

Pregledni prispevek/Review article

ODTEGNITVENA REAKCIJA PO PREKINITVI ZDRAVLJENJA Z ANTIDEPRESIVI, NEVROLEPTIKI IN ANTIHOLINERGIČNIMI ANTIPARKINSONIKI

WITHDRAWAL REACTION AFTER DISCONTINUATION OF THERAPY WITH ANTIDEPRESSANTS, NEUROLEPTICS AND ANTICHOLINERGIC ANTIPARKINSONICS

Vesna Jordanova¹, Mojca Z. Dernovšek²

¹ Psihiatrična klinika, Klinični center Skopje, Vodnjanska bb, MK-1000 Skopje, Makedonija

² Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

Prispelo 2001-01-22, sprejeto 2001-03-28; ZDRAV VESTN 2001; 70: 291-4

Ključne besede: odtegnitvena reakcija; antidepresivi; nevroleptiki; antiholinergični antiparkinsoniki

Izveček – Izhodišča. Prispevek obravnava v klinični praksi pogosto prezrte odtegnitvene reakcije po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi antidepresivov, nevroleptikov in antiholinergičnih antiparkinsonikov. Čeprav nevroleptiki in antidepresivi ne povzročajo odvisnosti, lahko odtegnitvene reakcije po prekinitvi zdravljenja srečamo pri skoraj tretjini bolnikov. Odtegnitvene reakcije so večinoma zelo blage, vendar pa je pri zelo izraženih kliničnih slikah včasih težko postaviti pravo diagnozo in ustrezno ukrepati.

Zaključki. Prispevek navaja pogostost, klinične slike in nekatere hipoteze o nastanku odtegnitvene reakcije pri antidepresivih, nevroleptikih in antiholinergičnih antiparkinsonikih ter priporoča ukrepe za vsakodnevno klinično delo.

Key words: withdrawal reaction; antidepressants; neuroleptics; anticholinergic antiparkinsonics

Abstract – Background. A withdrawal reaction after reduction of dosage or discontinuation of antidepressants, neuroleptics and anticholinergic antiparkinsonics is often neglected in everyday clinical practice. Although neuroleptics and antidepressants do not cause dependence, withdrawal reaction is present in almost one third of patients, but is usually mild. In severe cases the withdrawal reaction might be misdiagnosed, which leads to inappropriate management.

Conclusions. Prevalence, clinical characteristics and some etiological hypotheses of withdrawal reaction for antidepressants, neuroleptics and anticholinergic antiparkinsonics are presented in a form to be useful in everyday clinical practice.

Uvod

Odtegnitvena reakcija (OR), ki se lahko pojavi pri zmanjšanju odmerka ali ukinitvi psihotropnega zdravila iz skupine antidepresivov, nevroleptikov in antiholinergičnih antiparkinsonikov, v vsakodnevni klinični praksi pogosto ni prepoznana (1). Navadno pomislimo na OR le tedaj, kadar govorimo o odvisnosti od kake substance, ne pa ob nevroleptikih in antidepresivih, ki sicer ne povzročajo odvisnosti. Odtegnitveno reakcijo pri antidepresivih, nevroleptikih in antiholinergičnih antiparkinsonikih lahko zaradi neprepoznavanja napačno ocenimo in zato ne ukrepamo pravilno (2). Celo v knjigah o psihofarmakoterapiji je najti malo podatkov o OR pri prej omenjenih skupinah zdravil.

Odtegnitvena reakcija po zmanjšanju ali ukinitvi zdravila je dobro definiran sindrom, pri katerem lahko napovemo začetek, trajanje in konec in ga sestavljajo telesni in duševni simptomi, ki pred tem niso bili prisotni. Ti simptomi izginejo ob ponovni uvedbi zdravila (3).

Prispevek obravnava pogostost OR, hipoteze glede nastanka in napotke za vsakodnevno klinično delo.

Posebnosti OR pri antidepresivih, nevroleptikih in antiholinergičnih antiparkinsonikih

Antidepresivi

Posamezne skupine antidepresivov povezujejo z različnimi simptomi odtegnitve, ki lahko trajajo do tri tedne, po izražnosti pa so večinoma blagi (4).

Triciklični antidepresivi ob ukinitvi povzročijo predvsem telesne motnje gastrointestinalne narave (bolečina v trebuhu, driska, slabost, bruhanje, pomanjkanje teka), podobne prehladu (bolečine v mišicah, potenje, utrujenost, oslabelost, glavobol, parestizije), motnje srčnega ritma; motnje spanja (težave pri uspanju, nočne more, žive sanje); motnje gibanja (prehodna akatizija in parkinsonizem) in celo prehodne motnje razpoloženja (manično ali hipomanično stanje, depresivno razpoloženje, tesnoba) (5). Ocenjujejo, da ima tretjina bolnikov po ukinitvi tricikličnega antidepresiva simptome odtegnitve (6). Najpogosteje se OR pojavlja po amitriptilinu (do 80%), nato sledijo klomipramin (do 33%), imipramin (21-100%) in nortriptilin (do 16%) (4). V literaturi so podatki, da po mianserinu ni OR (7).

Zaviralci ponovnega privzema serotonina so povezani z naslednjimi simptomi OR: motnjami spanja (žive sanje ali nespečnost), motnjami ravnotežja (vrtoглаvica), telesnimi motnjami (glavobol, parestezije, slabost), motnjami razpoloženja (razdražljivost ali pobitost), tremorjem in ekstrapiramidnimi motnjami (8). Čeprav so opisani tudi posamezni primeri zelo izražene OR pri tej skupini antidepresivov, pa so večinoma simptomi blagi (4). Podatki iz raziskav kažejo, da je OR po nenadni ukinitvi antidepresivov iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina prisotna pri 35–78% bolnikov (9). Najpogosteje se z OR srečamo pri fluvoksaminu (17,2 do 28%) in paroksetinu (17,2 do 50%), najredkeje pa pri fluoksetinu in sertralínu (obakrat po 1,5%), medtem ko za citalopram v literaturi ni podatkov (4, 8). Poučen je primer bolnika, ki so mu paroksetin zamenjali z dotiepinom (2). Tri dni po menjavi je navajal vrsto nenavadnih »stranskih učinkov« novega zdravila. Pojavila se je omotica, slabost, glavobol, parestezije. Te simptome je psihiater sprva pripisal novo uvedenemu dotiepinu, nato pa je posumil, da gre morda za OR po ukinitvi paroksetina. Simptomi so kljub počasnemu povečevanju odmerka dotiepina postopno izginili.

Po antidepresivih iz skupine ireverzibilnih inhibitorjev monoamino oksidaze so opisali OR, ki so bile po klinični sliki podobne intoksikaciji z amfetamini (10, 11). Opisali so agitacijo, halucinacije, dezorientacijo, hiperrefleksijo, hiperpireksijo, konvulzije in hipertenzijo ali hipotenzijo (12). Pri nas zdravila iz te skupine niso registrirana, glede moklobemida, ki je reverzibilen inhibitor monoamino oksidaze, pa v literaturi ni najti podatkov o morebitnih OR.

V literaturi najdemo tudi dva opisa OR po nefazodonu, novjšemu antidepresivu, ki deluje preko zaviranja ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (13). Simptomi v obeh opisih so podobni kot po selektivnih inhibitorjih ponovnega privzema serotonina (14, 15).

Nevroleptiki

Ukinitvev nevroleptikov (antipsihotikov) ima lahko pri nekaterih bolnikih poleg nevarnosti ponovitve ali poslabšanja osnovne bolezni (na primer shizofrenije) tudi druge neugodne, a večinoma prehodne posledice glede OR. Prav tako se z OR srečamo pri danes tako popularni in tudi strokovno utemeljeni menjavi klasičnih nevroleptikov z atipičnimi. Pri menjavi nevroleptika se srečamo s tremi problemi:

1. ukinitvijo prejšnjega nevroleptika,
2. morebitnim pridruženim antiholinergičnim antiparkinsonikom (AHAP) in
3. uvedbo novega nevroleptika.

Novo zdravilo bi lahko nepremišljeno označili kot neučinkovito ali za bolnika neprenosljivo, v resnici pa gre le za prehodno stanje OR zaradi nagle ukinitve prejšnjega nevroleptika ali antiholinergika.

Med simptomi OR po nevroleptikih najdemo najrazličnejše simptome: reaktivne ekstrapiramidne pojave (akatzizijo [zlasti v prvih nekaj dneh], parkinsonizem [v prvem tednu], diskinezijo [v enem do štirih tednih]); posamezne in prehodne simptome psihoze (prehodne halucinacije in blodnje) ter motnje spanja, zlasti nespečnost (16, 17). V literaturi so navedene različne OR tudi po atipičnih nevroleptikih. Pri odtegnitvi risperidona so opisali akatzizijo (18), distonijo (19), diskinezijo (20) in manično stanje (21). Tudi pri nenadni ukinitvi klopazina so opisali raznolike simptome OR. Poleg prej naštetih so se pojavili tudi simptomi, ki bi jih lahko pripisali holinergičnemu sistemu, zlasti slabost in potenje (22). Podobno kombinacijo simptomov OR najdemo tudi pri nizko potentnih (bazalnih) klasičnih nevroleptikih (16).

Ob nenadni ukinitvi so opisani tudi primeri nevroleptičnega malignega sindroma, tardivne diskinezije, progresivnega parkinsonizma in hematemeze (23).

Antiholinergični antiparkinsoniki

Kot OR pri AHAP se najpogosteje pojavijo naslednji simptomi: slabost, utrujenost, bruhanje in driska (24, 25). Manj pogosto se pojavijo drugi simptomi OR, ki so podrobno naštetih v poglavju o tricikličnih antidepresivih.

Antiholinergični antiparkinsoniki povzročajo evforijo in zmanjšajo tesnoba, kar je lahko razlog, da jih nekateri bolniki zlorablajo in celo postanejo od njih odvisni (26). Poseben problem predstavlja ukinitvev AHAP pri menjavi klasičnih nevroleptikov z novjšimi atipičnimi. Ob atipičnih nevroleptikih, ki večinoma povzročajo le blage ekstrapiramidne stranske učinke, rutinsko predpisovanje AHAP navadno ni potrebno (27). Vendar bolniki tudi v tem primeru pogosto sami želijo, da se jim predpiše AHAP, saj imajo zaradi dolgotrajnega jemanja, morebitne zlorabe ali že razvite odvisnosti od AHAP ob nagli ukinitvi lahko dokaj izražene simptome OR. V takem primeru se je treba o tem pogovoriti z bolnikom in AHAP ukiniti postopoma.

Biološke osnove OR pri antidepresivih, nevroleptikih in antiholinergikih

Največ hipotez razlaga OR s spremembami v holinergičnem sistemu. Vzrok OR po antidepresivih (tricikličnih in nekaterih zaviralcih ponovnega privzema serotonina), nekaterih nevroleptikih in antiholinergičnih antiparkinsonikih pojasnjujejo z antiholinergično aktivnostjo teh zdravil (28). Ta zdravila zasedejo muskarinske receptorje in ob ukinitvi pride do izraza hiperekscitabilnost teh receptorjev (29). Pravilnost domneve so potrdili opisi primerov, ko so OR uspešno obvladali s kratkotrajnim predpisovanjem AHAP (30). Prav tako so simptomi OR, ki jih pojasnjujejo s povečano vzdražnostjo muskarinskih receptorjev, podobni simptomom, ki nastanejo ob dajanju muskarinskih agonistov ali antiholinesteraznih substanc (31). Zelo izraženo OR po tricikličnih antidepresivih so uspešno obvladali z atropinom (29).

Po blokadi dopaminskih receptorjev z nevroleptiki nastane povečana občutljivost teh receptorjev (32), kar še zlasti velja za D_2 receptorje (33). Po ukinitvi nevroleptika naj bi bila ravno povečana občutljivost dopaminskega sistema povezana s psihotičnimi simptomi in nespečnostjo (34). Porušeno ravnotežje med holinergičnim in dopaminergičnim sistemom pa preobčutljivih receptorjih obeh sistemov pa naj bi pojasnila nastanek ekstrapiramidnih motenj v sklopu OR pri nevroleptikih in antidepresivih (35).

Zaviralci ponovnega privzema serotonina posledično zaradi obilja serotonina zmanjšajo število receptorjev (36) in njihovo občutljivost (37). Ko tak antidepresiv ukinito, je nenadoma serotonina premalo, in to naj bi bil razlog nastanka odtegnitvene reakcije (36). Ekstrapiramidne motnje v sklopu OR pojasnjujejo z motnjami v modulaciji dopaminskega sistema s strani serotoninskega (38).

Inhibitorji monoamino oksidaze povzročijo spremembe v noradrenergičnem in dopaminergičnem sistemu. Po prejemanju teh zdravil se zmanjša občutljivost in število α_2 adrenergičnih in dopaminskih receptorjev v živalskih modelih in pri ljudeh (39).

Po prekinitvi prejemanja antidepresivov, ki delujejo prek noradrenergičnega sistema, so opazili povečanje produktov razgradnje noradrenalina in sklepali na povečanje obrata tega nevrotransmiterja (40). Po daljšem prejemanju tricikličnih antidepresivov se zmanjša občutljivost presinaptičnih α_2 adrenergičnih receptorjev, kar privede do povečanja sproščanja noradrenalina in povečanja aktivnosti noradrenergičnih neuronov (40). Povečano sproščanje se ohrani še nekaj časa po ukinitvi zdravila in s tem se poskuša razložiti nastanek tesnoba in paničnih napadov ob OR (40). Po ukinitvi mianserina do OR ne pride, in to razlagajo z usklajenostjo posledic njego-

vega hkratnega delovanja prek serotonergičnega in noradrenergičnega sistema (41).

Nastanek motenj srčnega ritma po ukinitvi imipramina razlagajo z njegovo aktivnostjo, ki je podobna kinidinu (42).

V literaturi najdemo vrsto podatkov o mikroskopskih spremembah nigrostriatne proge in drugih delov možganov pri živalih, ki so dlje časa prejemale nevroleptike (43). Povezave med dolžino bolezni in trajanjem zdravljenja shizofrenije z nevroleptiki in mikroskopskimi spremembami v možganih pri ljudeh niso našli (44).

Poleg delovanja na različne nevrottransmitterske sisteme lahko razlike v pogostosti OR pri različnih zdravilih iste skupine razložimo tudi z razpolovnim časom zdravila in njegovih aktivnih presnovkov. Razumljivo je, da bo imelo zdravilo z daljšim razpolovnim časom (npr. fluoksetin) manj simptomov OR od zdravila s krajšim razpolovnim časom (npr. paroksetin) (45).

Priporočila za vsakodnevno klinično delo

Psihotropna zdravila ukinjamo ali manjšamo njihov odmerek postopno, npr. za 10% tedensko. Nenadna ukinitvev je opravičljiva le v izjemnih okoliščinah, ko je za to poseben razlog, npr. alergija na zdravilo, obrat faze pri bipolarni motnji razpoloženja, različna urgentna stanja.

Pozorni smo na simptome OR in jih pravilno opredelimo. Simptome OR lahko zamenjamo s poslabšanjem ali ponovitvijo osnovne duševne motnje ali zapletom terapije. Večina so simptomi OR blagi in jih zlahka prezremo.

Bolnika poučimo o možnih manjših nevšečnostih ob znižanju odmerka, ukinitvi ali zamenjavi zdravila.

Včasih zelo izraženi simptomi OR zahtevajo dodatno ukrepanje oziroma spremembo terapije: npr. upočasnimo zmanjševanje odmerka zdravila ali prehodno dodamo drugo zdravilo. Če klasični bazalni ali incizivni nevroleptik, ki ga je bolnik prejemal skupaj z AHAP, zamenjamo z atipičnim novim nevroleptikom, je priporočljivo, da bolnik še nekaj dni prejema AHAP. Na ta način lahko preprečimo OR zaradi nevroleptika in AHAP (16).

Zaključek

V kontroliranih kliničnih poskusih je v zadnjih letih vse večja pozornost namenjena tudi simptomom odtegnitvenih reakcij. V eni od takšnih raziskav s paroksetinom pri panični motnji so ugotovili OR pri 30,8% bolnikov, ki so prejemali paroksetin, in pri 13,5% bolnikov na placebo (46). Pojavljajo se zahteve, da bi pri vsakem novem zdravilu poleg stranskih učinkov proučili tudi odtegnitvene simptome (47).

Vsekakor ne smemo nevroleptikov in antidepressivov samo zaradi možnosti nastanka OR šteti med snovi, ki povzročajo odvisnost (48), saj pri navedenih zdravilih dejansko ne gre za razvoj prave odvisnosti. Ob tem velja spomniti, da definicija odvisnosti obsega mnogo več telesnih in duševnih značilnosti, ne le pojava OR po prekinitvi uživanja.

Pri anketiranju zdravnikov o poznavanju OR so raziskovalci našli na težave: zdravniki so redko pomislili na OR, navadno pa so jo pripisali zdravilom iz skupine benzodiazepinov, ki so jih bolniki prejemali poleg osnovne terapije (4).

Preprečevanje, prepoznavanje in primerno ukrepanje ob OR pri antidepressivih, nevroleptikih in AHAP je pomembno v vsakodnevnom delu in bolniku ter njegovemu terapevtu prihrani precej skrbi.

Literatura

1. Young A, Currier A. Physicians' knowledge of antidepressants withdrawal effects. A survey. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 28-30.

2. Haddad PM, Quereshi M. Misdiagnosis of discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 466-7.

3. Lader M. Benzodiazepine withdrawal states. In: Trimble MR ed. *Benzodiazepine withdrawal*. New York: John Wiley, 1983: 17-31.

4. Lejoyeux M, Ades J, Mourat I et al. Antidepressant withdrawal syndrome. *CNS Drugs* 1996; 5: 278-92.

5. Dilsaver SC. Withdrawal phenomena associated with antidepressants and antipsychotics. *Drug Saf* 1994; 10: 103-14.

6. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 305-13.

7. Otani K, Sasa H, Kaneko S et al. Lack of withdrawal symptoms after discontinuation of mianserine. *Lancet* 1991; 337: 673-4.

8. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonine reuptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 356-62.

9. Fava M, Mulroy R, Aupert J. Emergency of adverse events following discontinuation of treatment with extended release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1760-2.

10. Dilsaver SC. The pathophysiology of substance abuse in affective disorders. An integrative model? *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 1-10.

11. Dilsaver SC. Antimuscarinic agents as a substance of abuse. A review. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 14-22.

12. Walsh BT, Sturt JW, Whight L et al. Treatment of bulimia with monoamine oxidase inhibitors. *Am J Psychiatry* 1992; 139: 1629-30.

13. Taylor DP, Carter RB, Eison AS et al. Pharmacology and neurochemistry of nefazodone, a novel antidepressant drug. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: Suppl 6: 3-11.

14. Lauber C. Nefazodone withdrawal syndrome. *Can J Psychiatry* 2000; 44: 285-6.

15. Benazzi F. Nefazodone withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry* 1999; 43: 194-5.

16. Weiden P. Switching antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry Monograph* 1997; 15: 34-7.

17. Hunt JJ, Singh H, Simpson GM. Neuroleptic - induced supersensitivity psychosis: retrospective study of schizophrenic inpatients. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 258-61.

18. Rosebush PI, Kennedy K, Dalton B et al. Protracted akathisia after risperidone withdrawal. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 437-8.

19. Rowan AB, Malone RP. Tics with risperidone withdrawal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 162-3.

20. Lore C. Risperidone and withdrawal dyskinesia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 941-1.

21. Lane HY, Chang WH. Manic and psychotic symptoms following risperidone withdrawal in a schizophrenic patient. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 620-1.

22. Verghese C, DeLeon J, Nair C et al. Clozapine withdrawal effects and receptor profiles of typical and atypical neuroleptics. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 135-8.

23. Jeste DV, Gilbert PL, McAdams LA et al. Considering neuroleptic maintenance and taper on a continuum. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 209-12.

24. Luchins DJ, Freed WJ, Wyatt RJ. The role of cholinergic supersensitivity in the medical symptoms associated with withdrawal of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1982; 137: 1395-8.

25. Jellinek T, Gardos G, Cole JO. Adverse effects of antiparkinsonian drug withdrawal. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1567-71.

26. Kaminer Y, Munitz H, Wijsenbeek H. Trihexyphenidyl (Artane) abuse: euphoriant and anxiolytic. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 473-4.

27. Barnes TR, McPhillips MA. Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: Suppl 3: 49-57.

28. Petersen RC, Richelson E. Anticholinergic activity of imipramine and some analogues at muscarinic receptors of culture mouse neuroblastoma cells. *Psychopharmacology* 1992; 76: 26-8.

29. Jaffe JH, Sharpless SK. Pharmacological denervation supersensitivity in the central nervous system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1969; 46: 226-41.

30. Dilsaver SC, Feiberg M, Greden JF. Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 249-51.

31. Dilsaver SC. Pharmacologic induction of cholinergic system up-regulation and supersensitivity in affective disorder research. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 7: 56-72.

32. Dilsaver SC. Withdrawal phenomena associated with antidepressants and antipsychotic agents. *Drug Saf* 1994; 10: 103-14.

33. Wistedt B. A depot neuroleptic withdrawal study. A controlled study of the clinical effects of the withdrawal of depot fluphenazine decanoate and depot flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64: 65-84.

34. Creese I, Sibley DR. Receptor adaptation to centrally acting drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 287: 451-4.

35. Sathananchan GL, Gershon S. Imipramine withdrawal: akathisia-like syndrome. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 1286-7.

36. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM et al. Possible biological mechanisms of serotonine reuptake inhibitor discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: Suppl 7: 23-7.

37. Mallia G, White K, Gunderson S. Is there a serotonergic withdrawal syndrome? *Biol Psychiatry* 1993; 33: 851-2.

38. Stoukides JA, Stoukides CA. Extrapyramidal symptoms upon discontinuation of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1263-3.

39. Cohen RM, Campbell IC, Dauphin M et al. Changes in alfa and beta receptor density in rat brain as a result of the treatment with monoaminooxidase inhibitor antidepressants. *Neuropharmacology* 1992; 27: 293-8.
 40. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and mechanism of action of antidepressant treatment: implication of the etiology and theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1160-80.
 41. Otani K, Tanaka O, Kaneko S et al. Mechanisms of the development of trazodone withdrawal syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 131-3.
 42. Boisvert D, Chouinard G. Rebound cardiac arrhythmia after withdrawal from imipramine: a case report. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 985-6.
 43. Jeste DV, Lacro JP, Gilbert PL, Kline J, Kline N. Treatment of late life schizophrenia with neuroleptics. *Schizophr Bull* 1993; 19: 817-30.
 44. Heaton R, Pausen J, McAdams LE et al. Neuropsychological deficits in schizophrenia: relationships to age, chronicity and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 469-76.
 45. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 77-87.
 46. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 374-97.
 47. Young A, Haddad P. Discontinuation symptoms and psychotropic drugs. *Lancet* 2000; 355: 1184-4.
 48. Haddad P, Anderson I. Antidepressants are not addictive: clinicians have depended on them for years. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 291-2.
-