

Co opravdu funguje u úzkostných poruch: k terapeutickým kombinacím přidáme cvičení

MUDr. Jiřina Kosová

Psychiatrické centrum Praha

Úzkostné poruchy jsou velmi frekventovaná a obtížná onemocnění s celoživotní prevalencí kolem 30 %. Z klinických studií víme, že v jejich léčbě je účinná farmakoterapie i psychoterapie. Podle některých výsledků je kombinace obou přístupů efektivnější než jednotlivé strategie samotné, například v akutní i udržovací léčbě panické poruchy, sociální fobie nebo obsedantně kompulzivní poruchy.

Třetí důležitou součástí kombinované léčby by měla být fyzická aktivita. Hlavně aerobní cvičení je spojováno s řadou zdravotních výhod; jeho absence může mít na zdraví zhoubný vliv (zvýšení rizika koronárních problémů, diabetu, hypertenze, obezity, rakoviny) a také může souviset s rozvojem duševních poruch. Je jasné, že fyzická aktivita a cvičení má pozitivní účinek na náladu a úzkost, jak v klinických, tak neklinických populacích. Mechanismus, kterým dochází ke zlepšení u pacientů s úzkostnými poruchami, není zcela znám, pravděpodobně to bude komplex interakcí psychologických a neurobiologických faktorů, které jsou základnou či umožňují a/nebo moderují tyto účinky.

Klíčová slova: léčba úzkostných poruch, kombinace psychoterapie a farmakoterapie, fyzická aktivita, cvičení.

What really works in anxiety disorders: we'll add an exercise to the therapeutic combinations

Anxiety disorders are very common and burdensome conditions with lifetime prevalence about 30 %. Experimental evidence supports both psychotherapy as well as pharmacotherapy as effective treatment. There might be some evidence for superiority of combination therapy under some condition, e.g. in the acute and maintenance phase of treatment of panic disorder, social phobia, or obsessive compulsive disorder.

Third important part of the treatment combinations should be a physical activity. Physical activity (mainly aerobic exercise) is associated with range of health benefits; its absence can have harmful effects on health (increasing the risk for coronary heart disease, diabetes, hypertension, obesity, cancer), and may also be associated with the development of mental disorders. It is clear, that physical activity and exercise have the positive effects on mood and anxiety in both clinical and nonclinical populations. The mechanisms responsible for exercise-related improvements in anxiety disorders are not all known, and it is most likely to be a complex interaction of psychological and neurobiological mechanisms underlying, mediating and/or moderating these effects.

Key words: treatment of anxiety disorders, combination of psychotherapy and pharmacotherapy, physical activity, exercise.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(1): 11–14

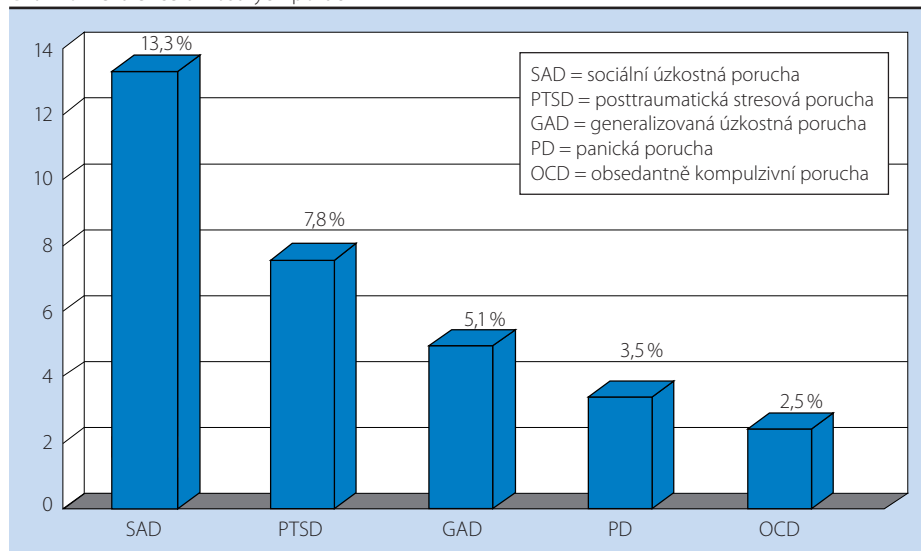
Úzkostné poruchy se v posledních dekáдах ve své prevalenci neomylně vyšplhaly na první místo mezi všemi duševními onemocněními a mají jeden z nejvyšších sociálních i ekonomických dopadů na společnost (graf 1). Roční prevalence se pohybuje kolem 20 %, celoživotní už dosahuje ke 30 % (1, 2). Pro srovnání – celoživotní prevalence poruch nálady je podle NCS-R (National Comorbidity Survey Replication) 21 %, zneužívání návykových látek 16 %. Úzkostné poruchy jsou také nejčastější psychiatrickou diagnózou u dětí školního věku – s celoživotní prevalencí mezi 8 a 27 % (3). Chronický průběh začíná být pro úzkostné poruchy typičtější než jednoduchý; přibývá „horších“ variant, s těžkými a perzistujícími příznaky, výrazným poškozením funkcí a kvality života. Úzkostné příznaky jsou asociovány se zvýšenou mortalitou, objevují se častěji u pacientů s chronickým somatickým onemocněním (hypertenzí, chronickou plicní obstrukční chorobou, diabetem) než v celkové

populaci, a obráceně – pacienti s úzkostnou poruchou častěji než jiní onemocní. Přítomnost úzkostné poruchy pak může prodlužovat trvání a komplikovat léčbu.

Výsledky osmi dlouhodobých sledování pacientů léčených kognitivně behaviorální terapií hovoří o tom, že přes 52 % pacientů s úzkostnou poruchou má minimálně ještě 1 další psychiatrickou diagnózu (4). Z jiných – epidemiologických studií se dozvídáme, že další psychiatrická diagnóza (hlavně deprese) je přítomna dokonce až u 62 % pacientů s úzkostnou poruchou (1). Minimálně tyto alarmující údaje by nás měly varovat před dalším podceňováním léčby a prevence úzkostných poruch, jako tomu bylo často v minulosti. Nadále však zůstává mnoho případů nerozpoznaných, neléčených, chybně diagnostikovaných, popř. léčených neadekvátně. Na vině jsou četné komplikující faktory – jako široké spektrum příznaků, vysoká komorbidita, nedostatek pozornosti a informací.

Léčba

Podle modelu komplexní etiopatogeneze, v níž hrají roli jak neurobiologické, tak psychologické faktory, a podle nejrozšířenějších klinických zkušeností, léčíme úzkostné poruchy psychoterapeutickými i farmakologickými přístupy. Oba byly shledány efektivní v řadě kontrolovaných studií. U psychoterapie je nejvíce zdokumentovaných úspěchů v kognitivně – behaviorální terapii; z hlediska farmakologické léčby pak u antidepresiv (u generalizované úzkostné poruchy se do popředí zájmu dostala také antikonvulziva). Pokud porovnáme relativní zisky obou přístupů, zjistíme, že u farmak (oproti KBT) je rychlejší počáteční odezva, větší spolehlivost v eliminaci a prevenci atak a snížení celkové úzkosti; prevence i léčba psychických komplikací a sekundární psychopatologie (deprese); snadnější dodržování terapeutického plánu; lepší dostupnost, snadnější aplikace, nižší cena. KBT (oproti lékům) je zase výhodnější ve snižování

Graf 1. Prevalence úzkostných poruch

vyhýbavého chování; chyběním nežádoucích účinků (NÚ) a závislosti; učí novým dovednostem a sebedůvěře; snižuje vulnerabilitu k relapsu a po jejím přerušení nedochází k rozvoji syndromu z vysazení.

Přesto 20–30 % pacientů neodpovídá na léčbu a přechází do chronicity (5), proto neustále hledáme způsoby zlepšení. V primární péči se sice kolem 50 % pacientů signifikantně zlepší po 6–16 měsících léčby, ale kompletní úzdrava je relativně vzácná. Například u generalizované úzkostné poruchy je celoživotní možnost úzdravy signifikantně ještě nižší než u deprese. S nedostatečnou terapeutickou odpovědí a horší prognózou bývají spojovány například vysoká závažnost, delší trvání, chybějící sociální zázemí, komorbidita... Navíc předpokládáme, že léčbu vyhledá asi jen 30 % nemocných. Kombinace psychoterapie a farmakoterapie se nabízí jako logická cesta ke zlepšení.

Kombinovaná léčba

Hlavním důvodem využívání kombinovaného přístupu byla vždy empirická snaha o zlepšení výsledku léčby – hlavně vzhledem k účinnosti, rychlosti nástupu účinku a případně tolerance nežádoucích účinků léků. Dnes víme, že může být prospěšná i ve zlepšení compliance, adherence a dokonce i v prevenci relapsů. Například pacienti s panickou poruchou, kteří byli léčeni kombinovanou léčbou (antidepresiva + KBT), vykazovali méně nežádoucích účinků a počtů ukončení léčby v porovnání s pacienty, kteří byli na samotné medikaci (6).

V neposlední řadě některé farmakologické strategie mohou přímo zvýšit účinnost psychoterapie prostřednictvím farmakologického zlepšení učení a kognitivních procesů.

Pod pojmem kombinovaná léčba nejvíce v současnosti využíváme spojení KBT a farmakoterapie i přes kontroverzní pohled některých výzkumů a publikovaných výsledků. Stálou otázkou zůstává, zda v některých případech léky v procesu KBT spíše nepřekážejí, než pomáhají. Zda snížení intenzity úzkosti a výskytu somatických symptomů během expozice pomůže – třeba podporou procesu ukládání korektivních informací, které vede k ústupu patologického strachu; či uškodí – tím, že zmírní úzkost a projevy, které jsou nezbytné k úspěšným kognitivním změnám během expozic (nemůže dojít k úplné habituaci a reatribuci), nenaučí se úzkosti odolávat (7). Zdá se, že druhá možnost platí hlavně pro současné užívání benzodiazepinů.

V posledních 15 letech bylo publikováno několik metaanalýz zaměřených na kombinovanou léčbu úzkostných poruch, jejich výsledky ale nevypovídají stejně. Je tu možnost omezené interpretace díky metodologickým rozdílům, protože mnoho studií zpracovaných v metaanalýzách neporovnávalo přímo obě léčebné možnosti – více se věnovaly srovnání léků s placebem, léků s psychoterapií, psychoterapie s lékovým placebem, s čekací dobou atd.

Bandelow a kol. (8) shrnul výsledky 24 studií, z nichž se jich 16 věnovalo panické poruše, šest sociální úzkostné poruše a dvě generalizované úzkostné poruše. Celkově obě strategie, stejně jako jejich kombinace, vykazovaly významnou účinnost. Pro panickou poruchu se kombinovaný přístup ukázal jako lepší než jedna či druhá monoterapie, ale zatímco rozdíl mezi kombinací a lékem byl statisticky významný, rozdíl mezi samotnou KBT a kombinací nedosáhl velikosti statistické významnosti. Pro další jmenované diagnózy nebyl počet studií dostatečný, ale u so-

ciální fobie byla signifikantně lepší kombinace oproti KBT.

Furukawa a kol. (9) se opět věnoval výsledkům u panické poruchy, do své analýzy zapracoval celkem 23 randomizovaných kontrolovaných studií. U 21 z nich byla jako psychoterapeutický přístup použita KBT, 9 studií zahrnovalo 6–24 měsíců trvající následné sledování po akutní léčbě. V akutní léčbě byla kombinovaná terapie lepší než antidepresiva či psychoterapie samotná; v pokračovací fázi trvala výhoda kombinace oproti samotné farmakoterapii, ale už ne oproti samotné psychoterapii. Kombinovaná léčba přinesla více ukončení z důvodu výskytu nežádoucích účinků.

Největším srovnáním je zatím práce Barlowa a kol. (10), který sledoval dokonce pět terapeutických větví při léčbě panické poruchy: 1. KBT, 2. imipramin, 3. placebo, 4. KBT + imipramin, 5. KBT + placebo. Data byla získána od celkem 312 pacientů, kteří absolvovali 3 měsíce akutní léčby (pro KBT – týdenní sezení), následované 6 měsíci léčby udržovací (měsíční sezení). Následně byla pacientům, kteří užívali antidepresiva, farmakologická léčba pomalým vysazováním ukončena a respondéři byli sledováni ještě po dobu dalších šesti měsíců. Kombinace KBT + imipramin měla naprosto nejvyšší počet odpovědí v akutní i udržovací fázi léčby. V následném sledování však měla více relapsů než KBT samotná či KBT s placebem. Respondéři na imipramin samotný nebo v kombinaci s KBT vykazovali více úplných odpovědí jak po akutní, tak po udržovací fázi – než samotná KBT. Autoři tyto výsledky shrnují tak, že imipramin a kombinovaná léčba mají výraznější terapeutickou odpověď, ale KBT trvalejší.

Malá skupina pacientů (N = 20) léčených pro obsedantně kompulzivní poruchu, kteří v akutní fázi léčby dosáhli remise, byla sledována v průběhu dalších let. Z 10 pacientů léčených samotnou medikací jich zrelabovalo 8; z 10 subjektů, kteří absolvovali kombinovanou léčbu, zrelaboval jen 1. Vypočítaná doba „přežití“ byla 25 měsíců (95 % CI 12–38) ve skupině s medikací a 132 měsíců (95 % CI 107–157) u pacientů na kombinované léčbě (11).

Myšlenku o možném navýšení kognitivních účinků psychoterapie přidáním farmak prosazovali například Parnas a spol. (12), kteří na animálních modelech dokládali, že pokud se zpracováním strachových informací (například jejich ukládání či vyhasínání) souvisí glutaminergní systém, pak zvýšení glutaminergní transmise přes N-methyl-D-aspartátové (NMDA) agonisty usnadní reakci vyhasínání. Po před-expozičním

podání NMDA-agonisty D-cykloserinu pacientům se strachem z výšky byl efekt expoziční léčby větší (13). Hofmann a kol. (14) léčili celkem 27 pacientů se sociální fobií buď samotnou KBT, či kombinací KBT a D-cykloserinu. Pacienti s kombinací produkovali signifikantně méně sociální úzkosti během expozičních. Totéž potvrdila další studie (N = 56), v níž autoři uzavírají, že D-cykloserin může být pomocnou krátkodobou strategií ke zlepšení psychoterapeutického účinku (15).

Tělesná aktivita

Třetí základní strategií, kterou bychom neměli v kombinacích opomíjet, je aerobní cvičení. Již Platón se nechal ve 4. století před naším letopočtem slyšet, že: „*K dosažení úspěchu v životě člověk dostal dva dary – vzdělání a fyzickou aktivitu. Ne odděleně – jeden pro duši a druhý pro tělo, ale dohromady. S těmito dvěma prostředky může člověk dosáhnout dokonalosti.*“

Tělesná aktivita je zdrojem mnoha zdravotních výhod a její absence vede k negativním důsledkům – zvyšuje se riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, diabetu, rakoviny, obezity, hypertenze a vlastně všech příčin mortality; její nedostatek také může souviset s rozvojem duševních poruch. Již několik klinických a epidemiologických studií prokázalo vztah mezi tělesnou aktivitou a příznaky deprese a úzkosti v prospektivním dlouhodobém sledování (např. 16, 17). Navíc cvičení je integrální součástí léčby a rehabilitace mnoha medicínských problémů. Zlepšení fyzického stavu vede k psychologickému pocitu dobrého citění se a je obecně všude akceptován fakt, že fyzická aktivita má pozitivní účinek na náladu a úzkost.

Studie zaměřená na sledování zdravotního stavu v různých sociálních vrstvách na velké kohortě pacientů (N = 5 061) ukázala, že dynamické cvičení vede ke snížení emočního distresu (18). Stejně tak podle dalších velkých studií v Německu (N = 1 536; 19), USA a Kanadě (celkem 55 tisíc subjektů; 20) korelovala úroveň rekreační tělesné aktivity s lepším duševním zdravím, včetně menšího počtu příznaků úzkosti a deprese. V dalším evropském sledování (N = 16 230) v 15 různých zemích byla každodenní tělesná aktivita asociována s vyšší úrovní zdraví obecně a samozřejmě i s psychikou, úroveň cvičení přímo korelovala s duševním zdravím (16).

Co se týká depresivní poruchy, již existuje mnoho studií prokazujících krátko i dlouhodobou účinnost cvičení (např. 21). U úzkostných poruch jich zatím tolik není. V souboru 2 548 ado-

lescentů a mladých lidí s pravidelnou fyzickou aktivitou byla po 4 letech nižší celková incidence jakékoliv duševní poruchy – kromě deprese také nižší incidence somatoformních, dysthymních a některých úzkostných poruch (22). Goodwin (17) analyzoval data z původní americké National Comorbidity Survey (N = 5 877) a u pravidelně cvičících zjistil signifikantně nižší prevalenci depresivní poruchy, sociální fobie a agorafobie.

Není pochyb o anxiolytickém účinku aerobního cvičení u zdravých dobrovolníků. U úzkostných poruch se někdy dozvídáme rozporuplné informace. Ale vypadá to, že správné cvičení má antipanicový účinek (23) i přesto, že akutní panickou ataku může spustit (24) či zvýšit subjektivní úzkost u pacientů s panikou více než u jiných lidí; pacienti s panickou poruchou jsou více vulnerabilnější k rozvoji somatických příznaků po cvičení. Cvičení na šlapadle s maximální i sub-maximální zátěží redukovalo úzkost při panické poruše s mírou účinku (ES) mezi 0,60 a 0,89 (25). Taylor (26) shrnul výsledky 24 studií, které se zabývaly akutními účinky cvičení na redukcii úzkosti, a našel jen 3 studie, které nebyly schopny demonstrovat proti-úzkostný účinek.

Existuje hodně metaanalýz věnujících se tomu, jak cvičení pomáhá od úzkosti, ale jen dvě sledovaly jeho účinek u opravdu silně úzkostných lidí: V práci Petruzzella a spol. (27) bylo analyzováno 11 studií u tzv. vysoce úzkostných subjektů a v porovnání s kontrolami, trénink vedl ke střednímu poklesu úzkosti (ES = 0,47). Druhá metaanalýza (také 11 studií) sledovala účinek aerobního i anaerobního cvičení na úzkost a depresi u subjektů s hladinou úzkosti nad 50. percentilem. Celkově v porovnání s necvičícími byla výsledná velikost účinku u cvičení 0,94; ještě vyšší pak byla po vyřazení všech pacientů bez jasně stanovené diagnózy úzkostné poruchy (ES = 0,99) (28). Také v další práci u pacientů s vyššími známkami úzkosti a u pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou bylo aerobní cvičení lepší než silové i než cvičení zlepšující pohyblivost (29). McEntee a Halgin (30) shledali cvičení nejen lepší než žádnou léčbu, a dokonce srovnatelné s KBT. Ve smíšeném souboru pacientů s panickou poruchou, generalizovanou úzkostnou poruchou a sociální fobií zlepšil „domácí program chůze“ klinickou účinnost skupinové KBT v porovnání s edukacními sezeními se zaměřením na zdravou stravu (31). Autoři Broocks a spol. (24) využívali cvičení k léčbě panické poruchy a srovnávali ho s kломipraminem a placebem. Zjistili, že oba aktivní přístupy fungují signifikantně lépe než placebo, kломipramin vykázal rychlejší nástup účinku. Mezi dalšími diagnózami úzkostných poruch, u kterých

byl prokázán pozitivní účinek cvičení, nacházíme i posttraumatickou stresovou poruchu (např. 32) nebo obsedantně-kompulzivní poruchu – včetně farmakorezistentních subjektů (např. 33, 34).

Mechanismus účinku cvičení

Přesný mechanismus toho, jak cvičení snižuje úzkost u nemocných lidí, není znám. Cvičení může účinkovat komplexně, jako interakce psychologických a neurobiologických mechanismů spouštějících kaskádu událostí, které ve svém výsledku zvyšují odolnost proti onemocněním asociovaným se stresem (např. 35). Mezi psychologické faktory, které se na výsledku podílejí, rozhodně patří odvedení pozornosti, zlepšení sebevědomí, pocitu kontroly, zvládnání, změn self-konceptu. Cvičení může sloužit i jako expozice (36). Z biologických faktorů se nepřekvapivě setkáváme se zvýšenou centrální noradrenergí neurotransmisí, změnami v serotonergní neurotransmisí, změnami v hypotalamickém adrenokortikálním systému a se zvýšením sekrece natriuretického peptidu, aminových metabolitů a beta-endorfinů (37).

Také neurotrofní hormon (BDNF – brain-derived neurotrophic factor) pravděpodobně hraje svou roli v etiopatogenezi deprese a úzkostných poruch (38) – existuje korelace mezi stresem indukovaným depresivním chováním a poklesem hippocampálních hladin BDNF a naopak zvýšení BDNF exprese po léčbě antidepresivy (39). Cvičení také zvyšuje BDNF expresi (40). U panické poruchy byla nízká sérová koncentrace BDNF asociována s nedostatečnou odpovědí na KBT (41). Při srovnání zdravých dobrovolníků a pacientů s panickou poruchou měli druzí jmenovaní na počátku signifikantně redukováné hladiny BDNF. U pacientů (nikoliv u zdravých!) signifikantně zvýšilo tuto koncentraci 30 minut cvičení!

Závěr

V léčbě úzkostných poruch využíváme hlavně farmakologické a psychoterapeutické strategie. Obě opakovaně zvláště i dohromady prokázaly v klinických studiích svou účinnost. Jejich kombinaci volíme z důvodů zvýšení účinnosti, zrychlení nástupu účinku, zlepšení tolerance nežádoucích účinků, spolupráce při léčbě a snížení množství relapsů. Ve prospěch kombinace KBT a antidepresiv hovoří výsledky několika metaanalýz například u panické poruchy, generalizované úzkostné poruchy, sociální fobie a obsedantně-kompulzivní poruchy.

Naše vlastní výsledky z ročního srovnání úzkostných pacientů léčených po dobu 7 týdnů komplexním psychoterapeutickým programem (antidepresiva + KBT) s pacienty léčenými pou-

ze farmaky v podmínkách běžné ambulantní léčby hovoří jasně ve prospěch kombinace (42). Po roce sledování bylo signifikantně více relapsů ve skupině bez přidání KBT (tabulka 1).

Také aerobní cvičení redukuje úzkost. Taylor (26) revidoval 24 studií sledujících účinky cvičení na stav úzkosti a v 21 z nich (87 %) vedlo cvičení k signifikantnímu poklesu úzkosti. Podle několika sledování je fyzická aktivita účinná v léčbě úzkostných poruch, včetně panické poruchy, sociální fobie, agorafobie, OCD, PTSD. Existuje možnost, že v kombinaci s psychoterapií bude cvičení výrazně zlepšovat její efektivitu. Ačkoliv se nejednalo o hlavní cíl sledování, také v našem souboru bylo cvičení 2x týdně součástí komplexního programu aplikovaného u pacientů s úzkostnými poruchami v době 7týdenní léčby. Dá se tudíž očekávat, že na nízkém počtu relapsů po ukončení ročního sledování ve skupině kombinované léčby (léky + KBT) měla podíl i pravidelná tělesná aktivita. Je ale potřeba daleko většího množství kontrolovaných studií, abychom mohli odlišit opravdu fungující způsoby od jiných, jasně stanovit metody, včetně formy cvičení, úrovně zátěže, doby trvání cvičení, atd.

Literatura

1. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – A critical review and appraisal of 27 studies. *Euro-pian Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 357–376.
2. Kessler RC, Chiu WT, Merikangas KR, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62: 617–627.
3. Costello EJ, Ether H, Angold A. The developmental epidemiology of anxiety disorders: Phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2005; 14: 631–648.
4. Durham RC, Chambers JA, Power KG, et al. Long-term outcome of cognitive behavior therapy clinical trials in central Scotland. *Health Technol Assess* 2005; 9(42): 1–174.
5. Barlow DH. Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic. New York, Guilford 2002.
6. Marcus SM, Gorman J, Shear MK, et al. A comparison of medication side effect reports by panic disorder patients with and without concomitant cognitive behavior therapy. *Am J psychiatry* 2007; 164: 273–275.
7. Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* 2002; 52: 987–997.
8. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, et al. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 175–187.
9. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy and antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD 004364.

Tabulka 1. Výsledky ročního sledování pacientů léčených kombinovaným programem (hlavně KBT + antidepresiva) a běžnou ambulantní formou (antidepresiva + ambulantní kontroly)

Roční follow-up	N	Relapsy
Soubor A (KBT + léky)	84	8 (9,52 %)
Soubor B (Ambul. + léky)	120	41 (34,17 %)
p-value (chí-kvadrát)		< 0,0001*

10. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, et al. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2529–2536.
11. Biondi M, Picardi A. Increased maintenance of obsessive – compulsive disorder remission after integrated serotonergic treatment and cognitive psychotherapy compared with medication alone. *Psychoher Psychosom* 2005; 74: 123–128.
12. Parnas AS, Weber M, Richardson R. Effects of multiple exposures to D-cycloserine on extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2005; 83: 224–231.
13. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1136–1144.
14. Hofmann SG, Meuret AE, Smits JA, et al. Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 298–304.
15. Guastella AJ, Richardson R, Lovibond PF, et al. A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 544–549.
16. Abu-Omar K, Rütten A, Robine JM. Self-rated health and physical activity in the European Union. *Soz Präventivmed* 2004; 49: 235–242.
17. Goodwin RD. Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Prev Med* 2003; 36: 698–703.
18. Steptoe A, Butler N. Sports participation and emotional well-being in adolescents. *Lancet* 1996; 347: 1789–1792.
19. Weyerer S. Physical activity and depression in the community: evidence from the Upper Bavarian field study. *Int J Sports Med* 1992; 13: 492–496.
20. Stephens T. Physical activity and mental health in the United States and Canada: evidence from four popular surveys. *Prev Med* 1988; 17: 35–47.
21. Stathopoulou G, Powers MB, Berry AC, et al. Exercise interventions for mental health: a quantitative and qualitative review. *Clin Psychol Sci Pract* 2006; 13: 179–193.
22. Ströhle A, Höfler M, Pfister H, et al. Physical activity and prevalence and incidence of mental disorders in adolescents and young adults. *Psychol Med* 2007; 37(11): 1657–1666.
23. Ströhle A, Feller C, Onken M, et al. The acute antipanic activity of aerobic exercise. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2376–2378.
24. Brooks 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.
25. O'Connor P. State anxiety is reduced after maximal and submaximal exercise among people with panic disorder. *Int J Sport Exerc Psychology* 2005; 4: 501–508.
26. Taylor A. Physical activity, anxiety and stress. In: Biddle S, Fox K, Boutcher S, eds: *Physical activity and psychological well-being*. London: Routledge 2000: 10–45.
27. Petruzzello SJ, Landers AC, Hatfield BD, et al. A meta-analysis on the anxiety-reducing effect of acute and chronic exercise: outcomes and mechanisms. *Sports Med* 1991; 11: 143–182.

28. Stich WA. A meta-analysis of physical exercise as a treatment for symptoms of anxiety adults from the general population. *J Psychosom Res* 1998; 33: 537–547.
29. Steptoe A, Edwards S, Moses J, Mathews A. The effects of exercise training on mood and perceived coping ability in anxious adults from the general population. *J Psychosom Res* 1989; 33: 537–547.
30. McEntee DJ, Halgin RP. Cognitive group therapy and aerobic exercise in the treatment of anxiety. *J Coll Stud Psychother* 1999; 13(3): 39–58.
31. Merom D, Phongsavan P, Wagner R, et al. Promoting walking as an adjunct intervention to group cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: a pilot group randomized trial. *J Anxiety Disord* 2007; 22(6): 959–968.
32. Manger TA, Motta RW. The impact of an exercise program on posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression. *Int J Emerg Ment Health* 2005; 7: 49–57.
33. Brown RA, Abrantes AM, Strong DR, et al. A pilot study of moderate-intensity aerobic exercise for obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Disease* 2007; 195(6): 514–520.
34. Abrantes AM, Strong DR, Cohn A, et al. Acute changes in obsessions and compulsions following moderate-intensity aerobic exercise among patients with obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Depression* 2009; 23: 923–927.
35. Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: Implication for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 195–216.
36. Marks I. Treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1129–1130.
37. Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm* 2009; 116: 777–784.
38. Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry* 2007; 12: 1079–1088.
39. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527–532.
40. Gómez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotropic factor to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 2278–2287.
41. Kobayashi K, Shimizu E, Hashimoto K, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group behavioral therapy. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 658–663.
42. Kosová J, Hofmannová L, Vrubelová H. Group attendance CBT program decreases number of relapses in patient with anxiety disorders and improves their quality of life. *ISAD, Cape Town*; 14.–17. 3. 2008.

MUDr. Jiřina Kosová
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 00 Praha 8
kosova@pcp.lf3.cuni.cz

