

Aktuální trendy v léčbě generalizované úzkostné poruchy

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

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Generalizovaná úzkostná porucha je onemocnění, které se vyznačuje přetrvávající anxiétou a obavami z každodenních situací, které jsou doprovázeny širokou paletou somatických symptomů. V přehledovém článku se zaměřujeme především na současné doporučené postupy ve farmakoterapii a její aktuální novinky. Dále se zabýváme psychotherapeutickými možnostmi a možnostmi léčby rTMS či ketaminem. Po desetiletí relativní stagnace dochází opět k otevření klinického výzkumu i u skupiny úzkostných onemocnění. V našem přehledu proto okrajově zmiňujeme i aktuálně hlášené klinické výzkumy, které přinášejí možný výhled léčby generalizované úzkostné poruchy do budoucna.

Klíčová slova: generalizovaná úzkostná porucha, farmakoterapie, psychotherapie.

Current trends in treatment of generalised anxiety disorder

Generalized anxiety disorder is described as an excessive and disproportionate anxiety and worry about minor matters in daily living, which are accompanied with wide spectrum of somatic symptoms. This review is focused primarily on current guidelines and news in pharmacological treatment. Further it is focused on psychotherapy options and possibilities of clinical application of rTMS, or ketamin. After decades of relative stagnation the field of clinical testing is opening also for group of anxiety disorders. In our review we also overview current ongoing clinical trials, which show the possibilities of treatment generalised anxiety disorder in the future.

Key words: generalised anxiety disorder, pharmacotherapy, psychotherapy.

GAD obecně

Generalizovaná úzkostná porucha (GAD) je definována jakožto excesivní, neadekvátní a přetrvávající úzkost či obavy z věcí, které běžně nepůsobují obavy u zdravých jedinců. Příznaky se nevyskytují striktně v závislosti na okolních faktorech ani zevních vlivech, úzkost je tzv. volně tékající. Navíc k těmto psychickým symptomům bývají přidružené somatické obtíže, jako jsou bolesti svalů, neschopnost relaxace, třes celého těla, nauzea, mravenčení, gastrointestinální obtíže, pocení, palpitace, obtížný dech či respirační obtíže a mnoho dalšího. Tyto obtíže by měly u pacienta přetrvávat minimálně po dobu 6 měsíců.

GAD patří mezi časté diagnózy s celoživotní prevalencí okolo 5,7 %, 12měsíční prevalence

u lidí mladších 65 let je 1,7 %, u jedinců starších 65 let pak 3,4 %. GAD se vyskytuje až 2× častěji u žen než u mužů (1). Diagnostická kritéria dle MKN-10 a DSM-5 jsou znázorněna v Tab. 1 (2, 3). V nové verzi MKN-11 nedošlo k výrazné změně u definice GAD a diagnóza zůstala zachována jako součást skupiny onemocnění spojených s úzkostí a strachem (4).

Na počátku péče o pacienty trpící GAD by měla vždy být zjištěna počáteční míra úzkosti. V klinické praxi jde většinou o prosté zmapování dle dotazů specialisty. Přesto je doporučováno opřít se o validované dotazníky. Pro určení diagnostiky a tíže GAD slouží tzv. Sedmi položková škála generalizované úzkostné poruchy tzv. GAD-7 (viz Tab. 2). Tento dotazník vykazuje

senzitivitu 89 % (tedy úspěšnost v zachycení jednotlivých případů) a specifitu 82 % (tedy úspěšnost v zachycení negativních výsledků) pro záchyt GAD (5). V praxi i v klinických studiích je nejčastěji používána Hamiltonova škála úzkosti (HAM-A) a další dotazníky, jako je Beckův inventář úzkosti (BAI). V klinických studiích je za odpověď na léčbu standardně považován pokles skóre na škále HAM-A o 50 % a více, jako remise bývá označováno dosažení skóre na škále HAM-A ≤ 7. Dle validačních studií má škála HAM-A i své limity a zdá se nedostatečná k rozlišení anxiolytického a antidepresivního efektu, navíc je škála somatických obtíží silně spojena s možnými somatickými nežádoucími účinky léčby (6). Farmakoresistentní GAD je těžké definovat, ale

dle literatury je za farmakorezistentního považován pacient, který neodpověděl alespoň na jednu léčbu GAD antidepresivem podávaným v adekvátní dávce po adekvátní dobu (7).

GAD patří mezi heritabilní onemocnění s mírnou zátěží, kdy dědičnost se pohybuje okolo 30 %. Je úzce spjatá s nozologickými jednotkami, jako je dětská separační úzkostná porucha, sociální fobie a panická porucha (pro bližší informace viz 8). Nedávné studie zabývající se funkčními a etiologickými korelátory u GAD se zaměřily na studium vztahu GAD a oxidativního stresu (blíže 9, 10) s nálezem zvýšených hodnot koncových produktů oxidace (malondialdehyd) a snížených hodnot antioxidantních enzymů (superoxiddismutasa a katalaza), a vztahu zvýšené inflamatorní aktivity a jejího možného podílu v etiologii GAD (blíže 11, 12). Zobrazovací studie poukázaly na sníženou aktivitu ventro-mediálního prefrontálního kortexu (vmPFC) svojí aktivitou inhibuje subkortikální oblasti zodpovědné za emoci strachu u pacientů trpících GAD oproti zdravým kontrolám dle funkční magnetické rezonance (13). Protonová magnetická rezonance poukázala na metabolickou alteraci u pacientů trpících GAD specificky v oblastech dorsolaterálního prefrontálního kortexu a v oblasti hipokampu (blíže 14, 15). Přesto, že již bylo provedeno množství výzkumných projektů zabývajících se neurobiologickými korelátory a etiologií GAD, její podklad je stále nejasný.

GAD je jednou z nejčastějších psychiatrických diagnóz, přesto se objevují v literatuře názory, které tuto diagnózu označují za redundantní. Dle názoru profesora Tyrera je definice GAD rozsáhlá a překrývá se v současné době s mnoha jinými diagnózami (16). Somatické obtíže se překrývají s relativně novými nozologickými jednotkami, jako je syndrom dráždivého tračníku, fibromyalgie, funkční dysfagie, syndrom respirační tísně, či nekardiální bolest na hrudi. Další symptomy, jako obavy o zdravotní stav, se překrývají s diagnózou hypochondrické poruchy, symptom neadekvátních obav bez zřejmého spouštěče se překrývá s diagnózou panické poruchy, lišící se pouze v rychlosti nástupu tělesných symptomů. Jako další faktor zmiňuje osobnostní vývoj neurotického či úzkostného spektra s klinicky pozorovanou dekompenzací v zátěži. Navíc zpochybňuje oddělování anxiózních a depresivních symptomů, které se v klinické praxi

Tab. 1. a) Diagnostická kritéria Generalizované úzkostné poruchy dle DSM-5

Zvýšená úzkostnost či obavy přetrvávající více než 6 měsíců. Příznaky jsou přítomny většinu času bez vlivu okolních událostí.
Neschopnost zvládat dané symptomy.
Jsou přítomny minimálně 3 z níže zmíněných symptomů (v dětské populaci stačí 1) <ul style="list-style-type: none"> ■ Neklid. ■ Snadná unavitelnost. ■ Problémy s koncentrací. ■ Irítibilita. ■ Svalová tenze. ■ Problém se spánkem.
Jednotlivé příznaky vedou k obtížím v běžném denním fungování.
Symptomy se nedají vysvětlit užívanou medikací, užíváním návykových látek, či přítomností jiného somatického problému.
Jednotlivé symptomy se nedají vysvětlit jinou diagnózou, jako třeba panickou poruchou.

Tab. 1. b) Diagnostická kritéria Generalizované úzkostné poruchy dle MNK-10 F41.1 (odlišné pro dětskou diagnostiku)

Minimálně 6 měsíců trvající tenze, strach a obavnost o běžných každodenních událostech a problémech.
Dále přítomnost alespoň 4 příznaků z následujícího seznamu, ze kterého alespoň jeden z příznaků z první skupiny.
Autonomní nervový systém <ul style="list-style-type: none"> ■ Palpitace, bušení srdce nebo zrychlený tep. ■ Nadměrné pocení. ■ Chvění či třes. ■ Sucho v ústech (ne v důsledku medikace či dehydratace).
Příznaky na hrudníku a v oblasti břicha <ul style="list-style-type: none"> ■ Obtížné dýchání. ■ Pocity na zadušení/udušení. ■ Bolest či dyskomfort na hrudi. ■ Pocity na zvracení nebo břišní dyskomfort (např. škrundání v žaludku).
Symptomy spojené s hlavou a myslí <ul style="list-style-type: none"> ■ Pocity závratě, nejistoty, pocity na omdlení či malátnost. ■ Derealizace a depersonalizace. ■ Strach ze ztráty kontroly, ze zešílení či omdlení. ■ Strach ze smrti.
Obecné příznaky <ul style="list-style-type: none"> ■ Červenání a polévání studeným potem. ■ Znečistlivění nebo pocity mravenčení.
Příznaky tenze <ul style="list-style-type: none"> ■ Svalové ztuhnutí, či tlak nebo bolest. ■ Pocit knedlíku v krku nebo obtížné polykání.
Další nespecifické příznaky <ul style="list-style-type: none"> ■ Přehnaná reaktivita či nastražení na nevýznamné podněty. ■ Obtížné soustředění či pocity prázdna v hlavě z důvodu obav a úzkosti. ■ Přetrvávající iritabilita. ■ Problémy se spánkem z důvodu obavných myšlenek.
Zároveň musí být vyloučena diagnóza panická porucha (F41.0), fobické poruchy (F40.-), obsedantně-kompulzivní porucha (F42.-) či hypochondrická porucha (F45.2).
Zároveň musí být vyloučeny jiné možné etiologie těchto symptomů, jako somatické onemocnění (př. hyperthyroidismus), organické poruchy (F0) nebo symptomy spojené s užíváním návykových látek (F1), jako excesivní užívání stimulantů, či syndrom z vysazení benzodiazepinu.

často překrývají a navíc mají dle genetických studií potvrzenou i jistou podobnost. Závěrem navrhuje změnu pohledu na GAD buď jako na smíšenou úzkostně-depresivní poruchu, nebo osobnostní charakteristiku úzkostného prožívání jako tzv. „povšechný neurotický syndrom“, či pohled na GAD jako na poruchu přizpůsobení. Dle zajímavé studie byla navíc reliabilita diagnostiky GAD (dle DSM-5, studie prováděná na území USA a Kanady) hodnocena v závěru jako velmi nízká a diskutabilní (17).

Léčba

Farmakoterapie

V léčbě GAD rozlišujeme léčbu krátkodobou, dosažení odpovědi na léčbu, a dlouhodobou, tedy prevenci relapsu onemocnění. Farmaka 1. volby zůstávají tradičně antidepresiva (AD) ze skupin selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a duálně působících inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Odhadovaná pravdě-

podobnost odpovědi na léčbu SSRI a SNRI je 60–75 %, pravděpodobnost odpovědi na 1. linii léčby je 67,7 % a na léčbu v 2. linii 54,5 % (18).

Standardně doporučená počáteční dávka u AD terapie je poloviční dávka oproti afektivním poruchám z důvodu počátečního zvýšení anxiety a celkově horší toleranci medikace u pacientů s úzkostnou poruchou. Doporučená dlouhodobá prevence relapsu, dle provedených klinických studií u SSRI a SNRI preparátů, se pohybuje v rozmezí 6–18 měsíců (19). Na možný problém nízké adherence k profylaktické léčbě mezi pacienty s GAD upozornila rozsáhlá analýza ($n = 29\,131$) se zjištěním, že 46 % pacientů vysadilo medikaci po prvotním zlepšení příznaků, a to průměrně po 3,7 měsících. Důvody vysazení medikace nejsou přesně známy, ale nejběžnější nežádoucí účinky jsou sexuální dysfunkce, přibývání na váze a poruchy spánku (18).

Účinnost escitalopramu, paroxetinu, sertralinu, venlafaxinu a duloxetinu je již dlouho dobře dokumentovaná (19), proto je zde blíže nekomentujeme. Tyto léky jsou v běžné klinické praxi užívány jako volba 1. linie a jsou na trhu v České republice běžně dostupné. Výjimkou je duloxetin, který má psychiatrickou indikaci k léčbě GAD i depresivní poruchy, a přesto jej podle preskripčního omezení mohou s úhradou ze zdravotního pojištění předepisovat v České republice pouze lékaři se specializací v neurologii, dětské neurologii, diabetologii, algeziologii a paliativní medicíně. Z TCA je jako lék 2. volby doporučován imipramin.

Ke krátkodobé symptomatické léčbě se tradičně užívají benzodiazepinová anxiolytika (BZD, specificky alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam; viz Tab. 3). BZD patří mezi preparáty 2. volby krátkodobé léčby z důvodu spektra nežádoucích účinků, rizika rozvoje syndromu závislosti a příznakům z vysazení. Evidence jejich efektu dle klinických studií však splňuje kritéria pro léky 1. volby. Hydroxyzin je antihistaminikum a je řazen mezi nebenzodiazepinová anxiolytika. Hlavním mechanismem jeho účinku je agonismus histaminergního H1 receptoru, antagonismus dopaminových D2 receptorů, serotoninových 5-HT_{2A} a adrenergických α -2 receptorů. Působením přes 5-HT_{2A} receptory se vysvětlují jeho anxiolytické účinky. Podklady ke klinickému užití hydroxyzinu jsou poměrně limitovány. Meta-analýza zahrnující 5 studií ($n = 884$) potvrdila jistou evidenci efektu hydroxyzinu

Tab. 2. GAD-7: Sedmi-položková škála generalizované úzkostné poruchy: Vypracovali dr. Robert L. Spitzer, dr. Janet B. W. Williams, dr. Kurt Kroenke et al ve spolupráci s Pfizer Inc. Spitzer RL et al. Arch Intern Med. 2006; 166(10): 1092–1097; do českého jazyka přeloženo a zpracováno leden 2012. RBTLYR-11–236

Jak často vás během posledních dvou týdnů trápily následující potíže?				
	Vůbec ne	Několik dnů	Více než polovinu dnů	Téměř každý den
1. Nervozita, úzkost nebo pocit, že jsem na hraně.				
2. Nemožnost přestat se obávat nebo dostat obavy pod kontrolu.				
3. Přílišné obavy kvůli různým věcem.				
4. Potíže se uvolnit.				
5. Takový neklid, že těžko dokážu klidně sedět.				
6. Snadno se rozzlobím nebo jsem podrážděný/á.				
7. Strach, jako kdyby se mělo stát něco hrozného.				
Výsledky dle GAD-7: celkové skóre				
Skóre GAD		Míra úzkosti		
0–4		Minimální		
5–9		Mírná		
10–14		Střední		
15–21		Vysoká		

oproti placebo (OR 0,30, 95% CI 0,15–0,58) a jeho dobrou snášenlivost (OR 1,00, 95% CI 0,63–1,58). Efekt hydroxyzinu v léčbě GAD byl srovnatelný s efektem BZD a buspironu. Studie však měly poměrně vysokou míru různých bias, bylo zahrnuto pouze 5 studií, a není tedy možné hydroxyzin doporučovat jako lék 1. volby (20).

Nové poznatky ve farmakoterapii

Antidepresiva

Agomelatin je selektivní melatonergní agonista MT₁ a MT₂ receptorů a zároveň antagonist 5-HT_{2C} receptorů. Díky jeho farmakologickému profilu jej řadíme do kategorie antidepresiv označovaných jako MASSA (melatonin agonist and selective serotonin antagonist) nebo NDDI + MA (noradrenaline and dopamine disinhibitor and melatonin agonist). V současné době je již v zahraničí doporučován jako lék 1. volby u GAD (viz Tab. 3). Dle článku z roku 2017 shrnující RCTs (randomizované, dvojité-slepé, placebem kontrolované studie) hodnotící efekt Agomelatinu u GAD se jeví jako efektivní a dobře snášený preparát. Tato medikace by přednostně mohla být zvažována u starší populace, pro své nízké kardiovaskulární riziko, a mladší populace, z důvodu nízkého rizika sexuálních dysfunkcí. Vzhledem k možnému

nežádoucím účinku elevace transamináz by neměl být indikován u pacientů s jaterním selháváním a alkoholismem, u ostatních pacientů by měly být jaterní funkce kontrolovány před nasazením léku, opakovaně do 24. týdne užívání a při zvýšení dávky (21).

Klinické užití bupropionu u GAD se opírá pouze o 1 RCT ($n = 24$) porovnávající efekt bupropionu (150 a 300 mg p. d.) s escitalopramem (10 a 20 mg p. d.) po dobu 12 týdnů. Primární sledovanou proměnnou byl pokles na škále HAM-A, který potvrzoval srovnatelnou efektivitu obou preparátů (22).

Buspiron je nebenzodiazepinové anxiolytikum. Je parciální agonista serotoninových 5-HT_{1A} receptorů, antagonist presynaptických dopaminergních receptorů a parciální agonista noradrenergických α -1 receptorů. Jeho účinnost byla zkoumána ve více RCTs a je schváleným lékem pro léčbu GAD v dospělé populaci. Dle komparativní analýzy je efekt Buspironu pravděpodobně nižší než efekt BZD (23).

Mirtazapin se řadí do skupiny noradrenergických a specifických serotoninergních antidepresiv (NaSSA). Je inhibitorem presynaptických α -2 adrenergických receptorů, má afinitu k 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorům, navíc je potentním antagonistou histaminergního H1 receptoru. Vzhledem ke své kombinované serotoninergní a antihistaminergní aktivitě se nabízí možná

účinnost u GAD. Přesto jsme v literatuře našli pouze 2 proběhlé studie. První, otevřená studie se zabývala komorbiditou GAD u depresivní poruchy, kde byl prokázán efekt dle škály HAM-A (23). Druhá, také nerandomizovaná studie zkoumala efekt mirtazapinu (30 mg p. d.) u GAD (n = 44) po dobu 12 týdnů. Na konci studie 79,5 % pacientů (n = 35) dosáhlo odpovědi na léčbu (definována jako pokles na škále HAM-A o 50 %) a 36,4 % splnilo kritéria remise (HAM-A ≤ 7) (24).

Trazodon patří do skupiny antagonistů serotoninu 5-HT₂ a inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu (SARI), má adrenolytické a slabé antihistaminové účinky. Na trhu je dostupný ve formě tablet s řízeným (AC) a prodlouženým uvolňováním (XR). Jeho účinnost u GAD nemá dostatečné podklady. Opírá se pouze o RCT z roku 1993, kde byl porovnáván efekt imipraminu (průměrná max. dávka 143 mg p. d., n = 58), trazodonu (255 mg, n = 61), diazepamem (6 mg, n = 56) a placebo (n = 55) po dobu 8 týdnů. Na konci studie byl referován nevelký až zřetelný efekt u 73 % subjektů léčených imipraminem, u 69 % trazodonom, u 66 % diazepamem a u 47 % ze skupiny placebo (25). Jeho indikace k léčbě GAD je tedy sporná a řadí se mezi preparáty 3. linie.

Vortioxetin je relativně nové AD, je označován za tzv. serotoninový modulátor pro své multimodální působení na serotoninergních a dalších receptorech v CNS. Nedávná meta-analytická studie potvrdila, že léčba vortioxetinem u GAD (dávky 2,5; 5 a 10 mg p. d.) nebyla superiorní oproti placebo v odpovědi na léčbu (pokles hodnoty HAM-A o ≥ 50%) (OR 1,16, 95% CI 0,84–1,60, p = 0,38; OR 1,41, 95% CI 0,82–2,41, p = 0,21; a OR 1,05, 95% CI 0,76–1,46, p = 0,75). Navíc nebyl potvrzen rozdíl ani v dosažení remise (definována jako skóre HAM-A ≤ 7). Studie však potvrdila bezpečnost této medikace s nízkým počtem nežádoucích účinků. Meta-analytická studie prozatím obsahovala pouze 4 zahrnuté RCTs, její výsledky jsou proto stále limitované (26).

Vilazodon je lékem ze skupiny SSRI, navíc působí jako parciální agonista 5-HT₁ receptoru, tedy podobně jako buspiron. Vilazodon je momentálně registrován pro léčbu depresivní poruchy, ale v České republice je na trhu stále nedostupný. RCT z roku 2015 porovnávalo efekt vilazodonu 20 mg p. d. (n = 230), 40 mg p. d. (n = 227) a placebo (n = 223) po dobu 8 týdnů.

Tab. 3. Doporučení pro farmakologickou léčbu GAD dle Canadian clinical guidelines z roku 2014 (12)

Léky 1. volby	Agomelatin, Duloxetin, Escitalopram, Paroxetin, Pregabalín, Sertralin, Venlafaxin	
Léky 2. volby	Alprazolam, Bromazepam, Bupropion, Buspiron, Diazepam, Hydroxyzin, Imipramin, Lorazepam, Quetiapin, Vortioxetin	
Léky 3. volby	Citalopram, Divalproát chrono, Fluoxetin, Mirtazapin, Trazodon	
Augmentační terapie	2. linie	Pregabalín
	3. linie	Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon
	nedoporučené	Ziprasidon
Nedoporučené	beta-blokátory (propranolol), Pexacerfont, Tiagabin	

Pexacerfont: CRF – corticotropin-releasing hormon antagonist, v ČR nedostupný

Tab. 4. Porovnání velikosti efektu jednotlivé medikace doporučené léčby u GAD

Preparát	ES ± SD	p-hodnota
Pregabalín	0,50 ± 0,24	p < 0,001
Hydroxyzin	0,45 ± 0,18	p < 0,001
Venlafaxin XR	0,42 ± 0,12	p < 0,001
BDZ	0,38 ± 0,15	p < 0,001
SSRI	0,36 ± 0,09	p < 0,001
Buspiron	0,17 ± 0,21	NS
Souhrnně	0,38 ± 0,06	p < 0,001

ES: effect size, vyjádřeno dle Cohena d: d < 0,01: velmi malý účinek/ 0,01–0,20: malý/ 0,20–0,50: střední/ 0,50–0,80: velký/ 0,80 a více: velký účinek

SD: standard deviation – směrodatná odchylka

NS: non-significant

Pokles na škále HAM-A byl statisticky větší v porovnání dávky 40 mg p. d. oproti placebo, ne však v porovnání dávky 20 mg p. d. a placebo. Nežádoucí účinky v obou aktivních skupinách byly v podobné četnosti okolo 71 %, v placebo skupině 62 %. Mezi nejčastější patřila nauzea, závratě, zvracení a únava (27). Studie z roku 2016 porovnávala efekt vilazodonu ve flexibilní dávce 20–40 mg p. d. (n = 200) oproti placebo (n = 200) po dobu 8 týdnů. Bylo potvrzeno statisticky signifikantní zlepšení na škále HAM-A v aktivní skupině oproti placebo (28). Tyto výsledky nastiňují jeho možnou terapeutickou indikaci i v léčbě GAD.

Antikonvulziva

Pregabalín je strukturálně podobný γ-amino máselné kyselině (GABA, inhibiční neurotransmitter), specificky se váže na α-2-δ podjednotku napěťově řízeného Ca kanálu presynaptických neuronů a redukuje uvolňování excitatorních neuromediátorů, jako je glutamát, substance P a noradrenalin. Ovlivňuje svým mechanismem patologickou neuronální excitovatelnost. Pregabalín je řazen v léčbě GAD mezi léky 1. volby (viz Tab. 3). Poslední metaanalýza z roku 2017 zahrnovala 8 RCTs (n = 2 299) porovnávací různé dávky pregabalínu oproti pla-

cebu. U pregabalínu byla prokázána superiorita v klinickém efektu (Hedgesovo g = 0,37, 95% CI 0,3–0,44) hodnoceného dle poklesu na škále HAM-A. Pregabalín byl podáván v monoterapii v 7 zahrnutých RCTs, v jedné studii byl podáván v augmentaci u pacientů bez odpovědi na léčbu AD. Diference mezi dropoutem pro nežádoucí účinky nebyla potvrzena. V subanalýze 4 RCTs (n = 1 342) byl potvrzen podobný efekt pregabalínu a BZD medikace (29). Pouze jedna klinická studie se zabývala dlouhodobým efektem v prevenci relapsu pregabalínu v léčbě GAD. Nehospitalizovaní pacienti (n = 624) s GAD v otevřeném designu byli léčeni pregabalínem v dávce 450 mg p. d. (3 × 150 mg) po dobu 8 týdnů. Subjekty s klinickou odpovědí (HAM-A celkové skóre ≤ 11 a ≥ 50% redukce na škále HAM-A) byli následně rozděleni do 2 skupin, kdy jedna byla léčena nadále pregabalínem 450 mg p. d. (n = 168), druhá dostávala placebo (n = 170) po dobu 24 měsíců. Období remise bylo signifikantně delší v aktivní skupině oproti placebo. Ze skupiny léčené placebem relabovalo 52 % pacientů do 23 dní, na konci studie pak 65 %. Ve skupině s aktivní léčbou bylo konci studie detekováno 42 % relapsů na (30). Při novém nasazení pregabalínu v psychiatrické ambulanci je vzhledem ke specifikaci podmínek úhrady

pregabalínu nutné doložit jeho účinnost pomocí škály HAM-A před zahájením léčby a po 10 týdnech od nasazení léku.

Gabapentin působí podobně jako pregabalin, specificky se váže na α -2- δ podjednotku napěťově řízeného Ca kanálu presynaptických neuronů, navíc zvyšuje syntézu GABA v CNS inhibicí GABA aminotransferázy a aktivací dekarboxylázy glutamové kyseliny. Pro indikaci gabapentinu k léčbě GAD jsme nezaznamenali proběhlé RCTs hodnotící jeho účinnost. Off-label indikace v léčbě se opírá pouze o kazuistické články naznačující jeho efektivitu. Nedávná kazuistika z roku 2017 léčby GAD u 57leté pacientky popisuje zlepšení symptomů na dávce 900 mg p. d. a více, u dávkování pod 600 mg nebyl pozorován ústup symptomů (31).

Tiagabin je selektivní inhibitor zpětného vychytávání GABA. Dle našeho průzkumu byly provedeny pouze 3 RCTs desetitýdenního podávání Tiagabinu v dávkách 4–16 mg p. d. Ve všech 3 studiích nebyl potvrzen signifikantní rozdíl mezi aktivní a placebo skupinou dle změn na škále HAM-A. Nelze tedy v současné době Tiagabin v léčbě GAD doporučit (32).

Pro klinickou aplikaci valproátu jsme našli pouze 1 RCT z roku 2007. Studie porovnávala efektivitu valproátu (Depakine-Chrono 500–2000 mg, n = 36) versus placebo (n = 38) po dobu 6 týdnů. V aktivní skupině dosáhlo odpovědi na léčbu 72 % subjektů (pokles v HAM-A \geq 50 %) oproti 15 % v placebem léčené skupině. Celkový pokles na škále HAM-A byl signifikantně větší v aktivní skupině. Evidence 1 RCT je pro jeho doporučení k užívání v klinické praxi nedostačující (33). Lamotrigin je častý lék klinické praxe, přestože pro jeho užití k léčbě GAD nejsou aktuálně dostupná žádná data.

Antipsychotika 2. generace

Antipsychotika 2. generace (SGAP) jsou v současné době u GAD zvažována v augmentační léčbě u rezistentní GAD, či v monoterapii. Evidence dle provedených RCTs na léčbu SGAP u GAD je velmi malá. Dle přehledového článku z roku 2019 bylo prozatím provedeno pouze 6 RCTs.

Byly provedeny 2 RCTs s augmentací AD *risperidonem*. Obě studie prokázaly vyšší redukci symptomů ve skupině s aktivní léčbou (hodnoceno dle HAM-A), ale počet odpovědí na léčbu se v aktivní a placebo skupině výrazně nelišil (dávka risperidonu 0,25–3 mg p. d.). Pouze 1 RCT

Tab. 5. *Terapeutické indikace dle SUKL obchodovaných léčiv v ČR k dubnu 2020*

Skupina	Účinná látka	Obchodovaný název	Terapeutická indikace
SSRI	Fluvoxamin	Fevarin	ne
	Fluoxetin	Deprex, Fluoxetine, Fluzak, Magrilan	ne
	Paroxetin	Apo-parox, Arketis, Parolex, Paroxetin, Seroxat, Remood	ano
	Sertralin	Asentra, Adjivin, Sertralin, Sertivan, Setalof, Stimuloton, Zolof	ne
	Citalopram	Apo-cital, Citalec, Citalopram, Pram, Seropram	ne
	Escitalopram	Anxila, Ciprex, Despresinal, Elicea, Escirdec, Escitalopram, Escitil, Esoprex, Estan, Itakem, Lenuxin, Miraklide,	ano
SNRI	Venlafaxin	Argofan, Efectin, Elify, Olwexya, Velaxin, Venlafaxin	ano
	Duloxetin	Cymbalta, Dulasolan, Duloxetin, Dulsevia, Onelar	ano
RIMA	Moklobemid	Aurorix	ne
TCA	Clomipramin	Anafranil	ne
	Imipramin	Melipramin	ne
	Amitriptylin	Amitriptylin	ne
Azapirony	Buspiron	Buspiron	ano
Ostatní	Mirtazapin	Espirital, Mirtazapin, Mirtazaten	ne
	Pregabalin	Kartesada, Lyrica, Naxalgan, Pragiola, Pregabalin, Pregamid, Preglenix, Prelica, Rabakir, Siranalen	ano
	Agomelatin	Agomelatin, Agomelatine, Assimil, Lamegom, Valdoxan, Zilbea	ne
	Hydroxyzin	Atarax	symptomatická léčba anxiety
	Vortioxetin	Brintellix	ne
	Trazodon	Trittico AC/prolong	deprese provázená anxiétou
			symptomatická léčba stavů úzkosti
BDZ			

se zabývala augmentací *olanzapinem* (n = 24, průměrná dávka 8,7 mg p. d.). Tato studie prokázala signifikantní rozdíl v odpovědi na léčbu oproti placebo. Dále 2 studie porovnávaly efekt augmentace *Aripiprazolu* versus placebo (velmi malé studijní vzorky, n = 6 a n = 13). Aripiprazol byl podáván v různých dávkách (od 2,5 mg p. d. a 10 mg p. d.), prokázal signifikantní zlepšení klinických symptomů. Naopak augmentace *ziprasidonem* v dávkách 20–80 mg neprokázala superiority efekt oproti placebo. Evidence pro doporučení augmentace těmito preparáty se

yní zdá být nedostatečná. Navíc léčba SGAP je doprovázena závažnými nežádoucími účinky, především zvýšeným metabolickým rizikem, a měla by být zvažována pouze u refrakterních forem GAD (34).

Situace je však jiná u *quetiapinu*. Studie zabývající se augmentací AD *quetiapinem* u GAD nepotvrdily jeho benefiční efektivitu (34). Meta-analýza z roku 2016 zahrnující 3 RCTs (n = 2 248) však potvrdila superioritu léčby *quetiapinem* v monoterapii oproti placebo (dávky 50; 150; 300 mg p. d.), hodnoceného

dle poklesu na škále HAM-A, efekt byl navíc srovnatelný s efektem běžně užívaných SSRI. Odpověď na léčbu a remise byla signifikantně vyšší oproti placebo pouze při léčbě dávkou 50 a 150 mg quetiapinu p. d. Autoři studie navíc poukázali na účinek quetiapinu na dyssomnii často doprovázející GAD a potvrdili signifikantní zlepšení na škále PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) v dávkách 50 a 150 mg p. d., oproti skupině SSRI. Snášlivost u pacientů byla nižší než u placebo, v nízkých dávkách však srovnatelná s SSRI. Vzhledem k metabolickému riziku by však měl lékař indikaci quetiapinu vždy dostatečně zvážit (35).

Tabulka 4 přináší závěry studie zkoumající efekt rozdílných rodin psychofarmak v léčbě GAD, hodnocen dle poklesu skóre klinické škály HAM-A oproti placebo. Dle výsledků tedy pouze pregabalin dosáhl hodnoty odpovídající $d = 0,50$, tedy spodní hranice velkého efektu. Ostatní preparáty vykazaly dle studie efekt pouze v rozmezích malého a středního účinku (36). Bohužel podobná studie s aktuálními daty nebyla v posledních letech provedena. V Tab. 5 pro přehlednost shrnujeme terapeutické indikace dle SUKL obchodovaných léčiv v České republice k dubnu 2020.

Fytofarmaka

Fytofarmaka v léčbě úzkostných poruch jsou pacienti poměrně hojně využívána. Mezi preparáty z klinických studií patří Silexan a přípravek Kava.

Silexan je preparát z levandulového oleje v želatinové kapsli ve standardizovaném podání 80 mg. Od počátku roku 2020 je nově dostupný jako registrovaný léčivý přípravek i na českém trhu pod firemním názvem Lavekan. Souhrnná publikace z roku 2017 zahrnovala 5 klinických studií hodnotících efektivitu tohoto přípravku, 2 z toho specificky na populaci trpících GAD. Studie z roku 2010 potvrdila srovnatelný efekt Silexanu (80 mg p. d., $n = 40$, pokles na škále HAM-A $11,3 \pm 6,7$) a lorazepamu (0,5 mg p. d., $n = 37$, pokles na škále HAM-A $11,6 \pm 6,6$) po dobu 6 týdnů. Studie z roku 2014 potvrdila srovnatelný efekt u pacientů trpících GAD při 10 týdenním podávání Silexanu 160 mg p. d. ($n = 121$, pokles na škále HAM-A $14,1 \pm 9,3$), Silexanu v dávce 80 mg p. d. ($n = 135$, pokles na škále HAM-A $12,8 \pm 8,7$) a paroxetinu 20 mg p. d. ($n = 132$, pokles na škále HAM-A $11,3 \pm 8,0$). Dále potvrdila signifikantní efekt Silexanu v porov-

náním s placebem po 4. a 6. týdnu, tento efekt zůstal do ukončení studie (37). Mimo drobný gastrointestinální dyskomfort Silexan neprokazoval žádné jiné závažné nežádoucí účinky, sedaci, nebyly referovány farmakologické interakce nebo příznaky syndromu z vysazení v dávkách 80 a 160 mg p. d. Jeví se tedy jako nadějný léčivý přípravek.

Kava je přípravek z pepřovníku opojného (*Piper methysticum*). Dle nedávné RCT studie se 171 účastníků trpících GAD nebyl pozorován signifikantní rozdíl mezi aktivní skupinou (Kava tabletová forma, standardizovaná dávka: 120 mg kavalakton 2x denně) a placebem. Na konci studie dokonce dosáhlo remise pouze 17,4 % subjektů z aktivní skupiny (HAM-A < 7), ve skupině léčené placebem to bylo 23,8 %. U subjektů užívajících Kavu byly pozorovány navíc nežádoucí účinky, jako zhoršení paměti, tremor a chvění, zhoršení jaterních parametrů (ale nenaplnující kritéria pro diagnózu jaterní selhání indukované bylinami). Předchozí studie naznačily efektivitu preparátu v krátkodobé léčbě subklinických forem anxiety, ale efekt u pacientů trpících GAD se nepotvrdil (38).

Psychoterapie

Nedávná rozsáhlá meta-analytické studie zahrnující 79 RCTs v celkovém počtu 11 002 účastníků s diagnózou GAD porovnávala souhrnný efekt psychoterapie a farmakoterapie. Psychoterapie prokázala celkový střední až velký klinický efekt v redukci příznaků (Hedgesovo $g = 0,76$) a farmakoterapie efekt malý (Hedgesovo $g = 0,38$). Mladší věk byl spojen s lepším efektem psychoterapie. Avšak vzhledem k zcela odlišným designům studií, odlišným kontrolním skupinám (placebem kontrolované studie vs. kontrolní skupina na čekací listině, či jiné) není možné tyto výsledky přímo porovnávat (39).

Terapií s největším prokázaným efektem nadále zůstává kognitivně-behaviorální terapie, považovaná již za zlatý standard. Studie z roku 2019 porovnávala efekt 3 základních přístupů KBT u GAD ($n = 75$): 1. Klasický přístup dle T. Borkovce (CT-BTP: Cognitive Therapy/ Borkovec's treatment package), 2. Racionálně emotivní behaviorální terapii dle A. Ellise (REBT) a 3. Terapie přijetí a závazku (ACT). Všechny přístupy byly spojeny s klinickým zlepšením (dle sebehodnotících škál) bez významného meziskupinového rozdílu (40).

V posledních letech se upnula pozornost na vývoj a studium tzv. internetových přístupů psy-

choterapie, které se aktuálně jeví snadněji dostupné pro pacienty a také ekonomicky výhodnější (bližší 41). Souvislé studie a přesná data potvrzující jejich jasný přínos zatím nejsou. V České republice jsme mimo aplikaci „Nepanikař“ takový modul, aplikaci ani jejich vývoj nezaznamenali. Dalším příkladem aplikace moderních technologií je i expoziční terapie ve virtuální realitě, tzv. VRET (Virtual Reality Exposure Therapy), která se uplatňuje u celé řady úzkostných poruch včetně GAD (42, bližší 43).

Jiné

Mimo běžně užívaná farmaka a psychoterapeutické postupy je možné zvážit i biologickou léčbu u GAD. Dle metaanalýzy z roku 2019 by mohla být *rTMS* (repetitivní transkraniální magnetická stimulace) efektivní na zmírnění příznaků GAD. Metaanalýza zahrnovala 21 studií ($n = 1 481$) zkoumajících efekt *rTMS* v různých režimech, aplikovaných jako přídatná léčba k neuropsychofarmakologii. U skupiny *rTMS* byl nalezen souhrnný signifikantní rozdíl v poklesu na škále HAM-A oproti kontrolní skupině. Většina studijních protokolů se zaměřovala na dorsolaterální-prefrontální kortex, či prefrontální kortex, a byla použita nízkofrekvenční stimulace, pouze 2 studie použily vysokofrekvenční design (bližší 42).

Potenciál v léčbě GAD může mít disociativní analgetikum *ketamin*. Nalezli jsme jednu studii s otevřeným designem a souborem 20 pacientů s aplikací zvyšující se dávky Ketaminu 1x nebo 2x týdně v dávce 1 mg na kg v subkutánní aplikaci po dobu 3 měsíců. Pacienti v této studii reportovali zlepšení klinických příznaků s dopadem na jejich běžnou kvalitu života. Studie byla však velmi malá a potenciál ketaminu je nutné nadále zkoumat, především pro jeho možné závažné nežádoucí účinky (43).

Aktuálně hlášené studie

Aktuálně řešené klinické studie zkoumající nové farmakologické cíle u GAD míří na glutamátový, endokanabinoidní a neuropeptidový systém, dále se výzkum zabývá fytofarmaky. V klinické fázi 3 (testování již na větším počtu humánních subjektů) je nyní přípravek *gepiron*. Gepiron patří do skupiny azapironů. V porovnání s buspironem více aktivuje 5-HT_{1A} receptory s nepatrnou afinitou k D₂ receptorům. Jde o již starší preparát, klinická aplikace byla limitována pro jeho krátký poločas. Nová forma ER

(extended-release) zabraňuje nechtěné fluktuaci hladin v plazmě. Další látkou ze skupiny azapironů registrovanou v klinickém testování je *FKW00GA*, aktuálně ve fázi 2. klinického testování (přípravek je podáván malému, přesně definovanému vzorku nemocných pacientů). Riluzol je registrovaný léčivo k léčbě amyotrofické laterální sklerózy, prokazuje neuroprotektivní a antikonvulzivní efekt. Riluzol u GAD v otevřené pilotní studii prokázal efekt na pokles klinických příznaků. Nyní je jeho efektivita nadále testována. *Troriluzol* (Trigriluzol), prekursor riluzolu, který vykazuje vyšší biologickou dostupnost, je aktuálně hlášený ve fázi 3 klinického testování. Taktéž byly zahájeny studie na výzkum endokannabinoidního systému u GAD. Aktuálně jsou registrovány studie efektu *cannabisu* a *canabidiolu* ve fázi 2 a 3 klinického testování. Z fytofarmak jsou aktuálně hlášeny studie zabývající se efektem *Echinacea angustifolia* a *Galphimia glauca* (44). Po desetiletí relativní stagnace se výzkumné studie

opět začínají zabývat i onemocněními z úzkostného spektra.

Závěr

V léčebném přístupu u onemocnění GAD nedošlo v poslední době k výrazným změnám. Základními medikamenty 1. volby ke krátkodobé i dlouhodobé stabilizaci nadále zůstávají preparáty ze skupiny SSRI, SNRI a pregabalin. Při jejich inefektivitě patří mezi další doporučované preparáty léky ze skupiny TCA (imipramin) či z dalších skupin antidepresiv (jako je agomelatin, bupropion, buspiron, dále i mirtazapin a trazodon). Hromadí se důkazy o účinnosti antipsychotik nové generace v augmentaci léčby GAD (risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol), v monoterapii je pak účinný quetiapin. Dle proběhlých studií je možné zvážit v monoterapii i léčbu fytofarmakem Silexan.

Z psychoterapeutických postupů je nadále 1. volbou a zlatým standardem zůstává KBT, ja-

ko terapie s největší evidence-based účinností. Aktuálně dochází k rozvoji a již klinické aplikaci pomocí formátů tzv. telemedicíny, tedy internetových modulů KBT. Bohužel tuto aktivitu jsme v České republice zatím nezaznamenali.

Z biologických přístupů se jeví jako efektivní i léčba rTMS. Taktéž jsme zaznamenali i otevřenou studii hodnotící efekt subkutánně podávaného ketaminu.

Dle aktuálně hlášených studií je zřejmé, že klinické testování medikamentů se po desetiletí relativní pauzy opět zaměřilo na výzkum onemocnění z úzkostného spektra, konkrétně i na GAD.

Práce na tomto review byla podpořena projektem „PharmaBrain“

č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_025/0007444

Operačního programu pro Výzkum, vývoj a vzdělávání (OPVVV) a částečně projektem číslo TL03000223 Technologické agentury ČR (TA ČR).

LITERATURA

1. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 2019; 393(10173): 768–777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
3. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
4. The World Health Organization's (2019) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.; ICD-11).
5. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löw, B.A. brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166(10): 1092–1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>; do českého jazyka zpracováno leden 2012. RBTLYR-11–236.
6. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 1988; 14(1): 61–68. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(88\)90072-9](https://doi.org/10.1016/0165-0327(88)90072-9)
7. Lorenz RA, Jackson CW, Saitz M. Adjunctive use of atypical antipsychotics for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy*, 2010; 30(9): 942–951. <https://doi.org/10.1592/phco.30.9.942>
8. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues in Clinical Neuroscience* – 2017; 19(2): 159–168
9. Findikl E, Camkurt MA, Azci F, et al. The diagnostic value of malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase activity in drug naïve, first episode, non-smoker generalized anxiety disorder patients. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2018; 16(1): 88–94. <https://doi.org/10.1007/s40201-018-0018-1>
10. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: Evidence base and therapeutic implications. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2008; 11(6): 851–876. <https://doi.org/10.1017/S1461145707008401>
11. Costello H, Gould RL, Abrol E, Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open* 2019; 9(7): 1–16. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925>

12. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*, 2015; 300(May): 141–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.018>
13. Via E, Fullan MA, Goldberg X, et al. Ventromedial prefrontal cortex activity and pathological worry in generalised anxiety disorder. 2018; *British Journal of Psychiatry*, 213(1): 437–443. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.65>
14. Delvecchio G, Stanley JA, Altamura AC, Brambilla P. Metabolic alterations in generalised anxiety disorder: A review of proton magnetic resonance spectroscopy studies. 2017; *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26(6): 587–595. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000361>
15. Sanjay J, Mathew, Rebecca B. et al. Hippocampal N-Acetylaspartate Concentration and Response to Riluzole in Generalized Anxiety Disorder. 2008. *Biol Psychiatry*, 2008; May 1, 63(9): 891–898.
16. Tyrer P. Against the Stream: Generalised anxiety disorder (GAD) – a redundant diagnosis. 2018. *BJPsych Bulletin*, 42(2): 69–71. <https://doi.org/10.1192/bjb.2017.12>
17. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, part II: Test-retest reliability of selected categorical diagnoses. 2013; *American Journal of Psychiatry*, 170(1): 59–70. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070999>
18. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. 2019. *The Lancet*, 393(10173), 768–777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
19. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. 2014. *BMC Psychiatry*, 14(SUPPL.1), 1–83. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>
20. Guaiana G, Barbui C, Churchill R, et al. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. 2007. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006815>
21. Buoli M, Grassi S, Serati M, et al. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2017; 18(13): 1373–1379. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1359257>
22. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD, Vapnik K. A pilot controlled trial of bupropion XL versus escitalopram in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2008; 41(1): 46–51.

23. Strawn JR, Geracioti L, Rajdev N, et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2018; 19(10): 1057–1070. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>
24. Gambi F, De Berardis D, Campanella D, et al. Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: A fixed dose, open label study. *Journal of Psychopharmacology*, 2005; 19(5): 483–487. <https://doi.org/10.1177/0269881105056527>
25. Rickels K, Doening R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Comparison of Imipramine, Trazodone, and Diazepam. *Arch Gen Psychiatry/VOL* 50, NOV 1993. 1993; 50: 884–895.
26. Qin B, Huang G, Yang Q, et al. Vortioxetine treatment for generalised anxiety disorder: A meta-analysis of anxiety, quality of life and safety outcomes. *BMJ Open*, 2019; 9(11): 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033161>
27. Gommoll C, Durgam S, Mathews M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase iii study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 2015; 32(6): 451–459. <https://doi.org/10.1002/da.22365>
28. Durgam S, Gommoll C, Forero G, et al. Efficacy and safety of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2016; 77(12): 1687–1694. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09885>
29. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, et al. Pregabalin for generalized anxiety disorder: An updated systematic review and meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 2017; 32(1): 49–55. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000147>
30. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 2008; 23(1): 18–28. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f0f0d7>

**Další literatura u autorky
a na www.psychiatriepropraxi.cz**