J., Wang H., Terc J.D. et al. Blocking peripheral serotonin synthesis by telotristat etiprate (LX1032/LX1606) reduces severity of both chemical- and infection-induced intestinal inflammation // *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2015. – No. 6 (309). – Pp. 455–465.
64. Liu Q., Yang Q., Sun W. et al. Discovery and characterization of novel tryptophan hydroxylase inhibitors that selectively inhibit serotonin synthesis in the gastrointestinal tract // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2008. – No. 1 (325). – Pp. 47–55.
65. Kvlis L.K. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1994. – No. 733. – Pp. 464–470.
66. Molina-Cerrillo J., Alonso-Gordoa T., Martínez-Sáez O. et al. Inhibition of Peripheral Synthesis of Serotonin as a New Target in Neuroendocrine Tumors // *The Oncologist*. – 2016. – No. 6 (21). – Pp. 701–707.
67. Zimmer L., Luxen A., Giacomelli F. et al. Short- and long-term effects of p-ethynylphenylalanine on brain serotonin levels // *Neurochemical Research*. – 2002. – No. 4 (27). – Pp. 269–275.
68. Parker V., Wong A.H., Boon H.S. et al. Adverse reactions to St John's Wort // *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. – 2001. – No. 1 (46). – Pp. 77–79.
69. Beckman S.E., Sommi R.W., Switzer J. Consumer use of St. John's wort: a survey on effectiveness, safety, and tolerability // *Pharmacotherapy*. – 2000. – No. 5 (20). – Pp. 568–574.
70. Rahman S.Z., Basilakis J., Rahmadi A. et al. Use of serotonergic antidepressants and St John's wort in older Australians: a population-based cohort study // *Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*. – 2013. – No. 3 (21). – Pp. 262–266.
67. Lantz M.S., Buchalter E., Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 1999. – No. 1 (12). – Pp. 7–10.
72. Hardy M., Panikkar G. A Case of Serotonin Syndrome in the Setting of Dextromethorphan-Based Cough Medicine, Tramadol, and Multiple Antidepressants // *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2020. – No. 2 (22). – Pp. 10–15.
73. DeSilva K.E., Le Flore D.B., Marston B.J. et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine // *AIDS*. – 2001. – No. 10 (15). – P. 1281.
74. Mas Serrano M., Pérez-Sánchez J.R., Portela Sánchez S. et al. Serotonin syndrome in two COVID-19 patients treated with lopinavir/ritonavir // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2020. – (415). – P. 116944.
75. Психофармакологические и противосеизмические препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – Изд. 2-е, испр. и перераб. – М., 2004.
76. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2002. – С. 211–231.
77. Ramos M., Berrogain C., Concha J. et al. Pharmacogenetic studies: a tool to improve antidepressant therapy // *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. – 2016. – No. 4 (31). – Pp. 197–204.
60. McDaniel W.W. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2001. – No. 7–8 (35). – Pp. 870–873.
61. Horowitz B.Z., Mullins M.E. Cyproheptadine for serotonin syndrome in an accidental pediatric sertraline ingestion // *Pediatric Emergency Care*. – 1999. – No. 5 (15). – Pp. 325–327.
62. Gutknecht L., Kriegebaum C., Waider J. et al. Spatio-temporal expression of tryptophan hydroxylase isoforms in murine and human brain: convergent data from Tph2 knockout mice // *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. – 2009. – No. 4 (19). – Pp. 266–282.
63. Kim J.J., Wang H., Terc J.D. et al. Blocking peripheral serotonin synthesis by telotristat etiprate (LX1032/LX1606) reduces severity of both chemical- and infection-induced intestinal inflammation // *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2015. – No. 6 (309). – Pp. 455–465.
64. Liu Q., Yang Q., Sun W. et al. Discovery and characterization of novel tryptophan hydroxylase inhibitors that selectively inhibit serotonin synthesis in the gastrointestinal tract // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2008. – No. 1 (325). – Pp. 47–55.
65. Kvlis L.K. Metastatic carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1994. – No. 733. – Pp. 464–470.
66. Molina-Cerrillo J., Alonso-Gordoa T., Martínez-Sáez O. et al. Inhibition of Peripheral Synthesis of Serotonin as a New Target in Neuroendocrine Tumors // *The Oncologist*. – 2016. – No. 6 (21). – Pp. 701–707.
67. Zimmer L., Luxen A., Giacomelli F. et al. Short- and long-term effects of p-ethynylphenylalanine on brain serotonin levels // *Neurochemical Research*. – 2002. – No. 4 (27). – Pp. 269–275.
68. Parker V., Wong A.H., Boon H.S. et al. Adverse reactions to St John's Wort // *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. – 2001. – No. 1 (46). – Pp. 77–79.
69. Beckman S.E., Sommi R.W., Switzer J. Consumer use of St. John's wort: a survey on effectiveness, safety, and tolerability // *Pharmacotherapy*. – 2000. – No. 5 (20). – Pp. 568–574.
70. Rahman S.Z., Basilakis J., Rahmadi A. et al. Use of serotonergic antidepressants and St John's wort in older Australians: a population-based cohort study // *Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*. – 2013. – No. 3 (21). – Pp. 262–266.
67. Lantz M.S., Buchalter E., Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 1999. – No. 1 (12). – Pp. 7–10.
72. Hardy M., Panikkar G. A Case of Serotonin Syndrome in the Setting of Dextromethorphan-Based Cough Medicine, Tramadol, and Multiple Antidepressants // *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2020. – No. 2 (22). – Pp. 10–15.
73. DeSilva K.E., Le Flore D.B., Marston B.J. et al. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine // *AIDS*. – 2001. – No. 10 (15). – P. 1281.
74. Mas Serrano M., Pérez-Sánchez J.R., Portela Sánchez S. et al. Serotonin syndrome in two COVID-19 patients treated with lopinavir/ritonavir // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2020. – (415). – P. 116944.
75. Психофармакологические и противосеизмические препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – Изд. 2-е, испр. и перераб. – М., 2004.
76. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Aktualnye voprosy farmakoterapii depressii // Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevanii / pod red. S.N. Mosolova. – М., 2002. – С. 211–231.
77. Ramos M., Berrogain C., Concha J. et al. Pharmacogenetic studies: a tool to improve antidepressant therapy // *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. – 2016. – No. 4 (31). – Pp. 197–204.