

DOROTA KSIĄDZYNA, ANNA MERWID-LĄD, AGNIESZKA MATUSZEWSKA, BARTOSZ GROTHUS, ADAM SZELĄG

## Objawy odstawienia wybranych leków. Część II

### Withdrawal symptoms of selected drugs. Part II

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

#### KEYWORDS

competitive antagonist, withdrawal syndrome, rebound effect

#### SUMMARY

Chronic diseases often require long-lasting pharmacotherapy. Administration of some medicines on a daily routine may cause troublesome adverse effects thus discouraging the patient from further treatment. An abrupt withdrawal of formerly continuous pharmacotherapy not preceded by the professional medical consultation may endanger the patient either due to the relapse of the disease or the onset of withdrawal symptoms that, despite some opinions, are not limited only to potentially addictive medications.

These symptoms may be mistaken for a clinical manifestation of a yet another medical condition of the ill leading to a vicious cycle of repeated diagnostics – additional pharmacotherapy – discontinuation of treatment due to drug intolerance – novel symptoms – repeated diagnostics etc., especially in the elderly.

Unfortunately, even some medical doctors tend to forget that administration of specific drugs should not be stopped suddenly because certain withdrawal symptoms are more harmful than mild drug-induced adverse reactions. On the other hand, this is the clinician's individual decision whether to stop or to continue the treatment in the presence of drug intolerance reported by the patient as many "practical" guidelines either do not give any recommendations or the statements are too general to be helpful in every-day practice. Therefore, the authors review the data on the causative factors and clinical implications of a sudden drug withdrawal, including mainly *stricte* non-addictive medicines in use for diseases of high incidence in general population. Gastric acid blockers, benzodiazepines, some antidepressants and opioid analgetics have been described in the review.

#### WSTĘP

Medycyna końca XX i początku XXI wieku zajmuje się coraz częściej leczeniem chorób przewlekłych. Wiąże się to z lepszym poznaniem patomechanizmów wielu schorzeń i ogromnym postępowaniem w farmakoterapii. Niektóre choroby, dawniej śmiertelne, stają się dzisiaj przewlekłymi, poddającymi się farmakoterapii. Wraz z wydłużeniem leczenia zwiększa się ryzyko ujawniania działań niepożądanych leków, co może skłaniać pacjentów do samodzielnego ich odstawienia. Działania niepożądane leków występują częściej u osób starszych, co jest związane z dużą liczbą przyjmowanych preparatów oraz ryzykiem istotnych interakcji związanych ze zmianami właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków (1).

Pacjenci, ale także niektórzy lekarze, czasami nie zdają sobie sprawy, że nie wszystkie leki mogą być odstawione nagle i że takie działanie może prowadzić do szeregu groźnych

powikłań, na ogół nierozpoznawanych jako skutek takiego postępowania.

Przyczyną nagłego odstawienia leku mogą być: objawy niepożądane, subiektywny brak poprawy, czyli efektu terapeutycznego, przekonanie o braku celowości dalszego leczenia z powodu normalizacji parametrów laboratoryjnych i/lub poprawy klinicznej. Zarówno lekarz, jak i farmaceuta powinni rzetelnie poinformować pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych po to, aby mógł on odpowiednio wcześniej zwrócić uwagę na występujące objawy, szczególnie te, które są najgroźniejsze dla zdrowia lub życia. Niekiedy powikłania związane z nagłym odstawieniem leku mogą być bardziej niebezpieczne dla pacjenta niż niektóre działania niepożądane obserwowane w trakcie leczenia. O ile rozpoczęcie leczenia coraz częściej opiera się na oficjalnych wytycznych towarzystw naukowych i jest w dużej mierze poparte wynikami randomizowanych badań klinicznych, o tyle decyzja

lekarza o zaprzestaniu leczenia farmakologicznego wynika z jego doświadczenia i oceny stanu klinicznego pacjenta, a takie informacje są rzadziej ujęte w wytycznych (2).

Możliwość wystąpienia zespołów odstawiennych nie ogranicza się jedynie do leków o udowodnionym działaniu uzależniającym (3).

Rozważając mechanizmy, które doprowadzają do powikłań związanych z odstawieniem leków, można podzielić je na dwie podstawowe grupy:

- nagłe przerwanie leczenia doprowadza do nawrotu choroby podstawowej – szczególną formą takiego mechanizmu jest tzw. efekt z odbicia (ang. *rebound effect*) (2),
- nagłe odstawienie leku prowadzi do wystąpienia objawów zespołu abstynencyjnego.

Niektórzy pojęcie „efekt z odbicia” utożsamiają z nawrotem objawów chorobowych po zaprzestaniu podawania leku. Trzeba jednak pamiętać, że w wielu przypadkach nawrót objawów to wynik zaprzestania terapii, jeśli była ona objawowa. Chodzi po prostu o to, że jeżeli np. zwalczamy ból, a nie jego przyczynę, to zawsze ból powróci po zaprzestaniu podawania leków przeciwbólowych. Inni uważają, że „efekt z odbicia” oznacza większe nasilenie objawów choroby po odstawieniu leku w porównaniu do ich nasilenia przed włączeniem leku (4).

Jedną z hipotez objawów odstawiennych jest występowanie adaptacji biologicznej, która pojawia się w trakcie terapii i utrzymuje się znacznie dłużej niż terapeutyczne stężenie leku w organizmie. Teoretycznie na podstawie wielkości okresu półtrwania można przewidzieć moment wystąpienia objawów odstawiennych (3).

Bardzo wiele leków działa poprzez interakcje z receptorami, w szczególności receptorami błonowymi. Niektóre stany chorobowe mogą zmieniać zarówno ilość, jak i działanie receptorów błonowych, doprowadzając do zmian w funkcjonowaniu komórek i narządów oraz ich odmiennej od zakładanej reakcji na podawane leki.

Zmniejszenie ilości neuroprzebieżnika prowadzi do nadwrażliwości tkanki efektorowej na dany przebieżnik (nadwrażliwość odnerwienna). Zmiany gęstości/wrażliwości/liczby receptorów obserwuje się po podaniu leków działających agonistycznie lub antagonistycznie względem danego receptora. Długotrwałe podawanie agonisty (substancji łączącej się i pobudzającej dany receptor) powoduje zmniejszenie ilości i/lub wrażliwości receptorów, niekiedy może doprowadzać do powstania tzw. receptorów ślepych, czyli niezwiązanych z systemem wtórnych przebieżników. Są to mechanizmy obronne chroniące komórki przed nadmierną stymulacją przez agonistę. Jednym z jej przejawów jest tzw. regulacja w dół (ang. *receptor down-regulation*).

Przewlekłe podawanie antagonisty receptora (substancji wiążącej się z receptorem, ale niepobudzającej go) może powodować tzw. regulację w górę (ang. *receptor up-regulation*), w której występuje zwiększenie liczby i/lub wrażliwości receptorów. W praktyce to zjawisko jest ważniejsze i groźniejsze, gdyż w przypadku nagłego zaprzestania

leczenia antagonistą receptorów można doprowadzać do ciężkich powikłań w postaci „efektu z odbicia”. W tym przypadku większa liczba receptorów zareaguje silniej na agonistę.

Podczas nagłego odstawienia leków, oprócz zmian receptorowych mogą wystąpić zmiany aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm leków.

## INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ I ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO TYPU 2

Inhibitory pompy protonowej (IPP) wyparły inne leki, w tym antagonistów receptora histaminowego typu 2 (ang. *histamine type 2 receptor antagonists* – H2RAs) w farmakoterapii chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP), np. w Australii w latach 1995-2006 zużycie H2RAs zmniejszyło się o 72%, a zużycie IPP wzrosło o 1318% (5). IPP niezmiennie od lat należą do 10 najczęściej przepisywanych i kupowanych leków. Rozpowszechnienie choroby refluksowej i dyspepsji czynnościowej oraz polekowych uszkodzeń GOPP spowodowanych przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wraz z powszechną dostępnością IPP i H2RAs bez recepty przekładają się na powszechne stosowanie IPP w populacjach krajów rozwiniętych (6).

Wielu chorych, którzy sięgają po IPP i H2RAs, ma problem z ich trwałym odstawieniem po ustąpieniu wskazania klinicznego do włączenia leku hamującego wydzielanie HCl z powodu nawrotu takich dolegliwości, jak: zgaga, kwaśne odbijanie czy dyspepsja, przypisywanych wzmożeniu wydzielania HCl. Nawet 62-90% pacjentów skarży się na szybki nawrót ww. dolegliwości po odstawieniu tych leków (7). Nawrót objawów po zaprzestaniu farmakoterapii dotyczy ok. 70% przewlekłe leczonych IPP (8, 9). Nie bez znaczenia jest dawka leku i sposób terapii, np. u leczonych z powodu choroby refluksowej IPP w małej dawce podawanej na żądanie odnotowano nasilenie dolegliwości u 32% badanych (10). Taka sytuacja budzi niepokój pacjenta i skłania do wznowienia farmakoterapii, co może tłumaczyć zwiększone zużycie IPP, jak również skłonność do przewlekłego ich stosowania (11).

Efekt z odbicia w odniesieniu do sekrecji HCl (ang. *rebound acid hypersecretion* – RAHS) definiuje się jako zwiększenie wydzielania (podstawowego i/lub stymulowanego) HCl po zakończeniu leczenia hamującego wydzielanie HCl powyżej wartości poprzedzających farmakoterapię. RAHS wtórny do terapii IPP po raz pierwszy opisano 30 lat temu u szczurów, u których wcześniej przez 3 miesiące stosowano omeprazol (12), a następnie u pacjentów leczonych omeprazolem z powodu refluksowego zapalenia przełyku (13) i zakażenia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (14). RAHS po zakończeniu terapii innymi IPP (15-17) dowodzi, że tak działają wszystkie IPP. RAHS obserwowano również po zakończeniu leczenia H2RAs (16, 18, 19), a nawet u zdrowych ochotników niezakażonych *H. pylori* i bez objawów z GOPP (17, 20).

Reimer i wsp. przydzielili losowo 120 badanych do grupy przyjmującej przez 12 tyg. placebo lub grupy przyjmującej

przez 8 tyg.esomeprazol w dawce 40 mg/d, a następnie placebo (4 tyg.) (20). W grupie przyjmującej IPP w tygodniach 9-12. 44% badanych zgłaszało zgagę, kwaśne regurgitacje i/lub dyspepsję w porównaniu do 15% ochotników w grupie placebo. W badaniu Niklasson i wsp. po 4 tyg. przyjmowania pantoprazolu w dawce 40 mg/d aż 44% zdrowych ochotników w pierwszym tygodniu po ostawieniu IPP zgłaszało dyspepsję (9% w grupie kontrolnej) (17). Nasilenie dyspepsji korelowało z podstawowym i stymulowanym posiłkiem wydzieleniem gastryny pod koniec przyjmowania pantoprazolu. Łagodne lub umiarkowane objawy przypisywane RAHS u zdrowych ochotników pojawiły się u większości po 5-14 dniach i trwały przeciętnie 4-5 dni.

Uważa się, że u podłoża RAHS leży jatrogenna hipochlorhydria, która w mechanizmie sprzężeń zwrotnych ujemnych zwiększa wydzielenie gastryny przez komórki G w części przedodźwiernikowej żołądka i początkowym odcinku dwunastnicy, aby przeciwdziałać zwiększeniu pH treści żołądkowej. Komórki okładzinowe mają receptory dla histaminy i acetylocholino, a receptor dla gastryny jest zlokalizowany głównie na komórkach enterochromafinopodobnych (ang. *enterochromaffin-like* – ECL) położonych obok komórek okładzinowych (21). Pobudzone przez gastrynę wytwarzanie histaminy zależy od masy komórek ECL regulowanej przez gastrynę. Histamina parakrynnie pobudza wydzielenie HCl przez aktywację receptorów histaminowych typu 2 komórek okładzinowych żołądka.

IPP wpływają na ostatni etap wydzielania HCl, niezależnie od bodźca wydzielniczego, powodując znaczne i długotrwałe (w porównaniu do okresu półtrwania leku) zwiększenie pH soku żołądkowego. Hipergastrynemia pobudza komórki ECL i wydzielenie histaminy, która jednak nie zwiększa wydzielania HCl, ponieważ lek blokuje pompy protonowe. Jednak pobudzenie proliferacji komórek ECL po zaprzestaniu podawania leku utrzyma się dłużej niż działanie IPP.

W patogenezie RAHS ma znaczenie zarówno zwiększenie liczby, jak i aktywności komórek ECL. Gastryna działa troficznie na komórki ECL i komórki okładzinowe (22), co przyczynia się do przejściowego zwiększenia wydzielania HCl. IPP indukują hipergastrynemię i hiperplazję komórek ECL (12). U pacjentów przyjmujących omeprazol przez 90 dni wzrasta stężenie histaminy w błonie śluzowej żołądka, a H2RAs działają słabiej (23). W trakcie przewlekłego leczenia IPP stężenie gastryny wzrasta 1-3 razy, czemu towarzyszy hiperplazja komórek ECL (+7,8-52%) (11). W długotrwałej obserwacji (15 lat) stwierdzono umiarkowany wzrost gęstości komórek ECL w błonie śluzowej żołądka w ciągu pierwszych 3 lat stosowania IPP (24). Stężenie gastryny jest wyższe przed posiłkiem i po posiłku u uprzednio leczonych IPP niż u zdrowych, a ponadto wyższe u kobiet niż u mężczyzn (25). Zakażenie *H. pylori* może zwiększać ryzyko hiperplazji komórek ECL (interleukina 1 jest silnym inhibitorem wydzielania HCl), jednak RAHS może nie występować u zakażonych z zanikiem błony śluzowej trzonu i dna żołądka (26).

Po odstawieniu krótkotrwałe przyjmowanego IPP stężenie gastryny powraca do wyjściowych wartości. W badaniu

Niklasson i wsp. normalizacja stężenia gastryny i histaminy nastąpiła w 6. tygodniu obserwacji (17). RAHS utrzymuje się ok. 2-3 miesiące po zakończeniu leczenia (7, 14). Dłuższe leczenie powoduje wydłużenie tego czasu z powodu zwiększenia masy komórek okładzinowych jak w *gastrinoma* (21), zmniejszając szansę na redukcję dawki IPP (28). Jeśli IPP stosowano 1-25 dni, nie obserwowano RAHS w przeciwieństwie do terapii przez 56-90 dni (29). W badaniu Gillena i wsp. RAHS był stwierdzony po 56 dniach leczenia omeprazolem (14). Fossmark i wsp. analizowali RAHS u pacjentów przyjmujących IPP ponad rok, wykazując, że zwiększone wydzielenie HCl utrzymuje się ponad 8 tyg., ale poniżej 26 tyg. (7).

Odnotowano hipersekrecję indukowaną posiłkiem 60-64 godz. po odstawieniu ranitydyny stosowanej przez miesiąc (16). Powrót do wartości wyjściowych nastąpił po 10 dniach od odstawienia leku (30). Dyspepsja u zdrowych ochotników utrzymywała się średnio 2 dni i była najbardziej nasiloną drugiego dnia po zakończeniu leczenia ranitydyną (22).

RAHS po zakończeniu przyjmowania H2RAs występuje nawet po krótkotrwałym ich przyjmowaniu (16) i trwa kilka dni (19), co tłumaczy się ich odmiennym mechanizmem działania, słabszym w porównaniu do IPP hamowaniem wydzielania HCl oraz tachyfilaksją podczas regularnego przyjmowania tych leków (21).

Podobnie do kompetycyjnych antagonistów oddziałujących na inne narządy, nagłe odstawienie H2RAs powoduje nadmierną odpowiedź wydzielniczą, ale jest ona niewielka i krótkotrwała. U jego podłoża leży hipergastrynemia, która w pierwszej kolejności zwiększa wytwarzanie histaminy przez indukcję enzymu dekarboksylazy histydy (31). Równocześnie zwiększone uwalnianie histaminy zmniejsza odpowiedź receptora histaminowego typu 2 na działanie kompetycyjnego antagonisty, co tłumaczy rozwój tolerancji podczas leczenia H2RAs, zmniejszając tym samym wpływ gastryny na wydzielenie HCl (19). Co do zasady, RAHS po zakończeniu przyjmowania H2RAs przypisuje się zwiększeniu aktywności komórek ECL, jednak u podłoża RAHS w tym przypadku leży przede wszystkim *up-regulation* receptora histaminowego typu 2 (30, 32).

Pacjenci, którzy nie wymagają stałego przyjmowania IPP, powinni stosować możliwie krótko najmniejsze dawki tych leków. Wyniki badań uzasadniają stopniową redukcję dawki IPP, zwłaszcza u leczonych przewlekle (33). Trudno znaleźć konkretne wytyczne co do sposobu zmniejszania dawki IPP. W terapii choroby refluksowej Metz i wsp. zalecają zmniejszenie dawki IPP o 50% co 2-4 tyg. według następującego schematu: dawka standardowa IPP 1 x dz. codziennie, następnie po 2 tyg. co drugi dzień, po kolejnych 2-4 tygodniach co trzeci dzień, po czym odstawić (34).

Należy informować chorych, którzy nie wymagają przewlekłej farmakoterapii, że dolegliwości zależne od wzmożonego wydzielania HCl po zakończeniu leczenia IPP czy H2RAs nie są równoznaczne z nawrotem choroby i, chociaż dokuczliwe, na ogół mają charakter przejściowy i ustępują

samoistnie. RAHS opisano również w odniesieniu do środków zobojętniających kwas solny, czyli tzw. *antiacida* (tlenku glinu/magnezu i węgla wapnia) po godzinie od zażycia standardowej dawki preparatu (35), ale inne badania tego nie potwierdziły (36, 37), więc, w oczekiwaniu na normalizację wydzielania HCl, w razie dokuczliwych objawów można zalecić doraźne stosowanie preparatów zobojętniających, osłonowych czy zmniejszających regurgitację.

## BENZODIAZEPINY

Benzodiazepiny są grupą leków szeroko stosowaną w leczeniu zaburzeń lękowych oraz bezsenności. Działają one również miorelaksacyjnie i przeciwdrgawkowo. Ich stosowanie jest ograniczone z powodu narastającej tolerancji względem każdego z wyżej wymienionych działań, a także znacznego ryzyka uzależnienia psychicznego. Dodatkowo, nagłe odstawienie stosowanych przez kilka tygodni benzodiazepin może spowodować objawy odstawiennicze, takie jak: zaburzenia snu, wystąpienie lęku, drażliwości, wzmożone napięcie (emocjonalne i w zakresie mięśni szkieletowych), napady paniki, a nawet epizody padaczki. Ponieważ działania farmakologiczne benzodiazepin są dokładnie przeciwstawne do objawów odstawienniczych, sugeruje to wspólne mechanizmy (38).

Większość efektów farmakologicznych benzodiazepin zależy od ich działania na przekąźnictwo GABA-ergiczne. Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) jest głównym neurotransmiterem hamującym w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Jest on obecny w co najmniej 30% zakończeń nerwowych. GABA działa za pośrednictwem różnych podtypów receptorów związanych z kanałem jonowym  $GABA_A$ , odpowiedzialnym za szybki efekt hamujący oraz  $GABA_B$ , związanego z białkiem G odpowiedzialnym za wolne i przedłużone działania. Receptory  $GABA_A$  są związane z kanałem chlorkowym bramkowanym przez GABA. Działanie benzodiazepin polega na uwrażliwieniu receptorów  $GABA_A$  na kwas  $\gamma$ -aminomasłowy przez ich pozytywną modulację allosteryczną. W obecności benzodiazepin łatwiej dochodzi do aktywacji receptora przez GABA, a więc napływu jonów chloru przez kanały chlorkowe do wnętrza neuronu i jego hiperpolaryzacji (39).

Przewlekłe podawanie benzodiazepin powoduje długotrwałą aktywację receptorów  $GABA_A$ , które adaptują się do tej sytuacji. Tolerancja, czyli desensytyzacja receptora, to odwracalna lub nieodwracalna utrata wrażliwości receptora na kolejne pobudzenia. Jest to proces naturalny, który rozwija się w celu ochrony komórki przed nadmierną stymulacją w przypadkach zwiększonej ekspozycji na agonistę. Po nagłym odstawieniu benzodiazepin za objawy odstawiennicze bez obecności liganda odpowiedzialne są zaadaptowane, a więc zmienione receptory. Z badań na modelach zwierzęcych wynika, że tolerancja na działanie nasenne i uspokajające rozwija się najszybciej, a najpóźniej na działanie przeciwdrgawkowe. Mechanizmy adaptacji receptorów odpowiedzialne za wystąpienie tolerancji po zaprzestaniu przewlekłego stosowania benzodiazepin nie

są do końca poznane, ale prawdopodobnie podobnie jak w przypadku innych receptorów są one różne, ponieważ istnieją różnice w czasie ich powstawania (40).

Tolerancja może przebiegać bez zmniejszenia liczby receptorów, np. przez krótkotrwałe zahamowanie zdolności wiązania agonisty przez receptor, tzw. odczepianie (ang. *uncoupling*). To zjawisko przebiega szybko i jest w pełni odwracalne. Polega na utracie zdolności wiązania receptora z podjednostką  $\alpha$  błonowego białka regulacyjnego G. Ponowne związanie podjednostki  $\alpha$  białka G i utworzenie kompleksu  $\alpha$ -GTP następuje w ciągu kilku sekund, a zatem szybko przywrócona zostaje zdolność do wiązania agonisty. Inny mechanizm to krótkotrwałe obniżenie zdolności receptora do tworzenia sygnału (słabsza odpowiedź na pobudzenie) – obserwowany jest już po kilkugodzinnej stymulacji receptora przez agonistę. Po usunięciu leku agonisty z otoczenia receptora następuje w ciągu kilku godzin całkowity powrót prawidłowej odpowiedzi komórkowej na pobudzenie. Te dwa mechanizmy raczej nie są związane z przewlekłym podawaniem benzodiazepin.

Bardziej prawdopodobne jest, że za wystąpienie zjawiska tolerancji po długotrwałym stosowaniu benzodiazepin odpowiedzialne jest zmniejszenie liczby receptorów benzodiazepinowych. Po przewlekłym (wielogodzinnym lub wielodniowym) pobudzeniu receptora występuje bowiem mechanizm długotrwałego, nieodwracalnego zmniejszenia liczby receptorów (*down-regulation*). Efektem przedłużonej stymulacji receptora jest zmniejszenie procesów replikacji genu, stężenia czynników transkrypcyjnych CREB w odpowiedzi na zmniejszenie stężenia cAMP. Powrót pełnej odpowiedzi zależy od odtworzenia wewnątrzkomórkowej puli receptorów (czyli konieczna jest ponowna synteza receptora). Proces ten trwa wiele godzin, a nawet dni. Oprócz tego podstawowego mechanizmu w procesie występowania tolerancji oraz objawów odstawienniczych mogą również uczestniczyć inne neuroprzekazniki, takie jak: serotonina, acetylocholina, dopamina, kwas glutaminowy czy czynniki neurotroficzne (41).

Odstawianie benzodiazepin powinno być stopniowe (zazwyczaj co tydzień zmniejszenie o 1/4 dawki). Zaleca się również zmianę benzodiazepin krótko działających na te o długim okresie półtrwania. Odstawienie stosowanych przewlekłe benzodiazepin jest trudniejsze, z większym ryzykiem wystąpienia objawów odstawienniczych u pacjentów:

- z ciężkimi zespołami abstynencyjnymi w wywiadzie, zwłaszcza jeśli towarzyszyły im drgawki,
- bez wsparcia społecznego,
- w podeszłym wieku,
- z chorobami somatycznymi,
- uzależnionych od alkoholu i/lub innych substancji psychoaktywnych,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- leczonych benzodiazepinami w dużych dawkach,
- leczonych benzodiazepinami przez okres dłuższy niż rok.

W takich przypadkach wskazane jest odstawianie benzodiazepin w warunkach szpitalnych z kontrolowanym podawaniem leków zmniejszających objawy abstynencyjne, np.: karbamazepiny, tianeptyny, haloperidolu, beta-blokerów, klonidyny oraz psychoterapię (38).

### SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRIs) stanowią obecnie podstawową grupę leków stosowanych w leczeniu epizodów depresyjnych. Leczenie depresji niezależnie od leku przeciwdepresyjnego trwa minimum kilka miesięcy. Nagłe odstawienie SSRIs po tym okresie może prowadzić do wystąpienia kilkudziesięciu objawów, takich jak: zaburzenia równowagi (zawroty głowy, ataksja), zaburzenia czucia (drętwienia i mrowienia, odczucia porażenia prądem), ogólne objawy somatyczne (ospałość, bóle głowy, drżenie, pocenie się, utrata apetytu), zaburzenia snu (bezsenność, koszmary senne, nadmierna senność), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka) oraz zaburzenia afektywne (drażliwość, lęk, pobudzenie, obniżenie nastroju).

Na ogół objawy odstawienne charakteryzuje:

- występowanie częściej po nagłym przerwaniu leczenia, a rzadziej w przypadku powolnego zmniejszania dawki leku,
- pojawienie się średnio po 2-4 dniach, w 93% przypadków do tygodnia po odstawieniu leku,
- występowanie rzadko, gdy leczenie trwało mniej niż 5 tygodni,
- w większości przypadków objawy trwają krótko – zwykle od 1 do 3 tygodni,
- szybkie ustępowanie po wznowieniu leczenia odstawionym uprzednio lekiem przeciwdepresyjnym (42).

Częstość występowania objawów odstawiennych zależy od stosowanego leku, jego dawki, czasu podawania oraz sposobu zmniejszania dawki. Spośród SSRIs przy paroksetynie występuje największe ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych, co może wynikać z jej krótkiego okresu półtrwania (24 godz.). Fluoksetyna z kolei, która ma długi okres półtrwania (4-6 dni, a jej aktywny metabolit norfluoksetyna nawet powyżej 2 tygodni), w zasadzie nie wymaga powolnego odstawiania.

W zapobieganiu objawom odstawiennymi zaleca się rutynowe zmniejszanie dawki pod koniec leczenia. Czas trwania okresu odstawiania nie jest ściśle określony i powinien zależeć od rodzaju leku przeciwdepresyjnego, czasu leczenia, poprzedniej historii odstawiania oraz ewentualnie potrzeby zmiany leku na inny (43).

Przy odstawieniu leku przeciwdepresyjnego należy poinformować pacjenta, dlaczego lek musi być odstawiany stopniowo, chociaż nie powoduje uzależnienia. Pacjent powinien poznać możliwe objawy odstawiennie i wiedzieć,

jaki jest ich przebieg oraz mieć świadomość, że objawy te są przemijające.

Inne leki przeciwdepresyjne stosowane przewlekłe również mogą prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych. Po odstawieniu wenlafaksyny występują one częściej i są podobne do tych występujących po odstawieniu SSRIs, przy czym obserwowano również pojedyncze przypadki halucynacji wzrokowych i słuchowych oraz wahań ciśnienia tętniczego krwi (jego zwiększenia lub zmniejszenia) (44). Objawy po odstawieniu trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych również występują częściej niż przy SSRIs, ale rzadko obejmują zaburzenia równowagi oraz zaburzenia czucia, natomiast po ich odstawieniu obserwowano niekiedy epizody hipomanii oraz zaburzeń ruchu, takich jak akatyzja i polekowy zespół parkinsonowski (45).

Mechanizmy leżące u podłoża występowania mechanizmów odstawiennych SSRIs są słabo poznane i badane głównie na modelach zwierzęcych. Zahamowanie pompy wychwytu zwrotnego serotoniny w obrębie synapsy, a co za tym idzie zwiększenie stężenia serotoniny indukuje szereg zmian w gęstości i wrażliwości post- i presynaptycznych receptorów serotonergicznym o różnych mechanizmach działania. Dane dotyczące badań na zwierzętach są niejednoznaczne. Wydaje się, że za objawy odstawiennie odpowiedzialna jest powolna aktywacja postsynaptycznych receptorów 5-HT po przerwaniu podawania SSRIs. Pozostaje jednak pytanie, który z typów receptorów 5-HT jest odpowiedzialny za to zjawisko. Niewyjaśniony do końca jest też wpływ presynaptycznych autoreceptorów 5HT<sub>1A</sub>, które podczas stosowania SSRIs ulegają mechanizmowi *down-regulation*, a po odstawieniu tej grupy leków dopiero w ciągu kilku dni wracają do pełni aktywności. Trudno jest zaprojektować model zwierzęcy, który mógłby w wiarygodny sposób wyjaśnić to zagadnienie także z tego względu, że w badaniach klinicznych jedynie mniej niż połowa pacjentów wykazuje objawy zespołu odstawiennych, przy czym część z tych objawów jest z natury subiektywna. Dodatkową trudność sprawia fakt, że zwiększone wskutek podawania SSRIs stężenie serotoniny może wpływać również na układ noradrenergiczny. Przewlekłe podawanie SSRIs prowadzi bowiem do postępującego zmniejszania się aktywności neuronów noradrenergicznych w miejscu sinawym. Wynika to z hamującego wpływu serotoniny na neurony noradrenergiczne. Możliwe, że nagłe zmniejszenie tego hamującego działania prowadzić może do wystąpienia objawów odstawiennych, podobnych do tych po odstawieniu przewlekłe podawanej klonidyny, również hamującej aktywność neuronów noradrenergicznych (osłabienie, niepokój czy bóle głowy) (46).

### OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE

Opioidy są najsilniejszymi środkami przeciwbólowymi stosowanymi w leczeniu zarówno bólu ostrego, jak i przewlekłego. Niektóre z nich stosowane są także w leczeniu biegunek lub jako leki przeciwkaszlowe. Często wiele z nich jest nadużywanych ze względu na działanie euforyzujące. Opioidy są bowiem jednymi z najsilniej uzależniających

substancji. Z badań wynika, że już 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia uzależnienia od heroiny do ponownego zażywania narkotyku wraca około 60% pacjentów, a po roku odsetek ten wzrasta do 75-85%. U osób stosujących opioidy ze wskazań medycznych w zależności od przyjętej metodologii powrót do zażywania po rozpoczęciu leczenia uzależnienia wynosi w zależności od badania od 2 do nawet 30% pacjentów (47). Tak wysoki odsetek nawrotu stosowania przez pacjentów tych leków pomimo braku wskazań medycznych wynika z faktu, że przewlekłe przyjmowane opioidy prowadzą do rozwoju tolerancji oraz silnych objawów odstawiennych, a także bardzo silnego uzależnienia psychicznego.

Nagłe odstawienie przewlekłe stosowanych opioidów prowadzi do wystąpienia ciężkich objawów odstawiennych. Do typowych somatycznych objawów odstawienia należą: nadciśnienie, tachykardia, rozszerzenie źrenic, drżenie, gęsia skórka, nudności, skurcze brzucha, biegunka, brak łaknienia, zawroty głowy, uderzenia gorąca, dreszcze, bóle mięśni i stawów, wyciek z nosa, kichanie, łzawienie, bezsenność i ziewanie. Jeżeli chodzi o objawy psychiczne, najczęściej występują: niepokój, lęk, depresja, bezsenność, a niekiedy nawet halucynacje czy urojenia. Początek tych objawów występuje po 2-3 okresach półtrwania od momentu odstawienia danego leku (w zależności od rodzaju leku – 6-30 godzin), szczytowe nasilenie po 48-72 godzinach od odstawienia, a wygasają one zwykle w ciągu 7-14 dni (48).

Receptory dla opioidów dzieli się na trzy typy:  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ . Za działanie przeciwbólne oraz euforyzujące odpowiedzialne są głównie receptory  $\mu$  związane z białkiem  $G_{i/o}$ , które podobnie jak wiele z receptorów związanych z białkami G, podlegają szybkiej desensytyzacji i internalizacji do cytozolu po ekspozycji na agonistę. Ten typ receptorów jest też w największym stopniu odpowiedzialny za wystąpienie tolerancji na opioidy na poziomie komórkowym. Po aktywacji przez agonistę dochodzi do fosforylacji receptorów

przez kinazy związane z białkiem G. Prowadzi to do związania się receptorów  $\mu$  z białkami zwanymi arrestynami, a w rezultacie do ich dezaktywacji. Nieaktywne receptory mogą podlegać endocytozie zależnej od klatryn. Opisano także szereg dodatkowych mechanizmów odpowiedzialnych za zjawisko tolerancji i występowanie objawów odstawiennych po odstawieniu opioidów. Uczestniczą w nich inne układy wtórnych przekaźników, takich jak: kinazy białkowe C lub A lub zależne od kalmoduliny kinazy II. W procesy te zaangażowane mogą być również neurokininy, neurotransmitery, a także zjawiska neuroplastyczności. Za występowanie objawów odstawiennych odpowiedzialne są także w pewnym stopniu receptory  $\delta$  (49).

Odstawianie przewlekłe stosowanych opioidów powinno się odbywać powoli, stopniowo. Zmniejszanie dawki leku w każdym kolejnym dniu o 25% poprzedniej dawki pozwala zapobiec wystąpieniu objawów odstawiennych. Najbezpieczniej i najskuteczniej jest odstawiać opioidy na oddziale szpitalnym przez okres minimum 7 dni. Można w tym czasie zmniejszać objawy odstawiennie przez podawanie np.: klonidyny, guanfacyny, lofeksydyny czy tizanidyny. Niektórzy uważają, że odstawianie przewlekłe zażywanych opioidów powinno trwać dłużej – nawet 3-8 tygodni. Nie są jednak znane wyniki wiarygodnych, randomizowanych badań porównujących różne metody odstawiania opioidów (50).

Trzeba podkreślić, że powyższe dane dotyczą opioidów stosowanych przewlekłe ze wskazań medycznych. Osoby uzależnione od działania euforyzującego i biorące opioidy przez długi czas bez wskazań medycznych wymagają zwykle wolniejszego odstawiania (zmniejszanie dawki o 10% co tydzień) oraz dodatkowo intensywnej terapii psychologicznej. U tych osób rodzaj i czas występowania objawów z odstawienia jest podobny, jednak silne mechanizmy uzależnienia psychicznego powodują dużą częstość nawrotów zażywania tych substancji.

#### KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów  
None

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

Dorota Książczyńska  
Katedra i Zakład Farmakologii  
Uniwersytet Medyczny  
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2,  
50-345 Wrocław  
tel.: +48 (71) 784-14-38, faks:  
+48 (71) 784-00-94  
dorota.ksiazczyńska@umed.wroc.pl

#### PIŚMIENNICTWO

1. Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł: Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Farm Pol* 2010; 66: 275-288.
2. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG: Long-term use of cardiovascular drugs challenges for research and for patient care. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1273-1285.
3. Reidenberg MM: Drug discontinuation effects are part of the pharmacology of a drug. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 324-328.
4. Ford I: Coming safely to a stop: A review of platelet activity after cessation of antiplatelet drugs. *Ther Adv Drug Saf* 2015; 6: 141-150.
5. Hollingworth S, Duncal EL, Martin JH: Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1019-1024.
6. Książczyńska D, Szela A, Paradowski L: Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wew* 2015; 125: 289-298.
7. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL: Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 149-154.
8. Bjornsson E, Abrahamsson H, Simren M et al.: Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 945-954.

9. Reimer C, Bytzer P: Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1182-1188.
10. Juul-Hansen P, Rydning A: Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 398-405.
11. Lundell L, Vieth M, Gibson F et al.: Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 649-643.
12. Larsson H, Carlsson E, Ryberg B et al.: Rat parietal cell function after prolonged inhibition of gastric acid secretion. *Am J Physiol* 1988; 254: G33-39.
13. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E et al.: Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996; 39: 649-653.
14. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE: Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999; 116: 239-247.
15. Farup PG, Juul-Hansen PH, Rydning A: Does short-term treatment with proton pump inhibitors cause rebound aggravation of symptoms? *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 206-209.
16. Frislid K, Aadland E, Berstad A: Augmented postprandial gastric acid secretion due to exposure to ranitidine in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 119-122.
17. Niklasson A, Lindstrom L, Simren M et al.: Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1531-1537.
18. Fullarton GM, McLaughlan G, MacDonald A: Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H<sub>2</sub> receptor antagonist. *Gut* 1989; 30: 449-454.
19. Nwokolo CU, Smith JT, Sawyerr AM, Pounder RE: Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H<sub>2</sub> receptor blockade. *Gut* 1991; 32: 1455-1460.
20. Reimer C, Sondegard B, Hilsted L, Blytzer P: Proton pump inhibitor therapy induces acid related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80-87.
21. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R et al.: Rebound acid hypersecretion from physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 389-394.
22. Smith AD, Gillen D, Cochran KM et al.: Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1209-1213.
23. Qvigstad G, Arnestad JS, Brenna E, Waldum HL: Treatment with proton pump inhibitors induces tolerance to histamine-2 receptor antagonists in *Helicobacter pylori*-negative patients. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1244-1248.
24. Brunner G, Athmann C, Schneider A: Long term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 37-47.
25. Holmfridur H, Metz DC, Yang YX et al.: The effects of long-term therapy with proton pump inhibitors on meal stimulated gastrin. *Dig Liv Dis* 2014; 46: 125-130.
26. Wada Y, Ito M, Takata S et al.: Little necessity of acid inhibition rebound effects and prior *Helicobacter pylori* eradication therapy in gastric ulcer patients: a randomized prospective study. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 624-628.
27. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez MC: Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1953-1960.
28. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM: Step-down from multiple to single-dose proton pump inhibitors PPIs: a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1940-1944.
29. Hunfeld N, Geus W, Kuipers EJ: Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 39-46.
30. El-Omar E, Banerjee S, Wirz A et al.: Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 355-359.
31. Sandvik AK, Dinmaline R, Marvik R et al.: Gastrin regulates histidine decarboxylase activity and mRNA abundance in rat oxyntic mucosa. *Am J Physiol* 1994; 267: G254-258.

32. Aadland E, Berstad A: Parietal and chief cell sensitivity to pentagastrin stimulation before and after cimetidine treatment for duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 111-114.
33. Niv Y: Gradual cessation of proton pump inhibitor PPI treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses* 2011; 77: 451-452.
34. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW et al.: On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 642-653.
35. Dector DL, Robinson M, Maton PN et al.: Effects of aluminium/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther* 1995; 2: 546-552.
36. Hurlimann S, Michel K, Inauen W, Halter F: Effect of Rennie Liquid versus Maalox Liquid on intragastric pH in a double-blind, randomized, placebo-controlled, triple crossover study in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1173-1180.
37. Simoneau G: Absence of rebound effect with calcium carbonate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinetic* 1996; 21: 351-357.
38. Grothaus B, Radzik J, Leszek J: Uzależnienie od benzodiazepin. *Psychiatria* 2004; 1: 23-29.
39. Tan KR, Rudolph U, Lüscher C: Hooked on benzodiazepines: GABA A receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci* 2011; 34: 188-197.
40. Licata SC, Rowlett JK: Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABAA receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90: 74-89.
41. Vinkers CH, Olivier B: Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA A Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci* 2012; 416864. doi: 10.1155/2012/416864. Epub 2012 Mar 29.
42. Haddad PM: Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 2001; 24: 183-197.
43. Rosenbaum JF, Zajecka J: Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl. 7): 37-40.
44. Benazzi F: Venlafaxine withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 487.
45. Lejoyeux M, Adès J: Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl. 7): 11-15.
46. Blier P, Tremblay P: Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl. 4): 8-13.
47. Christie MJ: Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 384-396.
48. Farrell M: Opiate withdrawal. *Addiction* 1994; 89: 1471-1475.
49. Bailey CP, Connor M: Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 60-68.
50. Berna C, Kulich RJ, Rathmell JP: Tapering Long-term Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain: Evidence and Recommendations for Everyday Practice. *Mayo Clinic Proceedings* 2015; 90: 828-842.

nadesłano: 21.01.2019

zaakceptowano do druku: 11.02.2019