

## Zespół odstawienia po lekach antydepresyjnych – problem dla lekarza i pacjenta

### Antidepressant discontinuation syndrome – a problem for the clinician and the patient

Janusz Heitzman, Magdalena Solak

Katedra Psychiatrii CM UJ  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Bomba

#### Summary

Antidepressant drugs are widely used in the treatment of many psychiatric disorders. The decision to discontinue medication after a successful course of treatment, as well as accidental or planned interruptions to treatment, may, in susceptible patients, result in troublesome symptoms which are generally termed „discontinuation”. Discontinuation symptoms are now known to be associated with most classes of antidepressants if medication is discontinued without appropriate down-tapering of dose and/or dose frequency. Symptoms of discontinuation may be mistaken for physical illness, relapse into psychiatric disorder or “addictive” potential of antidepressants. Patients’ and their families’ psychoeducation is still considered a key factor in the management of antidepressant discontinuation syndrome. Prior to initiating treatment or early in its course, clinicians should educate patients about possibility and nature of discontinuation symptoms, the importance of taking medication consistently.

*Słowa klucze:* leki antydepresyjne, zespół odstawienia, psychoedukacja

*Key words:* antidepressant drugs, discontinuation syndrome, psychoeducation

#### Wstęp

Od ponad dekady analizy rynku farmaceutycznego w Polsce, krajach Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych wskazują jednoznacznie na rosnącą ogólną sprzedaż leków, w tym leków psychotropowych. Prognozy jednej z firm analizujących rynek farmaceutyczny – PharmaExpert – przewidywały, że w 2006 r. sprzedaż leków w aptekach będzie wyższa o 6,2% od sprzedaży w 2005 r. [1]. Dla przykładu, zażywanie leków antydepresyjnych w Polsce od 1991 r. do 2001 r. wzrosło aż dziesięciokrotnie, a np. w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych trzykrotnie. Liczby te wskazują sumarycznie na ilość leków przepisywanych przez lekarzy prowadzących planową farmakoterapię i przyjmowanych na własną rękę przez pacjentów. Prawdopodobnie taka tendencja będzie się utrzymywać ze względu na obniżające się ceny leków, rosnącą konkurencję cenową poszczególnych leków generycznych i refundację wie-

lu leków antydepresyjnych. Głównym jednak powodem zwiększonego zażywania leków antydepresyjnych są warunki, w których przyszło żyć człowiekowi przełomu XX i XXI wieku – nasilona fala terroryzmu, bezrobocie, niepewność ekonomiczna, zawodowa, polityczna odciskają piętno na stanie zdrowia psychicznego całych społeczeństw [2]. Poza tym wzrasta rozpoznawanie zaburzeń depresyjnych, rozszerzeniu ulegają także wskazania do stosowania leków antydepresyjnych. Obecnie stosowane są w chorobie afektywnej jednobiegunowej, chorobie afektywnej dwubiegunowej, zaburzeniach depresyjnych nawracających, dystymii, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych, fobiach społecznych, lęku uogólnionym, bulimii, PTSD, zespole napięcia przedmiesiączkowego, zespole jelita drażliwego. Ceną płaconą za rosnące używanie leków psychotropowych jest częstsze występowanie rozmaitych skutków ubocznych farmakoterapii i towarzyszących jej zjawisk. Wśród nich jest zespół odstawienia po lekach antydepresyjnych, budzący od kilku lat zainteresowanie klinicystów [2].

Jednym z przykrych elementów leczenia psychiatrycznego jest konieczność regularnego, często długotrwałego przyjmowania leków, niezależnie od aktualnego stanu zdrowia. Wiadomo, że farmakoterapia wiąże się z dokuczliwymi objawami ubocznymi, często ograniczeniami natury psychologicznej, towarzyskiej, zawodowej czy seksualnej. To może rodzić u pacjentów pokusę samowolnego omijania dawek lub zupełnego, nagłego odstawienia przepisanych im leków. Podobnie zresztą w okresach ustąpienia najbardziej uciążliwych dolegliwości chory może przerywać farmakoterapię na własną rękę. Poza tym, leczenie konkretnym lekiem ma zwykle ograniczony czas, zależny od postawionego na wstępie rozpoznania, stanu zdrowia pacjenta czy jego tolerancji przyjmowanych dawek. Decyzja o kontynuacji farmakoterapii, modyfikacjach czy przerwaniu jej zależy także od pojawiających się zmian w życiu leczonego (np. planowanie ciąży, ciąża czy dołączenie się poważnych schorzeń somatycznych). I tutaj pojawić się mogą trudności z bezpiecznym i jak najmniej uciążliwym dla chorego odstawieniem leków. Pierwsze doniesienia o niepokojących objawach pojawiły się wraz z wprowadzeniem pierwszych leków trójcyklicznych. Już w 1958 r. Kristiansen i Andersen odnotowali niepokojące objawy (nudności, wymioty, niepokój, napady zwiększonego pocenia się, zaburzenia snu) u 15 z 85 pacjentów, u których leczenie imipraminą zostało nagle przerwane. Podobne problemy stwierdził Białos w 1982 r. po odstawieniu amitryptyliny. Wiadomo już, że leki antydepresyjne nowej generacji także wywołują podobne, niepokojące objawy po ich odstawieniu [za: 3]. Każda z sugerowanych wyżej okoliczności modyfikacji leczenia, lub odstawienia przyjmowanych wcześniej leków, może stanowić istotny problem dla pacjentów, lekarzy psychiatrów, lekarzy pierwszego kontaktu i innych specjalności – właśnie w postaci zespołu objawów odstawienia po tychże lekach. Niniejsze rozważania dotyczyć będą możliwych następstw zmiany dawek, zmiany leku lub przerwania terapii lekami antydepresyjnymi oraz możliwych działań prewencyjnych ze strony lekarza, pacjenta i jego otoczenia.

### **Objawy zespołu odstawienia po lekach antydepresyjnych**

Na obraz zespołu odstawienia składają się: objawy psychiatryczne (obniżenie nastroju lub hipomania, niepokój, napięcie, napady płaczu, niemożność koncentracji,

bezsenność, rozdrażnienie, labilność emocjonalna, uporczywe koszmary senne), gastroenterologiczne (nudności, wymioty, biegunki, jądłowstręt), neurologiczne (zawroty i bóle głowy, parestezje, uczucie porażenia prądem), motoryczne (dystonie, drżenia mięśniowe), somatyczne (obfite pocenie się, osłabienie, objawy grypopodobne, bóle mięśniowe, katar) [4, 5]. Pojawić się one mogą już w pierwszej dobie od przyjęcia ostatniej dawki i utrzymywać się z różnym natężeniem do trzech tygodni. Często objawy odstawienne bywają umiarkowane i samoograniczające się. Według Haddada u 3–5% pacjentów objawy odstawienne są poważne [6]. Poza tym różne ośrodki na świecie donoszą o pojedynczych, ale bardzo niepokojących objawach po odstawieniu antydepresyjnych leków, jak np. o przypadku delirium u 35-letniego pacjenta po przerwaniu terapii wenlafaksyną [7], udaru niedokrwiennego mózgu u pacjenta 65-letniego po przerwaniu stosowania paroksetyny [8], czy przypadkach szybkiego przejścia w manię, mimo stosowanych równolegle stabilizatorów nastroju [9], lub halucynacji – po odstawieniu moklobemidu. Nie są to dane potwierdzone w szerszych, kontrolowanych badaniach. Trwają spory na temat prawdopodobieństwa korelacji tego typu zdarzeń niekorzystnych z odstawieniem leków antydepresyjnych [8]. W tabeli 1 zestawiono objawy specyficzne i wspólne w zespołach odstawienia selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TLPD).

Tabela 1. Objawy specyficzne i wspólne w zespołach odstawienia SSRI i TLPD [za: 2]

Grupa objawów	Wspólne objawy	Cechy wspólne w ZO SSRI	Cechy wspólne w ZO TLPD
Zaburzenia równowagi	lekkie i średnie zawroty głowy, ataksja	+	-
Zaburzenia czucia	parestezje, zdrętwienia, lekkie podrażnienia elektryczne	+	-
Uogólnione zaburzenia somatyczne	letarg, bóle głowy, drżenia, potliwość	+	+
Zaburzenia snu	koszmary, bezsenność, nadmierna senność	+	+
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	nudności, wymioty, biegunki	+	+
Zaburzenia emocjonalne	drażliwość, niepokój, przesadne ożywienie, smutek	+	+

Cechy charakterystyczne zespołu odstawienia po lekach antydepresyjnych [2]:

- Mają zwykle możliwy do przewidzenia początek.
- Wykazują określony czas trwania (od 5 dni do 3 tygodni).
- Objawy są zarówno natury psychicznej, jak i somatycznej.
- Pierwsze objawy mogą wystąpić już w pierwszej lub drugiej dobie od przyjęcia ostatniej dawki.

- Występują najczęściej u chorych leczonych ponad 6–8 tygodni.
- Objawy są niepokojące, uciążliwe, ale najczęściej samoograniczające się.
- Objawów tych nie można przypisać innej przyczynie.
- Objawy ustępują zwykle w ciągu 24 godzin po ponownym wprowadzeniu ostatniej dawki leku.

### **Prawdopodobne mechanizmy powstawania objawów odstawiennych**

Można przyjąć, że wielu lekarzy psychiatrów i lekarzy rodzinnych zetknęło się z objawami zespołu odstawienia po lekach antydepresyjnych. Większość obecnie dostępnych leków antydepresyjnych zwiększa poziomy synaptycznej serotoniny i/lub noradrenaliny i to uważa się za pierwszy krok w kaskadzie zmian, odpowiedzialnych za ich działanie w dużej depresji. U podłoża tego zjawiska leżą prawdopodobnie interakcje między trzema głównymi układami neurotransmitterowymi – układem serotonergicznym, noradrenergicznym i cholinergicznym. Jak dotąd, próby wyjaśnienia determinant objawów odstawiennych opierają się na pewnym poziomie spekulacji. Rozważając wzajemne, krzyżujące się relacje między różnymi układami neurotransmitterów, byłoby interesujące zdefiniować relacje między różnymi układami neurotransmitterów w zespole odstawiennym po SSRI. Odkryto, że także układy noradrenergiczny i dopaminergiczny są dotknięte zmianami u pacjentów z objawami odstawiennymi po SSRI [10]. Wiadomo już, dzięki wykorzystaniu pozytonowej tomografii emisyjnej i badaniom laboratoryjnym, że główną rolę w działaniu leków z grupy SSRI odgrywają zmiany adaptacyjne (o typie desensytyzacji) receptorów serotoninowych presynaptycznych i postsynaptycznych oraz transporterów serotoninowych. Utrzymywana blokada wychwytu zwrotnego serotoniny podczas ekspozycji na SSRI wywołuje desensytyzację receptorów postsynaptycznych 5-HT<sub>1A</sub> w niektórych tylko strukturach mózgu [10]. Różny jest czas, w różnych częściach mózgu, wymagany do adaptacji autoreceptorów i znajduje to odbicie w opóźnieniu działania terapeutycznego SSRI. Dla przykładu, autoreceptory 5-HT<sub>1A</sub> w szwie i autoreceptory 5-HT<sub>1B</sub> w hipokampie (struktura mózgu nierozzerwalnie związana z depresją i odpowiedzią na leki antydepresyjne) potrzebują 2 tygodni na desensytyzację, podczas gdy autoreceptory 5-HT<sub>1B</sub> w części oczno-czołowej (część mózgu odgrywająca rolę w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych) potrzebują 2 miesięcy na desensytyzację. Ta różnica odpowiada opóźnieniu działania SSRI w przypadku OCD w stosunku do depresji [11]. Zmiany o typie down-regulation pod wpływem SSRI dotyczą nie tylko receptorów serotoninowych, ale także transporterów serotoninowych.

Przywrócenie aktywności wychwytu zwrotnego serotoniny następujące po odstawieniu SSRI, w kombinacji z desensytyzacją i zmniejszeniem gęstości transporterów serotoninowych, może prowadzić do ostrego stanu niedoboru serotoniny w synapsie (stan hiposerotonergiczny). Zatem czas trwania objawów odstawiennych byłby uzależniony od czasu ustalenia się nowej równowagi w zakresie receptorów presynaptycznych, postsynaptycznych, w samym neuronie serotonergicznym, transporterów serotoninowych i poziomu serotoniny w synapsie. Wpływa to następnie na pozostałe układy neurotransmitterów. Określony czas trwania objawów odstawiennych po danym

leku jest miarą czasu potrzebnego na „regenerację” receptorów i ustalenie się nowej równowagi neurobiochemicznej. W przypadku innych leków antydepresyjnych, np. trójcyklicznych, wiadomo od dawna, że wywołują objawy odstawienia. Leki trójcykliczne wykazują nieco inny niż SSRI profil objawów odstawiennych (dominują bóle głowy i objawy żołądkowo-jelitowe), co tłumaczone jest słabym wpływem hamującym wychwyty zwrotny serotoniny. Wyjątkiem jest klomipramina. Większość leków trójcyklicznych jest relatywnie silnymi antagonistami cholinergicznymi receptorów muskarynowych [12, 13]. Zatem to czas potrzebny do zmian adaptacyjnych dotyczących receptorów muskarynowych i gwałtowne zmiany w poziomie acetylocholiny miałyby być odpowiedzialne za objawy odstawiennic. Chodzi mianowicie o początkowy spadek jej poziomu, a następnie gwałtowny wzrost z odbicia (rebound effect) [2], oraz współlistniejące zmiany w układach pozostałych neuromediatorów. W tym kontekście możliwe, że częściej odnotowywane występowanie objawów odstawiennych po paroksetynie, niż po innych SSRI, mogłoby być przypisane częściowo jej umiarkowanemu powinowactwu do receptorów muskarynowych [14].

### Leki antydepresyjne a objawy odstawiennic

Dotychczas stwierdzono, że objawy odstawienia mogą zdarzyć się po większości znanych leków antydepresyjnych, niezależnie od generacji i grupy leku [15]. Oszacowanie w przybliżeniu prawdziwej częstości występowania zespołu odstawienia okazało się trudne ze względu na brak badań prospektywnych na dużą skalę, oceniających tę kwestię, jak również zunifikowanych kryteriów diagnostycznych i instrumentów badawczych. W tabeli 2 podano częstość występowania zespołu odstawienia po stosowanych w praktyce klinicznej lekach.

Tabela 2. Częstość występowania zespołu odstawienia [za: 2]

	Całkowita liczba doniesień o działaniach niepożądanych	Liczba doniesień o działaniach niepożądanych	Odsetek pacjentów z zespołem odstawienia
Citalopram	1757	70	4,0
Escitalopram	142	2	1,4
Fluoksetyna	7990	95	1,2
Fluoxamina	2445	13	0,5
Mirtazapina	1395	16	1,1
Paroksetyna	8831	1423	16,1
Setralina	2438	85	3,5
Wenlafaxyna	3614	327	9,0

Nadzieję budzi obecnie agomelatyna – agonista melatonergiczny i antagonist serotonergiczny, nowy lek antydepresyjny. Wykazano w randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą kontrolowanych placebo [3], że pacjenci, którzy przegrali leczenie agomelatyną, nie wykazywali żadnych objawów odstawiennych, tak jak ci, którzy kontynuowali terapię agomelatyną. Redukcja dawki agomelatyny lub jej wycofanie nie wywołują takich objawów.

Jak wynika z randomizowanych badań przeprowadzanych na świecie, objawy odstawienia pojawiają się najwcześniej i są najbardziej nasilone w przypadku odstawienia leków o krótkim czasie biologicznego półtrwania, nie mających swoich aktywnych metabolitów [15, 16, 17]. Obecność tych metabolitów łagodzi i opóźnia wystąpienie objawów po odstawieniu związku wyjściowego. Według Montgomery'ego i van Zwieten-Boot (2002 r.) objawy odstawiennic pojawiają się po 3–5 okresach  $t_{1/2}$  [za: 15].

Początek objawów, maksymalne natężenie i długość ich trwania mają związek z długością okresu biologicznego półtrwania leku oraz obecnością lub brakiem metabolitu związku wyjściowego. Wiadomo jednak, że te cechy farmakokinetyczne tłumaczą tylko częściowo występowanie zjawiska tego rodzaju objawów. Wspomniana wcześniej agomelatyna ma bardzo krótki okres biologicznego półtrwania (do 2 h), a nie wywołuje tych objawów. Hindmarch ze współpracownikami [18, 19] wykazali, że muszą istnieć jeszcze inne przyczyny różnic w objawach odstawiennic między lekami antydepresyjnymi. Stwierdzili np. podobnie niskie nasilenie objawów odstawiennic w przypadku citalopramu i fluoksetyny, mimo dużej różnicy w  $t_{1/2}$  tych dwóch SSRI [18]. Rozważano jeszcze inne ewentualne czynniki predykcyjne objawów odstawiennic, jak długość trwania leczenia oraz wskazania wyjściowe do stosowania leków antydepresyjnych. Obserwacje wskazują m.in. na brak objawów odstawiennic u kobiet, stosujących SSRI ok. 2 tygodni (w drugiej części cyklu miesięcznego) z powodu uciążliwości PMS. Te dane sugerują, że nawet 2-tygodniowa ekspozycja na SSRI z krótkim  $t_{1/2}$  nie jest wystarczająca do powstania objawów odstawiennic. Z tego wynika, że do wystąpienia objawów niepożądanych potrzebna jest przedłużona interferencja z transporterami serotoninowymi. Analiza danych z badania klinicznego przeprowadzonego na ponad 3000 dorosłych pacjentów, w których odstawiono paroksetynę, ukazała, że im dłuższy czas trwania terapii, tym wyższy wskaźnik reakcji odstawiennic (paroksetyna właśnie ma największe spośród SSRI powinowactwo do transporterów serotoninowych). Jednak escitalopram i inne SSRI, jak fluoksetyna, sertralina, fluwoksamina, wydają się nie mieć związku z wyższym ryzykiem efektów odstawiennic po długotrwałym leczeniu (raport Wellera z 2005 r. [20]). Przedmiotem zainteresowania było także określenie, czy wystąpienie objawów odstawiennic po tych lekach zależy od wskazań, z powodu których są stosowane. Dane z przeprowadzonych w 2005 r. badań sugerują, że nie ma takiej zależności. Przebadano efekty odstawienia SSRI u pacjentów z dużą depresją, zaburzeniami lękowymi uogólnionymi (GAD), lękiem społecznym (SAD) i stwierdzono, że objawy odstawiennic są specyficzne dla danego leku, a nie są specyficzne dla wskazania do jego stosowania [19, 21, 22].

Znaczenie, przy ewentualnym wystąpieniu objawów odstawiennic, może mieć także osobowość pacjenta, oczekiwanie korzyści z podjętej farmakoterapii, akceptacja farmakoterapii przez jego bliskich. Konieczne są zatem dalsze, metodologicznie precyzyjne badania nad uwarunkowaniami tego złożonego problemu.

### **Zespół objawów odstawienia a współpraca z pacjentem**

Jak wynika z codziennej obserwacji, wielu pacjentów samowolnie odstawia lub modyfikuje dawki leków zalecone przez lekarza prowadzącego. Według dr. Petera Haddada z Prestwich Hospital w Manchesterze, 30–60% pacjentów nie przyjmuje

leków zgodnie z zaleceniami lekarza [za: 23]. Według badaczy z Duke University Center w pierwszym miesiącu farmakoterapii lekami antydepresyjnymi 28% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarza, a w trzecim miesiącu już 44% pacjentów przyjmuje leki według własnego uznania [24]. Warto zatem zastanowić się, co sprawia, że tak trudno utrzymać choremu narzucony schemat przyjmowania leków, dlaczego ewentualne negatywne doświadczenia po poprzednim przedwczesnym zakończeniu farmakoterapii nie chronią go przed ponownym odstawieniem. Prawdą jest także to, że nawet pacjenci stosujący się ściśle do zaleceń swego lekarza prowadzącego nie zawsze są wolni od objawów odstawienia po lekach antydepresyjnych. Wynika to ze specyfiki farmakokinetycznej zażywania leku, umiejętności lekarza, subiektywnego odbioru objawów odstawiennych przez pacjenta, przyczyn odstawiania leku, wiedzy pacjenta na ten temat. Ważne z punktu widzenia praktyki codziennej byłoby ujednoczenie i upowszechnienie sposobów prawidłowego i zindywidualizowanego, planowego odstawiania leków przeciwdepresyjnych przez lekarza prowadzącego. Jednak wydaje się, że najkorzystniejszym długofalowym osiągnięciem byłaby skuteczna profilaktyka, ostrzegająca przed samowolnym odstawianiem leków przez pacjenta, rozpoczynana już przy stawianiu diagnozy i pierwszorazowym wprowadzeniu leku antydepresyjnego. Przydatne mogłoby być zatem określenie na wstępie cech pacjenta, jego osobowości, stylu współpracy przy poprzednich farmakoterapiach (niekoniecznie lekami psychotropowymi, ale także np. przy farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, cukrzycy itd.), oczekiwań, planów, aktywności zawodowej, fizycznej, odgrywanych ról społecznych właśnie pod kątem polepszenia z nim współpracy. Być może ułatwiłoby to lekarzowi przewidywanie ewentualnych kłopotów z samowolnym modyfikowaniem terapii przez chorego i jego poziomu subiektywnego odczuwania dolegliwości w związku z planowym przerwaniem farmakoterapii. Zwraca się także uwagę na duże znaczenie edukacji pacjenta pod kątem jego farmakoterapii [25], jej możliwych działań niepożądanych, ograniczeń i konieczności regularnego, zgodnego z zaleceniem lekarza przyjmowania leków. Uważa się, że rzetelna psychoedukacja chorych, ich rodzin czy rzeczywistych opiekunów może w dużym stopniu chronić pacjenta przed nagłym, samodzielnym odstawieniem leków, ułatwiać współpracę i poprawić jakość jego życia i jego rodziny. Są także dowody na to, że podejście kognitywno-behawioralne może przynieść korzyści we współpracy z niektórymi pacjentami [21].

### **Konieczność różnicowania zespołu odstawienia z nawrotem lub pogorszeniem choroby czy uzależnieniem od leków**

W przypadku zaniechania powyższych działań dochodzić może do pomylenia objawów odstawiennych z nawrotem choroby psychicznej, jej zaostrzeniem się lub ze schorzeniem somatycznym. Skłonić to może chorego do niekontrolowanego nadużywania leków – czy to odstawionych antydepresyjnych, uspokajających czy przeciwbólowych – oraz alkoholu, aby uzyskać poprawę samopoczucia. Takie postępowanie skutkować może zatruciami, uzależnieniem od benzodiazepin, leków przeciwbólowych lub alkoholu. Powyższe doświadczenia rodzić mogą także rozgoryczenie brakiem efektów dotychczasowej terapii oraz przekonanie o nieuleczalności danego zaburzenia psychicznego lub dołączeniu się zupełnie nowych jednostek chorobowych.

To prowadzi do utrwalenia mechanizmu błędnego koła. Przyczynić się może następnie do częstszych hospitalizacji, nie tylko na oddziałach psychiatrycznych [12, 21]. Zespół odstawienia po lekach antydepresyjnych jest podobny do nawrotu niektórych objawów leczonej choroby, takich jak niepokój, obniżenie nastroju, ale także ma cechy nie związane z chorobą, takie jak: objawy grypopodobne i parestezje [2, 26]. Ponadto, zespół odstawienia jest ograniczony w czasie – objawy pojawiają się szybko, zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni (ogólnie nie utrzymują się powyżej 3 tygodni) – podczas gdy nawrót związany jest z dłuższym, trwającym ponad 3 tygodnie utrzymywaniem się objawów [26]. W zasadzie wszystko, co następuje 3 tygodnie od odstawienia lub zmiany dawki leków, prawdopodobnie nie jest związane z zespołem odstawienia, ale może wiązać się albo z pogorszeniem, albo nawrotem choroby leżącej u podstaw tych objawów, albo z inną, współwystępującą chorobą [13]. Świadomość wyjątkowej istoty tych efektów i typowe ramy czasowe ich występowania mogą pomóc w odróżnieniu zespołu objawów odstawienia od nawrotu choroby.

Poza tym, z braku dostatecznego wyjaśnienia, pacjenci mogą błędnie brać objawy odstawienne za uzależniające właściwości leków antydepresyjnych, co może skutkować unikaniem podjęcia farmakoterapii w obliczu nawrotu choroby. Objawy po odstawieniu leków antydepresyjnych ani nie są związane z uzależnieniem od leków, ani nie są następstwem uzależnienia od nich. Rzeczywiście aż 78% osób wierzy, że leki antydepresyjne są uzależniające. W przeciwieństwie do objawów odstawienia środków uzależniających, zespół objawów odstawienia po lekach antydepresyjnych nie jest związany z uzależnieniem. Przede wszystkim osoby, które odstawiają leki antydepresyjne, zwykle nie odczuwają świadomie ich głodu ani nie zachowują się w sposób wskazujący na ich poszukiwanie. Zespół odstawienia po lekach antydepresyjnych jest bardziej przewidywalny, i możliwy do opanowania, i bardziej pojęciowo zbliżony do fizjologicznych odpowiedzi na nagłe odstawienie leków w stanach ogólnomedycznych, takich jak np. odstawienie insuliny u pacjentów z cukrzycą czy leków przeciwnadciśnieniowych u chorych na nadciśnienie tętnicze [13].

### **Skutki niezdiagnozowanych objawów odstawiennych**

Nawet w popularnych czasopismach ekonomicznych czy gazetach codziennych zwracano uwagę na poważne skutki objawów odstawienia, szczególnie tych nie rozpoznanych, lub nie ujawnianych lekarzom przez pacjentów – od zdrowotnych, społecznych po ekonomiczne. Często pacjenci nie są informowani o możliwości wystąpienia takich dolegliwości. W trakcie najbardziej nasilonych objawów odstawiennych nie są sprawnymi pracownikami czy aktywnymi domownikami. Tak zauważalny przez ekonomistów problem związany jest właśnie z rosnącym, samowolnym nadużywaniem leków antydepresyjnych i potem nieudolnymi próbami ich odstawiania. W obliczu pogorszenia się samopoczucia i funkcjonowania potencjalni pacjenci wybierają, w ich mniemaniu tańszą, szybszą i łatwiejszą od psychoterapii, pomoc, czyli leki. Z drugiej strony niewiedza dotycząca objawów odstawiennych skutkuje przekonaniem pacjentów o uzależniającym działaniu leków antydepresyjnych, o czym wspomniano wyżej.

W trakcie opracowywania i testowania są różne (często oryginalne i ryzykowne) metody łagodzenia objawów odstawienia. Są wśród nich np. pewne zioła z Dalekiego Wschodu czy rozmaite algorytmy leczenia przypadków bardzo nasilonych dolegliwości odstawiennych. Pacjenci dzielą się także między sobą swoimi własnymi, np. dietetycznymi, sposobami ich łagodzenia. To dowodzi uciążliwości i rozpowszechnienia problemu objawów odstawiennych.

### **Ciąża a zespół objawów odstawienia**

Problem zespołu odstawienia dotyczy także specyficznej populacji pacjentów – kobiet w ciąży i ich dzieci. Objawy podobne do zespołu odstawienia po SSRI zaobserwowano u noworodków, których matki przyjmowały te leki podczas ciąży. Trzeba wziąć taką możliwość pod uwagę, kiedy ciężarne kobiety są leczone lekami antydepresyjnymi, i omawiać ten problem ze wszystkimi kobietami w wieku reprodukcyjnym. Ostatnie badania wykazały większą częstość występowania komplikacji okołoporodowych, włącznie z zaburzeniami oddychania, hipoglikemią i żółtaczką przedłużającą się u noworodków eksponowanych w trzecim trymestrze ciąży na paroksetynę. Wykazano, że tylko ekspozycja w trzecim trymestrze była związana z negatywnym wpływem na dziecko. W analizach bazy danych WHO na temat niepożądanych reakcji leków, 64 przypadki, z 93 prawdopodobnie zespołu odstawienia po SSRI, były związane z paroksetyną, 14 przypadków – z fluoksetyną, 9 z sertralina, a 7 z citalopramem. Stwierdzono: u 13 noworodków drgawki, u 2 hiponatremię, u 1 zaburzenia układu krążenia i śpiączkę. To sugeruje, że mogą pojawić się bardziej poważne następstwa u noworodków, nawet jeśli związek przyczynowy między odstawieniem SSRI a tymi przypadkami nie może być ustalony jednoznacznie [27]. Jak odnotowano, typowe reakcje po urodzeniu się, takie jak: bezsenność, drażliwość, drgawki kloniczne mięśni, sugerują zespół odstawienia po SSRI, jaki występuje u dorosłych. Jednakże inne cechy, w tym zaburzenia oddechowe, zwiększone napięcie mięśniowe i drgawki, nie są podobne do reakcji u dorosłych. Z badań Haddada i wsp. [28] wynika, że niektóre z tych reakcji mogą być związane z toksycznością serotoniny. Ponadto, lek utrzymujący się we krwi noworodka może wywierać bezpośredni toksyczny efekt. Noworodkowe zjawisko odstawienia SSRI czy zatrucie serotoniną nie wykluczają się wzajemnie i każde z nich może odnosić się do różnych przypadków. Stwierdzono, że objawy u noworodka (jak rozdrażnienie, zwiększone napięcie, drgawki) utrzymują się do około dziesiątego dnia po urodzeniu się, nawet wtedy, gdy nie wykrywa się już we krwi noworodków śladów leku. Dalsze badania są w toku.

W przypadku kobiet, które planują ciążę, i wybierają kontynuowanie leczenia podczas niej, lub dla tych, które zaszły w ciążę podczas przyjmowania leków antydepresyjnych, lekarze mogą rozważać stopniowe przestawienie na środki o dłuższym okresie biologicznego półtrwania (np. sertralina lub fluoksetynę) przed zajściem w ciążę lub tak wcześnie jak to tylko możliwe w potwierdzonej już ciąży. Jeżeli pacjentka wybiera całkowite odstawienie leczenia, powinna zostać poinformowana, że kobiety w ciąży mogą być szczególnie podatne na nawrót choroby, który może zagrażać im i/lub płodowi. Kobiety, które rodzą w trakcie przyjmowania krócej działających leków

antydepresyjnych, powinny poinformować położnika o możliwości wystąpienia u noworodka zespołu odstawienia; ich dzieciom powinno się zapewnić staranną i rozważną opiekę w okresie okołoporodowym [13].

### **Zalecenia dla klinicystów**

Zespół specjalistów pod kierunkiem dr. Schatzberga ustalił na konferencji w Nowym Jorku, poświęconej zespołowi objawów odstawienia po lekach antydepresyjnych, że powolne redukcowanie dawek i substytucja lekiem dłużej działającym, jak np. fluoksetyna, są ciągle wśród najlepszych strategii postępowania w celu zminimalizowania i/lub prewencji tego zespołu. Dodatkowo dyskutowano nad znaczeniem ostrożnego monitorowania pacjenta. Klinicyści powinni potrafić odróżnić początek objawów odstawiennych od nawrotu objawów depresyjnych. Ponadto, monitoring powinien obejmować czas dłuższy niż typowy przewidywany czas trwania objawów odstawiennych. Klinicyści lub członkowie ich zespołu powinni być osiągalni przez telefon i/lub e-mail podczas okresu zmniejszania dawek i parę tygodni po zaprzestaniu farmakoterapii, zwłaszcza jeśli w historii choroby doszło już do poważnych objawów odstawiennych. Edukacja pacjentów jest wciąż uważana za kluczowy czynnik w postępowaniu z zespołem objawów odstawiennych po lekach antydepresyjnych [6, 10, 29]. Przed rozpoczęciem leczenia, lub na wczesnym jego etapie, należy informować pacjentów o możliwości i naturze objawów odstawiennych, znaczeniu stałego przyjmowania leków i o potrzebie zmniejszania ich dawek w ciągu 3–4 tygodni przed ewentualnym końcem leczenia, aby zminimalizować pojawienie się takich objawów. Z tego względu, że leki antydepresyjne są generalnie używane długoterminowo, powinno się często przypominać pacjentom o tych kwestiach w trakcie leczenia.

### **Podsumowanie**

Jak dotąd, w Polsce nie prowadzono badań ani nie zajmowano się na szerszą skalę problemem zespołu odstawienia. Za przykładem doświadczeń innych krajów, celowe jednak wydaje się położenie nacisku na wybór farmakoterapii (rozważenie farmakokinetyki leku) także pod kątem możliwych objawów odstawiennych. Należałoby brać pod uwagę wcześniejsze doświadczenia we współpracy z danym pacjentem, planowane zmiany życiowe chorego oraz przewidywaną długość farmakoterapii. Nie do przecenienia w zapobieganiu objawom odstawiennym pozostaje w tej kwestii rola rzetelnej psychoedukacji pacjentów i ich opiekunów, jako obiecującego elementu postępowania, obok psychoterapii i farmakoterapii. Zespół odstawienia po lekach przeciwdepresyjnych wymaga z pewnością dalszych szerokich i precyzyjnych metodologicznie badań oraz propagowania tej problematyki wśród lekarzy psychiatrów, rodzinnych, położników, neonatologów i lekarzy innych specjalności. Umożliwi to być może opracowanie swoistej strategii wyboru leków oraz zapobiegania, rozpoznawania i skutecznego leczenia dolegliwości związanych z odstawieniem leków antydepresyjnych z korzyścią dla lekarzy i pacjentów.

### **Синдром абстиненции после антидепрессивных препаратов – проблема для врача и пациента**

#### **Содержание**

Антидепрессивные препараты широко применяются при лечении многих психических нарушений. Решение о отставлении лекарств после положительной терапии такими препаратами как неожиданно, так и по-плану может у чувствительных больных вызвать появление трудных симптомов, т.н. „абстинентных”. Известно, что симптомы после прекращения введения лекарств, встречаются с большинством классов антидепрессивных препаратов. Если лекарство отставлено без соответственного уменьшения дозы препарата и/или части принимаемых суточных доз, тогда и появляются симптомы отставления. Перед началом лечения или в его раннем этапе, клиницисты должны информировать пациентов о возможности появления побочных симптомов и типе таких симптомов, значении постоянного применения лекарств. Симптомы после прекращения введения лекарств могут быть ошибочно диагностированы как соматические болезни, рецидивом психических нарушений или же особенностями зависимости от антидепрессивных препаратов. Психообучение пациентов и их семей до сих пор считается ключевым фактором в поведении терапевтических воздействий при синдроме отставления антидепрессивных препаратов.

### **Entzugssyndrom nach Antidepressiva - Problem für Arzt und Patienten**

#### **Zusammenfassung**

Die Antidepressiva werden weit bei der Behandlung vieler psychologischer Störungen angewandt. Die Entscheidung über das Absetzen der Medikamente nach der erfolgreichen Therapie mit Antidepressiva, so wie auch eine plötzliche oder planmäßige Unterbrechung der Therapie, können schwere Symptome bewirken, die allgemein "Entzugssymptome" genannt werden. Es ist klar, dass die Entzugssymptome mit den meisten Klassen der Antidepressiva verbunden sind, wenn das Medikament ohne richtige Dosisverringern und/oder ohne richtige Häufigkeit in der Einnahme des Medikaments abgesetzt wird. Vor dem Beginn der Behandlung oder auf ihrer frühen Etappe, sollen die Klinizisten den Patienten über die Möglichkeit und die Natur der Entzugssymptome informieren, auch über die Bedeutung der ständigen Medikamenteneinnahme. Die Entzugssymptome können mit somatischen Krankheiten, Rückfall der psychischen Störungen oder süchtig machenden Eigenschaften von Antidepressiva verwechselt werden. Die Psychobildung der Patienten und ihrer Familien wird immer für einen Schlüsselfaktor bei dem Entzugssyndrom nach Antidepressiva gehalten.

### **Le syndrome de la discontinuation des médicaments antidépresseurs – problème pour le médecin et pour le patient**

#### **Résumé**

Les médicaments antidépresseurs sont souvent usés dans le traitement de plusieurs troubles mentaux. La décision de la discontinuation après la thérapie effective ou l'interruption planifiée ou inattendue peut causer, surtout chez les patients susceptibles, les symptômes pénibles appelés en général les symptômes « de discontinuation ». On sait que ces symptômes s'associent avec la plupart de genres des médicaments antidépresseurs dans les cas où leur discontinuation ne se lie pas avec la diminution des doses ou avec la diminution de la fréquence de leur application. Donc, avant le début de la thérapie ou à son commencement les médecins doivent informer les patients quant aux effets possibles de leur discontinuation ainsi qu'à l'importance de la thérapie régulière. Ces symptômes de la discontinuation sont faussement considérés comme maladies somatiques, récurrence des troubles mentaux ou « secondaires effets » des antidépresseurs. La psychoéducation des patients et de leurs familles est donc toujours considérée comme facteur principal dans le traitement du syndrome « de discontinuation » des médicaments antidépresseurs.

## Piśmiennictwo

1. *Serwis biotechnologiczny* – www.oia.krakow.pl 15.01.2006 r.
2. Heitzman J. *Zespół odstawienia leków przeciwdepresyjnych*. Materiały XI Konferencji Szkoleniowo-Naukowej 20–22.01.2006 r. na temat: „Problemy etyczne, społeczne i prawne związane z rozpoznawaniem i leczeniem nawracających zaburzeń afektywnych”, 2006: 24.
3. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. *Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomised, double-blind, placebo-controlled discontinuation study*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 19: 271–280.
4. Schelton R. *The nature of discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs*. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67 (supl. 4): 3–7.
5. Lejoyeux M, Ades J. *Antidepressant discontinuation: a review of the literature*. *J. Clin. Psychiatry* 1997; 58 (supl. 7): 11–15.
6. Haddad P. *Antidepressant discontinuation syndromes*. *Drug Saf.* 2001; 24: 183–197.
7. van Noorden MS, Vergouven AC, Koerselman GF. *Delirium during withdrawal of venlafaxine*. *Ned. Tijdsch. Geneesk.* 2002; 146: 1236–1237.
8. Ramasubbu R. *Minor strokes related to paroxetine discontinuation in an elderly subject: emergent adverse events*. *Can. J. Psychiatry* 2003; 48: 281–282.
9. Goldstein TR i in. *Antidepressant discontinuation-related mania: critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder*. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66, supl. 1: 24–29.
10. Schatzberg A, Blier P, Delgado P, Fava M, Haddad P, Schelton R. *Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research*. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67 (supl. 4): 27–30.
11. Blier P, Tremblay P. *Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome*. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67 (supl. 4): 8–13.
12. Rosenbaum JF, Zajecka J. *Clinical management of antidepressant discontinuation*. *J. Clin. Psychiatry* 1997; 58 (supl.) 7: 37–40.
13. Schelton RC. *The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs*. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67 (supl. 4): 3–7.
14. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ i in. *Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 283: 1305–1322.
15. Montgomery SA, Huuson AK, Bothmer GD i in. *A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder*. *Neuropsychobiol.* 2004; 50: 57–64.
16. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM i in. *Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus Panel*. *J. Clin. Psychiatry* 1997; 58 (supl. 7): 5–7.
17. Delgado P. *Monoamine depletion studies: implications for antidepressant discontinuation syndrome*. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67 (supl. 4): 22–26.
18. Baldwin DS, Hindmarch I, Huuson AKT, Cooper J. *Escitalopram and paroxetine in the short and long-term treatment of major depressive disorder (MDD)*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7: S1 68–69.
19. Baldwin D, Huuson A, Cooper J, Hindmarch I. *A double-blind, randomised, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 21: 159–169.
20. Weller I. *Report of the Committee on Safety of Medicines. Expert working group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants*. London: Stationery Office, 2005.

21. Lader M. *Discontinuation SSRI antidepressants: prediction, assessment and management of symptoms*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2006; 2 (SI).
22. Montgomery S, Nil R, Durr-Pal N i in. *A 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder*. J. Clin. Psychiatry 2006; 66: 1270–1278.
23. Demyttenaere K, Haddad P. *Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms*. Acta Psychiatr. Scand. 2000; 403: 50–56.
24. Masand PS. *Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy*. Clin. Ther. 2003; 25: 2289–2304.
25. Vieta E. *Improving treatment adherence in bipolar disorder through psychoeducation*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66 (supl. 1): 24–29.
26. van Geffen E, Hugtenburg J, Heerdink J, Heerdink E i in. *Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005; 61: 303–307.
27. Sanz EJ, de las Cuevas, Kiuru A i in. *Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis*. Lancet 2005; 365: 482–487.
28. Haddad PH, Pal BR, Clarke P i in. *Neonatal symptoms following maternal paroxetine treatment: serotonin toxicity or paroxetine discontinuation syndrome?* J. Psychopharmacol. 2005; 19: 554–557.
29. Fava M. *Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67 (supl. 4): 14–21.

Adres: Janusz Heitzman  
Katedra Psychiatrii Dorosłych  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21 A

Otrzymano: 28.12.2006  
Zrecenzowano: 5.03.2007  
Przyjęto do druku: 15.05.2007