

Komplex hallucináció (vizuális-auditív) tramadol és clarithromycin együttese során

KOVÁCS GÁBOR ÉS PÉTER LÁSZLÓ

HM Állami Egészségügyi Központ, Pszichiátriai Osztály

Az akut pszichés állapotváltozások bekövetkezésekor minden esetben indokolt a részletes differenciáldiagnosztika, hiszen a háttérben gyakran szomatikus okok állhatnak. Nem ritkán gyógyszerek mellékhatásáról, vagy gyógyszer-gyógyszer interakcióról van szó. Az esetismertetésben a betegnél komplex vizuális-auditív hallucináció lépett fel a tramadol-clarithromycin szokványos dózisban történt együttes alkalmazásának 2. napján. A pszichopatológiai történést a következő két napon megismétlődött. A szerek elhagyását követő 6. napon a hallucinációk gyakorlatilag spontán, pszichotrop szer adása nélkül megszűntek. A tramadol és a clarithromycin önmagában is okozhat hallucinációt, de mivel mindkét gyógyszer a máj ugyanazon enzimjén (CYP 3A4) metabolizálódik (a tramadol az enzim szubsztrátja, a clarithromycin az enzim inhibitora), ezért interakciójuk a tüneteket súlyosbította. Az elvégzett vizsgálatok (fizikális, EKG, labor, koponya CT, EEG) eredményeit nem lehetett oki tényezőként figyelembe venni, rizikótényezőként viszont a beteg életkorát, az agy állapotát és a többi, folyamatosan szedett gyógyszerekkel való interakciót igen. Az eset rámutat arra, hogy az in vitro kimutatható gyógyszer-gyógyszer interakciók in vivo is járhatnak klinikai manifesztációkkal, jóval gyakrabban, mint amire a klinikusok gondolnak.

Kulcsszavak: tramadol, clarithromycin, gyógyszerinterakció, hallucináció

A pszichés állapot viszonylag gyors, akut változásának háttérben szomatikus és pszichés okok egyaránt előfordulhatnak, ezért ilyen esetekben minden aspektusra kiterjedő differenciáldiagnosztikai folyamat szükséges. Az aktuális pszichopatológia irányadó lehet, de minden esetben nélkülözhetetlen a szomatikus állapot tisztázása, az organikus neurológiai történést kizárása, természetesen a folyamat dinamikájának elemzésével, az anamnézis felvételével párhuzamosan. A leggyakoribb akut fellépő pszichés tünetek, illetve tünetegyüttesek közé tartozik a tudatzavar, a delírium, a szorongás, az agitáltság, az affektív zavarok. Hallucinációk önállóan és tünetegyüttesek részeként is manifesztálódhatnak. A háttérben a szomatikus megbetegedések széles skálája előfordulhat, olyan rizikótényezőkkel, mint az életkor, egyes speciális életszakaszok, komorbid megbetegedések.

Külön említést érdemelnek a farmakológiai vonatkozások. Egyes gyógyszerek, a pszichofarmakonok és a szomatikus gyógyászatban alkalmazottak egyaránt, akár önállóan, akár interakció eredményeként

gyakran nem várt hatást produkálhatnak (6, 9, 16). Az állapot megítéléséhez nagyon fontos lehet a beteg farmakológiai anamnézise, az aktuális gyógyszerelése, a gyógyszerbeállítások, illetve elhagyások és a pszichopatológiai folyamatok zajlásának időbeli esetleges összefüggése.

Ismertetésre kerülő esetünkben a kialakuló komplex vizuális és auditív hallucinációk kialakulásában egyértelmű szerep tulajdonítható a beállított gyógyszereknek, ugyanakkor számos rizikó tényező is közrejátszhatott a pszichopatológiai kép kialakulásában.

BETEGISMERTETÉS

Anamnézis és beszállítási körülmények

A 78 éves férfibeteget mentő szállította az intézet sürgősségi centrumába pszichiátriai osztályra szóló ügyeleti beutalóval. Elsődleges szomatikus és pszichiátriai vizsgálata a sürgősségi osztályon történt. Elmondása szerint néhány napja gerincfájdalma miatt tramadolt (napi 25 mg, fokozatosan emelve), míg

torokgyulladásra clarythromycint (napi 1000 mg) írt fel háziorvosa. A két gyógyszert egyszerre kezdte el szedni, és már a 2. nap éjszakáján komplex vizuális-auditív hallucinációk alakultak ki. Azt látta, hogy egy filmet forgatnak a szobájában, különböző instrukciókat adnak egymásnak az emberek, a filmesek egymással beszélgetnek, a háttérben egy katonainduló hangja is hallotta. Mindegyik filmes csonkolt volt, vagy a karjuk, vagy a lábuk hiányzott, ami meg is rémisztette kissé. Teljes valóságként élte meg az egészet, csak azt nem értette, hogy ez miért az Ő szobájában történik. Másnap reggel emlékezett a történetekre, de addigra már nem voltak ott a filmesek. Bevett egy újabb adagot a gyógyszerekből, és már délután újból megjelentek a szobájában a tegnapi esti emberek, és folytatták a filmezést. Még aznap este elolvasta a gyógyszerek tájékoztatóját, és mivel mind a két gyógyszer leírátában, mint lehetséges mellékhatás szerepelt a hallucináció, ezért a hallucinációk megjelenését követő napon 4 nap szedés után mindkettőt elhagyta. Ennek ellenére hallucinációi változó gyakorisággal még további 2 napig fennálltak, emiatt történt beutalása is.

Szomatikus anamnézis: appendectomia, angina pectoris, ISZB, hipertonia, ulcus ventriculi, ASA mellékhatásaként jelentkező felső gastrointesztinális vérzés, benignus prosztata hipertrófia miatti TURP, retentio urinae miatt többször sürgősségi ellátás.

Pszichiátriai anamnézis: másfél évvel ezelőtt szintén tramadol szedése alatt jelentkeztek vizuális hallucinációk, amelyek a mostaninál kevésbé komplexek és részletgazdagok voltak. Háziorvosa akkor leállította a gyógyszert, és a hallucinációk közel 1 hét alatt elmúltak.

Vizsgálati eredmények

Belgyógyászati státusz: obezitás, enyhén hyperaemiás garat, emphysemás mellkas, érdeesebb alaplégzés, 2 harántujjal nagyobb máj.

Neurológiai státusz: antalgias járás, baloldalon 50 foknál pozitív Lassegue próba, Valleiux pontok nyomásérzékenyek.

Rendszeresen szedett gyógyszerei: clopidogrel, irbesartan+hydrochlorothiazid, isosorbid mononitrát, rabeprazol, atorvastatin.

Pszichés státusz: Felvételekor éber, minden tekintetben orientált, viselkedése a konvenciókat tartó, bár kissé feszültebb, anxiosus. Aktuálisan pszichotikus tünet nem észlelhető, a korábbi komplex vizuális-auditív hallucinációkról részletgazdagon beszámol. A hallucinációk fennállásakor azokat teljes valóságként élte meg, azonban amikor az érzékszálódások

megszűntek elbizonytalanodott azok realitását illetően. Gondolkodásában, hangulatában eltérés nem volt. A klinikailag kimutatható enyhe kognitív deficitre utaló tünetek nem érték el a demencia szintjét.

Pszichiátriai osztályra kerülésekor már minden szempontból adekvát, nyugodt, együttműködő volt, érzékszálódásokról nem számolt be. Bentfekvése során mindvégig tünet és panaszmentes volt, hallucinációk nem jelentkeztek. Korábbi érzékszálódásait rövid idő után kellő kritikával illetve, egyértelműen gyógyszer-mellékhatásnak tartotta azokat.

Elvégzett eszközös vizsgálatok:

MRTG: A szív normális nagyságú. Az aorta falában meszesedés látható. A mediastinum-hilusok eltérést nem mutatnak. A tüdőparenchymában kóros eltérés nem látható, PTX nem ábrázolódik. A rekesz éles kontúrú. A sinusok szabadok.

EKG: akut kardiális történésekre utaló jel nincs.

Labor: határértékeken kívüleső értékek, amelyek akutan klinikai relevanciával nem bírtak: Se szint: Na: 140mmol/l, K: 3.1 mmol/l, karbamid: 9.7 mmol/l, kreatinin: 148 umol/l

Koponya CT: Traumás eltérés, acut vascularis laesio nem kimutatható. Vascularis eredetű fehérállomány károsodás jelei. Lacunaris ischaemiás laesio a ponsban. Enyhe agyi atrophia.

EEG: Enyhe diffúz működészavar jelei mellett jobb túlsúlyú középső-hátsó területi működészavar jelei.

Alkalmazott terápia: Az agyi anyagcsere javítása céljából infúziós kúrát kezdtünk (vinpocetin), egyéb pszichotrop szert osztályos kezelése alatt nem alkalmaztunk.

A beteget panasz és tünetmentesen, javuló kognitív funkciókkal bocsátottuk ki.

KONKLÚZIÓ

A komplex vizuális-auditív hallucináció más pszichopatológiai tünet nélkül fenomenológiailag egy körülírt jelenség, ugyanakkor anatómiai, fiziológiai háttere még az ennél egyszerűbb érzékszálódásnak sem tisztázott (2, 3). Az ilyen tárgyú vizsgálatok legtöbbször a szkizofrén betegeket hasonlította össze kontroll csoporttal, mindössze néhány eredményt publikáltak a demencia különböző formáiban (2). Sem az előbbi, sem az utóbbi vizsgálatok nem mutattak konzekvens adatokat. Esetünkben már a hallucináció jellege iránymutató volt, hiszen plasztikus volt, térbe vetült, fennállásakor a beteg valóságként élte meg.

Azaz úgynevezett valódi hallucinációról volt szó, és nem a szkizofréniára jellemző alsó jellegről. Organikus irányban kellett keresnünk az okot, és ebben a beteg is segítségünkre volt, hiszen az újonnan alkalmazott gyógyszereket elhagyta. A folyamat dinamikája azután megerősítette gyanúunkat, már az első vizsgálatkor is. Mindezeket és a vizsgálati eredményeket figyelembe véve, a kórfolyamatért a tramadol és clarithromycin együttes adását tartottuk felelősnek. Mindkét szer önmagában is okozhat hallucinációt (3, 8, 12, 15, 16), valamint egyéb pszichiátriai tüneteket (1, 6, 10, 19), de együttadva ennek kialakulását, perzisztálását és részletgazdagságát felerősítette interakciójuk (18). Ugyanis a tramadol a máj P450 CYP 3A4 enzim szubsztrátja, ugyanakkor a clarithromycin ugyanennek az enzimnek az inhibitora (6, 20). Együttadva a clarithromycin az enzimet gátolva megemeli a tramadol vérszintjét, és így a mellékhatás felerősödik. Szerepet játszhatott az is, hogy a tartósan beállított szerek közül a rabeprazolnak vízió lehet a mellékhatása, az atorvastatin pedig álmatlanságot okozhat (4). Mindkettő a CYP 3A4 enzim szubsztrátja (6), tehát ezek szintjét is megemelheti a clarithromycin, vagyis a mellékhatás rizikója megnövekszik (18). Nem kizárható, hogy ezáltal szerepet játszhattak az élményzavar kialakulásában. A műszeres vizsgálatok körülírt léziót, illetve fokális működészavart nem bizonyítottak. A CT és az EEG is vaszkuláris károsodásra utalt, de ezek nem friss történések voltak. Arra következtettünk, hogy a krónikus agyi folyamatok legfeljebb rizikótényezőt jelenthettek (13). A pszichopatológia pár nap alatti, gyógyszeres beavatkozás nélküli megszűnése arra utal, hogy a gyógyszerek kiürülésével a kórfolyamat is eliminálódott, ami az újonnan beállított gyógyszerek oki szerepére mutatott rá. Ezt megerősítette, hogy a betegnél átmenetileg fellépett már korábban is halvány hallucináció tramadol szedése során.

Összefoglalva megállapítható, hogy a pszichiátriai tünetképződés etiológiája a tramadol-clarithromycin együttadása, illetve interakciójuk lehetett, a kialakulást elősegíthették további gyógyszerkölcsonhatások, rizikótényezőt jelenthetett az idős kor és a cerebrovaszkuláris keringés insufficiens volta. Betegünk esete és az ide vonatkozó irodalmi adatok (5, 7) felhívják a figyelmet arra, hogy in vivo is bekövetkeznek klinikailag manifeszt gyógyszer-gyógyszer interakciók és talán több esetben is, mint amennyit annak tulajdonítunk (11, 14, 17). A jövőre vonatkozó tanulság pedig az, hogy a farmakológiai beavatkozások minden szempontból nagy figyelmet követelnek meg minden orvos részéről.

Nyilatkozat. Dr Kovács Gábor és dr Péter László jelen publikációban foglaltak feldolgozását, elemzését saját maguk végezték. A közölt betegadatok és az elvégzett vizsgálatok eredményei az eredeti dokumentációban fellelhetők, azokkal megegyeznek. Szerzők az anyag feldolgozásáért, a közlemény megjelenítéséért anyagi támogatásban nem részesültek.

Levellezési cím: Dr Kovács Gábor, HM Állami Egészségügyi Központ, Pszichiátriai osztály, 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44. e-mail: col.kovacs@gmail.com

IRODALOM

1. Abouesh A, Hobbs WR. Clarithromycin-induced mania. *Am J Psychiatry* 1998; 133: 1626.
2. Allena, P, Larøib F, McGuirea PK, Aleman A. The hallucinating brain: A review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008; 32: 175–191.
3. Alonso MT, Rios RR, Morinigo JDL et al. Musical hallucinations induced by tramadol. *European Psychiatry* 2007; 22: S221eS341.
4. Bravo, Rätz AE, Tchambaz L, Krähenbühl-Melcher A, Hess L, Schlienger R, Krähenbühl S. Prevalence of Potentially Severe Drug-Drug Interactions in Ambulatory Patients with Dyslipidaemia Receiving HMG-CoA Reductase Inhibitor Therapy. *Drug Safety*. 2005; 28: 263-275.
5. Clarota F, Goulle JP, Vaza E, Prousta B. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Science International*. 2003; 134: 57–61.
6. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. A gyógyszerkölcsonhatások alapelvei az orvosi gyakorlatban. Lélekben Otthon Könyvkiadó, 2006.
7. Devulder J, Laat M, Rerson A, Rolly G. Nightmares and hallucinations after long-term intake of tramadol combined with antidepressants. *Acta Clin Belg*. 1996; 51: 184–6.
8. Erkek N, Senel S, Karacan C. Visual Hallucinations Possibly Associated with Clarithromycin Administration at Therapeutic Dosage in Two Children. *Med Princ Pract*. 2009; 18:332-334.
9. Fish J. Drug-drug interactions. *Journal of Pharmacy Society of Wisconsin* 2007. July/August 16-25.
10. Ginsberg DL. Azithromycin-induced psychotic depression and catatonia. *Primary Psychiatry*. 2006; 13: 22-26.
11. Gnanadesigan N, Espinoza RT, Smith R, Israel M, Reuben DB. Interaction of Serotonergic Antidepressants and Opioid Analgesics: Is Serotonin Syndrome Going Undetected? *Journal of the American Medical Directors Association*. 2005; 6: 265-269.
12. Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004; 43: 879-923.
13. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto F. Polypharmacy and the Geriatric Patient. *Clinics in Geriatric Medicine* 2007; 32: 371-390.
14. Huang S, Jou S, Chiu N. Catatonia Associated with Coadministration of Tramadol and Meperidine. *Med Assoc*. 2007; 106: 323–326.
15. Jimenez-Pulido I, Navarro-Ruiz A, Sendra P, Martinez-Ramirez M, Garcia-Motos C, Montesinos-Ros A. Hallucinations with therapeutic doses of clarithromycin. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2002; 40: 20-22.
16. Pharmindex, www.pharmindex.hu/gyogyszer-kereso.xhtml

17. Pollak PT, Sketris IS, MacKenzie SL, Hewlett TJ. Delirium probably induced by clarithromycin in a patient receiving fluoxetine. *Ann Pharmacother.* 1995; 29: 486-488.
18. Shu-Feng Z, Xue CC, Yu X, Li C, Wang G. Clinically Important Drug Interactions Potentially Involving Mechanism-based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 and the Role of Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2007; 29: 687-710.
19. Steinman MA, Steinman TI. Clarithromycin-associated visual hallucinations in a patient with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 1996; 27: 143-146.
20. Shuster J. Adverse Drug Reactions. *Hospital Pharmacy.* 2008; 43: 965-969.

Complex hallucination (visual-auditory) during coadministration of tramadol and clarithromycin

Acute manifestations of various psychopathological symptoms require detailed differential diagnostic procedure, since their cause is found to be somatic in several cases. These adverse events during the treatment are often the side effects of the prescribed drugs or drug-drug interactions. In the presented case report, the patient had complex visual-auditory hallucinations two days after the initiation of tramadol-clarithromycin coadministration and these transient symptoms were repeated for two days. After the interruption of the administration of these drugs, the symptoms disappeared in two days, without the administration of any kind of psychotropics. These two drugs by themselves may cause hallucinations, and because both of them are metabolized by the same enzyme (CYP 3A4) in the liver, symptoms were worsened by the drug-drug interaction. The reason of this effect is that tramadol is the substrate and clarithromycin is the inhibitor of the CYP 3A4 enzyme. Medical examination results (physical examination, ECG, blood samples, CT scan, EEG) could not be causally related to the symptoms. Suspected risk factors were the old age of the patient, the condition of his brain and the interactions with other previously prescribed drugs. This case report calls the attention of clinicians to the fact that in vitro drug-drug interactions in vivo can produce clinical manifestations more often than taken into account.

Keywords: tramadol, clarithromycin, drug-drug interaction, hallucination