



## Zespół serotoninowy – opis przypadku z odniesieniem do przypadków z piśmiennictwa

*Serotonin syndrome – a case report with reference to cases described in the literature*

STEFAN KRZYMIŃSKI, EWELINA PIOTROWSKA, MAŁGORZATA CZEKAJ

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny dla Nerwowo i Psychicznie Chorych SPZOZ, Cibórz

### STRESZCZENIE

**Cel.** Przedstawienie przypadku pacjenta, u którego w trakcie leczenia trazodonem wystąpił zespół serotoninowy (ZS), oraz odniesienie go do opisów przypadków z piśmiennictwa.

**Przypadek.** Przedstawiono przypadek 75-letniego mężczyzny hospitalizowanego z powodu zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia. Pacjent leczony był klasycznymi neuroleptykami, a następnie zastosowano kurację trazodonem, podczas której wystąpiły objawy ZS. Przypadek ten omówiono łącznie z 18 innymi przypadkami ZS zaczerpniętymi z piśmiennictwa. Analiza tych 19 przypadków wykazała, że tylko u jednego pacjenta nie stosowano politerapii – otrzymywał jedynie citalopram. U pozostałych stosowano jednocześnie kilka leków mających bezpośrednie lub pośrednie działanie serotoninergiczne. W sześciu przypadkach (32%) jednym z tych leków był trazodon.

**Komentarz.** Wystąpieniu zespołu serotoninowego sprzyja podawanie dwóch lub więcej leków serotoninergicznych jednocześnie. Jeśli niezbędna jest terapia lekiem o takim działaniu pożądana jest monoterapia. Gdy stosowany jest trazodon należy zwracać szczególną uwagę na jego możliwe interakcje lekowe.

### SUMMARY

**Objective.** A case of serotonin syndrome (SS) development in the course treatment with trazodone was presented and compared to these described in the literature.

**Case report.** A 75-year-old male patient admitted for dementia with behavioral symptoms was initially treated with typical antipsychotics. In the course of further treatment, when trazodone was introduced, the patient developed SS. His case is discussed in the context of 18 other SS cases reported in the literature. An analysis of all the 19 cases revealed that monotherapy was used in a single case treated with citalopram only. The remaining patients received polytherapy with a combination of several drugs that have either direct or indirect serotoninergic action. In six cases (32%) trazodone was one of these drugs.

**Commentary.** Serotonin syndrome is an adverse drug reaction usually following concomitant administration of two or more serotoninergic agents. Such drugs, if necessary, should be used in monotherapy. In the treatment with trazodone caution is advised due to possible drug interactions.

---

**Słowa kluczowe:** zespół serotoninowy / politerapia / trazodon

**Key words:** serotonin syndrome / polytherapy / trazodone

---

Zespół serotoninowy (ZS) jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem, związanym ze stosowaniem leków o działaniu serotoninergicznym [1, 2, 3, 4, 5]. Do działania tego może dochodzić różnymi drogami – poprzez zwiększanie uwalniania serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.), hamowanie jej metabolizmu i wychwytu zwrotnego, działanie agonistyczne wobec receptorów serotoninowych [3, 4, 6]. Boyer i Shannon [7] wymieniają 13 grup leków związanych z ryzykiem ZS i 39 interakcji lekowych, które wywołały jego ciężką postać. Gillman [6] i Thanacoody [3, 4] wymieniają, odpowiednio, 40 leków i 5 takich grup. Najliczniej reprezentowane są leki będące inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SRI), selektywne i nieselektywne [6]. Przeważają

wśród nich leki przeciwdepresyjne będące selektywnymi inhibitorami wchłaniania zwrotnego serotoniny (SSRI) [3, 4, 6, 7]. Ocenia się, że ZS występuje u 14-16% osób, które przedawkowały SSRI [7].

Objawy ZS łączone są w trzy grupy [2, 6, 7]. Mianowicie:

- zmiany stanu psychicznego: zaburzenia świadomości, hipomania, pobudzenie;
- zaburzenia wegetatywne: chwiejność ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, przyspieszony oddech, wzmożona potliwość, dreszcze, ślinotok, biegunka, gorączka;
- objawy neurologiczne (nerwowo-mięśniowe): mioklonie, drżenie, sztywność mięśniowa, wzmożenie odruchów ścięgnistych, rozszerzenie źrenic, akatyżja, zaburzenia koordynacji ruchów, napady padaczkowe.

Objawy te wchodzą w skład kryteriów diagnostycznych ZS zaproponowanych przez Sternbacha w 1991 roku [wg 5] i ich wersji poprawionej, przedstawionej w 2000 roku przez Radomskiego i wsp. [2].

Boyer i Shannon [7] przedstawili algorytm rozpoznawania ZS. Bliskie mu są kryteria diagnostyczne HATS (*Hunter Area Toxicology Service* – Newcastle, Australia). HATS dysponuje danymi dotyczącymi ponad 2200 przypadków ZS związanych z przedawkowaniem substancji serotoniner-gicznych [wg 3, 4, 6].

Największą wartość diagnostyczną mają objawy neurologiczne [7]. Sądzi się, że w rutynowej praktyce stwierdzenie mioklonii i wygórowania odruchów ścięgniastych, u pacjenta przyjmującego lek serotoniner-giczny, powinno nasuwać podejrzenie ZS [3, 4].

Nie ma badań laboratoryjnych swoistych dla ZS. Może dojść do kwasicy metabolicznej, wzrostu poziomu transaminaz, mogą pojawić się wykładniki uszkodzenia nerek [3, 4]. Może wzrosnąć poziom fosfokinazy kreatyninowej (CPK) co utrudnia różnicowanie ZS ze złośliwym zespołem neuroleptycznym (ZZN) [8].

Obraz kliniczny nadaktywności serotoniner-gicznej może przyjmować postać od zespołu łagodnego, przejawiającego się jedynie drżeniem i biegunką, do rozwiniętego w pełni zespołu serotoninowego lub stanu toksycznego zagrażającego życiu pacjenta. W tych przypadkach może dojść do śpiączki, gorączki przekraczającej 40°C, znacznej sztywności mięśniowej, rozsianej śródnaczyniowej koagulopatii, niewydolności nerek. Wymagają one intensywnej opieki medycznej [2, 4, 7], a śmiertelność przekracza 1% [wg 7]. Łagodne przypadki ZS mogą być niedostrzegane przez leczących [7].

Wystąpienie ZS związane jest ze zwiększaniem dawki leku serotoniner-gicznego lub dodaniem leku o podobnym działaniu [2]. Podkreślane bywa, że ZS jest niepożądaną reakcją na leki, która może wystąpić przy stosowaniu co najmniej dwóch leków serotoniner-gicznych [9].

Nasze własne doświadczenie i analiza kilkunastu przypadków zawartych w piśmiennictwie, zdają się potwierdzać tę drugą tezę. Poniżej przedstawiamy przypadek ZS i omawiamy go łącznie z innymi opisami kazuistycznymi.

## OPIS PRZYPADKU ORAZ PRZYPADKI Z PIŚMIENICTWA

Pacjent, lat 75, został przyjęty do oddziału psychogeriatrycznego z powodu zaburzeń zachowania w przebiegu otępienia mieszanego w chorobie Alzheimera. Chorował także na cukrzycę typu II i nadciśnienie tętnicze. Przed hospitalizacją leczony był ambulatoryjnie z powodu uporczywej bezsenności i pobudzenia z agresją słowną i fizyczną. Podawano mu haloperidol w dawce 2 mg/die i promazyne – 100 mg/die. Otrzymywał niezbędne leki internistyczne – Glibetic i Formetic oraz Acard, Rawel i Prestarium. Leczenie to kontynuowano po przyjęciu do oddziału. Wyniki badań laboratoryjnych, w tym poziom glikemii, mieściły się w granicach normy. Tomografia komputerowa (TK) wykazała zaniki korowe i podkorowe mózgu. W ciągu pierwszego

tygodnia hospitalizacji utrzymywały się bezsenność i zaburzenia zachowania, oraz objawy parkinsonizmu polekowe-go – hipomimia, niewielka sztywność mięśni i ślinotok. Odstawiono więc oba neuroleptyki i włączono klonazepam, podawany doraźnie – 1-2 mg/die. W dwa dni po odstawieniu neuroleptyków rozpoczęto leczenie zaburzeń snu i zachowania trazodonem (Trittico CR), od 37,5 mg/die, osiągając w ciągu trzech dni dawkę 75 mg/die.

Uzyskano poprawę snu, zmniejszenie niepokoju i lepszy kontakt z pacjentem. Pozwalało to na stwierdzenie, że jego świadomość jest niezaburzona. Był zorientowany co do własnej osoby, miejsca pobytu (szpital), identyfikował osoby personelu (pielęgniarka, lekarz), bez falowania tego poziomu orientacji w ciągu dnia. Jednak w czwartej dobie od rozpoczęcia podawania trazodonu, a szóstego dnia od odstawienia neuroleptyków, znów narosło pobudzenie, napięcie mięśniowe uległo wzmożeniu, zwłaszcza w kończynach dolnych, temperatura ciała wzrosła do 38,5°C, wystąpiły obfite poty. Poziom świadomości pacjenta falował od stanu, w którym rozpoznawał osoby z otoczenia, po senność. Ciśnienie tętnicze krwi było chwiejne – od 160/85 do 90/50 mmHg, z tachykardią do 100 uderzeń na minutę.

W stanie somatycznym pacjenta, wynikach badań laboratoryjnych, w TK, nie stwierdzono odchyień uzasadniających tę zmianę. Poziom CPK wynosił 243 jedn./l (norma do 175 j/l). Uznano, że rozwija się zespół serotoninowy i zaniechano podawania trazodonu. Włączono leczenie podtrzymujące, oraz klonazepam w dawce 4 mg/die. Objawy ZS ustępowały w ciągu czterech dni po odstawieniu trazodonu.

Rozpoznanie ZS uzasadnione było w tym przypadku wystąpieniem objawów spełniających aktualne kryteria diagnostyczne. Było obecnych pięć, na wymagane co najmniej trzy, z kryteriów Sternbacha – zaburzenia świadomości (senność), pobudzenie, podwyższona temperatura ciała, wzmożona potliwość, chwiejne ciśnienie tętnicze krwi [wg 5]. Spełnione były także kryteria zmodyfikowane przez Radomskiego [2]. Były 4 objawy „większe” – zaburzenia świadomości, sztywność mięśni, gorączka, poty, oraz 2 objawy „mniejsze” – pobudzenie i chwiejność ciśnienia tętniczego krwi. Wymagane są 4 objawy „większe” lub 3 „większe” i 2 „mniejsze”.

Spełnione były warunki algorytmu Boyera i Shannona [7] – w trakcie podawania leku serotoniner-gicznego wystąpiły – sztywność mięśni, pobudzenie, poty, temperatura ciała przekroczyła 38°C.

Odpowiada to także kryteriom HATS [wg 3, 4, 6] – w trakcie podawania leku serotoniner-gicznego pojawiły się takie objawy jak w powyższym algorytmie. Nie były one uzasadnione innymi przyczynami farmakologicznymi ani somatycznymi.

Mimo spełnienia kryteriów diagnostycznych ZS, należało wziąć także pod uwagę ZZN. Objawy, jakie wystąpiły u pacjenta mogą pojawiać się i w tym zespole [10] a otrzymywał on wcześniej neuroleptyki. Przeciwnie rozpoznaniu ZZN przemawiało wystąpienie objawów w niemal tydzień po ich odstawieniu, obecność pobudzenia (w ZZN ma miejsce zahamowanie motoryczne), większa sztywność mięśniowa w kończynach dolnych (jest to cecha ZS [7]), poziom CPK nieosiągający wartości spotykanych w ZZN oraz gwałtowny rozwój objawów. Oba zespoły rozwijają

się szybko jednak w przypadkach ZS jest to, zwykle, kilka godzin od podania lub zwiększenia dawki leku przyczynowego. Objawy ZZN ujawniają się i postępują w ciągu 24–72 godzin [10]. W różnicowaniu ZS należy wziąć także pod uwagę złośliwą hipertermię, zespół antycholinergiczny, zespół tyraminowy [7, 11]. Nie było jednak przesłanek farmakologicznych do takiego różnicowania.

Opisany przypadek dołączyliśmy do 18, pochodzących z piśmiennictwa, głównie z lat 2005–9 (15 przypadków z baz danych *Medline i EMBASE*) [8, 9, 11–24]. Było to 11 kobiet i 7 mężczyzn (w tym jeden przypadek opisany przez nas wcześniej [25]). Średnia wieku wynosiła 47,7 lat u kobiet i 59,5 lat u mężczyzn.

W całej grupie, z leków uznanych za bezpośrednio związane z wystąpieniem ZS, 6 osób przyjmowało trazodon, po cztery osoby – citalopram lub fluoksetynę, po trzy – paroksetynę, sertralinę, lit, po dwie – inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), escitalopram, wenlafaksynę, kwetiapinę. Tramadol, linezolid, błękit metylenowy, amantadynę, risperidon przyjmowały pojedyncze osoby. Dziesięć osób otrzymywało jeden taki lek, pozostałe od dwóch do czterech jednocześnie. Ośmiu z 10 pacjentów przyjmujących jeden „główny” lek działający serotoninergicznie, otrzymywało także 1–2 leki dodatkowe, różnymi drogami wzmagające ten efekt. Były to – buspiron, estradiol, eletryptan, fentanyl, fenytoina, hydroksyzyna, morfina, meperydyna, dziurawiec, także alkohol. Poza wymienionymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji, dwie osoby otrzymywały klasyczne neuroleptyki.

Tylko w jednym przypadku dawki leków, które wywołały ZS, były wyższe od terapeutycznych. W celach samobójczych przyjęto jednocześnie 9000 mg moklobemidu, 7000 mg sertraliny i 560 mg citalopramu [17]. W ośmiu przypadkach wystąpienie ZS powiązano ze zwiększeniem dawki leku serotoninergicznego. W pozostałych uznano to za skutek połączenia kilku leków.

Tylko troje pacjentów nie otrzymywało innych leków. Pozostali przyjmowali, z powodu współistniejących chorób somatycznych, od jednego do kilku dodatkowych leków. Ilość ich wzrastała z wiekiem. W jednym takim przypadku, w którym pojedynczemu leкови serotoninergicznemu towarzyszyło 8 innych leków, uznano, że mogło dojść do precipitacji ZS przez nierozpoznane interakcje lekowe [20]. W sumie, w całej grupie, tylko jeden pacjent poza citalopramem nie otrzymywał innych leków [21].

W dwóch przypadkach, w przebiegu ZS, wystąpiły napady padaczkowe [16, 22]. W dwóch innych początkowo objawy ZS potraktowano jako nasilenie somatycznych objawów depresji [20], lub objawy typowe dla stanu psychicznego pacjentki [15].

U wszystkich pacjentów, po rozpoznaniu ZS, odstawiono leki uznane za przyczynowe i wdrożono ogólne postępowanie podtrzymujące. Poza tym w siedmiu przypadkach włączono benzodiazepiny, w czterech cyproheptadynę, w jednym dantrolen. Ośmiu pacjentów umieszczono w oddziałach intensywnej opieki medycznej. U dwóch z nich konieczne były zwioteczenie mięśni i intubacja [17, 18]. Były to więc wszelkie rodzaje postępowania w ZS [4, 7].

W większości przypadków objawy ZS ustąpiły w ciągu 12–48 godzin od odstawienia leków serotoninergicznych.

Dłużej utrzymywały się w przypadku z ostrą rhabdomyolizą [16], gdy zbyt wolno odstawiano leki [20] oraz w obu naszych przypadkach – opisanym wcześniej [25] i przedstawionym wyżej. W tych przypadkach dłuższe utrzymywanie się objawów ZS mogło wynikać ze stosowania preparatu trazodonu o przedłużonym działaniu (Trittico CR). Poza tym trazodon ma aktywny metabolit m-chlorofenylopiperydynę (m-cPP). Uważa się, że m-cPP może odpowiadać za objawy niepożądane, psychiczne i somatyczne, związane ze stosowaniem trazodonu [26].

## OMÓWIENIE

Kilkanaście przypadków ZS, zaczerpniętych głównie z piśmiennictwa, nie pozwala na istotniejsze uogólnienia. Być może słuszny jest pogląd, że wobec bogactwa bazy danych HATS pojedyncze doniesienia nie mają większej wartości [6]. Przegląd ten potwierdza jednak, że ZS występuje przede wszystkim wtedy, gdy jednocześnie podawane są co najmniej dwa leki działające serotoninergicznie, różnymi drogami [6, 9]. Potwierdza też, że ZS powstaje w wyniku prostej relacji „dawka-skutek” [6], a może bardziej „kumulacja dawek-skutek”. W osiemnastu przypadkach dawki leków działających serotoninergicznie mieściły się w granicach terapeutycznych. Jednak w siedemnastu ich łączny efekt mógł być równoznaczny z przedawkowaniem. Poza tym pacjenci ci otrzymywali inne leki, niemające rozpoznanego działania serotoninergicznego.

Są tysiące możliwych interakcji lekowych [27]. Większość ekspertów zaleca monoterapię. Jednak w praktyce preferowana jest polipsychofarmakoterapia [10]. Rośnie więc prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych, czasem trudnych do przewidzenia, reakcji na leki. Dość dobrze ilustrują to dwa nasze przypadki.

W pierwszym [25] przyjęliśmy, że ZS był skutkiem zwiększenia dawki trazodonu (Trittico CR). Nie wzięliśmy pod uwagę wpływu podawanej jednocześnie hydroksyzyny. Trazodon jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450-CYP2D6 i 3A4 [27]. Wymieniany bywa także CYP1A2 [26]. Hydroksyzyna hamuje aktywność CYP2D6 więc, w tym przypadku, ZS mógł być wynikiem zwiększenia dawki trazodonu przy jednoczesnym spowolnieniu jego metabolizmu przez hydroksyzynę.

W drugim przypadku, omówionym powyżej, początkowo także wiązaliśmy wystąpienie ZS z podwyższeniem dawki trazodonu. Jednak, być może, odegrało tu pewną rolę szybkie włączenie go po odstawieniu haloperidolu i promazyliny, które hamują aktywność CYP2D6 [27, 28]. Możliwe, że zanim zostały wyeliminowane z organizmu pacjenta, wywierały wpływ hamujący na metabolizm trazodonu. Trudno ocenić czy miały jakikolwiek wpływ na m-cPP, który także jest metabolizowany przez CYP2D6 [26]. Wspomnieć też trzeba, że leki przeciwpsychotyczne nie zmieniają znacząco metabolizmu leków metabolizowanych przez układ cytochromu P450 [27]. Sam trazodon nie wpływa na izoenzymy cytochromu P450 [27]. Jednak pewna interakcja farmakokinetyczna, między trazodonem i haloperidolem, może zachodzić także na poziomie P-glikoproteiny (P-gp). Układ ten reguluje

wchłanianie leków, ich biodostępność w przewodzie pokarmowym i o.u.n. Trazodon na układ ten działa aktywizująco, haloperidol hamująco [27]. Niemal wszystkie leki stosowane w psychiatrii korzystają, w jakimś stopniu, z tego układu. Trudno jednak ocenić jego wpływ na ich interakcje [27].

W obu tych przypadkach trazodon był podawany pacjentom w wieku podeszłym, przyjmującym jednocześnie kilka leków z powodu chorób somatycznych. Mogły więc mieć miejsce także inne, trudniejsze do rozpoznania, interakcje.

Trazodon uważany bywa za unikalny lek przeciwdepresyjny, blokujący postsynaptyczne receptory serotoninowe 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>, oraz słabo hamujący presynaptyczny transporter serotoniny [26]. Wskazania do jego stosowania bywają równie szerokie jak sprzeczne. Poza depresją bywa zalecany jako lek nasenny [6], w zaburzeniach zachowania u chorych z otępieniem [29], zaburzeniach świadomości niereagujących na neuroleptyki [26], przeciwbólowy w opiece paliatywnej [26]. Istotniejszy efekt przeciwdepresyjny trazodonu bywa kwestionowany [6], podobnie jak jego skuteczność w pobudzeniu u pacjentów z otępieniem [26]. Podkreślane jest ryzyko związane z interakcjami lekowymi, w jakie trazodon wchodzi [26]. Nie jest zalecane łączenie go z IMAO, SSRI, wenlafaksyną, lekami hamującymi aktywność CYP3A4 i 2D6 [13, 27, 30]. Wskazuje się też jednak, że nie wykazuje on serotonergicznego działania ubocznych, nawet przy przedawkowaniu lub połączeniu z IMAO [6]. Niezależnie od tych rozbieżności w sześciu z 19 omówionych tutaj przypadków stosowano trazodon, w połączeniu z innymi lekami. Wskazuje to na potrzebę szczególnej ostrożności przy wprowadzaniu go u pacjentów poddawanych z różnych powodów politerapii. Dotyczy to szczególnie osób w wieku podeszłym. Dwa nasze przypadki ZS, które powiązaliśmy z trazodonom, pochodziły z liczącej 46 osób grupy pacjentów w wieku podeszłym. Powodem stosowania u nich trazodonu były, przede wszystkim, zaburzenia snu i zachowania w przebiegu otępienia w chorobie Alzheimera. Stosowane dawki mieściły się w granicach zalecanych dla tej grupy chorych: 25-150 mg/die [29]. Dwa przypadki ZS u 46 leczonych (4,3%) trudno odnieść do cytowanych wcześniej danych o częstości jego występowania. Dotyczą one bowiem głównie przypadków przedawkowania leków serotonergicznego. Sądzymy jednak, że niezbędna jest szczególna ostrożność w stosowaniu tego leku u pacjentów psychogeriatrycznych.

Ośmioro pacjentów (42%) z przedstawionej grupy wymagało intensywnej opieki medycznej. Tak wysoki odsetek może wynikać z tego, iż ZS w tych przypadkach był wynikiem interakcji lekowych. Przedawkowanie pojedynczego SSRI wymaga leczenia szpitalnego w 15% przypadków [6]. Do 2004 roku opisano tylko jeden przypadek ZS z temperaturą ciała wynoszącą 40°C, po przedawkowaniu jednego SSRI [6]. Przedawkowanie moklobemidu łącznie z lekiem z grupy SSRI może zagrażać życiu w co czwartym przypadku. Nie stwierdzono takiego zagrożenia przy skojarzeniu IMAO z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, za wyjątkiem klomipraminy [6].

W trzech przypadkach wystąpienie ZS powiązano z lekami przeciwpyschotycznymi drugiej generacji – kwetiapi-

ną, risperidonem. W piśmiennictwie, wskazując na takie ryzyko, podkreśla się potrzebę różnicowania z ZZN [9, 10].

W tym prostym omówieniu kilkunastu przypadków ZS najwięcej uwagi poświęciliśmy możliwej roli trazodonu i jego interakcji, w powstawaniu tego zespołu. Wynika to z naszych, w sumie ograniczonych, doświadczeń. Istotną rzeczą stanowi to, że nie sposób zapamiętać mnóstwa możliwych interakcji lekowych. Nie zawsze zwraca się uwagę na najprostsze, związane ze znanymi, stosowanymi powszechnie od dziesięcioleci lekami. Tak było w obu naszych przypadkach.

Część interakcji może nie zasługiwać na uwagę. Skutki innych mogą być znaczące klinicznie [27], na przykład gdy prowadzą do zespołu serotoninowego. Jest to zespół, któremu można zapobiegać ograniczając ilość leków stosowanych w tym samym celu terapeutycznym. Stosując politerapię należy bacznie obserwować czy w stanie psychicznym i fizycznym pacjenta nie pojawiają się objawy mogące ten zespół sugerować.

Omawiając przedstawiony przypadek zwróciliśmy uwagę na możliwość spowolnienia metabolizmu trazodonu przez dodatkowo stosowane leki hamujące izoenzym CYP2D6 cytochromu P450, pominęliśmy natomiast dwie kwestie.

Pierwsza dotyczy możliwego wpływu na mechanizm wystąpienia ZS zmian neurobiologicznych związanych z otępieniem typu alzheimerowskiego. Już w pierwszych stadiach choroby Alzheimera dochodzi do uszkodzenia neuronów serotoninowych [31]. Dyskusja nad tym przekracza jednak ramy tego artykułu. W praktyce psychogeriatrycznej istotniejszy może być ewentualny spadek poziomu albumin w surowicy krwi i związany z tym wzrost frakcji aktywnego leku – w naszym przypadku trazodonu, z czym może się wiązać silniejsze działanie farmakologiczne. Stwierdzono jednak, że wraz z wiekiem następuje jedynie niewielkie zmniejszenie stężenia albumin w surowicy krwi i dlatego wiązanie leków z białkami wiążącymi pozostaje niezmiennione [32]. W przedstawionym przypadku nie oznaczono poziomu albumin. Ograniczyło to dyskusję nad mechanizmami, które doprowadziły do ZS. Być może poziom albumin powinien być oznaczany u wszystkich hospitalizowanych pacjentów w wieku podeszłym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Puzyński S. Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT, SSRI). *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*. 1999; 2: 74-116.
2. 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 (3): 218-24.
3. Thanacoody R. Serotonin syndrome. *Adverse Drug Reaction Bull*. 2007; 243: 931-4.
4. Thanacoody R. Serotonin syndrome. *Medicine*. 2007; 35 (10): 556-7.
5. Szafranski T. Postępowanie w zespole serotoninowym. *Psychiatria Polska*. 2007; XLI (6): 891-4.
6. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: Implications for the mechanism of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 1046-51.

7. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1112-20.
8. Jain G, Bhateja G, Grover S, Kulhara P. Serotonin syndrome: a case report from India. *German J Psychiatry.* 2007; 10: 100-2.
9. 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.
10. Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics. *Curr Drug Safety.* 2009; 4 (1): 84-93.
11. Hegeman Richard I. Acute, drug-induced, life-threatening neurological syndromes. *The Neurologist.* 1998; 4: 196-210.
12. Łoza B. Zespół serotoninowy – opis przypadku. *Psychiatria Polska.* 1995; XXIX (4): 529-38.
13. Liao CH, Schen WW, Su KP. Venlafaxine – associated serotonin syndrome and manic episode in a geriatric depressive patient. *Psychiatry Clin Neurosc.* 2006; 60: 121-2.
14. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, Baer MR. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32: 199-202.
15. Altman EM, Manos GH. Serotonin syndrome associated with citalopram and meperidine. *Psychosomatics.* 2007; 48 (4): 361-3.
16. 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.
17. Brvar M, Stajer D, Kozelj G, Osredkar J, Mozina M, Bunc M. Urinary serotonin level is associated with serotonin syndrome after moclobemide, sertraline, and citalopram overdose. *Clin Toxicol.* 2007; 45: 458-60.
18. Huska MT, Catalano G, Catalano MC. Serotonin syndrome associated with the use of escitalopram. *CNS Spectr.* 2007; 12 (4): 270-4.
19. Steinberg M, Morin AK. Mild serotonin syndrome associated with concurrent linezolid and fluoxetine. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64: 59-62.
20. 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.
21. Türedi S, Eraydin I, Gündüz A, Kalkan A, Hos Ü. First time, low dose citalopram use – related serotonin syndrome. *Neurotoxicology.* 2007; 28 (6): 1272-4.
22. Vizcaychipi MP, Walker S, Palazzo M. Serotonin syndrome triggered by tramadol. *Br J Anesth.* 2007; 99 (6): 919.
23. Bradley KWN, 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.
24. Cheng PL, Hung SW, Lin LW, Chong CF, Lau CI. Amantadine – induced serotonin syndrome in a patient with renal failure. *Am J Emerg Med.* 2008; 26: 112. e5-6.
25. Krzywiński S, Kawalec-Hurny U, Czekaj M, Piotrowska E. Zespół serotoninowy w przebiegu leczenia trazodonem – opis przypadku. *Anestezjologia i Ratownictwo.* 2009; 3 (1): 37-41.
26. Davis MP. Does trazodone have a role in palliating symptoms? *Supp Care Cancer.* 2007; 15: 221-4.
27. Kutscher EC, Alexander B. A review of drug interactions with psychiatric medicines for the pharmacy practitioner. *J Pharm Pract.* 2007; 20 (4): 327-33.
28. Beszlej JA, Szewczuk-Bogusławska M. Genetyczne uwarunkowania skuteczności i tolerancji leków przeciwpsychotycznych. W: Beszlej JA, Szewczuk-Bogusławska M, Grzesiak M. red. *Farmakogenetyka w psychiatrii.* Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2007. s. 28-38.
29. 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.
30. Woroń I, Siwek M. Interakcje wybranych leków przeciwdepresyjnych. *Medycyna Praktyczna. Psychiatria.* 2009; 6 (11): 102-5.
31. Vetulani J. Neurochemia zaburzeń poznawczych. W: Szczudlik A, Liberski PP, Barcikowska M. red. *Otępienie.* Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2004. s. 27-38.
32. Dickman RL. Racjonalna farmakoterapia u osób w starszym wieku. W: Rosenthal T, Naughton B, Williams M. red. *Geriatrics.* Lublin: Wydawnictwo Czelej Sp. zoo; 2009. s. 47-56.

*Wpłynęło: 10.05.2010. Zrecenzowano: 12.07.2010. Przyjęto: 07.09.2010.*

*Adres: dr Stefan Krzywiński, Cibórz 36/2, 66-213 Skąpe, woj. lubuskie, e-mail: szpital@ciborz.eu*