

Aktuální trendy v terapeutickém přístupu u úzkostných poruch

MUDr. Eliška Nosková¹, MUDr. Pavla Stopková, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Antonín Šebela^{1,3}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²3. lékařská fakulta UK, Praha

³1. lékařská fakulta UK, Praha

Úzkostná onemocnění je skupina chorob, u kterých se objevuje výrazný pocit úzkosti, který je většinou doprovázený tělesnými příznaky. Tato úzkost bývá vyvolávána dobře definovanými situacemi či přichází nečekaně bez jasného vyvolávajícího spouštěče. V přehledovém článku se zaměřujeme na současné trendy a doporučené postupy ve farmakoterapeutickém přístupu, psycho-terapeutických možnostech či na případné doplňkové možnosti terapie, u kterých byl prokázán léčebný efekt. Specificky se v článku věnujeme v klinické praxi čtým onemocněním, jako je sociální fobie, agorafobie, panická porucha, generalizovaná úzkostná porucha a specifické fobie. Okrajově se věnujeme i dalším onemocněním, jako je obsedantně-kompulzivní porucha a se stresem spojená onemocnění, u kterých v současné době dochází ke změně pohledu na léčbu a jsou již v DSM-5 klasifikaci řazeny v samostatných přídatných kapitolách. V závěru přinášíme přehled současných trendů a probíhajících klinických výzkumů, které přinášejí možný výhled do budoucna.

Klíčová slova: úzkost, neuropsychofarmakologie, psychoterapie, cvičení.

Current trends in treatment of anxiety disorders

Anxiety disorders are a group of mental disorders, characterised by significant feelings of anxiety, usually accompanied by physical symptoms. Anxiety is induced either by specific and well-defined situations, or occurs without any apparent stimulus. In our paper, we review current trends and treatment guidelines of pharmacotherapy, psychotherapy, and additional evidence-based therapeutic interventions. Primarily, we focus on the most common disorders, such as social anxiety disorder, agoraphobia, panic disorder, generalized anxiety disorder and specific phobias. Moreover, we also discuss briefly other disorders, e.g. obsessive-compulsive disorder and stress-related disorders, which are in the DSM-5 classified as adjoining chapters. In conclusion, we overview recent trends and current clinical research, that offer future therapeutic possibilities.

Key words: anxiety, neuropsychopharmacology, psychotherapy, exercise.

Úvod

Úzkostné poruchy patří celkově mezi nejčastější psychiatrická onemocnění s velmi vysokým socioekonomickým dopadem. V roce 2015 (hospitalizace ukončené v roce 2015) bylo v České republice s diagnózou F40–48 hospitalizováno celkem 8 058 pacientů, což odpovídá 15,4% všech příjmů k léčbě v psychiatrických lůžkových zařízeních (Národní registr hospitalizovaných; Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR). Ve stejném

roce bylo léčeno v ambulantních psychiatrických zařízeních celkem 39,3% pacientů s diagnózou F40–48 a F50–59 (www.uzis.cz). Dostávají se tedy jasně na první místo mezi psychiatrickými onemocněními v četnosti výskytu. I přes to jsou však často pod-diagnostikovány z důvodu klinického obrazu, který je leckdy prezentovaný pouze nevysvětlitelnými tělesnými příznaky, které nemají somatický klinický korelát a pacienti často zůstávají pouze v péči praktických lékařů.

Hlavními rizikovými faktory pro rozvoj úzkostné poruchy jsou rodinná anamnéza úzkostné poruchy či deprese a ženské pohlaví, které téměř 2x zvyšuje pravděpodobnost onemocnění (1). Všeobecně přijímanou první volbou terapie je psychoterapeutická intervence, převážně kognitivně behaviorální terapie (KBT), a farmakologická intervence. Specificky jde především o medikamenty ze skupin SSRI a SNRI. I přes růst incidence nedošlo v poslední době k výrazným

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eliška Nosková, eliska.noskova@nudz.cz

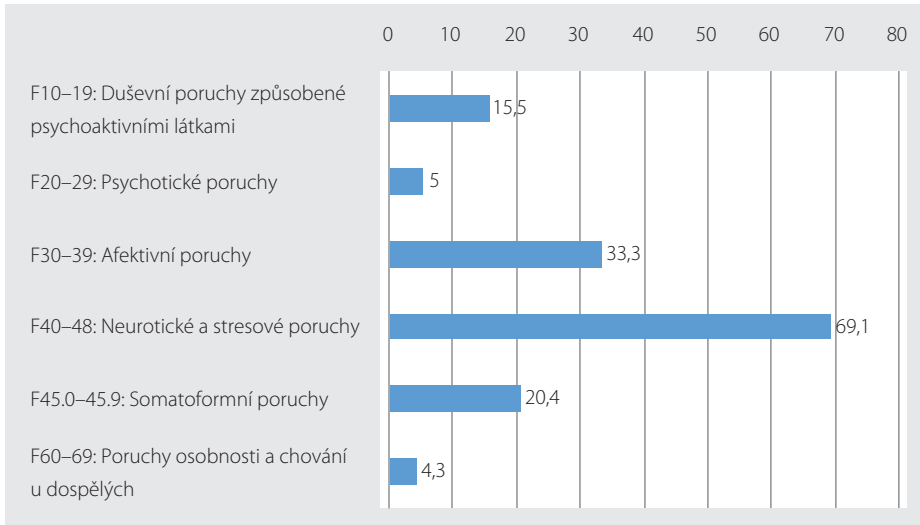
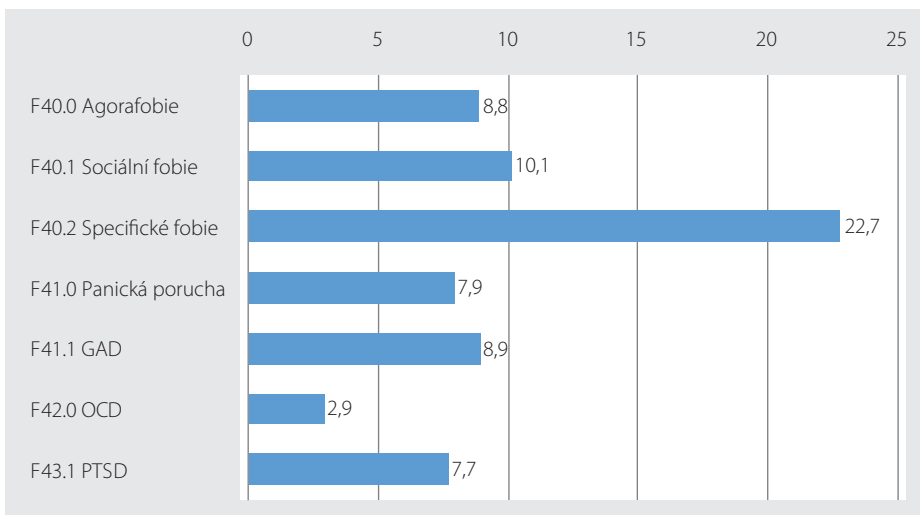
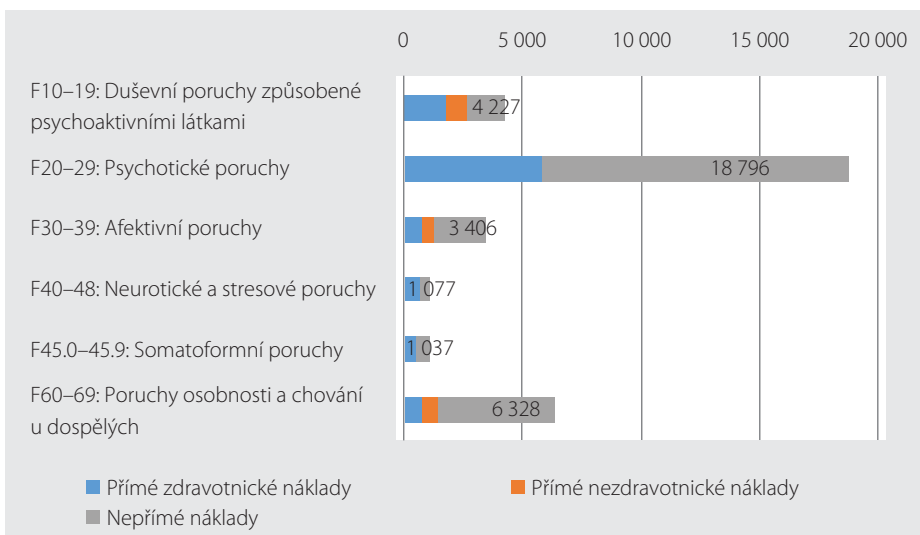
NUDZ: Národní ústav duševního zdraví

Topolová 748, 250 67 Klecany

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2017; 18(3): 106–113

Článek přijat redakcí: 8. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 17. 9. 2017

Graf 1. Odhadovaný počet pacientů léčených s danými psychiatrickými diagnózami v Evropě v r. 2010; čísla uváděná v milionech**Graf 2.** Odhadovaný počet pacientů léčených s danými diagnózami ze skupiny úzkostných poruch v r. 2010; čísla uváděná v milionech**Graf 3.** Odhadovaná socioekonomická zátěž společnosti za jednoho pacienta s danou psychiatrickou diagnózou v Evropě v r. 2010; čísla uváděná v €

změnam v pohledu na léčbu i přes to, že například téměř u poloviny pacientů trpících generalizovanou úzkostnou poruchou (GAD) nedochází k adekvátní reakci na terapeutickou intervenci doporučenou dle současných postupů v její léčbě (2). Dle klasifikace DSM 5 došlo k revizi této skupiny onemocnění a v současné době do skupiny „úzkostných poruch“ řadíme tato onemocnění: panická porucha (PP), agorafobie (AF), generalizovaná úzkostná porucha (GAD), selektivní mutismus, specifické fobie (SpF), látkami způsobené úzkostné poruchy a skupina onemocnění způsobených medikací a jinými nezařazenými onemocněními. Obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) a posttraumatická stresová porucha (PTSD) jsou nyní zařazeny jakožto samostatné přídatné kapitoly.

Epidemiologie ve světě

Dle World Mental Health Survey Initiative (3) celoživotní prevalence onemocnění ze skupiny úzkostných poruch kolísá v různých oblastech světa od 4,8% v Číně až do 31,0% v USA. Odhadovaná globální prevalence úzkostných poruch byla stanovena na 7,3% (4,8–10,9%) (4). V grafu 1 (5) můžeme vidět, že úzkostné poruchy svojí incidencí patří mezi psychiatrickými onemocněními suverénně k nejčetnějším. Avšak oproti jiným onemocněním jsou celkové výdaje na jednoho pacienta poměrně malé (graf 3). Přesto se úzkostné poruchy dostávají na 3. místo v socioekonomickém zatížení společnosti v porovnání s ostatními onemocněními (graf 5). Nejčetnějším onemocněním ze skupiny neurotických poruch jsou SpF, které jsou následovány SF, GAD, AF a PP (graf 2). SpF, SF, PP a GAD jsou dle výsledků považovány v současnosti za onemocnění, jejichž léčba je nejvíce ekonomicky náročná (graf 6 a graf 4).

Doporučené terapeutické možnosti pro úzkostná onemocnění

Přehled doporučené farmakoterapie

V léčbě neurotických poruch rozlišujeme léčbu krátkodobou a dlouhodobou. U krátkodobé léčby je cílem dosažení odpovědi na léčbu a její remise. U dlouhodobé léčby si klademe za cíl zabránění relapsům onemocnění.

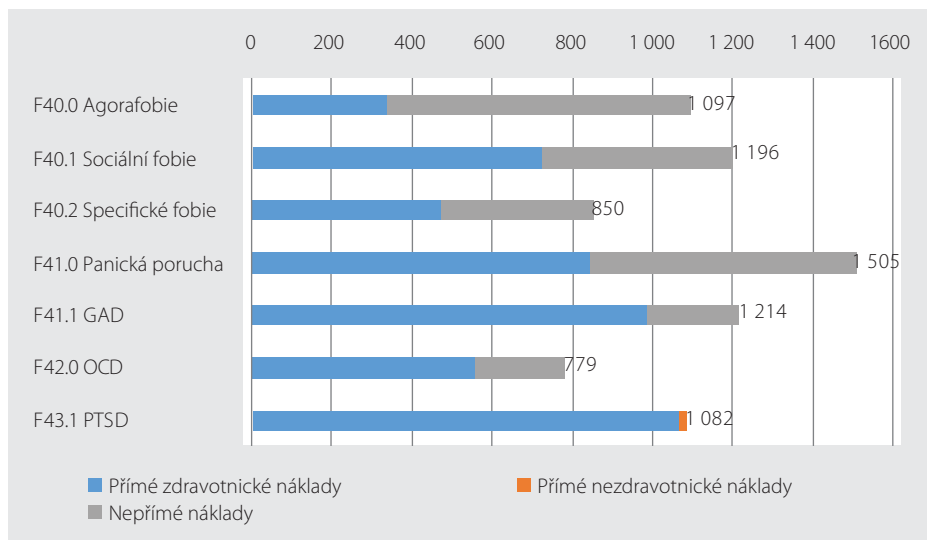
Mezi léčbu 1. volby všech onemocnění z úzkostného spektra patří antidepresiva (AD).

Výjimku tvoří skupina SpF, jejíž léčba je popsána samostatně dále v textu. **Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)** patří mezi léky první volby užívané ke krátkodobé i dlouhodobé léčbě. Řadíme mezi ně fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, sertralín, citalopram a escitalopram. Přípravky fluoxetin a paroxetin jsou inhibitory CYP2D6 a mohou interagovat s běžně užívanými léčivy, jako jsou například antihypertenziva (6). U těchto přípravků je tedy vždy důležité před nasazením zkontrolovat možné interakce.

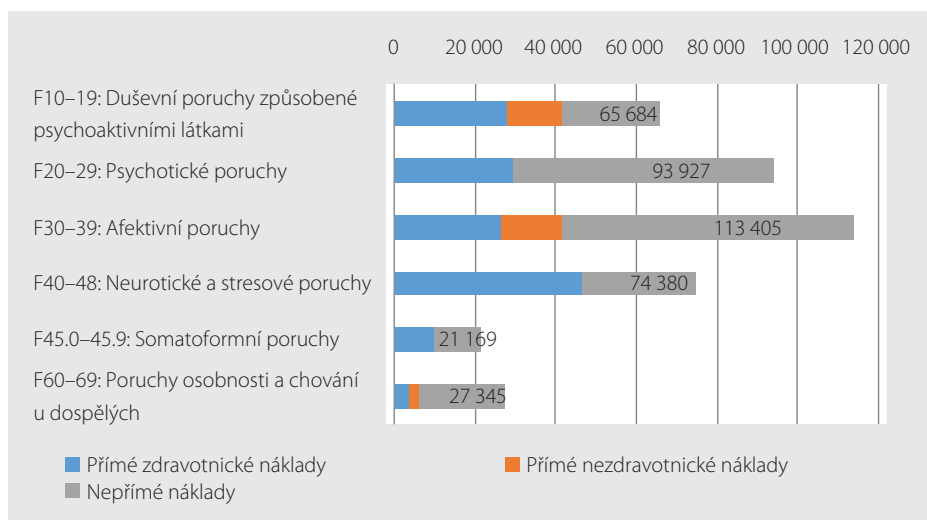
U duálně působících **inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)** duloxetinu a venlafaxinu byl potvrzen efekt u krátkodobé i dlouhodobé léčby GAD (7). U venlafaxinu byl potvrzen efekt v placebem kontrolované studii pro akutní léčbu panické poruchy, navíc i v prevenci jejího relapsu (8). Přípravky SNRI jsou však pacienty všeobecně hůře tolerovány než přípravky SSRI. Při léčbě venlafaxinem, i přes nedostatečně jasné výsledky jednotlivých studií, se doporučuje při nasazení a při navyšování dávky pozorovat pravidelně krevní tlak, jelikož může docházet k jeho zvyšování (9). U duloxetinu je doporučována před počátkem léčby kontrola jaterních parametrů a vyhnout se nasazení medikace u pacientů s abnormálními výsledky jaterních testů (10).

Dle meta-analytické studie zaměřené na klinický efekt dlouhodobé medikace AD (SSRI a SNRI) u pěti hlavních onemocnění ze skupiny neurotických poruch (PP, SF, GAD, OCD, PTSD) byl prokázán významný klinický efekt u všech těchto onemocnění (11). V analýze bylo zahrnuto celkem 22 studií, z toho 6 studií zabývajících se PP, 4 studie SF, 3 studie GAD, 6 studií OCD a 3 studie PTSD. Doba léčby byla napříč analyzovanými studii variabilní a pohybovala se od 8 do 52 týdnů. Pro zhodnocení klinické významnosti léčby je praktickým vyjádřením počet pacientů, které je nutno takto léčit, aby došlo u jednoho pacienta ke klinické odpovědi (number need to treat; NNT). Specificky pro farmakoterapii různými AD jednotlivých onemocnění byly v meta-analýze evidovány tyto výsledky: GAD (NNT 3,23; 95% CI 2,86–3,85), SF (NNT 3,57; 95% CI 2,94–4,76), PP (NNT 6,67; 95% CI 5,00–10,00), OCD (NNT 5,26; 95% CI 4,00–7,14) a PTSD (NNT 5,88; 95% CI 3,85–11,11). U GAD byl potvrzen benefit při ponechání aktivní medikace po dobu 6 měsíců (escitalopram, paroxetin, duloxetin,

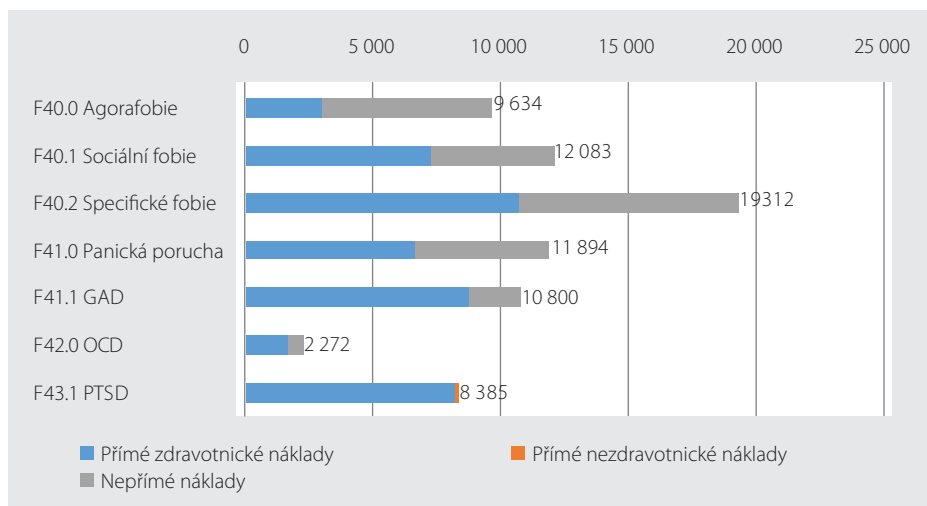
Graf 4. Odhadovaná socioekonomická zátěž společnosti za jednoho pacienta s danou psychiatrickou diagnózou ze skupiny úzkostných poruch v r. 2010; čísla uváděná v €



Graf 5. Odhadovaná socioekonomická zátěž společnosti celkově za skupinu psychiatrických diagnóz v Evropě v r. 2010; čísla uváděná v milionech €



Graf 6. Odhadovaná socioekonomická zátěž společnosti za skupinu psychiatrických diagnóz ze skupiny úzkostných poruch v r. 2010; čísla uváděná v milionech €



pregabalin) v porovnání s přestupem na placebo po ukončení akutní léčby (12). Doporučovaná délka preventivní medikace se nyní pohybuje mezi 12–24 měsíci pro většinu onemocnění ze skupiny úzkostných poruch, jasná doporučení pro jednotlivá onemocnění či pro jednotlivé přípravky však stále nejsou.

Přípravek **vortioxetin** je označován za serotoninový modulátor pro své multimodální působení na serotoninergních a dalších receptorech v centrální nervové soustavě. K jasnému vyjádření k jeho efektu v terapii GAD zatím neexistuje dostatek dat, avšak jeho klinický pozitivní efekt je predikován (10).

U tricyklických antidepresiv byla prokázána účinnost u některých úzkostných poruch. Jsou však spojeny s výskytem více nežádoucích účinků oproti přípravkům SSRI a SNRI, a proto se doporučuje jejich nasazení až u pacientů s jejich intolerancí či při nedostatečné odpovědi na léčbu, jakožto léky 2. či 3. volby.

U ireverzibilního inhibitoru monoamino oxidázy (MAOI) fenelzinu byl prokázán efekt u léčby PP, AF, SF (13), OCD i PTSD. Pro četné nežádoucí účinky a nutnost dodržování dietních opatření při léčbě je jeho užití též doporučováno pouze u intolerance jiných léčiv či při nedostatečné odpovědi na jiná AD, jakožto lék 2. či 3. volby. **U reverzibilního inhibitoru monoamino oxidázy (RIMA)** moklobemidu byla prokázána účinnost u léčby SF (14) a částečný efekt u PP, především v krátkodobé léčbě (15), a u léčby PTSD. Jeho užití však opět nepatří mezi medikaci 1. volby.

U antiepileptika **pregabalinu** byla potvrzena účinnost léčby u GAD (16) a SF, jak pro akutní léčbu, tak pro udržovací léčbu k prevenci relapsů. U léčby SF byl v randomizované studii prokázán efekt při užití vyšší denní dávky (600 mg). U užití nižší dávky (150–450 mg denně) nebyl efekt prokazatelný (17, 18). Navíc byl pozorován i léčebný účinek na možné komorbidní lehké a středně těžké depresivní příznaky a dysomnii (19, 20). Dlouhodobé užívání tohoto přípravku je doprovázeno přibýváním na váze, které bylo po-

zorováno u 24,4% pacientů (21). Proto je vhodné u pacientů sledovat BMI. U pregabalinu byly navíc pozorovány klinické stavy připomínající syndrom z vysazení, ale možnost rozvoje tolerance a závislosti nebyla zatím potvrzena (22).

Přípravek **mirtazapin** patří do skupiny AD označovaných jako noradrenergní a specifické serotoninergní látky (NaSSA). Evidence o účinnosti mirtazapinu u pacientů s onemocněním z úzkostného spektra je zatím inkonzistentní a nelze jej v současné době považovat za medikaci zvažovanou k 1. volbě léčby.

Přípravek **bupiron** patří do skupiny azapiro-nů, který působí specificky jako agonista 5HT_{1A} receptoru. U bupironu byla potvrzena efektivita u akutní léčby GAD (23) a PTSD. Dále je doporučován pro augmentaci SSRI u rezistentních pacientů trpících SF, ne však v monoterapii (24).

Antihistaminikum **hydroxyzin** je doporučováno v krátkodobé terapii u GAD (10). Byly však publikovány i studie, které potvrzují jeho účinnost v léčbě k prevenci relapsu. **Benzodiazepiny (BDZ)** jsou doporučovány jakožto počáteční doplňující léčba pro situace s akutní úzkostí a agitovaností, k úlevě pacientů při úzkostné dekompenzaci, či k překrytí období čekání na efektivní účinek SSRI či jiného použitého AD. U většiny BDZ přípravků byla potvrzena účinnost u pacientů trpících GAD, PP/ AF a SF, naopak nejsou doporučovány k symptomatické léčbě u PTSD a u pacientů trpících OCD (10). Léčba těmito přípravky je doprovázena významnými nežádoucími účinky, jako je sedace, možný úbytek kognitivních funkcí a samozřejmě rozvoj tolerance a závislosti, jak u krátkodobé, tak u dlouhodobé léčby. Pro jejich vážné nežádoucí účinky by měly být zvažovány jako léky 2. či 3. volby.

Antipsychotika (AP) jsou v současné době zvažována nejen k augmentaci základní medikace, ale i v monoterapii. Nejsilnější evidence pro monoterapii je u akutní léčby quetiapinem u GAD. Dle metaanalýzy z r. 2016, kde byly zahrnuty 3 randomizované kontrolované studie a celkem 2 248 pacientů, byl potvrzen efekt quetiapinu s prodlouženým uvolňováním (dávky 50

a 150 mg denně) u GAD oproti placebo skupině a navíc byl potvrzen efekt srovnatelný s efektem u SSRI (25). U SF byl prokázán efekt monoterapie olanzapinem (5–20 mg denně) v akutní léčbě po dobu 8 týdnů, kde byla odpověď pozorována u 60% pacientů (14). Šlo však pouze o malou studii s 12 participanty. U PP byl dle randomizované studie prokázán efekt monoterapie nízké dávky risperidonu (0,125–1 mg denně; v průměru 0,53 mg denně) porovnatelný s klinickým efektem monoterapie paroxetinu (26), navíc u pacientů užívajících risperidon byl často pozorován i rychlejší nástup klinického efektu. Dle meta-analýzy z roku 2011 byl pozorovaný pokles klinických úzkostných příznaků při užití monoterapie olanzapinem, ziprasidonem a quetiapinem u GAD, aripirazolem u PTSD a u OCD (27). Další užití AP 2. generace je v oblasti augmentace SSRI či jiných AD. Největší evidence pro augmentační terapii je pro rezistentní pacienty trpící OCD (28). Vzhledem k riziku přibývání na váze a rozvoje metabolického syndromu u dlouhodobého podávání AP by jejich užití mělo být striktně omezeno na léčbu pouze u rezistentních pacientů, u kterých nelze dlouhodobě dosáhnout remise léky 1. volby.

Přes široké možnosti farmakoterapie je efektivita běžně užívaných přípravků poměrně limitována. Například podle analýzy doporučené medikace pro léčbu GAD, provedené v roce 2007, byl celkový efekt medikace hodnocený dle klinického efektu Hamiltonovy škály úzkosti (HAMA) oproti placebo relativně malý $d = 0,39$ (Cohenovo skóre d vyjadřuje velikost efektu: 0,01–0,2 velmi malý; 0,5–0,79 střední; 0,8 a více velký); pro jednotlivé preparáty: pregabalin $d = 0,50$; pro SNRI venlafaxin $d = 0,42$; pro BDZ (i.e. alprazolam, diazepam, lorazepam) $d = 0,38$; pouze $d = 0,36$ pro SSRI (i.e. paroxetine, sertralin, fluvoxamin a escitalopram) a $d = 0,17$ pro buspiron (29), viz Tab. 1.

V Tab. 2 přinášíme stručný přehled v současnosti doporučované medikace u jednotlivých onemocnění ze skupiny neurotických poruch inspirované dle Canadian Guidelines z roku 2014



Tab. 1. Porovnání velikosti efektu jednotlivé medikace doporučené u léčby GAD

Pregabalin	0,50 ± 0,24	p < 0,0001
Hydroxyzin	0,45 ± 0,18	p < 0,0001
Venlafaxin	0,42 ± 0,12	p < 0,0001
BDZ	0,38 ± 0,15	p < 0,0001
SSRI	0,36 ± 0,09	p < 0,0001
Buspiron	0,17 ± 0,21	NS
Celkem doporučená medikace	0,38 ± 0,06	p < 0,0001

ES: effect-size; SD: standard deviation; NS: non-significant

(10) a upravené dle dostupné medikace v ČR. Tabulka názorně ukazuje doporučenou medikaci v 1. volbě léčby, kde můžeme pozorovat výraznou superioritu SSRI či SNRI. Při nedostatečném efektu po 6–12 týdnech terapie adekvátní dávkou či při výskytu nežádoucích účinků je

vhodné zvolit jiný přípravek ze skupiny 1. volby a teprve následně uvažovat o možném užití medikace ze skupiny 2. volby, případně z dalších skupin. V Tab. 3 přinášíme doplňkově informace současně obchodovaných léčiv v ČR dle SUKL a jejich terapeutické indikace.

Psychoterapie

Mezi základní psychoterapeutické postupy s dlouhodobě prokázanou evidencí dle systematických studií patří expoziční terapie, kognitivní terapie a především kognitivně behaviorální terapie (KBT). Meta-analytická studie z roku 2016 porovnávala efekt KBT v léčbě periodické depresivní poruchy (PDP), GAD, PP a SF v porovnání s kontrolní skupinou pacientů čekajících na

psychoterapii KBT (80 % studií), či v porovnání s jinou kontrolní skupinou (30). V meta-analýze bylo zahrnuto 144 studií pro všechny výše zmíněné diagnózy. Souhrně pro všechny skupiny byl pozorován výrazný efekt KBT, vyjádřený dle g (Hedgesovo skóre g, vyjádření velikosti efektu: 0,01–0,2 velmi malý; 0,5–0,79 střední; nad 0,8 velký); g = 0,59 pro PDP (95% CI: 0,64–0,87; NNT = 3,86), g = 0,80 pro GAD (95% CI: 0,67–0,93; NNT = 3,58), g = 0,81 pro PP (95% CI: 0,59–1,04; NNT = 3,53) a g = 0,88 pro SF (95% CI: 0,74–1,03; NNT = 3,22). Efekt KBT v léčbě úzkosti a PDP byl velký v porovnání se skupinou bez intervence. V případě porovnání s placebo skupinou a skupinou léčenou „as usual“, dosahovalo KBT malé a střední efektivity (30).

Tab. 2. Doporučené postupy u léčby neurotických poruch dle Canadian clinical practice guidelines z roku 2014, upraveno pro léčiva dostupná v ČR, kurzívou označena nedostupná léčiva v ČR

Diagnóza		Doporučené přípravky
PP a AF	1. volba	SSRI (fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram), venlafaxin
	2. volba	TCA (klomipramin, imipramin), mirtazapin, reboxetin , BDZ (alprazolam, klonazepam, diazepam, lorazepam)
	3. volba	SNRI (duloxetin, <i>milnacipran</i>), <i>fenelzin</i> , moklobemid, bupropion, AK (gabapentin, divalproát, levetiracetam), AP (olanzapin, quetiapin, risperidon)
	augmentace	2. volba: alprazolam, klonazepam + SSRI 3. linie: pindolol + fluoxetin, AP (aripirazol, olanzapin, risperidon), divalproát
	NR	propranolol, buspiron, trazodon, AK tiagabin
SF	1. volba	SSRI (fluvoxamin, paroxetin, sertralin, escitalopram), venlafaxin, pregabalin v dávce 600 mg
	2. volba	citalopram, gabapentin, <i>fenelzin</i> , BDZ (alprazolam, klonazepam, bromazepam)
	3. volba	fluoxetin, duloxetin, klomipramin, moklobemid, bupropion, mirtazapin, atomoxetin, AK (divalproát, topimarat, tiagabin), <i>selegilin</i> , olanzapin
	augmentace	3. volba: paroxetin, buspiron, aripirazol, risperidon nedoporučovaná: pindolol, klonazepam
	NR	propranolol, atenolol, buspiron, levetiracetam, quetiapin
GAD	1. volba	SSRI (paroxetin, sertralin, escitalopram), SNRI (duloxetin, venlafaxin), agomelatin, pregabalin
	2. volba	imipramin, vortioxetin, bupropion, buspiron, quetiapin, hydroxyzin, BDZ (alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam)
	3. volba	citalopram, fluoxetin, mirtazapin, trazodon, divalproát
	augmentace	2. linie: pregabalin 3. linie: aripirazol, olanzapin, quetiapin, risperidon nedoporučené: ziprasidon
	NR	betablokátory (propranolol), tiagabin, <i>pexacerfont</i>
OCD	1. volba	SSRI (fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, sertralin, escitalopram)
	2. volba	citalopram, venlafaxin, klomipramin, mirtazapin
	3. volba	i.v. citalopram, i.v. klomipramin, duloxetin, <i>fenelzin</i> , tramadol, <i>tranylcypromin</i>
	augmentace	1. linie: aripirazol, risperidon 2. linie: memantin, quetiapin, topiramát 3. linie: citalopram, mirtazapin, AP (haloperidol, amisulpirid, olanzapin, ziprasidon), pregabalin, i.v. ketamin, celecoxib, granisetron, <i>ondansetron</i> , N-acetylcystein, riluzol, <i>pindolol</i>
	NR	desipramin, klonazepam, <i>clonidin</i>
PTSD	1. volba	SSRI (fluoxetin, paroxetin, sertralin), venlafaxin
	2. volba	fluvoxamin, <i>fenelzin</i> , mirtazapin
	3. volba	escitalopram, duloxetin, TCA (imipramin, amitriptylin, <i>desipramin</i>), moklobemid, reboxetin , bupropion, tianeptin, buspiron, trazodon, AK (karbamazepin, lamotrigin, topiramát), AP (aripirazol, quetiapin, risperidon), memantin
	augmentace	2. linie: <i>eszopiklon</i> , AP (olanzapin, risperidon) 3. linie: reboxetin , pregabalin, AK (gabapentin, levetiracetam, tiagabin), AP (aripirazol, quetiapin), <i>clonidin</i> nedoporučované: bupropion, topiramát, zolpidem, <i>guanfacin</i>
	NR	citalopram, BDZ (alprazolam, klonazepam), AK (divalproát, tiagabin), olanzapin
	specifické symptomy doprovázející PTSD	traumatické noční můry: <i>prazosin</i> , flashbacky: naltrexon, traumatické znovuprožívání: flufenazin

AP: antipsychotika, AK: antikonvulzivní přípravky, NR: not recommended (nedoporučované přípravky)

Tab. 3. Terapeutické indikace dle SUKL obchodovaných léčiv v ČR pro úzkostná onemocnění k srpnu 2017; vyznačení symbolem x značí terapeutickou indikaci

	úzkostné příznaky	PP	SF	AF	GAD	PTSD	OCD
SSRI	fluvoxamin						x
	fluoxetin						x
	paroxetin		x	x	x	x	x
	sertralin		x	x	x	x	x
	citalopram		x		x		x
	escitalopram		x	x	x	x	x
SNRI	venlafaxin		x	x	x		
	duloxetin				x		
RIMA	moklobemid		x				
TCA	clomipramin	x	x				x
	imipramin						
Azapirony	buspiron	x			x		
Ostatní	mirtazapin						
	pregabalin				x		
	agomelatin						
	hydroxyzin	x akutní dekompenzace					
	vortioxetin						
	trazodon	Deprese provázené anxiétou, poruchami spánku a sexuální dysfunkcí neorganického původu.					
BDZ	diazepam	x					
	clonazepam		x		x		
	alprazolam	x	x		x		
	bromazepam	x					
	oxazepam	x					

Systematický přehledový článek, zahrnující 87 studií zabývajících se efektem KBT (z toho 84 studií věnujících se krátkodobému efektu a 53 studií dlouhodobému efektu), prokázal u pacientů významnou redukci klinických příznaků (31). U 49,5 % pacientů byla popsána klinická odpověď na KBT ihned po skončení terapie a u 53,6 % pacientů byl pozorován efekt dlouhodobý. Specificky došlo k poklesu klinických příznaků po ukončení léčby o 10–97 % u PP, o 4–80 % u SF, o 3–86 % u GAD, o 0–86 % u OCD, o 28–88 % u PTSD a o 8–100 % u skupiny SpF. Pro dlouhodobé sledování od ukončení léčby, které bylo u zahrnutých studií značně variabilní (1–84 měsíců), došlo k poklesu o 1–100 % u PP, 19–89 % pro SF, o 3–86 % u GAD, o 0–64 % u OCD a o 1–93 % u PTSD. Žádná studie pro dlouhodobé sledování u pacientů trpících SpF nebyla do meta-analýzy zahrnuta.

Evidence pro jiné metody než pro KBT je mnohem menší a opírá se o méně systematická data. KBT intervence je tedy v současné době považována za psychotherapeutický přístup 1. volby.

Léčba SpF je v porovnání s ostatními úzkostnými poruchami relativně neprostudovaná. Meta-analýza zahrnující 33 randomizovaných

kontrolovaných studií potvrdila efekt in vivo expozivní terapie (32). Většina pacientů na tuto terapii dobře zareaguje, pro ostatní velmi vzácnou skupinu rezistentních pacientů je doporučováno zvážit farmakoterapii ze skupiny SSRI (33).

Fyzická aktivita

Fyzická aktivita je všeobecně pokládána za jeden z hlavních faktorů ovlivňující celkový tělesný stav a její absence vede k rozvoji mnoha somatických komplikací. Absence zvyšuje riziko rozvoje obezity, kardiovaskulárních onemocnění, diabetu 2. typu, maligních onemocnění a dalších závažných příčin populační morbidity. Nedostatek cvičení je již v současnosti považován za jeden z rizikových faktorů i u rozvoje psychických onemocnění a cvičení je doporučováno jako základní doplněk při jejich léčbě. V systematické studii porovnávající fyzickou aktivitu u pacientů trpících úzkostnými poruchami z roku 2013 bylo porovnáváno celkem 8 randomizovaných kontrolovaných studií s následnými závěry (34). Jedna studie porovnávala skupinu s aktivní fyzickou aktivitou (jak aerobní, tak anaerobní) se skupinou bez fyzické aktivity, u pacientů trpících PP a GAD. Byl pozorován výrazný, ale statisticky nesignifikantní efekt v kvalitě života ve prospěch aktivní skupiny. Ve studii

porovnávající strukturovaný cvičební program (běh) s placebo skupinou u pacientů trpících PP s či bez AF byl prokázán pokles klinických příznaků v aktivní skupině ve všech užitých klinických škálách (35). Ve studii porovnávající strukturovaný cvičební trénink (běh) s kontrolní skupinou na stabilní medikaci (clomipramin 37,5–112,5 mg denně) u pacientů s PP s či bez AF byla prokázána redukce příznaků na 5 z 9 užitých klinických škálách (35). Dále byly analyzovány 2 studie zabývající se efektem lehké a střední či větší intenzity cvičebního programu. Design se však u obou studií výrazně lišil. Jedna studie porovnávala lehký program (chůze) se skupinou v těžkém cvičebním programu (běh) u pacientů s diagnózou z úzkostného spektra (36). Druhá studie porovnávala efekt lehké a střední či těžké zátěže aplikované akutně u pacientů s PP s či bez AF dle programů volených na bicyklovém ergometru (37). Dle výsledků se v současné době nelze vyjádřit, který typ zátěže je pro pacienty s úzkostnými příznaky efektivnější. Dále byla zahrnuta do meta-analýzy studie porovnávající aerobní a anaerobní cvičební program, vykonávaný po dobu 8 týdnů, u pacientů, kteří se léčí s PP, AF bez panických atak, SF a GAD (38). Ke konci studie byl pozorován signifikantní pokles ve škálách užitých pro pozorování klinického stavu jak u aerobní, tak i u anaerobní zátěže. Rozdíl mezi užitím aerobní či anaerobní zátěže však signifikantní nebyl ($p > 0,1$). Tento překvapivý závěr potvrzuje další meta-analýza zabývající se efektem aerobního cvičení z roku 2013, kde bylo zahrnuto 7 studií, celkem 407 subjektů. Ze závěrů vyplývá, že nebyl nalezen efekt aerobního cvičení versus jednotlivé kontrolní skupiny (SMD = 0,02, 95% CI: 0,20–0,24, $P = 0,85$) (39). V zahrnutých studiích byly kontrolami skupiny s anaerobním cvičením, pacienti zapsaní na čekací listině k aktivní terapii či užití placebo, KBT, psychoedukace a meditace. Jediné studie, které potvrdily signifikantní efekt aerobního cvičení, byly studie s kontrolními skupinami léčenými placebem, či skupinou pacientů zahrnutých na čekací listině k aktivní terapii. Metaanalýza však nevyklučuje možnost přídatného aerobního cvičení u pacientů léčených pro neurotická onemocnění ke zlepšení celkového fyzického stavu a léčbě možných komorbidních depresivních příznaků. I přes nejasné výsledky studií zabývajících se efektem fyzické aktivity je v současné době považována

za hlavní přídatnou intervenci u onemocnění ze skupiny neurotických poruch.

Nové trendy v terapeutických možnostech léčby neurotických poruch

Farmakoterapie

Jedním z přípravků, ke kterým se v současné době upírá pozornost z hlediska výzkumných projektů, je vilazodon. **Vilazodon** je lékem ze skupiny SSRI. Působí stejným mechanismem jako většina SSRI a navíc jakožto parciální agonista 5-HT₁ receptoru účinkuje podobně jako buspiron, který je též doporučován u léčby GAD (40). Signifikantně významný efekt vilazodonu oproti placebo byl pozorován při dávce 40 mg denně podávané po dobu 8 týdnů, pro dávku 20 mg denně nebyl statisticky významný efekt pozorován (41). Na trhu v ČR je však tato medikace stále nedostupná.

Agomelatin je selektivní melatonergní agonista MT₁ a MT₂ receptorů a zároveň serotoninergní antagonist 5-HT_{2C} receptorů, který je v současné době již běžně používán k léčbě PDP a v zahraničí doporučován jakožto přípravek 1. volby u léčby GAD (42). Dle studií již byla potvrzena efektivita agomelatinu v akutní i chronické fázi léčby GAD (43). Výhodou tohoto přípravku je méně častý výskyt sexuální dysfunkce, která se objevuje u chronické medikace SSRI a SNRI. Studie ukončená v roce 2017 porovnávala efekt agomelatinu (dávky 10 mg a 25 mg denně) oproti placebo u pacientů s GAD (44). U obou skupin na aktivní látce došlo k výraznému poklesu symptomů na subjektivní škále HAMA po 12 týdnech terapie. Zajímavé je, že zlepšení nastalo jak u psychických příznaků úzkosti, tak i v subškále somatických stesků v dotazníku HAMA. Agomelatin byl v obou dávkách velmi dobře tolerován. Při nasazování agomelatinu je vhodné provádět v počátku léčby pravidelné kontroly jaterních enzymů, jelikož jejich elevace byla pozorována u více než 1 % pacientů v prvních měsících léčby (45). V současné době se agomelatin jeví jako efektivní off-label volba pro léčbu pacientů s GAD.

U dalšího zástupce ze skupiny SNRI **reboxetinu** byl potvrzen efekt u léčby PP. Dle placebem kontrolované dvojité zaslepené studie z roku 2002, prováděné na 82 pacientech, byl potvrzen signifikantní efekt reboxetinu (dávka 6 a 8 mg

denně) v redukcii počtu panických atak a fobických symptomů (46). Přesto, že je tento přípravek v cizině již doporučován k léčbě PP a PTSD, v ČR není zatím tato medikace dostupná.

Mezi další slibné preparáty byl v poslední době řazen přípravek **D-cykloserin**, který byl zvažován jako přídatná medikace u aktivní léčby KBT. Mechanismus účinku D-cykloserinu není přesně znám. Je zde jistá evidence, že dosahuje svého efektu v průběhu konsolidace a formování nových vzpomínek přes snižování modulační syntézy proteinů v amygdale, tedy v oblasti, která zodpovídá za zpracování podnětů, které v jedinci vyvolávají obavy (47). Dalším možným mechanismem účinku je snížení senzitivity glycinových receptorů na NMDA, což je nález konzistentní s klinickými nálezy pro D-cykloserin při léčbě úzkostných poruch při podávání medikace opakovaně a dlouhodobě (48). V přehledovém článku 22 randomizovaných kontrolovaných studií zkoumající efekt D-cykloserinu oproti placebo v augmentaci KBT z roku 2015 však nebyl nalezen rozdíl v efektivitě na snížení úzkostné symptomatiky (49).

Propranolol je neselektivní beta-blokátor, který působí na β₁ i β₂ periferní noradrenergický systém a patří mezi medikamenty 1. volby k léčbě hypertenze, tachyarytmií a k léčbě ischemické choroby srdeční (50). Dle metaanalýzy z roku 2016 vyplývá, že k efektu propranololu na snížení úzkostné symptomatiky se v současnosti nedá jasně vyjádřit a jeho terapeutické užití je čistě na zvážení lékaře (51). Užití propranololu je možné zvážit u akutní léčby PP s či bez AF (52). Klinický efekt propranololu pochází pravděpodobně z účinku na periferní (autonomní) systém, a ne z ovlivnění centrálního nervového systému. Ovlivňuje pouze somatické reakce (palpitace, tachypnoe etc.) a nedochází tedy k ovlivnění negativních zneklidňujících myšlenek. Na druhé straně jeho výhodou, oproti běžně užívané BDZ medikaci, je nižší riziko rozvoje nežádoucích účinků.

Mezi další zvažované přípravky můžeme zařadit i fytofarmakologické preparáty, kde v současné době je pozornost zaměřena na přípravky Silexan a Kava. **Silexan** je preparát levandulového oleje v želatinové kapsli, který je v dnešní době dostupný pouze v cizině, a to v dávce 80 mg. Mechanismus účinku je vysvětlován působením na GABA-A receptory a inhibicí presynaptických vápníkových kanálů na neu-

ronálních synapsích (53). U pacientů s příznaky subsyndromální úzkosti či GAD byl klinický efekt, dle dotazníku HAMA, užívání Silexanu viditelný po 2 týdnech (54). Mimo jiné byl prokázán srovnatelný efekt tohoto přípravku s efektem lorazepamu a paroxetinu u pacientů s GAD (54). U obou výše zmíněných studií byl také prokázán efekt na příznaky, které doprovázejí úzkostné poruchy, jako jsou především dyssomie, neuras-tenické stesky a možné komorbidní depresivní příznaky. Kromě mírného gastrointestinálního dyskomfortu nebyly u pacientů pozorovatelné žádné další významné nežádoucí účinky v porovnání s placebem a také nebyly pozorované žádné příznaky z vysazení. Silexan má navíc velmi bezpečný farmakokinetický profil, protože funguje jako inhibitor i jako induktor cytochromu P450, na kterém dochází k metabolickým přeměnám většiny farmak.

Dalším zástupcem fytofarmak je přípravek z Pepřovníku opojného (*kava kava*; *Piper methysticum*), nazývaný zkráceně **kava**. Účinek této látky se vysvětluje pomocí působení přes gabaergní dráhu. Kava se jeví jako efektivní u léčby GAD, pro její možné hepatotoxické nežádoucí účinky byla však v mnoha zemích stažena z trhu (55). Dle WHO doporučení je u tohoto přípravku nutné provést další výzkum z hlediska užití nezávadných roztoků vysoké kvality (55).

Psychoterapie: internetové KBT moduly

Novinkou v PT přístupu a léčbě se v poslední době staly masivně se rozvíjející podpůrné metody KBT online intervence (IKBT). V česku jsme zatím nevidovali jedinou přístupnou IKBT podporu, či rozvoj nových aplikačních metod. V cizině však došlo v posledních letech k výraznému rozvoji této pro pacienty dobře dostupné možnosti. Dle přístupu rozlišujeme terapeutem vedené (tIKBT), či terapeutem nevedené (uIKBT) IKBT. U tIKBT je intervence specialisty různorodá, většinou je kontakt prováděn po telefonu či emailovou korespondencí s frekvencí 1x týdně. Tato frekvence se ukázala jako stejně efektivní při porovnání s vyšší frekvencí terapeutické intervence u léčby PP s či bez AF pomocí IKBT (56). Dle přehledové studie zabývající se klinickým dopadem tIKBT z roku 2016 se zdá tato metoda jako efektivní možnost léčby u pacientů trpících úzkostnými poruchami. Autoři práce analyzovali 38 studií zahrnující 3 214 účastníků (57). Do

metaanalýzy byly zahrnuty studie zabývající se SF (11 studií), PP (8 studií), GAD (5 studií), PTSD (2 studie), OCD (2 studie) a SpF (2 studie), 8 studií se zabývalo všeobecně úzkostnými poruchami. Celkově nebyl pozorován signifikantní rozdíl efektivity při porovnání individuální KBT terapie a tKBT u úzkostných poruch po ukončené akutní léčbě (4 studie, celkem 365 účastníků; RR = 1,09 CI 95% 0,89–1,34; nízká kvalita evidence). Pouze jedna studie porovnávala efekt uKBT vzhledem k tKBT a nebyl zde pozorován rozdíl v klinickém efektu (1 studie, celkem 54 účastníků). Byl však pozorován klinicky významný efekt při léčbě tKBT u úzkostných poruch (RR 3,75, 95% CI 2,51–5,60) oproti kontrolní skupině úzkostných pacientů čekajících na aktivní terapii či skupině konzumující pouze psychoedukaci. Jde o evidenci z 11 studií s celkovým počtem 866 účastníků.

Dle předběžných výsledků internetová intervence nabízí slibný efekt při jeho aktivním užití a otvírá takto možnosti samoléčby především pro lidi, pro které je PT podpora finančně či logisticky nedostupná, či pro lidi, kteří preferují anonymní kontakt.

Biologická alternativní terapie: rTMS – repetitivní transkraniální stimulace

V pilotní randomizované dvojité zasklepené, placebem kontrolované studii 25 pacientů s GAD byl pozorován signifikantní efekt z hlediska poklesu úzkostnosti, obavnosti a depresivní

symptomatiky po aplikaci rTMS (58). Ve studii byla použita aktivní stimulace pravého dorso-laterálního prefrontálního kortexu o frekvenci 1 Hz po dobu 15 minut s 90% intenzitou ve 30 sezeních. Změny klinického stavu byly hodnoceny pomocí subjektivních i objektivních škál pro úzkostné a depresivní příznaky. V další malé studii, zahrnující 10 pacientů s GAD, byl prokázán efekt fMRI navigované rTMS cílené na nejaktivnější lokaci v prefrontálním kortexu, jakožto monoterapie, či kombinované terapie u SSRI u pacientů s GAD (59). Jednou z možností u léčby GAD by se do budoucna mohlo stát právě rTMS, je však samozřejmě nutné tuto hypotézu potvrdit. V současnosti není rTMS indikována pro léčbu této skupiny onemocnění.

Závěr

V léčebném přístupu u úzkostných poruch nedošlo v poslední době k výrazným změnám. Základní farmakologickou intervencí 1. volby, jak k dlouhodobé, tak krátkodobé intervenci, stále zůstává medikace ze skupin SSRI a SNRI. Mezi další možnosti spadají jiná farmaka, jako jsou TCA, IMAO, RIMA, pregabalin, buspiron a doplňková medikace BDZ. Z PT přístupů je stále 1. volbou KBT, jakožto terapie s největší evidence-based prokázanou účinností. Z doplňkových intervencí se zdá být velmi efektivní fyzická aktivita. Překvapivě, dle dostupných metaanalýz, však nebyl pozorován rozdílný efekt mezi cvičením aerobním a anaerobním. V současné době je tedy doporučováno jak aerobní, tak an-

aerobní cvičení. V poslední době došlo k rozšíření možné farmakoterapie o AP 2. generace, která se používají k augmentaci základní medikace, ale jejich užití je možné i samostatně v monoterapii.

Mezi zvažovaná farmaka, která by se mohla do budoucna objevit v doporučených postupech, patří medikace vilazodon, agomelatin, reboxetin a silexan. V současné době však nejsou 3 z těchto preparátů na trhu v ČR stále dostupné. Jak je však patrné, je potřeba zaměřit současnou vědeckou pozornost na nové medikamenty pro léčbu úzkostných poruch. V minulých 2 dekádách nedošlo k uvedení nového farmaka zaměřeného na tyto poruchy (1).

Z hlediska současných trendů v PT přístupu došlo k masivnímu rozvoji KBT ve formě online intervencí či aplikací, u kterých byl prokázán jasný benefit terapie vedené terapeutem i terapií, která konzultace s terapeutem neobsahuje. V ČR jsme bohužel zatím neregistrovali žádný online portál či rozvoj této možné podpůrné metody, z které by mohli benefitovat především pacienti, pro které je PT logisticky či finančně náročná.

V dnešní době již jsou prováděna i klinická testování zabývající se efektem možnosti rTMS intervence s poměrně slibnými předběžnými výsledky. Je otázkou, zda se tato biologická modalita nestane v budoucnu jednou z možností terapie.

Práce byla podpořena výzkumným projektem NPU4NUDZ: LO1611.

LITERATURA

- Michelle G Craske, Murray B Stein; Anxiety; Lancet 2016; 388: 3048–3059.
- Leviton MN, Papellbaum M, Nardi AE. Profile of agomelatine and its potential in the treatment of generalized anxiety disorder; Neuropsychiatric Disease and Treatment 2015; 11: 1149–1115.
- Ronald C, Kessler, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative; World Psychiatry 2007; 6: 168–176.
- Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression Psychological Medicine 2013; 43: 897–910.
- Olesen L, et al. The economic cost of brain disorders in Europe; European Journal of Neurology 2012; 19: 155–162.
- Muscattello MR, et al. Clinically relevant drug interactions in anxiety disorders; Hum. Psychopharmacol Clin Exp (2012).
- Rickels K, et al. Remission of Generalized Anxiety Disorder after 6 Months of Open-Label Treatment with Venlafaxine XR; Psychother Psychosom 2013; 82: 363–371.
- Katzman MA, Jacobs L. Venlafaxine in the treatment of panic disorder; Neuropsychiatric Disease and Treatment 2007; 3(1): 59–67.

- Joint Formulary Committee (2012) British National Formulary (BNF) 65. London: BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical.
- Katzman MA, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders; BMC Psychiatry 2014; 14(Suppl 1): S1.
- Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders: a meta-analysis; J Affect Disord 2010; 123: 9–16.
- Donovan MR, et al. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders: A meta-analysis; Journal of Affective Disorders 2010; 123: 9–16.
- Buigues J, Vallejo J. Therapeutic response to phenelzine in patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks; J Clin Psychiatry. 1987; 48(2): 55–59.
- Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, et al. The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder; Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16: 235–249.
- Ross DC, Klein DF, Uhlenhuth EH. Improved statistical analysis of moclobemide dose effects on panic disorder treatment; EurArch Psychiatry Clin Neurosci 2010; 260: 243–248.
- David S. Baldwin, et al. Evidence-based pharmacologi-

- cal treatment of generalized anxiety disorder; International Journal of Neuropsychopharmacology 2011; 14: 697–710.
- Pande A, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study; J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 141–149.
- Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Bielski R. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study; Int Clin Psychopharmacol 2011; 26: 213–220.
- Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, et al. (2008b) Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: A pooled analysis of 6 studies; Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18: 422–430.
- Holsboer-Trachsler E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder; Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16: 925–936.
- Montgomery S, Emir B, Haswell H, et al. Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: A 1 year open-label study of safety and tolerability; Curr Med Res Opin 2013; 29: 1223–1230.
- Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: An update. Neuro-psychiatr DisTreat 2013; 9: 883–892.

23. Chessick CA, Allen HA, Thase ME, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder; *Cochrane Database Syst Rev* 19, 2006; CD006115.
24. Van Ameringen M, Mancini C, Wilson C. Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia; *J Affect Disord* 1996; 39: 115–121.
25. Narong Maneeton, et al. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials; *Drug Design, Development and Therapy* 2016; 10: 259–276.
26. Prosser JM, Yard S, Steele A, Cohen LJ, Galyner II. A comparison of low-dose risperidone to paroxetine in the treatment of panic attacks: a randomized, single-blind study; *BMC Psychiatry* 2009; 9: 25.
27. Nienke CC, Vulink, et al. Review of atypical antipsychotics in anxiety; *European Neuropsychopharmacology* 2011; 21: 429–449.
28. Fineberg NA, Brown A, Reghunandan S, et al. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder; *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 1173–1191.
29. Rosario B. Hidalgo, et al. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder; *Journal of Psychopharmacology* 2007; 21(8): 864–872.
30. Pim Cuijpers, et al. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence; *World Psychiatry* 2016; 15: 245–258.
31. Loerinc AG, et al. Response rates for CBT for anxiety disorders: need for standardized criteria; *Clin. Psychol. Rev.* 2015; 42: 72–82.
32. Wolitzky-Taylor KB, Horowitz JD, Powers MB, et al. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2008; 28: 1021–1037.
33. Alamy S, Wei Z, Varia I, et al. Escitalopram in specific phobia: Results of a placebo-controlled pilot trial; *J Psychopharmacol* 2008; 22: 157–161.
34. Kaushadh Jayakody, et al. Exercise for anxiety disorders: systematic review; *Br J Sports Med* 2014; 48: 187–196.
35. Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, et al. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder; *Am J Psychiatry* 1998; 155: 603–609.
36. Sexton H, Maere A, Dahl NH. Exercise intensity and reduction in neurotic symptoms; *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1989; 80: 231–235.
37. Esquivela G, Diaz-Galvis J, Schrusers K, et al. Acute exercise reduces the effects of a 35% CO₂ challenge in patients with panic disorder; *J Affect Disord*; 2008; 107: 217–220.
38. Martinsen EW, Hoffart A, Solberg Y. Aerobic and non-aerobic forms of exercise in the treatment of anxiety disorders; *Stress Med* 1989; 5: 115–120.
39. Christine A. Bartley et al.; Meta-analysis: Aerobic exercise for the treatment of anxiety disorders; *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 45 (2013) 34–39
40. Carl Gommoll MS, et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study; *International Clinical Psychopharmacology* 2015; 30: 297–306.
41. Carl Gommoll MS, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase III study of vilazodone in patients with generalized anxiety; *Depression and anxiety* 2015; 32: 451–459.
42. Stein DJ, Ahokas A, Albarrañ C, et al. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1002–1008.
43. Dan J. Stein et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study; *European Neuropsychopharmacology* 2017; 27: 526–537.
44. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, et al. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine; *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 95–102.
45. Versiani M, Cassano G, Perugi G, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder; *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 31–37.
46. Richardson R, Ledgerwood L, Cranney J. Facilitation of fear extinction by D-cycloserine: theoretical and clinical implications; *Learning and Memory* 2004; 11(5): 510–516.
47. Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M, et al. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder; *Biological Psychiatry* 2007; 62(9): 835–838.
48. Ori R, et al. Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CBT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders (Review); *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; Issue 5. Art. No.: CD007803.
49. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–915.
50. Steenen SA, et al. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis; *Journal of Psychopharmacology* 2016; 30(2): 128–139.
51. Munjack DJ, Crocker B, Cabe D, et al. Alprazolam, propranolol and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks; *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 22–27.
52. Siegfried Kasper, et al. Silexan in anxiety disorders: Clinical data and pharmacological background; *The world journal of biological psychiatry*, 2017; DOI: 10.1080/15622975.2017.1331046
53. Kasper S. An orally administered lavender oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: an evidence based review; *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013; 17(Suppl 1): 15–22.
54. Savage KM, et al. Kava for the treatment of generalised anxiety disorder (K-GAD): study protocol for a randomised controlled trial; *Trials* 2015; 16: 493.
55. Klein B, et al. Internet-Based Treatment for Panic Disorder: Does Frequency of Therapist Contact Make a Difference?; *Cognitive Behaviour Therapy* 2009; 38(2): pp. 100–113.
56. Olthuis JV, Watt MC, Bailey K, Hayden JA, Stewart SH. Therapist-supported Internet cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in adults (Review); *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 3. Art. No.: CD011565.
57. Diefenbach GJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial; *The British Journal of Psychiatry* 2016; 209: 222–228.
58. Bystritsky A, Kaplan JT, Feusner JD, Kerwin LE, Wadekar M, Burock M, Wu AD, Iacoboni M. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder; *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1092–1098.