

VYSAZENÍ MEDIKACE U ÚZKOSTNÝCH A AFEKTIVNÍCH PORUCH

MUDr. Jiřina Kosová

Psychiatrické centrum Praha, Centrum neuropsychiatrických studií, 3. LF UK v Praze

Léčba depresivních a vážných úzkostných poruch je dlouhodobá, riziko relapsů a rekurencí vysoké. Podle světových doporučení bychom měli dodržovat tři základní fáze léčení: akutní, jejímž cílem je dosažení remise, pokračovací, která slouží hlavně k prevenci relapsu, a udržovací – u komplikovaných onemocnění a k prevenci rekurence. V běžné praxi ale vysoké procento pacientů ukončuje terapii předčasně, což vede ke zvýšení rizik. Vysazení či přerušení léčby jsou frekventovaná ve všech skupinách antidepresiv (AD). Rozdíly mezi jednotlivými léky nejsou velké, pouze přerušení léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků je o něco výraznější ve skupině tricyklik (TCA). V posledních letech se objevuje více informací o syndromu z vysazení antidepresiv, který může komplikovat spolupráci s klientem, případně způsobovat diagnostické problémy.

Klíčová slova: depresivní a úzkostné poruchy, předčasné vysazení, relaps, rekurence, syndrom z vysazení antidepresiv.

TREATMENT DISCONTINUATION IN ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS

The treatment of depressive and serious anxiety disorders is long-term and the risk of relapses and recurrences is high. According international guidelines we should uphold these three main phases of treatment: the acute one, whose goal is to reach remission, the continuation one, which serves mainly to prevent a relapse, and the maintenance one – in case of complicated diseases, and to prevent recurrences. In common practice, however, a high percentage of patients stops taking their medication premature, which leads to increased risk. The discontinuation or interruption of treatment is frequent in all classes of antidepressants. The differentiation between individual medication are not great, only the discontinuation of treatment due to occurrence of adverse events is more frequent in the TCA group. In recent years has been learned more information about withdrawal syndrome from antidepressants, which can complicate co-operation with the client, or possibly cause diagnostic problems.

Key words: depressive and anxiety disorders, premature discontinuation, relapse, recurrence, withdrawal syndrome from antidepressants.

Úvodem

Deprese a úzkostné poruchy jsou dobře léčitelná onemocnění, která ale často vyžadují léčbu dlouhodobou. Terapeutických strategií je mnoho, včetně řady antidepresiv, u kterých byla v klinických studiích dobře prokázána jejich efektivita v akutních fázích onemocnění a o něco méně dokonale i v prevenci relapsu a rekurence. Existuje řada doporučení věhlasných světových psychiatrických organizací, která poskytují přesné návody a terapeutické postupy. Ale přes veškeré snahy a přes rozvoj nových a lépe tolerovaných látek počet vážných úzkostných poruch, depresí a suicidií v celé populaci narůstá a současně se snižuje věková hranice, ve které dochází k rozvoji první epizody. Protože rizika vysazení i vysazování anxiolytik (hlavně benzodiazepinů) jsou již chronicky známá, budeme se v dalším textu věnovat hlavně oblastem, kterou jsme až dosud považovali za bezpečnější a jasnější. Zaměříme svou pozornost u úzkostných poruch a depresí na přerušení podávání antidepresiv (AD).

Opodstatnění dlouhodobé léčby

U depresí se dostávají relapsy a rekurence až v 80 % případů, po jedné epizodě se pravděpodobnost další odhaduje na 50 %, po dvou už na 80–90 %.

Cílem léčby musí být plná remise (vymizení symptomů na minimálně 4–6 m) a účinná prevence rekurence. Přítomnost reziduálních symptomů zvyšuje riziko nástupu další epizody (13, 15).

Úzkostné poruchy podobně jako depresivní, mají také tendenci k chronicitě, zvláště za předpokladu, že jejich léčba není dostatečná. O tom svědčí i vysoké počty relapsů po ukončení akutní fáze léčby – například u panické poruchy je to 25–70 % (22), u generalizované úzkostné poruchy (GAD) 63 % (25), počty relapsů po vysazení medikace po odeznění akutní fáze u obsedantně – kompulzivní poruchy šplhají až k 90 % (23). Třetí týden po přerušení osmiměsíční udržovací léčby pacientů s panickou poruchou již asi 1/4 pacientů hlásila návrat panických atak. V další – roční follow-up studii mělo rekurenci panik 30 % pacientů a 49 % potřebovalo medikaci (26).

Jednotlivé fáze léčby a obecně přijímaná doporučení

Léčba afektivních poruch sestává ze dvou až tří základních fází: první – akutní fáze, během které bychom měli dosáhnout remise; druhé – pokračovací fáze, ve které je remise udržena (prevence relapsu) a třetí udržovací fáze, která má sloužit k prevenci rekurence (15).

Cílem akutní fáze je dosažení remise; v případě první nekomplikované epizody reaguje na AD 50–75 % pacientů. Selhání odpovědi v akutní fázi je možné zhodnotit až teprve po minimálně 4–8 týdnech adekvátní léčby. Iničiální léčba AD se mívá účinkem u 20–30 % pacientů (chybná diagnóza, komorbidita, koexistující somatické potíže či léčba, trvající psychosociální stresory a špatný přístup pacienta k léčbě) (4, 7, 15, 17, 20).

Pokračovací fáze obvykle trvá 16–20 týdnů po dosažení plné remise, jejím cílem je prevence relapsu ve vulnerabilní periodě, která bezprostředně následuje po ústupu příznaků. Pokud jsou AD přerušena po ústupu symptomů, průměrně 25 % pacientů relabuje do dvou měsíců. U první a nekomplikované epizody by měla být pokračovací fáze vedena plnou terapeutickou dávkou (kterou byla dosažena remise). Kombinace farmak s kognitivně – behaviorální terapií také účinně snižuje množství relapsů. Pokud se u mírných či jinak nekomplikovaných forem onemocnění rozhodneme (po ukončení pokračovací fáze) medikamenty postupně snižovat a vysadit, musí být pacient pečlivě monitorován, abychom stabilitu remise ověřili (8, 12, 21).

Udržovací fáze (dva roky a více; popřípadě neomezeně dlouho) je indikována hlavně

u těžších, komplikovaných průběhů, u komorbidit a při riziku rekurence. Navíc, pacienti, kteří nedosáhli plné remise (se zbytkovými – reziduálními příznaky), mají signifikantně vyšší riziko pro relaps (29). Faktory, které jsou asociovány s vyšším rizikem rekurence jsou následující:

- 3 a více depresivních epizod
- větší závažnost epizod (suicidalita, psychotické příznaky, funkční postižení)
- první epizoda před 25. rokem věku
- přes 16 týdnů deprese nepřetržitě
- NÚ v pokračovací fázi léčby
- návrat potíží v průběhu dvou měsíců po vysazení AD
- komorbidní porucha
- reziduální symptomy mezi epizodami
- ženské pohlaví (ženy mají 2x více rekurencí než muži).

Udržovací KBT (2 roky) byla stejně efektivní jako udržovací léčba farmakologická (9).

Klinická praxe – vysazování antidepressiv

Z našich zkušeností a z naturalistických studií víme, že mezi obecně přijímanými doporučeními a klinickou praxí bývá často velká propast, pravděpodobně hlavně daná rozdíly v populacích studijních a běžných pacientů, kteří přicházejí do našich ambulancí. Současně uznávaná pravidla pro léčbu depresí stanovují délku podávání AD na 4–9 měsíců po ústupu symptomů – k prevenci relapsu. Přes tato doporučení jsou počty vysazení v průběhu prvních tří měsíců podávání kolem 68% – v závislosti na typu AD a studované populaci. Mnoho pacientů přeruší svoji léčbu velmi brzy. Například více než 25% depresivních v primární péči přerušilo jejich AD léčbu během 1. měsíce podávání a po 3 měsících se jejich počet zvýšil na 50% (4, 14, 16, 19).

U úzkostných poruch tak přesná pravidla nemáme, ale obecně je přijímáno, že by se mělo léčit průměrně další půl rok po ústupu symptomů. A jaká je skutečnost?

Jedna retrospektivní studie deprese v primární péči (N = 187) pátrala po počtech pacientů, kteří dokončili 180 dní terapie na fluoxetinu, paroxetinu či sertralinu a zjistila, že pouze 30,5% klientů užívalo AD alespoň půl roku (32). V dalším sledování (N = 1242) popsali jiní výzkumníci podobné výsledky - jen 35,8% klientů užívalo svou medikaci stabilně

po dobu půl roku; většina (55,7%) ji vysadila dříve (6). V jedné americké studii (N = 4052) dospěli autoři k ještě varovnějším číslům: 70% pacientů přerušilo svou terapii do půl roku od jejího zahájení a došlo u nich ke zvýšení rizika pro relaps či rekurenci o 77% (18). Ke stejným číslům se retrospektivním pátráním dopracovali i ve Velké Británii: z celkového počtu 7493 vysadilo AD do půl roku 73% pacientů a také u nich došlo k signifikantnímu zvýšení rizika pro relaps či rekurenci (5).

Velmi důkladná review 27 kontrolovaných studií dlouhodobé léčby deprese na celkovém počtu 3037 pacientů (34) přinesla také zajímavé výsledky. Autoři zjistili, že pacienti, kteří přerušili užívání AD do 6 měsíců od zahájení léčby, měli signifikantně více relapsů za měsíc a za rok; i kratší čas do dosažení 50% relapsu (tabulka 1).

Důvody přerušení léčby či vysazení AD

Důvody, které vedou k přerušení léčby můžeme rozdělit do tří kategorií:

1. hlavní podíl má lékař
2. hlavní podíl má pacient
3. hlavní podíl nese medikace (tabulka 2).

Do první jmenované kategorie bychom hlavně zařadili chybnou či nedostatečnou edukaci pacienta. Lékař by neměl opomenout informovat například o době do nástupu účinku léku, vedlejších účincích, nutnosti léčby dlouhodobé apod. Frekventovaným jevem je i poddávkování léku, které také vede k častějšímu předčasnému přerušení léčby.

Ve druhé skupině hraje významnou roli názor klienta na léčbu (strach ze stigmatizace, poškození), nedostatečné rodinné zázemí a v neposlední řadě i nemoc sama, která již ve svých základních klinických charakteristikách může obsahovat ztrátu vůle a motivace, takže pacient nenachází důvod, proč by se měl léčit. V klinických studiích (14) se rozhodne léčbu ukončit 29% pacientů (v porovnání se 7%, kdy o ukončení rozhodne ošetřující lékař). Nejčastěji je k tomu vede zmírnění příznaků

nebo naopak pocit, že lék nefunguje. 12% pacientů, kteří sami přestali brát AD během prvních tří měsíců léčby a 13% během prvního půl roku, uvedlo jako hlavní důvod neúčinnost preparátu (3).

Třetí kategorie spadá na vrub samotné medikaci. V první řadě se jedná o výskyt nežádoucích účinků; 43% pacientů v průběhu prvních tří měsíců od zahájení a 27% za další tři měsíce vysadil AD kvůli vedlejším účinkům (3). Dobrý terapeutický vztah a rodinné zázemí významně snižují riziko vysazení medikace pro NÚ. Zhoršení spolupráce také pozorujeme v případech, kdy má lék složité dávkování nebo je nutná příliš dlouhá titrace.

Rozdíly mezi antidepressivy v počtech přerušení léčby během akutní fáze

Počty vysazení či přerušení léčby jsou vysoké ve všech skupinách dostupných antidepressiv. Obecně se předpokládá, že SSRI mají lepší kompliance než TCA a heterocyklicka, méně nežádoucích účinků a tedy nižší počet předčasných ukončení léčby (vysazení medikace před dobou doporučenou). Z výsledků různých srovnání ale nejsou rozdíly tak patrné.

V roce 1993 uveřejnil Song a spolupracovníci (30) překvapivou metaanalýzu, ve které neshledal rozdíl mezi SSRI a TCA a heterocyklicky v počtech přerušení léčby.

Následně Montgomery (19) vyloučil z této metaanalýzy studie s heterocyklicky a prokázal nižší počty přerušení léčby u SSRI v porovnání s TCA z důvodů nežádoucích účinků, ale nikoliv z důvodů neúčinnosti.

V roce 1995 Anderson a Tomenson (1) publikovali metaanalýzu velké skupiny studií, která prokázala jen nenápadnou výhodu SSRI v porovnání s TCA v celkovém počtu přerušení (z jakýchkoliv důvodů).

Hotopf a spol. (11) rozdělil srovnávaná AD na tři skupiny – „stará TCA“ (imipramin a amitriptylin), novější TCA (dothiepin, nortriptylin, desipramin, klomipramin a doxepin) a heterocyklicka (bupropion, mianserin, trazodon,

Tabulka 1. Výskyt relapsů po předčasném ukončení antidepressivní terapie (volně podle 34)

	počet relapsů / m	počet relapsů / rok	doba do 50% relapsu
přerušení AD	6,24%	44,8%	14,2 měsíce
trvalé užívání AD	1,85%	19,4%	48 měsíců

Tabulka 2: Důvody předčasného vysazení AD

podíl lékaře	podíl pacienta	podíl medikace
špatná komunikace s pacientem léčba neplní účel nedostatečná dávka nedostatečná délka léčby	nedostatek motivace, nechuť užívat léky stigmatizace pocit zlepšení nedostatečná sociální podpora cena léku	NÚ zpožděný nástup účinku komplikované dávkování či titrace nedostatečný účinek na komorbidní příznaky

Tabulka 3. Nejčastější příznaky syndromu z vysazení SSRI a TCA

Skupina příznaků	Nejčastější příznaky	SSRI	TCA (bez klomipr.)
dysequilibrium	bol.hlavy/závratě ze světla, vertigo, ataxie	+	
senzorické	parestézie, znecitlivění	+	
poruchy spánku	insomnie, noční můry, sny	+	+
GIT	nauzea, zvracení, průjem	+	+
afektivní	iritabilita, úzkost/agitovanost, pokles nálady	+	+

maprotilin, amineptin a nomifensin) a porovnal je s SSRI. Nalezl mírně nižší počty přerušení léčby u SSRI oproti starým TCA, ale žádný rozdíl mezi SSRI, novějšími TCA a heterocykly.

Následně byly publikovány ještě další kontrolované studie, které shrnula asi poslední metaanalýza (2). Autoři porovnali počty předčasného přerušení léčby (vysazení z důvodů neúčinnosti a z důvodů nežádoucích účinků) a tolerabilitu SSRI s dalšími skupinami AD. V této metaanalýze, bohužel, nebyly zařazeny studie s moclobemidem, venlafaxinem, nefazodonem, mirtazapinem a milnacipranem. Celkově bylo zjištěno menší riziko vysazení z jakéhokoliv důvodu u SSRI (v porovnání s TCA/heterocykly); nižší riziko přerušení léčby z důvodů neúčinnosti bylo u skupiny TCA/heterocykly; a z důvodu výskytu NÚ zase u SSRI. V jednotlivých skupinách byl prokázán signifikantní rozdíl pouze v celkových počtech přerušení mezi SSRI a starými TCA, pokud byla SSRI srovnávána se samotnými heterocykly a podobnými AD – rozdíly nebyly statisticky významné. Hlavním nálezem byly překvapivě malé rozdíly v počtech přerušení léčby mezi SSRI a TCA/heterocykly, v průměru 27 z každých 100 pacientů na SSRI přeruší léčbu předčasně v porovnání s 30 na 100 na TCA/heterocyklích. Špatný profil tolerability starých AD se projevuje hlavně rozdíly ve vysazeních z důvodů NÚ, nikoliv pro inefektivitu.

Při srovnávání počtu vysazení TCA a s novějšími AD (venlafaxin, mirtazapin a nefazodon), vycházejí druhá jmenovaná mírně lépe – novější AD mají méně vysazení, než TCA, ale podobně jako heterocykly a SSRI (31).

Syndrom z vysazení AD

Antidepresiva mají různý potenciál ke vzniku syndromu z jejich vysazení. Tyto příznaky vznikají v několika dnech po přerušení či snížení dávky léku a většinou jsou mírné a krátkodobé. U některých pacientů ale způsobují výraznou nepohodu, nebo jsou mylně přisuzovány jiným příčinám a vedou ke snížení spolupráce. Nejčastěji mohou být zaměněny za rekurenci (pokud se příznaky objeví po ukončení léčby v remisi), pokles efektu farmaka (pokud pacient opomene poskytnout informaci o svém přerušení užívání), nebo za nežádoucí účinek antidepresiva nově nasaze-

ného při výměnách medikace. Syndrom z vysazení byl již pozorován ve všech skupinách AD. Jednotlivé symptomy se mohou mírně odlišovat (tabulka 3) – podle použitého AD (a podle autorů různých prací):

Podle zde uvedené tabulky by se mohlo zdát, že TCA jsou z pohledu syndromu z vysazení výhodnější, což není pravda. V souhrnném článku dr. Vavrušové, který byl na toto téma publikován v roce 1999 (33), se dočteme, že příznaky z vysazení AD jsou pozorovány již od 50. let a po TCA jsou zde ve vysokých procentech jmenovány následující obtíže: bolesti břicha, třes, hyperhidrosis, průjem, únava, bolest hlavy, nevolnost, myalgie, nauzea, vomitus, slabost, úzkost, agitovanost, poruchy spánku, parkinsonismus, akatázie, paradoxní mánie. Po náhlém vysazení IMAO byly zase popsány těžké kognitivní poruchy až deliria (33).

V diagnostice a hlavně odlišení od relapsu poruchy slouží základní klinické charakteristiky syndromu z vysazení AD (10):

- Předchází vysazení léku (méně často redukce dávky).
- Rychlý rozvoj (během několika málo dní).
- Adekvátní trvání předchozí léčby (sy z vysazení se objevuje jen u pacientů, kteří byli léčeni déle než pět týdnů).
- Krátké trvání (dny).
- Okamžitý ústup po znovu-nasazení léku (24 hodin).

Antidepresivem s nejnižším potenciálem ke vzniku syndromu z vysazení je fluoxetin, pravděpodobně z důvodu dlouhého biologického poločasu rodičovské sloučeniny (2–4 dny) a aktivního metabolitu nor-fluoxetinu (7–15 dní). Když byly v Anglii v 90. letech analyzovány výsledky spontánních hlášení

nežádoucích účinků léků (graf 1), byl na 1000 preskripcí zjištěn 100× nižší počet příznaků po přerušení fluoxetinu než po paroxetinu (24), podobně ve specifické studii s cíleným přerušením léčby vedlo vysazení fluoxetinu k méně nežádoucím účinkům než vysazení sertralinu a paroxetinu (27).

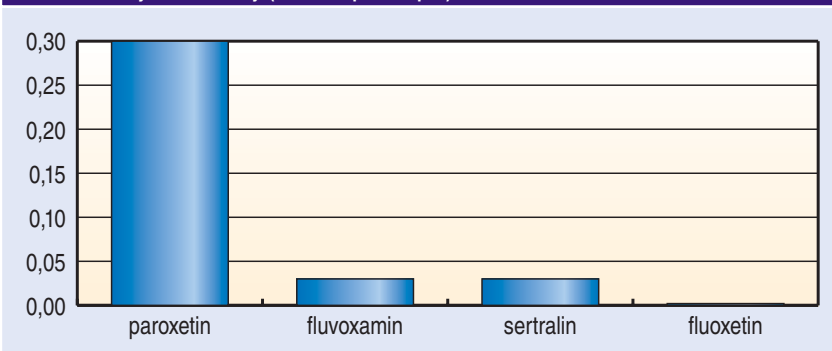
Syndromu předcházíme postupným snižováním dávky antidepresiva před vlastním vysazením, popř. můžeme zkusit dočasnou výměnu za fluoxetin. AD, která byla podávána déle než 8 týdnů, snižujeme minimálně měsíc, některé autority doporučují ještě pomaleji – po udržovací léčbě každých 4–6 týdnů asi o 1/4 dávky. Pečlivé snižování (tapering) je indikováno hlavně po dlouhodobé léčbě, u citlivých pacientů, kteří již dříve měli problém s vysazením léků, při podávání IMAO, paroxetinu a venlafaxinu (10).

Závěrem

Předčasné přerušení léčby u depresí, ale i úzkostných poruch je vždy velkým rizikem pro další průběh a prognózu. Ještě stále toho víme jen velmi málo o dějích, které nastanou po náhlé změně neurochemických, molekulárních dějů v souvislosti s odejmutím antidepresiv v nejistém a zranitelném terénu. Zajištění adekvátní dávky léku po dostatečně dlouhou dobu, přesně podle individuálních potřeb a charakteristik klienta, navázání kvalitního terapeutického vztahu s dobrou možností diskuze a edukace o léčbě a jejích souvislostech, musí nutně vést k optimalizaci současného stavu v léčbě těchto poruch, ke snížení tak vysokého počtu relapsů a rekurencí a zlepšení kvality života léčených i lékařů.

Práce je podporována grantem IGA MZ ČR, identifikační kód: NF7582-3/2003

Graf 1. NÚ z vysazení léčby (na 1000 preskripcí) SSRI



Soutěž časopisu Psychiatrie pro praxi

o nejlepší kazuistiku publikovanou v roce 2004

ZYprexa
Olanzapine
POMÁHÁ ŽIVOT ŽÍT

Cena 30 000 Kč

více na str. 83

Literatura

1. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: A meta-analysis. *British Medical Journal*. 1995; 310 (6992): 1433–1438.
2. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, et al. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus tricyclic antidepressants (TCAs) (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
3. Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY, et al. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002; 36 (4): 578–584. – A
4. Bull SA, Henry HuX, Hunkeler EM, et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: Influence of patient-physician communication. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 288 (11): 1403–1409. – B
5. Claxton AJ, Li Z, McKendrick J. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment in the UK: Risk of relapse or recurrence of depression. *British Journal of Psychiatry*. 2000; 177 (AUG.): 163–168.
6. Croghan TW, Lair TJ, Engelhart L, et al. Effect of antidepressant therapy on health care utilization and costs in primary care. *Psychiatric Services*. 1997; 48 (11): 1420–1426.
7. Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants. *Journal of Affective Disorders* 1997; 43 (1): 27–39.
8. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al: Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361: 653–661.
9. Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clin Psychol Review*. 1995; 15 (8): 819–844.
10. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes: Clinical relevance, prevention and management. *Drug Safety*. 2001; 24 (3): 183–197
11. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: A meta-analysis and investigation of heterogeneity. *British Journal of Psychiatry*. 1997; 170 (FEB.): 120–127.
12. Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biological Psychiatry*. 1998; 44 (5): 348–360.
13. Kennedy S, McIntyre R, Fallu A, et al. Pharmacotherapy to sustain the fully remitted state. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2002; 27 (4): 269–280.
14. Kobak KA, Taylor LVH, Katzelnick DJ, et al. Antidepressant medication management and health plan employer data information set (HEDIS) criteria: Reasons for nonadherence. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002; 63 (8): 727–732.
15. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991; 52 (5, suppl.): 28–34.
16. Kupfer DJ, Keller MB. Management of recurrent depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1993; 54 (2, suppl.): 29–35.
17. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25 (8): 2289–2304.
18. Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, et al. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Archives of General Psychiatry*. 1998; 55 (12): 1128–1132.
19. Montgomery SA, Henry J, McDonald G, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: Meta-analysis of discontinuation rates. *International Clinical Psychopharmacology*. 1994; 9 (1): 47–53.
20. Moride Y, Du-Fort GG, Monette J, et al. Suboptimal duration of antidepressant treatments in the older ambulatory population of Quebec: Association with selected physician characteristics. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002; 50 (8): 1365–1371.
21. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156 (7): 1000–1006.
22. Noyes R, Garvey MJ, Cook BL. Follow-up study of patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks treated with tricyclic antidepressants. *Journal of Affective Disorders* 1989; 16: 249–256.
23. Pato PT, Zohar-Kadouch RC, Zohar J et al. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1521–1525.
24. Price JS, Waller PC, Wood SM, et al. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1996; 42 (6): 757–763.
25. Rickels K, Case WG, Downing RW et al. One-year follow-up of anxious patients treated with diazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 32–36.
26. Rickels K, Schweizer E, Weiss S, et al. Maintenance drug treatment for panic disorder. II. Short and long-term outcome after drug taper. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 61–68.
27. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. *Biological Psychiatry*. 1998; 44 (2): 77–87.
28. Schweizer E, Rickels K, Weiss S, et al. Maintenance drug treatment for panic disorder. I. Results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 51–60.
29. Simon GE. Long-term prognosis of depression in primary care. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000; 78 (4): 439–445.
30. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: Meta-analysis of efficacy and acceptability. *British Medical Journal*. 1993; 306 (6879): 683–687.
31. Srisurapanont M. Response and discontinuation rates of newer antidepressants: A meta-analysis of randomized controlled trials in treating depression. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 1998; 81 (6): 387–392.
32. Streja DA, Hui RL, Streja E, et al. Selective contracting and patient outcomes: A case study of formulary restrictions for selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *American Journal of Manager Care*. 1999; 5 (9): 1133–1142.
33. Vavrušová L. „Discontinuation syndrome“ – alebo syndróm z vysadenia antidepressív. *ČS Psychiatrie*. 1999; 95 (7): 483–488.
34. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harvard Review of Psychiatry*. 1998; 5 (6): 293–306.