

**OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT**

Wpłynęło: 14.01.2009 • Poprawiono: 01.03.2009 • Zaakceptowano: 01.03.2009

© Akademia Medycyny

**Zespół serotoninowy w przebiegu leczenia trazodonem - opis przypadku*****Serotonin syndrome associated with the use of trazodone - case report*****Stefan Krzymiński, Urszula Kawalec-Hurny, Małgorzata Czeka, Ewelina Piotrowska**

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Ciburzu

**Streszczenie**

Trazodon działa antagonistycznie wobec receptorów 5-HT<sub>2</sub> i jest inhibitorem wchłaniania zwrotnego serotoniny. Zespół serotoninowy jest rzadkim powikłaniem stosowania leków serotoninergicznych. W pracy przedstawiono przypadek 86-letniego mężczyzny, hospitalizowanego z powodu zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia i leczonego trazodonem. W trakcie leczenia wystąpiły objawy zespołu serotoninowego - pobudzenie, wzrost napięcia mięśniowego, mioklonie, półśpiączka, biegunka i gorączka. Po odstawieniu trazodonu objawy te ustąpiły w ciągu trzech dni. Poważnym powikłaniem była niewydolność krążeniowo-oddechowa wymagająca krótkotrwałego leczenia w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 37-41.*

*Słowa kluczowe: trazodon, zespół serotoninowy*

**Summary**

Trazodone down-regulates 5-HT<sub>2</sub> receptors and inhibits serotonin reuptake. Serotonin syndrome is a rarely observed side-effect of serotonergic agents use. This report discusses a case a 86-year-old man who was admitted for dementia with behavioral symptoms and treated with trazodone. Subsequently he developed agitation, muscular hypertonicity, myoclonus, sopor, diarrhoea and fever, and diagnosis of serotonin syndrome was made. These symptoms subsided during three days upon trazodone discontinuation. The serious complication was cardiopulmonary failure required short-term therapy at the Emergency Department. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 37-41.*

*Keywords: trazodone, serotonin syndrome*

**Wstęp**

Zespół serotoninowy (ZS) uchodzi za rzadkie, potencjalnie zagrażające życiu powikłanie związane ze stosowaniem leków o działaniu serotoninergicznym. Objawy ZS, będące skutkiem nadaktywności serotoninergicznej w ośrodkowym układzie nerwowym [1-8], tworzą trzy grupy [3-5,7,9,10], mianowicie:

- Zmiany stanu psychicznego: zaburzenia świadomości (ilościowe i jakościowe), hipomania, pobudzenie;
- Zaburzenia wegetatywne: wzmożona potliwość, gorączka, przyspieszenie częstości akcji serca, oddechu, wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, dreszcze, ślinotok, biegunka;
- Objawy neurologiczne (nerwowo-mięśniowe):

mioklonie, drżenie, sztywność mięśniowa, wzmożenie odruchów ścięgnistych, rozszerzenie źrenic, akatyzya, zaburzenia koordynacji ruchów, napady padaczkowe (ok. 5% chorych). Wymienione objawy, pojedynczo lub jako grupa, wchodzą w skład kryteriów diagnostycznych ZS przedstawionych w 1991 r. przez Sternbacha [4,6,8]. Największą wartość diagnostyczną mają objawy neurologiczne [4]. Łagodne przypadki ZS mogą manifestować się jedynie drżeniem i biegunką. W ciężkich, zagrażających życiu postaciach ZS, pojawiają się zaburzenia świadomości, znaczna sztywność mięśniowa i hipertermia mogąca przekraczać 41 °C [4,6,11].

Boyer i Shannon [4] wymieniają 13 grup leków skojarzonych z ZS i 39 połączeń leków, których interakcja wywołała ciężką jego postać. Najczęściej zespół ten wiąże się z lekami przeciwdepresyjnymi: selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), agonistami serotoniny, do których należą lit i trazodon oraz trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD). Doniesienia kazuistyczne informują o ZS wywołanym przez wiele innych leków, np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, opioidy, antybiotyki (linezolid) i preparaty dziurawca [3,4,6,8,10-13,15,16].

Ocenia się, że ZS występuje u 14-16% osób, które przedawkowały SSRI. W 2002 roku Amerykańskie Towarzystwo Kontroli Zatrucí odnotowało 26733 przypadki, w których stosowano SSRI. U 7349 (27,7%) osób wystąpiły objawy intoksykacji, ze skutkiem śmiertelnym w 93 (1,3%) przypadkach [4].

W oparciu o aktualne kryteria diagnostyczne, rozpoznanie ZS nie powinno być trudne. Problemy diagnostyczne mogą pojawiać się u chorych somatycznie, zwłaszcza w starszym wieku. Objawy ZS mogą być u nich potraktowane jako zaostrzenie choroby podstawowej [4,17].

Poniżej przedstawiamy przypadek ilustrujący niektóre problemy, jakie mogą wystąpić w przebiegu zespołu serotoninowego.

## Opis przypadku

Chory, lat 86, z ustalonym rozpoznaniem otępienia w chorobie Alzheimera, chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym, utrwalonym migotaniem przedsionków, chorobą wrzodową dwunastnicy i wolem guzkowym lewego płata tarczycy, przyjęty

został do oddziału psychogeriatrycznego z powodu uporczywych zaburzeń zachowania, a przede wszystkim bezsenności z nocnym wędrowaniem i epizodami pobudzenia z agresją słowną i fizyczną. Ocena stanu psychicznego pacjenta potwierdziła obecność głębokich zaburzeń poznawczych, odpowiadających etapowi 6. skali GDS Reisberga i wsp. [18]. Badanie neurologiczne nie wykazało odchyień, poza obecnością odruchów prymitywnych. W badaniach laboratoryjnych nie było zmian (leukocyty 7,3 K/uL; glikemia 105,6 mg%; mocznik 37,1 mg%; kreatynina 1,0 mg%; Na 134 mEq/l, K 3,9 mEq/l). Tomografia komputerowa głowy wykazała zaniki korowo-podkorowe mózgu. Nieprawidłowy zapis elektroencefalograficzny charakteryzował się zwolnieniem czynności podstawowej.

Ze względu na agresywne zachowania pacjenta, wymagające stosowania przymusu bezpośredniego, wdrożono leczenie farmakologiczne. Rozpoczęto je od podawania hydroksyzyny osiągając, w ciągu trzech dni, dawkę 200 mg/dobę. Równocześnie stosowano niezbędne leki internistyczne - Mapryl, Bisocard, Aclotin. Ponieważ stan pacjenta nie ulegał zmianie, w czwartej dobie hospitalizacji rozpoczęto podawanie trazodonu (Trittico CR), od dawki 37,5 mg/dobę, zwiększając ją o 12,5 mg dziennie i dochodząc w ciągu 8 dni do 125 mg/dobę. Zwiększenie dawki ze 100 do 125 mg dzieliła dwudniowa przerwa. Dawkę hydroksyzyny zmniejszono do 150 mg/dobę. Efektem wdrożonej terapii było ustąpienie zaburzeń snu oraz redukcja poziomu agresji. W piątej dobie po ostatnim zwiększeniu dawki trazodonu chory ponownie stał się pobudzony. Ponadto obserwowano wzrost napięcia mięśniowego i temperatury ciała do 37,4 °C, mioklonie, oraz suchość w jamie ustnej. Ponieważ objawy te, w skojarzeniu z otrzymanywanym przez pacjenta trazodonem, sugerowały przede wszystkim zespół serotoninowy, lek ten niezwłocznie odstawiono. Zaniechano także podawania hydroksyzyny. Natomiast początkowo włączone relanium (15 mg/dobę) zastąpiono klonazepamem w dawce 3 mg/dobę. Leczenie uzupełniano dożylnym wlewem 0,9% NaCl (1000 ml/dobę). W ciągu doby pobudzenie i mioklonie ustąpiły a pojawiła się senność przechodząca w półśpiączkę oraz wystąpiła biegunka. Ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, utrzymywały się w normie i wynosiły odpowiednio 130/80 mmHg oraz 80/min. Wyniki badań dodatkowych, za wyjątkiem poziomu mocznika, były prawidłowe: leukocyty 6,3 K/uL; glikemia 78,9 mg%; Na 137 mEq/l, K 3,7 mEq/l; bilirubina 0,4 mg%; krea-

tyнина 1,3 mg%, mocznik 63 mg%. W trzeciej dobie od momentu ujawnienia się ZS ustąpiła sztywność mięśniowa, senność i biegunka. Obserwowano jednorazowy epizod wzrostu temperatury ciała do 38,5 °C. Pacjent był spokojny, poza nielicznymi epizodami agresji słownej. Utrzymywano podawanie leków internistycznych i klonazepamu.

W szóstej dobie od ujawnienia się ZS nastąpiło znaczne pogorszenie stanu ogólnego pacjenta. Obserwowano zaburzenia oddychania, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi do 70/50 mmHg oraz wzrost częstości akcji serca do około 110/min. Stwierdzone zmiany osłuchowe w płucach, sugerujące stan zapalny oraz objawy niewydolności oddechowej spowodowały przekazanie chorego do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR), skąd wrócił po kilkunastu godzinach w wyrównanym stanie ogólnym. Ponieważ chory nie przejawiał już zaburzeń zachowania, celowa natomiast była dalsza diagnostyka i ewentualne leczenie, został przeniesiony do oddziału internistycznego.

## Omówienie

W przedstawionym przypadku rozpoznanie zespołu serotoninowego było uzasadnione. Pacjent otrzymywał lek serotonergiczny i wystąpiły u niego objawy charakterystyczne dla ZS [6]. Spełnione były kryteria diagnostyczne Sternbacha, ich zmodyfikowanej przez Radomskiego wersji (2000 r.) [6,8] oraz algorytmu rozpoznawania ZS Boyera i Shannona [4]. Zanotowano 6 objawów, na wymagane trzy, z dziesięciu wyodrębnionych przez Sternbacha. Według kryteriów Radomskiego obserwowane przez nas zaburzenia świadomości, gorączka i sztywność mięśniowa zaliczają się do objawów głównych, a pobudzenie i biegunka - do objawów drugorzędnych. Wymagają one obecności czterech objawów głównych lub trzech głównych i dwóch drugorzędnych, by ten zespół rozpoznać. Zgodne z algorytmem Boyera i Shannona, poza podawaniem w okresie pięciu tygodni przed pojawieniem się objawów sugerujących ZS leku serotonergicznego, było wystąpienie sztywności mięśniowej oraz wzrost temperatury ciała.

Klinicznemu przebiegowi ZS u omawianego pacjenta nie towarzyszyły charakterystyczne zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, co jest zgodne z wynikami obserwacji innych autorów [6,8].

Zespół serotoninowy w większości przypadków rozwija się w ciągu kilku godzin od wprowadzenia

leku serotonergicznego, zwiększenia jego dawki lub dodania innego leku o takim działaniu [4,6,7,9,19]. Może jednak, jak w przedstawionym przypadku, ujawnić się po upływie dni, nawet tygodni, od takiego zdarzenia [3,10,13,15,17,20,21]. Zwykle objawy ZS ustępują w ciągu 24 godzin od odstawienia leku [6]. Odnotowano jednak utrzymywanie się jego objawów przez 7 do 14 dni [13,17]. W opisywanym przypadku ZS utrzymywał się przez 3 doby. Trazodon ma jednak aktywny metabolit [22], a forma CR wiąże się z przedłużeniem działania leku.

Wśród powikłań zagrażających życiu w przebiegu ZS wymienia się zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, rhabdmiolizę, zespół niewydolności wielonarządowej, a także niewydolność oddechową spowodowaną wzmożonym napięciem mięśniowym lub aspiracją treści pokarmowej [6,8]. W omawianym przypadku, jako przyczynę nagłego pogorszenia stanu pacjenta, z objawami niewydolności krążeniowo-oddechowej, w szóstym dniu od pojawienia się ZS, należy brać pod uwagę wywołane biegunką odwodnienie oraz efekty uboczne działania klonazepamu. Intensywnej terapii obejmującej zwiotczenie, intubację oraz sztuczną wentylację wymagają ciężkie przypadki, z temperaturą ciała przekraczającą 41 °C, bowiem hipertermia w ZS jest wtórna do wzmożonego napięcia mięśniowego [4].

Zespół serotoninowy wymaga, przede wszystkim, różnicowania ze złośliwym zespołem neuroleptycznym (ZZN), zespołem tyraminowym, złośliwą hipertermią i zespołem antycholinergicznym [4-6,9]. Trzy pierwsze stany można było wykluczyć, gdyż pacjent nie otrzymywał leków, które mogłyby je wywołać. Przyjmowanie przez pacjenta hydroksyzyny mogło nasuwać podejrzenie zespołu antycholinergicznego [23], zwłaszcza że odpowiadały mu trzy objawy - zaburzenia świadomości, podwyższenie temperatury i suchość w jamie ustnej [5]. Jednak nie stwierdzono żadnego z pozostałych, charakterystycznych dla tego zespołu objawów.

Zastosowane postępowanie lecznicze odpowiadało przyjętym dla ZS zasadom [1,4,6,8,9,19,20,24]. W umiarkowanych i ciężkich przypadkach zaleca się podawanie antagonisty serotoniny - cyproheptadyny [4]. W psychogeriatryi trazodon stosowany jest u pacjentów z bezsennością, w zaburzeniach afektywnych i zaburzeniach zachowania z niepokojem, agresją u chorych z otępieniem. Zalecana dawka u takich chorych to 25-150 mg/dobę [25,26].

Przedstawiony przypadek ZS wystąpił u jednego z 38 chorych w wieku podeszłym, głównie z zaburzeniami snu i zachowania w przebiegu otępienia w chorobie Alzheimera, których leczyliśmy trazodonem (Trittico CR) w ciągu ostatniego roku. Jeden przypadek ZS na 38 leczonych (2,6%) można uznać za znakomity wynik w porównaniu z cytowanymi wcześniej wskaźnikami, dotyczącymi stosowania SSRI. Dawka trazodonu, jaką otrzymywał pacjent mieściła się w zalecanych dla tej grupy chorych granicach. Była jednak znacznie wyższa w porównaniu z dawką nie przekraczającą 100 mg/dobę zastosowaną u pozostałych 37 chorych, co mogło nie pozostawać bez wpływu na przebieg choroby.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w omawianym przypadku występujące w pierwszej kolejności pobudzenie, zinterpretowane jako nawrót zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia, mogło prowadzić do zwiększenia dawki trazodonu i w konsekwencji pogorszenia przebiegu ZS. Ilustruje on także negatywne skutki łączenia kilku leków (trazodonu i hydroksyzyny) w tym samym celu terapeutycznym. W razie wystą-

pienia objawów niepożądanych różnicowanie może być trudne, a właściwe leczenie opóźnione. Dlatego, pomimo wykluczenia zespołu antycholinergicznego zdecydowano odstawić hydroksyzynę. Niezależnie więc od stopnia ryzyka dla życia pacjenta, jakie niesie z sobą zespół serotoninowy, należy on do stanów leżących w obszarze zainteresowania psychiatrii (psychogeriatrji), medycyny ratunkowej i intensywnej terapii. Zwłaszcza, że wiek podeszły i częste u ludzi starszych choroby układu krążenia stanowią czynniki ryzyka ZS [6].

W pewnym stopniu, jak sądzimy, ilustruje to przedstawiony przypadek.

Adres do korespondencji:

Stefan Krzysiński

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych SPZOZ w Ciborzu,

66-213 Skąpe

Tel.: (+48 68) 34-19-450,-525; Fax: (0-68) 34-19-494;

E-mail: szpital@ciborz.eu

## Piśmiennictwo

1. Ailawadhi S, Sung K-W, Carlson LA. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 199-202.
2. Altman EM, Manos GH. Serotonin syndrome associated with citalopram and meperidine. *Psychosomatics* 2007; 48(4): 361-3.
3. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, Cagnin A. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalgia* 2007; 27: 1421-3.
4. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-20.
5. Hegeman Richard I. Acute, drug-induced, life-threatening neurological syndromes. *The Neurologist* 1998; 4(4): 196-210.
6. Jaracz J, Gattner K. Zespół Serotoninowy. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2006; 22(2): 111-7.
7. Pużyński S. Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT, SSRI). *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1999; 2: 74-116.
8. Szafrński T. Postępowanie w zespole serotoninowym. *Psychiatria Polska* 2007; XLI(6): 891-4.
9. Brvar M, Stajer D, Kozelj G, Osredkar J i wsp. Urinary serotonin level is associated with serotonin syndrome after moclobemide, sertraline, and citalopram overdose. *Clin Toxicol* 2007; 45: 458-60.
10. Kohen I, Gordon ML, Manu P. Serotonin syndrome in elderly patients treated for psychotic depression with atypical antipsychotics and antidepressants: two case reports. *CNS Spectr* 2007; 12(8): 596-8.
11. Robinson DS. Zespół serotoninowy. *Psychiatria po Dyplomie* 2007; 4(2): 61-2.
12. Bradley KW, Cameron AJD, Liang R, Rahman H. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review. *Can J Anesth* 2008; 55(1): 36-41.
13. Cheng PL, Hung SW, Lin LW, Chong CF i wsp. Amantadine-induced serotonin syndrome in a patient with renal failure. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 112.e5-6.
14. Murray KL, Miller KM, Pearson DL. Neonatal withdrawal syndrome following in utero exposure to paroxetine, clonazepam and olanzapine. *J Perinatol* 2007; 27: 517-8.
15. Steinberg M, Morin AK. Mild serotonin syndrome associated with concurrent linezolid and fluoxetine. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 59-62.
16. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M i wsp. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004; 18(2):

262-76.

17. Terao T, Hikichi T. Serotonin syndrome in a case of depression with various somatic symptoms: The difficulty in differential diagnosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 295-6.
18. Barcikowska M, Bilikiewicz A. Choroba Alzheimera w teorii i praktyce klinicznej. Wydanie I. Lublin: Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o.; 2004.
19. Turedi S, Eraydin I, Gunduz A, Kalkan A i wsp. First time, low dose citalopram use-related serotonin syndrome. *Neurotoxicology* 2007; 28: 1272-4.
20. Huska MT, Catalano G, Catalano MC. Serotonin syndrome associated with the use of escitalopram. *CNS Spectr* 2007; 12(4): 270-4.
21. Łoza B. Zespół serotoninowy - opis przypadku. *Psychiatria Polska* 1995; XXIX(4): 529-38.
22. Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.). *Psychiatria T.III. Terapia. Zagadnienia etyczne, prawne, organizacyjne i społeczne*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2003: 59-103.
23. Szechiński M, Stępień A, Grzesiak M. Genetyczne uwarunkowania farmakoterapii lekami przeciwłękowymi i nasennymi. W: Beszlej JA, Szewczuk-Bogusławska M, Grzesiak M. (red). *Farmakogenetyka w psychiatrii*. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2007: 57-63.
24. Vizcaychipi MP, Walker S, Palazzo M. Serotonin syndrome triggered by tramadol. *Br J Anaesth* 2007; 99(6): 919.
25. Makowska I, Magierski R, Kłoszewska I. Trazodon w leczeniu zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych towarzyszących otępieniu. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2004; 4: 485-94.
26. Kłoszewska I. Farmakologiczne leczenie zaburzeń zachowania, zaburzeń psychotycznych i nastroju w AD. W: Barcikowska M, Bień B, Bidzan L, Bilikiewicz A, Gabryelewicz T, Grabisz U i wsp. *Rozpoznawanie i leczenie otępienia. Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów Rozpoznawania i Leczenia Otępień (IGERO 2006)*. Lublin: Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o.; 2006: 62-9.