

## SYNDROM Z VYSAZENÍ SSRI

MUDr. Slavomír Spousta

Psychiatrické oddělení Nemocnice v Českých Budějovicích

Při terapii antidepresiv ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vstřikávání serotoninu (SSRI) může docházet ke vzniku syndromu z vysazení. Přestože jde o relativně málo závažnou komplikaci léčby, může způsobit výraznou subjektivní nepohodu pacienta. Nerozpoznání souvislosti obtíží se syndromem z vysazení může pak lékaře vést k nesprávnému vedení terapie. Článek uvádí klinické situace, při nichž se může syndrom z odnětí objevit, jeho klinické příznaky, některé hypotézy o biologickém mechanismu vzniku příznaků a postupy při předcházení vzniku syndromu z vysazení a zvládnání příznaků.

**Klíčová slova:** antidepresiva, SSRI, syndrom z vysazení.

### SYNDROME BECAUSE OF SSRI DISCONTINUING

Syndrome of withdrawal can accompany therapy by antidepressants from group of SSRI. Although this is considered to be relatively less serious complication of therapy, it can generate severe discomfort for a patient. If withdrawal syndrome is not recognized it could lead to incorrect direction of therapy by a physician. The article defines clinical situations, when withdrawal syndrome can occur, its clinical hall marks, some hypotheses on biological mechanism of symptoms origin and approaches in preventing withdrawal syndrome and management of its symptoms.

**Key words:** antidepressants, SSRI, syndrome of withdrawal.

Na rozdíl od indikací a nasazování psychofarmak je ukončování farmakoterapie věnována poměrně malá pozornost. A to i přesto, že tato fáze léčení je významná a může být spojena s řadou obtíží a problémů. Chceme upozornit na význam jednoho aspektu fáze ukončování terapie selektivními inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI) a tím je syndrom z vysazení.

Příznaky z vysazení se objevují po ukončení dlouhodobého podávání celé řady psychofarmak – např. antidepresiv, thymopofylaktik nebo antipsychotik. Intenzita a závažnost symptomů je různá – od mírné tělesné nepohody a gastrointestinálních příznaků při vysazování tricyklických antidepresiv až k vážným kognitivním poruchám a katatonii vyžadujícím hospitalizaci při přerušení terapie inhibitory monoaminoxidázy (5).

Selektivní inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI) jsou úspěšnou a často užívanou skupinou psychofarmak. Vede k tomu jednoduchost dávkování, mírné vedlejší účinky, relativní bezpečnost při předávkování a zejména širší indikací. Kromě depresivních poruch jsou nasazována při léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy, sociální fobie, mentální bulimie a posttraumatické stresové poruchy. Ve všech těchto indikacích jsou SSRI podávána dlouhodobě. Doba podávání je spolu s vysokou dávkou rizikovým faktorem pro vznik syndromu z odnětí (1). Podmínkou dobré klinické praxe je proto možnost vzniku syndromu z vysazení SSRI předvídat, předcházet mu vhodným postupem vysazování léků, případně ho včas rozpoznat a příznaky syndromu z vysazení zmírnit nebo odstranit.

Výskyt syndromu z vysazení SSRI je relativně častý. Coupland et al. udává výskyt nejméně jednoho nového symptomu u 20 % pacientů při vysazování paroxetinu a u 14 % pacientů při vysazení fluvoxaminu (2). Black et al. referuje o nových symptomech u 86 % ze 14 jedinců, jimž byl náhle vysazen fluvoxamin (2). Celkově – podle údajů v literatuře – se počet pacientů udávajících potíže související se syndromem z vysazení SSRI pohybuje v rozmezí od 5 % do 86 % (3).

Syndrom z vysazení je vymezen somatickými a psychologickými příznaky, které se objeví při vysazení farmaka nebo snížení jeho dávky. Má předvídatelný počátek, trvání i odeznění a jeho odlišení od příznaků léčené duševní poruchy je

založeno na tom, že pacient udává nové příznaky, na které si dříve nestěžoval (1).

Příznaky syndromu z vysazení se objevují za různých klinických situací: při lékařem indikovaném ukončení léčení, po převedení na jiné antidepresivum, při nespolečnosti pacienta při léčení nebo vynechání několika dávek antidepresiva (3).

Nejvýznamnějším orientačním vodítkem pro odhad pravděpodobnosti výskytu příznaků, rychlosti jejich nástupu, intenzity a doby trvání je vylučovací poločas látky a jejich aktivních metabolitů.

Obecně platí, že rychlým nástupem účinku a velkou intenzitou příznaků z odnětí jsou zatíženy látky s poločasem pohybuje se mezi 8 až 24 hodinami. Pomalejší nástup příznaků a mírnější příznaky při jejich delším trvání mají látky s poločasem 48–96 hodin. Látky s poločasem kratším než 4 hodiny jsou zřídka užívány tak dlouho a tak často, aby mohl syndrom z odnětí vzniknout. Farmaka, jejichž poločas je delší než 96 hodin, obsahují ve svém účinku i složku odezdnívání, poskytující organismu čas k adaptaci, a tím zabraňují vzniku příznaků.

Antidepresiva ze skupiny SSRI se významně liší délkou vylučovacího poločasu. U některých z nich se vylučovací poločas dále prodlužuje při opakovaném podávání, protože mají schopnost inhibice vlastního metabolismu a také aktivní metabolity některých mají významně delší vylučovací poločas než mateřská látka (6).

Fluvoxamin má vylučovací poločas 15 hodin a při delším podávání se prodlužuje přibližně o 50 %, aktivní metabolity nejsou známy.

Paroxetin má vylučovací poločas 10–16 hodin, opakovaně podávání ho prodlužuje asi o 200 % a rovněž nejsou známy aktivní metabolity.

Vylučovací poločas sertralinu je 26 hodin, opakovaně podávání ho neprodlužuje, ale aktivní metabolit desmethylsertralin má vylučovací poločas 66 hodin.

Vylučovací poločas citalopramu je 33 hodin, v opakované dávce zůstává jeho doba nezměněna, ale vytváří dva aktivní metabolity s délkou poločasu 49 a 100 hodin. Nejdelší vylučovací poločas má mezi SSRI fluoxetin. Jeho délka je při jednorázovém

podání 48 hodin, při opakovaném podávání se dále prodlužuje až o 300% na 132 hodin. Jeho aktivní metabolit – norfluoxetin – pak má vylučovací poločas 4 až 16 dní (6).

Z toho, co bylo řečeno výše o obecném vztahu mezi délkou vylučovací poločasu a syndromu z vysazení vyplývá, že nejpravděpodobnější je vznik syndromu z vysazení u fluvoxaminu a paroxetinu a nejméně pravděpodobný u citalopramu a fluoxetinu.

Samotný biologický mechanismus vzniku příznaků syndromu z vysazení není dosud přesně znám. Uvažuje se několik hypotéz.

S častým výskytem potíží při ukončení terapie je spojen zejména paroxetin. Vysvětlením této skutečnosti je jeho krátký vylučovací poločas a nepřítomnost aktivních metabolitů. Další pravděpodobný důvod spočívá v jeho farmakodynamice – paroxetin se vyznačuje zároveň afinitou k cholinergním receptorům blízkou tricyklickým antidepresivům, je tedy nutné uvažovat při přerušení jeho podávání i cholinergní rebound (2).

Další hypotéza o mechanismu vzniku příznaků vychází z toho, že během dlouhodobého podávání SSRI jsou serotoninové autoreceptory i postsynaptické receptory vystaveny v důsledku blokády zpětného vstřebání vysokým koncentracím serotoninu a dochází k jejich desenzitizaci. Při přerušení terapie se koncentrace serotoninu na receptorech sníží a dochází tak k relativnímu deficitu serotoninu na synapsích, který trvá od 48 hodin do 10 dní. Tyto změny korelují s příznaky syndromu z vysazení. Předpokládá se, že snížená aktivita postsynaptických receptorů koreluje s impulzivním a agresivním chováním, které bývá někdy popisováno v souvislosti s vysazením SSRI (4).

Další hypotézy uvažují sekundární vliv dalších neurotransmiterů. Tak například extrapyramidové příznaky pozorované někdy při vysazování fluoxetinu se vysvětlují serotoninem zprostředkovanou inhibicí dopaminové neurotransmise. Na příznacích syndromu z vysazení sertralinu by se mohlo podílet i to, že sertralín obsazuje i sigma opioidní receptory (4).

Pro vznik syndromu z vysazení mohou být významné i individuální genetické a psychologické rozdíly mezi lidmi (4).

Black et al. vypracovala pracovní diagnostická kritéria pro látkově specifický syndrom z vysazení SSRI (2). Podmínkou jeho diagnostikování je vysazení nebo snížení dávek SSRI po nejméně jednoměsíčním podávání a přítomnost dvou nebo více následujících příznaků vzniklých v rozmezí jednoho až sedmi dní po vysazení nebo snížení dávek SSRI:

- závratě, zaujatost hlavy, pocity na omdlení,
- parestézie,
- úzkost,
- diarrhoe,
- únava,
- nejistá chůze,
- cefalea,
- insomnie,

#### Literatura

1. Lejoyeux M., Adès J.: Antidepressant Discontinuation: A Review of the Literature. *J Clin Psychiatry* 1997, 58 (Supl 7).
2. Black K., Shea C., Dursun S., Kutcher S.: Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci* 2000, 25 (3): 255–61.
3. Zajecka J., Tracy K.A., Mitchell S.: Discontinuation Symptoms After Treatment With Serotonin Reuptake Inhibitors: A Literature Review. *J Clin Psychiatry* 58, July 1997.

- podrážděnost,
- nauzea nebo zvracení,
- tremor,
- zrakové poruchy (neostré vidění, bolest očí, neobvyklé vizuální vjemy – světla, barvy, geometrické tvary).

Příznaky jsou obvykle mírné a přechodné, ale mohou pacienty výrazně obtěžovat a vést ke snížení produktivity a zameškaným pracovním dnům (1). Navíc, protože příznaky se objevují poruchy afektivity, nespavost a nechutenství, může být syndrom z vysazení SSRI zaměněn za příznaky relapsu deprese a vést lékaře k chybě v postupu terapie (1).

Příznaky z vysazení SSRI, o nichž pacient referuje v průběhu léčení, mohou být signálem špatné spolupráce při léčbě – vynechávání dávek léku, přerušení užívání.

Pokud se rozhodneme pacienta převádět na jiné antidepresivum nebo terapii ukončit, je nutné myslet na možnost vzniku syndromu z vysazení. V každém případě je na místě poučit pacienta o možných obtížích při vysazování léků, ujistit ho o přechodné a zdravě neohrožující povaze příznaků. Vhodné je i zdůraznit, že příznaky z vysazení nejsou známkou závislosti a návyku na podávané antidepresivum. Tato psychologická podpora často stačí ke zvládnutí mírného syndromu z vysazení bez dalších intervencí.

Abychom se vyhnuli vzniku syndromu z vysazení, je vhodné vysazovat SSRI postupně po dobu nejméně jednoho týdne nebo déle. Výjimkou je fluoxetin, jehož dlouhý poločas vede sám o sobě k pozvolnému poklesu hladiny a riziko vzniku syndromu z odnětí je extrémně nízké.

Někdy se příznaky z vysazení objeví i během postupného vysazování SSRI, obvykle jsou mírné a postačí opětovné zvýšení dávky a pomalejší postupné vysazování.

Dalším v praxi užívaným postupem je převedení pacienta z SSRI s krátkým vylučovacím poločasem na fluoxetin. Podle v literatuře zveřejněných kazuistik se obvykle týden podává 20 mg fluoxetinu zároveň se sníženou dávkou původního SSRI. Pak se vysazuje původní SSRI a po dalším týdnu i fluoxetin, který je již možno vysadit jednorázově bez postupného snižování dávek. Příznaky syndromu z vysazení jsou tímto postupem odstraněny nebo výrazně zmírněny.

Syndrom z vysazení SSRI je relativně nezávažnou komplikací terapie. Přehlédnutí jeho příznaků nebo jejich chybná interpretace však může vést k subjektivní nepohodě a zátěži pacienta anebo k nesprávnému léčebnému postupu, když jsou zaměněny za relaps duševní poruchy nebo vedou ke zbytečným vyšetřením. Syndrom z vysazení je dobře zvladatelný postupným vysazováním antidepresiva nebo převedením na fluoxetin a jeho následným vysazením. Předvídaní, rozpoznání a účinné zvládnutí syndromu z vysazení SSRI zvyšuje komfort pacienta při léčení a zlepšuje jeho spolupráci s lékařem.

4. Schatzberg A.F., Haddad P., Kaplan E.M., Leyoux M., Rosenbaum J.F., Young A.H., Zajecka J.: Possible Biological Mechanisms of the Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation Syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997, 58 (suppl 7).
5. Schatzberg A.F., Haddad P., Kaplan E.M., Leyoux M., Rosenbaum J.F., Young A.H., Zajecka J.: Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation Syndrome: A Hypothetical Definition. *J Clin Psychiatry* 1997, 58 (suppl 7).
6. Švestka J.: SSRI – léky první volby, MAXDORF, 1998.