

reliuoja su padidėjusiu mirštamumu [5]. Sumažėjęs ŠR pokytis AOM metu, atspindintis sumažėjusį autonominių refleksinių reguliavimą, sergantiesiems KŠL ir sunkia depresija patvirtina minėtų tyrimų rezultatus.

Analizuoti ŠR variabilumo, BRJ, AOM žymenys atspindi skirtingus autonominio ŠR reguliavimo aspektus. Šios analizės rezultatai patvirtino teiginį, kad depresija nulemia autonomi-

nio ŠR reguliavimo sumažėjimą ligoniams, sergantiems KŠL.

### IŠVADA

Koronarinė širdies liga sergančių asmenų, kurie kartu serga depresija, autonominis širdies ritmo reguliavimas yra sumažėjęs, – jų širdies ritmo pokytis atliekant aktyvios ortostazės mėginį yra mažesnis.

### LITERATŪRA:

1. Lett H.S., Blumenthal J.A., Babyak M. A. et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment // *Psychosom. Med.* – 2004, vol. 66 (3), p. 305–315.
2. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease // *Psychosom. Med.* – 2005, vol. 67, Suppl. 1, p. S29–33.
3. Barth J., Schumacher M., Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis // *Psychosom. Med.* – 2004, vol. 66 (6), p. 802–813.
4. Glassman A.H. Depression and cardiovascular comorbidity // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2007, vol. 9(1), p. 9–17.
5. Žemaitė D. Širdies ritmo autonominis reguliavimas: mechanizmai, vertinimas, klinikinė reikšmė. – Kaunas, KMA leidykla, 1997.
6. Davydov D.M., Shapiro D., Cook I.A. et al. Baroreflex mechanisms in major depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2007, vol. 30, 31(1), p. 164–177.
7. Grippo A.J., Johnson A.K. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2002, vol. 26(8), p. 941–962.
8. Bunevičius R. HAD skalė – patogus depresijos ir nerimo sutrikimų tyrimo instrumentas // *Nervų ir psichikos ligos.* – 2002, vol. 1, p. 19–20.
9. Broadley A.J., Frenneaux M.R., Moskovina V. et al. Baroreflex sensitivity is reduced in depression // *Psychosom. Med.* – 2005, vol. 67(4), p. 648–651.
10. Watkins L.L., Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease // *Am. Heart J.* – 1999, vol. 137(3), p. 453–457.
11. Watkins L.L., Blumenthal J.A., Carney R.M. Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* – 2002, vol. 143(3), p. 460–466.
12. Watkins L.L., Grossman P., Krishnan R. et al. Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression // *Psychosom. Med.* – 1999, vol. 61(3), p. 334–340.
13. Carney R.M., Saunders R.D., Freedland K.E. et al. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* – 1995, vol. 15, 76(8), p. 562–564.
14. Krittaphong R., Cascio W.E., Light K.C. et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores // *Psychosom. Med.* – 1997, vol. 59(3), p. 231–235.
15. Gehi A., Mangano D., Pipkin S. et al. Depression and heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005, vol. 62(6), p. 661–666.
16. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // *Lancet.* – 1998, vol. 351, p. 478–484.
17. Ewing D.J., Hume L., Campbell I.W. et al. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing // *J. Appl. Physiol.* – 1980, vol. 49, p. 809–814.
18. Aktas M.K., Ozduran V., Pothier C.E. et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program // *JAMA.* – 2004, vol. 292(12), p. 1462–1468.
19. Dutcher J.R., Kahn J., Grines C. et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and exercise capacity as predictors of two- and five-year mortality following acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 2007, vol. 15, 99(4), p. 436–441.
20. Ruo B., Rumsfeld J.S., Hlatky M.A. et al. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study // *JAMA.* – 2003, vol. 9, 290(2), p. 215–221.

Gauta: 2007 08 31

Priimta spaudai: 2007 09 28

## Serotonino sindromas, pasireiškęs pacientei, kuriai gydymas didele doze fluoksetino buvo sustiprintas kartotine transkranialine magnetine stimuliacija (rTMS)

### Serotonin syndrome after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patient on high dose of fluoxetine

Mindaugas JASULAITIS<sup>1</sup>, Solveiga BLAŽIENĖ<sup>1</sup>, Julius NEVERAUSKAS<sup>2</sup>, Zita ALSEIKIENĖ<sup>1</sup>, Robertas BUNEVIČIUS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinos centras „Neuromeda“, Kaunas, Lietuva

Neuromeda medical center, Kaunas, Lithuania

<sup>2</sup>Kauno medicinos universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Lietuva

Institute of Psychophysiology and Rehabilitation of the Kaunas University of Medicine, Lithuania

### SANTRAUKA

Serotonino sindromas (SS) yra nepageidaujamas gydymo poveikis, sukiamas 5-HT receptorių hiperstimuliacijos selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) ar/ir kitų serotoninerinių veiksmų. Nors SS sukelti sutrikimai gali būti stiprūs ir netgi baigtis mirtimi, dėl paprastai lengvų simptomų jis dažnai neatpažįstamas ir nediagnozuojamas. Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) yra neinvazinis eksperimentinis ir santykinai saugus bei retai nepageidaujamas poveikius sukiantis gydymo metodas, daugiausia tirtas ir galintis būti veiksmingas depresijai gydyti. Nors rTMS antidepresi-

### SUMMARY

Serotonin syndrome (SS) is the result of overstimulation of 5-HT receptors by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) or other serotonergic agents. It is largely unreported as symptoms are usually mild and difficult to diagnose, although it can be severe, with fatal outcome. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive experimental and relatively safe technique which has mostly been investigated in the treatment of depression as main treatment technique or augmentation treatment technique. Although antidepressive mechanism of action of rTMS remains unknown, studies with experimental animals have demonstrated, that it can cause

**Adresas korespondencijai:** Gyd. Mindaugas Jasulaitis, medicinos centras „Neuromeda“, Tvirtovės al. 90A, Kaunas; el. paštas m.jasulaitis@gmail.com

nio poveikio mechanizmas nėra tiksliai žinomas, tyrimų su gyvūnais metu buvo nustatyta, kad ji gali padidinti serotonino koncentraciją tam tikrose galvos smegenų srityse. Šiame straipsnyje mes aprašėme 38 m. amžiaus moters, sirgusios lėtine pasikartojančia gydymui anti-depresantais rezistentiška depresija ir socialine fobija, klinikinį atvejį, kai, esant nepakankamam atsakui į didelę fluoksetino dozę, gydymui sustiprinti papildomai paskyrus rTMS, išsivystė lengvas SS.

**Raktažodžiai:** serotonino sindromas, transkranialinė magnetinė stimuliacija, rTMS, fluoksetinas, depresija.

## IVADAS

Kartotinė transkranialinė magnetinė stimuliacija (angl. *repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) – santykinai naujas neinvazinis galvos smegenų žievės stimuliacijos metodas, daugiausia tirtas tiek kaip monoterapija, tiek derinant su antidepressantais afekciniams sutrikimams gydyti [1]. Daugelio tyrėjų jis buvo įvertintas kaip pakankamai saugus bei retai nepageidaujamus poveikius sukeliantis gydymo metodas, nors tikslūs jo neurobiologinio poveikio mechanizmai nėra žinomi [2].

Serotonino sindromas (SS) yra toksinis hiperserotoninerginis fenomenas, kurį, kaip manoma, sukelia 5-HT<sub>1A</sub> ir galbūt 5-HT<sub>2</sub> receptorių hiperstimuliacija selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI), tricikliais antidepressantais, monoaminooksidazės inhibitoriais ir kitais serotoninerginiais vaistais, kurie dažniausiai vartojami depresijai gydyti [3, 4, 5, 6]. Šis sindromas yra vertinamas kaip retas, tačiau galimas rimtas nepageidaujamas poveikis, kuris ypač būdingas, kai pacientas vartoja vieno ar dviejų serotoninerginių vaistų vienu metu [4, 6]. *PubMed* bazėje mums pavyko rasti tik vieno klinikinio atvejo aprašymą, kai pacientei, kuriai buvo nustatyta lėtinės didžiosios depresijos diagnozė pagal DSM-IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterijus bei praityje buvusi priklausomybė nuo opioidų, gydant paroksetinu, 40 mg/p., opipramoliu (triciklis antidepressantas), 150 mg/p., amitriptilinu, 50 mg/p., trazodonu, 200 mg/p., prazepamu, 100 mg/p., ir metadonu, 7,5 mg/p., papildomai paskyrus rTMS, pasireiškė būklė, panaši į SS [7]. Todėl mes nusprendėme aprašyti savo stebėtą klinikinį atvejį, kurio metu pacientei, gydymą SSRI grupės antidepressantu sustiprinus rTMS, taip pat išsivystė būklė, panaši į lengvą SS.

## KLINIKINIS ATVEJIS

38 m. amžiaus moteriai, apie 10 m. sirgusiai didžiąja depresija ir socialine fobija (pagal DSM-IV kriterijus), kuriai nebuvo didesnio pagerėjimo gydant antidepressantais, buvo pasiūlyta dalyvauti klinikiniam rTMS tyrime, patvirtintame Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto. Paaiškinus galimą tiriamo gydymo metodo naudą bei riziką, pacientė sutiko dalyvauti klinikiniam tyrime ir pasirašė informuoto sutikimo formą.

Tiriamoji pastaruoju metu dėl pasikartojančio depresijos epizodo ir socialinės fobijos, nepastebint akivaizdaus klinikinio pagerėjimo ir nepageidaujamų poveikių, apie vienerius metus buvo gydoma fluoksetinu (80 mg/p.). Praeityje ji taip pat buvo vartojusi amitriptilino bei klomipramino, po 150 mg/p., ryškių nepageidaujamų poveikių nepasireiškė, tačiau ir nebuvo akivaizdaus klinikinio pagerėjimo. Pacientė taip pat buvo gydyta reboksetinu (8 mg/p.), bupropionu (150 mg/p.) bei mir-

an increase in serotonin concentrations in some brain regions. Here we present a case of a 38-years-old woman suffering from refractory chronic major depression and social phobia and taking high dose of fluoxetine who developed a SS when rTMS was used as an augmentation intervention.

**Key words:** serotonin syndrome, transcranial magnetic stimulation, rTMS, fluoxetine, depression.

tazapinu (30 mg/p.), tačiau dėl nepageidaujamų poveikių šių medikamentų netoleravo.

Tiriamosios Hamiltono depresijos vertinimo skalės (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D-17) [8] rodmuo tyrimo pradžioje buvo 13 balų, Hamiltono nerimo skalės (angl. *Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A) [9] rodmuo – 16 balų. Paskyrus rTMS, buvo tikimasi sustiprinti depresijos gydymą fluoksetinu ir pasiekti depresijos remisiją. Tyrimo metu buvo naudojamas transkranialinės magnetinės stimuliacijos įrenginys *Magstim Super Rapid* (Jungtinė Karalystė, 2001 m.). Pacientei buvo atlikta galvos smegenų žievės kairės prefrontalinės zonos rTMS stimuliacija: 10 Hz, 20 serijų, po 5 sekundes, serijos metu po 50 impulsų. Stimuliacijos stiprumas buvo 65 proc. (110 proc. motorinio slenksčio). Po antros rTMS stimuliacijos procedūros tiriamajai pasireiškė papildomų simptomų: sujaukinimas, padidėjęs aktyvumas bei nervingumas, sutrikęs miegas, karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas, padažnėję širdies ritmas ir kvėpavimas, oro trūkumas, padidėjęs kraujo spaudimas, mioklonusas, kūno drebulys, dilgčiojimai kūne ir midriazė. Išsivysčius šiems simptomams, gydymas rTMS buvo tęsiamas (iš viso iki 18 procedūrų), tačiau fluoksetino dozė buvo sumažinta iki 40 mg/p. Papildomai buvo paskirta 2 mg/p. lorazepamo. Per 2 dienas naujai atsiradę simptomai išnyko. Mūsų aprašyto klinikinio atvejo metu gydymo augmentacija rTMS neturėjo teigiamo poveikio depresijos ar nerimo simptomų remisijai. Po 18 rTMS procedūrų pacientės HAM-D-17 rodmuo buvo 14, o HAM-A – 17 balų. Retrospektyviai minėti simptomai buvo įvertinti kaip lengvas SS, pasireiškęs depresijos gydymą didele doze fluoksetino sustiprinus rTMS.

## DISKUSIJA

Mūsų aprašyto klinikinio atvejo metu rTMS buvo naudojama dvigubai aklo atsitiktine atranka paremto placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo metu. Buvo tirtas rTMS veiksmingumas ir saugumas depresijai gydyti tiek kaip monoterapija, tiek gydymui antidepressantais sustiprinti. Pacientei, be pakankamo atsako vartojusiai didelę fluoksetino dozę, gydymui sustiprinti papildomai paskyrus rTMS, išsivystė būklė, panaši į lengvą SS. Nors SS sukelti sutrikimai taip pat gali būti stiprūs ir netgi baigtis mirtimi, dėl paprastai lengvų simptomų SS dažnai neatpažįstamas ir nediagnozuojamas [10]. Šis sindromas paprastai pasireiškia po to, kai pridedamas papildomas serotonino kiekį didinantis vaistas ar padidinama jau vartojamo dozė, pvz., SSRI [4, 6]. Norint nustatyti SS diagnozę, ligos istorijoje privalo būti dokumentuotas serotoninerginio veiksnio vartojimo faktas ir atitinkami simptomai, be to, būtina atmesti kitas būkles, pasižyminčias panašiais simptomais [4, 11, 12]. SS diagnozei pagrįsti naudojami Sternbach kriterijai (1991). Pagal

## Lentelė. Diagnostiniai SS kriterijai ir simptomai, pasireiškę klinikinio atvejo metu

Patikslinti SS diagnostikos kriterijai pritaikyti Radomski ir kt., 2000 [6]	Simptomai, kurie buvo pastebėti mūsų pacientei (šio klinikinio atvejo metu)
Papildomo serotoninerginio vaisto skyrimas greta jau vartojamo gydymo, veikiančio serotonino apykaitą, susijęs su mažiausiai 4 didžiųjų arba 3 didžiųjų ir 2 mažųjų SS simptomų pasireiškimu vienu metu.	Pacientė apie 2 mėn. vartojo 80 mg/p. fluoksetino (nors depresijos simptomai buvo ryškūs, tačiau nebuvo nepageidaujamų poveikių). Papildomai paskyrus rTMS, pasireiškė 4 didieji ir 8 mažieji SS būdingi simptomai
<b>Psichiatriniai (kognityviniai ir elgesio) simptomai</b>	
Didieji simptomai: sumišimas, nuotaikos pakilimas, koma ar pusiau koma	Nepasireiškė
Mažieji simptomai: sujaudinimas ir nervingumas, nemiga	Sujaudinimas, nervingumas, nemiga
<b>Autonominės nervų sistemos simptomai</b>	
Didieji simptomai: karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas	Karščiavimas ir padidėjęs prakaitavimas
Mažieji simptomai: tachikardija, padažnėjęs kvėpavimas ar dispnėja, viduriavimas, sumažėjęs ar padidėjęs arterinis kraujo spaudimas	Tachikardija, padažnėjęs kvėpavimas, dispnėja, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas
<b>Neurologiniai simptomai</b>	
Didieji simptomai: mioklonusas, drebulys, pašiurpusi oda, rigidiškumas, hiperrefleksija	Mioklonusas ir kūno drebulys
Mažieji simptomai: susilpnėjusi koordinacija, midriazė, akatizija	Midriazė, dilgčiojimas kūne
Šie simptomai neturi būti susiję su psichikos sutrikimu ar jo paūmėjimu prieš tai, kai pacientui buvo skirtas papildomas serotoninerginis vaistas	Anksčiau šių simptomų nebuvo
Turi būti atmesti infekcinė liga, apsinuodijimas, metabolinis sutrikimas ar endokrininiai sutrikimai	Šių sutrikimų nebuvo
Iki simptomų pasireiškimo neturėjo būti vartota antipsichotikų	Antipsichotikų vartota nebuvo

juos SS pasireiškia neuropsichiatriniais (disforija, hipomanija, minčių pagreitėjimas, nerimas ir kt.) bei fiziniais (palpitacija, diaforezė, galvos skausmas, mioklonusas ir drebulys) simptomais [13]. Tačiau, kai simptomai yra nedidelio intensyvumo ar nėra neurologinių pakitimų, naudoti Sternbach kriterijus SS diagnostikai sudėtinga. Tada tyrėjai siūlo remtis SS diagnostikos kriterijais, pasiūlytais Radomski ir kt. (lentelė) [6].

Yra žinoma, kad didelė dozė fluoksetino padidina SS išsivystymo riziką [6, 12, 14]. Taip pat yra aprašyti atvejai, kai šis sindromas išsivystė vartojant fluoksetino kartu su buspironu, karbamazepinu, ličiu, mirtazapinu, moklobemidu, nefazodonu, paroksetinu, sertralinu, tramadolu, trazodonu, venlafaksinu ir klomipraminu [15].

Dalis tyrėjų rTMS vertina kaip saugų ir veiksmingą būdą depresijai gydyti tiek kaip monoterapiją, tiek gydymui antidepresantais sustiprinti [16, 17]. Tačiau šio metodo antidepresinio poveikio mechanizmas kol kas nepakankamai aiškus [16].

Nauji smegenų vizualizacijos tyrimai parodė, kad rTMS gali keisti giliųjų galvos smegenų sričių aktyvumą, įskaitant paminėtinius mazgus ir gumburą (*thalamus*) [18], nors neurobiologinis rTMS galimai sukeliama serotoninerginės stimuliacijos pagrindas didžia dalimi išlieka nežinomas [7]. Tyrimų su gyvūnais metu buvo nustatyta, kad rTMS gali padidinti serotonino koncentraciją tam tikrose galvos smegenų srityse (limbinėje sistemoje ir Amono rage (*hippocampus*)) [16, 19]. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad rTMS gali prisidėti prie SS vystymosi, ypač tada, kai skiriama drauge su didelėmis dozėmis kitų vaistų, didinančių serotonino kiekį. Todėl skiriant rTMS gydymui antidepresantais augmentuoti, būtina įvertinti galimą SS vystymosi riziką. Reikia papildomų tyrimų, kad būtų įvertinta rTMS įtaka SS išsivystymui.

## ĮŠVADA

rTMS derinys su didele fluoksetino doze gali sukelti SS.

## LITERATŪRA:

1. Pridmore S., Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1999, vol. 53(5), p. 541–548.
2. Rachid F., Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years // *Neurophysiol. Clin.* – 2006, vol. 36(3), p. 157–183.
3. Birnes P., Coppin D., Schmitt L. et al. Serotonin syndrome: a brief review // *CMAJ.* – 2003, vol. 168(11), p. 1439–1442.
4. Mason P.J., Morris V.A., Balcezak T.J. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature // *Medicine (Baltimore).* – 2000, vol. 79(4), p. 201–209.
5. Jaunay E., Gaillac V., Guelfi J.D. Serotonin syndrome. Which treatment and when? // *Presse Med.* – 2001, vol. 30(34), p. 1695–1700.
6. Gillman P.K. The serotonin syndrome and its treatment // *J. Psychopharmacol.* – 1999, vol. 13(1), p. 100–109.
7. Rachid F., Golaz J., Bondolfi G. et al. Induction of a mixed depressive episode during rTMS treatment in a patient with refractory major depression // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2006, vol. 7(4), p. 261–264.
8. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 1960, vol. 23, p. 56.
9. Hamilton M. Hamilton anxiety rating scale (HAM-A) // *The assessment of anxiety states by rating* // *Br. J. Med. Psychol.* – 1959, vol. 32, p. 50–55.
10. Sampson E., Warner J.P. Serotonin syndrome: potentially fatal but difficult to recognize // *Br. J. Gen. Pract.* – 1999, vol. 49(448), p. 867–868.
11. Mills K.C. Serotonin syndrome. A clinical update // *Crit. Care. Clin.* – 1997, 13(4), vol. p. 763–783.
12. Radomski J.W., Dursun S.M., Reveley M.A. et al. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria // *Med. Hypotheses.* – 2000, vol. 55(3), p. 218–224.
13. Sternbach H. The serotonin syndrome // *Am. J. Psychiatry.* – 1991, vol. 148(6), p. 705–713.
14. Goldberg R.J. Selective serotonin reuptake inhibitors: infrequent medical adverse effects // *Arch. Fam. Med.* – 1998, vol. 7(1), p. 78–84.
15. Bazire S. Psychotropic drug directory 2005 the professional's pocket handbook and aide memoire. – 2005, Fivepin publishing, p. 148–149, 372–373.
16. George M.S., Belmaker R.H. Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. – 2000, American Psychiatric press, Inc., p. 104–106, 141–163, 185–201.
17. Janicak P.G., Dowd S.M., Martis B. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial // *Biol. Psychiatry.* – 2002, vol. 51(8), p. 659–667.
18. Juckel G., Mendlin A., Jacobs B.L. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhances forebrain serotonin output: implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression // *Neuropsychopharmacology.* – 1999, vol. 21(3), p. 391–398.
19. Barrett J., Della-Maggiore V., Chouinard P.A. et al. Mechanisms of action underlying the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood: behavioral and brain imaging studies // *Neuropsychopharmacology.* – 2004, vol. 29(6), p. 1172–1189.

Gauta: 2007 09 26  
Priimta spaudai: 2007 10 10