

Serotonina (5-HT) – właściwości farmakologiczne, metabolizm, leki działające na układ serotonergiczny i ich interakcje (zespół serotoninowy)

Serotonin (5-HT) – pharmacological properties, metabolism, drugs acting on the serotonergic system and their interactions (serotonin syndrome)

Patrycja Jesionkowska^{1,2}, dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak³, dr n. farm. Łukasz Szeleszczuk⁴, dr hab. n. farm. Dariusz Pisklak⁴, dr hab. n. farm. Marcin Sobczak³

¹ Studenckie Koło Naukowe „Spectrum” przy Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Studenckie Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej Katedry Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PDF www.lekwpolsce.pl

Streszczenie: Serotonina (5-HT) jest aminą biogenną, która pełni rolę zarówno neuroprzekaźnika w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i hormonu tkankowego w przewodzie pokarmowym, układzie krwionośnym, tkance tłuszczowej oraz układzie kostnym. Zaburzenia syntezy i wydzielania 5-HT w ośrodkowym układzie nerwowym powodują m.in. wahania nastroju, migrenę, bezsenność, agresję i zwiększoną wrażliwość na ból. Dysfunkcje wytwarzania i uwalniania obwodowej 5-HT mają wpływ na patofizjologię wielu chorób, m.in. zespołu jelita drażliwego, nadciśnienia płucnego i układowego oraz zwiększonego ubytku kostnego. W niniejszym artykule omówiono funkcje biologiczne i metabolizm 5-HT. Przedstawiono również leki działające na układ serotonergiczny, a także scharakteryzowano zespół serotoninowy (ZS), będący zagrażającym życiu pacjenta powikłaniem związanym z przyjmowaniem leków o działaniu serotonergicznym. **Słowa kluczowe:** serotonina, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), zespół serotoninowy (ZS).

Abstract: Serotonin (5-HT) is a biogenic amine that acts as a neurotransmitter in the central nervous system and tissue hormone in the gastrointestinal tract, blood system, adipose and bone tissue. Disorders of 5-HT synthesis and secretion in the central nervous system cause, among others: mood swings, migraine, insomnia, aggression and increased sensitivity to pain. Dysfunction of 5-HT peripheral production and release has an impact on the pathophysiology of many diseases, including irritable bowel syndrome, pulmonary and systemic hypertension, and increased bone loss. This article discusses the biological functions and metabolism of 5-HT. The groups of drugs acting on the serotonergic system were presented, and the serotonin syndrome (SS), a life-threatening complication associated with the use of serotonergic drugs was characterized. **Keywords:** serotonin, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin syndrome (SS).

» Wprowadzenie

Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT, rys. 1) jest aminą biogenną, w której zasadowa grupa aminowa oddzielona jest od aromatycznego rdzenia alifatycznym, dwuwęglowym łańcuchem. 5-HT pełni rolę zarówno neuroprzekaźnika w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN),

jak i hormonu tkankowego w przewodzie pokarmowym, układzie krwionośnym, komórkach tłuszczowych (adipocytach) oraz osteoklastach (komórkach kościogubnych) [1,2].

W mózgu 5-HT reguluje wiele aspektów fizjologiczno-psychologicznych, tj.: zachowanie, nastrój, uczenie się, czy apetyt. Zaburzenia syn-

tezy i wydzielania wspomnianego mediatora w OUN powodują zaburzenia nastroju, migrenę, bezsenność, agresję, zwiększoną wrażliwość na ból itp.

Jako hormon tkankowy 5-HT zapewnia odpowiednią motorykę żołądka i jelit, napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych, a także prawidłową funkcję płytek krwi. Dysfunkcje wytwarzania i uwalniania obwodowej 5-HT mają wpływ na patofizjologię, m.in. zespołu jelita drażliwego, nadciśnienia płucnego i układowego oraz zwiększonego ubytku kostnego [3,4].

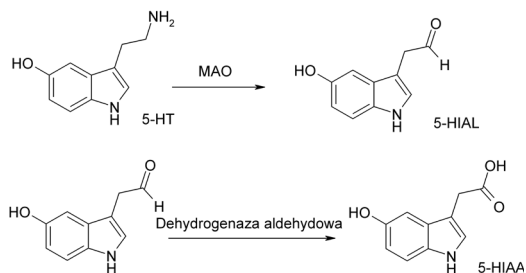
Według badań 5-HT to czynnik, który jest wymagany do prawidłowego różnicowania adipocytów [5]. Badania prowadzone nad 5-HT ciągle poszerzają wiedzę o znaczeniu omawianej aminy biogennej w organizmie człowieka, m.in. w układzie sercowo-naczyniowym, oddechowym, moczowo-płciowym, a także OUN [6,7].

» Metabolizm serotoniny

5-HT nie przenika przez barierę krew-mózg, dlatego w organizmie ludzkim istnieją dwie, niezależne od siebie pule omawianej aminy biogennej [4,8,9]; 5-HT syntetyzowana w znajdującym się w pniu mózgu jądrze szwu (łac. *nuclei raphes*) służy jako neuroprzekaźnik i stanowi jedynie ok. 5-10% całkowitej ilości 5-HT występującej w organizmie. Pozostałe 90-95% powstaje na obwodzie, głównie w przewodzie pokarmowym, w dwunastnicy, płytkach krwi oraz komórkach enterochromafinowych, i reguluje funkcję wielu procesów fizjologicznych [3,9]. Synteza 5-HT odbywa się dzięki specyficznemu enzymowi, zwanemu hydroksylazą tryptofanu (ang. *tryptophan hydroxylase*, TPH); izoenzym 1. wspomnianego enzymu występuje w tkankach obwodowych TPH1, natomiast izoenzym 2. (TPH2) – w mózgu [10].

Synteza 5-HT w mózgu rozpoczyna się od tryptofanu [11]. Tryptofan przechodzi przez barierę krew-mózg i jest hydroksylowany przez TPH 2 do 5-hydroksy-L-tryptofanu (ang. *5-hydroxy-L-tryptophan*, 5-HTP). 5-HTP jest de-

karboksylowany przez kolejny enzym – dekarboksylazę aromatyczno-L-aminokwasową (ang. *aromatic L-aminoacid decarboxylase* AADC) do 5-HT, która jest przechowywana w pęcherzykach neuronów presynaptycznych, aż do czasu jej uwolnienia do przestrzeni synaptycznej, gdzie następnie łączy się z receptorami serotoninowymi i wyzwala sygnał w komórce nerwowej neuronu postsynaptycznego [12].



Rys. 1. Przemiana 5-HT w 5-HIAA

5-HT opuszcza szczelinę synaptyczną na skutek wychwytu zwrotnego, następnie jest transportowana ponownie do pęcherzyka lub rozkładana [13]. 5-HT jest metabolizowana przez monoaminooksydazę (ang. *monoamine oxidase*, MAO) do 5-hydroksyindoleacetaldehydu (ang. *5-hydroxyindole-3-acetaldehyde*, 5-HIAL), który jest następnie utleniany przez dehydrogenazę aldehydową do kwasu 5-hydroksyindoleoctowego (ang. *5-hydroxyindoleacetic acid*, 5-HIAA), a ten jest ostatecznie wydalany z moczem (rys. 1) [14]. Mechanizmy wychwytu zwrotnego serotoniny, degradacja przez MAO i sprzężenie zwrotne istnieją, aby kontrolować poziom 5-HT w organizmie człowieka. Za regulację poziomu 5-HT w mózgu w szczelinach synaptycznych odpowiada wysoce selektywny transporter serotoniny (ang. *serotonin transporter*, SERT), zlokalizowany na błonie presynaptycznej. Transporter SERT jest odpowiedzialny za usunięcie 5-HT ze szczeliny synaptycznej z powrotem do pęcherzyków synaptycznych, co zapobiega jej rozkładowi [3,15].

» Receptory serotoninowe

Wyróżnia się siedem klas receptorów serotoninowych oznaczanych 5-HT₁ - 5-HT₇, w ramach których występuje łącznie 14 typów receptorów przedstawionych w tab. 1 [16].

Ciała komórkowe neuronów serotoninowych znajdują się w jądrach szwu [17]. Receptory serotoninowe różnią się m.in. pod względem: funkcji pełnionych w organizmie, wrażliwości na wpływ różnych ago- i antagonistów, a także rodzaju przekaźników wtórnych, za pośrednictwem których wywierają działanie biologiczne. Uczestniczą w kontroli ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, są ważne w regulacji praktycznie wszystkich funkcji mózgu, takich jak utrzymanie homeostazy, ruch, czy przyjmowanie pokarmu [18].

Rozregulowanie układu serotonergicznego leży u podstaw patogenezy wielu zaburzeń psychicznych i neurologicznych, dlatego leki ukierunkowane na receptory serotoninowe są bardzo często stosowane w psychiatrii i neurologii [6,19].

Większość receptorów 5-HT to receptory metabotropowe, czyli działające za pośrednictwem białek regulacyjnych G i wtórnych przekaźników komórkowych; przy czym pobudzenie receptorów z grupy 5-HT₁ oraz 5-HT₅ hamuje aktywność cykazy adenylowej (ang. *adenyl cyclase*, AC) i w związku z tym obniża stężenie cyklicznego adenozylo 3',5'-monofosforanu (ang. *3',5'-cyclicadenosine monophosphate*, cAMP), natomiast receptory 5-HT₄, 5-HT₆ oraz 5-HT₇ aktywują AC i powodują wzrost stężenia cAMP. Receptory 5-HT₂ aktywują układ fosforanu inozytolu (ang. *inositol 1,4,5-trisphosphate*, IP₃) i diacyloglicerolu (ang. *diacylglycerol*, DAG). Receptory 5-HT₃ są jedynymi receptorami jonotropowymi wśród receptorów serotoninowych, związanymi z kanałami jonowymi [16].

» Leki działające na układ serotonergiczny i ich interakcje

Substancje aktywne biologicznie, które mają wpływ na wychwyt zwrotny serotoniny, jej me-

Tabela 1. Receptory serotonergiczne [3,16]

Podtyp	Mechanizm	Lokalizacja działania	Agonisty	Antagonisty
5-HT _{1A}	Hamowanie cAMP	OUN	F-15,599, 8-OH-DPAT	cyjanopindolol, BMY 7378
5-HT _{1B}	Hamowanie cAMP	OUN	5-CT, ergotamina	pindolol, AR-A000002
5-HT _{1D}	Hamowanie cAMP	OUN	5-CT, tryptany	sumatriptan, BRL-15572
5-HT _{2A}	Pobudzenie IP ₃ i DAG	OUN	BZP, bufotenin	ritanseryna, arypiprazol
5-HT _{2B}	Pobudzenie IP ₃ i DAG	OUN	MDMA, fenfluramina	rauwolscyna, asenapina
5-HT _{2C}	Pobudzenie IP ₃ i DAG	OUN	AL-38022A arypiprazol	dimebolin, olanzapina
5-HT ₃	Depolaryzacja błony komórkowej	OUN	kwipazyna, RS-56812	tropisetron, klozapina
5-HT ₄	Pobudzenie cAMP	OUN	5-MT, mozapryd	SB 203186, piboserod
5-HT _{5A}	Hamowanie cAMP	OUN	5-CT, ergotamina	metiotepina, ritanseryna
5-HT ₆	Pobudzenie cAMP	OUN	EMDT, 5-CT	klozapina, olanzapina
5-HT ₇	Pobudzenie cAMP	OUN	5-CT, 8-OH-DPAT	asenapina, klozapina

5-CT – 5-karboksamidotryptamina, BZP – benzylopiiperazyna, MDMA – 3,4-metylenodioksy-metamfetamina, 5-MT – 5-metoksytryptamina, EMDT – 2-etylo-5-metoksy-N,N-dimetylo-tryptamina.

tabolizm, syntezę, uwalnianie, czy aktywność receptora serotoninowego to przede wszystkim substancje lecznicze z grupy:

- selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI);
- inhibitory wychwytu serotoniny blokujące receptor serotoninowy 5-HT₂ (ang. *serotonin antagonist and reuptake inhibitors*, SARI);
- noradrenergiczne leki przeciwdepresyjne o działaniu serotonergicznym (ang. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*, NaSSA);
- inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI);
- trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD, ang. *tricyclic antidepressants*, TCA);
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO, ang. *monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) [20,21].

Grupy substancji leczniczych działających na układ serotonergiczny zostały przedstawione w tab. 2.

Od końca lat 80. obserwuje się wzrost sprzedaży leków przeciwdepresyjnych, głównie SSRI. Wspomniana grupa leków należy – według danych National Poison Data Center – do substancji najczęściej wywołujących opisany w kolejnym rozdziale zespół serotoninowy (ZS, ang. *serotonine syndrome*, SS), będący zagrożającym życiu pacjenta powikłaniem związanym z przy-

owaniem leków o działaniu serotonergicznym [22].

W leczeniu depresji i zespołów lękowych stosuje się również antagonistów 5-HT₂.

Antagoniści 5-HT₃ wykorzystywane są z kolei jako leki przeciwwymiotne, natomiast agoniści 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} jako leki przeciwmigrenowe.

Agoniści 5-HT_{2A} działają halucynogennie i są stosowani jako nielegalne substancje odurzające.

Substancje z grupy IMAO, TLPD, niektóre opioidy, SNRI wykazują nie tylko działanie serotonergiczne, ale także wpływają na inne receptory [23].

» Zespół serotoninowy (ZS)

Zespół serotoninowy (ZS) jest konsekwencją nadmiernej aktywności centralnych i obwodowych receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, a także 5-HT_{2A} [24]. Najczęściej wywołany jest przez stosowanie poszczególnych leków serotonergicznym w nieodpowiednich dawkach lub ich interakcji, ale może wystąpić również jako powikłanie przy monoterapii lekiem należącym do omawianej grupy, stosowanym w dawkach terapeutycznych. ZS jest zgłaszany najczęściej u pacjentów po rozpoczęciu terapii lekiem o działaniu serotonergicznym, zmianie dawki leku już stosowanego, przy przekroczeniu dawki terapeutycznej lub przy zastosowaniu większej liczby leków działających na układ serotoninowy. W tab. 3 przedstawiono leki i interakcje najczęściej wywołujące ZS.

Tabela 2. Substancje działające na układ serotonergiczny

Grupa wg ATC	Mechanizm działania	Przykłady substancji leczniczych
N 06 AA	TLPD	klomipramina, imipramina, dezypramina, doksepina
N 06 AB	SSRI	fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, citalopram
N 06 AF	IMAO	fenelzyna, iproniazyd, iproklozyd, nialamid
N 06 AX	NaSSA	mianseryna, mirtazapina
N 06 AX	SNRI	wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran
N 06 AX	SARI	trazodon, nefazodon

Tabela 3. Leki i interakcje leków wywołujące ZS [26,31,32]

Mechanizm	Leki powodujące zespół serotoninowy bez wystąpienia interakcji	Kombinacje leków powodujące zespół serotoninowy
Zwiększona produkcja serotoniny	L-tryptofan	L-tryptofan i IMAO
Zwiększone uwalnianie serotoniny z neuronów	amfetamina, NMDA	amfetamina i IMAO; NMDA i IMAO; NMDA i SSRI
5-HT _{1A} antagonizm	buspiron; LSD	paroksetyna i buspiron
Zmniejszenie wychwytu zwrotnego serotoniny	SSRI; wenlafaksyna; imipramina, klomipramina; tramadol, meperydyna, metadon; fentanyl; dekstrometorfan	środki przeciwbólowe z IMAO lub SSRI; klomipramina i IMAO; wenlafaksyna i IMAO; wenlafaksyna i bupropion
Hamowanie MAO	IMAO, selegilina, linezolid	moklobemid i SSRI lub wenlafaksyna; nieodwracalne IMAO ze wszystkimi lekami serotonergicznymi; linezolid i SSRI
Nieokreślony	sole litu	sole litu i SSRI

LSD – dietyloamid kwasu D-lizergowego, NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy.

Do głównych symptomów ZS należą: zaburzenia świadomości, pobudzenie psychoruchowe, dreszcze, ruchy mimowolne (mioklonie), podwyższenie temperatury ciała.

W zależności od stanu zaawansowania omawianej jednostki chorobowej obserwuje się od łagodnych objawów ZS do ciężkich powikłań, prowadzących nawet do śmierci pacjenta [21,25,26]. Od czasu pierwszego, opisanego w 1955 r. przypadku wystąpienia ZS, naukowcy starają się lepiej poznać mechanizm i określić ryzyko jego wystąpienia. Pomimo coraz większej wiedzy na ten temat, ZS nadal stanowi często lekceważone zagrożenie zdrowia lub życia pacjenta.

Podanie dwóch leków działających na układ serotonergiczny znacząco zwiększa zagrożenie wystąpienia ZS. Najczęściej omawianą interakcję obserwuje się przy połączeniu leków z grupy IMAO z SSRI.

Zdarza się, że występuje również przy jednoczesnym stosowaniu L-tryptofanu z IMAO,

litu z SSRI, wenlafaksyny i IMAO czy linezolidu z SSRI (tab. 3).

Znane są także leki, które powodują ZS bez interakcji z innym produktami leczniczymi, np. sole litu, buspiron, tramadol czy L-tryptofan [27,28,29]. Ze względu na przedłużony okres półtrwania niektórych ze wspomnianych leków, wystąpienie ZS może być zaskoczeniem dla lekarzy i farmaceutów; odnotowano przypadki wystąpienia ZS nawet po 5-tygodniowej przerwie pomiędzy odstawieniem fluoksetyny i rozpoczęciem terapii lekami z grupy IMAO [30].

Diagnostyka ZS i opieka farmaceutyczna

Kompleksowa diagnostyka ZS opiera się przede wszystkim na analizie dokumentacji medycznej dotyczącej stosowania leków serotonergicznym u danego pacjenta oraz oceny występujących objawów. W procesie diagnostycznym istotne jest także zebranie informacji na temat nowych dołączonych leków o takim samym lub

podobnym mechanizmie działania, stosowanych w ciągu ostatnich kilku dni/tygodni [29,32]. Testy laboratoryjne nie są wykonywane, ponieważ nie mogą potwierdzić rozpoznania ZS. Zanim stwierdzi się u pacjenta omawiany zespół, należy wcześniej wykluczyć inne przyczyny występujących dolegliwości, które mogą powodować podobne objawy; są to m.in.:

- złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN, ang. *neuroleptic malignant syndrome*, NMS);
- hipertermia złośliwa (ang. *malignant hyperthermia*, MH);
- zespół antycholinergiczny (ang. *anticholinergic syndrome*, AS);
- udar cieplny i zespół abstynencyjny (tab. 4).

Pomimo podobnych objawów ZS i ZZN, takich jak: zaburzenia świadomości, hipertermia, niektóre objawy wegetatywne, rozróżnienie obu zespołów nie jest trudne [33]. W przeciwieństwie do ZS, objawami klinicznym ZZN są przede wszystkim: sztywność mięśni, mutyzm i niestabilność układu autonomicznego, dodat-

kowo omawiane objawy pojawiają się o kilka dni później niż w przypadku ZS.

Farmaceuci mają możliwość edukowania i zwiększania świadomości pacjentów na temat potencjalnych zagrożeń wynikających ze stosowania leków działających na układ serotoniner-giczny. Wykazano, iż zaangażowanie farmaceuty w terapię pacjenta skutkowało znaczącym zmniejszeniem częstości występowania interakcji leków, co przełożyło się bezpośrednio na zmniejszenie liczby pacjentów, u których wystąpił ZS [34,35]. Zanim pacjent wykupi lekarstwo przepisane np. z powodu bólu, przeziębienia lub wymiotów, farmaceuta powinien poinformować o możliwych interakcjach z lekiem przeciwdepresyjnym, jeśli pacjent taki przyjmuje, w tym o potencjalnym ryzyku wystąpienia objawów ZS. Wiedza farmaceuty na temat interakcji lekowych, a także ich unikania, może wpłynąć korzystnie nie tylko na efektywność leczenia, ale również na zmniejszenie występowania interakcji między przyjmowanymi przez pacjenta lekami [36].

Tabela 4. Różnicowanie zespołu serotoninowego, złośliwego zespołu neuroleptycznego, hipertermii złośliwej i zespołu antycholinergicznego [28,31,33]

Choroba	Przyczyna	Początek/ustąpienie	Objawy
Zespół serotoninowy	Blokowanie wychwytu zwrotnego serotoniny	Rozpoczyna się w ciągu 24 godzin, ustępuje w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia	Hipertermia, mioklonie, hiperrefleksja, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości, drżenie
Złośliwy zespół neuroleptyczny	Blokowanie receptorów dopaminowych	Rozpoczyna się w ciągu kilku dni lub tygodni, ustępuje po ok. 9 dniach od rozpoczęcia leczenia	Nasilenie objawów pozapiramidowych, zaburzenia funkcji wegetatywnych, podwyższona temperatura ciała
Hipertermia złośliwa	Zastosowanie leków ogólnie znieczulających lub depolaryzujących leków zwiotczających	Rozpoczyna się w ciągu kilku minut lub do 24 godzin, ustępuje po 24-48 godzinach od rozpoczęcia leczenia	Hiperkapnia, kwasica, tachykardia, częstoskurcz, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi
Zespół antycholinergiczny	Blokada receptorów muskarynowych	Rozpoczyna się w ciągu 24 godzin, ustępuje w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia leczenia	Suchość skóry i błon śluzowych, tachykardia, hipertermia, omamy, splątanie, pobudzenie psychoruchowe

» Podsumowanie

5-HT, która pełni podwójną rolę w ludzkim organizmie – neuroprzekaźnika i hormonu tkankowego, jest niezbędna do jego prawidłowego funkcjonowania. Omawiana amina biogenna występuje w dwóch oddzielnych, niemieszających się pulach, z których każda pełni inne funkcje.

Wpływ 5-HT, wytwarzanej w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w tkankach obwodowych, na regulację procesów fizjologicznych od dziesięcioleci jest badany przez naukowców. Stosując leki działające na układ serotonergiczny, wykorzystuje się różnorodność receptorów serotoninowych i ich wtórnych neuroprzekaźników, dzięki którym 5-HT może wywoływać różne działania biologiczne.

Znając rodzaje receptorów, można próbować tworzyć leki, które będą działały tylko na jeden, konkretny typ receptora serotonergicznego i nie będą wywoływać skutków ubocznych, w tym ZS.

Badania wykazują, iż szczególnie zagrożeni wystąpieniem ZS są pacjenci, którzy przyjmują leki z grupy: SSRI, IMAO, TLPD.

Do tej pory nie opracowano metody, która mogłaby potwierdzić jednoznacznie rozpoznanie ZS. Zwiększona świadomość i monitorowanie pacjentów przyjmujących leki działające na układ serotonergiczny może zmniejszyć odsetek osób zapadających na tę chorobę. © ®

Piśmiennictwo:

1. Sarrouilhe D, Clarhaut J, Defamie N, Mesnil M. Serotonin and cancer: what is the link? *Current Molecular Medicine*. 2015;15(1):62-77.
2. Damijan Z, Mleczo M, Błaszczuk J, Błaszczuk-Suszyńska J. Wpływ zabiegów sanatoryjnych na poziom serotoniny, hormonu wzrostu, spoczynkową czynność serca oraz subiektywną ocenę nastroju. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna*. 2008;14(4):292-294.
3. Mohammad-Zadeh L, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2008;31(3):187-199.
4. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*. 2009;138(5):976-989.
5. Kinoshita M, Ono K, Horie T, Nagao K, Nishi H, Kuwabara Y, Takanae-Mori R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. Regulation of Adipocyte Differentiation by Activation of Serotonin in a (5-HT) Receptors 5-HT2AR and 5-HT2CR and Involvement of MicroRNA-448-Mediated Repression of KLF5. *Molecular Endocrinology*. 2010;24(10):1978-1987.
6. Boyer E. W, Traub SJ, Grayzel J. Serotonin Syndrome (serotonin toxicity). *UpToDate*. 2014;85:774-783.
7. Mazur A. Tkanka kostna jako narząd wydzielania wewnętrznego – wybrane zagadnienia. *Endokrynologia Pediatria*. 2013;12(1):57-66.
8. Karsenty G. Reproduction, metabolism and the central nervous system. *Translational Endocrinology of Bone*. Academic Press. 2012.
9. Gershon MD, Wade PR, Kirchgessner AL, Tamir H. 5-HT receptor sub-

types outside the central nervous system. Roles in the physiology of the gut. *Neuropsychopharmacology*. 1990;3(5):385-395.

10. El-Merahbi R, Löffler M, Mayer A, Sumara G. The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis. *FEBS Letters*. 2015;589(15):1728-1734.
11. Roberts KM, Fitzpatrick PF. Mechanisms of tryptophan and tyrosine hydroxylase. *International union of biochemistry and molecular biology life*. 2013;65(4):350-357.
12. Thanacoody R. Serotonin syndrome. *Medicine*. 2016;44:95-97.
13. Haduch A, Bromek E, Sadakierska-Chudy A, Wójcikowski J. The catalytic competence of cytochrome P450 in the synthesis of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain: an in vitro study. *Pharmacological Research*. 2013;67(1):53-59.
14. Glick AR. The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2015;27(2):143-150.
15. Squire L, Berg D. *Fundamental neuroscience*. Academic Press. 1998.
16. Vleugels R, Verlinden H, Broeck JV. Serotonin, serotonin receptors and their actions in insects. *Neurotransmitter*. 2015;2:314.
17. Kostowski W. Rola serotoniny w patomechanizmie chorób psychicznych oraz w działaniu leków psychotropowych. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*. 1997;13(1):8-23.
18. Darmon M, Masson J. Trafficking of GPCRs. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Academic Press. 2015.
19. Berger M, Gray JA, Roth BL. The Expanded Biology of Serotonin. *The Annual Review of Medicine*. 2009;60:355-66.
20. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *Canadian Medical Association Journal*. 2003;168(11):1439-1442.
21. Gillman PK. Triptans, Serotonin Agonists, and Serotonin Syndrome (Serotonin Toxicity): A Review. *Headache*. 2010;50(2):264-272.
22. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Rumack BH, Dart RC. Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System. *Clinical Toxicology*. 2012;50(10):911-1164.
23. Piwowarek KŁ, Kruszewski J. Zespoły nietolerancji amin biogennych. Tyramina, serotonina i inne. *Alergologia Polska*. 2017;4(4):152-157.
24. Beakley BD, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician*. 2015;18(4):395-400.
25. Martin TG. Serotonin syndrome. *Annals of Emergency Medicine*. 1996;28(5):520-526.
26. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Canadian Family Physician*. 2008;54(7):988-992.
27. Zdrojewicz Z, Pachura E, Pachura P. Czy można popijać leki sokiem grejpfrutowym? *Family Medicine & Primary Care Review*. 2014;16(1):51-56.
28. Lane R, Baldwin D. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor - Induced Serotonin Syndrome: Review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1997;17(3):208-221.
29. Schrauzer GN. Lithium: occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. *Journal of the American College of Nutrition*. 2002;21(1):14-21.
30. Martin TG. Serotonin syndrome. *Annals of Emergency Medicine*. 1996;28(5):520-526.
31. Puzyński S. Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT, SSRI). *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*. 1999;1:76-107.
32. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *The Ochsner Journal*. 2013;13(4):533-540.
33. Jaracz J, Gattner K. Zespół Serotoninowy. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*. 2006;2:111-117.
34. Khalil V, Chin KY, Tran M, Furtula D. The impact of pharmacists' input to reduce serotonin syndrome drug interactions in an Australian hospital. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*. 2016;14(3):123-129.
35. Kozian R. The serotonin syndrome. *Psychiatrie Praxis*. 2005;32(7):367-369.
36. Lee TA, Shields AE, Vogeli C, Gibson TB, Woong-Sohn M, Marder WD, Blumenthal D, Weiss KB. Mortality rate in veterans with multiple chronic conditions. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22(3):403-407.

Autor korespondujący:

dr farm. Monika Zielińska-Pisklak
mpisklak@wum.edu.pl

Nadesłano: 18.10.2018; Copyright: © Medyk Sp. z o.o.