

RHABDOMYOLÝZA JAKO VZÁCNÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK ANTIDEPRESIVA SSRI: KAZUISTIKA ADOLESCENTNÍ PACIENTKY LÉČENÉ SERTRALINEM

kazuistika

Sára Wybitulová¹
Michal Hrdlička^{1,2}

¹Dětská psychiatrická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

²Psychologický ústav FF MU, Brno

Kontaktní adresa:

MUDr. Sára Wybitulová
Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK
FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: sara.wybitulova@fnmotol.cz

Podpořeno interním grantem
č. 6030 v rámci projektu
(Ministerstva zdravotnictví)
konceptního rozvoje výzkumné
organizace 00064203 (FN MOTOL).

SOUHRN

Wybitulová S, Hrdlička M. Rhabdomyolýza jako vzácný nežádoucí účinek antidepresiva SSRI: kazuistika adolescentní pacientky léčené sertralinem

Autoři v úvodu shrnují základní principy léčby antidepresivy skupiny SSRI u dětí a adolescentů včetně přehledu nežádoucích účinků. V samotné kazuistice předkládáme případ adolescentní pacientky, jež byla původně medikována sertralinem pro středně těžkou depresivní fázi a u níž se rozvinula rhabdomyolýza jako vzácný nežádoucí účinek terapie SSRI. Po kompenzaci somatického stavu se ukázalo, že podání SSRI rovněž vedlo k rozvoji hypomanické fáze, což podměnilo změnu pacientčiny diagnózy na bipolární poruchu. Závěrem srovnáváme již publikované kazuistiky pacientů, u kterých se manifestovala rhabdomyolýza podáním SSRI jak v pediatrické, tak v dospělé populaci.

Klíčová slova: nežádoucí účinek, rhabdomyolýza, sertralin, SSRI.

SUMMARY

Wybitulová S, Hrdlička M. Rhabdomyolysis as a rare side effect of SSRI antidepressant: case report of an adolescent patient treated with sertraline

In the introduction the authors summarized basic principles of treatment with SSRI antidepressants in children and adolescents including a summary of their side effects. We reported on the case of an adolescent patient, who was originally treated with sertraline for major depressive disorder and who subsequently developed sertraline-induced rhabdomyolysis as a rare side effect of SSRI therapy. After her clinical condition improved, it was also observed that the administration of sertraline led to the development of hypomania. This observation prompted us to re-diagnose her as suffering from bipolar disorder. Finally, we presented a comparison of published case reports of both pediatric and adult patients that demonstrated SSRI-induced rhabdomyolysis.

Key words: side effect, rhabdomyolysis, sertraline, SSRI.

ÚVOD

Antidepressiva skupiny SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jsou léky první volby pro léčbu deprese u dětí a adolescentů. Antidepressiva této skupiny jsou podávána především díky jejich standardní účinnosti, která byla opakovaně ověřena velkými studiemi. Navíc jsou bezpečná z důvodu rizika předávkování a mají minimální množství nežádoucích účinků. Kvůli nedostatku dat z randomizovaných kontrolních studií je pro pediatrickou populaci ovšem schváleno pouze několik SSRI.¹

Nejvíce zkušeností z léčby dětské a adolescentní deprese máme s fluoxetinem, který je schválen The Food and Drug Administration (FDA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) pro děti již od věku 8 let. Na druhém místě se nabízí terapie sertralinem, citalopramem nebo escitalopramem. Sertralin je preferován u dětí mladších 12 let a je registrován FDA a SÚKL pro léčbu obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD) dětí starších 6 let. Pro ostatní indikace se jedná o léčbu off-label. Pro léčbu OCD je v ČR rovněž registrován fluvoxamin, a to pro děti starší 8 let. S citalopramem je to obtížnější, neboť není schválen FDA pro pediatrickou populaci, escitalopram naopak FDA schválen je, a to pro léčbu adolescentní deprese od věku 14 let. Citalopram ani escitalopram není registrován SÚKL pro děti a dorost, jedná se tedy o léky bez indikace – léčbu off-label.²

Nežádoucí účinky SSRI se typicky projeví při nasazení medikace, při zvýšení dávky antidepressiva, případně pokud dojde k nasazení léku, který interferuje s metabolismem SSRI. Mezi časté a zároveň benigní nežádoucí účinky SSRI u dětí a adolescentů patří nauzea, bolest hlavy, gastrointestinální dyskomfort, nespavost, hyperhidróza nebo xerostomie. Zároveň je třeba rodiče pacientů upozornit na to, že při nasazení SSRI je možné se setkat se zvýšeným rizikem výskytu sebepoškození a suicidálního jednání.¹

Mezi vzácné, ale život ohrožující nežádoucí účinky terapií SSRI patří serotoninový syndrom a rhabdomyolýza.

Serotoninový syndrom je akutní stav v psychiatrii způsobený léky působícími zejména na serotoninové receptory 5-HT_{1A} a 5-HT₂. Může být vyvolán terapií nejen SSRI, ale také IMAO (inhibitory monoaminoxidázy), tricyklickými antidepressivy, venlafaxinem, lithiem, tramadolem, triptany nebo setrony. Za nejrizikovější se považuje kombinace SSRI s IMAO. Serotoninový syndrom se projevuje příznaky psychickými (úzkost, zmatenost, hypomanie a agitovanost), neurologickými (myoklonus, hyperreflexie, tremor, ztráta koordinace), gastrointestinálními (průjem, zvracení), kardiovaskulárními (tachykardie, hypertenze) a vegetativními příznaky (horečka, pocení). Základem léčby je okamžité vysazení všech léků stimulujících 5-HT systém. Mírná symptomatika se dá zvládnout podáním benzodiazepinů (zejména lorazepamem). Kauzální terapie spočívá v podání serotoninových antagonistů methysergidu, cyproheptadinu nebo propranololu. Základní medikamentózní terapii je vhodné kombinovat se suportivní léčbou v podobě zevního ochlazování, omezení v lůžku při agitovanosti, podání antikonvulziv při záchvatech, v krajním případě až zajištění umělé plicní ventilace při respirační insuficienci.^{3,4}

Rhabdomyolýza je stav, při němž dochází k nekróze rhabdomyocytů, což vede k uvolnění kreatinkinázy, laktátu a myoglobinu, kalia a dalších buněčných komponentů do krve. Zvláště myoglobin je nebezpečný, neboť může kvůli své velikosti způsobovat akutní tubulární nekrózu a akutní renální selhání.⁵ Klinický obraz je pestrý, může probíhat asymptomaticky pouze s elevací svalových enzymů, také se může manifestovat myalgií (nejčastěji v oblasti lýtek), akutním renálním selháním s myoglobinurií nebo dysrytmií. Terapie spočívá ve vysazení léku a dále symptomaticky ve formě hydratace, korekce minerálového rozvratu, též lze použít alkalizaci moči, ev. až hemodialýzu.⁶

Dosud bylo publikováno čtrnáct kazuistik a kazuistických sérií o rhabdomyolýze při terapii (SSRI).^{6–19}

Společné pro tyto pacienty bylo, že rozvinuli rhabdomyolýzu, pokud již měli somatickou komorbiditu, pro kterou užívali medikaci, nebo samotné rhabdomyolýze předcházela výraznější fyzická aktivita. Symptomy rhabdomyolýzy se manifestovaly v podobě myalgie, myopatie, edému svalů, svalových spasmů (dokonce až trismu), moči tmavé barvy, elevace svalových enzymů, vzácněji až pod obrazem renálního a srdečního selhání. Po ukončení administrace léku v kombinaci se symptomatickou terapií došlo k vymizení těchto příznaků a úpravě laboratorních parametrů.

Domníváme se, že podobný případ dosud v českém písemnictví nebyl publikován. Cílem naší práce je upozornit na vzácnou, ale život ohrožující komplikaci léčby antidepressivy SSRI, zde na kazuistickém příkladě sertralinu.

KAZUISTIKA

Patnáctiletá pacientka byla přijata v lednu 2021 na dětskou psychiatrickou kliniku překladem z pediatrie po suicidálním pokusu intoxikací 40 tabletami paracetamolu. Dívka původem ze Severní Ameriky žila v Praze pátým rokem s rodiči a mladší sestrou. Osobní anamnéza byla bez nápadností, zato rodinná anamnéza psychiatricky významná. Matka pacientky se léčila od adolescence pro depresivní poruchu, toho času stabilizována na dvojkombinaci antidepressiv sertralinu a bupropionu. U sestry pacientky má rodina podezření na poruchu autistického spektra, ale diagnostiku doposud nepodstoupili. Babička pacientky z matčiny strany byla rovněž léčena pro depresi a bratr matky pro poruchu aktivity a pozornosti (ADHD). Pacientka před přijetím psychiatricky léčena nebyla.

Psychické potíže pacientky začaly na podzim roku 2020. Matka na ní pozorovala, že je posmutnělá, uzavírá se do sebe, má menší chuť k jídlu a větší potřebu spánku. Pacientka sdělovala, že první vlnu pandemie COVID-19 zvládala bez obtíží, ale s druhou vlnou se její psychické problémy manifestovaly. Začala se sebepoškozovat a sama na sobě pozorovala ztrátu zájmů, zhoršenou koncentraci, pocity zoufalství a beznaděje, které pak vyústily v suicidální pokus. Při příjmu dominovala plačtivost, hypohe donie až anhedonie, hypobulie a hypoprosexie. Pacientka připouštěla suicidální ideace, k proběhlému suicidálnímu pokusu byla částečně kritická. Myšlení i vnímání bylo intaktní, osobnostním nastavením byla perfekcionista, umělecky založená. Při vstupním vyšetření jí byla diagnostikována středně těžká depresivní fáze.

Vzhledem ke klinickému obrazu byla zahájena anti-depresivní medikace. Pro věk pacientky a pozitivní zkušenost z rodinné anamnézy byla započata terapie sertralinem v úvodní dávce 25 mg pro die, který byl po třech dnech zvýšen na 50 mg.

Desátý den terapie sertralinem si začala pacientka stěžovat na bolesti lýtek, nemohla došlápnout na patu, byl patrný mírný otok a chůze po špičkách. Jedenáctý den proběhlo ortopedické a neurologické vyšetření se závěrem vadného stereotypu chůze s podílem psychogenní nástavby. Dětským neurologem bylo ještě doporučeno doplnit kreatin kinázu a myoglobin k vyloučení rhabdomyolýzy a D-dimerů vč. ultrasonografie (USG) lýtky k vyloučení hluboké žilní trombózy. Dvanáctý den byly provedeny odběry s dramatickými hodnotami – kreatin kináza neměřitelná, při ředění 713,45 ukat/l (referenční rozmezí 0,19–2,27), myoglobin 809,4 ug/l (referenční rozmezí 13,0–90,0), AST 12,02 ukat/l (referenční rozmezí 0,20–0,63) a D-dimery 543 μg/l (referenční rozmezí 0–249). Pacientka byla akutně přeložena na pediatrickou kliniku, kde již při přijetí se stav pacientky velmi pravděpodobně jevil jako akutní rhabdomyolýza suspektně poléková po sertralinu. Sertralin proto ihned vysazen.

Na pediatrii intravenózně hydratována včetně alkalicizace moči, provedeno USG břicha a lýtky, dále vyšetření neurologem, vyšetření na metabolické vady, sérologie adenovirů, enterovirů, herpetických a respiračních virů pro vyloučení parainfekční rhabdomyolýzy a magnetická rezonance míchy, nicméně vše bez prokazatelného nálezu. Pro chůzi po špičkách byla ještě zvažována diagnóza z okruhu neurosvalových onemocnění, ta se neprokázala anamnesticky ani objektivně a také vzhledem k tomu, že před přijetím byly svalové enzymy zcela v normě. I přes vstupní alarmující laboratorní hodnoty našťastí stav pacientky neprogredoval do renálního selhání. Během týdne došlo k úpravě jejích laboratorních hodnot i klinického stavu, bolest lýtek odezněla a její stav byl uzavřen jako akutní poléková rhabdomyolýza po SSRI. Pacientka byla přeložena zpět na dětskou psychiatrickou kliniku.

Při znovupřijetí na naši kliniku pacientka imponovala hypomanicky. Byla psychomotoricky urychlená, měla logoreu a sníženou potřebu spánku. Již před překladem na pediatrii se diferenciatně diagnosticky jevila suspekce na bipolární afektivní poruchu (BAP), protože velmi krátce po nasazení anti-depresivní medikace (cca po týdnu) se forie až nápadně projasnila. Pacientka byla velmi komunikativní, v projevu zahlující, udávala dyssomnii. Při exploraci těchto obtíží s rodiči pacientky tito udávali, že podobný stav již u pacientky několikrát zažili, kdy si z ničeho nic obarvila vlasy výraznou barvou, v noci nespala nebo se časně probouzela a již od brzkých ranních hodin dělala úkoly do školy, kreslila nebo tancovala. Pacientka byla tedy předdiagnostikována na BAP a byla zahájena terapie lithiem carbonicem v tabletách. Pacientka strávila na naší klinice ještě měsíc. Absolvovala kontrolní neurologické vyšetření, které kromě bilaterálního zkrácení Achillovy

šlachy a skoliózy bylo v normě, a byla propuštěna v kompenzovaném psychickém i somatickém stavu domů.

DISKUSE A ZÁVĚR

Jak již bylo zmíněno, na toto téma bylo publikováno dvanáct kazuistik a dvě kazuistické série. Rhabdomyolýzu ve většině případů rozvinuli pacienti, kterým bylo recentně nasazeno SSRI nebo došlo ke zvýšení dávky antidepresiva. Dalším častým společným znakem bylo, že rhabdomyolýze předcházelo cvičení nebo koadministrace SSRI s dalším medikamentem. Převážně se jednalo o mladé dospělé, dvě publikované kazuistiky se věnují tématu rhabdomyolýzy u dětí. Rhabdomyolýza se rozvinula v osmi případech u citalopramu, sedmi případech u pacientů léčených sertralinem, tři pacienti byli léčeni escitalopramem, dva pacienti užívali fluoxetin, jeden případ byl popsán u paroxetinu.

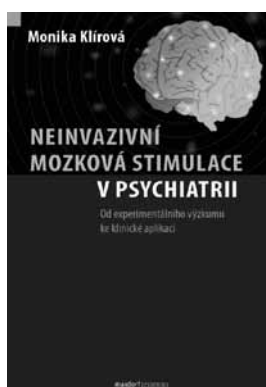
Jak je patrné, druhé nejčastější antidepresivum skupiny SSRI vyvolávající jako nežádoucí účinek rhabdomyolýzu je sertralin. Naše pacientka byla rovněž léčena sertralinem. Dále náš případ koresponduje v tom, že námi popisovaná pacientka před vypuknutím rhabdomyolýzy vykonávala fyzickou aktivitu. Vzhledem k tomu, že u ní docházelo k přesmyku do mánie a na pokoji intenzivně tancovala a skákala, domníváme se, že i toto mohlo akcelarovat příznaky rhabdomyolýzy. Teoreticky by se mohlo zvažovat, že předcházející intoxikace paracetamolem, který se metabolizuje přes cytochromový systém, mohla ovlivnit plazmatické koncentrace sertralinu a tím koinkodovat rhabdomyolýzu.

Pedopsychiatrické kazuistiky byly publikovány dvě. Jeden pacient užíval sertralin (stejně jako v našem případě) pro depresivní reakci při poruše přizpůsobení, zároveň byl léčen methylfenidátem pro ADHD. Později se prokázalo, že tento pacient disponoval enzymatickou variantou v cytochromovém systému (sníženou aktivitou enzymu CYP2C19) a zároveň byl homozygotem genu pro serotoninový transportér. Tito pacienti mají zvýšené hladiny serotoninu a na základě metaanalýz vyplývá, že trpí častějšími nežádoucími účinky medikace. Zmiňovaný pacient na rozdíl od naší pacientky rozvinul kromě rhabdomyolýzy i dermatomyositidu, renální selhání a srdeční zástavu.⁶ U druhého dětského pacienta došlo k projevům rhabdomyolýzy poté, co se pokusil v suicidálním úmyslu intoxikovat fluoxetinem, kterým byl léčen pro depresivní poruchu. Mimo to rovněž rozvinul serotoninový syndrom.⁷

K symptomům rhabdomyolýzy typicky došlo v řádu deseti dní až několika týdnů po nasazení či zvýšení dávky SSRI – stejně tak jako u námi popisované pacientky, proto bychom měli vždy po úpravě medikace naše pacienty pečlivě observovat, aktivně se ptát na nežádoucí účinky a nepomíjet příznaky rhabdomyolýzy, jako je myalgie, edém nebo spasmus svalů. Můžeme tak předejít život ohrožujícím komplikacím ať už v podobě renálního selhání, nebo srdeční zástavy.

LITERATURA

- Dwyer JB, Bloch MH. Antidepressants for pediatric patients. *Curr Psychiat* 2019; 18 (9): 26–42.
- Drtílková I, Dudová I. Deprese u dětí a dospívajících. In: Anders M et al. *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče V. Psychiatrická společnost ČLS JEP* 2018.
- Grenha J, Garrido A, Brito H, Oliveira MJ, Santos F. Serotonin syndrome after sertraline overdose in a child: a case report. *Case Rep Pediatr* 2013; 2013: 897902.
- Mohr P. Serotoninový syndrom – diagnostika, terapie, prevence. *Psychiatrie pro praxi* 2001; 3: 117–120.
- David J, Fencel F, Štibíková, M. Rabdomyolýza u dětí. *Pediatric pro praxi* 2020; 21 (1): 17–21.
- Holmberg PJ, Arteaga G, Schiltz BM, Homme J. Sertraline-induced rhabdomyolysis, trismus, and cardiac arrest in a child: a case report. *Pediatrics* 2018; 142 (4): e20180804.
- Lee-Kelland R, Zehra S, Mappa P. Fluoxetine overdose in a teenager resulting in serotonin syndrome, seizure and delayed onset rhabdomyolysis. In: *BMJ case reports* [online]. 8 Oct. 2018. Dostupné z: <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2018-225529>.
- Maramattom BV, Thomas J, Kachhare N. Sertraline-induced reversible myopathy with rhabdomyolysis and trismus. *Neurol India* 2018; 66 (1): 235–237.
- Snyder M, Kish T. Sertraline-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report and Literature Review. *Am J Ther* 2016; 23 (2): 561–565.
- Mermelstein AC, Mermelstein J. Rhabdomyolysis With Risperidone and Escitalopram Coadministration: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36 (1): 97–98.
- Kummen I, Jensen TG. Rhabdomyolysis after lifting IKEA bags in a man using sertraline. *Ugeskr Laeger* 2016; 178 (50).
- Lecardeur L, Lefebvre A, Meunier-Cussac S. Rhabdomyolysis after escitalopram treatment in a young adult with melancholic depression. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35 (1): 108–109.
- Lewien A, Kranaster L, Hoyer C, Elkin H, Sartorius, A. Escitalopram-related rhabdomyolysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31 (2): 251–253.
- Gareri P, Segura-García C, De Fazio P. Sertraline-induced rhabdomyolysis in an elderly patient with dementia and comorbidities. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (7): 1354–1359.
- Bonetto N, Santelli L, Battistin L, Cagnin A. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalalgia* 2007; 27 (12): 1421–1423.
- Labotz M, Wolff TK, Nakasone KT et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and rhabdomyolysis after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38 (9): 1539–1542.
- Richards S, Umbreit JN, Fanucchi MP, Giblin J, Khuri F. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced rhabdomyolysis associated with irinotecan. *South Med J* 2003; 96 (10): 1031–1033.
- Zullino D, Brauchli S, Horvath A, Baumann P. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and rhabdomyolysis associated with citalopram. *Therapie* 2000; 55 (5): 651–652.
- Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C, Bengtsson F, Eklundh G. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet* 1997; 349 (9065): 1602.



395 Kč, Maxdorf, 2022,
154 x 230 mm, 104 str., vázan

Monika Klírová

NEINVAZIVNÍ MOZKOVÁ STIMULACE V PSYCHIATRII

Od experimentálního výzkumu ke klinické aplikaci

Přes obrovské pokroky v poznání příčin psychiatrických poruch zůstává řada z nich stále obtížně léčitelná. V současné době však psychiatrie disponuje novými terapeutickými strategiemi, které jsou založeny na pochopení jejich základních mechanismů působení. Techniky neinvazivní stimulace mozku jsou potvrzeny jako bezpečné metody se širokou škálou účinků: od ovlivnění molekulárních dějů přes modifikaci neuronálních sítí až po ovlivnění behaviorálních procesů a léčbu specifických symptomů u neuropsychiatrických poruch. Publikace představuje základní metody, které již našly klinické využití v psychiatrické léčbě, konkrétně repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci, transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem a transkraniální stimulaci střídavým proudem. Dále popisuje základní bezpečnostní pravidla pro jejich aplikaci (kontraindikace a nežádoucí účinky) a představuje klinická doporučení (indikace) pro použití u konkrétních diagnóz.

Objednávky: Galén – Kompas, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel.: 602 139 914, e-mail: objednavky@galen.cz, www.e-kompas.cz
Přímý prodej: Zdravotnická literatura, Lípová 6, 120 00 Praha 2, tel.: 224 923 115