



## سندروم سروتونین

دکتر محمد هادی گهرباری

مرکز اطلاعات دارویی و سموم، معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت

واسطه افزایش میزان استفاده از داروهای SSRI موارد بروز سندروم سروتونین افزایش یافته است. به طور کلی، علایم و نشانه‌های سندروم سروتونین شامل سه دسته هستند:

- ۱ - مغزی (Mental)
- ۲ - اتونوم (Autonomic) و
- ۳ - عصب شناختی (Neurological).

لازم به یادآوری است که سندروم سروتونین می‌تواند یک حالت خطرناک و کشنده باشد. بنابراین، تشخیص به موقع و درست این سندروم در جلوگیری از بروز عوارض و پیامدهای خطرناک آن بسیار کمک کننده خواهد بود.

### ■ مقدمه

سندروم سروتونین [Serotonin Syndrome (ss)] شامل مجموعه‌ای از علایم و نشانه‌ها است که به واسطه تحریک بیش از حد (Overstimulation) گیرنده‌های ۵-HT<sub>1A</sub> در سیستم اعصاب مرکزی رخ می‌دهد. این تحریک بیش از حد می‌تواند علل مختلفی داشته باشد اما به هر حال داروهای ضدافسردگی اعم از سه حلقه‌ای‌ها (TCA<sub>s</sub>)، مهارکننده‌های منوآمینواکسیداز (MAOI<sub>s</sub>) و مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRI<sub>s</sub>) بیشترین نقش را در بروز این سندروم دارند. باید توجه داشت که در سال‌های اخیر به

## ■ عالیم بالینی

سندروم سروتونین با مجموعه‌ای از عالیم روانی، اتونومیک و عصب شناختی که به طور ناگهانی و در کمتر از ۲۴ ساعت از شروع درمان، افزایش مقدار مصرف دارویی و یا اضافه کردن دارویی جدید به رژیم درمانی قبلی خود را نشان می‌دهد.

براساس آخرین طبقه‌بندی موجود که توسط Radomki گرفته است، مساله تحریک بیش از حد گیرنده‌های ۵-HT<sub>1A</sub> از نظر بروز عالیم به سه دسته تقسیم می‌شود:

۱ - حالت ملایم (Mild state): در این حالت بیمار عالیمی را که دلالت بر تحریک بیش از حد گیرنده ۵-HT<sub>1A</sub> هستند، به طور ملایم نشان می‌دهد. در این مرحله هر چند عالیم خیلی چشم‌گیر نمی‌باشد اما مساله بسیار مهم تشخیص به موقع آن‌ها است، چرا که ممکن است این حالت به سرعت تبدیل به سندروم سروتونین شود.

۲ - سندروم سروتونین (SS): این حالت که در واقع شکل واقعی تحریک بیش از حد گیرنده‌های ۵-HT<sub>1A</sub> می‌باشد با مجموعه‌ای از عالیم که در زیر اشاره خواهد شد خود را نشان می‌دهد:

### الف - عالیم مغزی

عالیم اصلی: کوما، گیجی، افزایش خلق

عالیم فرعی: بی‌قراری، بی‌خوابی، عصبی بودن

### ب - عالیم اتونوم

عالیم اصلی: تب، تعریق شدید

عالیم فرعی: تاکی‌کاردی، تاکی‌پنه، دیس‌پنه،

اسهال، افزایش یا کاهش فشار خون

## ■ پاتوفیزیولوژی

برای درک دقیق روند بروز سندروم سروتونین لازم است به این نکته اشاره شود که سروتونین یکی از مهم‌ترین میانجی‌های عصبی است که با توجه به محل قرار گرفتن نورون‌های آزاد کننده آن می‌تواند در دوره‌های خواب و بیداری، خلق، رفتارهای تحریکی و عادات غذایی، نقش مهمی را ایفا کند.

سندروم سروتونین در نتیجه تحریک بیش از حد گیرنده‌های ۵-HT<sub>1A</sub> در هسته‌های خاکستری مغز و مدولار روی می‌دهد اما احتمالاً تحریک بیش از گیرنده‌های ۵-HT<sub>2</sub> نیز در بروز این سندروم نقش دارند.

به طور خلاصه، تحریک بیش از حد گیرنده‌های سروتونین در چهار حالت اتفاق می‌افتد:

۱ - افزایش پیش سازه‌ای (Precursor) سروتونین و یا آگونیست‌های آن. در این گروه می‌توان به لیتیم، LSD، ال - تریپتوفان، ترازودون، بوسپیرون و ال - دوبا اشاره کرد.

۲ - افزایش آزاد شدن سروتونین: ترکیباتی مثل آمفتامین، کوکائین، فن‌فلورامین، MDMA (ecstasy) و رزربین از این دسته هستند.

۳ - کاهش بازجذب سروتونین: داروهای SSRI، TCA، ترازودون، ونلافاکسین و مپریدین با این مکانیسم عمل می‌کنند.

۴ - کاهش سرعت متابولیسم سروتونین: مهم‌ترین داروهایی که با این مکانیسم می‌توانند سبب سندروم سروتونین شوند، ترکیبات MAOI مثل ایزوکاربوکسازید و سلزیلین می‌باشند.

اساس این معیارها تشخیص جدید اگر بیمار حداقل ۴ علامت اصلی و یا ۳ علامت اصلی همراه با دو علامت فرعی را داشته باشد، تشخیص سندروم سروتونین قطعی است.

### ■ تشخیص افتراقی

مهمترین تشخیص افتراق‌های سندروم سروتونین عبارتند از:

۱ - سندروم نورولپتیک بدخیم (Neuroleptic Malignant Syndrom)

۲ - نکروز میوکارد

۳ - علل عفونی

۴ - گرمزادگی

۵ - Delirium Tremens

۶ - مسمومیت با عوامل آدرنرژیک و کولینرژیک از میان تمام تشخیص‌های افتراقی مطرح شده، مهمترین تشخیص افتراقی سندروم سروتونین، سندروم نورولپتیک بدخیم (NMS) است که به دلیل تشابه عالیم و پروتکل درمانی تا حدودی متفاوت باید مورد توجه قرار بگیرد. مهمترین وجوده افتراق دهنده این دو سندروم به شرح زیر است:

۱ - علت بروز سندروم سروتونین عوامل سروتونرژیک است و علت بروز سندروم نورولپتیک بدخیم عوامل نورولپتیک می‌باشند.

۲ - بروز عالیم در سندروم نورولپتیک بدخیم خیلی سریع است و در کمتر از ۲۴ ساعت ظاهر می‌شوند، در حالی که در سندروم سروتونین بدخیم عالیم با سرعت کمتر و طی مدت ۷ روز ظاهر می‌شوند.

### ج - عالیم عصبی

عالیم اصلی: Myoclonus، رعشه، لرز، سختی عضلات.

عالیم فرعی: کاهش هماهنگی عصبی، میدریاز، آکاتیزی

نکته‌ی مهم در تشخیص سندروم سروتونین و تفسیر عالیم آن این است که این عالیم نباید به دلیل مشکلات زمینه‌ای عصب شناختی و روانپزشکی و یا حتی مشکلات و مسایل عفونی، متابولیک، اندوکرین و سمی باشد.

۳ - حالت توکسیک (Toxic State): در این حالت که اوج تحریک گیرنده سروتونین است، بیماری با عالیم تشنج تونیک - کلونیک منتشر و تب شدید که ممکن است بیش از ۴۰ درجه سانتی گراد هم باشد خود را نشان می‌دهد.

### ■ عالیم آزمایشگاهی

عالیم آزمایشگاهی در سندروم سروتونین اختصاصی نبوده و به صورت افزایش کراتین کیناز، افزایش تعداد WBC، افزایش ترانس آمینازها و کاهش قند خون می‌باشد.

در مواردی حتی DIC، نارسایی کلیوی و اسیدوز مشاهده گردیده است.

### ■ تشخیص

قبلاً تشخیص سندروم سروتونین براساس معیارهای تشخیص Sternbach بود، که بعداً عالیم تشخیص توسط Radomski و همکارانش بازنگری و به صورت آنچه ذکر شد، بیان گردید. بر

گیرنده H1 است و می‌تواند برگیرنده 5HT1A اثر آنتاگونیستی داشته باشد. کلروپرومازین که یک داروی نورولپتیک است و بر گیرنده‌های 5HT2 و 5HT1A اثر آنتاگونیستی دارد.

در هنگام استفاده از کلروپرومازین حتماً باید به عارضه NMS توجه داشت. داروی Ziprasidone Antipsychotic یک ترکیب جدید است و اثر قوی آنتاگونیستی بر گیرنده‌های 5HT1A دارد.

علیرغم این که سندروم سروتونین یک سندروم خطرناک و حتی کشنده است اما خوشبختانه معمولاً در صورت تشخیص و درمان به موقع، بهبودی طی ۴۸ تا ۲۴ ساعت اول درمان رخ داده و حال عمومی بیمار بهتر می‌شود.

آنچه که بسیار مهم به نظر می‌رسد، توجه به این مطلب است که کلیه عوامل و ترکیبات سرتونرژیک حتی به تنها‌ی این پتانسیل را دارند که سندروم مذکور را ایجاد کنند، البته در استفاده هم‌زمان از این ترکیبات احتمال بروز سندروم سروتونین افزایش می‌یابد.

در پایان، مثال‌های متعددی از حالات مختلفی که سبب بروز سندروم سروتونین به واسطه عوامل سرتونرژیک شده‌اند ذکر می‌گردد: در موارد محدودی مشاهده شده که بیماران با مصرف سیتالوپرام دچار سندروم سروتونین شده‌اند.

در مواردی که مقدار مصرف بالای فلوکستین سبب بروز SS شده است.

**۳ - عالیمی نظیر اسهال و آزیتاسیون** بیشتر در سندروم سروتونین دیده می‌شوند و عالیمی مانند دیس‌فازی، افزایش ترشح براز و بی‌اختیاری ادرار در سندروم نورولپتیک بدخیم بیشتر مشاهده می‌شوند.

**۴ - نشانه‌هایی** مانند گشادی مردمک، میوکلونوس، هیپرفلکسی در سندروم سروتونین و نشانه‌هایی مثل هیپرترمی (بیش از ۳۸ درجه سانتی‌گراد)، آکینزی، سفتی به دلیل عوارض خارج هرمی و رابدو-میویلیز بیشتر با NMS دیده می‌شوند.

## ■ درمان

اولین گام بعد از تشخیص سندروم سروتونین قطع عامل سرتونرژیک می‌باشد. اقدام مهم بعدی کنترل آب و الکترولیت بیمار است و باید توجه داشت که برای اجتناب از اثرات عوارضی مثل میوگلوبینوری بر کلیه‌ها بهتر است که برون‌ده ادراری در حد ۱۰۰ - ۵۰ میلی‌لیتر در ساعت باشد. در صورت لزوم باید اقدامات نگهدارنده مثل خنک کردن بدن بیمار و تهویه مکانیکی انجام گیرد.

درمان‌های دارویی متعددی برای کنترل عالیم و درمان سندروم سروتونین پیشنهاد شده است که اهم این اقدامات دارویی به شرح زیر می‌باشند: بنزودیازپین‌ها برای کاهش اضطراب، داروهای مسدود بتا مثل پروپرانولول که احتمالاً قابلیت انسداد گیرنده‌های 5HT1A را هم دارند. البته، استفاده از این ترکیبات در حد گزارش‌های موردی می‌باشد. سیپروهپتا‌دین که یک داروی آنتاگونیست

مواردی از استفاده هم‌زمان ترامادول و پاروکستین و بروز سندروم سروتونین نیز گزارش شده است. مواردی از استفاده هم‌زمان داروهای خدمیگرن مثل سوماتریپتان با داروهای SSRI و بروز سندروم سروتونین نیز مطرح شده است.

استفاده هم‌زمان داروی مپروبامات و داروهای RDE SSRI نیز منجر به بروز سندروم سروتونین شده است.

مپروبامات سبب کاهش سرعت متابولیسم SSRIها از طریق مهار رقابتی می‌شود. مواردی که به دلیل استفاده هم‌زمان پرومتازین با SSRTS سندروم سروتونین رخ داده است. پرومتازین در سطح گیرنده 5HT2 ایجاد مهار رقابتی می‌کند و بدین خاطر به طور جبرانی گیرنده‌های 5HT1A فعال تر می‌شوند. مواردی که سندروم سروتونین به دلیل استفاده هم‌زمان SSRI و مپریدین رخ داده است. مواردی که استفاده هم‌زمان پاروکستین و ریسپریدون سبب بروز SS شده‌اند.

#### منابع

1. Carbone JR. The neuroleptic Inahignamt and serotonin syndrome. Emerg Med Clin North Am 2000; 18:317-325
2. Chambost M. Liron I. Pellon D. Combe C. Syndrom Serotonnergique lors d'une intoxication Par la fluoxetine d'une Patiente Prenant dm moclobemide. Can J Anacth 2000; 47:246-250
3. Birmes P. Coppin D. Serotonin syndrome: a brief review, Can Med Assoc J 2007; 168(11).

**یادآوری:** همکارانی که مایل به استفاده از تمامی منابع این مطلب هستند، می‌توانند به دفتر مجله رازی مراجعه نمایند.

