

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 28.02.2019 • Zaakceptowano/Accepted: 11.03.2019

© Akademia Medycyny

Zespoły odstawienne po lekach psychotropowych u pacjentów hospitalizowanych w OIT, narastający problem?

Discontinuation syndromes of psychotropic drugs in patients hospitalized in ICUs, a growing problem?

Jarosław Woron^{1,3}, Wojciech Serednicki², Maciej Mikiewicz¹, Jerzy Wordliczek²

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Centrum Urazowe Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1

² Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

³ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków



Streszczenie

U pacjentów hospitalizowanych w OIT mogą pojawiać się objawy o szerokim spektrum klinicznym, które wynikają z nagłego przerwania stosowania leków psychotropowych z różnych grup klinicznych. Ich różnicowanie oraz ustalenie kompletnej listy leków stosowanych przed hospitalizacją jest ważnym problemem praktycznym. Znajomość objawów niepożądanych jakie mogą wystąpić u pacjenta hospitalizowanego w OIT jest niezbędna dla każdego lekarza. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 52-56.*

Słowa kluczowe: leki psychotropowe, zespół z odstawienia, intensywna terapia

Abstract

In patients hospitalized in ICU, there may be symptoms of a wide clinical spectrum resulting from the sudden discontinuation of the use of psychotropic drugs from various clinical groups. Their differentiation and the establishment of a complete list of drugs used before hospitalization is an important practical problem. Knowledge of the side effects that may occur in a patient hospitalized in ICU is necessary for every doctor. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 52-56.*

Keywords: psychotropic drugs, discontinuation syndrom, intensive care

U pacjentów przyjmowanych w trybie nagłym do Oddziałów Intensywnej Terapii (OIT) występuje problem nagłego zaprzestania stosowania dotychczas stosowanych leków. Nie zawsze w pierwszych godzinach a nawet dniach hospitalizacji udaje się ustalić stosowaną przed hospitalizacją farmakoterapię, co w sposób oczywisty zwiększa ryzyko wystąpienia zespołów odstawiennych po przyjmowanych dotych-

czas leków. Ma to szczególne znaczenie w sytuacji gdy nagle przerywamy przyjmowanie psychotropowych. Pojawiające się objawy odstawienia różnych klas leków psychotropowych może indukować powstawanie objawów niepożądanych o szerokim spektrum, które mogą być mylone z objawami choroby podstawowej, z powodu której pacjent został przyjęty do OIT. Warto pamiętać, że nagłe odstawienie leków

psychotropowych może spowodować wystąpienie objawów psychicznych i somatycznych, które z uwagi na obraz kliniczny i ich nasilenie mogą powodować konieczność hospitalizacji. Znajomość specyfiki występujących objawów, prawidłowa ich interpretacja i adekwatne postępowanie klinicysty ogranicza niepotrzebną diagnostykę oraz zmniejsza ryzyko popełnienia błędu terapeutycznego.

Objawy odstawienne (DS – discontinuation symptoms) mogą wystąpić w związku z przyjmowaniem bardzo wielu leków psychotropowych. Pierwsze doniesienia o tego rodzaju objawach pochodzą już z 1958 r. i zawierały opis objawów odstawiennych u osób, które przerwały leczenie imipraminą. Objawami tymi były nudności, wymioty, niepokój, napady zwiększonego pocenia się i zaburzenia snu. W kolejnych latach podobne objawy opisano u osób stosujących amitryptylinę. Obecnie najczęściej spotykamy się z objawami odstawienia związanymi z przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), benzodiazepin, a także leków z tzw. grupy Z (zaleplon, zolpidem, zopiklon, eszopiklon). Lekarze niebędący psychiatrami spotykają się w praktyce, najczęściej w trakcie pracy w przychodniach i na szpitalnych oddziałach ratunkowych, z pacjentami, u których występują objawy będące konsekwencją nagłego zaprzestania stosowania różnych leków psychotropowych [1,2].

W krótkim czasie po zakończeniu terapii lekami przeciwdepresyjnymi (LPD) może dojść do wystąpienia dwóch niekorzystnych następstw. Pierwszym jest nawrót choroby podstawowej (zazwyczaj depresja lub zaburzenia lękowe), a drugim wystąpienie odrębnej grupy objawów, nazywanych odstawiennymi albo zespołem odstawienia po lekach przeciwdepresyjnych.

Zespół odstawienia po lekach przeciwdepresyjnych zwykle ma charakter łagodny lub umiarkowany. Jednakże w 3-5% przypadków wykazuje nasilenie w stopniu ciężkim, co wiąże się z pogorszeniem stanu psychicznego pacjenta, istotnym upośledzeniem jego funkcjonowania, a niekiedy nawet koniecznością hospitalizacji [3,4]. Na ZOLPD składają się zróżnicowane objawy somatyczne, neurologiczne i psychiatryczne, zależne od grupy leków, określonej substancji czynnej oraz jej postaci farmaceutycznej. Charakteryzuje go następujące cechy:

- możliwy do przewidzenia początek, zależny od właściwości farmakokinetycznych konkretnego leku;
- określony czas trwania (zwykle od 5 dni do 3 tygodni) związany najczęściej z okresem półtrwania leku;
- pojawianie się pierwszych objawów najczęściej już w pierwszej lub drugiej dobie od przyjęcia ostatniej dawki leku;
- występowanie najczęściej u chorych leczonych LPD dłużej niż 6 tygodni;
- większe ryzyko wystąpienia i nasilenie u pacjentów otrzymujących wyższe dawki LPD, a także u osób z wielochorobowością lub występowaniem zaburzeń lękowych;
- charakter samoograniczający się w czasie i nasileniu;
- objawów tych nie można przypisać innej przyczynie np. somatycznej;
- objawy ustępują zwykle w ciągu 24 godzin po ponownym wprowadzeniu leku, a poprawa jest istotna szczególnie gdy zostanie osiągnięty stan stacjonarny stężenia leku [1,2,5].

Zespół z odstawienia po lekach z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub serotoniny i noradrenaliny (SNRI)

W przypadku nagłego odstawienia leków z grupy SSRI mogą wystąpić następujące objawy:

- **Objawy somatyczne:** zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, biegunka, obniżenie łaknienia, objawy grypopodobne, osłabienie i męczliwość, bóle mięśniowo-stawowe, bóle głowy, dreszcze, wzmożona potliwość, wahania ciśnienia.
- **Objawy neurologiczne:** zaburzenia równowagi, zawroty głowy (uczucie niestabilności, wirowania), ataksja, zaburzenia czucia, parestezje, drętwienie kończyn, odczucia „wstrząsów elektrycznych”, palinopsja, drżenia kończyn, skurcze mięśniowe.
- **Zaburzenia snu:** trudności w zasypianiu, intensywne marzenia sennie, koszmary sennie, hypersomnia.
- **Objawy psychiatryczne:** niepokój lub pobudzenie, drażliwość, zachowania agresywne oraz impulsywne, płaczliwość, napady lęku panicznego, uczucie pustki w głowie, nadmierna ruchliwość, depersonalizacja, dysforia, obniżenie nastroju,

spowolnienie myślenia, zaburzenia pamięci i koncentracji, dezorientacja, myśli i skłonności suicydalne, męczliwość.

Częstość występowania zespołów z odstawienia po lekach z grupy SSRI lub SNRI jest różna dla poszczególnych leków i zależy od parametrów farmakokinetycznych oraz powinowactwa do transportera serotoniny. Po odstawieniu leków z grupy SSRI lub SNRI dochodzi zatem do ostrego stanu niedoboru serotoniny w synapsie (stan hiposerotoninergiczny) wynikającego z desensytyzacji receptorów i zmniejszenia gęstości transporterów serotoninergicznych. Czas trwania objawów odstawiennych byłby w tym kontekście zależny od czasu ustalenia się w synapsach serotoninergicznych nowej równowagi w zakresie receptorów presynaptycznych, postsynaptycznych, transporterów serotoninowych i poziomu serotoniny.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu odstawiennego jest większe w przypadku leków o krótkim okresie półtrwania oraz nieposiadających czynnych metabolitów [3]. Stąd np. wśród leków z grupy SSRI duże ryzyko dotyczy paroksetyny (czas półtrwania około 24 h, brak czynnych metabolitów, działanie cholinolityczne), a niskie fluoksetyny (jako leku posiadającego czynny metabolit norfluoksetynę o czasie półtrwania nawet do kilkunastu dni) [6]. W przypadku wenlafaksyny, jako leku o krótkim okresie półtrwania (ok. 5 godzin), działającego na przekąźnictwo serotoninergiczne oraz adrenergiczne, objawy odstawiennego mogą pojawić się już w przypadku pominięcia jednej dawki leku.

Znajomość objawów i pamiętanie o nich w przypadku stosowania leków przeciwdepresyjnych jest niezwykle ważne, gdyż zespół odstawienny może zostać nieprawidłowo zdiagnozowany co pociąga za sobą błędne decyzje terapeutyczne. Leczenie zespołu z odstawienia po SSRI ma charakter objawowy. Poważne objawy odstawiennego mogą być wskazaniem do ponownego zwiększenia dawki leku do najmniejszej, która zapobiega wystąpieniu tych objawów, a następnie do odstawiania leku w wolniejszym niż uprzednio tempie. Inną strategią leczenia objawów odstawiennych po SSRI lub SNRI jest zamiana leku na fluoksetynę – SSRI o najdłuższym okresie półtrwania [1,3,4,7]. Jeśli zmiana taka jest skuteczna, podawanie fluoksetyny można zwykle przerwać po kilku tygodniach bez ryzyka nawrotu objawów odstawiennych [1,4]. W przypadku konieczności odstawienia leków z grupy SNRI zaleca się stopniową redukcję dawki, np. o 50% co 3 dni [1-5].

Zespół z odstawienia po trójpierścieniowych lekach przeciwdepresyjnych

Leki trójpierścienne wykazują nieco inny niż SSRI profil objawów odstawiennych, co tłumaczone jest słabym (za wyjątkiem klomipraminy) wpływem hamującym wychwyt zwrotny serotoniny. Rzadziej opisywano zaburzenia sensoryczne oraz zaburzenia równowagi, a częściej bóle głowy, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, zaburzenia snu, objawy afektywne, objawy grypopodobne. Większość leków trójpierścienowych jest relatywnie silnymi antagonistami cholinergicznymi receptorów muskarynowych. Zatem to czas potrzebny do zmian adaptacyjnych dotyczących receptorów muskarynowych i gwałtowne zmiany w poziomie acetylocholinu mogłyby być odpowiedzialne za objawy odstawiennego [1,3].

Zespoły odstawiennego po lekach uspokajających i nasennych. Postępowanie terapeutyczne.

Zespoły abstynencyjne po lekach anksjolitycznych występują z różną częstością, a ich przebieg, obraz kliniczny i nasilenie są zależne od populacji pacjentów oraz chorób towarzyszących. Według kryteriów ICD-10 charakterystycznymi cechami zespołów odstawiennych są:

- 1) aktualne przerwanie lub ograniczenie przyjmowania leku nasennego i/lub uspokajającego po okresie używania go często oraz zwykle przez długi czas i/lub w dużych dawkach;
- 2) wystąpienie ≥ 3 z następujących objawów: drżenie języka, powiek i kończyn górnych, nudności lub wymioty, tachykardia, hipotensja ortostatyczna, pobudzenie psychoruchowe, ból głowy, bezsenność, złe samopoczucie i osłabienie, przemijające omamy lub iluzje wzrokowe, dotykowe lub słuchowe, nastawienia urojeniowe, napady drgawkowe typu grand mal;
- 3) niemożność wyjaśnienia objawów występowaniem zaburzeń somatycznych niezwiązanych z używaniem leku nasennego i/lub uspokajającego, ani innych zaburzeń psychicznych lub zaburzeń zachowania [1,3,4,7,8].

W praktyce klinicznej występują różne postaci zespołu odstawiennego:

- 1) niepowikłany – obecność minimum 3 objawów z ww. kryteriów;
- 2) powikłany, z drgawkami – występują z reguły napady drgawkowe typu grand mal, ale w przypadku odstawienia benzodiazepin i barbituranów

możliwe jest także wystąpienie napadów ogniskowych i bezdrgawkowych, które zawsze wymagają pełnej diagnostyki (jak przy pierwszym napadzie drgawkowym);

- 3) powikłany z majaczeniem, bez drgawek lub z drgawkami – charakterystyczną cechą zespołów majaczeniowych z odstawienia benzodiazepin lub barbituranów jest rzadsze występowanie omamów i częste zespołów urojeniowych (najczęściej z urojeniami prześladowczymi lub depresyjnymi), co nierzadko stwarza dużą trudność w różnicowaniu z pierwszym epizodem psychozy lub zaostrzeniem choroby psychicznej.
- 4) przedłużony zespół odstawienny – u części chorych objawy abstynencyjne (głównie lękowe oraz bezsenność) nawracają lub utrzymują się stale w okresie nawet miesięcy lub lat od odstawienia benzodiazepin [3-7].

W przypadku zespołu odstawiennego po benzodiazepinach warto pamiętać, że czas do pojawienia się objawów zależy od parametrów farmakokinetycznych leku – dla krótkodziałających pochodnych (np. alprazolamu, bromazepamu, oksazepamu, temazepamu, estazolamu) ryzyko pojawienia się napadów drgawkowych jest największe w pierwszych dniach po odstawieniu, natomiast dla pochodnych o dłuższym okresie półtrwania i posiadających aktywne metabolity (np. diazepam, klorazepan), objawy mogą wystąpić nawet po kilkunastu dniach od odstawienia [1,3,4,7-10].

Warto pamiętać o zaleceniach terapeutycznych dotyczących zespołów odstawiennych po lekach uspokajających i nasennych:

- w benzodiazepinowym zespole abstynencyjnym zaleca się substytucję leków o krótkim czasie półtrwania lekami o średnim czasie działania, a następnie stopniową redukcję dawki. W barbituranowym stosuje się metodę szybkiego nasycenia: fenobarbital 100 mg p.o. co 1-2 h do ustąpienia objawów odstawiennych lub do wystąpienia 3 z 5 objawów toksyczności (oczopląsu, osłabienia, ataksji, dyzartrii, chwiejności emocjonalnej). Średnia dawka nasycająca wynosi ~1400 mg. Nie zaleca się nagłego odstawiania w osłonie leków przeciwpadaczkowych ze względu na duże ryzyko nieukończenia detoksykacji i wystąpienia powikłań (drgawek, majaczeń) [1,3,4,7].
- Leki przeciwdrgawkowe zabezpieczają przed napadami drgawkowymi oraz znacząco łagodzą

objawy odstawienne w przypadkach uzależnienia od benzodiazepin (nie należy stosować w barbituranowym ZA). Zaleca się jeden z wymienionych leków : karbamazepinę w dawce do 1200 mg/d, okskarbazepinę w dawce do 1200 mg/d, kwas walproinowy 1000-2000 mg/d (ww leki zaleca się zwłaszcza u osób z zaburzeniami nastroju i/ lub znacznym głodem leku), pregabalinę 450-600 mg/d (szczególnie u osób z towarzyszącymi zaburzeniami lękowymi), gabapentynę w dawce do 1200 mg/d, tiagabinę 15 mg/d (szczególnie przy odstawianiu bromazepamu), topiramatu 500 mg/d (zwłaszcza u chorych z uzależnieniem mieszanym) [1,2,5]. Warto pamiętać, że karbamazepina jako induktor izoenzymu CYP3A4 może przyspieszać metabolizm pochodnych benzodiazepiny.

- Leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki i anksjolityki niebenzodiazepinowe stosuje się w celu zmniejszenia objawów lękowych i bezsenności. Objawy te mogą się utrzymywać przez kilkanaście miesięcy po odstawieniu leku nasennego/uspokajającego i są najtrudniejsze do opanowania. Najczęściej stosuje się: trazodon, mirtazapinę, kwetiapinę w indywidualnie dobranych dawkach.
- Nie zaleca się nagłego odstawiania leków z grupy niebenzodiazepinowych leków nasennych (tzw. Z-drugs: zopiklon, zolpidem, zaleplon, eszopiklon). Szczególnie w sytuacjach, gdy leki z tej grupy były stosowane w sposób ciągły przez ponad 8 tygodni należy zastąpić je pochodnymi benzodiazepiny i stopniowo zredukować dawkę [1-4,7]. W przypadku uzależnienia od innych leków o działaniu uspokajającym i nasennym brak swoistych standardów leczenia. Zaleca się jednak podobne procedury jak w przypadku pochodnych benzodiazepiny.
- Leki przeciwadrenergiczne (propranolol, metoprolol, bisoprolol, nebiwolol, esmolol, landiolol) można stosować tylko przy utrzymującej się pomimo powolnego zmniejszania dawki benzodiazepin tachykardii.

Z przedstawionych informacji wynika jednoznacznie jak istotne jest ustalenie listy leków jakie przyjmował pacjent przed przyjęciem do OIT. W praktyce należy bezwzględnie różnicować pojawiające się objawy u hospitalizowanego pacjenta z objawami odstawienia leków psychotropowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

💻 j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Scahtzberg AF, Nemeroff CB. Textbook of Psychopharmacology, American Psychiatric Publishing, Arlington 2017.
2. Grassi L, Riba M. Psychopharmacology in Oncology and Palliative Care, Springer 2014.
3. Taylor MD, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychaitry, West Sussex Wiley Blackwell; 2018.
4. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2018, Lloyd-Reinhold Communications, Dorsington, 2018.
5. Sadock BJ, Sussman N, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Handbook of Psychiatric Drug Treatment. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
6. Lertxundi U, Medrano J, Hernandez R. Psychopharmacological Issues in Geriatrics. Bentham Books 2018.
7. Hansten PD, Horn JR. Top 100 Drug Interactions 2018, H&H Publications, Freeland 2018.
8. Hochadel MA. Mosby's Drug Reference for Health Proffesions. Elsevier, St Louis, 2016.
9. Litt JZ, Shear NH. Drug Eruption & Reaction Manual, CRC Press, Boca Raton 2017.
10. Preston CL. Stockley's Drug Interactions 2015. London: Pharmaceutical Press; 2014.