

Serotonin Syndrome

พญ. อรภาณต์ หลานวงศ์¹, พว.บุรณฤทธิ์ เกษมกริพย², อ.พญ.กรรณนิการ์ คงบุญเกียรติ²,
ศก.พว.สมศักดิ์เทียมเกา²

¹แพทย์ประจำบ้าน, ²สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**ผู้ป่วยชายไทยคู่ 58 ปี อาชีพรับ
ราชการครู ภูมิลำเนา จ.ขอนแก่น**

อาการสำคัญ:

สับสน 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติเจ็บป่วยปัจจุบัน:

3 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการนอนไม่หลับ มีอาการสับสนเล็กน้อย พูดคุยพอรู้เรื่อง นั่งดูทีวีได้ มีอาการหลงลืมเล็กน้อย ไม่มีไข้ ไม่มีอาการเกร็ง

2 วันก่อน ภรรยาสังเกตเห็นว่านอนไม่หลับเริ่มวุ่นวาย จึงเพิ่มยา Trazodone (200 mg) จาก 1 tab oral hs เป็น 2 tab oral hs อาการเท่าๆ เดิม ยังนอนไม่หลับและสับสนอยู่

1 วันก่อน มีอาการสับสนมากขึ้น เริ่มมีอาการเกร็ง มีเหงื่อออกมากขึ้น ไม่มีไข้ ภรรยาเพิ่มยาเป็น Trazodone (200 mg) 2 tab oral เข้า 3 tab oral เย็น แต่อาการไม่ดีขึ้น เข้าวันต่อมาจึงพามาโรงพยาบาล

พักรักษาที่หอผู้ป่วยจิตเวชได้สามวันอาการไม่ดีขึ้น มีสับสนมากขึ้น มีแขนขาเกร็ง ไม่กระตุก มีอาการสั่นมากขึ้น เหงื่อออกมากขึ้น ความดันโลหิตสูงแต่ยังไม่มื้ไข้

ประวัติอดีต:

- โรคประจำตัว schizophrenia , type II diabetes (diet control), chronic kidney disease
- 1 สัปดาห์ก่อน มารักษาด้วยอาการหลงลืมง่าย นอนไม่หลับคิดมาก ให้การวินิจฉัยเป็นโรคสมองเสื่อมประเมิน MMSE 17/30
- ยาที่ได้รับในปัจจุบัน
Risperidone (2 mg) 1 tab po morning ,2 tab oral hs,
Trazodone (200 mg) 1 tab po hs,
Benzhexol (2 mg) 1 tab po morning,
2 tab po evening
Doxazocin (2 mg) 1 tab po hs Clonazepam (2 mg) 1.5 tab po hs

Vit B complex 1 tab po tid ,multivitamin 1 tab oral tid, folic 1 tab oral od,

- ปฏิเสธประวัติ IVDU, blood transfusion, tattoo
- ไม่สูบบุหรี่, ไม่ดื่มสุรา, ไม่ได้ใช้ยาสมุนไพร

Physical examination:

A middle aged man, looked confused with tremor

Vital signs : BT 36 c, PR 120 bpm,

RR 20 tpm, BP 190/100 mmHg.

HEENT: mildly pale conjunctiva, anicteric sclera, stiff neck positive

Heart: tachycardia, normal S1S2, no murmur

Chest& Lungs: normal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: normal bowel sounds, soft not tender, liver and spleen impalpable

Extremities: no pitting edema, normal skin colour, moist skin

Neurological examination:

- Conscious: confusion, not operate to command
- Cranial nerves:
 - pupil 4 mm reactive to light both eyes
 - EOM cannot be evaluated

symmetrical facial expression

- Motor system: generalized tremor, rigidity
 - motor power at least grade III all
- Reflex 3+ all
- Babinski sign: plantar flexion both sides,
 - Clonus: sustained
- Cerebellar signs: cannot be evaluated
- Sensory: cannot be evaluated

Laboratory result:

CBC : Hb 10.3, Hct 31.1, WBC 4,700 (N 70, L19, M8, E2, B1) Plt 298,000

Blood chemistry : BUN 22.7, Cr 2.7, Na 132, K 4.3, HCO₃ 23.4, Cl 90, Ca^{9.4}, PO 2.8
LFT: Chol 187, TP 6.6, Alb 3.9, Glo 2.7, TB 0.3, DB 0.2, AST²⁴, ALT¹², ALP 92, CK 797

Anti HIV : non-reactive

CSF: open pressure 20 cmH₂O, close pressure 16 cmH₂O, no cell, protein 22 mg/dl, sugar 60/120 mg/dl

CT Brain: normal

Problem lists

1. Alteration of consciousness.
2. Neuromuscular abnormality: rigidity, tremor, generalized hyperreflexia, sustained clonus

3. Autonomic hyperactivity: hypertension, diaphoresis, mydriasis

4. History of increased trazodone dosage

วิจารณ์

ผู้ป่วยชายอายุ 58 ปี มาด้วยอาการสับสน หลังจากเพิ่มยา trazodone ซึ่งเป็นยากลุ่ม antidepressant ร่วมกับตรวจร่างกายพบมี confusion, clonus, rigidity, hyperreflexia, diaphoresis, mydriasis และ hypertension เมื่อรวมกับมีประวัติการใช้ยา trazodone ทำให้คิดถึงกลุ่มอาการ Serotonin Syndrome(SS) มากที่สุดซึ่งมี triads ได้แก่ mental-status change, autonomic hyperactivity และ neuromuscular abnormalities

ภาวะที่ต้องวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) มีอาการ lead pipe muscular rigidity, hyperthermia, fluctuating consciousness และ autonomic instability คล้ายคลึงกับ SS แต่จะเกิดอาการช้ากว่าเป็นเวลาหลายวัน ใน NMS จะมีอาการ bradykinesia และประวัติการใช้ยาในกลุ่ม dopamine antagonist ซึ่งใน SS จะมีลักษณะ hyperkinesia และมีประวัติการใช้ยา serotonergic drug เช่น antidepressant, monoamine oxidase inhibitor เป็นต้น anticholinergic syndrome จะมีอาการ fluctuating consciousness, tachycardia ได้ ที่แตกต่างกันคือ

normal pupil, hot and dry skin, absent bowel sound และมีประวัติการใช้ยากลุ่ม anticholinergic ภาวะ meningitis และ encephalitis ควรนึกถึงในรายที่มีไข้และซีมลงด้วย

ยา trazodone จัดเป็น multifunctional drug คือ ที่ขนาดต่ำ (25-150 mg) เป็น hypnotic โดยออกฤทธิ์ที่ 5-HT_{2A} antagonism, H₁ antihistamine และ α ₁ adrenergic antagonism มักใช้เป็นยานอนหลับ ขนาดที่สูง (150-600 mg) เป็น antidepressant โดยยับยั้งการทำงานของ serotonin reuptake transporter ทำให้ปริมาณ serotonin มากขึ้นและเกิด hyperstimulation ของ post-synaptic serotonin receptor ซึ่งจะออกฤทธิ์ antidepressant และถ้ามีการกระตุ้นมากเกินไปจะทำให้เกิด serotonin syndrome ได้

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจ CT scan of brain และตรวจน้ำไขสันหลัง พบอยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้ให้การรักษาโดยการหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ให้ยา cyproheptadine ร่วมกับ supportive treatment อื่นๆ อาการผู้ป่วยดีขึ้นจนเป็นปกติ

Serotonin Syndrome

วิทยาการระบาด

มีแนวโน้มการเกิด Serotonin syndrome (SS) เพิ่มขึ้นเนื่องจากมีการใช้ยาในกลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) มากขึ้น แทนการใช้ tricyclic antidepressant (TCA) ในปีค.ศ.2002 The Toxic Exposure Surveillance

System ได้ศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 26,733 คน ที่มีประวัติใช้ยา SSRI พบว่าเกิดความเป็นพิษจากยาจำนวน 7,349 คนและเสียชีวิต 93 คน มีรายงานพบภาวะ SS ในผู้ป่วยที่ใช้ยา SSRI เกินขนาดร้อยละ 14 ถึงร้อยละ 16

ลักษณะทางคลินิก

SS เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของ serotonergic activity ในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งมักเกิดจากการใช้ยาที่มี serotonergic activity, ปฏิกริยาระหว่างยา หรือเกิดจากการใช้ยาเกินขนาด SS ประกอบด้วย อาการหลัก 3 ประการ ได้แก่ mental status changes, autonomic hyperactivity และ neuromuscular abnormality มีความรุนแรงตั้งแต่น้อยไปจนถึงมาก อาการและอาการแสดงที่พบได้แก่ อาการน้อย (mild) หัวใจเต้นเร็ว, สั่น, เหงื่อออก, ม่านตาขยาย, intention tremor, myoclonus, hyperreflexia (พบที่ขามากกว่าแขน) อาการปานกลาง (moderate) ความดันโลหิตสูง, มีไข้, hyperactive bowel sound, clonus, hyperreflexia, horizontal ocular clonus, มีอาการกระสับกระส่ายหรืออยู่ไม่สุข (mild agitation, hypervigilance) อาการรุนแรง (severe) ความดันโลหิตสูงรุนแรง ภาวะ

เพื่อ (delirium), muscular rigidity, อุณหภูมิร่างกายสูงรุนแรงอาจมากกว่า $41.1 \pm C$ ในรายที่เสียชีวิต, อาการชัก, ไตวาย, metabolic acidosis, rhabdomyolysis, disseminated intravascular coagulopathy

พยาธิกำเนิด

Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) เป็น monoamine neurotransmitter ในระบบประสาทส่วนกลางสร้างโดย midline raphe nuclei อยู่ที่ก้านสมองตั้งแต่ midbrain ถึง medulla ซึ่งทำหน้าที่ควบคุม wakefulness, affective behaviour, food intake, thermoregulation, migraine, emesis และ sexual behaviour สำหรับ raphe nuclei ที่ pons ส่วนล่างและ medulla ควบคุม nociception และ motor tone นอกกระบบประสาทส่วนกลางสร้างจาก enterochromaffin cell และ platelets มีหน้าที่ควบคุม vascular tone และ gastrointestinal motility

ตัวรับของ serotonin แบ่งเป็น 7 ชนิด ได้แก่ 5-HT₁ ถึง 5-HT₇ ดังตารางที่ 1 พบว่ากระตุ้นที่ 5-HT_{2a} และ 5-HT_{1a} receptor ทำให้เกิดอาการของ SS ได้

ตารางที่ 1 Location of 5-HT receptor subtypes, function and clinically relevant receptor agonists and antagonists.

Receptor subtype	Location / function	Agonist	Antagonist
5-HT _{1A}	CNS: neuronal inhibition, behavioral effects (sleep, feeding, thermoregulation, and anxiety)	Buspirone	Yohimbine
5-HT _{2A}	CNS: neuronal excitation, behavioral effects, and learning; Smooth muscle: contraction, vasoconstriction > dilatation Platelets: aggregation		Cyprohepatdine Chlorpromazine LSD
5-HT _{2B}	Stomach fundus		Chlorpromazine Yohimbine
5-HT _{2C}	CNS: choroid plexus, CSF secretion		
5-HT ₃	Sensory and enteric nerves, emesis		Metoclopramide* Ondasetron*
5-HT ₄	CNS and myenteric neurons, GI motility	Metoclopramide Cisapride	

(ดัดแปลงจาก Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. J Vet Pharmacol Ther 2008;3:187-99)

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย SS อาศัยจากประวัติและการตรวจร่างกาย ยังไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อช่วยในการวินิจฉัย มีการใช้ Hunter Criteria เพื่อช่วยในการวินิจฉัย มีความไวร้อยละ 84 ความจำเพาะร้อยละ 97 เมื่อเปรียบเทียบกับประวัติการวินิจฉัยโดย medical toxicologist (gold standard) มีรายละเอียดดังนี้

ต้องมีอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อร่วมกับมีประวัติการได้รับ serotonergic agent ในตารางที่ 2

- Spontaneous clonus
- Inducible clonus และ agitation หรือ diaphoresis
- Ocular clonus และ agitation หรือ diaphoresis
- Tremor และ hyperreflexia
- Hypertonia และ temperature above 38°C และ ocular clonus หรือ inducible clonus

การวินิจฉัยแยกโรค

Anticholinergic poisoning ผู้ป่วยจะมีอาการกระสับกระส่าย, เพ้อ, ปากแห้ง ผิวแห้ง และแดงตรวจพบ normal deep tendon reflex, absent bowel sounds ซึ่งต่างจาก SS ที่จะมีผิวสีปกติ มีเหงื่อออกมากและตรวจพบ hyperreflexia และ hyperactive bowels sounds

Malignant Hyperthermia ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาสลบ มีการเพิ่มของ end tidal carbon dioxide, hypertonia, hyperthermia, metabolic acidosis ตรวจร่างกายพบ mottled

skin ,rigor Mortis-like rigidity of muscle และ hyporeflexia

Neuroleptic malignant syndrome เป็น idiopathic reaction จากการใช้ dopamine antagonist ระยะเวลาที่เกิดอาการหลังได้ยานานหลายวันถึงสัปดาห์ มี bradykinesia , akinesia, lead-pipe muscle rigidity, hyperthermia, fluctuation of consciousness, autonomic instability อาการของ NMS จะเป็น bradykinesia เด่นซึ่งต่างกับ SS ที่จะมีลักษณะ hyperkinesia

ตารางที่ 2 Drugs and Drug Interactions Associated with the Serotonin Syndrome

Drugs associated with the serotonin syndrome

SSRI: sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and citalopram

Antidepressant drugs: trazodone, nefazodone, buspirone, clomipramine, and venlafaxine

Monoamine oxidase inhibitors: phenelzine, moclobemide, clorgiline, and isocarboxazid

Anticonvulsants: valproate

Analgesics: meperidine, fentanyl, tramadol, and pentazocine
Antiemetic agents: ondansetron, granisetron, and metoclopramide

Antimigraine drugs: sumatriptan

Bariatric medications: sibutramine

Antibiotics: linezolid (a monoamine oxidase inhibitor) and ritonavir (through inhibition of cytochrome P-450 enzyme isoform 3A4)

Over-the-counter cough and cold remedies: dextromethorphan

Drugs of abuse: methylenedioxyamphetamine (MDMA, or “ecstasy”), lysergic acid diethylamide (LSD), 5-methoxydiisopropyltryptamine (“foxy methoxy”), Syrian rue (contains harmine and harmaline, both monoamine oxidase inhibitors)

Dietary supplements and herbal products: tryptophan, Hypericum perforatum (St. John’s wort), Panax ginseng (ginseng)

Other: lithium

Drug interactions associated with severe serotonin syndrome

Zoloft, Prozac, Sarafem, Luvox, Paxil, Celexa, Desyrel, Serzone, Buspar, Anaf- ranil, Effexor, Nardil, Manerix, Marplan, Depakote, Demerol, Duragesic, Sublimaze, Ultram, Talwin, Zofran, Kytril, Reglan, Imitrex, Meridia, Redux, Pondimin, Zyvox, Norvir, Parnate, Tofranil, Remeron
 Phenelzine and meperidine
 Tranylcypromine and imipramine
 Phenelzine and selective serotonin-reuptake inhibitors Paroxetine and buspirone
 Linezolid and citalopram
 Moclobemide and selective serotonin-reuptake inhibitors Tramadol, venlafaxine, and mirtazapine

(ดัดแปลงจาก)Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-20.

การรักษา

หลักการรักษาเบื้องต้น คือ หยุดยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดอาการ SS ดังตารางที่ 2 และให้การรักษาแบบประคับประคอง ในรายที่อาการน้อยเมื่อหยุดยาแล้วส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง ในรายที่มีอาการกระสับกระส่ายมาก อาจพิจารณาในกลุ่ม benzodiazepine ได้แก่ diazepam 5-10 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด ยาบางอย่างที่มีค่าครึ่งชีวิตชีวิตของยานานจะมีอาการได้นานกว่าหลังหยุดยา เช่น irreversible monoamine oxidase inhibitor (MAOIs) และ SSRI เช่น fluoxetine (ค่าครึ่งชีวิต 1 สัปดาห์, metabolite norfluoxetine ค่าครึ่งชีวิต 2.5 สัปดาห์) ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลาง (moderate) และมี autonomic instability อาจจะต้องให้ 5HT2a antagonist ร่วมด้วย คือ cyproheptadine มีขนาดเม็ดละ 4 มิลลิกรัม เริ่มต้นให้ 12 มิลลิกรัม หลังจากนั้นให้ 2 มิลลิกรัมทุก 2 ชั่วโมง เมื่ออาการดีขึ้นจึงให้ 8 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง ยา cyprohepta-

dine มีเฉพาะในรูปแบบยากินแต่สามารถบดและให้ทาง nasogastric tube ได้

การรักษาประคับประคองอื่นๆ ได้แก่ การให้สารน้ำทางหลอดเลือด การให้ออกซิเจน ในรายที่มี autonomic instability มีความดันโลหิตสูงรุนแรงและหัวใจเต้นเร็วอาจพิจารณาให้ ออกฤทธิ์สั้นเช่น nitroprusside หรือ esmolol ภาวะความดันโลหิตจากยา MAOIs พิจารณาให้ direct-acting sympath- omimetic amines (norepinephrine, phenylephrine และ epinephrine) ในขนาดต่ำ ภาวะอุณหภูมิในร่างกายสูง (hyperthermia) รุนแรงมากกว่า 41.1°C ควรให้การรักษาด้วย muscle paralytic agent กลุ่ม nondepolarizing agent เช่น vecuronium และใส่ท่อช่วยหายใจ ควรหลีกเลี่ยง succinylcholine เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะ rhabdomyolysis ได้

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา propranolol , bromocryptine และ dantrolene เนื่องจาก จะทำให้อาการแย่ลงได้

สรุป

Serotonin syndrome เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีอันตรายถึงชีวิต แพทย์ผู้ให้การรักษามustต้องตระหนักถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา serotonergic drug และปฏิกริยาระหว่างยาที่ทำให้เกิดได้ อาการที่สำคัญมี 3 อย่างคือ mental status changes, autonomic hyperactivity และ neuromuscular abnormality ในรายที่อาการไม่มากอาจจะมีอาการไม่ครบทั้งสามข้อได้ อาจทำให้วินิจฉัยล่าช้าได้ ซึ่งการวินิจฉัยอาศัยเพียงลักษณะทางคลินิกร่วมกับประวัติการใช้ยาเท่านั้น ยังไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วยยืนยัน หลักการคือหยุดยาที่เป็นสาเหตุเร็วที่สุด และรักษาประคับประครองตามอาการ พิจารณาให้ 5HT_{2a} antagonist ในรายที่มีอาการรุนแรง

บรรณานุกรม

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005 ;352:1112-20.
2. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:277-85.
3. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2008;31:187-99.
4. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009;14:536-46.