

„Uzależnienie” od fenelzyny – opis przypadku

“Addiction” to phenelzine – case report

Anna Z. Antosik-Wójcińska, Dorota Bzinkowska,
Magdalena Chojnacka, Łukasz Święcicki, Jarosław Torbiński

II Klinika Psychiatrii IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Parnowski

Summary

The use of non-selective monoamine oxidase inhibitors (MAOI) may be associated with the risk of addiction, which is confirmed by case studies published so far. Harmful use of antidepressants in patients with affective disorders and anxiety is not frequent, but due to the fact that in clinical practice can meet with this phenomenon, we present the case of a 30-year-old patient with a history of using phenelzine who presented a combination of symptoms that meet criteria for addiction. The current classification of ICD-10 does not consist the diagnosis of dependence on antidepressants. In this case, the category F55.0: abuse of a substance which does not cause addiction, should be used. In the literature most often mentioned as a possible substances with addictive potential is a group of non-selective MAOI, particularly tranylcypromine. The mechanism of non-selective MAOI dependence may be associated with the similarity of their chemical structure to amphetamine (both amphetamine and MAOI are derivatives of phenylethylamine), although the mechanism of action is different. Furthermore, it was noted that there is a group of patients in whom treatment with MAOI is associated with greater risk of abuse of these substances. The study contains the characteristics of this group of patients.

Słowa kluczowe: MAOI, fenelzyna, uzależnienie

Key words: MAOI, phenelzine, addiction

Wprowadzenie

Nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy zostały wprowadzone do leczenia w latach 60. XX wieku i były pierwszą skuteczną grupą leków stosowaną w leczeniu depresji. Po odkryciu selektywnych i odwracalnych MAOI (moklobemid, selegilina) częstość ich stosowania zmniejszyła się, wciąż jednak znajdują swoje miejsce w terapii depresji o przebiegu atypowym, nieendogennym lub nerwicowym, depresji opornej na leczenie, zaburzeń lękowych i fobii społecznych [1, 2]. Obecnie w niektórych krajach Europy i USA zarejestrowane i używane są trzy preparaty nieselektywnych MAOI:

fenelzyna, tranilcypromina i izokarboksazyd [1]. Do Polski substancje te mogą być sprowadzane w ramach importu docelowego.

Inhibitory MAO cechuje nioselektywność działania, tzn. hamowanie obu form monoaminooksydazy: MAO-A i MAO-B, co prowadzi do hamowania rozkładu noradrenaliny, serotoniny i dopaminy, a przez to do zwiększenia transmisji synaptycznej. Działanie to jest nieodwracalne i utrzymuje się przez kilkanaście dni od przerwania podawania leku [2]. Ze względu na tę właściwość oraz ryzyko wystąpienia licznych poważnych objawów niepożądanych w trakcie leczenia, np. przełomu nadciśnieniowego, i konieczność przestrzegania zaleceń dietetycznych (ograniczenie spożywania pokarmów bogatych w tyraminę), leki te były stopniowo wycofywane z użycia.

Używanie szkodliwe leków przeciwdepresyjnych w grupie pacjentów z zaburzeniami afektywnymi i lękowymi jest zjawiskiem rzadko obserwowanym w praktyce klinicznej. W dostępnej literaturze najczęściej wymienia się, jako substancje o możliwym potencjale uzależniającym, grupę nioselektywnych IMAO, a w szczególności tranilcyprominę.

Na Oddziale Chorób Afektywnych IPiN w Warszawie, u kilku pacjentów z depresją atypową o długim czasie trwania i współistniejącej oporności na leczenie stosowano fenelzynę (preparat Nardil). W jednym przypadku autorzy zaobserwowali objawy sugerujące możliwość rozwinięcia się uzależnienia od tego leku.

Opis przypadku

30-letni mężczyzna z wykształceniem średnim (technik farmaceuta), mieszkający z rodzicami, utrzymujący się z renty socjalnej, przyznanej z powodu rozpoznawanych w przeszłości zaburzeń afektywnych. Negatywny wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń psychicznych. Leczony psychiatrycznie od 2002 r. Początkowo ambulatoryjnie, od 2003 r. wielokrotnie hospitalizowany (16 razy), z różnymi rozpoznaniemami:

- w latach 2003–2007 epizodu depresyjnego (F32.1)
- w latach 2007–2010 choroby afektywnej dwubiegunowej (F31)
- od 2010 r. początkowo utrwalonych zaburzeń nastroju (F34.1), następnie zaburzeń osobowości (F60).

Pomimo tych różnych rozpoznań, obraz kliniczny objawów pacjenta był podobny przez cały czas trwania choroby i charakteryzował się: obniżeniem nastroju w stopniu umiarkowanym, anhedonią, skargami na brak energii i motywacji do działania, niepokojem z tendencją do używania benzodiazepin, myślami i próbami samobójczymi (przez nadużycie leków). W 2005 r. pacjent był hospitalizowany na oddziale leczenia zespołów abstynencyjnych z powodu stwierdzonego wówczas przez rok używania lorazepamu (do około 10 mg/d.). Detoksykacji nie ukończył, został wypisany z oddziału na własne żądanie. Zaprzeczał nadużywaniu alkoholu oraz używaniu innych substancji psychoaktywnych.

W terapii chorego stosowano pełne kuracje większością leków przeciwdepresyjnych w dawkach terapeutycznych (paroksetyna, citalopram, sertralina, fluwoksamina, wenlafaksyna, milnacipran, moklobemid, bupropion, reboksetyna, imipramina, klomipramina, dezypramina, maprotylina). Stosowano też leki normotymiczne (karbama-

zepina, okskarbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, lit) oraz neuroleptyki (olanzapina, aripiprazol, perazyna, kwetiapina, amisulprid, sulpiryd, flupentiksol i flufenazyna). Dwukrotnie wykonywano zabiegi elektrowstrząsowe (po 10 w każdej serii). Wymienione kuracje nie przynosiły zadowalającej poprawy stanu psychicznego bądź wiązały się z nieznaczną poprawą samopoczucia.

Po raz pierwszy zastosowano u pacjenta fenelzynę w 2004 roku w dawce 75 mg/d. (zakres dawkowania to 45–90 mg/d.) i obserwowano pełną poprawę przez 8 miesięcy, następnie lek został odstawiony z powodu nawrotu objawów.

W 2005 r., w trakcie hospitalizacji, na prośbę pacjenta po raz drugi włączono fenelzynę. Zaraz po rozpoczęciu leczenia chory zażądał wypisania ze szpitala (przy dawce leku 45 mg/d.). Przy wypisaniu deklarował brak poprawy.

W 2007 r. pacjent zaczął zgłaszać występujące od dwóch lat wahania nastroju, opisywał u siebie stany hipomaniakalne, co było powodem zmiany rozpoznania na chorobę afektywną dwubiegunową i zastosowania leków normotymicznych. Po 2 latach leczenia, które nie przyniosło efektu, po raz kolejny włączono na jego prośbę fenelzynę (do 45 mg/d.), również bez efektu. Wówczas po raz pierwszy przyznał się do samodzielnego modyfikowania dawek leku.

W 2010 r., wobec braku skuteczności leczenia, zastosowano (po raz drugi) terapię elektrowstrząsami. W związku ze stałymi sugestiami pacjenta, że jedynym skutecznym w jego przypadku lekiem jest fenelzyna, wprowadzono ją ponownie jako kontynuację leczenia po EW (75 mg/d.) – bez efektu.

W tym samym roku w trakcie kolejnej hospitalizacji rozpoznanie pacjenta zostało zmienione na utrwalone zaburzenia nastroju. Z powodu braku popraw w trakcie poprzednich kuracji zdecydowano o zaprzestaniu leczenia fenelzyną, pomimo nalegania pacjenta na jej włączenie lub zamianę na tranylcyprominę.

W trakcie kolejnej hospitalizacji okazało się, że pacjent ambulatoryjnie kontynuował leczenie fenelzyną, że w celu uzyskania leku wprowadzał w błąd lekarzy, a lek stosował niezgodnie z zasadami (przekraczał dawki maksymalne, nagle przerywał leczenie, łączył lek z innymi nie zalecanymi preparatami, pomimo ryzyka interakcji, nie przestrzegał diety). Przyznał się, że od kilku lat postępuje w ten sposób i nawet w trakcie hospitalizacji dodatkowo przyjmował fenelzynę, jeśli ją miał. W związku z uzyskanymi informacjami, po przeanalizowaniu dokumentacji pacjenta i na podstawie obrazu klinicznego, aktualne rozpoznanie utrwalonych zaburzeń nastroju zostało zmienione na szkodliwe używanie fenelzyny i osobowość nieprawidłową. W leczeniu zastosowano karbamazepinę w dawce 400 mg/d. Po tygodniu leczenia pacjent zażądał wypisania z oddziału. Deklarował wprost, że zamierza powrócić do przyjmowania fenelzyny, nawet wbrew zaleceniom lekarskim. Został wypisany do domu z zaleceniem rozpoczęcia psychoterapii i zakazem używania fenelzyny.

Wyciągnięto wnioski, że obserwowane w ostatnich latach w trakcie poszczególnych hospitalizacji zachowania i reakcje pacjenta, pod postacią zaburzeń świadomości i pobudzeń, mogły być efektem nagłego przerywania leczenia fenelzyną bądź przyjmowania zbyt dużej ilości leku, do czego się nie przyznawał.

Zachowania i reakcje chorego wskazują na możliwość uzależnienia od fenelzyny. Pacjent stosował lek bez uzasadnienia, pomimo przeciwwskazań ze strony lekarzy, co prowadziło do szkodliwych następstw fizycznych. Podejmował działania nakierowane na zdobycie leku,

związane z wprowadzaniem w błąd personelu medycznego i rodziny. Reagował agresją na odmowę wypisania recepty bądź odmowę finansowania leczenia przez rodzinę.

Omówienie

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja ICD-10 nie daje możliwości rozpoznawania uzależnienia od leków przeciwdepresyjnych. Pozwala na wybór w takim przypadku kategorii F55.0: nadużywanie substancji nie powodujących uzależnienia [3]. Takie też rozpoznanie zostało ostatecznie ustalone w przypadku omawianego pacjenta. Pomimo podejrzeń o stosowanie przez niego fenelzyny, autorzy nie mieli możliwości oznaczenia jej stężenia w surowicy i w związku z tym uzyskania obiektywnego potwierdzenia. W trakcie hospitalizacji pacjent nie przyjmował innych substancji psychoaktywnych (wielokrotne oznaczenia w surowicy i moczu). Wprawdzie potwierdzał okresowe używanie BDZ, jednak prawdopodobnie wiązało się ono z brakiem dostępności do fenelzyny i łagodzeniem objawów odstawiennych. Wydaje się, że w opisywanym przypadku rozpoznanie uzależnienia od fenelzyny byłoby zdecydowanie bliższe stanowi rzeczywistości niż nadużywanie substancji nie powodującej uzależnienia.

Nieselektywne inhibitory MAO, zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach Europy, mogą być stosowane w Polsce w ramach importu docelowego. Z wnioskiem o sprowadzenie potrzebnego leku z zagranicy występuje prowadzący lekarz psychiatra. Musi być w nim określona liczba tabletek na maksymalnie 3-miesięczną kurację oraz dawkowanie. Każdorazowo lek wymaga akceptacji konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii oraz zgody Ministerstwa Zdrowia na jego sprowadzenie do Polski. Autorzy pracy ustalili na podstawie informacji uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia, że w latach 2008–2009 minister zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie fenelzyny dla 6 pacjentów, w łącznej ilości 4440 tabletek po 15 mg. Danych z lat poprzedzających nie udało się uzyskać. Opisywany pacjent przyznawał, że o złożenie wniosków o import docelowy fenelzyny prosił różnych lekarzy psychiatrów, posługując się dokumentacją medyczną w sposób wybiórczy. Autorom pracy nie udało się ustalić, czy za każdym razem rzeczywiście lek zostawał sprowadzony. Prawdopodobnie przekraczanie zaleconego dawkowania fenelzyny wiązało się u pacjenta z szybszym zużyciem sprowadzonej ilości leku, a następnie z przerwą w jego przyjmowaniu aż do uzyskania kolejnej porcji.

Kierując się ogólnymi wytycznymi rozpoznawania uzależnienia od substancji psychoaktywnych [3], u opisywanego pacjenta zidentyfikowano następujące objawy:

1. Silne pragnienie przyjmowania fenelzyny skutkujące:

- podejmowaniem leczenia równocześnie w kilku gabinetach lekarskich i posługiwanie się wybranymi kartami informacyjnymi w celu uzyskania recept
- poczuciem pacjenta, że fenelzyna jest jedyną substancją poprawiającą samopoczucie
- dalszym stosowaniem leku pomimo przeciwwskazań lekarskich.

2. Trudności z kontrolowaniem zachowań związanych z przyjmowaniem fenelzyny:

- samodzielne modyfikowanie dawek leków – nagłe odstawianie i ponowne włączanie dużych dawek

- zdobywanie leku przez wprowadzanie w błąd personelu medycznego i rodziny
- reagowanie agresją na odmowę wypisania leku lub odmowę finansowania leczenia przez rodzinę

3. Stwierdzenie tolerancji:

- zwiększanie zalecanych dawek w celu uzyskania tego samego efektu
- dawki maksymalne, deklarowane przez pacjenta, 180 mg (dawka zalecana do 90 mg/d.)

4. Wystąpienie objawów przedawkowania leku: dezorientacja, omamy wzrokowe i słuchowe, zachowania agresywne, pobudzenie, dezorganizacja, zawroty głowy (upadki), niewyraźna mowa, czasem nadmierna senność, spowolnienie, ślinotok, rozszerzone źrenice

5. Wystąpienie objawów odstawienia leku: drażliwość, napięcie, trudności z koncentracją i pamięcią, bóle głowy, lęk, apatia, smutek, myśli „S”, osłabienie fizyczne

Autorzy po przeszukaniu baz danych znaleźli pojedyncze doniesienia i kazuistyczne opisy przypadków pacjentów, u których obserwowano uzależnienie od nieselektywnych IMAO lub ich nadużywanie w trakcie leczenia, pochodzące sprzed 2000 r. Większość opisów dotyczy nadużywania tranilcyprominy – 13 doniesień kazuistycznych, oraz 4 opisy dotyczące fenelzyny [4, 5, 6]. Brak późniejszych danych wynika prawdopodobnie ze stopniowego ograniczania stosowania tej grupy leków.

Zaobserwowano pewne podobieństwa zachodzące między pacjentami opisywanymi w literaturze a pacjentem przedstawionym w niniejszym opracowaniu [7]. Są to:

- współistniejące zaburzenia osobowości i zachowania socjopatyczne
- w wywiadzie częste rozpoznawanie nadużywania lub uzależnienia od innych substancji psychoaktywnych
- IMAO zalecane w leczeniu aktualnie rozpoznawanej depresji (najczęściej depresja neurotyczna)
- wystąpienie efektu stymulująco-euforyzującego w trakcie zażywania leków
- tolerancja na efekt stymulujący i związane z tym samodzielne zwiększanie dawki leku
- niewielkie nasilenie działań niepożądanych lub ich brak pomimo przekraczania dawek terapeutycznych (nawet 10 razy), łączenia z innymi lekami (np. TLDP) i nieprzestrzegania diety
- nielegalne zdobywanie leku
- wystąpienie objawów zespołu abstynencyjnego co najmniej w kilku przypadkach (ból brzucha, wymioty, biegunka, drażliwość, zmęczenie, drżenia mięśniowe, uczucie zimna, bóle głowy).

Wszystko to może zwiększać ryzyko uzależnienia się pacjenta i jest warte rozważenia przy stosowaniu nieselektywnych IMAO.

Mechanizm uzależnienia od nieselektywnych IMAO może być wynikiem podobieństwa ich budowy chemicznej do amfetaminy, chociaż mechanizm działania jest odmienny.

W tabeli 1 zestawiono cechy wspólne IMAO oraz amfetaminy.

Tabela 1. Cechy wspólne IMAO i amfetaminy

	IMAO – podobieństwa do amfetaminy
Efekt kliniczny	euforyzacja i stymulacja, hipomania, wielomówność, bezsenność, spadek libido, poprawa koncentracji, uczucie „speed”, wrogość; może wystąpić nawet przy standardowym dawkowaniu
Efekt psychotomimetyczny	objawy pozytywne, jak halucynacje wzrokowe i słuchowe, urojenia ksbne, prześladowcze aż do zespołu paranoidalnego
Struktura chemiczna	najbardziej zbliżona w przypadku tranilcyprominy
Efekt biochemiczny	wzrost neurotransmisji (NA, 5HT, DA)

Zarówno amfetamina jak i IMAO należą do pochodnych fenyletyloaminy. Cała ta grupa ma silne działanie psychoaktywne, jednak żadna istniejąca fenyletyloamina nie uzależnia fizycznie. Fenyletyloaminy stymulujące mają znaczny potencjał uzależniania psychicznego i wyraźną szkodliwość.

Na zakończenie należy podkreślić, że nieselektywne IMAO są grupą leków przeciwdepresyjnych o skuteczności porównywalnej do skuteczności TLPD i w związku z tym zalecaną m.in. w przypadkach depresji odpornej na leczenie. Jednak są to leki obarczone licznymi działaniami niepożądanymi, także groźnymi dla życia pacjenta. Dodatkowo ich zastosowanie ogranicza potencjał uzależniający. Przy podejmowaniu decyzji o włączaniu IMAO do leczenia ocena czynników zwiększających ryzyko uzależnienia może okazać się pomocna.

„Зависимость” от фенелзина – описание налюдения

Содержание

Применение неселективных ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) может быть связано с риском зависимости, на что указывают предлагаемые казуистические наблюдения. При приеме вредных противодепрессивных лекарств группой пациентов с аффективными и фбийными нарушениями и побочными явлениями действия не встречаются очень часто, однако ввиду их возможного появления необходимо обратить внимание на такой факт. Авторы представляют клиническое наблюдение над 30 летним пациентом, у которого после введения фенелзина появился комплекс симптомов, котоые можно причислить до зависимости. Актуально обязывающая классификация ИЦД-10 не дает возмлжности диагностики зависимости от противодепрессивных препаратов, но позволяет на использование в таком случае категории Ф55.0 – чрезмерное употребление субстанции, не приводящих к зависимости. В доступной литературе чаще всего указываются субстанции с возможным потенциалом зависимости группу неселективных ИМАО, а особенно транилципромин. Механизм зависимости от неселективных ИМАО может быть результатом сходства их строения химического склада до амфетамина, поскольку амфетамин и ИМАО принадлежат к производным фенилэтилоамина, но механизм их действия неодинаков, В работе обращено внимание на факт, что существует группа больных, у которых применение ИМАО связывается с большим риском появления побочных симптомов при их применении. В работе представлены характеристики этой группы пациентов.

Ключевые слова: ИМАО, пенелзин, зависимость.

„Abhängigkeit” von Phenelsin – Fallbeschreibung

Zusammenfassung

Die Anwendung der nichtselektiven Monoaminoxidase – Inhibitoren (MAOI) kann mit dem Risiko der Abhängigkeit verbunden sein, was die bisher veröffentlichten kasuistischen Studien bestätigen. Der Missbrauch von Antidepressiva in der Gruppe der Patienten mit den affektiven Störungen und mit der Angststörung ist zwar eine nicht häufige Erscheinung, jedoch aber im Hinblick auf die Tatsache, dass man in der klinischen Praxis auf sie stoßen kann, beschreiben wir einen Fall des 30-jährigen Patienten, bei dem nach der Anwendung von Phenelsin das Syndrom der Abhängigkeit nachgewiesen wurde. Die zur Zeit geltende ICD - 10 Klassifizierung bietet keine Möglichkeit der Unterscheidung der Diagnose der Abhängigkeit von Antidepressiva. Sie erlaubt, die Kategorie F 55.0 anzuwenden, schädlicher Gebrauch von nichtabhängigkeitserzeugenden Substanzen. In der zugänglichen Literatur wird die Gruppe der nicht selektiven MAOI als Substanz von möglichem abhängigkeitserzeugendem Potential genannt, insbesondere Tranlylcypromin. Der Mechanismus der Abhängigkeit von den nicht selektiven MAOI kann als Folge der Ähnlichkeit in ihrem chemischen Bau mit Amphetamin betrachtet werden (sowohl Amphetamin als auch MAOI sind Derivate von Phenyletyloamin), obwohl ihr Wirkungsmechanismus anders ist. In der Studie wurde darauf aufmerksam gemacht, dass es eine Gruppe der Kranken gibt, bei denen die Anwendung von MAOI mit einem höheren Risiko des schädlichen Gebrauchs dieser Substanzen verbunden ist. Die Arbeit enthält die Charakteristik dieser Gruppe der Patienten.

Schlüsselwörter: MAOI, Phenelsin, Abhängigkeit

“Dépendance” à la phénelzine – étude du cas

Résumé

L'utilisation des inhibiteurs de monoamine oxydase non sélectifs (IMAO) peut être associée au risque de dépendance ce qui est confirmé par les études casuistiques déjà publiées. L'utilisation nocive des médicaments antidépresseurs dans le groupe des patients avec troubles affectifs et anxieux n'est pas un phénomène fréquent, mais vu le fait qu'on peut le rencontrer dans la pratique de clinique, nous présentons le cas d'un patient de 30 ans, chez qui après l'application de la phénelzine ont été observés les syndromes répondant aux critères de l'addiction. La classification ICD-10 actuellement en vigueur ne donne pas la possibilité de reconnaître une addiction aux médicaments antidépresseurs. Dans ce cas elle permet d'utiliser la catégorie F55.0: l'abus des substances non-addictives. Dans la littérature accessible le groupe des IMAO non sélectifs, et la tranlylcypromine en particulier, sont le plus souvent mentionnés comme les substances ayant un potentiel d'addiction possible. Le mécanisme de l'addiction aux IMAO non sélectifs peut résulter de la similarité de leur structure chimique et celle de l'amphétamine (l'amphétamine et les IMAO font partie des dérivés de la phényléthylamine), bien que leur mécanisme de fonctionnement est différent. Dans l'étude nous avons mis l'accent sur l'existence d'un groupe de patients chez lesquels l'utilisation des IMAO est liée à un risque plus important d'utilisation nocive de ces substances. L'étude contient une caractéristique de ce groupe de patients.

Mots-cles : IMAO, phénelzine, addiction

Piśmiennictwo

1. Pużyński S. *Leki przeciwdepresyjne*. W: Wciórka J, Pużyński S, Rybakowski J, red. *Psychiatria*. Tom III. Wrocław: Urban & Partner; 2012, s. 102–104.
2. Stahl SS. *Podstawy psychofarmakologii*. Warszawa: Via Medica; 2008.
3. ICD-10. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*. Kraków–Warszawa: Uniw. Wyd. Med. „Vesalius”, IPiN; 1997.
4. *Monoamine oxidase inhibitors: potential for drug abuse*. Biol. Psychiatry 1976; 11: 451–456.

-
5. Vartzopoulos D, Krull F. *Dependence on monoamine oxidase inhibitors in high dose*. Brit. J. Psychiatry 1991; 158: 856–857.
 6. Ananth J, Swartz JR, Gadasally R, Burgoyne K. *Abuse of monoamine oxidase inhibitors*. Ind. J. Psychiatry 1995; 37 (3): 145–147.
 7. Baumbacher G, Hansen MS. *Abuse of monoamine oxidase inhibitors*. Am. J. Alcohol Abuse 1992; 18 (4): 399–406.

Adres: Dorota Bzinkowska
IPiN, Oddział F7
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 2.11.2011
Zrecenzowano: 13.10.2012
Otrzymano po poprawie: 11.11.2012
Przyjęto do druku: 17.12.2012
Adiustacja: L. Sz.