

Emilia Kołodziej-Kowalska¹, Jolanta Rabe-Jabłońska²

Przerwanie leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Discontinuation of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI)

¹ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Klinika Psychiatrii Młodzieżowej i Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

SSRI są lekami szeroko stosowanymi i uznanymi za bezpieczne. Nagłe ich odstawienie może jednak prowadzić do wystąpienia objawów odstawienia, mogących przypominać choroby somatyczne oraz powodujących cierpienie i dyskomfort.

Autorzy przedstawiają przegląd najnowszej wiedzy na temat częstości występowania, obrazu klinicznego, patomechanizmu, czynników ryzyka oraz zasad zapobiegania i leczenia zespołu odstawienia SSRI. Autorzy omawiają również trudności w różnicowaniu objawów odstawienia SSRI od nawrotu depresji czy schorzeń somatycznych oraz konsekwencje nierozpoznawania tego zespołu.

Summary

Although SSRI's are widely used and generally considered safe, an abrupt cessation of SSRI may result in a discontinuation syndrom that can mimic serious illness and be distressing and uncomfortable. The authors present a review of up-to-date knowledge concerning the incidence, clinical symptoms, pathomechanizm, risk factors and principles of prevention and treatment of SSRI's discontinuation syndrome. Authors discuss problems associated with differentiation of SSRI discontinuation symptoms from recurrence of depression or coexisting diseases and any potential consequences of failure to correctly recognize this syndrome.

Słowa kluczowe: postępowanie, rozpoznawanie, SSRI, zespół odstawienia

Key words: discontinuation syndrome, SSRI, recognizing, treatment

Wstęp

Od ponad 40 lat wiadomo, że nagłe lub stopniowe przerwanie podawania leków przeciwdepresyjnych może spowodować wystąpienie zespołu odstawienia, na który składają się zarówno objawy somatyczne, jak i psychologiczne. Lekarz decydujący o wdrożeniu i zakończeniu leczenia przeciwdepresyjnego powinien mieć świadomość tego zjawiska, potrafić rozpoznać i zróżnicować objawy oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie lecznicze.

Rodzaj i nasilenie objawów mogą być bardzo zróżnicowane i obejmować: objawy grypopodobne (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności i wymioty),

zaburzenia rytmu serca, niepokój, zaburzenia snu i ruchowe, zaburzenia maniakalne i hipomaniakalne, napady lęku, a także zaburzenia świadomości. W przypadku zaprzestania podawania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) nasilenie objawów jest zwykle łagodne, natomiast po odstawieniu inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI) opisywano wystąpienie poważnych zaburzeń poznawczych, majaczenia oraz katatonii.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat w literaturze medycznej pojawiły się liczne doniesienia dotyczące objawów niepożądanych występujących po przerwaniu leczenia inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Mogą one pojawić się nawet u 30% pacjentów kończących ten rodzaj farmakoterapii. Objawy te są najczęściej łagodne i przemijające, ale mogą również być uciążliwe, przysparzać trudności w życiu zawodowym i społecznym, prowadzić do absencji chorobowej albo być mylnie rozpoznawane jako nowe objawy, nawrót lub nasilenie depresji lub nawet schorzenia somatyczne. W tych sytuacjach pacjenci niepotrzebnie zostają poddani, często kosztownym, badaniom diagnostycznym lub zleca się im wyższe dawki leków przeciwdepresyjnych (1, 8, 22).

Po raz pierwszy zespół objawów występujących po odstawieniu leku przeciwdepresyjnego (imipraminy) opisali w 1959 r. Andersen i Kristiansen (1, 22). Od tego czasu udokumentowano istnienie podobnych zjawisk w odniesieniu do innych TLPD, MAOI i SSRI. Stało się to w dużym stopniu dzięki pracom Dilsavera i współpracowników (8). W 1987 r. zaproponowali oni podział objawów pojawiających się po przerwaniu podawania leczenia TLPD na pięć kategorii: 1) ogólne zaburzenia somatyczne połączone z niepokojem (np. nudności, jadłowstręt, biegunka, nadmierna potliwość, bóle głowy, dreszcze, osłabienie), 2) zaburzenia snu (np. bezsenność, nadmiernie barwne i żywe sny), 3) zaburzenia ruchowe (np. akatyzja, parkinsonizm), 4) pobudzenie ruchowe (w przebiegu manii lub hipomanii, napadów lęku, czy majaczenia), 5) zaburzenia rytmu serca (8, 12).

Opisano ponadto pojawianie się wielu ciężkich objawów w wyniku nagłego odstawienia MAOI: zaburzenia świadomości, dezorganizację myślenia, depresję, manię, hipomanię, agresję i drażliwość, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność i drżenia (14).

W przeciwieństwie do wymienionych, symptomy związane z odstawieniem SSRI są najczęściej przemijające i łagodne. Opisano występowanie tych objawów po odstawieniu wszystkich stosowanych aktualnie SSRI, tzn. citalopramu, fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny, sertraliny a także po leku przeciwdepresyjnym wpływającym zarówno na układ serotonergiczny, jak i norderenergiczny – wenlafaksyny (3, 7, 9, 21, 24, 29). Niezależnie od nasilenia tych objawów należy podkreślić, że różnią się one wyraźnie od symptomów zespołów abstynencyjnych, pojawiających się w wyniku nagłego zaprzestania przyjmowania środków o potencjale uzależniającym, takich jak: benzodiazepiny, barbiturany czy alkohol, co w języku angielskim podkreśla się wyraźnie, stosując odmienną terminologię. Zespoły pojawiające się po przerwaniu podawania leków przeciwdepresyjnych określane są terminem „*discontinuation symptoms*”, natomiast klasyczne zespoły abstynencyjne jako „*withdrawal syndrome*” (28).

Patogeneza zespołu odstawienia SSRI

Mechanizmy biologiczne, leżące u podłoża rozpatrywanych objawów są nieznane, wszystkie wyjaśnienia mają charakter hipotetyczny i wiążą się ze sposobem działania leków serotonergicznymi. Przyjmuje się, że podstawowym mechanizmem działania SSRI jest blokowanie wychwytu serotoniny przez presynaptyczne zakończenie nerwowe; wenlafaksyna wywiera także działanie na przewodnictwo noradrenergiczne i dopaminergiczne. Poszczególne SSRI różnią się między sobą siłą blokowania wychwytu serotoniny oraz selektywnością działania. Podczas długotrwałego podawania SSRI autoreceptory i postsynaptyczne receptory serotonergiczne są wystawione na wysokie stężenia serotoniny w wyniku blokady pompy wychwytu zwrotnego. Może to prowadzić do kompensacyjnego zmniejszenia wrażliwości receptorów na serotoninę (*down-regulation*). Po przerwaniu terapii stężenie tego neurotransmitera w otoczeniu receptorów ulega obniżeniu – nagle lub powoli, w zależności od tempa odstawiania i okresu półtrwania odstawianego leku, co może być przyczyną względnego niedoboru serotoniny w obrębie synapsy (trwającego od 48 godzin do 10 dni) (17). Lane sugeruje, że te zmiany w układzie serotonergicznym, zwłaszcza zmniejszenie wrażliwości receptorów, mogą korelować z występowaniem reakcji odstawienia (12).

Przerwanie leczenia SSRI może także powodować wtórne zaburzenia w innych układach neuroprzekaźnikowych: dopaminergicznym, noradrenergicznym i GABA-ergicznym, które są odpowiedzialne za wystąpienie części objawów. Lejoyeux sugeruje np., że objawy pozapiramidowe opisywane w następstwie odstawienia fluoksetyny związane są z powodowaną przez serotoninę blokadą transmisji dopaminergicznej (22).

Trzecim czynnikiem mającym wpływ na wystąpienie reakcji odstawienia jest indywidualna wrażliwość biologiczna i psychologiczna pacjentów. Wiadomo, że u około 15% populacji występuje brak genu dla transportera serotoniny. Być może reakcje na leki i ich odstawienie są u tych osób odmienne (27). Z drugiej strony pacjenci różnią się sposobem reagowania i stopniem tolerancji podobnie nasilonych zaburzeń; część osób doświadczających podobnie nasilonych objawów odstawienia będzie szukała pomocy lekarskiej, podczas gdy inna może je dość dobrze tolerować.

Kilku badaczy sugeruje, że część objawów zespołu odstawienia (np. ból głowy, nudności, bóle brzucha) jest wynikiem cholinergicznego efektu z odbicia. Ten mechanizm może dotyczyć tylko leku o działaniu cholinolitycznym – paroksetyny, po której rzeczywiście częstość występowania w/w objawów jest większa niż po innych SSRI (10, 27).

Tak więc objawy odstawienia SSRI mogą być wynikiem:

- spadku stężenia serotoniny w przestrzeniach synaptycznym w warunkach zmniejszonej wrażliwości receptorów,
- wtórnych zaburzeń w innych układach neuroprzekaźnikowych,
- indywidualnej biologicznej i psychologicznej wrażliwości pacjentów,
- cholinergicznego efektu z odbicia.

Czynniki ryzyka

Z mechanizmem powstawania tych objawów wiążą się czynniki sprzyjające ich wystąpieniu. Należą do nich przede wszystkim krótki okres półtrwania macierzystego leku i brak aktywnych metabolitów. Świadczy o tym fakt częstszego występowania objawów odstawienia po lekach nie posiadających aktywnych metabolitów (paroksetynie i fluwoksaminie), których okresy półtrwania wynoszą odpowiednio 21 godzin i 15 godzin, w porównaniu z fluoksetyną, dla której okres półtrwania wynosi ponad 3 dni, i norfluoksetyną – od 4 do 16 dni (20, 27, 28).

Kolejnym czynnikiem ryzyka jest czas trwania leczenia przeciwdepresyjnego. Coupland stwierdził, że prawdopodobieństwo wystąpienia objawów jest znacznie większe u pacjentów przyjmujących leki 2 miesiące lub dłużej (4). Grandi zauważył, że występują one, jeżeli leczenie trwało przynajmniej 3 lub 4 miesiące (7). Istotne jest więc, że ryzyko jest niewielkie w przypadku zmiany leczenia po krótszym czasie, np. z powodu objawów niepożądanych czy nieskuteczności. Doświadczenie kliniczne wykazuje też, że istnieje większe prawdopodobieństwo pojawienia się objawów odstawienia u pacjentów, u których wystąpiły one w przeszłości, u chorych z dużym nasileniem objawów lękowych oraz, że częściej występują one u osób nie stosujących się do zaleceń lekarskich (opuszczających dawki lub samowolnie przerywających leczenie) (11, 28).

Obraz kliniczny

Chcąc ułatwić lekarzom rozpoznawanie, różnicowanie i leczenie omawianego zjawiska zespół ekspertów zaproponował jego charakterystykę, będącą wynikiem konsensusu (28).

Główne cechy zespołu odstawienia leków serotonergicznym (*SSRI discontinuation syndrome*) są następujące:

- 1) jego objawów nie można przypisać innym przyczynom,
- 2) pojawia się w wyniku nagłego odstawienia leku, niestosowania się do zaleceń lekarskich (celowe opuszczanie lub zapominanie dawek) lub (rzadziej) podczas stopniowego obniżania dawki,
- 3) jest zwykle łagodny i przemijający; ale może być kłopotliwy, prowadzić do absencji chorobowej i zmniejszenia wydajności pracy,
- 4) jest samoograniczający – tzn. po upływie określonego czasu, bez leczenia, objawy stopniowo ustępują,
- 5) objawy można szybko i skutecznie zlikwidować ponownie podając odstawiony lek lub środek o podobnym działaniu farmakologicznym,
- 6) ryzyko wystąpienia i nasilenie objawów można zminimalizować przez stopniowe i powolne obniżanie dawki leku lub użycie środka o długim okresie półtrwania (np. fluoksetyna) (28).

Objawów odstawienia SSRI nie powinno dać się przypisać innym przyczynom. Pojawiają się jako jakościowo nowe zjawisko po zakończeniu leczenia da-

nym preparatem, różnią się od objawów niepożądanych typowych dla danego leku przeciwdepresyjnego oraz nawrotu depresji. W większości przypadków objawy odstawienia SSRI pojawiają się w ciągu 24 do 72 godzin od przerwania podawania leku, co związane jest z czasem półtrwania większości z nich (12, 28). Objawy mogą też wystąpić podczas stopniowego obniżania dawki; istnieją doniesienia potwierdzające pojawienie się ich w trakcie trwającego od 7 do 14 dni zmniejszania dawki paroksetyny (3 przypadki) oraz trwającego od 4 do 14 dni obniżania dawki fluwoksaminy (4 przypadki). Objawy występują rzadziej i są łagodniejsze u pacjentów przyjmujących środki o przedłużonym czasie półtrwania jak fluoksetyna (19) – jeśli wystąpią, to ich początek przypada nawet na okres dłuższy niż 7 dni od ostatniej dawki leku.

Objawy odstawienia SSRI są zwykle krótkotrwałe i większość z nich ustępuje w ciągu 2 tygodni, choć zdarza się sporadycznie, iż utrzymują się przez kilka tygodni.

Opierając się na wnioskach z analizy wszystkich przypadków zarejestrowanych w bazach danych MEDLINE i PSYCHLIT Black i wsp. w 2001 roku zaproponowali ustrukturyzowane kryteria diagnostyczne rozpoznawania zespołu odstawienia SSRI.

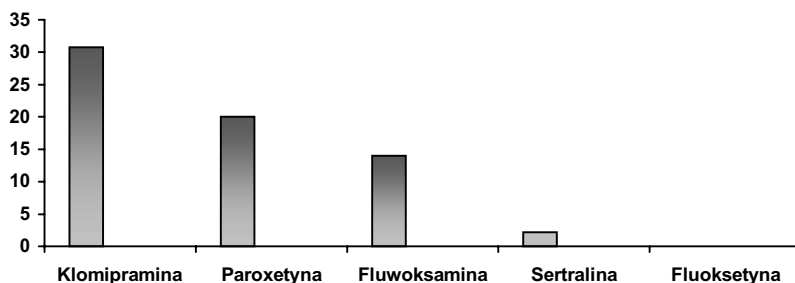
Są one następujące: pojawienie się w ciągu 1 do 7 dni od przerwania podawania lub obniżenia dawek SSRI stosowanych co najmniej przez 1 miesiąc, minimum 2 objawów z niżej wymienionych: zawroty głowy, uczucie lekkości w głowie, *vertigo* lub uczucie, że zaraz się upadnie, parestezje, lęk, biegunka, zmęczenie, chwiejny chód, bóle głowy, bezsenność, drażliwość, nudności lub wymioty, zaburzenia widzenia. Ponadto zaburzenia te nie mogą być wynikiem chorób somatycznych czy też nawrotu zaburzeń psychicznych i mieć takie nasilenie kliniczne, aby powodować cierpienie, dyskomfort lub pogorszenie funkcjonowania (5).

W badaniu przeprowadzonym przez Blacka i Wesnera oceniano występowanie tych objawów w 5, 10 i 14 dniu po nagłym odstawieniu fluwoksaminy (4). Stwierdzono, że największe nasilenie objawów wystąpiło w piątym dniu, a do dnia czternastego przetrwały jedynie nieliczne. W retrospektywnym badaniu Couplanda, w którym oceniano zjawiska związane z przerwaniem leczenia SSRI u 171 pacjentów, ustalono, że objawy utrzymywały się średnio przez 11,8 dnia, przy czym maksymalnie trwały 21 dni (7).

Rzadko objawy związane z odstawieniem SSRI mają poważne nasilenie, np. pojawia się zespół maniakalny, czy też zaburzenia czucia utrudniające funkcjonowanie. Niektórzy pacjenci nie są w stanie pracować przynajmniej przez jeden dzień lub dłużej (28).

Po ponownym włączeniu odstawionego leku przeciwdepresyjnego lub leku o podobnym działaniu farmakologicznym objawy związane z przerwaniem leczenia ustępują, zwykle w ciągu 24 godzin (28).

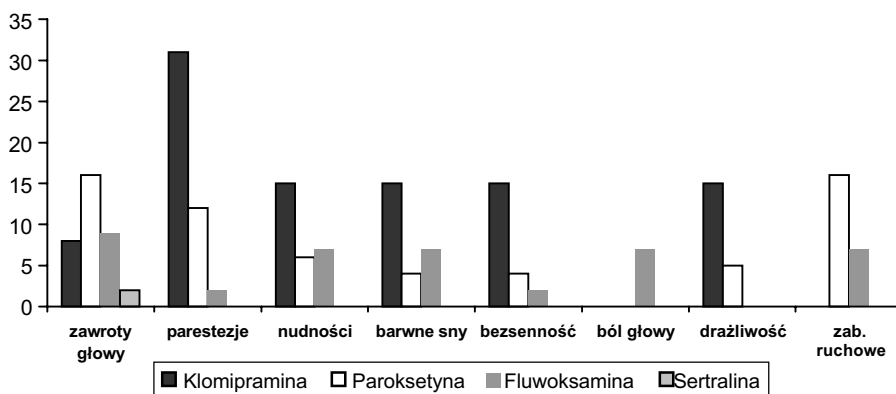
Ryzyko wystąpienia i nasilenie opisywanego zespołu można zminimalizować, stopniowo i wolno obniżając dawki SSRI krótkodziałających lub stosując lek o długim czasie działania. Powolna redukcja dawki jest istotna w przypadku paroksetyny, fluwoksaminy i wenlafaksyny, których czas półtrwania wynosi 24 godziny



Za: Lejoyeux M.: *Antidepressant Discontinuation: A Review of the Literature*. J. Clin. Psychiatry 1997, 58 (suppl.), 11–16 (22)

SRI – leki przeciwdepresyjne o działaniu serotoninerгіcznym

Rysunek 1. Odsetek pacjentów u których wystąpiły objawy odstawienia po przerwaniu leczenia SRI



Za: Lejoyeux M.: *Antidepressant Discontinuation: A Review of the Literature*. J. Clin. Psychiatry 1997, 58 (suppl.), 11–16 (22)

Grupa liczyła 13 pacjentów leczonych klomipraminą, 50 leczonych paroksetyną, 43 leczonych fluoksaminą, 45 leczonych sertralina i 20 leczonych fluoksetyną. Żadne objawy nie wystąpiły po odstawieniu fluoksetyny, tylko zawroty głowy po odstawieniu sertraliny. Bóle głowy nie pojawiły się w związku z odstawieniem klomipraminy i paroksetyny, drażliwość po odstawieniu fluoksaminy, a zaburzenia ruchowe po odstawieniu klomipraminy.

Rysunek 2. Objawy występujące po zaprzestaniu podawania SRI

lub mniej (26, 28). Niektórzy badacze sugerują, że długi okres półtrwania fluoksetyny i obecność aktywnego metabolitu – norfluoksetyny zmniejsza istotnie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów odstawienia (7, 27).

Opisano wiele różnorodnych objawów związanych z odstawieniem leków serotoninerгіcznych; część z nich jest podobna do zjawisk opisanych przez Dilsavera i wsp. odnośnie odstawienia TLPD, inne natomiast są charakterystyczne wyłącznie dla SSRI. Można wyróżnić wśród nich grupy objawów somatycznych i psychologicznych. Większość symptomów pojawiających się po przerwaniu podawania SSRI ma charakter somatyczny. Wśród nich wyodrębnić można pięć grup: 1) zaburzenia równowagi (zawroty głowy, ataksja), 2) zaburzenia żołądkowo-jeli-

towe (nudności, wymioty), 3) objawy grypopodobne (osłabienie, bóle mięśniowe, dreszcze), 4) zaburzenia czucia (parestezje, odczucia „elektrycznych wstrząsów”) i 5) zaburzenia snu (bezsenność, barwne sny) (13, 28) (tabela 1).

Tabela 1. Osiowe objawy somatyczne

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Zaburzenia równowagi: zawroty głowy, ataksja ● Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty ● Objawy grypopodobne: osłabienie, bóle mięśniowe, dreszcze ● Zaburzenia czucia: parestezje, odczucia „wstrząsów elektrycznych” ● Zaburzenia snu: bezsenność, barwne sny |
|--|

Zaburzenia równowagi pod postacią zawrotów głowy i ataksji mogą występować po odstawieniu każdego z leków serotonergicznym. Wielu autorów stwierdza, że nasilają się często przy niewielkich ruchach. Zawroty i bóle głowy wydają się być najczęstszymi objawami opisywanego zespołu.

Zaburzenia czucia obejmują parestezje (mrowienie, pieczenie), drętwienie i odczucia „wstrząsów elektrycznych”, opisywane przez pacjentów też jako „fale elektryczne” i szarpnięcia, zwykle zlokalizowane w górnej części ciała i twarzy, zazwyczaj miernie silne i trwające kilka sekund.

Osłabienie może pojawiać się jako nowy objaw lub stanowi zaostrzenie już istniejącego. Podobnie bezsenność u części pacjentów ma charakter nawrotu dolegliwości, która ustąpiła wcześniej pod wpływem skutecznego leczenia przeciwdepresyjnego. Inny typ zaburzeń snu to nadmiernie barwne i żywe marzenia senne (kolorowe i często zawierające przerażające wyobrażenia wyrządzenia krzywdy sobie lub bliskiej osobie).

Poza dolegliwościami somatycznymi z odstawieniem SSRI wiąże się kilka objawów psychologicznych: niepokój lub pobudzenie, drażliwość i płaczliwość. Inne, rzadziej opisywane objawy, to: nadmierna aktywność, depersonalizacja, obniżenie nastroju, zaburzenia koncentracji i pamięci (13, 28) (tabela 2).

Tabela 2. Objawy psychologiczne

- | |
|---|
| <p>Osiowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● niepokój lub pobudzenie ● drażliwość ● płaczliwość |
| <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nadmierna ruchliwość, depersonalizacja, obniżenie nastroju, zaburzenia koncentracji, spowolnienie myślenia, zaburzenia pamięci, dezorientacja |

Z piśmiennictwa wynika, że rzadko mamy do czynienia z występowaniem pojedynczych, odosobnionych objawów odstawienia. Najczęściej grupy objawów nakładają się na siebie. Współwystępowanie to może być przyczyną trudności diagnostycznych, zwłaszcza objawy psychiatryczne, takie jak: obniżenie nastroju, niepokój czy drażliwość mogą być błędnie rozpoznawane jako nawrót depresji.

Częstość występowania

Dane dotyczące względnej częstości występowania objawów odstawienia w związku ze stosowaniem różnych SSRI pochodzą z trzech źródeł: opisów kazuistycznych, baz danych narodowych instytucji monitorujących pojawianie się niepożądanych objawów podczas stosowania określonego leku oraz z badań klinicznych. Dotychczas opublikowano wyniki jedynie pojedynczych kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślepą próbą, w których przeprowadzono porównanie częstości pojawiania się i nasilenia tych objawów (15, 24).

Haddad w 1996 r. dokonał przeglądu literatury w MEDLINE, poszukując doniesień na temat odstawienia SSRI (13, 14). Spośród 47 opisów kazuistycznych 30 dotyczyło paroksetyny, a tylko 7 – fluoksetyny. Opierając się na tych danych oraz doświadczeniach wynikających z dłuższego klinicznego stosowania fluoksetyny i w związku z tym większej liczbie leczonych pacjentów, doszedł do wniosku, że zespoły odstawienia wiążą się częściej z przerwaniem używania paroksetyny niż fluoksetyny. Także analiza brytyjskich i australijskich baz danych, dokumentujących spontanicznie zgłaszane niepożądane reakcje na leki, pozwala stwierdzić najczęstsze występowanie opisywanych symptomów po przerwaniu leczenia paroksetyną, najrzadsze po przerwaniu leczenia fluoksetyną. Liczba doniesień na temat zespołu odstawienia fluwoksaminy i sertraliny jest porównywalna (badanie Price'a) (12, 25).

Najwięcej informacji dotyczących przerwania leczenia SSRI dostarczają badania kliniczne, wśród których można wyodrębnić dwie grupy: 1) prowadzone przez firmy farmaceutyczne badania lekowe, w których ustalono, że odsetek objawów odstawienia jest bardzo niski oraz 2) badania ukierunkowane na ocenę tych zespołów, z których wynika, że są one dość częste. Dotychczas opublikowano kilka badań ostatniego typu, stwierdzana częstość występowania zespołów odstawienia SSRI wynosi 20% lub więcej, przynajmniej dla niektórych leków z tej grupy.

Na szczególną uwagę zasługują badania Couplanda i współpracowników oraz Oehrberga i jego zespołu (7, 24). Coupland dokonał retrospektywnego przeglądu dokumentacji 352 pacjentów kończących leczenie klomipraminą lub jednym z czterech SSRI. Stwierdził pojawienie się przynajmniej jednego nowego objawu u 21 ze 171 osób odstawiających lek pod kontrolą lekarską. Ustalił również, że częstość występowania objawów jest znacząco wyższa u pacjentów leczonych klomipraminą (31%) lub SSRI o krótkim okresie półtrwania jak fluwoksamina (14%), czy paroksetyna (20%), w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lek o dłuższym okresie półtrwania, np. jak sertralina (2%), czy fluoksetyna (0%) (7).

W kontrolowanym placebo, dotyczącym paroksetyny badaniu Oehrberga objawy odstawienia pojawiły się u 35% pacjentów leczonych uprzednio paroksetyną, w porównaniu z 14% w grupie placebo (24).

Kolejne publikacje dowodzą częstszego pojawiania się omawianych syndromów po zaprzestaniu podawania paroksetyny – do 40% leczonych w porównaniu z fluoksetyną – do 9% (6, 19).

Hindmarch i wsp. w kontrolowanym placebo badaniu określającym wpływ nagłego odstawienia fluoksetyny, sertraliny, paroksetyny czy citalopramu na funk-

cje poznawcze i stan psychiczny stwierdzili istotne różnice między badanymi grupami. Pacjenci odstawiający paroksetynę doświadczali najczęściej zaburzeń funkcji poznawczych i narastania objawów depresyjnych (15).

Z przedstawionych badań można wynika, iż częstość występowania objawów odstawienia jest najwyższa dla paroksetyny, najniższa dla fluoksetyny, a pośrednia dla fluwoksaminy i sertraliny.

Opisano również pojawianie się podobnych objawów po nagłym przerwaniu leczenia citalopramem i wenlafaksyną, są to jednak pojedyncze doniesienia (12, 15, 29). Może to oznaczać relatywnie niskie ryzyko związane ze stosowaniem tych leków, wynikać z krótszego doświadczenia z ich używaniem lub być kombinacją obu tych czynników.

Postępowanie lecznicze

Dotychczas nie przywiązywano należytej uwagi do sposobu odstawiania leków przeciwdepresyjnych, część lekarzy nie posiada więc odpowiedniej wiedzy na temat zakończenia leczenia przeciwdepresyjnego i związanych z tym problemów, nie potrafi prawidłowo zdiagnozować objawów pojawiających się po przerwaniu podawania SSRI. Objawy odstawienia są często mylnie brane za schorzenie somatyczne, np. infekcję grypopodobną lub nawrót depresji, pacjenci mają niepotrzebnie przeprowadzane kosztowne badania diagnostyczne lub ponownie wdrażane leczenie przeciwdepresyjne. Część chorych może nawet po przebyciu zespołu odstawienia odmawiać dalszej farmakoterapii błędnie wierząc, że uzależnili się od leków przeciwdepresyjnych. Prawidłowa diagnoza jest więc warunkiem zastosowania odpowiedniego postępowania leczniczego.

Różnicowanie z nawrotem depresji opiera się przede wszystkim na ocenie czasu wystąpienia objawów. Objawy odstawienia rozpoczynają się w ciągu 1 do 3 dni od zakończenia leczenia, podczas gdy symptomy nawrotu depresji pojawiają najczęściej dopiero po 2 lub 3 tygodniach. Objawy odstawienia rzadko zdarzają się u osób leczonych krócej niż 7 tygodni i ustępują w ciągu kilku dni od ponownego włączenia wycofanego leku lub preparatu o podobnym mechanizmie działania farmakologicznego.

Strategie postępowania w przypadku pojawienia się nasilonych objawów związanych z przerwaniem leczenia SSRI przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Postępowanie lecznicze

- Jeśli objawy są łagodne, zapewnij pacjenta, że będą krótkotrwałe
- W przypadku nasilonych zaburzeń konieczne jest ponowne podanie odstawnego leku a następnie wolniejsza redukcja dawki
- Stopniowo obniżaj dawki wszystkich SSRI z wyjątkiem fluoksetyny
- Stosuj lek o długim okresie półtrwania

W przypadku łagodnych zaburzeń zwykle jedynym, wystarczającym postępowaniem jest zapewnienie pacjenta o ich przejściowym i niegroźnym charakterze, wyłuszczenie przyczyn ich powstania. Jeśli objawy są nasilone, konieczne jest ponowne włączenie leku i zwolnienie tempa jego odstawiania (tabela 4).

Tabela 4. Tempo zmniejszania dawek SSRI po zakończeniu leczenia

SSRI	Jednorazowo odstawiana dawka (mg/dobę) (a)	Minimalna dawka terapeutyczna (mg/dobę)	Przeciętna dawka końcowa (mg/dobę)
Fluoksetyna	... (b)	20	20
Fluwoksamina	50	100	25–50
Paroksetyna	10	20	5–10
Sertralina	50	50	25–50
Wenlafaksyna (c)	25	75	25–50

SSRI = inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

(a) dawka powinna być obniżana co 5–7 dni

(b) stopniowe odstawianie zbędne w przypadku fluoksetyny

(c) producent zaleca stopniowe odstawianie po leczeniu dłuższym niż jeden tydzień

Za: Rosenbaum J.F., Zającka J.: *Clinical Management of Antidepressant Discontinuation*.

J. Clin. Psychiatry 1997, 58 (suppl.), 37–40 (22)

Po podjęciu decyzji o zakończeniu terapii dawki leków serotoninergicznych o krótkim okresie półtrwania powinny być rutynowo obniżane stopniowo i powoli, do osiągnięcia minimalnych dawek terapeutycznych lub często mniejszych (11). Tempo odstawiania zależy od kilku czynników, w tym od: profilu farmakologicznego leku, aktualnej dawki, czasu trwania terapii i samopoczucia pacjenta w razie wystąpienia niepożądanych objawów. Czasem objawy odstawienne pojawiają się i utrzymują mimo zachowania ostrożności; należy wówczas zwolnić tempo odstawiania lub zastąpić pierwotny lek środkiem o długim czasie półtrwania (26).

Konsekwencje odstawienia leków stanowią poważne zagrożenie dla całości procesu terapeutycznego, szczególnie że przypadki odstawień odnotowuje się po wyjściu pacjentów z ośrodków terapeutycznych i objawy są znane tylko z relacji osób trzecich. Wydaje się więc, że poznanie zagrożeń związanych z odstawieniem często obecnie stosowanych SSRI, obrazu klinicznego zespołu ich nagłego odstawienia, sposobów zapobiegania i ich leczenia może zapobiec pomyłkom diagnostycznym, zmniejszyć koszty leczenia i poprawić współpracę z pacjentem psychiatrycznym.

Piśmiennictwo

1. Andersen H., Kristiansen E.S.: Tofranil treatment of endogenous depressions. *Acta Psychiatr. Scand.* 1959, 34, 387–397.
2. Anderson I.M., Tomenson B.M.: Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared to tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995, 310, 1433–1438.

3. Barr L.C., Goodman W.K., Price L.H.: Physical symptoms associated with paroxetine discontinuation [letter]. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 289.
4. Black D.W., Wesner R., Gabel J.: The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patients with panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1993, 54, 146–149.
5. Black K., Shea C., Dursun S., Kutcher S.: SSRI discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J. Psychiatry Neurosci.* 2001, 26 (2), 152.
6. Bogetto F., Bellino S., Revello R.B., Patria L.: Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS Drugs.* 2002, 16 (4), 273–83.
7. Coupland N.J., Bell C.J., Potokar J.P.: Serotonin reuptake inhibitor withdrawal. *J. Clin. Psychopharmacology* 1996, 16, 356–362.
8. Dilsaver S.C., Greden J.F., Snider R.M.: Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and physiopathology. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1987, 2, 1–19.
9. Farah A., Laurer T.E.: Possible venlafaxine withdrawal syndrom [letter]. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 576.
10. Fava G.A., Grandi S.: Withdrawal syndroms after paroxetine and sertraline discontinuation [letter]. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 15, 374–375.
11. van Geffen E.C., Hugtenburg J.G., Heerdink E.R., van Hulten R.P., Egberts A.C.: Discontinuation symptom in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005, 61 (4), 303–7. Epub 2005 May 20.
12. Haddad P.: Newer Antidepressants and the Discontinuation Syndrom. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58 (suppl.), 17–22.
13. Haddad P.: The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol* 1998, 12 (3), 305–313.
14. Halle M.T., Dilsaver S.C.: Tranylcypromine withdrawal phenomena. *J. Psychiatry Neurosci.* 1993, 18, 49–50.
15. Hindmarch I., Kimber S., Cockle S.M.: Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 15 (6), 305–18.
16. Hirose S.: Restlessness related to SSRI withdrawal. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001, 55 (1), 79–80.
17. Hotopf M., Hardy R., Lewis G.: Discontinuation rates of SSRI's and tricyclic antidepressants; a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Brit. J Psychiatry* 1997, 170, 120–127.
18. Kaplan E.M.: Antidepressant Noncompliance as a Factor in the Discontinuation Syndrom. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58 (suppl.), 31–36.
19. Judge R., Parry M.G., Quail D., Jacobson J.G.: Discontinuation symptom: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002, 17 (5), 217–25.
20. Kaplan H.I., Sadock B.J.: *Psychiatria kliniczna*. Urban and Partner, Wrocław 1996
21. Lane R.M.: Withdrawal symptoms after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Journal of Serotonin Research* 1996, 3, 75–83.
22. Lejoyeux M.: Antidepressant Discontinuation: A Review of the Literature. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58 (suppl.), 11–16.
23. Markovitz J.S., De Vane C.L., Liston H.L., Montgomery S.A.: An assessment of SSRIs discontinuation symptom with citalopram. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 15960, 329–333.
24. Oehrberg S., Christiansen P.E., Behnke K. et al.: Paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Psychiatry* 1995, 167, 374–379.
25. Price J.S., Waller P.C., Wood S.M. et al.: A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996, 42, 757–763.
26. Rosenbaum J.F., Zajecka J.: Clinical Management of Antidepressant Discontinuation. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58 (suppl.), 37–40.

27. Schatzberg A.F., Haddad P. et al.: Possible Biological Mechanisms of the Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation Syndrome . J. Clin. Psychiatry 1997, 58 (suppl.), 23–27.
28. Schatzberg A.F., Haddad P., Kaplan E.M. et al.: Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation Syndrome: A Hypotetical Definition. J. Clin. Psychiatry 1997, 58 (suppl.), 5–10.
29. Young A.H., Currie A., Ashton C.H.: Antidepressant withdrawal syndrom [letter]. Br. J. Psychiatry 1997, 170, 288.
30. Zajecka J., Fawcett J., Amsterdam J., Quitkin F., Reimherr F., Rosenbaum J., Michelson D., Beasley C.: Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. J. Clin. Psychopharmacol. 1998, 18 (3), 193–197.