



Riduzione graduale degli antidepressivi (*Il protocollo Tartaruga*)

Antidepressivi come il Citalopram, Escitalopram (Cipralex, Entact), Sertralina (Zoloft), Paroxetina (Seroxat, Sereupin, Stiliden), Fluoxetina (Prozac) o Venlafaxina (Effexor) possono essere molto difficili da eliminare (specialmente se assunti da diversi anni o se l'assunzione e' stata iniziata prima dei 24 anni di eta').

E' ben noto che suddetti farmaci conferiscono una dipendenza molto forte.

Data la dipendenza, il miglior modo per eliminarli e' semplicemente una riduzione molto graduale. In questo articolo forniamo un protocollo di riduzione efficace e sicuro per l'eliminazione dei suddetti farmaci.

CONSIDERAZIONI

- a) Comprare il farmaco in formato liquido e dotarsi di una siringa da insulina (che servira' semplicemente per graduarlo con piu' precisione e flessibilita').
- b) Stabilire la propria dose di mantenimento (ovvero la dose assunta per il periodo piu' lungo di tempo dal momento in cui e' stata iniziata la terapia; di solito mezza pastiglia). Nel caso sia stata aumentata la dose di recente (per curare una crisi), una volta stabilizzati, occorre riportare il dosaggio alla dose di mantenimento. Questa operazione puo' essere fatta anche relativamente velocemente (i.e. in pochi mesi, in quanto il cervello e' adattato alla dose di mantenimento).
- c) Pianificare la riduzione in un arco di tempo da 2 a 4 anni a partire dalla dose di mantenimento (vedi anche la sezione "velocita' di riduzione", a pagina 3).
- d) Occorre rallentare la velocita' di riduzione quando si arriva a basse dosi (per esempio sotto i 5 mg di Paroxeinta/Citalopram o sotto i 2.5 mg di Cipralex). Vedi esempi a pagina 6.
- e) In caso di crisi/ricaduta, seguire il piano di emergenza spiegato a pagina 4. Una volta curata la crisi, ricominciare a ridurre il dosaggio a partire dalla nuova dose di mantenimento, ma ad un ritmo piu' lento ! (i.e. se si fallisce la riduzione ad una certa velocita' e' probabile che il cervello richieda riduzioni ancora piu' lente; che gli consentano di adattarsi man mano ai nuovi dosaggi).

- f) Gli SSRI si accumulano nel cervello. Per semplicità si consideri il cervello come un lago. E' importante capire che puo' richiedere diversi mesi (anche 3 o 4 mesi) agli SSRI per accumularsi (e per decumularsi quando vengono ridotti) nel cervello. Quindi non bisogna sorprendersi se a fronte di una riduzione, vengano percepiti i sintomi a partire da 3 o 4 mesi dopo ! (ovviamente, piu' veloce e' la riduzione, prima si percepiscono i sintomi, in quanto il decumulo del farmaco e' piu' veloce).
- g) Nel caso siano stati prescritti piu' di un farmaco, un SSRI + qualcos'altro (per esempio Olanzapina, Ritalin, etc...), si considerino i seguenti aspetti:
- a. Ridurre un solo farmaco per volta conferisce l'opportunita' di monitorare il paziente e capire/imparare da possibili effetti avversi (withdrawal effects) causati dalla riduzione del farmaco. E' chiaro che se il paziente dovesse accusare dei sintomi e' meglio sospendere e/o rallentare la riduzione (vedi anche pagina 3). Differentemente, se si riducono i farmaci contemporaneamente si rischia di non riuscire a capire nulla (cioe' quale riduzione causa quale effetto).
 - b. Dato che gli SSRI (o SNRI) si accumulano nel cervello, un paziente potrebbe accusare sintomi anche 4 mesi dopo la riduzione (quindi si sconsiglia una riduzione combinata di entrambi i farmaci, anche se alternata mensilmente !)
 - c. Si raccomanda di eliminare (gradualmente) il secondo farmaco prima di cominciare a ridurre l'antidepressivo (SSRI o SNRI).
- h) In caso non sia mai stata praticata una corretta psicoterapia, indirizzare il paziente da un bravo psicoterapeuta. E' bene inoltre stimolare il paziente a tenere una corretta alimentazione e a cercare di vivere felice.
- i) Il paziente deve essere invitato a tenersi una cartella clinica dove segnare ogni variazione di dosaggio, eventuali sintomi e qualsiasi altro farmaco assunto (i.e. un foglio excel composto da tre colonne: "data", "eventuali sintomi", "farmaci e dosaggio").
- j) Sugeriamo (ai pazienti) di riportare successi e fallimenti delle proprie riduzioni sul seguente forum: <http://ansiafarmaci.it>
- k) Tipicamente le case farmaceutiche investono grossi quantitativi di denaro per formare gli psichiatri ad utilizzare il massimo quantitativo di farmaci (e NON il minimo). Ovviamente, non e' nell'interesse delle case farmaceutiche fornire a psichiatri e medici curanti i protocolli corretti ed ottimali per la riduzione degli antidepressivi.
- l) Questo protocollo puo' essere soggetto ad aggiornamenti
- m) Leggere bene le AVVERTENZE a pagina 5 !!!!!!!!!

VELOCITA' DI RIDUZIONE

Non e' facile indovinare quale possa essere la velocita' di riduzione ideale per ogni paziente. Se la riduzione e' condotta troppo velocemente si ha un rischio elevato di incorrere in una crisi. Invitiamo quindi alla massima prudenza e a pianificare una riduzione molto lenta (in 2-4 anni).

In particolare, riteniamo che i seguenti fattori possano essere importanti:

- 1) Da quanti anni il paziente sta assumendo l'antidepressivo (piu' lungo il tempo, piu' lenta dev'essere la riduzione)
- 2) L'eta' del paziente quando ha iniziato la terapia (un cervello giovane potrebbe adattarsi piu' velocemente al farmaco, sviluppando piu' dipendenza). Una persona che ha cominciato ad assumere antidepressivi prima dei 24 anni di eta' dovrebbe ridurre l'antidepressivo piu' lentamente.
- 3) Quanto "pulito" e' un antidepressivo nei confronti dei soli recettori per la serotonina (un farmaco "sporco", cioe' che agisce su piu' tipi di recettori diversi potrebbe creare piu' dipendenza in quanto e' come se si dovesse togliere piu' farmaci contemporaneamente) (la Sertralina e il Citalopram sono gli antidepressivi piu' puliti a disposizione).
- 4) Il livello di "well-being" (i.e. felicità vs stress) del paziente (solo recentemente delle psicoterapie di well-being cominciano ad essere proposte, vedi referenza 6 a pagina 11). E' chiaro che dato il lungo tempo di decumolo degli SSRI dobbiamo essere in grado di intuire il livello medio di "well-being" nei quattro mesi successivi. Per esempio un ragazzo giovane di vent'anni potrebbe essere molto contento per aver finalmente trovato la fidanzata; ma c'e' anche il rischio che nei 4 mesi successivi la relazione finisca !
- 5) Predisposizione genetica / Fattori sconosciuti

Riteniamo che i punti 1, 2 e 3 siano piu' importanti dei punti 4 e 5.

Ricordiamo inoltre che e' importante rallentare la riduzione a dosaggi piu' bassi (questo principio e' valido per qualsiasi farmaco psichiatrico)

Velocità massima:

Scoraggiamo fortemente di intraprendere riduzioni piu' veloci del 5% al mese !!
(i.e. pianificare la riduzione in un arco di tempo minimo di 2 anni)

Velocità minima:

Dalla nostra esperienza, i casi piu' difficili, una volta arrivati a dosaggi bassi, possono richiedere riduzioni pari all'1.5 % al mese rispetto al dosaggio di partenza
(i.e. potrebbe accadere di dover ripianificare la riduzione in un tempo complessivo di 6 anni).

***** PIANI DI EMERGENZA (applicabili durante una riduzione graduale) *****

PIANO DI EMERGENZA 1 (ricaduta debole)

Una ricaduta debole consista in una delle seguenti due situazioni:

- 1) Un attacco di panico o una concreta sensazione di ansia che si risolve spontaneamente nel giro di poche ore o pochi giorni (massimo due settimane)
- 2) episodi ripetuti di difficoltà a dormire nel corso di una settimana (e.g. difficoltà a dormire 4 su 7 giorni della settimana)

%%% Terapia %%%

Sospendere la riduzione per almeno 3 mesi.

(questi segnali indicano anche che la riduzione potrebbe essere troppo veloce !)

PIANO DI EMERGENZA 2 (ricaduta forte)

Una ricaduta forte consiste in uno qualsiasi dei seguenti sintomi: forte attacco di panico, depersonalizzazione, perdita di concentrazione, perdita del sonno o semplicemente ansia molto forte. Differentemente dalla ricaduta debole, i sintomi devono perdurare per più di 2 settimane.

%%% Terapia %%% ----- ottimizzata per una persona di 65 Kg

Sospendere la riduzione dell'antidepressivo fino a completa remissione

Clonazepam 9 gocce al giorno per 3 settimane (3 gocce la mattina + 3 gocce il pomeriggio + 3 gocce la sera).

Ridurre il Clonazepam 1 goccia per settimana fino a 4 gocce.

Ridurre il Clonazepam 1 goccia ogni 10 giorni fino alla completa eliminazione del Clonazepam.

Una volta ristabiliti (e dopo l'eliminazione completa del Clonazepam), riprendere la riduzione dell'antidepressivo più lentamente !!

Nel caso in cui la riduzione del Clonazepam fallisse (cioè se i sintomi dovessero ritornare prima di riuscire ad eliminare il Clonazepam) :

20 mg di SSRI (50 mg se l'antidepressivo è la Sertralina, 10 mg nel caso del Cipralex) per 50 giorni seguiti da una riduzione relativamente veloce (circa 6/8 mesi) fino alla nuova dose di mantenimento che è definita dalla quantità di antidepressivo che il paziente prendeva 5 mesi prima dell'inizio della crisi. (vedi anche pagina 8).

(Se la terapia è basata su paroxetina, venlafaxina e/o antidepressivi triciclici) e la riduzione del Clonazepam dovesse fallire, valutare la possibilità di curare il paziente con un SSRI più pulito sui recettori della serotonina (come la Sertralina o il Citalopram).

ESEMPIO

Elisabeth ha incominciato ad assumere paroxetina all'età di 16 anni.

Successivamente ha sostituito la Paroxetina con la Sertralina e poi con il Citalopram.

La dose di mantenimento di Elisabeth è di mezza pastiglia di antidepressivo (i.e. 10 mg di Citalopram)

All'età di 24 anni, a Elisabeth sono stati prescritti 5 mg di Olanzapina.

Ora Elisabeth ha 27 anni di età e vorrebbe eliminare i farmaci in modo da correre meno rischi in caso di gravidanza (seguendo in questo modo i consigli della sua ginecologa).

Questo è il piano tartaruga per Elisabeth (vedi anche la tabella a pagina 7):

- 1) Ridurre prima l'Olanzapina in 1 anno di tempo (tenendo il citalopram costante a 10mg).
Nota che suggeriamo ad Elisabeth di ridurre la prima pastiglia di Olanzapina (i.e. 2,5 mg) in 4 mesi di tempo (tagliando la pastiglia in 4 parti ed eliminando $\frac{1}{4}$ ogni mese), mentre le suggeriamo di ridurre la seconda pastiglia di Olanzapina in 8 mesi (riducendo di $\frac{1}{4}$ ogni 2 mesi !). Questo perché è sempre meglio rallentare la velocità di riduzione dei farmaci a dosaggi più bassi.
- 2) Dopo aver eliminato l'Olanzapina, suggeriamo ad Elisabeth di cominciare a ridurre il Citalopram ad una velocità di 0.2 mg ogni 21 giorni (pianificando quindi la riduzione in un arco temporale di 4 anni).
Specialmente per gli SSRI, è importante rallentare la velocità di riduzione a dosaggi più bassi. Così, suggeriamo ad Elisabeth di aggiungere 1 giorno (al tempo di attesa prima della successiva riduzione) ogni volta che scende di 0.6 mg (vedi tabella sottostante).

Purtroppo, la soluzione liquida del Citalopram venduta in farmacia non è sufficientemente diluita.

Per essere in grado di ridurre al ritmo di 0.2 mg, suggeriamo ad Elisabeth di adottare la seguente metodologia:

sciogliere una pastiglia da 20mg di Citalopram in 20 ml di acqua (1ml corrisponde a 1mg) e squotere bene.

Usare una siringa da 5ml per graduare la quantità di farmaco.

!!!! NOTA !!!!

Differentemente dal Citalopram, altri SSRI (come per esempio la Sertralina o la Paroxetina) sono disponibili nelle farmacie Italiane in un formato liquido già sufficientemente diluito per poter essere dosato accuratamente con il solo uso di una siringa da 1ml (e quindi non occorre fare ulteriori diluizioni).

	TEMPO (prima della successiva riduzione)	FARMACO (dosaggio)	FARMACO (formato)
1° anno	+30 giorni	Olanzapina (4.37 mg) Citalopram (10 mg)	Olanzapina (1 + $\frac{3}{4}$ pastiglia da 2.5 mg) Citalopram ($\frac{1}{2}$ pastiglia da 20mg)
	+30 giorni	Olanzapina (3.75 mg) Citalopram (10 mg)	Olanzapina (1 + $\frac{1}{2}$ pastiglia da 2.5 mg) Citalopram ($\frac{1}{2}$ tablet 20mg)
	+30 giorni	Olanzapina (3.12 mg) Citalopram (10 mg)	Olanzapina (1 + $\frac{1}{4}$ pastiglia da 2.5 mg) Citalopram ($\frac{1}{2}$ pastiglia da 20mg)
	+45 giorni	Olanzapina (2.50 mg) Citalopram (10 mg)	Olanzapina (1 pastiglia da 2.5 mg) Citalopram ($\frac{1}{2}$ pastiglia da 20mg)
	+45 giorni	Olanzapina (1.87 mg) Citalopram (10 mg)	Olanzapina ($\frac{3}{4}$ pastiglia da 2.5 mg) Citalopram ($\frac{1}{2}$ pastiglia da 20mg)
	+60 giorni	Olanzapina (1.25 mg) Citalopram (10 mg)	Olanzapina ($\frac{1}{2}$ pastiglia da 2.5 mg) Citalopram ($\frac{1}{2}$ pastiglia da 20mg)
	+60 giorni	Olanzapina (0.62 mg) Citalopram (10 mg)	Olanzapina ($\frac{1}{4}$ pastiglia da 2.5 mg) Citalopram ($\frac{1}{2}$ pastiglia da 20mg)
2° anno	+21 giorni	Citalopram(10 mg)	Sciogliere una pastiglia da 20mg di Citalopram in 20 ml di acqua (1ml corrisponde a 1mg) e squotere bene. Usare una siringa da 5ml per graduare la quantita' di farmaco.
	+21 giorni	Citalopram(9.8 mg)	
	+21 giorni	Citalopram(9.6 mg)	
	+22 giorni	Citalopram(9.4 mg)	
	+22 giorni	Citalopram(9.2 mg)	
	+22 giorni	Citalopram(9 mg)	
	+23 giorni	Citalopram(8.8 mg)	
	+23 giorni	Citalopram(8.6 mg)	
	+23 giorni	Citalopram(8.4 mg)	
	+24 giorni	Citalopram(8.2 mg)	
	+24 giorni	Citalopram(8 mg)	
	+24 giorni	Citalopram(7.8 mg)	
	+25 giorni	Citalopram(7.6 mg)	
	+25 giorni	Citalopram(7.4 mg)	
+25 giorni	Citalopram(7.2 mg)		

FAQ (Frequently Asked Questions)

- 1) Domanda: E' comune incorrere in una crisi durante la riduzione di antidepressivi ? E' sicuro ridurli molto gradualmente ?
Risposta: Fortunatamente le crisi non sono poi cosi' comuni nei pazienti che decidono di ridurre il farmaco estremamente gradualmente, come suggeriamo.
- 2) Domanda: Non ho esperienza con il Clonazepam ma di solito prescrivo l'Alprazolam (i.e. xanax). In caso di crisi pensate possa essere equivalente utilizzare l'Alprazolam invece del Clonazepam ?
Risposta: NO !!! La nostra opinione e' che l'Alprazolam non dovrebbe mai essere utilizzato in psichiatria ! L'Alprazolam ha un'emivita troppo breve (4-6 ore): sparisce dal sangue molto velocemente. Il problema e' che per il cervello e' molto difficile adattarsi a queste variazioni repentine (e cosi' potrebbero insorgere ricadute e severi effetti collaterali, e il paziente potrebbe sviluppare anche tolleranza al farmaco). Spesso i pazienti descrivono una sorta di "rinculo" quando l'effetto dell'Alprazolam finisce (e cosi' si svegliano improvvisamente durante la notte o cominciano ad accusare ansia piu' forte durante il giorno). Inoltre, un'emivita di 4-6 ore non e' lunga a sufficienza per coprire una buona notte di riposo. Per analoghe ragioni, scoraggiamo anche l'utilizzo di ansiolitici come il Lorazepam (Tavor) e Bromazepam (Lexotan).
- 3) Domanda: Perché ritenete che in caso di crisi sia meglio curare il paziente con il Clonazepam invece che riaumentare l'antidepressivo (SSRI o SNRI) ?
Risposta: Anche l'uso di un dosaggio pieno dell'antidepressivo e' una buona soluzione per curare una crisi. Pero', dato il fatto che il paziente sta seguendo un protocollo con la finalita' di eliminare l'antidepressivo, riteniamo che l'uso del Clonazepam in caso di crisi sia una scelta migliore (consentendo, nella maggioranza dei casi, di risolvere il problema in un tempo minore).
Cerchiamo di spiegare il concetto con un esempio: "Elisabeth accusa una forte crisi quando arriva a 4mg di Citalopram." Se lei seguisse il nostro piano di emergenza che prevede l'uso del Clonazepam, starebbe immediatamente meglio e probabilmente riuscirebbe a eliminare il Clonazepam in 4 mesi di tempo.
Differentemente se Elisabeth preferisse curarsi utilizzando il Citalopram il risultato sarebbe questo:
- Citalopram 20 mg (per 45 giorni) (a 20mg accuserebbe effetti collaterali)
 - Citalopram 15 mg (per 30 giorni)
 - Citalopram 10 mg (per 30 giorni)
 - Citalopram 7.5 mg (per 45 giorni)
 - Citalopram 5 mg (stabilizzare per 120 giorni. RAGGIUNTA DOSE DI MANTENIMENTO (i.e. la dose che Elisabeth stava prendendo 4 mesi prima della crisi).
 - Ricominciare da qui a ridurre MOLTO GRADUALMENTE (dopo 4 mesi Elisabeth e' tornata a 4 mg).

Per Elisabeth, l'intero percorso di cura con l'SSRI richiede 12 mesi (invece dei 4 mesi che sarebbero stati necessari se avesse optato per sedare la crisi con il Clonazepam).

- 4) Domanda: E' opportuno utilizzare il Clonazepam anche in caso di ricaduta debole ?
Risposta: Riteniamo utile incoraggiare il paziente a sedare ogni singolo episodio di ansia concreta con una sola somministrazione di Clonazepam. Differentemente dagli SSRI, il Clonazepam puo' essere utilizzato sporadicamente (dato che richiede solo un'ora e mezza per avere effetto e non 1 mese, come gli SSRI). Comunque, per prima cosa, e' bene incoraggiare il paziente a sperare che sia una crisi debole e quindi aspettare almeno due settimane prima di incominciare ad applicare il nostro piano di emergenza per le crisi forti (i.e. prendere il Clonazepam regolarmente ad un dosaggio concreto). Un attacco di panico potrebbe occorrere come singolo episodio e il paziente potrebbe sentirsi bene gia' dopo un giorno.
Come misura di sicurezza, e' bene incoraggiare il paziente a tenere scritto su una cartella clinica tutte le volte che utilizza il Clonazepam (in questo modo dovrebbe essere piu' facile per lo psichiatra monitorare la situazione). E' chiaro che se il Clonazepam e' usato piu' frequentemente di una sola somministrazione per settimana, non puo' essere considerato un uso sporadico (e quindi l'ansia e' troppo forte, il paziente sta avendo una ricaduta forte e a questo punto e' meglio e piu' sicuro cominciare una terapia regolare con il Clonazepam, come spiegato nel piano di emergenza).
- 5) Domanda: Qual'e' il vostro parere sull'affrontare delle crisi con incrementi molto piccoli di dosaggio degli SSRI ? e.g. Elisabeth ha una crisi a 4 mg e quindi pensa possa essere una buona idea aumentare a 5 mg.
Risposta: Non riteniamo che piccoli incrementi di dosaggio degli SSRI possano essere terapeutici. Quindi, tenere il dosaggio a 4 mg e/o portarlo a 5mg non dovrebbe fare una grande differenza. Dato il lungo tempo di accumulo degli SSRI, un leggero incremento del dosaggio potrebbe richiedere anche 3 o 4 mesi per fare effetto. Inoltre, un incremento cosi' basso del dosaggio (anche dopo 4 mesi) potrebbe non essere sufficiente per bloccare la crisi.
In questo ipotetico arco di tempo Elisabeth, non sentendosi bene, potrebbe perdere il lavoro o compromettere le relazioni con la sua famiglia o i suoi amici. Ecco perche' suggeriamo di applicare i nostri piani di emergenza.
- 6) Domanda: In quali casi la riduzione del Clonazepam potrebbe fallire ?
Risposta: Se il paziente riduce l'antidepressivo troppo velocemente (non seguendo quindi i nostri criteri di prudenza), il cervello potrebbe non essere in grado di adattarsi. Ecco perche' sedando con il Clonazepam per un breve periodo di tempo, come suggeriamo, probabilmente fallirebbe (i.e. poche settimane di sedazione potrebbero non essere sufficienti).
Il paziente ricomincerebbe ad accusare sintomi appena riduce il Clonazepam. Ecco perche' incoraggiamo i pazienti a ridurre l'antidepressivo MOLTO gradualmente.

REFERENZE:

1) [1\) A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine.](#)

Nardi AE, Freire RC, Mochcovitch MD, Amrein R, Levitan MN, King AL, Valença AM, Veras AB, Paes F, Sardinha A, Nascimento I, de-Melo-Neto VL, Dias GP, E Silva AC, Soares-Filho GL, da Costa RT, Mezzasalma MA, de Carvalho MR, de Cerqueira AC, Hallak JE, Crippa JA, Versiani M.

J Clin Psychopharmacol. 2012 Feb;32(1):120-6. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823fe4bd.

2) [2\) Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis.](#)

Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA.

Psychother Psychosom. 2013;82(6):355-62. doi: 10.1159/000353198. Epub 2013 Sep 20.

3) [3\) Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved.](#)

Renoir T.

Front Pharmacol. 2013 Apr 16;4:45. doi: 10.3389/fphar.2013.00045. eCollection 2013.

4) [4\) Clonazepam for the treatment of panic disorder.](#)

Nardi AE, Machado S, Almada LF, Paes F, Silva AC, Marques RJ, Amrein R, Freire RC, Martin-Santos R, Cosci F, Hallak JE, Crippa JA, Arias-Carrión O.

Curr Drug Targets. 2013 Mar;14(3):353-64. Review.

5) [5\) Patient online report of selective serotonin reuptake inhibitor-induced persistent postwithdrawal anxiety and mood disorders.](#)

Belaise C, Gatti A, Chouinard VA, Chouinard G.

Psychother Psychosom. 2012;81(6):386-8. doi: 10.1159/000341178. Epub 2012 Sep 6. No abstract available.

6) [6\) Role of well-being therapy in achieving a balanced and individualized path to optimal functioning.](#)

Ruini C, Fava GA.

Clin Psychol Psychother. 2012 Jul-Aug;19(4):291-304. doi: 10.1002/cpp.1796. Epub 2012 May 9.

Se hai trovato utile questo protocollo ti preghiamo di fare un offerta ad una delle seguenti istituzioni di ricerca:



<http://www.airc.it/>



Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori
via Venezian, 1 20133 Milano

<http://www.istitutotumori.mi.it/>