

FARMAKOTERAPIE ÚZKOSTNÝCH PORUCH

MUDr. Sylva Racková, MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN a LF UK, Plzeň

Úzkostné poruchy patří mezi velmi časté psychické poruchy. Bez léčby ve většině případů úzkostné příznaky přetrvávají a jejich průběh bývá chronický s výkyvy, s vysokým rizikem výskytu komorbidních poruch, suicidálního jednání a dalších komplikací. V léčbě úzkostných poruch můžeme využít psychotherapeutické postupy a farmakoterapii. Ve farmakoterapii jsou lékem první volby antidepresiva III. a IV. generace. Jsou však využívány i jiné preparáty – benzodiazepiny, betablokátory, antikonvulziva a další.

Klíčová slova: úzkostné poruchy, farmakoterapie, antidepresiva, benzodiazepiny.

PHARMACOTHERAPY OF ANXIETY DISORDERS

Anxiety disorders are very often psychiatric disorders. Without treatment mostly anxiety symptoms persist, their course is very often chronic with fluctuation and high risk of the presence of comorbid disorders, suicidal behaviour... In the treatment of anxiety disorders we can use psychotherapy and pharmacotherapy. There are antidepressants of the 3rd or the 4th generation the first choice in the psychopharmacotherapy. Other medication which is used in the treatment of these disorders are benzodiazepines, beta-blockers, anticonvulsives.

Key words: anxiety disorders, pharmacotherapy, antidepressants, benzodiazepines.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 3: 112–116

Tabulka 1. Celoživotní a roční prevalence úzkostných poruch

Porucha	Celoživotní prevalence %	Roční prevalence %
F 40.0 agorafobie	4,0–6,0 %	1,5–3,0 %
F 40.1 sociální fobie	10,0–16,0 %	1,5–3,0 %
F 40.2 specifické fobie	12,0 %	4,0–7,0 %
F 41.0 panická porucha	1,5–3,5 %	0,5–2,3 %
F 41.1 generalizovaná úzkostná porucha	5,0–15,0 %	2,0–4,0 %
F 41.2 smíšená úzkostně depresivní porucha	8,0 %	4,1 %

Úzkostné poruchy jsou skupinou psychických onemocnění, kde hlavním, dominujícím příznakem je úzkost s psychickými i somatickými (eventuálně vegetativními) projevy. Během života téměř polovina populace „onemocní“ nějakou psychickou poruchou, nejčastěji se jedná o problematiku závislosti na psychoaktivních látkách, hned na druhém místě jsou však úzkostné poruchy s prevalencí kolem 25 %, s výrazně vyšším výskytem, až dvojnásobným, u žen (10, 18).

Je velmi pravděpodobné, že poměrně vysoké procento pacientů trpících poruchami úzkostného spektra není správně diagnostikováno, a proto je prevalence těchto poruch vysoká. Dalším důležitým bodem souvisejícím s nedostatečnou diagnostikou je nedostatečná, nesprávná či zcela chybějící léčba (13).

V tabulce 1 je uvedena celoživotní a roční prevalence jednotlivých úzkostných poruch (10, 17, 21).

Průběh úzkostných poruch

Průběh úzkostných (zejména neléčených) poruch je v naprosté většině případů chronický. V některých případech může být fluktuující, kdy se střídají období částečného zlepšení, někdy i úplného vymizení potíží s relapsy úzkostných potíží. Vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění s vy-

sokým rizikem dlouhodobého průběhu a s tendencí k přechodu do chronicity, jsou zatíženy významným dopadem na fungování postiženého jedince, vyšší pracovní neschopností s veškerými i ekonomickými dopady, stigmatizací, dopadem na okolní interpersonální vztahy, snížením kvality života a v některých případech i invalidizací pacienta.

Výskyt komorbidit u úzkostných poruch

Úzkostné poruchy jsou velmi často spojeny s výskytem i dalších psychických poruch, tzv. komorbidních poruch, které se mohou projevovaly i u více než poloviny případů (5). Komorbidní poruchy zhoršují průběh primární úzkostné poruchy, znamenají pomalejší nástup efektu terapie, celkově horší prognózu, vyšší riziko suicidálního jednání a horší spolupráci pacienta v léčbě.

Komorbidní poruchy mohou výrazně ovlivňovat klinický obraz onemocnění, jeho další průběh a májí výrazný dopad na léčbu pacienta, tzn. na její výběr a účinnost. Ovlivňují tedy diagnostiku i léčbu.

Mezi nejčastější komorbidní poruchy onemocnění úzkostného spektra patří ostatní úzkostné poruchy. Velmi častý a významný je zejména výskyt sekundární depresivní poruchy, jejíž přítomnost je spojena s pomalejším nástupem účinku farmakoterapie, horší prognózou a až 4x vyšším rizikem suicidálního jednání (22). Účinnou léčbu je vhodné zahájit co nejdříve. Další významnou komorbiditou je závislost na psychoaktivních látkách (zejména alkoholu a benzodiazepinech) (4) a poruchy osobnosti (závislá a vyhubá).

Terapie

Primárním cílem léčby úzkostných poruch je jednak ovlivnění samotné úzkostné symptomatiky (tzn. ovlivnění psychické a somatické složky úzkosti), dále odstranění vyhubavého chování, které se během doby trvání poruchy u většiny pacientů rozvíjí. Dalším bodem a sekundárním cílem terapie je snaha o udržení remise a zábrana relapsu onemocnění. Nelze opomenout, že hlavním cílem terapie je spokojenost a kvalita života pacientů.

V léčbě poruch úzkostného spektra využíváme řadu postupů. Prvním z nich je farmakoterapie, které je věnován tento článek, další možností je psychoterapie (zejména kognitivně behaviorální terapie)

Tabulka 2. Cíle v léčbě úzkostných poruch

Cíle terapie	Charakteristika
primární cíle	ovlivnění úzkostné symptomatiky (psychické i somatické složky) odstranění vyhubavého chování
sekundární cíle	udržení remise zabránění relapsu

Tabulka 3. Faktory ovlivňující výběr farmaka

Faktory	Charakteristika
anamnéza pacienta	somatický stav, přítomnost somatických onemocnění ostatní medikace (rizika interakcí) závislosti
farmakologická anamnéza	v minulosti užívaná farmaka (typ, dávka, doba užívání, efekt, snášenlivost, důvod změny medikace, vysazení...)
ostatní faktory	dostupnost péče možnosti pacienta (finanční, intelekt...) preferenze pacienta

Tabulka 4. Fáze léčby úzkostných poruch

Fáze léčby	Doba trvání fáze léčby
akutní fáze	8–12 týdnů
udržovací fáze	12–18 měsíců

a kombinace obou výše uvedených postupů. Při kombinované terapii je předpokládán vyšší efekt.

Obecné faktory

ovlivňující výběr léčby

Ve výběru léčby a použitého farmaka hraje roli řada faktorů. V první řadě je to správná diagnostika úzkostné poruchy. Nezbytné je somatické vyšetření k vyloučení organické etiologie potíží, což by mělo být součástí běžného diagnostického postupu.

Dalšími faktory jsou přítomnost somatických onemocnění, závislosti, současně užívané léky, farmakologická anamnéza užívaných farmak včetně jejich efektu, snášenlivosti. Nelze zcela opominout další body, jako jsou možnosti pacienta (dostupnost péče, finanční situace...) a jeho přání, tedy jakou formu léčby pacient preferuje.

Farmakoterapie

Farmakoterapie je velmi častým a účinným postupem v léčbě úzkostných poruch. V posledních letech není doménou pouze psychiatrů, ale vzhledem k preskripčnímu uvolnění řady psychofarmak je nyní možná i v ambulanci praktických a ostatních lékařů.

Na počátku léčby je nutná edukace pacienta. Edukace by se měla týkat vysvětlení a porozumění onemocnění a dále průběhu léčby. Pacientovi bychom měli sdělit vlastnosti medikace, měl by být informován o době nástupu účinku, která se u antidepresivní medikace pohybuje kolem 4 týdnů, dále bychom měli upozornit na rizika výskytu nežádoucích účinků a poslední důležitou informací je předpokládaná délka užívání léků. Všechny tyto informace zlepšují terapeutický vztah, zvyšují compliance pacienta a tím účinnost léčby.

Doporučené postupy v léčbě úzkostných poruch

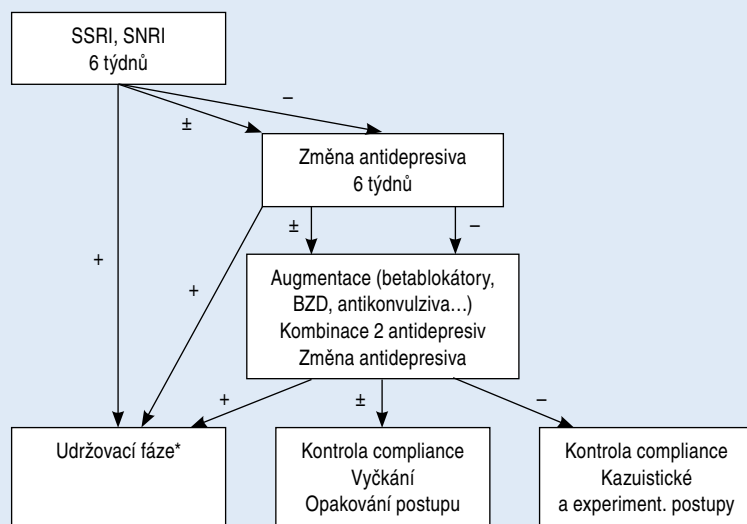
Fáze léčby

Farmakoterapii úzkostných poruch lze rozdělit na léčbu akutní, která vede k vymizení symptomů úzkosti, na léčbu udržovací, kdy je pacient již v remisi a tato forma léčby by měla remisi udržet a zabránit eventuálnímu relapsu. Délka akutní fáze léčby se pohybuje kolem 8–12 týdnů, fáze udržovací kolem 12–18 měsíců. Veškeré níže uvedené farmakologické postupy je možné kombinovat s psychoterapií, zejména s kognitivně behaviorální.

První krok v léčbě úzkostných poruch

Pokud máme stanovenou diagnózu úzkostné poruchy a jsme rozhodnutí pacienta léčit farmaky, lékem první volby jsou antidepresiva III. generace (SSRI-in-

Schéma: Doporučené postupy v léčbě úzkostných poruch



* po prvním výskytu potíží 12–18 měsíců
při opakovaném výskytu dlouhodoběji

hibitory zpětného vychytávání serotoninu (1, 3, 16). Léčba těmito preparáty je účinná na úzkostnou symptomatiku, bezpečná s ohledem na možnost rozvoje závislosti a efektivní při výskytu komorbidních poruch, zejména ostatních úzkostných poruch nebo deprese.

Při nasazení SSRI je doporučována postupná a opatrná titrace dávky ke snížení rizika výskytu nežádoucích účinků, na které je skupina úzkostných pacientů velmi citlivá. Na plnou dávku bychom se měli dostat do 2 týdnů, mezi 4.–6. týdnem bychom měli očekávat již terapeutický efekt antidepresivní medikace. Pokud se efekt v těchto 6 týdnech nedostaví, měli bychom pomýšlet na možnost změny medikace. Nicméně existují studie, které tento postup zpochybňují a prokazují zvyšující se počet respondérů ještě po 2 měsících léčby (11).

Druhý krok v léčbě úzkostných poruch

Plná remise: Pokud je během akutní fáze léčby SSRI dosaženo remise, je doporučováno pokračovat v zavedené antidepresivní medikaci (tzv. udržovací fázi) ještě minimálně po dobu 12–18 měsíců po prvním výskytu potíží.

Odpověď (parciální remise) > 50 % redukce symptomů > chybějící odpověď

Při nedostatečné odpovědi na léčbu je vhodné pokračovat v zavedené medikaci a dávku zvýšit na maximální doporučenou účinnou (pokud tak ještě nebylo učiněno).

Pokud není po 6 týdnech medikace dostatečný efekt, eventuálně pokud pacient léčbu netoleruje pro výskyt nežádoucích účinků, je zde na místě změna antidepresiva na jiné účinné u dané úzkostné poruchy. SSRI lze změnit i za jiný preparát stejné skupiny anebo za antidepresivum z jiné skupiny (TCA) (8), za novější antidepresiva (venlafaxin, mirtazapin...),

eventuálně vysokopotentní benzodiazepiny, ovšem opět s již uváděným rizikem rozvoje závislosti (19).

Délka ověření účinnosti dalšího kroku je opět 6 týdnů, bez remise je třeba opět dosažení maximální dávky. Různí se názory, zda je vhodné jiné SSRI nebo přechod na jinou kategorii antidepresiva (venlafaxin, mirtazapin, moclobemid, TCA).

Třetí krok v léčbě úzkostných poruch

Třetím krokem při částečné nebo chybějící odpovědi jsou nedostatečně ověřené postupy, tedy augmentace (podávání současně další medikace z jiné kategorie) nebo kombinace 2 antidepresiv současně s cílem posílení terapeutického efektu nebo snížení případných nežádoucích účinků, bránících dosažení vyšší dávky antidepresiva. Preparáty užívané k augmentaci jsou benzodiazepiny, dále je možná kombinace s TCA nebo dalším SSRI (20), kombinace s thymostabilizátory (valproát, gabapentin) (14), z dalších preparátů jsou uváděny betablokátory, buspiron, atypická antipsychotika, lithium. Nicméně efekt augmentace u řady těchto léků není prokázán.

Pacienta považujeme za farmakorezistentního v tom případě, že neodpovídá na léčbu minimálně dvěma antidepresivy z různých skupin, která jsou podávána v dostatečné dávce po dostatečně dlouhou dobu. Nicméně než zvažujeme farmakorezistenci, je nutné ověřit, zda nejsou ještě jiné důvody nedostatečné odpovědi na léčbu. Je doporučeno zkontrolovat správnost stanovené diagnózy, možnost výskytu komorbidit, zejména pokračujícího abúzu psychoaktivních látek, a v neposlední řadě, zda pacient léky vůbec užívá.

Pokud jsou výše uvedené body vyloučeny, pacienta považujeme za farmakorezistentního. U skupiny těchto pacientů, při selhání předchozích terapeutických postupů, je doporučována kombinace

SSRI a TCA, samozřejmě za zvážení všech možných rizik této kombinace. Dalším doporučeným postupem je převedení pacienta na IMAO (1, 6), což jsou však preparáty, které nejsou u nás na trhu dostupné. Posledním možným farmakologickým základem je léčba antikonvulziv (6).

Trvání terapie

Většina úzkostných poruch má chronický průběh, eventuálně průběh kolísavý se střídáním období zlepšení a obdobími návratu potíží. Řada pacientů v dalších letech po léčbě často relabuje, proto je doporučována léčba spíše dlouhodobější, která zabráňuje návratu úzkostné symptomatiky. Při 4leté katamnestické studii pacientů s panickou poruchou došlo k relapsu u 2/3 pacientů (9). Další studie popisuje riziko relapsu úzkostných poruch po vysazení antidepresivní medikace mezi 35–85 %. V jedné studii zaměřené na prevenci relapsu byli pacienti po úspěšné akutní fázi léčby rozděleni na 2 skupiny, jedna pokračovala v užívání paroxetinu, druhá užívala placebo. Po 3 měsících došlo u 5 % pacientů s paroxetinem k relapsu ve srovnání s 30 % pacientů užívajících placebo (2).

Proto je vhodné v léčbě pokračovat i po dosažení plné remise, které je rozhodující samozřejmě pro fungování pacienta, ale i pro rozhodnutí o délce farmakoterapie.

Charakteristika remise: Remise musí být dosažena v několika následujících bodech (oblastech), abychom stav mohli hodnotit jako plně kompenzovaný: úzkostná symptomatika, anticipační úzkost, role pacienta (pracovní, sociální, vztahová...), vyhybavé chování a pocit celkového zdraví. Abychom mohli mluvit o remisi, musí jí být ve všech výše uvedených bodech dosaženo po dobu 4–6 měsíců (7, 8, 15).

V případech dosažení plné remise ve všech pěti oblastech u pacienta bez komorbidních psychických poruch je po ukončení akutní fáze léčby (tzn. po 8–12 týdnech) doporučeno pokračovat ve farmakoterapii ještě minimálně po dobu 12–18 měsíců, jinak je při předčasném ukončení léčby vyšší riziko relapsu úzkostné poruchy (12, 16).

Dalšími důležitými faktory, které nás ovlivňují v rozhodování ohledně délky farmakoterapie kromě remise, je i přítomnost komorbidních psychických poruch, počet atak úzkostné poruchy, stabilita životní situace pacienta a v neposlední řadě i přání pacienta.

Pokud se jedná o pacienta s komorbidními poruchami (zejména depresivní poruchou), je doporučováno pokračovat ve farmakoterapii po dobu delší, než je uváděných 12–18 měsíců. Stejná situace platí i u pacientů s pouze parciální remisí (tzn. přetrvávání některých příznaků včetně přetrvávání vyhybavého chování) anebo u jedinců, kdy došlo k bytí i kratší

Tabulka 5. Farmaka užívaná v léčbě úzkostných poruch – přehled

Skupina	Zástupci	Výhody	Nevýhody
TCA	Imipramin Clomipramin Desipramin Nortriptylin	Dobrá účinnost Účinnost při komorbidní depresi Jedna denní dávka Nízká cena	Doba nástupu účinku Nežádoucí účinky Rizika interakcí Rizika u somatických onemocnění Nebezpečí při předávkování
SSRI	Fluoxetin Fluvoxamin Citalopram Paroxetin Sertralin Escitalopram	Dobrá účinnost Dobrá snášenlivost Málo interakcí Jedna denní dávka Chybějící riziko závislosti Ovlivnění komorbidit Bezpečnost při předávkování	Doba nástupu účinku Nežádoucí účinky (GIT, sexuální dysfunkce...)
SNRI	Venlafaxin	Identické jako u SSRI	Identické jako u SSRI
RIMA	Moclobemid	Dobrá snášenlivost Minimum nežádoucích účinků	Pravděpodobně nižší účinnost
IMAO	Tranylcypromin	Dobrá účinnost na úzkostné příznaky Dobrá účinnost u komorbidní deprese	Riziko hypertenzní krize Dietní restrikce Nebezpečí při předávkování
Ostatní antidepresiva	Bupropion Mirtazapin Nefazodon Trazodon		Málo studií ověřujících účinnost v léčbě úzkostných poruch
Benzodiazepinová anxiolytika (vysokopotentní)	Alprazolam Clonazepam Diazepam	Rychlý nástup účinku Dobrá snášenlivost Bezpečné při předávkování Dobrý efekt na úzkost	Sedace Riziko závislosti Snížení pozornosti, prodloužení reakční doby Tolerance Neúčinnost u komorbidních poruch
Nebenzodiazepinová anxiolytika	Buspiron Hydroxyzin	Chybějící riziko vzniku závislosti	Nedostatečný průkaz účinnosti
Betablokátory	Propranolol Pinolol		Nedostatečný průkaz účinnosti
Thymostabilizátory Antikonvulziva	Valproát Gabapentin Lithium		Nedostatečný průkaz účinnosti
Ostatní farmaka	Antipsychotika (konvenční, atypická)		Nedostatečný průkaz účinnosti

TCA – tricyklická antidepresiva

SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy

IMAO – irreverzibilní inhibitory monoaminoxidázy

mu zakolísání stavu. Poslední skupinou indikovanou k dlouhodobější antidepresivní medikaci jsou pacienti s opakovanými relapsy úzkostných poruch.

Ukončení farmakoterapie – indikace

Hlavní indikací k možnosti ukončení farmakoterapie je plná remise trvající minimálně 12 měsíců. Mělo by se jednat o pacienta bez jakýchkoli reziduálních symptomů. Dále je vhodné antidepresiva vysazovat při stabilní životní situaci a samozřejmě jen tehdy, pokud pacient o vysazení sám stojí a souhlasí s ním. Jsou pacienti, kteří preferují v antidepresivní medikaci pokračovat delší dobu i přesto, že jsou setrvale stabilizováni.

Pokud se rozhodneme po společné domluvě s pacientem k vysazení antidepresivní medikace, je doporučována velmi postupné snižování dávek vzhledem k riziku rozvoje syndromu z odnětí. Běžně doporučovaná doba vysazování se pohybuje v roz-

mezí 1–2 měsíců podle stavu a snášenlivosti pacienta a podle typu antidepresivní medikace.

Závěr

Úzkostné poruchy jsou jedny z nejčastěji se vyskytujících psychických poruch postihujících pacienty v produktivním věku. Při chybějící nebo nesprávné léčbě je jejich průběh velmi často chronický, kolísavý se zhoršeními úzkostné symptomatiky. Tato onemocnění výrazně zhoršují fungování pacienta, vedou k pracovní neschopnosti, sociální izolaci pacienta, další stigmatizaci a celkovému zhoršení kvality života.

V léčbě těchto poruch je možné použít řadu terapeutických postupů jak farmakologických, psycho-terapeutických, tak i jejich vzájemné kombinace.

Lékem první volby v léčbě poruch úzkostného spektra jsou antidepresiva III. generace-SSRI, v posledních letech jsou rovněž jako lék první volby doporučována i antidepresiva IV. generace-SNRI (ven-

lafaxin). Skupiny těchto léků mají dobrou účinnost, relativně dobrou snášenlivost a chybějící riziko rozvoje závislosti. Je nutné zdůraznit nebezpečí dlouhodobého užívání benzodiazepinových preparátů, které jsou u nás stále velmi často předepisovány, a bohužel i psychiatry.

Léčba úzkostných poruch by měla být dlouhodobá, a to i v případě plné remise. Při předčasném ukončení farmakoterapie se zvyšuje riziko dalších relapsů a samozřejmě i dalších dopadů na postiženého pacienta.

MUDr. Sylva Racková

Psychiatrická klinika FN a LF UK

Alej Svobody 80, 301 00 Plzeň

e-mail: rackova@fnplzen.cz

Literatura

1. Ballenger JC. Panic disorder and agoraphobia. In: MG Geodet, JJ Polez-Ibor, N. Andreasen: New Oxford Textbook of Psychiatry, Oxford University Press. Oxford, 2000; 807–822.
2. Ballenger JC. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in panic disorder. In: Nutt D, Ballenger J, Lepine JP. Panic disorder: clinical diagnosis, management and mechanism. London, Dunitz, 1999; 159–178.
3. Boyer W. Serotonine uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: meta-analysis, Int Clin Psychopharmacol, 1995; 10: 45–49.
4. Brady KT, Lydiard RB. The association of alcoholism and anxiety, Psychiatr Q, 1993; 64: 135–149.
5. Eaton MW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States, Am J of Psychiatry, 1994; 151: 413–420.
6. Janicak PG. Handbook of Psychopharmacotherapy, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 391.
7. Kasper S, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder. 2002; presented at the 54th APA Institute of Psychiatric Services.
8. Kasper S, Zohar J, Stein DJ. Decision Making in Psychopharmacology. Martin Dunitz London, 2002; 165.
9. Katching H, Amering M, Stolk JM, Ballenger JC. Predictors of quality of life in a long-term follow-up study in panic disorders patients after a clinical drug trial. Psychopharmacol Bulletin, 1996; 32: 149–155.
10. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM III-R psychiatric disorders in the United States, Arch Gen Psychiatry, 1994; 51: 8–19.
11. Lepola U, Wade AG, Leihonen EV. A controlled one year trial with citalopram in the treatment of panic disorder, J Clin Psychiatry, 1998; 59: 528–534.
12. Mavissakalian M, Perel JM. Protective effects of imipramine maintenance treatment in panic disorder with agoraphobia, Am J Psychiatry, 1992; 149: 1053–1057.
13. Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates, Arch Gen Psychiatry, 2002, 59: 115–123.
14. Pollack MH, Matthews J, Scott EL. Gabapentine as a potential treatment for anxiety disorders, Am J Psychiatry, 1998; 155: 992–993.
15. Praško J, Prašková H. Farmakoterapie úzkostných poruch, Remedia, 2005; 495–508.
16. Praško J a kol. Panická porucha, Agorafobie, Generalizovaná úzkostná porucha, Sociální fobie, Specifické fobie, Smíšená úzkostně depresivní porucha, In: Seifertová D, Praško J, Hoschl C: Postupy v léčbě psychických poruch, Praha, Academia Medica Pragensis, 2004; 139–251.
17. Prašková H, Praško J. Úzkostné a fobické poruchy, Praha, Galén, 2000.
18. Regier D, Narrow W, Rae D, Manderscheid R, Locke B, Goodwin F. The de facto US mental and addictive disorders service system, Arch Gen Psychiatry, 1993; 50: 85–94.
19. Tesar GE, Rosenbaum JF. Successful use of clonazepam in patients with treatment-resistant panic disorder. J Nerv Ment Dis, 1986; 174: 477–482.
20. Tiffon L, Coplan JD, Papp LA. Augmentation strategies with tricyclic or fluoxetine treatment in seven partially responsive panic disorder patients, J Clin Psychiatry, 1994; 55: 66–69.
21. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ. The Gross-national epidemiology of panic disorder, Arch Gen Psychiatry; 1997; 54: 305–309.
22. Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks, N Engl J Med, 1989; 321: 1209–1214.