

LÉČBA DEPRESE S ÚZKOSTÍ A NESPAVOSTÍ (2)

MUDr. Jiřina Kosová

Psychiatrické centrum Praha

Smíšená symptomatologie zhoršuje spolupráci i odpověď na použitou léčebnou strategii, snižuje šance na dosažení plné remise, zvyšuje riziko suicidálního jednání. Taková situace tudíž vyžaduje postavení jiného léčebného plánu, přidání dalších postupů, přehodnocení výběru a dávkování léků. Psychotherapie i farmakoterapie je účinná v léčbě jednotlivých poruch, kombinace může být efektivnější, snažíme se ji tedy využívat i v léčbě komorbidních onemocnění. Cílem léčby musí být remise. V případě nedostatečného účinku léků je namístě zvýšení dávek na maximální tolerované, poté jejich výměna či kombinace. Medikace musí být podávána minimálně rok. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a serotoninu a noradrenalinu (SNRI), které bývají voleny na prvním místě kvůli své účinnosti u jednotlivých diagnóz a relativně benignímu profilu nežádoucích účinků, nemusí zdaleka ale vyhovovat všem komorbidním pacientům. KBT je minimálně stejně efektivní, navíc má trvalejší efekt i po jejím ukončení, a může tak být úspěšná i v této složité indikaci.

Klíčová slova: léčba komorbidních depresivních, úzkostných poruch a insomnie, farmakoterapie, kognitivně-behaviorální terapie.

TREATMENT OF DEPRESSION WITH ANXIETY AND INSOMNIA

Mixed symptomatology worsens therapy compliance and response to treatment strategy, tapers off chances for achievement of full remission, increases risk of suicidal behavior. These situations thus require grounding of a different treatment plan, thinking over of additional procedures, re-evaluation of selection of drugs and their dosing. Psychotherapy and pharmacology as well, are both efficacious in treatment of isolated disorders; however combination of treatments could be more effective. This is why we strive to employ combination of remedies also in the treatment of comorbid disorders. The key aim of the treatment must be always achievement of remission. In case of unsatisfactory response to drug treatment it is advised to increase dosage up to the most tolerated level, than replacement of treatment or combination. It is essential that medication must be given minimally for period of one year. Inhibitors of reuptake of serotonin (SSRI) and inhibitors of reuptake of serotonin and noradrenaline (SNRI) are usually chosen as the first line treatment because of their efficacy and relative benign safety profile; however they may not always be treatment of choice for each comorbid patient. CBT is at least as effective as SSRIs and SNRIs, in addition is having usually longer lasting effect after its completion, thus can be successful in these difficult-to-treat patients.

Key words: treatment of comorbid depressive, anxiety disorders, and insomnia, pharmacotherapy, cognitive-behavioral therapy.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 1: 13–16

Obecné principy léčby komorbidních poruch

Pro úspěšnou léčbu je nezbytné včasné a správné rozpoznání všech příznakových oblastí. V různých studiích pouze 25–35 % pacientů dosáhne kompletní remise, nedostatečná úzdrava zvyšuje riziko relapsu a dalšího funkčního postižení (23). Zlepšení úzkostné symptomatologie, která je přidružená k depresivní poruše, je hlavní strategií vedoucí i ke snížení rizika suicidálního jednání a zlepšení spolupráce při léčbě. Při výběru léčebné strategie se orientujeme hlavně podle výsledků studií u samotné deprese či úzkostné poruchy, ve kterých je zmiňován efekt na přidruženou či komorbidní symptomatologii, popř. podle vlastních klinických sledování. Nejčastějším výsledkem akutní fáze léčby u komorbidních depresí a úzkostí je pouze parciální remise (4). Jenomže pacienti by měli být vždy léčeni do úplné remise obou symptomových oblastí (to znamená do dosažení celkových skóre ve škálách HAMD ≤ 7 a současně HAMA ≤ 7). Pro některé pacienty je k dosažení klinického efektu nutná eskalace dávek, pokud i po dosažení maximálních tolerovaných dávek je stále remise nedostatečná, je potřeba léky vyměnit či augmentovat.

Rozhodně se snažíme vyvarovat podávání benzodiazepinů. Ty jsou hlavně v primární péči stále široce ordinovány, ale přinášejí více škody než užítu (závislost, neschopnost vysadit, zneužívání,

kognitivní poruchy), navíc nejsou ani efektivní v léčbě depresí.

Absolutně nezbytná je pokračovací a udržovací léčba minimálně po dobu jednoho roku. Pacient musí být hned od počátku správně informován o možnostech, lécích, dávkách, nežádoucích účincích a dlouhé době podávání, jinak se výrazně snižuje pravděpodobnost následné efektivní spolupráce.

Léčba deprese s úzkostí

Jako iniciální léčba bývají nejčastěji volena **antidepresiva** z řady SSRI, popř. SNRI (např. 6). Tricyklická antidepresiva (TCA) jsou limitována svými nežádoucími účinky, na které jsou ti pacienti extrémně citliví, ale u některých případů může být jejich podávání velmi užitečné.

U SSRI musíme počítat s pomalým nástupem terapeutického působení (od 2 do 6 týdnů), ale také s nežádoucími účinky, jako je počáteční vzestup úzkosti, gastrointestinální dyskomfort, změny spánku, hmotnosti, sexuální dysfunkce (28). Plný efekt léku nezřídka vidíme po 8 až 12 měsících. Navíc podle jedné nedávné studie nebyla SSRI v léčbě úzkostné deprese účinnější než jiná antidepresiva (27). Podle další práce se u depresivních pacientů s vyšší hladinou úzkosti zvyšuje riziko relapsu při vysazení fluoxetinu v průběhu pokračovací fáze léčby (po úspěšném zaléčení akutní fáze), spočítané risk ratio

v tomto případě bylo 1,65 při statistické odchylce $p = 0,013$ (14).

Jednotlivé izomerové verze moderních antidepresiv mohou být výhodnější než racemická struktura, s více selektivním farmakologickým profilem a menším potenciálem pro lékové interakce. Tak se například již osvědčil escitalopram, který je selektivnějším inhibítor, můžeme ho použít nižší dávky a má méně nežádoucích účinků než původní citalopram (38).

Účinné jsou také duální inhibitory zpětného vychytávání monoaminů. Venlafaxin, milnacipran a duloxetin byly efektivní ve zlepšení úzkostných příznaků při depresi, dokonce zde mohou mít i své výhody před SSRI (3).

Inhibitory monoaminoxidázy (MAO) se osvědčily ve studiích u non-respondérů (4).

U pacientů s depresí či dystymií a současnou komorbidní úzkostnou poruchou se celkově v otevřeném porovnání ukázaly moclobemid (300–600 mg na den) a paroxetin (20–40 mg) jako rovnocenné léky v počtu respondérů, pouze specificky u komorbidní panické poruchy byl paroxetin lepší (29).

Nefazodon (SARI) byl prokazatelně účinný ve výsledcích šesti randomizovaných studií depresivních a úzkostných symptomů (11). Jeho podávání vedlo k brzkému poklesu symptomatologie v porovnání s imipraminem či placebem; významněji zlepšoval somatickou úzkost, byl bezpečný, s minimem nežá-

Tabulka 1. Doporučované dávky antidepresiv v léčbě deprese s úzkostí

Lék	Počáteční dávka	Cílová dávka
Citalopram	10 mg/den	20–60 mg/den
Clomipramin	25 mg/den	25–250 mg/den
Fluoxetin	10 mg/den	20–80 mg/den
Fluvoxamin	25 mg/den	50–300 mg/den
Paroxetin	10 mg/den	20–60 mg/den
Sertralin	25 mg/den	50–200 mg/den
Venlafaxin ER	37,5 mg/den	75–300 mg/den
Escitalopram	5 mg/den	10–20 mg/den

doucích účinků. Retrospektivní analýza dvou randomizovaných studií také prokázala lepší účinnost nefazodonu v porovnání s imipraminem (a placebem) v léčbě komorbidních úzkostných příznaků (46).

K augmentaci můžeme využít například atypická antipsychotika. Risperidon byl účinný v kombinaci s fluvoxaminem, paroxetinem či citalopramem v léčbě rezistentní unipolární deprese se zmiňovanými počty remisí 61–76 %; olanzapin zase v kombinaci s fluoxetinem v léčbě pacientů s bipolární depresí či rezistentní unipolární depresí (22). V této souvislosti je v literatuře zmiňován i aripiprazol, jehož přidání ke stávající léčbě (SSRI) může být podle zatím otevřených sledování účinné u rezistentních depresivních a úzkostných poruch (45), popř. u reziduálních úzkostných příznaků při depresivní poruše (1).

Atypická antipsychotika byla s úspěchem zkoušena i v monoterapii komorbidních úzkostných a depresivních poruch, zatím se ale jedná jen o pilotní sdělení (12).

Jako **doplňkovou léčbu** můžeme využít například buspiron, což je azapiron, nebenzodiazepinové anxiolytikum s afinitou k serotoninovému receptoru 1A, jehož metabolit má také augmentační efekt na noradrenergii transmissi. Není sice indikován k léčbě samotné deprese, ale někteří autoři ho doporučují v dávce 30–60 mg na den právě u komorbidní úzkosti (např. 30). S léčbou úzkostných depresí začíná být spojován i další azapiron – gepiron (2).

Tiagabin – selektivní inhibitor zpětného vychytávání GABA – byl také testován v léčbě deprese s úzkostí, kde se osvědčil v podmínkách otevřeného sledování (7).

Alternativní léčbou mohou být také antikonvulziva, kontrolované studie například prokázaly účinnost gabapentinu v léčbě jednotlivých úzkostných poruch, včetně GAD (26); nebo pregabalínu (21), lamotriginu či valproátu – jejich účinnost u úzkostných depresí zatím ale není přesně zdokumentována (43).

Léčba smíšené úzkosti a deprese zahrnuje samozřejmě i **nefarmakologické strategie**. Interpersonální psychoterapie a kognitivně behavi-

Tabulka 2. Spánkové charakteristiky pacientů s insomnií (volně podle 5)

Porucha	Spánková kontinuita	% pomalo-vlnného spánku	REM latence	% REM spánku
afektivní porucha	snížená	snížené	zkrácená	zvýšené
úzkostná porucha	snížená	beze změn	beze změn	beze změn
primární insomnie	snížená	snížené	beze změn	beze změn

orální terapie (KBT) jsou efektivní v léčbě deprese, kombinace s farmakoterapií může být v některých případech ještě účinnější.

Pro léčbu úzkostných depresí máme k dispozici jen omezené množství studií, které by se věnovaly tomuto tématu přímo. Podle některých autorů je KBT více užitečná v případech, kdy přidružená úzkostná symptomatologie obsahuje vyhýbavé chování (24).

Podle šestiměsíčního sledování KBT významně snižovala výskyt komorbidních diagnóz u GAD pacientů (31). Podle dalších prací může mít KBT v léčbě depresivních a úzkostných poruch trvalý efekt, dochází i ke snížení rizik spojených s přerušáním léčby (13).

V léčbě panické poruchy u 232 pacientů primární péče vykazala **kombinovanou strategii** (farmakoterapie + KBT) více respondérů a remisí než léčba obvyklá (35). Kombinace KBT a medikace (KBT + nefazodon) byla také více efektivní než jednotlivé strategie samotné u pacientů s chronickou depresí; při úzkostné komorbiditě byl nefazodon samotný i v kombinaci účinnější než KBT samotná (25). V další studii chronické deprese byla pacientům, kteří neodpovídali na předchozí léčbu, zkříženě změněna léčebná strategie – u těch, kteří původně dostávali nefazodon, byla aplikována KBT a obráceně. Obě změny vedly ke zlepšení symptomů, následná KBT byla ale provázána menším procentem přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům (36).

Skupinová KBT u GAD vedla k udržení dobrého efektu na úzkost a přidružené depresivní příznaky i po dvou letech v porovnání se skupinou čekatelů na léčbu (10).

Ve velké randomizované studii opět porovnávající psychoterapii, nefazodon a jejich kombinaci u chronických depresí klesala úzkost významněji již od 2. týdne při podávání samotného nefazodonu a při kombinaci, přičemž po nefazodonu bylo zlepšení výraznější; na konci léčby měli ale pacienti méně úzkosti po léčbě kombinované (15). V otevřeném sledování pokračovací léčby, do které byli zařazeni pacienti předchozí studie s částečnou či úplnou remisí, se lépe osvědčila kombinace oproti samotnému nefazodonu či samotné KBT (16).

Léčba deprese s insomnií

Psychiatři pacienti mívají podle studií spánkových EEG symptomy vedoucí hlavně ke snížení spánkové kontinuity (tabulka 2). Podle některých

autorů zlepšuje včasné zmírnění insomnie u depresivních pacientů spolupráci v léčbě a denní fungování a celkové zvládnutí insomnie příznivě ovlivňuje celou prognózu (40).

Běžně jsou k léčbě insomnie spojené s depresí užívána **benzodiazepinová hypnotika**, je zde ale velké riziko spojené s rozvojem tolerance a závislosti a případná sedace následující den. K jednoduchému navození spánku **jsou efektivní novější** nebenzodiazepanová hypnotika jako například zolpidem a zaleplon, jejich účinnost na udržení spánku ale není konstantní (32). Snad v tomto ohledu lépe pomohou například zástupci další generace – indiplon a eszopiclon.

Jenomže pro kvalitní spánek jsou kromě rychlého usnutí důležité i další spánkové parametry, z nichž hlavně udržení spánku po dostatečně dlouhou dobu v průběhu noci a schopnost fungování následující den jsou pro léčbu insomnií při jiných psychických poruchách podstatné.

Hypnotikum ramelteon je vysoce selektivní agonista melatoninových MT1/MT2 receptorů, o kterých se předpokládá, že se účastní řízení cirkadiálních rytmů u savců. Ač je doporučován hlavně k navození spánku, jeho podávání vedlo i ke zvýšení celkové doby spánku a spánkové účinnosti, s minimem nežádoucích účinků a bez potenciálu k rozvoji tolerance či závislosti (20).

Různá **antidepresiva** mohou spánek zlepšovat i zhoršovat, jejich užívání je spojeno s řadou změn v jeho architektuře (19). Přestože jsou serotoninergní neurony zahrnuty v řízení iniciace a udržování spánku a předpokládá se, že insomnie u deprese je způsobena právě dysfunkcí tohoto neurotransmiterového systému, existuje signifikantní počet pacientů, u kterých mají SSRI či SNRI na spánek spíše negativní vliv. Na druhou stranu látky, které blokují 5-HT₂ receptor, bývají v léčbě depresivní nespavosti účinné. Například o tom svědčí studie léčby insomnie při depresi nefazodonem, jehož komparátorem byl fluoxetin – u fluoxetinu narostlo po 8 týdnech léčby noční probuzení o 30 %, po nefazodonu pokleslo o 15 % (41).

Antidepresiva, která blokují 5-HT₂ receptory, mají na tento typ insomnie dobrý vliv. Také mirtazapin u depresivních pacientů zkracoval signifikantně spánkovou latenci, zvyšoval celkovou dobu spánku a spánkovou účinnost (např. 18).

Asi nejúspěšnějším v této indikaci je trazodon, jehož podávání depresivním pacientům vede ke zvýšení

Tabulka 3. Pravidla spánkové hygieny užívaná v behaviorální léčbě nespavosti

- Vstávat ráno ve stejný čas každý den, bez ohledu na dobu usnutí
- Snažit se chodit spát ve stejnou dobu
- Pravidelně cvičit, nejlépe pozdě odpoledne, ale ne 2–4 hodiny před spaním
- Relaxovat před usnutím
- Udržovat ložnici tichou a chladnou
- Nesledovat v noci čas
- Vyhybat se kofeinu a nikotinu minimálně 6 hodin před spaním
- Alkohol omezit na minimum, vůbec ho nepít alespoň 4 hodiny před usnutím
- Nespat přes den

jejich spánkové efektivity, prodloužení celkové doby spánku, zvyšuje zastoupení pomalovlnného spánku a REM spánku, snižuje počet probuzení v průběhu a příznivě ovlivňuje časné probuzení (47).

Převážně starší studie doporučují k léčbě insomnie při depresi TCA, v literatuře je popsáno, že jejich podání zlepšuje spánek mnohdy ještě před depresivními příznaky (44), a naše zkušenosti to jen potvrzují.

Agomelatin je nový typ antidepresiva, které působí jako agonista melatoninových receptorů a antagonist 5-HT_{2C} receptorů. Efekt agomelatinu byl u depresí srovnatelný s venlafaxinem, navíc bez nežádoucích účinků typických pro SSRI, významně upravoval všechny fáze porušeného spánku, bez tlumivého vlivu v průběhu dne (17, 34).

V randomizované studii u 597 depresivních pacientů s insomnií byla srovnávána 12týdenní léčba nefazodonom (střední dávka 466 mg/den), KBT (16 sezení) a jejich kombinací. Co se insomnie týče, rychlejší a významně výraznější zlepšení bylo dosaženo po nefazodonu – ať už samotném, či v kombinaci s KBT (42).

Nefarmakologické strategie jsou v léčbě „psychiatrických“ insomnií velmi užitečné, u chronických problémů dochází ke zlepšení v 70–80 % případů a mnohdy se efekt udrží i dlouhodobě. Mezi nefarmakologické strategie řadíme postupy kontroly stimulů, progresivní svalovou relaxaci, techniku paradoxních intencí, spánkovou restriktci, biofeedback a samozřejmě KBT. Výsledky různých porovnání farmakologických a nefarmakologických přístupů v léčbě insomnie jsou nekonzistentní; hypnotika zabírají rychleji než například relaxace či pravidla spánkové hygieny, ale výsledky dlouhodobých studií hovoří o tom, že efekt léčby se neudrží tak dlouho po přerušení podávání léků, jako například po ukončení KBT (5). Při použití jiných než farmakologických strategií se můžeme setkat s dalšími problémy, například v jejich dostupnosti, ceně, v motivaci pacienta, jeho compliance, ale také s nároky na trénovanost a zkušenost terapeuta, protože u méně trénovaných terapeutů jsou výsledky horší.

Léčba deprese s úzkostí a insomnií

Situace se nám velmi zkomplikuje, vezmeme-li při rozhodování v potaz všechny tři „komorbidní“ po-

ruchy – depresi, úzkost a insomnií. Tito pacienti mohou mít totiž velmi různorodé symptomy a reakce na běžné léky, ani kombinace farmak nemusejí přinášet kýžený efekt. Často jsou označováni za rezistentní, ať už je primární diagnózou depresivní či úzkostná porucha. Téměř neexistují studie, které by se věnovaly najednou všem třem zmiňovaným oblastem. Co nám tedy zbývá?

Při špatné snášenlivosti či účinnosti TCA, SSRI, SNRI bychom s trochou štěstí mohli být úspěšní i s jinou monoterapií: trazodon (antagonista 5-HT₂ receptorů a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu) by měl být efektivní ve všech třech příznakových oblastech (47). Mirtazapin (noradrenergní a specificky serotonergní antidepresivum), který vcelku brzy a účinně snižuje depresivní i úzkostné příznaky, je doporučovaný k léčbě depresí s insomnií i anxiétou (37). Tiagabin (selektivní inhibitor zpětného vychytávání GABA) v dávkách kolem 10 mg na den byl úspěšný v monoterapii úzkostných a depresivních symptomů, ve zlepšení kvality spánku a denního fungování u pacientů s GAD v 10týdenní randomizované otevřené studii (33). Bohužel v našich krajích nemáme k dispozici nefazodon, který vyhlíží hodně všestranně. Velmi se už ale těšíme na agomelatin, jenž byl kromě antidepresivního působení také efektivní v léčbě přidružené úzkosti a poruch spánku (8, 9, 39).

Další farmakologické možnosti jsou už více méně kombinace, ve kterých bychom se ale měli v každém případě vyvarovat benzodiazepinů.

KBT je v léčbě samotných depresí, úzkostí a insomnie účinná v individuálním i skupinovém provedení, a dokonce i po telefonu. I přes nedostatky literaturou podložených dat nám vlastní klinické zkušenosti potvrzují její využitelnost pro komorbidní a smíšené stavy, samozřejmě za předpokladu rozšíření terapeutického plánu na všechny problémové oblasti. Z tohoto důvodu je často doplňována dalšími psychoterapeutickými či „behaviorálními“ strategiemi, z nichž bych chtěla zdůraznit hlavně režimová opatření a pravidelný pohyb.

Na závěr si ještě můžeme připomenout techniky správné spánkové hygieny, které zůstávají důležitou součástí behaviorálních strategií a kombinovaných přístupů v léčbě všech typů nespavostí, a tak samozřejmě i komorbidních poruch (tabulka 3).

Literatura

1. Adson DE, Kushner MG, Fahnhorst TA. Treatment of residual anxiety symptoms with adjunctive aripiprazole in depressed patients taking selective serotonin reuptake inhibitors. *J Affect Disord* 2005; 86 (1): 99–104.
2. Alpert JE, Franznick DA, Hollander SB, Fava M. Gepirone extended-release treatment of anxious depression: evidence from retrospective subgroup analysis in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (8): 1069–1075.
3. Baldwin DS. Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: A new generation of treatment for anxiety disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006; 10 (Suppl. 2): 12–15.
4. Belzer K, Schneier FR. Comorbidity of anxiety and depressive disorders: Issues in conceptualization, assessment, and treatment. *J Psych Practice* 2004; 10 (5): 296–306.
5. Benca RM. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: A review. *Psych Services* 2005; 56 (3): 332–343.
6. Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended-release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 65: 1190–1196.
7. Carpenter LL, Schechter JM, Tyrka AR, et al. Open-label tiagabine monotherapy for major depressive disorder with anxiety. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (1): 66–71.
8. Den Boer JA, Bosker FJ, Meesters Y. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (Suppl 1): S21–S24.
9. Dubochovich ML. Agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7 (7): 670–680.
10. Dugas MJ, Ladouceur R, Leger E, et al. Group cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: treatment outcome and long-term follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71 (4): 821–825.
11. Fawcett J, Marcus RN, Anton SF, et al. Response of anxiety and agitation symptoms during nefazodone treatment of major depression. *J Clin Psychol* 1995; 56: 37–42.
12. Galynker I, Khan A, Grebchenko Y, et al. Low-dose risperidone and quetiapine as monotherapy for comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (4): 544.
13. Hollon SD, Stewart MO, Strunk D. Enduring effects for cognitive behavior therapy in the treatment of depression and anxiety. *An Rev Psychology* 2006; 57: 285–315.
14. Joliat MJ, Schmidt ME, Fava M, et al. Long-term treatment outcomes of depression with associated anxiety: efficacy of continuation treatment with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (3): 373–378.
15. Keller MB. Efficacy of nefazodone in chronic depression. *J Clin Psychol* 2002; 63: 24–27.
16. Kocsis JH, Rush AJ, Markowitz JC, et al. Continuation treatment of chronic depression; a comparison of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 (4): 73–87.
17. Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharm* 2006; 21 (Suppl. 1): S25–S29.
18. Lemoine P, Faivre T. Subjective and polysomnographic effects of minlaciapran on sleep in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19 (5): 299–303.
19. Maršálek M. Antidepresiva a architektura spánku u velké deprese. *Psychiatrie pro praxi* 2005; 3: 128–132.
20. McGeachan A, Wellington K. Ramelteon. *CNS Drugs* 2005; 19 (12): 1057–1065.
21. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (5): 771–782.
22. Nemeroff CB. Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl.8): 13–21.
23. Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 22): 7–11.
24. Ninan PT, Berger J. Symptomatic and syndromal anxiety and depression. *Depress Anxiety* 2001; 14 (2): 79–85.
25. Ninan PT, Rush AJ, Crits-Christoph P, et al. Symptomatic and syndromal anxiety in chronic forms of major depression: effect of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (5): 434–441.
26. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 467–471.
27. Panzer MJ. Are SSRIs really more effective for anxious depression? *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17 (1): 23–29.
28. Paxil CR® (package insert). Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2005.
29. Pini S, Amador XF, Dell’Oso L, et al. Treatment of depression with comorbid anxiety disorders: differential efficacy of paroxetine versus moclobemide. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18 (1): 15–21.
30. Pollack MH. Comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl.8): 22–29.
31. Provencher MD, Ladouceur R, Dugas MJ. Comorbidity in generalized anxiety disorder: Prevalence and course after cognitive-behavioural therapy. *Can J Psychiatry* 2006; 51 (2): 91–99.
32. Rosenberg RP. Sleep maintenance insomnia: strengths and weaknesses of current pharmacologic therapies. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18 (1): 49–56.
33. Rosenthal M. Tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, open-label, clinical trial with paroxetine as a positive control. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (10): 1245–1249.
34. Rouillon F. Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (Suppl 1): S31–S35.
35. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB, et al. A randomized effectiveness trial of cognitive-behavioral therapy and medication for primary care panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (3): 290–298.
36. Schatzberg AF, Rush AJ, Arnow BA, et al. Chronic depression: medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (5): 513–520.
37. Švestka J. Nová psychofarmaka: Mirtazapin, noradrenergický a specifický serotonergní antidepresivum. *Psychiatrie* 1999; 4: 248–258.
38. Švestka J. Escitalopram – selektivní stereoizomer citalopramu. *Psychiatrie* 2003; 7(1): 38–45.
39. Švestka J. Agomelatine – nové melatonergní a serotonergní antidepresivum. *Psychiatrie* 2005; 9 (4): 307–310.
40. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patients with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 17): 28–31.
41. Thase ME. Treatment issues related to sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl. 11): 46–50.
42. Thase ME, Rush AJ, Manber R, et al. Differential effects of nefazodone and cognitive behavioral analysis system of psychotherapy on insomnia associated with chronic forms of major depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (6): 493–500.
43. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, et al. Antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders: role in therapy. *Drugs* 2004; 64 (19): 2199–2220.
44. Ware JC. Tricyclic antidepressants in the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 1983; 44 (9 Pt 2): 25–28.
45. Worthington JJ, Kinrys G, Wygant LE, et al. Aripiprazole as augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20 (1): 9–11.
46. Zajecka JM. The effect of nefazodone on comorbid anxiety symptoms associated with depression: experience in family practice and psychiatric outpatient settings. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Suppl.2): 10–14.
47. Závěšická L. Antidepresiva a hypnotika III. generace v léčbě chronické nespavosti. *Psychiatrie pro Praxi* 2006; 4: 174–175.

MUDr. Jiřina Kosová
 Psychiatrické centrum Praha
 Ústavní 91, 181 03 Praha 8 Bohnice
 e-mail: kosova@pcp.lf3.cuni.cz