

# Serotoninový syndrom – častý problém, či vzácná komplikace?

**Jakub Vaněk**

Klinika psychiatrie Fakultní nemocnice Olomouc

Serotoninový syndrom je potenciálně fatální komplikace způsobená léčivými látkami ovlivňujícími serotoninový systém lidského organismu. Může vzniknout v důsledku nasazení léčiva, interakcí mezi léčivými a dalšími substancemi (především návykovými látkami) a konečně také jako důsledek úmyslného či neúmyslného předávkování. Recentní kohortová studie na vzorku 15 milionů pacientů užívajících serotoninergně působící látky udává incidenci v rozmezí 0,07–0,19 za sledované období 4 let. Příznaky serotoninového syndromu dělíme do 3 základních skupin – alterace psychického stavu, autonomní dysregulace a neuromuskulární hyperaktivita. Závažnost průběhu kolísá od mírných příznaků řešitelných vysazením serotoninergní medikace až po závažné stavy vyžadující umělou plicní ventilaci a analgosedaci. Terapie syndromu je dána závažností klinického obrazu, kromě vysazení odpovědné medikace se využívají benzodiazepiny, antikonvulziva a v případě závažnějšího průběhu symptomatická intenzivní péče směřovaná k zajištění vitálních funkcí. S výrazným nárůstem preskripce antidepresiv (především ze skupiny SSRI) souvisí i incidence serotoninového syndromu. I přes dobrý bezpečnostní profil preskribovaných léků je tedy vhodné mít o existenci serotoninového syndromu povědomí.

**Klíčová slova:** serotonin, syndrom, SSRI, antidepresiva.

## Serotonin syndrome – a common problem, or rare complication?

Serotonin syndrome is a potentially fatal complication caused by drugs or substances that affect the serotonin system of the human body. It can arise as a result of usage of serotonin-acting medication, interactions with other substances (especially addictive substances) and as a result of intentional or unintentional overdose. A recent cohort study of a sample of 15 million patients taking serotonin-acting agents reported an incidence in the range of 0.07–0.19 over a follow-up period of 4 years. The symptoms of serotonin syndrome are divided into 3 basic groups – alterations of the mental state, autonomic dysregulation and neuromuscular hyperactivity. The severity of the syndrome varies from mild symptoms that can be treated via discontinuation of serotonergic medication to severe conditions requiring lung intensive care unit and sedation. The therapy of the syndrome is given by the state of the patient, in addition to the discontinuation of responsible medication, benzodiazepines and anticonvulsants are also used, and in the case of a more severe course, symptomatic intensive care is aimed to stabilize vital functions. The incidence of serotonin syndrome is also related to a significant increase in prescription of antidepressants (especially SSRI group). Despite the good safety profile of prescribed drugs, it is appropriate to be aware of the existence of serotonin syndrome.

**Key words:** serotonin, syndrome, SSRIs, antidepressants.

## Úvod

Serotoninový syndrom je potenciálně fatální komplikace způsobená léčivými látkami ovlivňujícími serotoninový systém lidského organismu. Může vzniknout v důsledku na-

sazení léčiva, interakcí mezi léčivými a dalšími substancemi (především návykovými látkami) a konečně také jako důsledek úmyslného či neúmyslného předávkování. Syndrom zahrnuje širokou škálu příznaků, které se dále liší

závažností. Serotoninový syndrom tak může probíhat od klinicky nezávažné nauzey či anxiety až po fatální případy autonomní dysregulace (1). Syndrom samotný je mediován neurotransmiterem serotoninem, který je

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jakub Vaněk, jakub.vanek@fnol.cz

Klinika psychiatrie Fakultní nemocnice Olomouc

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2022;18(2):75-78

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2022

Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2022

v organismu syntetizován v CNS serotoninergními neurony a enterochromafinními buňkami v gastrointestinálním traktu. Vzhledem k místům syntézy serotonin ovlivňuje či umožňuje řadu procesů v CNS a v autonomním nervovém systému. Působením serotoninu v organismu můžeme dále vysvětlit etiopatogenezi, příznaky i samotnou léčbu serotoninového syndromu. Jedním z nejčastějších původců syndromu jsou antidepresiva a Česká republika patří k zemím s nejstrmější křivkou růstu preskripce antidepresiv (v letech 2000–2013 došlo ke zvýšení z 10 definovaných denních dávek na 1000 obyvatel na 49 dávek na 1000 obyvatel za rok, tj. takřka pětinasobné zvýšení preskripce) (2). Vzhledem k tomu, že pandemie nového koronaviru SARS-CoV-2 má tendenci tento trend dále urychlit, dá se předpokládat, že i výskyt nežádoucích účinků bude častější, a je proto vhodné se věnovat i vzácnějším jednotkám, jako je právě serotoninový syndrom.

## Epidemiologie

Serotoninový syndrom byl poprvé v odborné literatuře popsán v 50. letech v kazuistickém sdělení pacienta léčeného kombinací inhibitorů monoaminooxidázy (MAO-I) a pethidinu (3). Vzhledem k širokému spektru příznaků a různé závažnosti průběhu je naše poznání stran přesné prevalence a incidence velmi limitované (4). Řada lehčích průběhů není hlášena a proběhne bez specifické léčebné intervence, a naopak i závažné průběhy vyžadující pobyt na jednotce intenzivní péče bývají atribuovány jiným patofyziologickým syndromům v rámci širší diferenciální diagnostiky. Ze sérií kazuistik v literatuře nelze na přesnou prevalenci či incidence usuzovat, lze pouze konstatovat, že serotoninový syndrom se týká všech věkových kategorií pacientů a jeho pravděpodobnost a závažnost stoupá s počtem serotoninergně působících látek užívaných pacientem (4, 5). Pokud se podíváme na retrospektivní sledování z registrů, kohortová studie z roku 2017 na vzorku 15 milionů pacientů užívajících serotoninergně působící látky udává incidence v rozmezí 0,07–0,19 za sledované období 4 let (4). Studie pak konstatuje, že ve sledované rizikové populaci byla incidence syndromu nízká a rizikovost užívání serotoninergních

léčiv hodnotí jako malé (4). Práce je však limitována retrospektivním sběrem dat a také metodikou. Autoři zahrnovali pouze pacienty, kterým byla ve zdravotnickém systému přidělena příslušná diagnóza dle mezinárodní klasifikace nemocí. Lze tedy předpokládat, že reálná incidence byla vyšší. Z recentních prací lze jmenovat prospektivní studii z roku 2021, která v 6měsíčním období u všech pacientů přijatých na jednotku intenzivní péče aplikovala Hunterova diagnostická kritéria. Dle závěrů studie ve sledovaném období 24 pacientů (n = 309) naplnilo diagnostická kritéria serotoninového syndromu a většina těchto pacientů užívala alespoň 2 serotoninergní látky (5). Celkově tak syndrom odpovídal za 7,8 % hospitalizací na jednotce intenzivní péče (5). Obě prezentované studie se i přes rozdílné výsledky shodují, že je serotoninový syndrom poddiagnostikované onemocnění a přesnou reálnou prevalenci a incidence v rizikové populaci zatím neznáme.

## Etiopatogeneze

Serotonin (5-hydroxytryptamin) je monoamin s širokou škálou funkcí v organismu. Na úrovni CNS se jako neurotransmiter účastní řady procesů a hraje klíčovou roli v regulaci nálady, pozornosti, chování či spánku (6, 7). Moduluje taktéž stresovou odpověď organismu a doprovázející anxiety, chuť k jídlu či libido. Na úrovni periferního nervového systému je produkován zejména enterochromafinními buňkami a podílí se na regulaci gastrointestinální motility a působením na hladkou svalovinu vnitřních orgánů dále hraje roli v regulaci krevního tlaku (funguje jako vazokonstriktor) či dýchacích orgánů (bronchokonstrikce) (6, 7). V neposlední řadě také serotonin figuruje v krevním řečišti, kde pomocí receptorů přítomných na krevních destičkách podporuje jejich agregaci (6).

Serotoninový syndrom se pak rozvíjí jedním ze tří základních mechanismů probíhajících v synaptické štěrbině. Prvním mechanismem je přímé zvýšení hladiny (syntézou či uvolňováním) serotoninu a jeho nabídky receptorům, druhým mechanismem je inhibice zpětného vychytávání serotoninu a/nebo snížení metabolismu látky a třetím mechanismem je přímé působení serotoninergních léčiv na receptory (7). Na receptorové úrovni

se předpokládá, že syndrom je facilitován přes postsynaptické 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> receptory, nicméně dosavadní provedené receptorové studie neprokázaly jasný patogenetický vliv konkrétního receptoru (5, 7). Přesto tyto receptorové poznatky mohou mít praktické implikace. V literatuře je na úrovni kazuistických sdělení popsán protektivní vliv psychofarmak, která působí jako antagonisté na 5-HT<sub>2A</sub> receptorech (např. vybraná antipsychotika) a tím brání přehlcení serotoninergní transmise (8). Ve starších kazuistických sděleních pak můžeme najít léčbu serotoninového syndromu u dvou pacientů pomocí mirtazapinu (antidepresivum ze skupiny NaSSA), který taktéž antagonizuje 5-HT<sub>2</sub> a 5-HT<sub>3</sub> receptory (9).

Z praktického hlediska je pak vhodné uvést, že k výše uvedeným mechanismům vzniku syndromu může dojít nasazením nebo užitím léku či látky se serotoninergní aktivitou, a to především při nedodržení doporučeného titračního schématu (vysoká úvodní dávka, rychlé navyšování, intoxikace). Nejčastěji je ovšem rozvoj serotoninového syndromu vázán na léčbu dvěma a více léčivy se serotoninergní aktivitou, která se ve svém působení na synaptické štěrbině navzájem potencují (1, 4). V tomto smyslu je důležité dávat pozor především na kombinaci s inhibitory monoaminooxidázy, které jsou v popsaných kazuistikách zodpovědné za nejzávažnější průběh s fatálními komplikacemi. Na druhou stranu je zde nutné zmínit, že nebezpečné jsou především dnes již prakticky nepoužívané neselektivní inhibitory. V České republice dnes již méně používané antidepresivum moklobemid patří mezi selektivní inhibitory monoaminooxidázy A (RIMA) a antiparkinsonikum selegilin pak mezi selektivní inhibitory monoaminooxidázy B. Obě léčiva mají výrazně příznivější bezpečnostní profil při dodržení SPC (10). Z dalších léčiv, která mohou serotoninový syndrom způsobovat, jmenujme především antidepresiva ze skupiny SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors), která jsou nejčastěji předepisovanou skupinou antidepresiv a jejichž úhrnná preskripce je již několik let na vzestupu u nás i ve světě (10). Další látky schopné vyvolat serotoninový syndrom jsou shrnuty v tabulce 1.

Samostatnou kapitolou je pak geneticky podmíněná interindividuální variabilita a senzitivita serotoninových receptorů v populaci,

Tab. 1. Léčiva a látky s potenciálem vyvolat serotoninový syndrom

Léčivo/látka	Skupina	Zástupci
Antidepresiva	SSRI	citalopram, escitalopram, sertralín, fluoxetin
	SNRI	venlafaxin, duloxetin
	MAO-A	moklobemid
	jiné	trazodon, mirtazapin
Antiparkinsonika	MAO-B a další	selegilin, bromokryptin, levodopa, karbidopa
Antimigrenika	triptany	sumatriptan, rizatriptan, naratriptan
Anxiolytika		buspiron
Antiemetika	setrony	ondasetron, granisetron
Analgetika	opiody	fentanyl, tramadol
Thymopropylaktika		karbamazepin, valproát, lithium
Návykové látky	stimulancia	metamfetamin, kokain, konopí, LSD
Antibiota		dexamfetamin, fenfluramin
Antibiotika		klarithromycin, linezolid, isoniazid
Rostlinné extrakty		ginkgo biloba, L-tryptofan
Volně prodejné léky		dextromethorfan, pseudoefedrin, loperamid

Tab. 2. Hunterova diagnostická kritéria serotoninového syndromu

Recentní souvislost se serotoninergním agens	zahájení terapie	a alespoň 1 z následujících příznaků:	spontánní svalový klonus
	přidání do kombinace (2 a více serotoninergních látek)		indukovatelný klonus s agitací či pocením
	úprava dávky		okulární klonus s agitací nebo pocením
	intoxikace/předávkování		tremor a hyperreflexie
			hypertonie svalů, horečka nad 38 °C a okulární nebo indukovatelný klonus

jejíž charakteristika přesahuje rámec sdělení a k podrobnějšímu studiu odkazujeme k příslušné literatuře (3, 10).

## Klinický obraz a diagnostika

Příznaky a celkový klinický obraz serotoninového syndromu jsou do značné míry měnlivé a závažnost syndromu reflektuje celkovou serotoninergní aktivitu v organismu. Diagnostický závěr vychází z klinického obrazu a přítomnosti typických příznaků v přímé souvislosti s nasazením, úpravou dávky či intoxikací serotoninergní látkou. Většina příznaků se objeví do 6 hodin od nasazení či úpravy dávky léčiva, ve zbývajících případech se příznaky objeví do 24 hodin (10, 11).

Příznaky serotoninového syndromu dělíme do 3 základních skupin. Každá skupina příznaků vychází z fyziologické a patofyziologické podstaty působení serotoninu v organismu. První skupinou je alterace psychického stavu facilitovaná působením serotoninu v CNS (9). U lehčích případů pozorujeme ná-

hlý nárůst úzkosti, psychomotorický neklid (např. neschopnost v klidu stát či sedět), v závažnějších případech se přidává deliberace či manický syndrom, popřípadě dezorientace ve více kvalitách, která může eskalovat až do obrazu plně rozvinutého deliria s poruchami vnímání, myšlení a vědomí (11). Druhou skupinou příznaků je autonomní dysregulace zprostředkovaná patologickou aktivací autonomní nervové pleteně. Příznaky zahrnují nadměrné pocení a zarudnutí, tachykardii, hypertenzi, hypertermii a gastrointestinální diskomfort ve formě nauzey, průjmu či zvracení (10). Třetí kategorií příznaků je neuromuskulární hyperaktivita a zahrnuje tremor, myoklonické záškuby, hyperreflexii, záškuby a zimnici. Tyto příznaky se nejčastěji týkají dolních končetin (11). Ze studií vychází, že zvláště závažné případy serotoninového syndromu jsou asociovány s hypertermií a mohou přecházet až do generalizovaného epileptického záchvatu s poruchou vědomí, což bývá indikátorem fatálního průběhu (10, 11).

Paraklinické a laboratorní metody hrají v diagnostice serotoninového syndromu pouze druhé housle. Dle studií přímé stanovení koncentrace serotoninu v séru nekoreluje s klinickým obrazem a v současné chvíli neexistuje žádný specifický test, který diagnózu potvrdí. Z nespecifických nálezů můžeme najít leukocytózu, elevaci kreatinfosfokinázy a snížení koncentrace bikarbonátů (10).

Je nutné zmínit, že celá řada pacientů při nasazení léčiv zasahujících do serotoninové transmise pocítí mírnější formu některého z příznaků uvedených výše, a tak do značné míry závisí na individuálním posouzení přínosu a rizika terapie pro pacienta. Ani v současné literatuře nepanuje jasná shoda, kde je hranice mezi příznaky vycházejícími z nasazení serotoninergního léčiva a lehčími formami serotoninového syndromu. Jinou situací jsou samozřejmě závažnější průběhy, zde je v rámci diferenciální diagnostiky doporučeno používat Hunterova diagnostická kritéria (senzitivita 84 % a specifivita 97 %), která jsou shrnuta v tabulce 2 (10). V literatuře lze také najít starší Sternbachova kritéria, která lze v klinické praxi taktéž využít, nicméně v přímém srovnání prokázala Hunterova kritéria vyšší senzitivitu i specifivitu a měla větší pravděpodobnost záchytu i mírných či subakutních průběhů (10).

## Diferenciální diagnostika

Vzhledem k nutné souvislosti se zahájením či změnou dávkování léků je nejčastěji vylučovanou jednotkou maligní neuroleptický syndrom (NMS), se kterým může být serotoninový syndrom často zaměněn (1, 10). NMS je v klinickém obraze charakterizován na rozdíl od serotoninového syndromu extrapyramidální rigiditou a zpomalením reflexů, kdežto pro SS je typická neuromuskulární hyperaktivita s třesem, myoklonickými záškuby a hyperreflexií (3, 8). Dalším rozlišovacím znakem bývá horečka, která je u NMS vyšší než u SS a také klinický průběh (3). Rozvinutý NMS odeznívá v řádech dnů (v literatuře se udává průměr 9 dní), na rozdíl od serotoninového syndromu, který může ustoupit do 24 hodin (3, 10). Z dalších jednotek zahrnovaných do diagnostické rozvahy patří maligní hypertermie, intoxikace sympatomimetiky, meningitidy, encefalitidy a také intoxikace anticholinergiky, která se může částečně projevat

Tab. 3. Základní algoritmus léčby

Základní principy léčby	
1. základní intervence	přerušení veškeré serotoninergní léčby
2. případná eskalace	podpůrná péče směřující k normalizaci vitálních projevů
3. případná eskalace	sedace benzodiazepiny
4. případná eskalace	podávání serotoninových antagonistů
Závěrečný krok	přehodnocení léčby, zda je u pacienta nadále nutné pokračování v serotoninergní terapii

jako serotoninový syndrom s rozvojem epi-paroxysmu, deliria a hypertermie. Na rozdíl od serotoninového syndromu, kde je zvýšené pocení, je při anticholinergní intoxikaci kůže suchá, peristaltika střev je zpomalená a tonus svalů normální. Pro řádnou diferenciální diagnostiku je tedy klíčové fyzikální vyšetření včetně orientačního, popřípadě komplexního, neurologického vyšetření, a především podrobná anamnéza se zvláštním důrazem na farmakoterapii a její recentní změny či úpravy.

## Terapie

Management a léčba pacienta se odvíjí od tíže příznaků. Klíčovým principem u všech forem serotoninového syndromu je vysazení veškeré serotoninergní medikace. Jako podpůrná terapie se pak v praxi osvědčily léky ze skupiny benzodiazepinů, vhodnější jsou zástupci s delším poločasem (diazepam, klonazepam) ke zmírnění anxiety a agitovanosti a také k mírnému ovlivnění neuromuskulární reaktivity (3, 9). U lehčích průběhů jsou zpravidla tyto dvě terapeutické modalities společně s pravidelnou kontrolou klinického stavu dostatečné a vedou k promptnímu odeznění serotoninového syndromu (13). Základní principy léčby jsou shrnuty v tabulce 3.

U středně těžkého až těžkého průběhu stav pacienta vyžaduje hospitalizaci na lůžku

intenzivní péče a výrazně direktivnější a agresivnější terapii zvláště příznaků ze skupiny deregulace autonomního nervového systému. Používá se standardní intenzivní péče směřovaná ke stabilizaci a udržení základních životních funkcí (13). V indikovaných případech lze podat antagonisty serotoninu (v ČR dostupný cyproheptadin, nevýhodou je pouze perorální forma podání) (14). V nejtěžších případech, zvláště spojených s generalizovanými epileptickými záchvaty a hypertermií pak stav vyžaduje nutnost podání antihypertenziv (v léčbě závažné hypertenze upřednostňujeme krátkodobě působící přípravky, jako jsou esmolol nebo nitroprusid), antiepileptik, plnou analgosedaci a umělou plicní ventilaci (13).

Serotoninový syndrom má díky rychlému metabolismu serotoninu tendenci k regresi během 24 hodin od ukončení serotoninergní medikace (10, 15). Nejnebezpečnější jsou v tomto smyslu látky s dlouhým poločasem vylučování či s aktivními metabolity. Zde je opět vhodné zmínit nutnost striktního dodržování dávkovacího schématu při změně či nasazení léků ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (titraci SSRI zahájit 14 dní po vysazení moklobenidu) (11, 15). Za zmínku také stojí poměrně dlouhý poločas metabolismu fluoxetinu (až 1 týden) a jeho metabolitu norfluoxetinu s poločasem až 2,5 týdne, proto

nasazování dalších serotoninergních léčiv by mělo být s dostatečným odstupem, pokud to klinický stav dovoluje (16).

V České republice je zdravotníkům i laické veřejnosti k dispozici Toxikologické informační centrum s 24hodinovou dostupností, které v případě potřeby sdělí podrobné informace stran látky a vhodná doporučení stran dalšího managementu pacienta. Odborné i laické veřejnosti je proto možno doporučit telefonickou konzultaci při podezření na rozvoj serotoninového syndromu. Serotoninový syndrom taktéž podléhá povinnému hlášení závažných nežádoucích účinků léčiv v rámci farmakovigilance SÚKL.

## Závěr

Rozpoznání a včasný terapeutický zásah u serotoninového syndromu je důležitou součástí práce s moderními psychofarmaky. Preskripce antidepressiv akcelerovala již v době před nástupem pandemie covidu-19 a lze předpokládat, že tento populační stresor povede k dalšímu nárůstu objemu preskripce. Moderní antidepressiva mají, při dodržení doporučeného dávkování a titrace, bezpečný profil a jsou používána v celé škále indikací, je však třeba neustále pamatovat na to, že každý přípravek zasahující do serotoninového systému má potenciál vyvolat serotoninový syndrom. Je proto důležité při náhlé změně stavu pacienta v přímé souvislosti s užitím serotoninergních léčiv na něj myslet a včasným terapeutickým zásahem a vysazením předejít závažnějšímu průběhu a komplikacím.

*Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.*

## LITERATURA

- Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner Journal*. 2013;13(4), 533-540.
- Suchopár J, Prokeš M, Suchopár O. Spotřeba antidepressiv v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi. *Remedia*. 2016; 26(6), 560-566.
- Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Med. praxi*. 2014;11(5), 226-230.
- Nguyen CT, Xie L, Alley S, et al. Epidemiology and economic burden of serotonin syndrome with concomitant use of serotonergic agents: a retrospective study utilizing two large US claims databases. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. 2017;19(6), 23092.
- Prakash S, Rathore C, Rana K. The prevalence of serotonin syndrome in an intensive care unit: a prospective observational study. *Journal of Critical Care*. 2021;63, 92-97.
- Mason PJ, Morris VA, Balczek TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine*. 2000;79(4), 201-209.
- Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clinical neuropharmacology*. 2005;28(5), 205-214.
- Ishida T, Uchida H, Kaneko S, Sugiyama K, Hamabe Y, Mimura M, Suzuki T. Life-Threatening Serotonin Syndrome Precipitated by Discontinuation of Serotonin-Dopamine Antagonist in the Presence of Serotonergic Agents: A Case Report. *Clin Neuropharmacol*. 2020 May/June;43(3):81-83.
- Hoes MJAJM. Mirtazapine as treatment for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiat*. 1996;29: 81.
- Boyer EW. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate. 2014.
- Prakash S, Rathore C, Rana K, Prakash A. Fatal serotonin syndrome: a systematic review of 56 cases in the literature. *Clinical Toxicology*. 2021; 59(2), 89-100.
- Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM.

The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Qjm*. 2003;96(9), 635-642.

- Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Medical Journal of Australia*. 2007;187(6), 361-365.
- Kapur S, Zipursky RB, Jones C, et al. Cyproheptadine: a potent in vivo serotonin antagonist. *The American journal of psychiatry*. 1997;154(6), 884-884.
- Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *International Journal of Tryptophan Research*. 2019;12, 1178646919873925.
- Coplan JD, Gorman JM. Detectable levels of fluoxetine metabolites after discontinuation: an unexpected serotonin syndrome. *The American journal of psychiatry*. 1993;150(5), 837-837.