

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 02.04.2012 • Poprawiono/Corrected: 21.05.2012 • Zaakceptowano/Accepted: 29.05.2012

© Akademia Medycyny

Zespół serotoninowy jako powikłanie polifarmakoterapii u pacjenta z zaawansowaną chorobą nowotworową - opis przypadku

Serotonin syndrome as a complication of polypharmacy in a patient with advanced cancer - a case report



Jarosław Woron^{1,2}, Iwona Filipczak-Bryniarska²,
Katarzyna Krzanowska², Katarzyna Strzępek²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

² Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie

Zespół serotoninowy jest ciężkim, potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem, które występuje w następstwie jednoczesnego podawania leków, które nasilają przekaźnictwo serotoninergiczne w strukturach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W pracy opisano przypadek 66-letniego pacjenta z rozsiałym rakiem trzustki, u którego wystąpił zespół serotoninowy w następstwie skojarzenia czterech leków zwiększających stężenie serotoniny w OUN. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 176-181.*

Słowa kluczowe: ból, farmakoterapia, zespół serotoninowy

Abstract

Serotonin syndrome is a severe, potentially dangerous complication that occurs in the following co-administration of medication that increases serotonin transmission in CNS structures. This paper describes a case of 66 year old patient with metastatic pancreatic cancer who is experiencing the syndrome following combination four drugs that increase serotonin levels in the CNS. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 176-181.*

Keywords: pain, pharmacotherapy, serotonin syndrome

Wstęp

Praca przedstawia przypadek pacjenta, u którego niewłaściwie stosowane leki w politerapii stają się przyczyną wystąpienia ciężkiego, potencjalnie śmiertelnego powikłania, jakim jest zespół serotoninowy.

Opis przypadku

66-letni pacjent płci męskiej został przeniesiony z Pododdziału Dziennego Chemioterapii do Kliniki Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej w Krakowie w związku z dolegliwościami bólowymi w przebiegu raka trzustki - zlokalizowanymi w jamie brzusznej

- oraz gorączką, nadpotliwością i dreszczami, które wystąpiły w dniu poprzednim. Natężenie bólu w skali NRS wynosiło 6. Od 3 miesięcy pacjent był leczony chemioterapią, w skład której wchodziła gemcytabina oraz erlotinib (Tarceva), jednak z uwagi na progresję choroby i pojawienie się przerzutów w wątrobie został zdyskwalifikowany od dalszej chemioterapii. Oprócz choroby nowotworowej u pacjenta rozpoznano depresję, w związku z którą zlecono przyjmowanie citalopramu, leku z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Do chwili przyjęcia do Kliniki Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej pacjent przyjmował: tramadol w dawce dobowej 400 mg doustnie, ketoprofen 200 mg na dobę doustnie, ondansetron 24 mg na dobę doustnie, metoklopramid 30 mg na dobę doustnie, citalopram 20 mg na dobę doustnie, enoksaparynę 40 mg na dobę podskórnie, esomeprazol 20 mg na dobę doustnie oraz octan megestrolu w dawce 400 mg na dobę doustnie.

W momencie przyjęcia pacjent zgłaszał silne dolegliwości bólowe (NRS = 9) w jamie brzusznej z promieniowaniem do pleców, zlewne poty, nudności z okresowo występującymi wymiotami treścią pokarmową i biegunkę, a także bóle mięśniowe. W badaniu EKG stwierdzono tachykardię sinusalis ASM 120/minutę, ciśnienie tętnicze 170/110 mmHg. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego. Chory był nieznacznie pobudzony. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące odchylenia od normy: leukocytoza 17,86 10³/ul oraz CPK 860 U/l.

Na podstawie obrazu klinicznego u pacjenta rozpoznano zespół serotoninowy. Odstawiono tramadol, ketoprofen, metoklopramid, ondansetron, citalopram oraz octan megestrolu. W związku z dolegliwościami bólowymi u pacjenta zastosowano dożylną morfina, której dawkę ustalono drogą miareczkowania, uzyskując znaczące złagodzenie dolegliwości bólowych (NRS = 2). W związku z tym, że zgłaszany przez pacjenta ból miał charakter mieszany, do morfiny dodano gabapentynę doustnie, rozpoczynając od dawki 600 mg na dobę. W związku z rozpoznaniem zespołu serotoninowego podano doustnie 32 mg cyproheptadyny oraz zastosowano midazolam dożylnie. Po odstawieniu leków podejrzanych o spowodowanie zespołu serotoninowego oraz zastosowaniu leczenia farmakologicznego stan pacjenta znacząco poprawił się, wyraźnie zmniejszyła się potliwość, ustąpiły nudności, wymioty oraz biegunka, ciśnienie krwi obniżyło się do 140/90 mmHg, doszło także do zwolnienia akcji serca do 70 uderzeń na minutę. Po 2 dniach terapii wszystkie

opisywane objawy zespołu serotoninowego ustąpiły.

W wyniku terapii skojarzonej z użyciem morfiny i gabapentyny ustąpiły też dolegliwości opisywane podczas przyjęcia pacjenta.

Po ustąpieniu objawów zespołu serotoninowego, w związku ze współistniejącą depresją, zdecydowano o ponownym włączeniu leku z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, tym razem był to escitalopram w dobowej dawce 5 mg doustnie.

Omówienie

Zespół serotoninowy (ZS) jest potencjalnie niebezpiecznym dla życia objawem niepożądanym, najczęściej farmakoterapii, charakteryzujący się występowaniem triady objawów:

1. zmianą stanu psychicznego,
2. zaburzeniami wegetatywnymi,
3. objawami nerwowo-mięśniowymi.

Z występowaniem ZS spotykamy się w trakcie farmakoterapii bólu, z uwagi na fakt, że zarówno leki przeciwbólowe, koanalgetyki oraz leki zmniejszające natężenie objawów niepożądanych towarzyszących chemioterapii onkologicznej mogą w istotny klinicznie sposób nasilać przekąźnictwo serotonergiczne.

Częstość występowania ZS nie jest dokładnie znana, co więcej - z praktyki wynika, że ZS jest rzadziej rozpoznawany, niż faktycznie występuje. W farmakoterapii bólu ZS rozwija się najczęściej w 3 mechanizmach.

Pierwszy z nich to interakcje farmakodynamiczne, kiedy pacjent jednocześnie przyjmuje leki stosowane w farmakoterapii bólu, które synergicznie nasilają przekąźnictwo serotonergiczne.

Mechanizm drugi związany jest z interakcjami farmakokinetycznymi, które głównie są związane z hamującym wpływem wielu leków na aktywności izoenzymów 2D6 i 3A4 cytochromu P450, a izoenzymy te uczestniczą w metabolizmie leków nasilających przekąźnictwo serotonergiczne.

Trzeci mechanizm związany jest z umyślnym bądź nieumyślnym przedawkowaniem leków o działaniu serotonergicznym.

Warto także pamiętać, że ZS może wystąpić jako konsekwencja podwyższenia dawek leków nasilających przekąźnictwo serotonergiczne i może pozostawać w związku przyczynowo-skutkowym z tą sytuacją.

Jedną z przyczyn występowania ZS jest zwiększenie przekąźnictwa serotonergicznego w strukturach ośrodkowego układu nerwowego z następową

Tabela 1. Leki stosowane w farmakoterapii bólu zwiększające przekazywanie serotonergiczne [3]

Table 1. Medicines for pain medication that increase serotonergic transmission

| Grupa leków | Nazwy leków |
|--|---|
| selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny | fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram i escitalopram |
| inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne | wenlafaksyna, duloksetyna, klomipramina, amitryptylina |
| leki przeciwdrgawkowe stosowane jako koanalgetyki | kwasy walproinowe |
| leki przeciwbólowe | tramadol, nefopam, fentanyl, pentazocyna, petydyna |
| leki przeciwmigrenowe | pochodne ergotaminy, tryptany |
| antagoniści NMDA | dekstrometorfan |
| leki przeciwwymiotne stosowane do ograniczenia nudności i wymiotów towarzyszących terapii przeciwbólowej | metoklopramid, prometazyna, ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron |

Tabela 2. Izoenzymy biorące udział w metabolizmie leków z grupy SSRI i SNRI oraz izoenzymy hamowane przez te leki [3]

Table 2. Isoenzymes involved in the metabolism of SSRIs and SNRIs, and isoenzymes inhibited by these drugs

| lek | izoenzym biorący udział w metabolizmie leku | izoenzym hamowany przez lek |
|--------------|---|-----------------------------|
| citalopram | 3A4, 2C19 | 3A4 |
| fluoksetyna | 2D6, 3A4 | 2D6, 3A4, 2C9, 2C19 |
| fluwoksamina | 1A2 | 2D6, 2C9, 3A4, 2C19 |
| paroksetyna | 2D6, 2C9, 3A4 | 2D6, 3A4, 2C19 |
| sertralina | 2D6, 3A4 | 2D6, 3A4, 2C9 |
| wenlafaksyna | 2D6, 3A4 | |

hiperstymulacją receptorów 5-HT_{2A} oraz 5-HT_{1A}. W przebiegu ZS obserwujemy również zwiększenie aktywności noradrenergicznej.

Jak już wspomniano, w farmakoterapii bólu stosowanych jest wiele leków, które mogą nasilać przekazywanie serotonergiczne [1]. Najczęściej stosowane w farmakoterapii bólu leki, które mogą być przyczyną wystąpienia ZS zebrano w tabeli 1.

Jak już wspomniano, najczęstszą przyczyną występowania ZS są interakcje leków, jakie występują w polifarmakoterapii.

Grupami leków, ze stosowaniem których związane jest znaczne ryzyko interakcji z innymi lekami są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Zarówno SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram), jak i SNRI (w warunkach polskich jest to wenlafaksyna) są aktywnie metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450, a niektóre z nich mają również zdolność do hamowania aktywności izoenzymów

cytochromu P450 [2].

Izoenzymy cytochromu P450 biorące udział w metabolizmie SSRI i SNRI oraz izoenzymy hamowane przez wymienione leki zebrano w tabeli 2.

Z praktycznego punktu widzenia ryzyko niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych SSRI i SNRI jest związane z jednoczesnym podawaniem pacjentowi leków, które mają zdolność hamowania aktywności izoenzymów cytochromu P450, takich jak: 2D6, 3A4 oraz 1A2. Leki będące inhibitorami wymienionych izoenzymów zebrano w tabeli 3.

W klinice u pacjenta z ZS spotykamy się z objawami, które możemy zakwalifikować do 3 kategorii. Dokładną symptomatologię ZS zebrano w tabeli 4.

Warto zwrócić uwagę, że wcześniej występujące objawy ZS, takie jak: dreszcze, gorączka, nudności, wymioty czy biegunka nierzadko powodują w pierwszym okresie błędne rozpoznanie. Natomiast w każdym przypadku należy pytać o stosowaną przez pacjenta farmakoterapię i wykluczyć, że objawy u pacjenta nie są spowodowane indukowanym przez leki nasileniem

Tabela 3. Leki wykazujące zdolność do hamowania aktywności izoenzymów 2D6, 3A4 i 1A2 [3]

Table 3. The drugs demonstrate the ability to inhibit the activity of CYP2D6, 3A4 and 1A2

| INHIBITORY 2D6 | INHIBITORY 3A4 | INHIBITORY 1A2 |
|--|---|--|
| Amitryptylina Bupropion Klozapina Haloperidol Risperidon Amiodaron Cymetydyna Klomipramina Difenhydramina Lansoprazol Cymetydyna Metadon Metoklopramid Terbinafina Tiklopidyna Kwas walproinowy | Ciprofloksacyna Norfloksacyna Itrakonazol Ketokonazol Erytromycyna Klarytromycyna Delawirdyna Efawirenz Indinawir Ritonawir Haloperidol Diltiazem Metadon Cyzapryd Omeprazol Doustne hormonalne środki antykoncepcyjne Cyklosporyna Kwas walproinowy Werapamil | Ciprofloksacyna Enoksacyna Ofloksacyna Norfloksacyna Flutamid Meksyletyna Doustne hormonalne środki antykoncepcyjne Propafenon Tiklopidyna Werapamil |

Tabela 4. Symptomatologia ZS [4]

Table 4. Serotonin syndrome symptomatology

| Kategoria objawów | Szczegółowa symptomatologia |
|---------------------------|---|
| objawy wegetatywne | zlewne poty wzrost temperatury nudności i wymioty biegunka wahania ciśnienia krwi tachykardia ślinotok rozszerzenie źrenic przyspieszony oddech |
| zmiany stanu psychicznego | pobudzenie niepokój lęk zaburzenia świadomości dysforia euforia |
| objawy nerwowo-mięśniowe | dreszcze ataksja drżenia mioklonie wzmożenie odruchów ścięgniowych klonus stopy sztywność mięśniowa |

aktywności serotoninergetycznej.

Obraz kliniczny ZS może przebiegać pod postacią umiarkowaną oraz ciężką, zagrażającą życiu. Ciężkość obserwowanych objawów zależy od skali nasilenia przekaznictwa serotoninergetycznego [3]. Kliniczne objawy ZS zebrano w tabeli 5.

Konsekwencją nieleczonego lub źle leczonego ZS są: rabdomioliza, mioglobinuria, niewydolność nerek i zgon pacjenta.

Z literatury wynika, że ZS występuje częściej, niż jest rozpoznawany [4]. Związane jest to także z faktem, że wiele leków, w tym także dostępnych bez recepty, wykazuje własności serotoninergetyczne.

Nie wolno również zapominać, że z każdym pacjentem, u którego wystąpią opisywane objawy, należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący przyjmowanej farmakoterapii i różnicować prezentowane objawy ze złośliwym zespołem neuroleptycznym,

Tabela 5. Objawy ZS [4]

Table 5. Symptoms of serotonin syndrome

| ZS umiarkowany | ZS ciężki, zagrażający życiu |
|---|--|
| 1. objawy wegetatywne - gorączka 38,5-40 C°, wzrost ciśnienia tętniczego, tachykardia, zlewne poty, rozszerzone źrenice, nudności, wymioty, biegunka 2. objawy nerwowo-mięśniowe - klonus gałek ocznych, indukowany klonus, wzmożone odruchy ścięgniste 3. stan psychiczny - pobudzenie, przyspieszenie mowy, 4. w badaniach laboratoryjnych obserwujemy leukocytozę oraz wzrost CPK | 1. objawy wegetatywne - temperatura powyżej 41C°, wzrosty i spadki ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, wstrząs 2. objawy nerwowo-mięśniowe - wzmożona sztywność mięśni i napięcie mięśniowe 3. stan psychiczny - majaczenie 4. w badaniach laboratoryjnych obserwujemy znaczny wzrost CPK, aminotransferaz oraz kreatyniny, a także zasadowicę metaboliczną |

zatruciem cholinolitykami oraz hipertemią złośliwą.

ZS o łagodnie nasilonych objawach zwykle mija samoistnie w 24-48 godzin od odstawienia leków odpowiedzialnych za wystąpienie objawów.

W przypadkach bardziej nasilonych objawów, oprócz odstawienia leków wywołujących zespół, wskazane jest wdrożenie odpowiedniej terapii farmakologicznej.

W farmakoterapii ZS stosujemy:

- węgiel leczniczy w sytuacji, gdy od połknięcia leków serotonergicznym upłynął krótki czas;
- cyproheptadynę (Peritol), która jest antagonistą receptorów 5HT_{2A}, podajemy początkowo 12 mg doustnie, a następnie 2 mg co 2 godziny, jeżeli objawy nie ustępują (dawka podtrzymująca to 8 mg co 6 godzin);
- olanzapinę, która ma działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów 5HT_{2A} oraz wykazuje działanie sedatywne; w praktyce stroje się 10 mg podjęzykowo (w ciężkich przypadkach lek można podać domięśniowo);
- esmolol, krótko działający lek beta adrenolityczny, wskazany w przypadku tachykardii i podwyższonego ciśnienia krwi;
- nitroprusydek sodu, w przypadku znacznego wzrostu ciśnienia krwi.

W ZS nie należy stosować leków przeciwgorączkowych, propranololu, bromokryptyny oraz dantrolenu. W hipertermii, która wynika ze wzmożonego napięcia mięśni stosuje się benzodwiazepiny oraz fizyczne ochładzanie ciała.

Podstawą prewencji ZS jest unikanie niekorzystnych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami.

W przypadku naszego pacjenta doszło do jednoczasowego podania 4 leków, które nasilają przekaz-

nictwo serotonergiczne w strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Co więcej, leki te wchodziły pomiędzy sobą również w interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne prowadzące do zmiany ich skuteczności działania, jak i zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Tramadol, ondansetron, metoklopramid oraz citalopram wzajemnie nasilały swój efekt serotoninowy, co prowadzi do wystąpienia opisanej powyżej triady objawów [5]. Dodatkowo, metoklopramid jako jeden z najsilniejszych inhibitorów metabolizmu tramadolu, który dokonuje się przy udziale izoenzymu 2D6 cytochromu P450, z jednej strony przedłuża efekt serotonergiczny tramadolu, z drugiej blokuje metabolizm tego leku przeciwbólowego do O-demetylotramadolu, który wykazuje wielokrotnie wyższe powinowactwo do receptorów opioidowych w stosunku do leku macierzystego. Następną interakcją, na jaką należy zwrócić uwagę to podwójna interakcja pomiędzy tramadolem a ondansetronem. Z jednej strony połączenie takie zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, z drugiej strony, blokując receptor 5-HT₃, ogranicza indukowane przez tramadol potencjalizowanie działania układu antynocycyptywnego zstępującego.

Zespół serotoninowy jest ciężkim powikłaniem polekowym, który - jak wynika z naszych obserwacji - występuje częściej, niż jest to opisywane w literaturze. Najczęstszą przyczyną jego występowania jest jednoczasowe podawanie leków wzajemnie potencjalizujących swój efekt serotonergiczny lub podawanie leków, z których jeden wykazuje efekt serotonergiczny, natomiast drugi w mechanizmie interakcji farmakokinetycznej zaburza jego metabolizm.

Podstawą zapobiegania jest racjonalna polifarmakoterapia z użyciem leków, które wzajemnie nie potęgują swoich działań niepożądanych.

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron

Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2010. Aberdeen: HealthComm UK Ltd; 2010.
2. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *NEJM* 2005;352:1112-20.
3. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
4. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Wordliczek J, et al. Zespół serotoninowy jako objaw niepożądany farmakoterapii bólu. *Ból* 2011;12:47-50.
5. Peacock LE, Wright F. Serotonin syndrome secondary to tramadol and citalopram. *Age Ageing* 2011;40:528.
6. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (eds.). *Pharmacotherapy*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.