

سندروم سروتونین

ترجمه: دکتر اشرف طالبی

دکتر داروساز

این عارضه قابل پیشگیری محسوب می‌شود.

■ تعریف و اپیدمیولوژی

سندروم سروتونین اغلب به عنوان یک مثلث بالینی تغییرات وضعیت روانی، بیش فعالی اتونومیک و آنومالی‌های عصبی - عضلانی تعریف می‌شود اما همه این یافته‌ها به طور هم‌زمان در بیماران مبتلا به این عارضه دیده نمی‌شوند. علایم افزایش سروتونین از ترمور (لرزش) و اسهال در موارد خفیف تا دلیریوم، سفتی عضلانی - عصبی و هیبردرمی در موارد مهلك متغیر است. نادیده گرفتن علایم خفیف و افزایش سهوی دوز دارویی عامل یا افزودن یک داروی دیگر با اثرات پروسروتونرژیک ممکن است و خامت وضعیت بالینی را موجب شود.

در سال ۲۰۰۲ سامانه نظارت بر مواجهه بر سوم (TESS) گزارش داد که در ۲۶۷۳۳ مورد مصرف مهارکننده‌های باز جذب سروتونین (SSRIs)، موجب

سندروم سروتونین عارضه خطرناکی است که از مصرف درمانی یا عمدی داروها یا تداخل‌های دارویی ناشی می‌شود. سه ویژگی این سندروم که از نظر شناسایی آن حائز اهمیت حیاتی است عبارتند از:

۱ - سندروم سروتونین یک واکنش دارویی ایدیوپاتیک نیست و یک پیامد قابل پیش‌بینی ناشی از آگونیسم بیش از حد رسپتورهای سروتونرژیک سیستم عصبی مرکزی و محیطی است.

۲ - مقدار بیش از حد سروتونین موجب بروز طیفی از تظاهرات بالینی می‌شود.

۳ - تظاهرات بالینی این سندروم از حالت‌های خفیف تا مراحل تهدیدکننده و کشنده فرق می‌کند.

مرگ یک بیمار ۱۸ ساله از دو دهه قبل در نیویورک در اثر تجویز هم‌زمان مپریدین و فنلزین هنوز هم شناخته شده‌ترین و فاجعه‌بارترین مثال

نبوده و در همه گروههای سنی قابل شناسایی است.

تعداد قابل توجهی از ترکیبات دارویی با بروز سندروم سروتونین همراه هستند (جدول ۱) که شامل مهارکننده‌های منوآمینواکسیداز، SSRIs، MAOIs)، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، ضددردهای مخدر، داروهای ضدسرفه OTC، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای کاهنده وزن، داروهای

اثرات سمی قابل توجه در ۷۳۴۹ بیمار و ۹۳ مورد مرگ شده بود. ارزیابی آماری دقیق سندروم سروتونین مشکل است چرا که علیرغم این که تقریباً در ۱۶-۱۴ درصد افراد مصرف‌کننده دوزهای بالای SSRIs به وقوع می‌پیوندد، با این حال ۸۵ درصد پزشکان به علت تظاهرات متغیر و متنوع سندروم سروتونین از آن به عنوان یک تشخیص بالینی اطلاع ندارند، هر چند که سندروم نادری

جدول ۱- داروهای همراه با سندروم سروتونین

۱- مهارکننده‌های بازجذب سروتونین:

Sertraline, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Citalopram

۲- داروهای ضدافسردگی:

Trazodone, Nefazodone, Buspirone, Clomipramine, Venlafaxine

۳- مهارکننده‌های MAO:

Phenelzine, Moclobemide, Clorgiline, Isocarboxazid

۴- داروهای خدصرع:

Valproate

۵- داروهای خددرد:

Meperidine, Fentanyl, Tramadol, Pentazocine

۶- داروهای خداستفراغ:

Ondansetron, Granisetron, Metoclopramide

۷- داروهای خدمیگرن:

Sumatriptan

۸- داروهای OTC (ضدسرفه):

Dextromethorphan

۹- داروهای خیابانی (غیرقانونی):

LSD, Ecstasy

۱۰- مکمل‌های غذایی و داروهای گیاهی:

Tryptophan, Hypericum perforatum (St. John's wort), Ginseng

۱۱- سایر داروها:

Lithium



تعريق و رنگ پوست طبیعی می‌باشد. جالب توجه این که هیپرفلکسی و کلونوس مشاهده شده در موارد متوسط ممکن است در اندام‌های تحتانی بیشتر از اندام‌های فوقانی باشد. تغییر در وضعیت روانی شامل آژیتاسیون خفیف و تکلم نسبتاً دشوار می‌باشد. بیماران ممکن است حالت پرش و چرخش تکراری سر همراه با گردن ثابت نگهداشته شده را نشان دهند ولی افراد دچار حالت شدید سندروم سروتونین ممکن است هیپرتانسیون و تاکیکاردی شدید داشته باشند که احتمال دارد منجر به شوک ناگهانی بارزی شوند. دلیریوم تهییج شده، سفتی و هیپرتونیستیه عضلانی هم در این گونه بیماران قابل مشاهده می‌باشد که باز هم در اندام‌های تحتانی قابل توجه‌تر است. بیش فعالی عضله ممکن است موجب ایجاد حرارت بیش از ۴۱/۱ درجه سانتی‌گراد در موارد مهلك شود. ناهنجاری‌های آزمایشگاهی در موارد شدید شامل آسیدوز متابولیک، رابدومیولیز، افزایش مقادیر آمینوترانسفراز و کراتینین سرمی می‌باشد. از پیامدهای هیپرترمی کاملاً درمان نشده می‌توان به تشنج، نارسایی کلیوی و اختلال انعقادی منتشره داخل عروقی اشاره کرد.

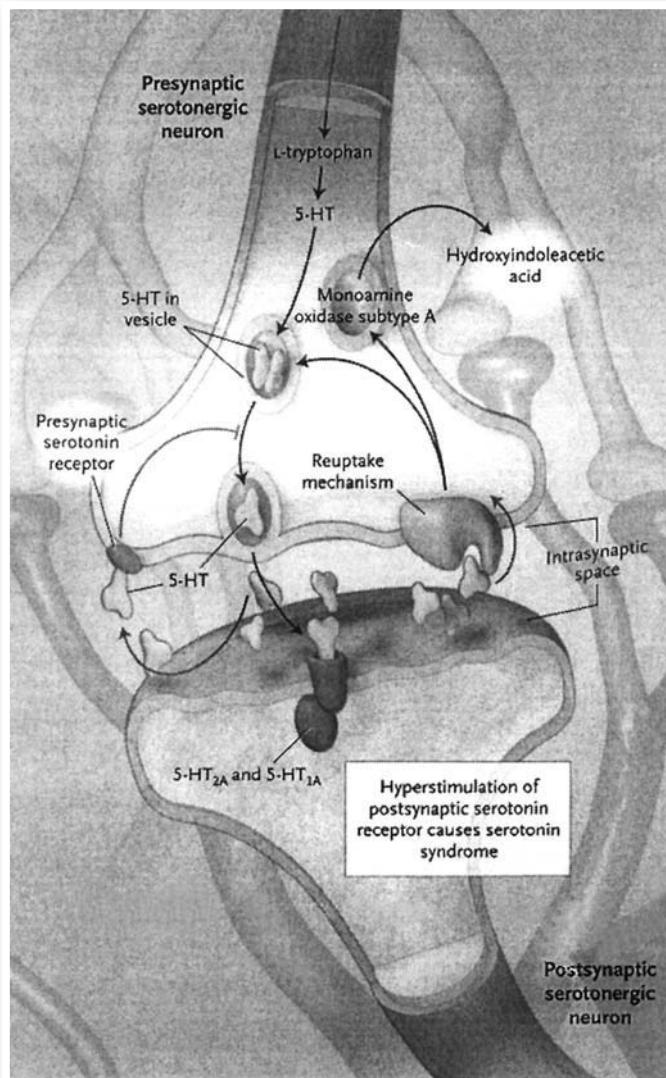
■ پاتوفیزیولوژی و مکانیسم مولکولی
سروتونین از طریق دکربوکسیلاسیون و هیدروکسیلاسیون ال - تریپتوفان تولید می‌شود و میزان واژرات آن توسط مجموعه‌ای از مکانیسم‌های برداشت مجدد، حلقه‌های فیدبک و آنزیم‌های متابولیزه کننده تنظیم می‌شود (شکل ۱).
رسپتورهای سروتونین به ۷ خانواده ۵-HT (۵ هیدروکسی تریپتامین) تقسیم می‌گردد که

ضد تهوع، داروهای ضد میگرن، سوء مصرف داروها و فرآوردهای گیاهی می‌باشد. به علاوه، افزودن داروهای مهارکننده ایزوفرم Cyp 2D6 و Cyp 3A4 سیتوکروم به برنامه‌های درمانی نیز با این سندروم همراه بوده است. تجویز داروهای سروتونرژیک در فاصله ۵ هفته پس از قطع مصرف فلوکستین یک تداخل دارویی را موجب می‌شود که به صورت بروز سندروم سروتونین به اوج خود می‌رسد و احتمالاً ناشی از دمتیله شدن فلوکستین و تبدیل آن به نورفلوکستین (یک متاپولیت سروتونرژیک با نیمه عمر سرمی بیش از ترکیب MAOIs اصلی) می‌باشد. داروهای خاصی نظیر لرز، خصوصاً در صورت مصرف همزمان با مپریدین، دکسترومترافان، SSRIs یا متیلن دی‌اکسید متامفتامین "ecstasy" به شدت با بروز موارد شدید سندروم سروتونین همراه می‌باشند.

■ تظاهرات بالینی

سندروم سروتونین با طیفی از یافته‌های بالینی متفاوت همراه است. بیماران در مرحله خفیف ممکن است بدون بالا رفتن درجه حرارت دچار تاکیکاردی شوند. یافته‌های اتونومیک نظیر لرز، تعريق و میدریاز قابل توجه نبوده اما معاینات نورولوژیک ممکن است ترمور یا میوکلونوس متناوب و نیز هیپرفلکسی را نشان دهد.

موارد متوسط سندروم سروتونین با عالی‌می نظیر تاکیکاردی، هیپرتانسیون و هیپرترمی بروز می‌کند. درجه حرارت بالاتر از ۴۰ درجه سانتی‌گراد در این حالت شایع می‌باشد و یافته‌های معاینات فیزیکی شامل میدریاز، افزایش صدای روده،



شکل ۱ - بیوسنتز و متابولیسم سروتونین

سروتونین در نورون‌های پیش‌سیناپسی از طریق هیدروکسیل‌اسیون و دکربوکسیل‌اسیون ال تریپتوفان تولید می‌شود. سپس داخل وزرکول‌ها شده و پس از تحریر آکسونال به فضای بین‌سیناپسی رها می‌شود. گیرنده‌های پیش‌سیناپسی سروتونین به صورت یک حلقه دیرکت برای مبار آکزوستیو وزرکول‌ها عمل می‌کنند. سروتونین برای اثر انتقال عصبی به گیرنده‌های پس‌سیناپسی متصل می‌شود. یک مکانیسم بازجذب، سروتونین را به سینوپلasm نورون پیش‌سیناپسی بر می‌گرداند تا در آنجا دوباره داخل وزرکول‌ها گردد. در نهایت، سروتونین توسط منو‌آمین‌اکسیداز نوع A به هیدروکسی‌ایندول‌استیک‌اسید متابولیزه می‌شود.

ترمور، کلونوس یا آکاتیزی بدون سایر علایم خارج هرمی همراه با در نظر گرفتن سابقه مصرف داروهای تجویزی و OTC یا مکمل های غذایی باید پزشکان را به تشخیص این سندروم رهنمون کنند. ارزیابی علایم و سرعت تغییر آن ها نیز باید در نظر گرفته شود. معاینه فیزیکی شامل ارزیابی دقیق واکنش های تاندونی عمیق، کلونوس و سفتی عضلانی و همچنین بررسی اندازه و واکشن مردمک ها، خشکی مخاط دهانی، شدت صدای های رودهای، رنگ پوست و وجود یا عدم وجود تعریق می باشد (شکل ۲).

تشخیص های افتراقی شامل مسمومیت آنتی کولیترزیک، هیپرترمی بدخیم و سندروم نورولپتیک بدخیم می باشد که هر کدام می تواند به راحتی بر مبنای زمینه های بالینی از سندروم سروتونین تمایز شوند.

■ درمان و کنترل

درمان سندروم سروتونین با قطع مصرف داروها، درمان حمایتی، کنترل آریتاسیون، تجویز آنتاگونیست های ۵-HT_{2A}، کنترل ناپایداری اتونومیک و کنترل هیپرترمی صورت می پذیرد. اغلب موارد سندروم سروتونین به طور واضح طی ۲۴ ساعت پس از شروع درمان و قطع داروهای سروتونرژیک برطرف می شوند اما ممکن است علایم در بیمارانی که داروهای با نیمه عمر دفع طولانی و دارای متابولیت های فعال یا مدت اثر طولانی مصرف کرده اند، ادامه داشته باشد.

درمان حمایتی شامل تجویز مایعات داخل وریدی و تصحیح علایم حیاتی، رکن اصلی درمان

برخی از آن ها مثل ۵-HT_{1A}، ۵-HT_{1B}، ۵-HT_{1C}، ۵-HT_{1D}، ۵-HT_{1E}، ۵-HT_{1F} در سیستم اعصاب مرکزی و اساساً در ساقه مغز از مغز میانی تا بصل النخاع قرار دارند و در تنظیم بیداری، رفتار تحریکی، غذا خوردن، تنظیم درجه حرارت، میگرن، تهوع و رفتار جنسی، تنظیم احساس درد و تون حرکتی نقش دارند. سیستم سروتونین محیطی نیز در تنظیم تون عروقی و تحرک دستگاه گوارشی مشارکت دارند. به نظر نمی رسد هیچ گیرنده ای به تنها یابی مسؤول بروز سندروم سروتونین باشد، هر چند شواهدی حاکی از نقش اساسی آگونیسم گیرنده ای ۵-HT_{2A} به دست آمده است. سایر زیر گروه های گیرنده ای سروتونین نظیر ۵-HT_{1A} ممکن است از طریق تداخل فارماکودینامیک که طی آن افزایش غلظت سیناپتیک آگونیست سروتونین، همه زیر گروه های گیرنده را اشباع می کند، در بروز این سندروم مشارکت داشته باشد.

افزایش فعالیت نورادرنرژیک CNS نیز می تواند حائز اهمیت باشد، چرا که افزایش میزان غلظت نور اپی نفرین CNS ممکن است با تظاهرات بالینی در ارتباط باشد. نقش سایر میانجی های عصبی نظیر N - متیل - D - آسپارتات (NMDA) و گاما - آمینوبوتیریک اسید (GABA) کمتر شناخته شده است. تداخل فارماکودینامیک یا مستقیم بین رسپتور های دوپامین با سروتونین نیز ممکن است وجود داشته باشد.

■ تشخیص

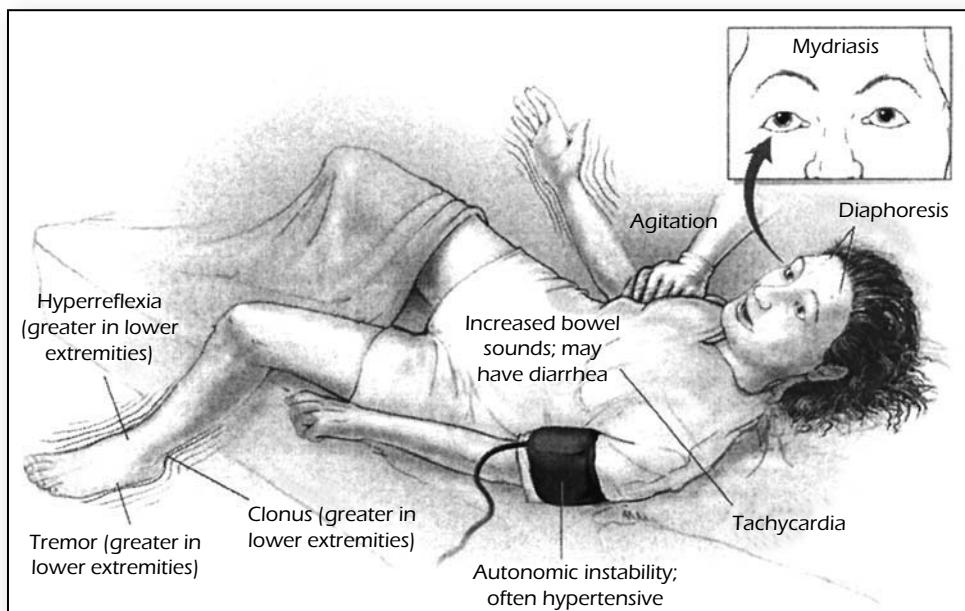
هیچ گونه آزمون آزمایشگاهی برای تایید سندروم سروتونین وجود ندارد. در واقع، وجود

کاملاً ثابت نشده است. دوز مورد نیاز در بزرگسالان ۳۲ - ۱۲ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت می‌باشد که این دوز به ۸۵ - ۹۵ درصد گیرنده‌های سروتونین متصل می‌شود. پزشکان باید دوز اولیه ۱۲ میلی‌گرم و سپس ۲ میلی‌گرم در هر ۲ ساعت را در صورت ادامه عالیم در نظر بگیرند. دوز نگهدارنده با تجویز ۸ میلی‌گرم در هر ۶ ساعت صورت می‌گیرد. سیپروهپتادین تنها به صورت خوارکی قابل دسترس است اما می‌توان قرص‌های خرد شده را توسط لوله نازوگاستریک نیز تجویز کرد.

ضد سایکوزهای آتیپیکال با اثر آنتاگونیستی ۵-HT_{2A} (مثل اولانزپین با دوز ۱۰ میلی‌گرم زیر زبانی) با موفقیت به کار رفته است اما تعیین دقیق

می‌باشد. موارد خفیف معمولاً با درمان حمایتی، قطع داروهای عامل و تجویز بنزوپیازین‌ها برطرف می‌شود. موارد متوسط همگی دارای آنومالی‌های قلبی - عروقی و حرارتی هستند که می‌توانند از تجویز آنتاگونیستهای ۵-HT_{2A} سود ببرند. بیماران هیپرترمی (که درجه حرارت بیشتر از ۴۱/۱ درجه سانتی‌گراد دارند) باید درمان‌های مذکور را همراه با تسکین فوری، پارالیز عصبی - عضلانی و لوله‌گذاری دهانی - نایی دریافت دارند. کنترل آریتماسیون با بنزوپیازین‌ها بدون توجه به شدت آن ضروری است.

سیپروهپتادین داروی توصیه شده برای درمان سندروم سروتونین است، هر چند اثربخشی آن



شکل ۲ - یافته‌های بالینی در بیمار مبتلا به سندروم نسبتاً شدید سروتونین

از تجویز سوکسینیل کولین به خاطر آریتمی ناشی از هیپرکالمی همراه با رابدومیولیز اجتناب گردد. داروهای ضدتب هیچ جایگاهی در درمان سندروم سروتونین ندارند، زیرا افزایش درجه حرارت بدن ناشی از فعالیت عضلانی است، نه تغییر در مرکز تنظیم حرارت هیپوتالامیک.

استفاده از داروهای پروپرانولول، برومومکرپیتین و دانترولن توصیه نمی‌شوند. پروپرانولول ممکن است موجب هیپوتانسیون و شوک در بیماران دارای ناپایداری اتونومیک شود. به علاوه ممکن است تاکیکاردی را که شاخصی برای تعیین اثربخشی درمانی است، بپوشاند. برومومکرپیتین خود در بروز سندروم سروتونین دخالت دارد و تجویز آن در بیمارانی که در آن‌ها این سندروم به صورت اشتباہی به عنوان سندروم نورولپتیک بدخیم تشخیص داده شده، عالیم سروتوئرژیک را بدتر می‌سازد. تجویز برومومکرپیتین و دانترولن در سندروم سروتونین موجب یک افزایش ناگهانی درجه حرارت و احتمال مرگ و میر می‌شود. از طرف دیگر، مطالعات حیوانی هیچ گونه کارآیی برای دانترولن را نشان نداده است.

منع

Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1112 – 1120

اثربخشی آن نیاز به مطالعات بیشتر دارد. پزشکانی که مایل به تجویز تزریقی هستند باید تجویز داخل عضلانی ۱۰۰ - ۵۰ میلی‌گرم کلرپرومازین را در نظر بگیرند. کلرپرومازین هر چند روش درمانی قدیمی بوده و داروهای جدیدتر جایگزین آن شده‌اند ولی در موارد شدید می‌تواند تجویز گردد. این دارو هر چند با عارضه هیپوتانسیون اورتوستاتیک همراه است اما این گونه بیماران چون اغلب هیپرتانسیو و بدون حرکت هستند، این خطر به حداقل می‌رسد. هیپرتانسیون ناشی از تداخل MAOI باید توسط دوزهای اندک آمین‌های سمپاتومیمتیک مستقیم عمل کننده (نوراپی‌نفرین، فنیل‌افرین و اپی‌نفرین) درمان شوند. بیمارانی که در آن‌ها هیپرتانسیون و تاکیکاردی بروز کنند - چه در اثر درمان‌های بالا برندۀ فشارخون و چه ناشی از مسمومیت - باید به وسیله داروهای کوتاه اثر نظیر نیتروپروساید یا اسمولول درمان شوند.

کنترل هیپرترمی با حذف فعالیت بیش از حد عضله صورت می‌گیرد. هر چند بنزو دیازپین‌ها یک اثر سودمند در موارد خفیف‌تر دارند، در موارد شدید (درجه حرارت بالای ۴۱/۱ درجه سانتی‌گراد) باید شل کردن فوری عضلات با داروهای غیر دیپلاریزان نظیر وکوروئنیوم (Vecuronium) القا شده و با لوله‌گذاری و ونتیلاسیون ادامه یابد. باید

۳۰۸