



ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ SSRIs /SNRIs

Δρ Αντωνάτος Σπύρος

Εισαγωγή

Το **σύνδρομο διακοπής των SSRIs** (Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης), είναι γνωστό και ως **σύνδρομο απόσυρσής τους**. Θεωρείται ως ένας **αστερισμός συμπτωμάτων** που συμβαίνει μετά την διακοπή ή τη μείωση της δόσης ενός **SSRI** ή και ενός **SNRI** (Εκλεκτικός Αναστολέας Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης-Νοραδρεναλίνης). Η κατάσταση αυτή συχνά ξεκινά με τη μείωση της δόσης ή την πλήρη και απότομη διακοπή λήψης του αντικαταθλιπτικού, και εξαρτάται πάντοτε από το *χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου* καθώς και από το *μεταβολισμό του ασθενούς*. Τα δύο πιο πιθανά σκευάσματα για την εμφάνιση συμπτωμάτων απόσυρσης είναι η **βενλαφαξίνη (SNRI)** η οποία δεν συνδέεται με πρωτεΐνες και γρήγορα μεταβολίζεται αλλά και η **παροξετίνη (SSRI)** που έχει χρόνο ημίσειας ζωής 21 ώρες και την πιο ισχυρή αντιχολινεργική δράση. Τα συμπτώματα του συνδρόμου μπορεί να συμβούν στο 1/3 των ασθενών που σταματούν απότομα το φάρμακο, ενώ έχουν παρατηρηθεί ακόμα και μέσα στο σαββατοκύριακο, όταν δεν λαμβάνονται οι δόσεις προκειμένου να διευκολυνθεί η σεξουαλική ζωή των ασθενών.

Τονίζεται πως έχουν αμφισβητηθεί τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συνδρόμου, με το δεδομένο πως συνταγογραφούνται ποικίλα σκευάσματα. Παρόλα αυτά, διπλές-τυφλές μελέτες με υγιείς μάρτυρες και με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, καταδεικνύουν τόσο στατιστικά όσο και κλινικά τις **σημαντικές δυσκολίες** οι οποίες προκύπτουν με τη διακοπή των SSRIs/ SNRIs.

Συμπτώματα και Σημεία του συνδρόμου διακοπής

Μιλάμε για **συμπτώματα και σημεία** που παρεμβαίνουν στη φυσιολογική κοινωνική, επαγγελματική ή άλλη λειτουργία του ατόμου - δεν αποδίδονται σε κάποια άλλη σωματική κατάσταση ή χρήση φαρμάκου ή διακοπή του - και τέλος, δεν οφείλονται σε επανεμφάνιση της κατάστασης για την οποία χορηγήθηκε αρχικά ο SSRI/SNRI.

Τα συμπτώματα βιώνονται από τον/την ασθενή κατά την απότομη απόσυρση ή ακόμα και τη μείωση της δόσης των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και έτσι μάλιστα αποκαλούνται, με την προϋπόθεση πως η θεραπεία έχει διαρκέσει *τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες*. Παρουσιάζουν μεν ευρύτητα στην περιγραφή τους αλλά και άγνωστη αιτιολογία.

- Στη συμπτωματολογία περιλαμβάνονται **δύο συνιστώσες**: τα **σωματικά** και τα **ψυχικά** συμπτώματα.

Τα μεν πρώτα αναφέρονται ως σωματική ανισορροπία και περιλαμβάνουν ανάμεσα στα άλλα: ζάλη, ίλιγγο, καταβολή και αδυναμία, ιδρώτα, αίσθηση σα να διαπερνά το σώμα ηλεκτρικό ρεύμα, μυαλγίες, λήθαργο, αταξία, τρόμο, αϋπνία, αύρα με χαρακτήρα ημικρανίας, ναυτία και διάρροια.

Τα ψυχικά περιλαμβάνουν: άγχος, ανησυχία, ξεσπάσματα σε κλάματα, ευερεθιστότητα, υπερδραστηριότητα, αίσθηση αποπροσωποποίησης, φτωχή συγκέντρωση, χαμηλότερη διάθεση, σύγχυση, προβλήματα μνήμης, εφιάλτες.

Ο προτεινόμενος όρος για αυτή τη γκάμα των συμπτωμάτων είναι **παραισθησίες**.

Σε σχετική ανασκόπηση του 2005 που κατέγραψε ανεπιθύμητα γεγονότα που είχαν αναφερθεί μέχρι τότε, είχαμε την **παροξετίνη** να συνδέεται κατά κύριο λόγο με τα περιγραφόμενα ως "ηλεκτροσόκ" συμπτώματα από τους ίδιους τους ασθενείς. Δεν αποκλείονται βέβαια τόσο η **σερτραλίνη** όσο και η **φλουβοξαμίνη** στην εμφάνιση της συγκεκριμένης συμπτωματολογίας, αν και διαθέτουν λίγο μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής σε σχέση με την παροξετίνη, σύμφωνα πάντα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.).

Για την ιστορία, η πρώτη αναφορά συμπτωμάτων απόσυρσης μετά τη διακοπή SSRI ήταν αυτή για τη φλουβοξαμίνη, στα 1992. Ακολούθησε ακριβώς τον επόμενο χρόνο αναφορά για την παροξετίνη και στα 1994 για τη σερτραλίνη.

Ο Π.Ο.Υ. σημειώνει σχετικά για τον όρο "σύνδρομο απόσυρσης":

"...Οι SSRIs αποτελούν ένα παράδειγμα για το πώς μια εννοιολογική σύγχυση πάνω σε ορολογία μπορεί να επηρεάσει κατάλληλα την αναφορά, την ερμηνεία και την ενημέρωση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που σχετίζονται με εξάρτηση. Προκειμένου να αποφύγουμε την άμεση σύνδεση με την εξάρτηση, ένας ολοένα και αυξανόμενος αριθμός ερευνητών χρησιμοποιούν τον διαφορετικό όρο **σύνδρομο διακοπής**, αντί για εκείνον του συνδρόμου απόσυρσης..."

Σεξουαλική δυσλειτουργία μετά από θεραπεία με SSRIs/SNRIs

Αξίζει νομίζω εδώ, να γίνει ιδιαίτερη μνεία για τη συγκεκριμένη ιατρογενή δυσλειτουργία, η οποία προκαλείται είτε από την άμεση είτε από προηγούμενη χρήση SSRI/SNRI αντικαταθλιπτικού παράγοντα.

Ψυχοδυναμικά, σύμφωνα με τον Glen O. Gabbard, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής από ορισμένους ψυχιάτρους ίσως και να αποτελεί έναν τρόπο για να αντιμετωπίσουν **το άγχος** που νοιώθουν **αντιμεταβιβαστικά** απέναντι στα έντονα συναισθήματα του ασθενή που δημιουργούνται μέσα στη μεταβιβαστική τους σχέση. Υπό την έννοια αυτή λοιπόν, η όποια συζήτηση για πιθανές παρενέργειες είναι δυνατό να επηρεαστεί από αυτό το άγχος. Έτσι για παράδειγμα, κάποιοι ψυχιάτροι ενδεχομένως **να αποφεύγουν να αναφέρουν τις σεξουαλικές διαταραχές που οι SSRIs/SNRIs μπορεί να επιφέρουν**, μάλλον λόγω της **αδυναμίας τους να συζητούν θέματα σεξουαλικού περιεχομένου**. Φυσικά το αποτέλεσμα είναι οι ασθενείς, που υφίστανται τις παρενέργειες αυτού του τύπου, να διακόπτουν τη λήψη της αγωγής και μάλιστα χωρίς προηγούμενη ενημέρωση του γιατρού τους.

Παρόλο που εμφανίζεται ασυνήθιστο, το φαινόμενο της όποιας σεξουαλικής δυσλειτουργίας μπορεί να διαρκέσει για μήνες, χρόνια ή μερικές φορές απροσδιόριστο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του αντικαταθλιπτικού. Υπολογίζεται πως μια μειοψηφία των ασθενών αναπτύσσουν ανοχή στη συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε ασθενείς ηλικίας 15 έως 80 ετών η οφειλόμενη στους SSRIs/SNRIs σεξουαλική δυσλειτουργία συμβαίνει σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 50%, ενώ η **σιταλοπράμη** και η **παροξετίνη** συνδέονται με τα υψηλότερα ποσοστά.

Με δεδομένο λοιπόν πως το σεξουαλικό ζήτημα είναι **δύσκολο να συζητηθεί ανοικτά** με τον ασθενή, **οι ψυχιάτροι οφείλουν να μην παραλείπουν να προειδοποιούν και να ενημερώνουν τον ασθενή για τη συγκεκριμένη κατάσταση, η οποία μπορεί να προκαλείται από άμεση ή πρότερη χορήγηση αντικαταθλιπτικού**. Οφείλουν λοιπόν οι κλινικοί γιατροί - πριν οι ασθενείς αρχίσουν τη θεραπεία ή αν αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες αφού αρχίσουν να λαμβάνουν SSRIs/SNRIs- **να εξετάζουν το σεξουαλικό ιστορικό των ασθενών τους**, να συζητούν τις οποιεσδήποτε σχετικές ανησυχίες τους και να είναι έτοιμοι να τους προσφέρουν μια εναλλακτική πρόταση για να αντιμετωπίσουν τις ανησυχίες αυτές.

Πιο συγκεκριμένα τώρα, ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω σεξουαλικά συμπτώματα είναι πιθανό να εμφανίζονται με την έναρξη της λήψης ή να αρχίζουν μετά τη διακοπή της λήψης ενός SSRI/SNRI:

- Μείωση ή απουσία της libido
- Ανικανότητα ή μείωση στην ύγρανση του κόλπου
- Δυσκολία να ξεκινήσει ή να διατηρηθεί η στύση ή να διεγερθεί το άτομο
- Ανοργασμία (καθυστέρηση στον οργασμό ή απουσία του)
- Μείωση ή απουσία ευχαρίστησης κατά τον οργασμό (ανηδονία εκσπερμάτισης)
- Πρόωρη εκσπερμάτωση

- Αποδυναμωμένη πεικίη, κολπική ή κλειτοριδική ευαισθησία
- Αναισθησία στα γεννητικά όργανα
- Απώλεια ή μείωση ανταπόκρισης στα σεξουαλικά ερεθίσματα
- Μείωση του όγκου σπέρματος
- Πριαπισμός.

Προτεινόμενη αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας: 1) Η χρησιμοποίηση της χαμηλότερης δυνατής δόσης που είναι αποτελεσματική για την κατάθλιψη, βοηθά να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος σεξουαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

2) Γενικά, η αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας αυτής λόγω της χορήγησης SSRIs/SNRIs μπορεί να περιλαμβάνει τριήμερα διαστήματα αποχής από τα φάρμακα (π.χ., το Σαββατοκύριακο).

3) Επίσης προτείνεται η χρησιμοποίηση εναλλακτικού αντικαταθλιπτικού με λιγότερες σεξουαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η μιρταζαπίνη ή η βουπροπιόνη.

4) Η χρησιμοποίηση φαρμάκων (όπως η σιλденаφίλη) για την καταπολέμηση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας μπορεί να μπαίνει στη φαρέτρα του κλινικού, εφόσον εξακριβωθεί πως δεν υπάρχουν καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου για τη χρήση τους.

Διάγνωση του συνδρόμου διακοπής

Αν και τα περισσότερα SSRI/SNRI αντικαταθλιπτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σε ευρεία έκταση και γενικώς θεωρούνται **ως ασφαλή φάρμακα**, μία απότομη τυχόν διακοπή τους ή ταχεία μείωση στη δοσολογία τους είναι δυνατόν να καταλήξει στο σύνδρομο διακοπής τους που μπορεί να υποδυθεί σοβαρές παθήσεις - προπάντων δε να προκαλέσει *έντονη δυσφορία*. Κάποιοι φαρμακοκινητικοί και φαρμακοδυναμικοί παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων. Σε κανονικές συνθήκες για το φάρμακο και την πορεία χορήγησής του, η *διάρκεια του συνδρόμου κυμαίνεται (συνήθως από μία έως αρκετές εβδομάδες)*. επίσης, η ένταση του συνδρόμου ποικίλλει - από ήπιας έντασης στους περισσότερους ασθενείς έως ιδιαίτερα ενοχλητικό σε ένα μικρότερο αριθμό εξ αυτών που μπορεί να υποφέρουν και για μήνες από ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται πως ένα ποσοστό περίπου 20% των ασθενών σε αντικαταθλιπτική αγωγή με έναν SSRI/SNRI βιώνουν συμπτώματα του συνδρόμου διακοπής του: 15% ελαφρά έως μέτρια συμπτώματα και γύρω στο 5% πιο σοβαρά.

Το σύνδρομο διακοπής μπορεί να συμβεί δυνητικά με κάθε αντικαταθλιπτικό φάρμακο, αλλά πιο συχνά έχει συνδεθεί με τη χορήγηση:

- SSRIs:** παροξετίνη, φλουβοξαμίνη, εσιταλοπράμη, σερτραλίνη, και πιο σπάνια σιταλοπράμη και φλουοξετίνη
- SNRIs:** βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη αλλά και η χλωριπραμίνη,

αφού τέτοια φάρμακα συνταγογραφούνται πιο συχνά για μείζονα κατάθλιψη ή σοβαρές αγχώδεις διαταραχές, και με αυτό τον τρόπο το φαινόμενο απόσυρσης καθίσταται πιο συχνό.

Με βάση μία μελέτη 2000 ατόμων που πραγματοποιήθηκε στο Ψυχιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου του Halifax στη Νέα Σκωτία, έγινε προσπάθεια να θεσπιστούν διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο διακοπής των SSRIs κατ' αρχήν.

Τα **συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια** αφορούν 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα:

ζάλη, ίλιγγος ή αίσθημα λιποθυμίας - αισθήσεις παρόμοιες με ηλεκτροσόκ ή παραισθησίες - άγχος - διάρροια - κόπωση - αταξία στη βάδιση - κεφαλαλγία - ευερεθιστότητα - ναυτία ή έμετος - τρόμος - και οπτικές διαταραχές της αντίληψης, και τα οποία

-οφείλουν να αναπτύσσονται μέσα σε 1 έως 7 ημέρες από τη διακοπή ή τη μείωση της δοσολογίας ενός SSRI - και ενός SNRI κατ' επέκταση - μετά από τουλάχιστον 1 μήνα συνεχούς χρήσης του

-να προκαλούν κλινικώς σημαντική ενόχληση ή επιδείνωση της λειτουργικότητας του ατόμου

-και να μην οφείλονται σε κάποια σωματική κατάσταση ή σε επανεμφάνιση μιας ψυχικής διαταραχής.

Εδώ με αυτό το τελευταίο, πρέπει να επισημανθεί πως άγχος, καταθλιπτική ή ευερέθιστη διάθεση είναι συχνά χαρακτηριστικά που καθιστούν δύσκολη την περίπτωση της **διαφορικής διάγνωσης** ανάμεσα στο σύνδρομο διακοπής και στην **πρώιμη επάνοδο** των συμπτωμάτων **κατάθλιψης**. Τυπικά, ο κίνδυνος επανεμφάνισης κατάθλιψης μετά τη διακοπή του SSRI/SNRI συναρτάται από τη χρονική διάρκεια λήψης του (εβδομάδες έως λίγοι μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου), αλλά όταν επανεμφανιστεί η κατάθλιψη είναι όντως δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από το φαινόμενο διακοπής του αντικαταθλιπτικού παράγοντα. Εάν ο ασθενής τυχόν βιώσει τα συμπτώματα **αμέσως** μετά τη διακοπή του αντικαταθλιπτικού, τότε είναι μάλλον αντίδραση στο σύνδρομο διακοπής. Πάντως όπως και να έχει το πράγμα, χρειάζεται η στενή συνεργασία γιατρού-ασθενούς για να εκτιμήσουν τα συμπτώματα που οδήγησαν στην ανάγκη έναρξης της θεραπείας. Σύμφωνα με τον Ross Baldessarini (καθηγητής Ψυχιατρικής και Νευροεπιστημών στο Harvard Medical School και διευθυντής στο Πρόγραμμα Ψυχοφαρμακολογίας στο McLean Hospital) "αν και η διάρκεια της θεραπείας είναι λιγότερο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης της επανεμφάνισης κατάθλιψης ή άγχους, τα συμπτώματα που εμφανίζονται κάποιες εβδομάδες μετά τη διακοπή του αντικαταθλιπτικού, υποδηλώνουν μάλλον περισσότερο την υποτροπή της κατάθλιψης".

Εάν ή όχι βιώσει κάποιος το σύνδρομο διακοπής ενός SSRI/SNRI, **εξαρτάται από κάποιους παράγοντες, με κυριότερους:** τη χρονική διάρκεια που λαμβάνει την αγωγή, τη δοσολογία στην οποία έφτασε κατά την πορεία της νόσου του, καθώς και το χρόνο ημίσειας ζωής του σκευάσματος (δηλαδή πόσο γρήγορα αποβάλλεται από το σώμα του).

Δυστυχώς αρκετοί γιατροί **επιμένουν να αγνοούν** το ενδεχόμενο και τη σοβαρότητα του συνδρόμου διακοπής. Ως αποτέλεσμα δεν ενημερώνουν τους ασθενείς τους κατά την έναρξη λήψης της συγκεκριμένης αγωγής, και με αυτό τον τρόπο όταν κάποιοι επιχειρούν να διακόψουν το φάρμακο βρίσκονται προ εκπλήξεων τόσο σωματικά όσο και ψυχικά. Επιπρόσθετα δε, οι τυχόν προειδοποιήσεις στους ασθενείς να μην σταματήσουν να λαμβάνουν το φάρμακο χωρίς ιατρική υπόδειξη, μπορεί να οδηγήσει τους τελευταίους στο να αντιστέκονται στη διακοπή της θεραπείας με SSRI, ακόμα και στις περιπτώσεις που δεν την χρειάζονται και μάλιστα για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ορισμός της Απόσυρσης

Για την ιστορία, ο όρος **σύνδρομο απόσυρσης των SSRIs** άρχισε να αποκαλείται ως **σύνδρομο διακοπής των SSRIs** μετά από ένα συμπόσιο που έγινε στα 1996 και έκτοτε οι δύο όροι χρησιμοποιούνται αμοιβαία. Οι SSRIs δεν λογίζονται ως εξαρτησιογόνοι με τη συμβατική ιατρική χρήση της λέξης (π.χ. στα πειραματόζωα τα οποία έχουν ελεύθερη πρόσβαση στο φάρμακο δεν το αναζητούν ενεργά και ούτε επιζητούν να αυξήσουν τη δόση), αλλά η διακοπή της χρήσης τους μπορεί να επιφέρει τόσο σωματικά όσο και ψυχικά συμπτώματα.

Κάποιες κριτικές επιχειρηματολογούν πως οι φαρμακοβιομηχανίες έχουν ίδιον συμφέρον στο να δημιουργηθεί σαφής η διαφορά ανάμεσα στην εξάρτηση από παραισθησιογόνες ή άλλες παράνομες ουσίες και στην εξάρτηση στα αντικαταθλιπτικά. Οι διαφωνίες απέναντι στον όρο "απόσυρση" αποβλέπουν πρωτίστως στο να μη φοβάται ο ασθενής ή να μην απομακρύνεται υποψήφιος καταναλωτής που μπορεί να χρειάζεται ή όχι τη φαρμακευτική αγωγή. Σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής του Πόνου, η απόσυρση είναι σύμπτωμα "σωματικής εξάρτησης", και όχι η εξάρτηση. Για τον λόγο αυτό, όσοι επιχειρηματολογούν εναντίον των SSRIs πως είναι εξαρτησιογόνες ουσίες δεν ξεκαθαρίζουν πως ο όρος "απόσυρση" δεν θεωρείται κατάλληλος για να αποδώσει τα συμπτώματα που προκαλούνται από την παύση λήψης ενός SSRI.

Μηχανισμός του συνδρόμου διακοπής

Ο ακριβής μηχανισμός του συνδρόμου διακοπής παραμένει άγνωστος, ενώ μπορεί να οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες. Συνεχιζόμενες έρευνες σχετικά με το σύνδρομο διακοπής/απόσυρσης έχουν αποδώσει το σύνδρομο σε ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές που συντελούνται στον εγκέφαλο (ιδιαίτερα στους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT), σε ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές στο σώμα (Παράγοντας Αύξησης των Νεύρων - GNF) που γίνονται όταν απουσιάζει ο SSRI, στην ανάπτυξη εξάρτησης από τη ντοπαμίνη αλλά και σε μία υπερδιέγερση του ανοσολογικού συστήματος.

Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα προσαρμόζεται στην παρουσία ψυχοδιεγερτικών φαρμάκων. Τέτοιος τύπος προσαρμογής κατά κοινή ομολογία εμπλέκει την εκ νέου ρύθμιση των νευροϋποδοχέων με σκοπό να ισορροπήσουν απέναντι την οξεία φαρμακολογική δράση της αγωγής. Τα αποτελέσματα που επιθυμούμε από τη χορήγηση του φαρμάκου διαμεσολαβούνται από τέτοιου είδους εξισορροπιστικές αλλαγές και οι οποίες μπορούν να εξηγήσουν την καθυστέρηση στην εμφάνιση της θεραπευτικής δράσης των αντικαταθλιπτικών. Αυτή η **θεωρία προσαρμογής** επίσης εξηγεί το γιατί τα συμπτώματα και σημεία της απόσυρσης μπορεί να συμβούν στη διακοπή τέτοιων φαρμακευτικών αγωγών, καθώς η κάθαρση του φαρμάκου μπορεί να γίνεται σε γρηγορότερο ρυθμό από ότι ο εγκέφαλος προλαβαίνει και αναπροσαρμόζεται στην απουσία της αγωγής. Επομένως, φαρμακοδυναμικοί και φαρμακοκινητικοί παράγοντες συμβάλλουν στον κίνδυνο ανάπτυξης ενός συνδρόμου απόσυρσης. Φαρμακοδυναμικοί παράγοντες εξηγούν γιατί σύνδρομο απόσυρσης συχνά αποτελούν κλασσικό πρόβλημα και γιατί η χορήγηση ενός φαρμάκου της ίδιας τάξης συχνά ανακουφίζει τα συμπτώματα της απόσυρσης. Επίσημες βέβαια μελέτες δεν έχουν προσδιορίσει ακριβώς το σχετικό κίνδυνο.

Ανάμεσα στα άλλα υπάρχει και μία θεώρηση που αναφέρεται στην προσωρινή έλλειψη σεροτονίνης στη νευρωνική σύναψη που συμβαίνει με την απότομη διακοπή ενός SSRI. Η

συγκεκριμένη έλλειψη τεκμηριώνεται και από το γεγονός πως **η προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων (down-regulation)** θα παραμείνει για ημέρες έως εβδομάδες **σε σχετική υποδραστήρια κατάσταση**. Αυτό ακριβώς πιστεύουμε πως καταλήγει στην εμφάνιση του συνδρόμου διακοπής άμεσα ή έμμεσα διαμέσου της προς τα κάτω ρύθμισης και σε άλλα συστήματα νευροϋποδοχέων (π.χ. νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη, και γ-αμινοβουτυρικό οξύ) που εμπλέκονται σε καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι εκείνος της ντοπαμινεργικής νευρομεταβίβασης.

Πρόληψη και Αντιμετώπιση του συνδρόμου διακοπής

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους χρόνους ημίσειας αποβολής των φαρμάκων που λαμβάνουν, ενώ επίσης θα πρέπει να γνωρίζουν πως εάν γίνει αλλαγή από έναν φαρμακευτικό παράγοντα με μακρό χρόνο ημιζωής (π.χ. φλουοξετίνη) σε άλλον με μικρότερο χρόνο και σε κανονική δόση, καθίσταται ακόμα πιο σοβαρή η πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου. Ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με φλουοξετίνη μπορούν κάποιες φορές να παραλείπουν μερικές δόσεις χωρίς να παρατηρηθεί καμία σωματική ενόχληση. Κάτι τέτοιο όμως δε μπορεί να γίνει με έναν οποιοδήποτε άλλο SSRI/SNRI με μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής όπως η βενλαφαξίνη, η παροξετίνη, η ντουλοξετίνη, η εσιταλοπράμη και η σερτραλίνη (περίπου 10 ώρες κατά μέσο όρο). **Αυτό σημαίνει ότι και μία απλή δόση να χαθεί, μπορεί να επέλθει συμπτωματολογία συνδρόμου απόσυρσης.**

Όταν χρειάζεται να γίνει η διακοπή ενός SSRI με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, περνάμε τον ασθενή σε ένα φάρμακο με μακρύτερο χρόνο (π.χ. φλουοξετίνη ή σιταλοπράμη) και μετά διακόπτει από αυτόν. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να μειώσουμε την πιθανότητα και τη σοβαρότητα του συνδρόμου απόσυρσης.

Τα **συμπτώματα** απόσυρσης εξαιτίας ενός SSRI **μπορεί να ανακουφιστούν** είτε επανασυστήνοντας την αρχική ή έστω μία μικρότερη δόση του (ή ενός ομοίου του τέλος πάντων), είτε μειώνοντας τη δοσολογία του σε ένα διάστημα αρκετών εβδομάδων. Ενώ μπορεί με αργό ρυθμό να μειώνεται η δόση, κάτι τέτοιο δεν εγγυάται πως ο ασθενής δε θα βιώσει το σύνδρομο διακοπής· *βέβαια, είναι ασφαλέστερο ως μέθοδος σε σχέση με την απότομη διακοπή του*. Η βαθμιαία διακοπή ή μείωση μπορεί να επιτευχθεί με την κωνιορτοποίηση του χαπιού ή τη χρήση της υγρής μορφής του φαρμάκου, εάν υφίσταται.

Ο καθηγητής Baldessarini και πάλι, προτείνει τη βαθμιαία μείωση στη δόση ενός SSRI μέχρι μηδενισμού της σε ένα διάστημα πάνω από δύο εβδομάδες. Εάν μάλιστα η δόση είναι μεγαλύτερη από τη μέση δόση χορήγησης, το διάστημα αυτό οφείλει να είναι ακόμα μεγαλύτερο.

Χρειάζεται **θεραπεία αντιμετώπισης** η οποία εξαρτάται από τη σοβαρότητα της αντίδρασης στη διακοπή του φαρμάκου και από το εάν ή όχι είναι αναγκαία η λήψη αντικαταθλιπτικού.

Στις περιπτώσεις όπου απαιτείται περαιτέρω αντικαταθλιπτική θεραπεία τότε το μόνο που χρειάζεται είναι να τεθεί εκ νέου ο ασθενής στο αντικαταθλιπτικό· αυτό είναι το σύννηθες που ακολουθούμε όταν ο ασθενής δεν συμμορφώνεται με το φάρμακο.

Εάν τώρα τα αντικαταθλιπτικά δεν χρειάζονται πια, η θεραπεία εξαρτάται από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Οι ήπιες αντιδράσεις μπορεί να εμφανίσουν ύφεση απλά και μόνο την καθησύχηση του ασθενούς. **Μέτριες περιπτώσεις** μπορεί να απαιτούν

αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Ακόμα και **βενζοδιαζεπίνες μπορεί να χρησιμοποιηθούν κατά της αϋπνίας**, αν και είναι πολύ σημαντικό να υπενθυμίσουμε πως το σύνδρομο απόσυρσης των βενζοδιαζεπινών είναι δριμύ και διαρκεί πολύ χρόνο. Εάν τα συμπτώματα εξαιτίας της διακοπής του SSRI είναι σοβαρά ή δεν εμφανίζουν ύφεση στην όποια αντιμετώπισή τους, τότε οφείλουμε να επανεισάγουμε το αντικαταθλιπτικό και στη συνέχεια να το αποσύρουμε με προσοχή.

Τα άτομα που βιώνουν σοβαρά συμπτώματα απόσυρσης μπορούν να μειώνουν κατά 5% ανά εβδομάδα (ή μήνα, ή ακόμα μεγαλύτερο χρόνο) προκειμένου να αποφύγουν μία δραστική και απότομη πτώση στη σεροτονινεργική δραστηριότητα· όμως, ακόμα και οι βαθμιαίες μειώσεις μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα απόσυρσης σε κάποιες περιπτώσεις. **Το να περάσουμε τον ασθενή σε έναν άλλο με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, και στη συνέχεια να μειώνουμε σταδιακά τη δοσολογία, αυτό μπορεί να εξαλείψει τα συμπτώματα της απόσυρσης.**

Προσωπικά ακολουθώ αυτά τα βήματα σε συνεργασία και συνεννόηση πάντοτε με τον ασθενή, όσον αφορά τα συμπτώματα της διακοπής αντικαταθλιπτικού. **Κατά τη γνώμη μου**, είναι η στενή και θερμή συνεργασία με τον ασθενή που θα αποτρέψει την εμφάνισή του φαινομένου της διακοπής. Μία τέτοια σχέση εμπιστοσύνης μπορεί να περιλαμβάνει την ενημέρωση του ασθενούς και κάποιες σχετικές οδηγίες, όπως:

- Να μη σταματάει απότομα το φάρμακο, είτε γιατί νοιώθει καλύτερα είτε γιατί βιώνει τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες του αντικαταθλιπτικού – ακόμα και εάν παραλείπει απλώς να επανασυνταγογραφήσει την αγωγή του.
- Να διακόπτει σιγά- σιγά την προτεινόμενη από τον ψυχίατρο αγωγή του.
- Να επικοινωνεί με τον θεράποντα γιατρό πριν προβεί σε διακοπή ή μείωση του αντικαταθλιπτικού που του έχει συνταγογραφηθεί.

Διακοπή των SNRIs

Οι SNRIs επηρεάζουν την αναστολή της επαναπρόσληψης τόσο της σεροτονίνης όσο και της νορεπινεφρίνης. Οι δύο πιο γνωστοί και ευρέως συνταγογραφούμενοι SNRIs είναι η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη.

Βενλαφαξίνη

Η απότομη διακοπή της ενέχει υψηλό κίνδυνο πρόκλησης δυνητικά σοβαρών συμπτωμάτων διακοπής, ακόμα και μία δόση της να χαθεί. Ο υψηλός κίνδυνος εμφάνισης συμπτωματολογίας απόσυρσης αντανακλά το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής καθώς και τη διπλή δράση της ως διπλού αναστολέα επαναπρόσληψης. Ενδεχόμενες διακοπές έχουν την τάση να είναι σημαντικά ισχυρότερες από ότι τα συμπτώματα απόσυρσης κάποιων

άλλων αντικαταθλιπτικών συμπεριλαμβανομένων και των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. μοιάζουν όμως με εκείνες των SSRIs που διαθέτουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής όπως η παροξετίνη.

Τα συμπτώματα διακοπής είναι παρόμοια με εκείνα των άλλων αντικαταθλιπτικών, ιδιαίτερα των SSRIs. Σε κάποιες μελέτες μάλιστα έχουν αναφερθεί σοβαρές περιπτώσεις απόσυρσης, όπου η κατάσταση αυτή παρουσιάζεται ως εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως και ως σύνδρομο απόσυρσης σε νεογνά (και το οποίο έχει επίσης αναφερθεί και για την παροξετίνη, τη φλουοξετίνη, τη σερτραλίνη και τη σιταλοπράμη). Μπορεί σε μερικές περιπτώσεις απόσυρσης από βενλαφαξίνη, η επιτυχημένη διακοπή επετεύχθη τελικά με την προσθήκη φλουοξετίνης, η οποία αργότερα διακόπηκε χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία. Επιπροσθέτως, η χρήση τραμαδόλης (μοριακά μοιάζει με τη βενλαφαξίνη) έχει αποδειχθεί ως αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της απόσυρσης της βενλαφαξίνης.

Ντουλοξετίνη

Κατά βάση ισχύουν τα ίδια όσον αφορά τη συμπτωματολογία από την απόσυρσή της, όπως και με τη βενλαφαξίνη. Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων είναι περίπου η ίδια όπως και με τους SSRIs με το μακρύτερο χρόνο ημίσειας ζωής αλλά και τη βενλαφαξίνη. Βέβαια είναι νεώτερο ως φάρμακο και οι μελέτες λιγοστές σχετικά με την περίπτωση της απότομης διακοπής της.

Η Φλουοξετίνη ως μέσο παρέμβασης

Η υποκατάσταση με φλουοξετίνη στο τελικό στάδιο διακοπής κάποιου SSRI/SNRI ή ακόμα και στη φάση αμέσως μετά τη διακοπή του, παρέχει έναν ρυθμό στη μείωση του αντικαταθλιπτικού και αυτό ακριβώς το γεγονός μπορεί να ελαχιστοποιήσει ή και να εξαλείψει τυχόν συμπτώματα απόσυρσης στον ασθενή. Η φλουοξετίνη μεταναστεύει πολύ αργά από τον εγκέφαλο στο αίμα. Ο ενεργός μεταβολίτης της παραμένει για μακρό χρόνο στον εγκέφαλο καθώς είναι λιπόφιλος, και έχει βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής από 4 έως 8 ημέρες (τον μεγαλύτερο από κάθε άλλο SSRI). Ως εκ τούτου τα επίπεδα του φαρμάκου στο σώμα πέφτουν αργά και με τέτοιο ρυθμό στον οποίο ο εγκέφαλος μπορεί να προσαρμοστεί όταν η δόση μειώνεται. Επίσης, η φλουοξετίνη διατίθεται και σε υγρή μορφή, επιτρέποντας στο γιατρό να τιτλοποιήσει το φάρμακο με μεγαλύτερη ευκολία.

Σύνδρομο απόσυρσης στα νεογνά

Στα 2006 αναφέρθηκε από τον FDA (Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφών) πως μητέρες νεογνών οι οποίες λαμβάνουν SSRIs χρειάζεται να συζητήσουν το ενδεχόμενο της με τους γιατρούς τους. Όταν εγκυμονούν και λαμβάνουν SSRIs, αυτοί διέρχονται τον πλακούντα και δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν τα νεογνά. Αν και τα αντικαταθλιπτικά αυτά δεν συνδέονται με εκ γενετής ανωμαλίες, κάποιιοι υπαινίσσονται πως οι SSRs συνδέονται με επιπλοκές στα νεογνά όπως το νεογνικό σύνδρομο αποχής καθώς και η εμμένουσα πνευμονική υπέρταση.

Τα SSRIs σύνδρομο απόσυρσης έχουν καταγραφεί σε νεογνά. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεογνικών επιληπτικών σπασμών ή σύνδρομο απόσυρσης. Επομένως οι

γιατροί για να αποφεύγουν ή να διαχειρίζονται προσεκτικά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε εγκυμονούσες γυναίκες με ψυχιατρικές διαταραχές.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Oliver JS, Burrows GD, Norman TR (1999). *Discontinuation syndrome with Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: Are there clinically relevant differences?* CNS Drugs **12**(3):171-177.
2. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, Lejoyeux M, Rosenbaum JF, Young AH, Zajecka (1997). *Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel.* J Clin Psychiatry **5u** (7): 5-10.
3. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, et al. (2000). *Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind placebo-controlled trial.* Br J Psychiatry **176**: 363-368.
4. Haddad P (2001). *Antidepressant discontinuation syndromes.* Drug Saf **24**(3):183-197.
5. Taman L, Ozpoyraz N (2002). *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a review.* AdvTher**19**(1): 17-26.
6. Medawar C, Herxheimer A (2003/2004). *A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behavior with paroxetine.* International Journal of Risk and Safety in Medicine **16**: 5-19.
7. Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F, et al (2004). *"Dopamine-dependent" side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review.* J Clin Psychiatry **65**(8): 1064-1068.
8. Baboolal N (2004). *Venlafaxine withdrawal syndrome: report of seven case in Trinidad.* J Clin Psychopharmacol **24**(2): 229-231.
9. Fava GA, Bernardi M, Tomba E, Rafanelli C (2007). *Effects of gradual discontinuation of selective reuptake inhibitors in panic disorder with agoraphobia.* In J Neuropsychopharmacol **10**(6): 835-888.
10. Csoka AB, Bahrack A, Mehtonen OP (2008). *Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors.* J Sex Med **5**(1): 227-233.
11. Gabbard GO, Bartlett AB (1998). *Selective serotonin reuptake inhibitors in the context of an ongoing analysis.* Psychoanalytic Inquiry **18**: 657-672.
12. Segraves RT (2007). *Sexual dysfunction associated with antidepressant therapy.* Urol Clin North Am **34**: 575-579.
13. Fava M, Nurnberg HG, Seidman SN, et al (2006). *Efficacy and safety of sildenafil in men with serotonergic antidepressant-associated erectile dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Clin Psychiatry **67**: 240-246.

ΑΝΤΩΝΑΤΟΣ
ΣΤΥΡΟΣ