

세로토닌 증후군의 진단과 치료

유제성, 정성필

연세대학교 의과대학 응급의학교실

Diagnosis and treatment of serotonin syndrome

Je Sung You, M.D., Ph.D., Sung Phil Chung, M.D., Ph.D.

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Received: November 11, 2024

Revised: December 4, 2024

Accepted: December 8, 2024

Corresponding author:

Sung Phil Chung

Department of Emergency
Medicine, Gangnam Severance
Hospital, Yonsei University College
of Medicine, 211 Eonju-ro,
Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3030
Fax: +82-2-2019-4820
E-mail: emstar@yuhs.ac

Serotonin syndrome is a drug-induced clinical syndrome caused by increased serotonin activity in the central nervous system. It occurs when starting a serotonergic drug, increasing its dose (including over-doses) or using a serotonergic drug in combination with other drugs. It manifests along a broad spectrum, ranging from mild side effects to life-threatening conditions. This condition should be suspected if patients have altered mental states, autonomic dysfunction, or neuromuscular symptoms such as clonus and tremor after using serotonergic drugs. Although the Hunter criteria have been widely used, new diagnostic criteria have recently been proposed to screen severe serotonin toxicity. It is necessary to differentiate it from neuroleptic malignant syndrome, which is associated with taking antipsychotic drugs that exert dopamine-antagonistic effects. If serotonin syndrome is suspected, the relevant drug should be stopped, and the patient should be treated with benzodiazepines. Severely ill patients with hyperthermia or neuromuscular symptoms require aggressive treatment. Serotonin receptor antagonists such as cyproheptadine or chlorpromazine have been tried as antidotes, but the level of evidence for their therapeutic effectiveness is very low.

Keywords: Serotonin syndrome, Poisoning, Drug overdose, Cyproheptadine

서론

세로토닌(serotonin; 5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 필수 아미노산인 트립토판에서 유도되는 신경전달물질이다. 세로토닌 증후군(serotonin syndrome)은 중추신경계의 세로토닌 활성이 증가되어 발생하는 약물 유발성 임상 증후군이다. 세로토닌 과잉에 의한 증상은 1960년대부터 보고되었으며, 세로토닌 증후군이라는 용어는 1980년대부터 사용되었다. 일반적으로 세로토닌 재흡수 억제제 등의 세로토닌성 약물을 시작하거나 증량하는 경우, 과량복용한 경우 또는 세로토닌성 약물을 다른 약물과 병용하는 경우에 발생된다. 경미한 부작용부터 생명을 위협하는 독성에 이르기까지 다양한 스펙트럼을 보인다. 경미한 사례는 종종 간과되므로, 임상에서 세로토닌 증

후군이 과소 진단되고 있다는 주장이 있다¹⁾. 한편으로는 세로토닌 작용이 없는 약물의 경우에는 진단기준에 부합하더라도 세로토닌 증후군으로 진단하면 안된다는 주장도 있다²⁾. 경미한 부작용 증상을 세로토닌 효과(effect), 과량 복용에 의한 심각한 경우를 세로토닌 독성(toxicity)으로 구분하기도 한다. 저자들은 세로토닌 증후군에 대한 고찰을 통해 임상에서 진단 및 치료에 도움이 되고자 하였다.

세로토닌 증후군과 관련된 약물 및 역학

세로토닌 증후군이 발생할 수 있다고 보고된 약물들의 목록은 Table 1과 같다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 같은 항우울제가 대표적이지만, 매우 많은

Table 1. Drugs associated with serotonin syndrome

Class	Medications
Psychiatric	
SSRIs and SNRIs	Citalopram, fluoxetine, sertraline, venlafaxine, vilazodone
MAOIs	Phenelzine, rasagiline, selegiline
TCA	Clomipramine, imipramine
Others	Bupropion, trazodone, buspirone, lithium
Antiepileptics	Lamotrigine, carbamazepine, valproate
Antiemetics	Ondansetron, granisetron, metoclopramide
Anti-migraine	Triptans, ergotamine, methylergonovine
Opioids	Fentanyl, meperidine, methadone, dextromethorphan, tramadol
Illicit drugs	Methamphetamine, amphetamine, ecstasy, psilocybin, LSD
Miscellaneous	Linezolid, cyclobenzaprine, methylene blue, St. John's Wort, fluconazole, chlorpheniramine

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, MAOI: monoamine oxidase inhibitor, TCA: tricyclic antidepressant, LSD: lysergic acid diethylamide.

약물이 관련되어 있다. 가장 흔한 원인 약물 5가지는 citalopram, fluoxetine, sertraline, bupropion, tramadol이다³⁾.

항우울제 처방의 증가로 세로토닌 증후군의 발생도 증가할 것으로 생각되나, 발생률에 대한 보고는 연구의 맥락 또는 진단기준에 따라 다양하다. SSRI 등의 세로토닌성 약물을 과량복용한 환자들에게서 보고된 발생 빈도는 약 14%였다⁴⁾. 정신과 병동에 입원하여 세로토닌성 약물로 치료받고 있는 환자 가운데 12%가 세로토닌 증후군 (Hunter 진단기준)에 해당되었다는 보고도 있다⁵⁾. 따라서 세로토닌 증후군이 드물지는 않다고 판단되며, 한국에서도 최근 다양한 증례들이 보고된 바 있다(Table 2)⁶⁻¹⁶⁾.

단순한 부작용이나 경미한 증상의 경우에는 보고되지 않을 수 있으므로 세로토닌 증후군은 실제보다 적게 보고될 것으로 추정되지만, 심각한 독성을 일으킬 가능성은 높지 않다. SSRI 단일제제를 과다복용한 환자에 대한 후향적 연구를 보면 약 15%에서 세로토닌 증후군이 발생했으나, 심각한 독성이 발생한 사람은 없었다¹⁷⁾. SSRI와 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 과다복용의 경우 섭취량과 세로토닌 독성의 정도는 연관성이 낮다. 소량 중독(일일 복용량의 10배 이내) 후 세로토닌 독성이 발생한 환자는 약 12%였는데, 대량 중독의 경우(일일 복용량의 400배)에도 20% 정도만 발생하였다. 이는 유전적 요인과 같은 개별 요인이 작용하는 것을 시사한다¹⁸⁾. 약제의 조합(특히 모노아민 산화효소 저해제[monoamine oxidase inhibitor, MAOI])은 심각한 독성을 유발하는 가장 중요한 위험 요인이다¹⁷⁾.

기전

세로토닌 시스템은 말초에서 혈관 긴장도와 위장관 운동성을 조절하는 데 관여하며, 중추신경계에서는 기분, 수면, 구토 및 통증 지각에 관여한다. 세로토닌 수용체는 최소 7가지가 있는데, 주로 5-HT 1A 및 5-HT 2A 수용체가 세로토닌 증후군에 관련된 것으로 생각된다.

5-HT 1A 수용체는 신경근적 특징(과반사, 간대성경련) 및 불안 등의 경미한 증상에 기여한다¹⁹⁾. 반면, 5-HT 2A 수용체의 활성화는 고체온과 같은 심각한 치명적인 독성에 관련된다. 5-HT 1A 수용체가 세로토닌에 대한 친화도가 더 높기 때문에 낮은 농도에서는 5-HT 1A와 결합하고, 농도가 증가함에 따라 5-HT 2A 활성화가 우세해져 더 심각한 독성이 발생한다고 추정된다²⁰⁾. 동물실험에서 행동이상을 유발하려면 중추신경계의 세로토닌 농도를 정상치보다 40배 증가시켜야 하는 반면, 심각한거나 치명적인 독성은 1,000배까지 증가시켜야 한다. 세로토닌 독성은 일반적으로 세로토닌 작용제를 섭취한 직후부터 빠르게 발병하며, 약 30%의 환자는 1시간 이내에, 60%의 환자는 6시간 이내에 증상이 나타났다.

진단기준

세로토닌 증후군은 (1) 긴장(흥분), 섬망, 환각, 혼란, 과잉행동, 경조증 및 과각성 등의 정신상태의 변화, (2) 유도성 또는 자발적인 간대성경련(clonus), 과장된 반사, 근긴장 이상, 근육 경련, 경직, 떨림 및 안절부절못함 등의 신경근 흥분, (3) 발열, 발한, 실사, 홍조, 장음 증가, 동공 확장, 호흡 곤란 및 빈맥 등의 자율신경 기능장애를 특징으로 한다. 그러나 정신상태 변화와 자율신경 기능장애는 증례의 약 40% 정도에서만 나타나며, 신경근 흥분은 50% 정도에서만 나타나므로 진단이 쉽지 않다²¹⁾. 정신상태의 변화, 신경근 흥분 또는 자율신경 기능장애와 관련된 증상을 보이는 경우 세로토닌 증후군의 가능성을 생각하고 복용하는 약물에 대해 검토해 보는 것이 진단에 중요하다.

1991년 Sternbach²²⁾의 기준과 2000년 Radomski 등²³⁾의 기준이 제안되었으나 기준을 도출하는 데 포함된 환자의 수가 적고 MAOI 약물의 복용에 의한 경우가 많아서, 최근의 세로토닌 증후군의 양상을 반영하지 못한다는 문제가 제기되었다²⁴⁾. 이후 2003년 제안된 Hunter 기준을 주로 사용하는데²⁵⁾, 호주의 Hunter 지역에서 제안된 이 기준은 SSRI 단일 약물 과용 환자를 토대로 개발되었으며 민

Table 2. Recently published case reports of serotonin syndrome in Korea

Author (reference)	Year	Age (yr)	Sex	Trigger/causative drugs	Remarks
You et al. ⁶⁾	2012	65	M	Fluoxetine, duloxetine (separately)	
Choi et al. ⁷⁾	2012	73	F	Amantadine + escitalopram	ESRD
Jung et al. ⁸⁾	2013	43	M	Dextromethorphan + chlorpheniramine	Overdose
		57	F	Codeine + cough syrup	Overdose
Kang et al. ⁹⁾	2014	62	M	Tramadol	
Jeon et al. ¹⁰⁾	2014	72	M	Linezolid	
Lee et al. ¹¹⁾	2015	51	M	Fentanyl + palonosetron + meperidine	
Jang et al. ¹²⁾	2015	52	M	Ropinirole	
		63	M	Carbidopa/levodopa	
Choi et al. ¹³⁾	2016	24	F	Duloxetine	
Jeon et al. ¹⁴⁾	2017	55	M	Atomoxetine + methylphenidate, levodopa/benserazide	
Joe et al. ¹⁵⁾	2017	70	M	Meperidine	Improved by famotidine IV
Boudier-Rev��ret et al. ¹⁶⁾	2021	36	F	Amitriptyline + duloxetine	

M: male, F: female, ESRD: end-stage renal disease, IV: intravenous.

Table 3. The Hunter serotonin toxicity criteria

No.	In the presence of a serotonergic agent,
1	IF (spontaneous clonus = yes) THEN serotonin toxicity = YES
2	ELSE IF (inducible clonus = yes) AND [(agitation = yes) OR (diaphoresis = yes)] THEN serotonin toxicity = YES
3	ELSE IF (ocular clonus = yes) AND [(agitation = yes) OR (diaphoresis = yes)] THEN serotonin toxicity = YES
4	ELSE IF (tremor = yes) AND (hyperreflexia = yes) THEN serotonin toxicity = YES
5	ELSE IF (hypertonic = yes) AND (temperature > 38��C) AND [(ocular clonus = yes) OR (inducible clonus = yes)] then serotonin toxicity = YES
6	ELSE serotonin toxicity = NO

감도가 84%, 특이도가 97%라고 보고되었다(Table 3)²⁵⁾.

Hunter 진단기준은 473명의 단일 SSRI 과다복용 환자의 데이터를 이용하여 개발된 다음, 세로토닌 작용제를 섭취한 2,222명의 추가 집단(초기 데이터 포함)에서 검증되었다²⁵⁾. 세로토닌 작용제를 치료 목적으로 복용하는 경우에도 빈맥, 고열 및/또는 과반사가 있다면 진단될 수 있다.

309명의 중환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 24명(7.8%)이 Hunter 기준에 의해 세로토닌 증후군으로 진단되었는데, 빈맥과 과반사(hyperreflexia)가 가장 흔한 증상이었다. 원인 약물로 온단세트론이 가장 흔한 경우로 보고되었다²⁶⁾. 해당 환자들이 세로토닌 증후군으로 인지되지 않았기 때문에 저자들은 과소 진단의 가능성이 있다고 주장하였다. 다른 연구에서도 중환자실에서 섬망으로 진단받은 61명 중 44명(72%)에서 세로토닌 증후군과 연관된 약물이 사용되었고, 7명(16%)이 Hunter 기준을 충족하였다고 보고하면서 예상치 못한 세로토닌 증후군을 놓치고 있다고 주장하였다²⁷⁾. 그러나 환자들은 대부분이 빈맥, 고열 또는 섬망을 설명할 수 있는 대체진단을 가지고 있었고, 가장 흔한 세로토닌성 약물은 치료 용량의 오피오이드(주로 펜타닐)와 항구토제(온단세트론 및 메토클로프라미드)였다. 따라서 일부에서는 세로토닌 증후군의 스펙트럼 중에서 저위험 환자들은 감별진단으로 배제시키고, 고위험 환자들을 선별하는 데 집중할 수 있

도록 진단기준을 보다 엄격하게 개정할 필요가 있다고 제안하였다^{2,28)}. Hunter 기준에 대한 추가적인 우려는 경직(rigidity)이 일차적인 기준에 포함되어 있지 않다는 점이다²⁹⁾. 이런 논란을 반영하여 Chiew와 Isbister²⁾ 그리고 Chiew와 Buckley²⁸⁾는 보완된 진단기준을 제시하기도 하였다(Fig. 1).

감별진단

유사한 증후군으로 악성 신경이완증후군(neuroleptic malignant syndrome, NMS)이 있다. 이는 도파민 길항제(항정신병 약물 또는 항구토제) 또는 도파민 작용제의 급단과 관련되어 발열, 경직, 정신 상태 변화, 자율신경 불안정성이라는 4가지 독특한 임상적 특징을 보이는 증후군이다. NMS는 며칠에서 몇 주에 걸쳐 발병하는 반면 세로토닌 증후군은 24시간 정도로 짧은 기간에 발병한다. 세로토닌 증후군은 신경근 과반응(떨림, 과반사, 근간대결련)이 특징인 반면, NMS는 신경근 반응(경직, 완만반사)이 느리다³⁰⁾. 고열, 정신상태 변화, 근육 경직, 크레아틴 키나아제(creatine kinase) 상승, 간 트랜스 아미나제 상승, 대사성 산증은 두 가지 상태 모두의 중증 사례에서 나타날 수 있다.

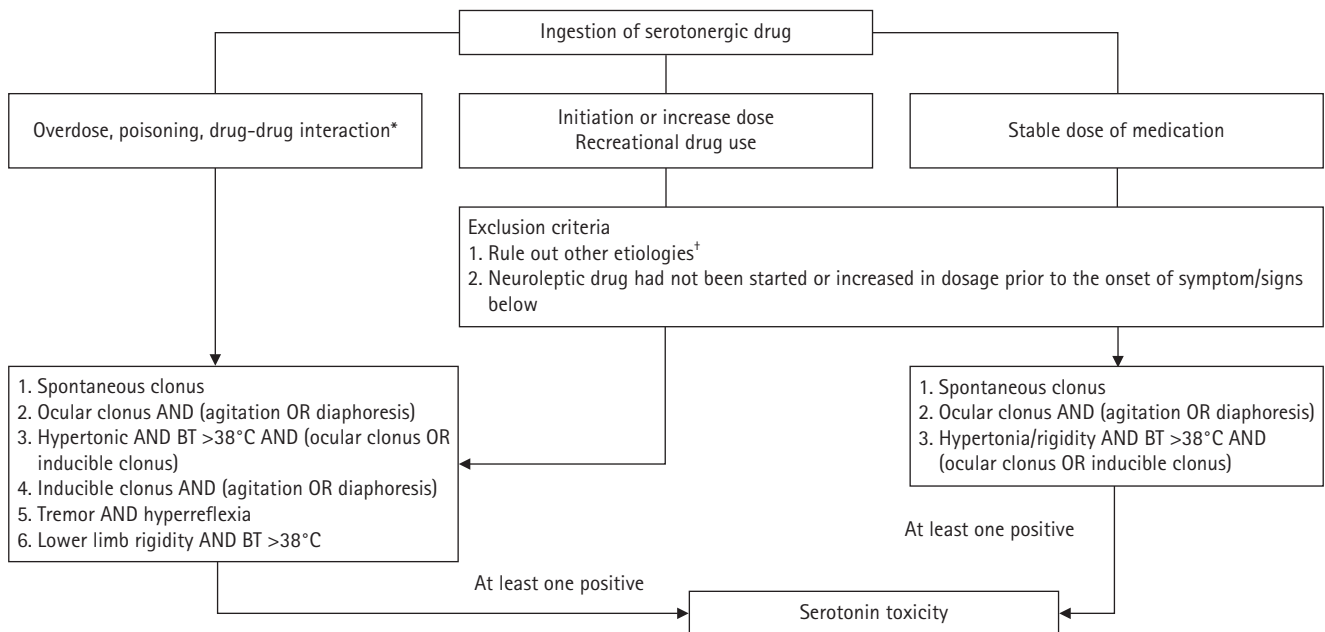


Fig. 1. New criteria to diagnose clinically significant serotonin toxicity. Reproduced from Chiew et al.^{2,28}. BT: body temperature. *Serotonergic agent that increases pre-synaptic serotonin concentrations or amplifies serotonergic effects. Not a serotonin antagonist or agonist or peripheral serotonin agents; that is, ondansetron. †Other etiologies such as infectious, metabolic, or endocrine, substance abuse or withdrawal. Concurrent assessment and management of other etiologies and serotonin toxicity may be required.

치료

세로토닌 증후군은 다양한 스펙트럼을 가진 질환이다. 경미한 증상이 있는 환자는 세로토닌 작용제를 줄이거나 중단하고 벤조디아제핀으로 증상 치료를 한다. 중증 독성이 있는 환자는 고열과 근육경직을 해결하기 위한 치료가 중요하다. 즉 필요시 소생술, 적극적이고 빠른 냉각, 근육활동 감소(예: 벤조디아제핀, 근육완제) 및 호흡을 방해하는 심한 근육 경직에 대비하여야 한다. 39°C 이상의 고열과 흥분, 의식 저하, 경직이 있거나 초기 냉각 치료에 반응하지 않는 경우에는 기관 삽관 및 인공환기가 필수적이다.

Toxicology Investigators Consortium 레지스트리에 포함된 세로토닌 증후군 1,010명에 대한 후향적 분석결과, 대부분(67%)이 벤조디아제핀으로 치료받았고, 시프로헵타딘으로 치료받은 경우는 15%에 불과했다. 40°C 이상의 고열은 3%에서, 경직은 14%에서 보고되었다³¹.

세로토닌 수용체 길항제

5-HT 2A 수용체가 중증 독성에 관련되어 있기 때문에 5-HT 2A 길항제가 치료로 시도되었다. 시프로헵타딘(cyproheptadine)은 5-HT 1A 및 5-HT 2A를 비특이적으로 억제하는 히스타민-1 수용체 길항제이다. 그러나 대부분의 근거는 증례보고 또는 후향적 연구

들이어서 치료효과에 대한 근거수준은 매우 낮다³²⁻³⁸. Nguyen 등³⁸은 288건의 세로토닌 독성 환자에 대한 후향적 분석을 시행했으며, 이 중 68건은 시프로헵타딘을 투여받았고 220건은 투여받지 않았다. 복용한 약물은 SSRI (56%), SNRI (21%), 비정형 항정신병제 (18%) 순이었다. 8건의 사망이 발생했으며(2건은 시프로헵타딘을 투여받았음), 모든 환자는 벤조디아제핀, 기관 삽관 및 진정과 같은 보조요법을 시행받았다. 결론적으로 시프로헵타딘 투여와 의학적 결과 사이에는 유의한 연관성이 없었다.

시프로헵타딘은 경구 제제만 있으므로 복용이 가능하지 않거나 비위판이 없으면 투여가 어렵다. 국내의 경우 식약처진제로 분류되는 트레스탄 캡슐, 트레스 오릭스 포르테 캡슐 등에 1.5 mg의 소량만 포함되어 있다. 세로토닌 증후군에 대한 해독제로 투여하는 경우 초기 용량은 12 mg이며, 효과가 나타날 때까지 2시간마다 2 mg을 투여할 수 있다. 그러나 16 mg 투여에도 반응이 없는 경우가 있으며³⁹, 시프로헵타딘 투여에도 불구하고 사망한 사례도 있었다⁴⁰.

중증 환자는 경구 투여에 제한이 있으므로 비경구적으로 투여할 수 있는 클로로프로마진을 5HT 2A 길항제로 사용하는 것이 권장된다. 사용되는 용량은 근육 또는 정맥 내로 12.5-100 mg이다. 마찬가지로 근거수준은 사례 보고에 한정되어 있으며^{41,42}, 중증 독성의 경우 클로로프로마진 사용에도 불구하고 사망한 사례도 보고되었다³⁹. 5-HT 2A에 대한 친화력은 시프로헵타딘과 비교하면 71% 정도라고 한다². 저혈압과 진정이 부작용으로 발생할 수 있다.

결론

세로토닌 증후군은 다양한 약물에 의해 유발될 수 있으며, 경미한 증상부터 심각한 상황까지 다양한 스펙트럼으로 나타날 수 있다. 세로토닌성 약물 사용 후 정신상태 변화, 자율신경 기능장애, 신경근 흥분 증상일 보이는 경우 의심해 보아야 한다. 그동안 Hunter 기준이 많이 사용되어 왔으나, 중증의 세로토닌 독성을 선별하기 위하여 최근 새로운 진단기준이 제안되었다. 의심되는 경우 원인으로 추정되는 약물을 중단하고 벤조디아제핀 등으로 증상 치료를 해야 한다. 고열이나 근육경직을 보이는 중증 환자는 적극적인 치료가 필요하다. 시프로헵타딘 또는 클로르프로마진 등의 세로토닌 수용체 길항제가 치료로 시도되었으나 치료효과에 대한 근거수준은 매우 낮다.

이해상충

이 연구에 영향을 미칠 수 있는 기관이나 이해당사자로부터 재정적, 인적 지원을 포함한 일체의 지원을 받은 바 없으며, 연구윤리와 관련된 제반 이해상충이 없음을 선언한다. 이 논문은 대한임상독성학회지와 다른 학회지에 동시 투고되지 않았으며 이전에 다른 학회지에 게재된 적이 없다.

ORCID

Je Sung You <https://orcid.org/0000-0002-2074-6745>
Sung Phil Chung <https://orcid.org/0000-0002-3074-011X>

REFERENCES

1. Badar A. Serotonin syndrome: An often-neglected medical emergency. *J Family Community Med* 2024;31:1-8. https://doi.org/10.4103/jfcm.jfcm_236_23
2. Chiew AL, Isbister GK. Management of serotonin syndrome (toxicity). *Br J Clin Pharmacol* 2024 Jun 26 [Epub]. <https://doi.org/10.1111/bcp.16152>
3. Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: serotonin syndrome. *Am J Emerg Med* 2022;61:90-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.08.030>
4. 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. <https://doi.org/10.1081/clt-120037428>
5. Di Salvo G, Porceddu G, Perotti C, Maina G, Rosso G. Prevalence and correlates of serotonin syndrome in real-world inpatients. *J Clin Psychopharmacol* 2024;44:25-9. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001798>
6. You S, Noh JS. A case of serotonin syndrome induced by fluoxetine and duloxetine independently in a same patient. *Korean J Psychopharmacol* [Internet] 2012 [cited 2024 Nov 5];23:74-7. Available from: <https://www.kci.go.kr/kciportal/ci/sereArticleSearch/ciSereArtiView.kci?sereArticleSearchBean.artiId=ART001653406>
7. Choi JS, Lee EK. A case of serotonin syndrome due to amantadine and escitalopram in end-stage renal disease. *Korean J Med* 2012;83:122-6. <https://doi.org/10.3904/kjm.2012.83.1.122>
8. Jung KY, Yun SH, Jung HM, Kim JH, Han SB, Kim JS, et al. Serotonin syndrome after an overdose of dextromethorphan and chlorpheniramine: two case reports. *J Korean Soc Clin Toxicol* [Internet] 2013 [cited 2024 Nov 5];11:19-22. Available from: https://jksct.or.kr/upload/pdf/OSJDBR_2013_v11n1_19.pdf
9. Kang Y, Min J, Chae YK, Lee SE, Je UJ, Lee YK. Probable tramadol-induced atypical serotonin syndrome in a patient receiving selective serotonin reuptake inhibitor and stopped at 10 days before surgery: a case report. *Anesth Pain Med* [Internet] 2014 [cited 2024 Nov 5];9:115-8. Available from: <https://anesth-pain-med.org/upload/pdf/Apm009-02-08.pdf>
10. Jeon DS, Nam YH, Kim SH, Choi WJ, Kim EB, Lee HW, et al. Serotonin syndrome associated with linezolid. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:310-3. <https://doi.org/10.4168/aard.2014.2.4.310>
11. Lee C, Kim EJ, Joe S, Ban JS, Lee JH, An JH. A case of postoperative serotonin syndrome following the administration of fentanyl, palonosetron, and meperidine: a case report. *Anesth Pain Med* 2015;10:267-70. <https://doi.org/10.17085/apm.2015.10.4.267>
12. Jang SH, Kwon YM, Chang MC. Serotonin syndrome in stroke patients. *J Rehabil Med* 2015;47:282-5. <https://doi.org/10.2340/16501977-1924>
13. Choi JS, Lee JH, Park SK, Shim BJ, Choi WK, Kim SH, et al. Serotonin syndrome following duloxetine administration in a fibromyalgia patient: case report and literature review. *J Rheum Dis* 2016;23:332-5. <https://doi.org/10.4078/jrd.2016.23.5.332>
14. Jeon DG, Kim YW, Kim NY, Park JH. Serotonin syndrome following combined administration of dopaminergic and noradrenergic agents in a patient with akinetic mutism after frontal

- intracerebral hemorrhage: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2017;40:180-2. <https://doi.org/10.1097/WNF.00000000000000220>
15. Joe S, Kim E, Park J, Lee D, Son J, Kim H. Famotidine-induced reversal of meperidine-related serotonin syndrome: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2017;70:221-3. <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.2.221>
 16. Boudier-Reveret M, Chang MC. Serotonin syndrome in a patient with chronic pain taking analgesic drugs mistaken for psychogenic nonepileptic seizure: a case report. *Yeungnam Univ J Med* 2021;38:371-3. <https://doi.org/10.12701/yujm.2021.00948>
 17. Cooper J, Duffull SB, Isbister GK. Predicting serotonin toxicity in serotonin reuptake inhibitor overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2023;61:22-8. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2151455>
 18. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci* 2019;20:2288. <https://doi.org/10.3390/ijms20092288>
 19. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res* 2019;12:1178646919873925. <https://doi.org/10.1177/1178646919873925>
 20. Haberzettl R, Bert B, Fink H, Fox MA. Animal models of the serotonin syndrome: a systematic review. *Behav Brain Res* 2013;256:328-45. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.08.045>
 21. Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:310-8.
 22. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.6.705>
 23. 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;55:218-24. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1047>
 24. Uddin MF, Alweis R, Shah SR, Lateef N, Shah Nawaz W, Ochani RK, et al. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: a review. *J Clin Diagn Res* 2017;11:OE05-07. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/29473.10696>
 25. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96:635-42. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg109>
 26. Prakash S, Rathore C, Rana K. The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care* 2021;63:92-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.12.014>
 27. van Ewijk CE, Jacobs GE, Girbes AR. Unsuspected serotonin toxicity in the ICU. *Ann Intensive Care* 2016;6:85. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0186-9>
 28. Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:143-58. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1993242>
 29. Werneke U, Truedson-Martiniussen P, Wikstrom H, Ott M. Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies. *J Integr Neurosci* 2020;19:719-27. <https://doi.org/10.31083/jjin.2020.04.314>
 30. Katus LE, Frucht SJ. Management of serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:39. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0423-4>
 31. Moss MJ, Hendrickson RG; Toxicology Investigators Consortium (ToxIC). Serotonin toxicity: associated agents and clinical characteristics. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:628-33. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001121>
 32. Baigel GD. Cyproheptadine and the treatment of an unconscious patient with the serotonin syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:586-8. <https://doi.org/10.1017/s0265021503270927>
 33. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998;16:615-9. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(98\)00057-2](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(98)00057-2)
 34. Horowitz BZ, Mullins ME. Cyproheptadine for serotonin syndrome in an accidental pediatric sertraline ingestion. *Pediatr Emerg Care* 1999;15:325-7. <https://doi.org/10.1097/00006565-199910000-00006>
 35. Krolecki P. Venlafaxine induced serotonin syndrome occurring after abstinence from phenelzine for more than two weeks. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:211-2. <https://doi.org/10.3109/15563659709001196>
 36. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med* 1994;331:1021-2. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410133311514>
 37. Frye JR, Poggemiller AM, McGonagill PW, Pape KO, Galet C, Liu YM. Use of cyproheptadine for the treatment of serotonin syndrome: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:95-9. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001159>

38. Nguyen H, Pan A, Smollin C, Cantrell LF, Kearney T. An 11-year retrospective review of cyproheptadine use in serotonin syndrome cases reported to the California Poison Control System. *J Clin Pharm Ther* 2019;44:327-34. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12796>
39. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999;13:100-9. <https://doi.org/10.1177/026988119901300111>
40. Prakash S, Rathore C, Rana K, Prakash A. Fatal serotonin syndrome: a systematic review of 56 cases in the literature. *Clin Toxicol (Phila)* 2021;59:89-100. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1839662>
41. Gillman PK. Successful treatment of serotonin syndrome with chlorpromazine. *Med J Aust* 1996;165:345-6. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1996.tb124999.x>
42. Graham PM. Successful treatment of the toxic serotonin syndrome with chlorpromazine. *Med J Aust* 1997;166:166-7. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1997.tb140058.x>