

## **Zespół objawów odstawiennych po lekach antydepresyjnych w badaniach naukowych – implikacje dla lekarzy i pacjentów**

### **Antidepressant discontinuation syndrome in clinical and laboratory studies – implications for clinicians and patients**

Janusz Heitzman<sup>1,2</sup>, Magdalena Solak<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii, Klinika Psychiatrii Sądowej  
Kierownik: doc. dr hab. n. med. J. Heitzman

<sup>2</sup> Katedra Psychiatrii CM UJ

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Bomba

<sup>3</sup> Oddział Kliniczny Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

#### **Summary**

The rate at which the antidepressant drug is terminated and the duration of treatment appear to be key factors in predicting discontinuation symptoms. The development of animal models to explain the mechanisms of this clinical problem has proved challenging, because less than half of all the patients experience any discontinuation symptoms, many of which are subjective. One explanation is that antidepressant discontinuation symptoms may arise from the rapid decrease in serotonin availability when treatment ends abruptly. It would appear that discontinuation discomfort may not be mediated exclusively through serotonin receptors, given the major regulatory role serotonin exerts on a number of specific chemical receptor systems in the brain. As a result, attempts to explain the determinants of this phenomenon rely on a certain level of speculation. The article discusses the three systems most likely to account in the symptomatology - the serotonin, the norepinephrine, and the cholinergic systems - and the possible interactions among them. Those clinical and laboratory studies were reviewed, which have influence on clinicians decisions about choosing drugs, the way of its discontinuation and patients general feeling. This article is continuation of our latest paper "Antidepressant discontinuation syndrome - a problem for the clinician and the patient".

*Słowa klucze:* leki antydepresyjne, zespół odstawienia, badania kliniczne

*Key words:* antidepressant drugs, discontinuation syndrome, clinical studies

#### **Wstęp**

W ciągu ostatnich 50 lat w literaturze pojawiło się wiele danych mówiących o psychologicznych i somatycznych objawach po odstawieniu niektórych leków

antydepresyjnych, w tym leków trójcyklicznych, SSRI, SNRI i inhibitorów MAO [1]. Przywołuje się je zwykle celem wskazania ryzyka reakcji po odstawieniu wyżej wymienionych leków. Z badań prospektywnych wynika, że autorzy doniesień nie doceniają występowania reakcji odstawiennych. Sugeruje to, że śledzenie tych objawów powinno natychmiast stać się częścią oceny w badaniach nad odstawianiem leków antydepresyjnych. Spostrzeżenia dotyczące liczby i rodzaju objawów, które mogą się pojawić po odstawieniu leków antydepresyjnych, mogą być zebrane dzięki instrumentom takim, jak skala DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms).

Niniejszy artykuł przedstawia niektóre z badań zajmujących się niepożądanymi przypadkami związanymi z odstawieniem. Omawia kluczowe kwestie w analizach częstości przypadków niepożądanych, takie jak założenie ich pewnego występowania, uprzedzenia lekarzy i pacjentów świadomych skutków przerwania leczenia. Poddaje także pod rozważenie wczesne badania prospektywne reakcji po odstawieniu leków antydepresyjnych, oparte zarówno na pojedynczych doniesieniach, jak i systematycznych, naukowych dociekaniach. Nawiązuje też do badań laboratoryjnych wykazujących związek między niedoborem monoamin (szczególnie tryptofanu) a zespołem objawów odstawiennych po lekach antydepresyjnych [2]. Autorzy podjęli próbę stworzenia własnego kwestionariusza oceny regularnego, zgodnego z zaleceniami lekarza, zażywania leków antydepresyjnych przez pacjentów oraz czynników ryzyka samodzielnego przerywania przez nich leczenia. Wnioski z tych badań zostaną przedstawione w kolejnych pracach.

### **Charakterystyka objawów niepożądanych wywołanych odstawieniem leków antydepresyjnych**

Przegląd literatury [1, 3–5] sugeruje, że po odstawieniu leczenia lekami antydepresyjnymi może pojawić się szeroki zakres objawów somatycznych – najczęściej odnotowywane to bóle głowy, zawroty głowy, zamroczenie, zmniejszenie się apetytu, zmęczenie, pocenie się, drżenia, dreszcze, zaburzenia czuciowe (parestezje), zaburzenia snu (intensywne sny, bezsenność), nadmierna senność, objawy grypopodobne i żołądkowo-jelitowe (nudności i wymioty). Inne, mniej powszechne objawy, obejmują wrażenia podobne do porażenia prądem, bóle mięśniowe, parkinsonizm, bóle stawów i kłopoty z równowagą, a w przypadku leków trójcyklicznych – arytmie sercowe. Może ujawnić się też wiele objawów psychologicznych, takich jak agitacja, niepokój, akatyzyja, ataki paniki, rozdrażnienie, agresywność, pogorszenie nastroju, dysforia, napady płaczu lub labilność nastroju, nadaktywność lub hiperaktywność, depersonalizacja, zwolnione myślenie, splątanie oraz trudności z pamięcią i koncentracją uwagi. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nierzadko obserwuje się hipomanię, a nawet manię po odstawieniu leków antydepresyjnych [3].

Pacjenci, którzy reagują na odstawienie leków antydepresyjnych, doświadczają zazwyczaj zarówno psychologicznych, jak i somatycznych objawów; raczej rzadko obserwuje się pacjentów z jedynie somatycznymi lub jedynie psychologicznymi objawami. Przebieg reakcji odstawiennych przy lekach z krótkim albo średnim czasem biologicznego półtrwania jest całkiem typowy, objawy te mają tendencję do pojawiania

się w ciągu 2 do 5 dni od odstawienia leczenia i trwają zwykle od 7 do 14 dni [1, 4, 5]. Leki ze stosunkowo krótszym czasem biologicznego półtrwania, dłuższe leczenie nimi i ich nagłe odstawienie są uznawane za pierwszorzędowe czynniki ryzyka dla tych reakcji [1, 4]. Zaobserwowano, że dla leków antydepresyjnych z krótszym okresem półtrwania nierzadko typowe jest wystąpienie objawów odstawiennych nawet wtedy, gdy ich dawka jest tylko zmniejszana, a zwłaszcza kiedy redukcja dawek jest szybka [6].

### **Kwestie oceny częstości występowania objawów niepożądanych**

Do określenia prawdopodobieństwa doświadczenia reakcji odstawiennych po lekach antydepresyjnych stosowane są różne podejścia metodologiczne. Popularna metoda obejmuje ocenę retrospektywną tych objawów u pacjentów świadomych odstawienia leków. Na takie podejście może mieć jednak wpływ nastawienie, czy uprzedzenie, które bierze się z wiedzy zarówno pacjentów, jak i lekarzy, o tym, że leczenie jest odstawione. Metodą alternatywną jest ocena występowania przypadków niepożądanych po odstawieniu w badaniach kontrolowanych placebo, z podwójnie ślełą próbą. Jej zaletą jest możliwość kontrolowania nastawienia lekarzy i pacjentów, ponieważ oni nie wiedzą, czy objawy są związane z leczeniem aktywnym lekiem, aczkolwiek zarówno pacjenci, jak i lekarze, są świadomi czasu trwania odstawienia i mogą być nieobiektywni w zgłaszaniu jakichkolwiek objawów. Najbardziej rygorystycznym metodologicznie badaniem jest takie, w którym i pacjenci i lekarze nie wiedzą o rodzaju leczenia i czasie odstawienia.

Niemal na wszystkich badaniach prospektywnych używano tej samej skali DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms). Zastosowana przez Rosenbauma i wsp. [7] skala pozwoli na ocenę reakcji odstawiennych. DESS jest 43-punktową skalą, która może być użyta w formie badania klinicznego, w formie samooceny lub w formie interaktywnej. Wymienia ona oznaki i objawy, odnotowane w literaturze o reakcjach odstawiennych po lekach antydepresyjnych. Chociaż dostępne są krótsze wersje 43-punktowej skali, głównym zastrzeżeniem co do ich użycia jest to, że ze względu na heterogenność klinicznych objawów odstawiennych mogą prowadzić do błędnych rozpoznań. Wersje skrócone skali DESS nie zawierają wszystkich znanych objawów towarzyszących odstawieniu leków [7].

### **Badania prospektywne reakcji po odstawieniu leków antydepresyjnych oparte na systematycznej ocenie**

Grupa, którą badali Rosenbaum i wsp., była pierwszą zbadaną prospektywnie grupą pod względem reakcji odstawiennych po lekach antydepresyjnych [7]. Badanie obejmowało 242 pacjentów, którzy osiągnęli remisję depresji podczas kontynuowania podtrzymującego leczenia fluoksetyną, sertralina lub paroksetyną w czasie od 4 do 24 miesięcy. Pacjenci zostali włączeni do 4-tygodniowego badania, podczas którego zostali wyznaczeni na okres do randomizacji (5–8 dni), z podwójnie ślełą próbą, z substytucją placebo. Usystematyzowana ocena reakcji odstawiennych została uży-

skana w skali DESS, Podskali Samooceny Objawów Somatycznych Kwestionariusza Objawowego, 28-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HAM-D-28) i Skali Depresji Montgomery–Asberga (MADRS) [8–10].

Hindmarch i wsp. [11] ocenili wpływ odstawienia i wznowienia leczenia lekami antydepresyjnymi na funkcje kognitywne i psychomotoryczne. W badaniu tym osiemdziesięciu siedmiu pacjentom, otrzymującym podtrzymującą terapię fluoksetyną, sertralina, paroksetyną lub citalopramem, przerwano leczenie na 4 do 7 dni, wykorzystując model podwójnie ślepej próby z substytucją placebo.

Późniejsze badania [12] oceniły efekty relatywnie krótkich przerw w leczeniu lekami antydepresyjnymi (3–5 dni). Pacjenci z powodzeniem leczeni z powodu depresji fluoksetyną lub paroksetyną zostali poddani przerwaniu leczenia, przy wykorzystaniu metody podwójnie ślepej próby. Objawy występujące po przerwaniu leczenia były oceniane za pomocą kwestionariusza DESS. Korzystano też ze skali MADRS, skali klinicznej Globalnego Poczucia Ciężkości Choroby i kwestionariusza Społecznego Funkcjonowania. Na 150 włączonych pacjentów 141 ukończyło badanie. Po przerwaniu leczenia pacjenci leczeni fluoksetyną doświadczali mniej objawów wywołanych odstawieniem leków. W odróżnieniu od grupy leczonej fluoksetyną grupa leczona paroksetyną, wg skali klinicznej Globalnego Poczucia Ciężkości Choroby i kwestionariusza Społecznego Funkcjonowania, doświadczała istotnego zwiększenia się objawów depresyjnych [12].

W kolejnym badaniu [13] oceniano pojawienie się i cechy charakterystyczne zespołu objawów odstawiennych u tych pacjentów, którzy w zwykłych warunkach praktyki klinicznej przerywali leczenie SSRI – paroksetyną i fluoksetyną. Do tego badania włączono 97 pacjentów ambulatoryjnych, którzy otrzymali wstępną diagnozę zaburzeń dystymicznych oraz odpowiedzieli twierdząco na ponad 8-tygodniowe leczenie paroksetyną (N = 52) lub fluoksetyną (N = 45) i odstawili SSRI zgodnie z instrukcjami uzyskanymi od psychiatrów. Pacjenci oceniani byli w okresie odstawienia, na podstawie półustrukturyzowanego wywiadu dotyczącego cech charakterystycznych objawów odstawiennych (HAM-D i MADRS). Po 4 tygodniach oceniono ich ponownie. Zespół objawów odstawiennych stwierdzono u 26 pacjentów (26,8% próby); z tej grupy 22 pacjentów (84,6%) otrzymywało paroksetynę, a 4 (15,4%) fluoksetynę. Średni czas do pojawienia się objawów wynosił 2 dni od odstawienia, a średni czas ich trwania 5 dni.

Inne badania poświęcone były ocenie względnego ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych po odstawieniu wenlafaksyny i escitalopramu według 43-punktowej skali DESS [14]. W grupie pacjentów z rozpoznaną dużą depresją po 8-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą porównywano efektywność i tolerancję escitalopramu (10–20 mg/d; N = 148) z działaniem wenlafaksyny (75–150 mg/d; N = 145). U pacjentów z dużą depresją, pod koniec tygodniowego okresu bez leku (9. tydzień badania) odnotowano 23 objawy wg skali DESS. Częstość występowania powyżej 10% objawów odstawiennych w każdej z leczonych grup dotyczyła 5 objawów w grupie leczonej escitalopramem i 23 objawów w grupie leczonej wenlafaksyną. Okazało się, że 11 objawów pojawiło się ze statystycznie istotnie większą częstością w grupie po wenlafaksynie niż w grupie po escitalopramie. Podczas gdy w 8. tygodniu

średnia liczba objawów w skali DESS była podobna w dwóch leczonych grupach (1,2 w grupie escitalopramu i 1,5 w grupie wenlafaksyny), w 9. tygodniu średnia liczba objawów wg skali DESS w grupie po wenlafaksynie (średnio – 5,0) była istotnie ( $p < 0,001$ ) wyższa niż w grupie po escitalopramie (średnio 2,4). Istotnie więcej pacjentów leczonych od 8. do 9. tygodnia wenlafaksyną niż leczonych escitalopramem ujawniało różnicę w wynikach skali DESS ( $p < 0,01$ , test Fishera) [14]. Wyniki uzyskane z tych badań sugerują, że leczenie escitalopramem, ze średnim okresem biologicznego półtrwania, jest znacznie rzadziej związane z wystąpieniem objawów odstawiennych niż leczenie wenlafaksyną z krótszym okresem biologicznego półtrwania.

### **Badania nad niedoborem monoamin a zespół objawów odstawiennych**

Teoria monoaminergiczna depresji zakłada, że spadek w centralnym układzie nerwowym poziomów serotoniny, noradrenaliny i/lub dopaminy skutkuje depresją u pacjentów [15]. Próba wyjaśnienia związku między odpowiedzią układu monoaminergicznego na leki antydepresyjne a neurobiologią depresji okazała się trudnym wyzwaniem z powodu niemożności zmierzenia poziomu monoamin u ludzi. Badania nad niedoborem monoamin dostarczyły pierwszego dowodu, że serotonina i noradrenalina mogą mieć związek z różnymi objawami, typowymi dla zaburzeń nastroju [16]. Ustalono wpływ neurotransmiterów monoaminergicznych: serotoniny, noradrenaliny i dopaminy na patogenezę i leczenie nie tylko dużej depresji, ale i innych zaburzeń psychicznych. Większość dostępnych leków antydepresyjnych zwiększa poziom synaptycznej serotoniny i/lub noradrenaliny, i to uważa się za pierwszy krok w kaskadzie zmian, które leżą u podłoża terapeutycznego w dużej depresji. Niedobór monoamin może redukować poziom presynaptycznych neurotransmiterów albo przez hamowanie ich syntezy [17], jak to jest dla noradrenaliny i dopaminy, albo ograniczenie poziomu ich prekursorów [18], jak to jest w przypadku serotoniny. Strategia ograniczania ilości prekursorów jest szybsza, podczas gdy strategia hamowania syntezy jest wolniejsza ze względu na farmakokinetykę i wchłanianie leków użytych do zahamowania syntezy [19].

### **Niedobór tryptofanu**

Synteza serotoniny jest całkowicie zależna od dostępności jej prekursora, niezbędnego aminokwasu – tryptofanu. Kilka badań pokazało, że spadek poziomu tryptofanu wyraźnie redukuje poziom serotoniny w mózgu [20, 21]. Niedobór tryptofanu uzyskano doświadczalnie przez podanie aminokwasowego napoju pozbawionego tryptofanu [22]. Paradigmat niedoboru tryptofanu został wykorzystany w różnych populacjach pacjentów, w tym u zdrowych osób bez depresji lub bez występujących w rodzinie depresji [18, 23], u osób nieprzyjmujących leków z depresją w wywiadzie, u osób bez klinicznej depresji [24–26], u pacjentów z objawową depresją [26], u pacjentów depresyjnych leczonych SSRI [16, 27, 28] i u pacjentów depresyjnych leczonych inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny [16, 27, 28]. Większość badań była przeprowadzona przez stosunkowo krótki okres, chociaż jedno badanie nad niedoborem tryptofanu

u pacjentów leczonych fluoksetyną trwało dłużej (1 rok). Niedobór tryptofanu badany był także u pacjentów poddanych leczeniu niefarmakologicznemu: terapii poznawczo-behawioralnej [29] i leczeniu światłem – w przypadku sezonowych zaburzeń nastroju [30–32]. Potwierdzono, że ostry niedobór tryptofanu prowadzi do szybkich zmian w syntezie serotoniny w mózgu. W badaniach na zwierzętach wykazano związek z szybkim obniżeniem się poziomu serotoniny i/lub metabolitu serotoniny – kwasu hydroksyindolooctowego (5-HIAA) [33, 34]. W badaniach PET (pozytronowa tomografia emisyjna), z użyciem znacznika alfa-[c11]metyl-L-tryptofanu, wykazano spadek syntezy serotoniny, o 87% u mężczyzn i 97% u kobiet, w ciągu 5 godzin od wypicia napoju bez tryptofanu [17]. Dodatkowo, w próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono, że spadek poziomu tryptofanu wywołał spadek poziomu serotoniny o 24–40% [35, 36]. Nie wykazano żadnego wpływu na najbardziej powszechne zaburzenia zachowania w przypadku niedoboru tryptofanu [37]. W trakcie różnych badań przypadkowych osób okazało się, że więcej ludzi nie jest dotkniętych tym paradygmatem. Tym samym niedobór tryptofanu (prekursora serotoniny) zwłaszcza w grupie zdrowych ludzi i pacjentów depresyjnych nieprzyjmujących leków nie ma wpływu na ich stan psychiczny [15, 29]. Ważnym wyjątkiem są pacjenci depresyjni zażywający albo SSRI albo SNRI: oszacowano, że 50–80% tych pacjentów doświadczało przemijających objawów depresyjnych przy niedoborze tryptofanu, co oceniono w Skali Hamiltona (HAM-D). Pacjenci ci uzyskiwali większą liczbę punktów w tej skali [27]. Efekty niedoboru tryptofanu okazują się częstsze u osób z zaburzeniami afektywnymi. Dla przykładu, u osób z OCD (zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne), deplecja tryptofanu nie ma żadnego wpływu na objawy OCD, a jedynie niewielki wpływ na objawy depresyjne [38, 39]. U osób z lękiem panicznym deplecja tryptofanu okazuje się nie mieć wpływu na łagodzenie niepokoju, ale wywołuje nasilenie reakcji lękotwórczej i zwiększoną częstość napadów paniki po ekspozycji na 5% CO<sub>2</sub> [36]. Nie wpływa jednakże na objawy depresyjne. Dodatkowo niedobór tryptofanu sam w sobie nie powoduje nasilenia niepokoju. Mimo że objawy somatyczne po ubytku tryptofanu nie były odpowiednio intensywnie zbadane, to niektóre z nich odnotowano. Najbardziej stałym i najpowszechniejszym objawem we wszystkich grupach są nudności, chociaż może to nie być objawem specyficznym, gdyż przyjmowanie odpowiednio skomponowanej mieszanki aminokwasów także może wywoływać mdłości. Drugim najbardziej powszechnym objawem ubocznym są zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

### **Objawy związane z niedoborem tryptofanu a objawy odstawienne po SSRIs (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny)**

Kolejne badania, których wyniki tu prezentujemy, wykazały, że poziomy presynaptycznej serotoniny nie tylko obniżają się przy niedoborze tryptofanu [20, 21, 33, 34], ale także przypuszczalnie w następstwie odstawienia SSRI [40]. Ta zbieżność rodzi pytanie, czy u podłoża wspólnych objawów nie leży podobny mechanizm ich powstawania. Dowodem przemawiającym za tym jest zaobserwowanie zbliżonej liczby pacjentów doświadczających objawów depresyjnych zarówno przy niedoborze tryptofanu, jak i po odstawieniu SSRI [16, 27]. Jednak dokładniejsze badania objawów

pojawiających się przy niedoborze tryptofanu, w przeciwieństwie do tych w zespole odstawiennym po SSRI, sugerują występowanie także odrębnych mechanizmów. Większość pacjentów, u których obniżono poziom tryptofanu, doświadcza generalnie nawrotu objawów depresyjnych [15, 16, 27]. Natomiast pacjenci, którzy przegrali leczenie SSRI, mają skłonność do ujawniania szerokiej gamy objawów somatycznych, nie obserwowanych przy niedoborze tryptofanu [27]. W porównaniu z szeroko zakrojonymi analizami spadków tryptofanu u ludzi zdrowych, nie przeprowadzono żadnych badań, aby ostatecznie ustalić, czy gdyby osoby zdrowe, lub pacjenci bez depresji otrzymali SSRI, doświadczyliby zjawiska ich odstawienia (zespołu odstawiennego). Czas trwania redukcji poziomu monoamin w badaniach nad spadkiem poziomu neurotransmiterów (szczególnie deplecją tryptofanu) jest zwykle krótki (4–24 godziny), aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia efektów niepożądanych. Możliwe, że czas trwania obniżonego poziomu monoamin, po nagłym odstawieniu leków antydepresyjnych, może być dłuższy i wywołać inną konfigurację objawów, które mogą się pojawić. Badania, w których czas trwania niedoboru neurotransmiterów byłby dłuższy, mogłyby pomóc w ustalaniu, czy pojawią się objawy podobne do odstawiennych. Takie badania nie byłyby możliwe jednak dla tryptofanu, gdyż organizm, gdy poziom tryptofanu jest niski, w okresie dłuższym niż 6–12 godzin zaczyna katabolizować białka mięśni, aby odnowić poziom właściwy. Badania z użyciem inhibitora syntezy serotoniny – p-chlorofenyloalaniny (p CPA), który mógłby być użyty do obniżenia poziomu serotoniny na dłuższy czas, mogłyby potencjalnie pomóc w wyjaśnianiu tej kwestii. Jednakże, z powodu toksyczności, p CPA nie może być użyty u ludzi i dlatego takie badania ograniczone są do badań na zwierzętach.

### **Spadek poziomu katecholamin**

Ubytek noradrenaliny i dopaminy następuje w trochę inny sposób niż niedobór serotoniny, chociaż główne zasady są podobne. Enzym hamujący syntezę katecholamin – hydroksylaza tyrozynowa, jest odpowiedzialny za konwersję tyrozyny do L-3,4-hydroksyalaniny (L-dopa). Przyjęcie doustne odwracalnego inhibitora hydroksylazy tyrozynowej – alfa-metylotyrozyny (AMTA) skutecznie redukuje poziomy zarówno noradrenaliny, jak i dopaminy. Spadek poziomu katecholamin występuje po dłuższym czasie (24–48 godzin) niż w przypadku deplecji tryptofanu, która pojawia się już w ciągu pięciu godzin [17]. Podobnie jak w przypadku deplecji tryptofanu, w badaniach z zastosowaniem AMTA pacjenci leczeni NRIs byli bardziej zagrożeni (w ok. 80%) nawrotem objawów depresyjnych (większa liczba punktów w skali Hamiltona), w porównaniu z 20–25% pacjentów leczonych SSRI [27]. Pacjenci, którzy otrzymują AMTA, wykazują bardziej stałą gamę objawów, w tym letarg czy brak energii (często opisywany jako uczucie pozbawienia snu) oraz pewien poziom rozdrażnienia, które są zgodne z objawami modulowanymi przez leki noradrenergiczne [19]. W porównaniu ze spadkiem poziomu serotoniny niedobór katecholamin skutkuje mniejszym niepokojem oraz nasilonymi problemami z koncentracją, brakiem zainteresowań i opóźnieniem sprawności psychomotorycznej [19, 41].

## Podsumowanie

Powyższy przegląd badań naukowych, zarówno klinicznych jak i laboratoryjnych, jest dowodem na coraz większe zainteresowanie problemem zespołu objawów odstawiennych oraz jego dużą wagę w codziennej praktyce lekarzy klinycystów. Badania nad tym zagadnieniem umożliwią być może stworzenie takich leków antydepresyjnych, które, poza celnym działaniem podstawowym na objawy, nie będą skutkowały komplikacjami przy próbach ich odstawiania lub redukowania dawek.

### **Синдромокомплекс проявления после отставления антидепрессивных препаратов в научных исследованиях – импликации для врачей и пациентов**

#### **Содержание**

Время продолжительности лечения и доза, при которой лечение антидепрессивными препаратами может быть рассматриваемо за законченное лечение: по-видимому, может быть ключевым предикционным фактором симптомов отставления лекарства. Исследования, проведенные на моделях животных, которые должны были объяснить механизм этой клинической проблемы, оказались вызовом, поскольку менее половины всех пациентов реагирует на отставление лечебных средств, среди которых много субъективных. Известно, что симптомы отставления антидепрессивных препаратов могут появиться по-поводу внезапного снижения доступности серотонина, когда лечение неожиданно преостановлено. Высоко вероятным является факт, что дискомфорт, связанный с отставлением лекарства может быть управляем только через серотониновые рецепторы. Хотя главную роль в освобождении серотонина приписывается различным специфическим рецепторным системам в мозге, то пробы объяснения этого явления опираются на определенном уровне спекуляции. Принимаются во внимание, не менее, чем три системы, считаемые в симптоматологии: серотонинэргический, норадреналинэргический, холинэргический, а также возможные интеракции между ними. В работе представлен обзор клинических и лабораторных исследований результаты которых влияют на решение врачей, относящихся к выбору лекарств, способа их отставления и самочувствия пациентов. Эта работа является продолжением предыдущих работ под названием „Синдромокомплекс отставления после применения антидепрессивных препаратов – проблема для врача и больного” (Психиатрия польска 2007, том XLI, номер 5).

### **Entzugssyndrom nach Antidepressiva in den wissenschaftlichen Studien – Implikationen für Ärzte und Patienten**

#### **Zusammenfassung**

Die Zeitdauer der Behandlung und die Dosis, bei der die Behandlung mit Antidepressiva als beendet betrachtet wird, scheint, ein prädiktives Schlüsselfaktor der Entzugssymptome zu sein. Die Studien, die an tierischen Modellen durchgeführt wurden und die den Mechanismus dieses klinischen Problems erläutern sollten, zeigten sich als eine ernste Herausforderung, denn weniger als die Hälfte aller Patienten erlebt Symptome nach dem Entzug der Medikamente, und viele von ihnen sind subjektiv. Es ist klar, dass die Entzugssymptome nach Antidepressiva wegen der gesunkenen Zugänglichkeit an Serotonin auftreten können, wenn die Behandlung plötzlich unterbrochen wird. Es ist höchstwahrscheinlich, dass der Dyskomfort, der mit dem Entzug des Medikaments verbunden ist, nur durch serotoninergen Rezeptoren mediert werden kann. Obwohl man die Hauptrolle bei der Freisetzung von Serotonin unterschiedlichen Rezeptorensystemen in Hirn zuschreibt, stützen sich die Proben der Erklärung dieser Erscheinung auf eine gewisse Spekulation. Man nimmt in Betracht mindestens drei für die Symptomatologie wichtige Systeme: serotoninerges, noradrenerges, cholinerges System und ihre gegenseitigen Interaktionen. Die Arbeit ist eine Übersicht sowohl der



klinischen Studien als auch der Laborstudien, deren Ergebnisse einen Einfluss auf die Entscheidungen der Ärzte zur Wahl der Medikamente, Art und Weise ihres Entzugs und Selbstbewußtsein des Patienten haben. Die Arbeit ist eine Folge der vorigen: „Entzugssyndrom nach Antidepressiva – Problem für Arzt und Patienten“ (Psychiatria Polska 2007, Band XLI, Nummer 5).

### **Le syndrome de la discontinuation des médicaments antidépresseurs présenté dans les recherches – implications pour les médecins et pour les patients**

#### **Résumé**

La durée de la thérapie et la dose des antidépresseurs semblent constituer les facteurs importants de prédiction des symptômes de la discontinuation. Les expériences faites sur le modèle animal, essayant d'expliquer le mécanisme de ce problème clinique, portent un vrai défi aux chercheurs car seulement moins que la moitié de patients souffre de quelques symptômes après la discontinuation de leur thérapie, et plusieurs d'eux sont subjectifs. On sait que les symptômes de discontinuation des antidépresseurs peuvent résulter de la diminution soudaine de l'accessibilité de la sérotonine quand la thérapie est finie rapidement. Il est très probable que les sensations de gêne liées avec la discontinuation des antidépresseurs peuvent être influencées seulement par les récepteurs de sérotonine jouant le rôle principale des régulateurs de divers systèmes des récepteurs dans la cervelle. Pourtant l'explication de ce phénomène reste encore dans le domaine des spéculations. On prend en considération au moins trois systèmes valables pour la symptomatologie : de sérotonine, de norépinephrine, de choline et leurs interactions possibles. Ce travail donne la revue des recherches cliniques et des laboratoires dont les résultats influent sur les décisions des médecins concernant le choix des médicaments, la façon de leur discontinuation et l'état général de santé des patients. Cet article continue l'autre travail de l'auteur intitulé « Le syndrome de la discontinuation des médicaments antidépresseurs – problèmes des médecins et des patients » (Psychiatria Polska 2007, t : XLI ; nr 5).

#### **Piśmiennictwo**

1. Lejoyeux M, Ades J, Mourad I i in. *Antidepressant withdrawal syndrome: recognition, prevention, and management*. CNS Drugs 1996; 4: 278–292.
2. Fava M. *Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67: 14–21.
3. Dilsaver SC, Greden JF. *Antidepressant withdrawal phenomena*. Biol. Psychiatry 1984; 19: 237–256.
4. Therrien F, Markowitz JS. *Selective serotonin reuptake inhibitors and withdrawal symptoms: a review of the literature*. Hum. Psychopharmacol. 1997; 12: 309–323.
5. Haddad P. *Newer antidepressants and the discontinuation syndrome*. J. Clin. Psychiatry 1997; 58 (supl. 7): 17–21.
6. Fava M, Mulroy R, Alpert J i in. *Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine*. Am J. Psychiatry 1997; 154: 1760–1762.
7. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL i in. *Selective serotonin reuptake inhibitors discontinuation syndrome: a randomized clinical trial*. Biol. Psychiatry 1998; 44: 77–87.
8. Kellner R. *A symptom questionnaire*. J. Clin. Psychiatry 1987; 48: 268–274.
9. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56–62.
10. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Brit. J. Psychiatry 1979; 134: 382–389.
11. Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. *Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2000; 15: 305–318.

12. Judge R, Parry MG, Quail D i in. *Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17: 217–225.
13. Bogetto F, Bellino S, Revello RB i in. *Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation*. CNS Drugs 2002; 16: 273–283.
14. Montgomery SA, Huuson AK, Bothmer J. *A randomized study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder*. Neuropsychol. 2004; 50: 57–64.
15. Delgado PL. *Depression: the case for a monoamine deficiency*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61: 7–11.
16. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM i in. *Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action*. Biol. Psychiatry 1999; 46: 212–220.
17. Sjoerdsma A, Engelman K, Spector S i in. *Inhibition of catecholamine synthesis in man with alpha-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase*. Lancet 1965; 286: 1092–1094.
18. Young SN, Smith SE, Phil RO i in. *Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males*. Psychopharmacol. 1985; 87: 173–177.
19. Delgado PL, Moreno FA, Onate L i in. *Sequential catecholamine and serotonin depletion in mirtazapine-treated patients*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002; 5: 63–66.
20. Curzon G. *Relationship between plasma, CSF and brain tryptophan*. J. Neural Transm. 1979 (supl.); 15: 81–92.
21. Curzon G. *Influence of plasma tryptophan brain 5 HT synthesis and serotonergic activity*. Adv. Exp. Med. Biol. 1981; 133: 207–219.
22. Moreno FA, McGavin C i in. *Tryptophan depletion selectively reduces CSF 5HT metabolite in healthy young men: results from single lumbar puncture sampling technique*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000; 3: 277–283.
23. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. *Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan*. Lancet 1997; 349: 915–919.
24. Leyton M, Young SN, Blier P i in. *The effect of tryptophan depletion on mood in medication-free, former patients with major affective disorder*. Neuropsychopharmacol. 1997; 16: 294–297.
25. Moreno FA, Heninger GR i in. *Tryptophan depletion and risk of depression relapse: a prospective study of tryptophan depletion as a potential predictor of depressive episodes*. Biol. Psychiatry 2000; 48: 327–329.
26. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM i in. *Effects of alfa-metyl-para-tyrosine (AMPT) in drug-free depressed patients*. Neuropsychopharmacol. 1996; 14: 151–157.
27. Delgado PL, Charney DS i in. *Serotonin function and the mechanizm of antidepressant action reversal of antidepressants-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan*. Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47: 411–418.
28. Delgado PL, Miller HL i in. *Monoamines and the mechanism of antidepressant action, effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants*. Psychopharmacol. Bull. 1993; 29: 389–396.
29. O'Reardon JP, Chopra MP i in. *Response to tryptophan depletion in major depression treated with either cognitive therapy or selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants*. Biol. Psychiatry 2004; 55: 957–959.
30. Neumeister A, Praschak-Rieder N i in. *Rapid tryptophan depletion in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 1153–1155.
31. Neumeister A, Praschak-Rieder N i in. *Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during stable response to bright light therapy*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 133–138.

32. Neumeister A, Praschak-Rieder N i in. *Effects of tryptophan depletion in fully remitted patients with seasonal affective disorder during summer*. Psychol. Med. 1998; 28: 257–264.
33. Moja EA, Cipolla P i in. *Dose-response decrease in plasma tryptophan and in brain tryptophan and serotonin after tryptophan-free amino acid mixtures in rats*. Life Sc. 1989; 44: 971–976.
34. Young SN, Ervin FR, Phil RO i in. *Biochemical aspects of tryptophan depletion in primates*. Psychopharmacol. 1989; 98: 508–511.
35. Carpenter LL, Anderson GM i in. *Tryptophan depletion during continuous CSF sampling in health human subjects*. Neuropsychopharmacol. 1998; 19: 26–35.
36. Williams WA, Shoaf SE i in. *Effects of acute tryptophan depletion on plasma and cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid in normal volunteers*. J. Neurochem. 1999; 72: 1641–1647.
37. Delgado PL, Charney DS i in. *Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects*. Life Sc. 1989; 45: 2323–2332.
38. Barr LC, Goodman WK i in. *Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors*. Arch. Gen. Psychiatry 1994; 51: 309–317.
39. Smeraldi E, Diaferia G i in. *Tryptophan depletion in obsessive-compulsive patients*. Biol. Psychiatry 1996; 40: 398–402.
40. Coccaro EF. *Central serotonin and impulsive aggression*. Brit. J. Psychiatry 1989 (supl.); 8: 52–62.
41. Delgado PL. *Monoamine depletion studies: implications for antidepressant discontinuation syndrome*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67 (supl. 4): 22–26.

Adres: Janusz Heitzman  
Katedra Psychiatrii CM UJ  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21 a

Otrzymano: 24.04.2009  
Zrecenzowano: 10.06.2009  
Otrzymano po poprawie: 24.06.2009  
Przyjęto do druku: 25.06.2009

**CZASOPISMO INTERNETOWE  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA PSYCHIATRYCZNEGO**

*Psychiatria i Psychoterapia*

(ISSN 1895-3166)

wydawane wyłącznie w postaci elektronicznej pod adresem  
**[www.psychiatriapsychoterapia.pl](http://www.psychiatriapsychoterapia.pl)**

zaprasza Czytelników i Autorów

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 3 pkt  
Czasopismo indeksowane w Index Copernicus TM  
(IC Value w roku 2008 wynosi 3.09 pkt)

Czasopismo publikuje recenzowane prace oryginalne z zakresu psychiatrii i psychoterapii, prace pogładowe, kazuistyczne, doniesienia tymczasowe, spostrzeżenia kliniczne, problemy dyskusyjne, polemiki, listy do redakcji dotyczące prac publikowanych w czasopiśmie i problemów istotnych dla środowiska, notatki kronikarskie i informacyjne itp., omówienia książek, doniesienia konferencyjne (postery, slajdy) oraz wybrane tłumaczenia.

W czasopiśmie w numerze 1–2 (Wiosna – Lato 2009 m.in.:

Ewa Zalewska

TESTY PSYCHOLOGICZNE – STANDARDY DOSTĘPNOŚCI I LEGALNOŚCI  
W POLSCE, WIELKIEJ BRYTANII I USA

Dominika Berent, Oskar Pierchała, Antoni Florkowski, Piotr Gałecki  
AGRESJA PACJENTÓW WOBEC PERSONELU MEDYCZNEGO IZBY PRZYJĘĆ  
SZPITALA PSYCHIATRYCZNEGO

adres e-mail redakcji: [molocko@poczta.fm](mailto:molocko@poczta.fm)