Farmakoterapie úzkosti. Máme jiné možnosti než SSRI?

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.[1], MUDr. Luboš Janů, Ph.D.[2]
[1]Psychiatrická klinika LF UK v Plzni
[2]MedAvante Inc., Plzeň

Úzkostné poruchy patří s celoživotní prevalencí 28,8 % mezi nejčastější nemoci vůbec. Uvádíme stručný přehled jiných farmakoterapeutických možností než nejčastěji užívaných SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) s ohledem na rychlost nástupu účinku, ale zejména na dlouhodobý účinek, kde kromě SSRI prokázaly účinek agomelatin, venlafaxin, duloxetin, pregabalin a některá starší antidepresiva. V přehledu jsou pouze u nás dostupné preparáty, které mají prokázanou účinnost v dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích nejčastějších úzkostných poruch (generalizovaná úzkostná porucha, sociální fóbie a panická porucha).

Klíčová slova: generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha, sociální fóbie, farmakoterapie, antidepresiva, anxiolytika.

Pharmacotherapy of anxiety. Have we other possibilities than SSRI?

Anxiety disorders with lifetime prevalence 28.8 % belong among the most common illnesses. The short overview of pharmacotherapeutical possibilities other than SSRI´s (selective serotonine reuptake inhibitors) with respect to the fast onset and long-term efficacy (agomelatine, venlafaxine, duloxetine, pregabaline and some older antidepressants) are introduced in this article. Pharmaceuticals marketed in Czech republic with proved efficacy in double blind, placebo controlled studies of the most commen anxiety disorders (generalized anxiety disorder, social phobia and panic disorder) are mentioned in this summary.

Key words: generalized anxiety disorder, panic disorder, social phobia, pharmacotherapy, antidepressants, anxiolytics.

Psychiatr. praxi 2012; 13(4): 152–155

Úvod

Úzkost je běžná reakce na stres. Je to emoce, se kterou máme v určitých situacích zkušenost všichni. Patologickou se úzkost stává ve chvíli, kdy je příliš silná, častá anebo se objevuje v situacích, které běžně úzkost nevyvolávají. Úzkost je hlavním příznakem úzkostných poruch, ale často provází depresi, závislosti, některé poruchy osobnosti.

Úzkostné poruchy patří mezi nejčastější psychické poruchy v populaci. Jejich celoživotní prevalence je 28,8 %, roční prevalence 18,1 %. U 4,1 % pacientů je porucha hodnocena jako těžká. Častější výskyt je u žen (1, 2). Léčena je však pouze malá část pacientů. V průběhu jednoho roku je pro úzkostné poruchy léčeno 36,9 % pacientů a pouze třetina z nich je léčena dostatečně (3).

Do skupiny úzkostných poruch patří generalizovaná úzkostná porucha (GAD), panická porucha (PD), smíšená úzkostně depresivní porucha, posttraumatická porucha, obsedantně kompulzivní porucha, sociální (SF) a specifické fóbie. V našem článku se zaměříme na léčbu poruch, které se v populaci vyskytují nejčastěji, tj. GAD, panická porucha a sociální fóbie.

Úzkostné poruchy jsou často spojeny s psychickými a somatickými komorbiditami. Vysoký výskyt úzkostných poruch je popisován u kardiovaskulárních onemocnění, astmatu, nádorových onemocnění, chronických bolestí, ulcerózní kolitidy (4). Vysoký počet pacientů s úzkostnými poruchami trpí jinou psychickou poruchou, nejčastěji se jedná o současný výskyt depresivní poruchy. 63 % pacientů s úzkostnou poruchou současně trpí depresí, celoživotní prevalence deprese je u těchto pacientů 81 % (5). Mezi další časté komorbidity patří jiné úzkostné poruchy, závislosti na návykových látkách. U pacientů s úzkostnou poruchou je riziko rozvoje závislosti na alkoholu 2,4× vyšší a úzkostná porucha ve 2/3 předchází rozvoj závislosti (6). Komorbidity komplikují průběh onemocnění, zhoršují výsledky léčby, zvyšují riziko relapsů, suicidálního jednání.

Léčba úzkostných poruch se dělí na krátkodobou léčbu, kde je cílem dosažení odpovědi na léčbu a remise, a na léčbu dlouhodobou, která má zabránit relapsům onemocnění. Mezi nejčastěji užívané preparáty s prokázanou účinností v krátkodobé i dlouhodobé léčbě patří SSRI. V některých případech však nelze léčbu SSRI předepsat, ať už z důvodu nežádoucích účinků nebo nedostatečné účinnosti.

Cílem článku je ukázat jiné možnosti ve farmakoterapii úzkosti než jsou SSRI.

- Máme jiné možnosti v léčbě úzkosti než SSRI?
- Kdy lze očekávat efekt farmakoterapie a jak dlouho na něj čekat?
- Jak dlouho by měla farmakoterapie trvat?

Krátkodobá léčba úzkostných poruch

V akutní léčbě úzkostných poruch bylo zkoušeno velké množství různých preparátů, u řady z nich byla prokázána účinnost na úzkostnou symptomatiku. Mezi tyto preparáty patří antidepresiva jiných generací (TCA, IMAO, RIMA, SNRI, agomelatin), buspiron, pregabalin a BZD. Účinnost jednotlivých preparátů se liší podle diagnózy.

Generalizovaná úzkostná porucha

SNRI: V poolované analýze (5 krátkodobých a 2 dlouhodobé studie) byl venlafaxin signifikantně účinnější než placebo na somatickou a psychickou složku úzkosti (7).

Agomelatin: Anxiolytický účinek agomelatinu byl potvrzen ve 3 krátkodobých studiích u pacientů s depresivní poruchou. Agomelatin byl účinnější než placebo, srovnatelně účinný jako paroxetin (8) a fluoxetin (9) a účinější než sertralin (10). U GAD v 12týdenní dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii byla prokázána vyšší účinnost agomelatinu ve srovnání s placebem v léčbě úzkosti. Snášenlivost agomelatinu byla srovnatelná s placebem (11).

Ostatní AD: Rickels a kol. v roce 1993 publikovali studii, kdy byla prokázána vyšší účinnost trazodonu, imipraminu a diazepamu ve srovnání s placebem. AD byla spojena s vyš-

ším výskytem nežádoucích účinků než diazepam (12).

Buspiron: V roce 1992 byla publikována metaanalýza 8 studií buspiron vs placebo u GAD, kde byl buspiron signifikantně účinnější než placebo v léčbě úzkosti i u pacientů s depresivní symptomatikou (13).

Hydroxyzin: V řadě studií byla prokázána účinnost hydroxyzinu, v roce 2010 byla publikována metaanalýza, do které bylo zařazeno 5 studií. Hydroxyzin byl účinnější než placebo, srovnatelně účinný jako benzodiazepiny a buspiron, ale hůře snášený (útlum, ospalost) (14).

Pregabalin: Boschen v roce 2011 publikoval metaanalýzu 7 studií s pregabalinem u pacientů s GAD. V této metaanalýze byl pregabalin v ovlivnění jak psychické, tak i fyzické složky úzkosti účinnější než placebo (15).

Panická porucha a sociální fóbie

O něco méně dat (studií) ohledně farmakoterapie máme k dispozici u panické poruchy a sociální fóbie, přehled studií viz tabulka 1.

V roce 2012 byla publikována metaanalýza studií týkající se léčby sociální fóbie, do které bylo zařazeno 43 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií (venlafaxin, IMAO-fenelzin, RIMA-moclobemid, brofaromin) (16).

Dlouhodobá léčba

Vzhledem k tomu, že se v případě úzkostných poruch jedná ve vysokém procentu o chronická onemocnění s tendencí relabovat, je důležitá léčba dlouhodobá v rámci prevence relapsů. Dat ohledně účinnosti jednotlivých preparátů v dlouhodobé léčbě (nad 6 měsíců) máme již výrazně méně, u řady preparátů, u kterých byla účinnost prokázána v krátkododobých studiích, data týkající se prevence relapsů, tzn. dlouhodobé účinnosti, zcela chybí.

Účinnost v dlouhodobé léčbě úzkostných poruch (prevenci relapsů) byla prokázána u tricyklických antidepresiv (TCA), inhibitorů monoaminooxidáz (IMAO), SNRI (venlafaxin, duloxetin), pregabalinu, agomelatinu a benzodiazepinů. Účinnost preparátů se však liší podle diagnózy, nejvíce dat je k dispozici u GAD.

V roce 2010 Donovan a kol. publikovali metaanalýzu, ve které byla sledována účinnost antidepresiv na prevenci relapsu (v dlouhodobé léčbě) úzkostných poruch. Do metaanalýzy byly zařazeny studie dvojitě zaslepené, placebem kontrolované. Pacienti přecházeli do dlouhodobého sledování po zaléčení v akutní fázi. Všech 26 zařazených studí prokázalo signifikantně vyšší účinnost antidepresivní medikace v prevenci relapsu úzkostných poruch ve srovnání s placebem. Nejvíce studií bylo s SSRI, dále s SNRI a jedna s TCA s imipraminem (23).

Přehled studií u jednotlivých diagnostických skupin je uveden níže v tabulce 2.

Benzodiazepiny v léčbě úzkosti

Mezi velmi často užívané preparáty v léčbě úzkosti, zejména v primární péči, patří benzodiazepiny. Jejich vysokou oblibu u lékařů i pacientů vysvětluje jejich rychlý nástup účinku, možnost nepravidelného užívání, nízká cena a poměrně dobrá snášenlivost. Účinnost BZD v léčbě úzkostných poruch se liší podle diagnostických skupin a je zatížena řadou rizik.

V roce 2007 byla publikována metaanalýza hodnotící účinnost BZD (alprazolam, lorazepam, diazepam) ve srovnání s placebem v krátkodobé léčbě GAD. Nebyla prokázána přesvědčivá účinnost BZD (34). O rok později podobných výsledků v léčbě GAD dosáhla druhá metaanalýza (35).

Trošku jiná situace je používání BZD v terapii panické poruchy a sociální fóbie, kde byla účinnost BZD ve srovnání s placem v krátkodobé a dlouhodobé léčbě prokázána (16, 36).

Nástup účinku

Důležitým bodem v léčbě úzkosti je nástup účinku medikace. Kdy můžeme efekt očekávat a jak dlouho na něj čekat?

Rychlý nástup účinku na úzkostnou symptomatiku mají benzodiazepiny, což vysvětluje i jejich všeobecnou oblíbenost. Efekt BZD je popisován po 1. týdnu i dříve (16). Rychlý nástup účinku je popisován i u hydroxyzinu, zde je ale sporné, zda se jedná o anxiolytické působení nebo útlum v rámci nežádoucích účinků (14).

Rychlejší nástup účinku byl popsán u pregabalinu u GAD ve srovnání s venlafaxinem, pregabalin se lišil od placeba po prvním týdnu, zatímco venlafaxin až po 2. týdnu léčby (37). V další studii se pregabalin od placeba lišil již od již 4. dne léčby (38).

Ve 2 dlouhodobých studiích s venlafaxinem u pacientů s GAD pacienti, kteří byli po 8 týdnech léčby označeni jako respondéři, ale nedo-

Tabulka 1. Krátkodobá léčba GAD, panické poruchy a sociální fóbie

Diagnóza	Preparát	Výsledek	Autor a rok
GAD	Venlafaxin vs placebo	5 krátodobých, 2 dlouhodobé studie, venlafaxin účinnější než placebo	Meoni a kol. 2004 (poolovaná analýza) (7)
	Agomelatin vs placebo	Agomelatin účinnější než placebo	Loo a kol. 2002, Hale a kol. 2010, Stein a kol. 2008 (8, 9, 11)
	Trazodon, imipramin, diazepam vs placebo	Antidepresiva a diazepam účinnější než placebo	Rickels a kol. 1993 (12)
	Buspiron vs placebo	Buspiron účinnější než placebo	Gammans a kol. 1992 (metaanalýza) (13)
	Hydroxyzin vs placebo a BZD	Hydroxyzin účinnější než placebo, srovnatelný s BZD	Guaina a kol. 2010 (metaanalýza) (14)
	Pregabalin vs placebo	Pregabalin účinnější než placebo	Boschen 2011 (15)
Panická porucha	Venlafaxin vs placebo	Venlafaxin účinnější než placebo	Bradwejn a kol. 2005 (17), Pollak a kol. 2007 (18)
	Reboxetin vs placebo	Reboxetin účinnější než placebo	Versiani a kol. 2002 (19)
	TCA (imipramin, klomipramin) vs placebo	TCA účinnější než placebo	Modigh a kol. 1992 (20)
Sociální fóbie	Venlafaxin vs placebo	5 studií, venlafaxin účinnější než placebo	Canton a kol. 2012 (metaanalýza) (16)
	IMAO (fenelzin), RIMA (moclobemid) vs placebo	IMAO, RIMA účinnější než placebo, IMAO účinnější než RIMA, moclobemid méně účinný než ostatní AD	
	Mirtazapin vs placebo	Mirtazapin účinnější než placebo (malé počty pacientů)	Muehlbacher a kol. 2005 (21)
	Pregabalin vs placebo	Pregabalin účinnější než placebo	Pande a kol. 2004 (22)

Tabulka 2. Dlouhodobá léčba GAD, panické poruchy a sociální fóbie

Diagnóza	Preparáty	Délka	Výsledek	Autor a rok
GAD	Venlafaxin vs placebo	6 měsíců	Venlafaxin účinnější než placebo	Montgomery a kol. 2002 (24)
	Duloxetin vs placebo	24 týdnů	Duloxetin účinnější než placebo	Davidson a kol. 2008 (25)
	Pregabalin vs placebo	24 týdnů	Pregabalin účinnější než placebo	Feltner a kol. 2008 (26)
	Agomelatin vs placebo	24 týdnů	Agomelatin účinnější než placebo	Stein a kol. 2012 (27)
Sociální fóbie	Venlafaxin vs placebo	6 měsíců	Venlafaxin účinnější než placebo	Stein a kol. 2005 (28)
	Moclobemid vs placebo	6 měsíců	Moclobemid účinnnější než placebo	Stein a kol. 2002 (29)
	Moclobemid, fenelzin vs placebo	6 měsíců	Obě antidepresiva účinnější než placebo, fenelzin účinnější než moclobemid	Versiani a kol. 1992 (30)
	Pregabalin vs placebo	24 týdnů	Pregabalin účinnější než placebo	Greist a kol. 2011 (31)
Panická porucha	Venlafaxin vs placebo	24 týdnů	Venlafaxin účinnější než placebo	Ferguson a kol. 2007 (32)
	Imipramin vs placebo	2 roky	Imipramin účinnější než placebo	Mavisskalian a Perel 2001 (33)

sáhli remise, v léčbě pokračovali. Po 6 měsících 61 % z nich dosáhlo remise (24).

Ve 4 studiích s venlafaxinem u sociální fóbie se venlafaxin odlišoval v responzi od placeba mezi 4.–6. týdnem, ale počet respondérů rostl až do 12. týdne (16).

Agomelatin se v ovlivnění úzkosti u GAD signifikantně lišil od placeba v 6. týdnu, vyšší počet respondérů byl u agomelatinu vyšší od 2. týdne a narůstal do 12. týdne (11).

Délka farmakoterapie

Většina dlouhodobých studií trvá 6 měsíců, nicméně vysazení farmakoterapie po půlroce je spojeno s vysokým rizikem relapsů. Podle World Federation of Biological Psychiatry (WFSBP) je doporučeno pokračovat ve farmakoterapii úzkostných poruch po dobu minimálně 12 měsíců po dosažení remise. Studií, které by trvaly déle než 1 rok, je ale velmi málo (39). U pacientů s GAD byla sledována frekvence relapsů po 6, 12 a 18 měsících léčby venlafaxinem ve srovnání s placebem. Po 6 měsících zrelabovalo 53,7 %, po 12 měsících 32,4 % a po 18 měsících 6,7 % pacientů (40).

Závěr

Při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti SSRI máme ve farmakoterapii úzkosti řadu dalších možností.

V krátkodobé i dlouhodobé léčbě byla u úzkostných poruch prokázána účinnost SNRI (venlafaxin). Užití venlafaxinu je doporučeno buď jako lék první volby nebo při neúčinnosti SSRI. Snášenlivost je s SSRI srovnatelná.

O něco méně dat je k dispozici u tricyklických antidepresiv. V léčbě úzkostných poruch jsou účinná, ale vzhledem k vyššímu výskytu nežádoucích účinků a toxicitě při předávkování je nelze doporučit jako léky první volby. Dobrá účinnost v léčbě úzkosti byla prokázána u ireverzibilních inhibitorů MAO fenelzinu, který však u nás není k dispozici a při jeho užívání jsou nutná dietní opatření. U nás dostupný RIMA moclobemid již tak účinný není, jeho účinnost je nižší než ustatních bežně užívaných antidepresiv.

Dobré výsledky v krátkodobé i dlouhodobé léčbě úzkosti u deprese a GAD byly prokázány u agomelatinu.

Nedostatek dat je o účinnosti v léčbě úzkosti u ostatních antidepresiv (mirtazapin, milnacipran, bupropion, reboxetin, trazodon).

Novou alternativou v léčbě úzkosti u GAD je pregabalin. Jeho účinnost je srovnatelná s SSRI a SNRI (venlafaxinem) a byla ověřena v krátkodobých i dlouhodobých studiích.

U buspironu byla sice prokázána účinnost v krátkodobé léčbě úzkosti u GAD, ale nižší než při léčbě SSRI a SNRI. U ostatních úzkostných poruch již účinný nebyl. Nepřesvědčivá data jsou o léčbě hydroxyzinem, kdy jeho rychlý anxiolytický efekt je spíše způsoben útlumem v rámci nežádoucích účinků. U hydroxyzinu a buspironu nejsou data ohledně dlouhodobé účinnosti.

Benzodiazepiny lze využít pouze v krátkodobé léčbě úzkosti do doby nástupu účinku jiné vhodnější medikace. V dlouhodobé léčbě jsou pro riziko závislosti, kognitivního poškození a neúčinnosti na depresivní symptomatiku nevhodné.

Ačkoli některé léky mají poměrně rychlý nástup účinku (pregabalin, venlafaxin), u řady pacientů je odpověď na léčbu a dosažení remise dlouhodobou, několikaměsíční záležitostí a bylo by chybou léky předčasně vysadit. Po dosažení remise by měla podle obecných doporučení farmakoterapie trvat minimálně dalších 12 měsíců, ale u vysokého počtu pacientů je nutná léčba dlouhodobější někdy i celoživotní. Dlouhodobou farmakoterapií se významně snižuje riziko relapsů onemocnění.

Literatura

1. Kessler RC, Berglund PA, Demler O, Jin R, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Arch Gen Psychiatry 2005; 62(6): 593–602.

2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Arch Gen Psychiatry 2005; 62(6): 617–627.

3. Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve month use of mental health services in the United States. Arch Gen Psychiatry 2005; 62(6): 629–640.

4. Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC, Asmundson GJG, Goodwin RD, Kubzansky L, Lydiard RB, Massie MJ, Katon W, Laden SK, Stein MB. Anxiety disorders and comorbid medical illness, Focus 2008; 6(4): 467–485.

5. Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, Smit JH, Spinhoven P, van Balkom AJ, Nolen WA, Zitman FG, Beekman AT, Penninx BW. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). J Clin Psychiatry 2011; 72(3): 341–348.

6. Marquenie LA, Schadé A, van Balkom AJ, Comijs HC, de Graaf R, Vollebergh W, van Dyck R, van den Brink W. Origin of the comorbidity of anxiety disorders and alcohol dependence: findings of a general population study. Eur Addict Res 2007; 13(1): 39–49.

7. Meoni P, Hackett D, Lader M. Pooled analysis of venlafaxine XR efficacy on somatic and psychic symptoms of anxiety in patients with generalized anxiety disorder. Depression and Anxiety 2004; 19(2): 127–132.

8. Loo H, Hale A, D´haenen H. Determination of the dose of agometaline, a melatoninergic agonist a selective 5-HT2C antagonist, in the treatment major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 239–247.

9. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized double-blind study. Int Clin Psychopharmacol 2010; 25: 305–314.

10. Kasper S, Hajak G, Wulff K. Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, Rybakowski JK, Quera-Salva MA, Wirz-Justice AM, Picarel-Blanchov F, Baylé FJ. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized double-blind comparison with sertraline. J Clin Psychiatry 2010; 71(2): 109–120.

11. Stein D, Ahokas A, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2008; 28: 561–566.

12. Rickels K, Downing 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 1993; 50(11): 884–895.

13. Gammans RE, Stringfellow JC, Hvizdos AJ, Seidehamel RJ, Cohn JB, Wilcox CS, Fabre LF, Pecknold JC, Smith WT, Rickels K. Use of buspirone in patients with generalized anxiety disorder and coexisting depressive symptoms. A meta-analysis of eight randomized, controlled studies. Neuropsychology 1 9 92; 25(4): 193–201.
14. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. Cochrane Database Syst Rev 2010; 8(12): CD006815.
15. Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. Can J Psychiatry 2011; 56(9): 558–566.
16. Canton J, Scott KM, Glue P. Optimal treatment of social phobia, systematic review and metaanalysis. Neuropsychiatr Dis Treat 2012; 8: 203–215.
17. Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G, Whitaker T. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry 2005; 187: 352–359.
18. Pollack M, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E, Simon NM, Zhang Y. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. Psychopharmacology 2007; 194(2): 233–242.
19. Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, Savino M. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. Journal of Clinical Psychiatry 2002; 63(1): 31–37.
20. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: A placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacology 1992; 12(4): 251–261.
21. Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, Kettler C, Lahmann C, Gil FP, Leiberich PK, Rother N, Bachler E, Fartacek R, Kaplan P, Tritt K, Mitterlehner FM, Anvar J, Rother WK, Loew TH, Egger C. Mirtazapine Treatment of Social Phobia in Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J Clin Psychopharmacology 2005; 25(6): 580–583.
22. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollak M, Stein MB, Lydiard RB, FuttererR, Robinson P, Slomkowski M, DuBoff E, Phelps M, Janney CA, Werth JL. Efficacy of the anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 2004; 24(2): 141–149.
23. Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders – a meta-analysis. J Affect Disord 2010; 123(1–3): 9–16.
24. Montgomery SA, Mahé V, Haudiquet V, Hackett D. Effectiveness of venlafaxine, extended release formulation, in the short-term and long-term treatment of generalized anxiety disorder: results of a survival analysis. J Clin Psychopharmacol 2002; 22(6): 561–567.
25. Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, Erickson J, Detke M, Ball SG, Russell JM. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults in generalised anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18(9): 673–681.
26. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. Int Clin Psychopharmacol 2008; 23: 18–28.
27. Stein D, Ahokas A, Allgulander C, Soegaard J, Bitter I, Lehtments A, Wahlstedt K, Van Amerigen M. Long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients generalized anxiety disorder over 6 months. Eur Psychiatry 2011; 26(Suppl 1): 181.
28. Stein MB, Pollack MH, Bystitsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. Pharmacopsychiatry 2005; 177(3): 280–288.
29. Stein DJ, Cameron A, Amrein R, Montgomery SA; Social Phobia Clinical Study Group. Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 2002; 12(4): 161–170.
30. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. Br J Psychiatry 1992; 161: 353–360.
31. Greist JH, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Fetlner D. Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of double-blind, placebo-controlled 26-week study. Int Clin Psychopharmacol 2011; 26: 243–251.
32. Ferguson JM, Khan A, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E. Relapse prevention of panic disorder in adult outpatient responders to treatment with venlafaxine extended release. J Clin Psychiatry 2007; 68(1): 58–68.
33. Mavissakalian MR, Perel JM. 2nd year maintenance and discontinuation of imipramine in panic disorder with agoraphobia. Ann Clin Psychiatry 2001; 13(2): 63–67.
34. Martin JL, Sainz-Padro M, Furukawa TA, Martín-Sánchez E, Seoane T, Galán C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Psychopharmacol 2007; 21(7): 774–782.
35. Lader M. Effectiveness of benzodiazepines: do they work or not? Expert Review Neurotherapeutics 2008; 8(8): 1189–1191.
36. Pollack MH, Otto MW, Tesar GE, Cohen LS, Meltzer-brody S, Rosenbaum JF. Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder. J Clin Psychopharmacol 1993; 13(4): 257–263.
37. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg G, Kasper S, Pande AC. 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.
38. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, Baldinetti F, Bandelow B. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial, Int Clin Psychopharmacol 2009; 24(2): 87–96.
39. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, Möller HJ. WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012; 16(2): 77–84. Epub 2012 Apr 30. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder in primary care.
40. Rickels K, Etemad B, Khalid-Khan S, Lohoff FW, Rynn MA, Gallop RJ. Time to relapse after 6 and 12 months´treatment of generalised anxiety disorder with venlafaxine extended release. Arch Gen Psychiatry 2010; 67(12): 1274–1281.

Článek doručen redakci: 10. 9. 2012
Článek přijat k publikaci: 23. 9. 2012

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.
Psychiatrická klinika FN v Plzni
Alej svobody 80, 301 00 Plzeň
rackova.sylva@gmail.com