

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (*angl. WFSBP*) Nerimo, obsesinio-kompulsinio ir potrauminio streso sutrikimų farmakologinio gydymo rekomendacijos. Pirmoji redakcija

Spausdinama WFSBP, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2008, 9(4), p. 248–312.

Borwin BANDELOW¹, Joseph ZOHAR², Eric HOLLANDER³, Siegfried KASPER⁴, Hans-Jürgen MÖLLER⁵ ir WFSBP nerimo, obsesinio-kompulsinio, potrauminio streso sutrikimų gydymo rekomendacijų darbo grupė^{6*}

¹Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Göttingen universitetas, Göttingen, Vokietija,

²Psichiatrijos skyrius, Chaim-Sheba Medicinos centras, Tel-Hashomer, Ramat Gan, Izraelis,

³Psichiatrijos departamentas, Mount Sinai Medicinos mokykla, New York, NY, JAV,

⁴Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Vienos medicinos universitetas, Viena, Austrija,

⁵Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Ludwig Maximilian Universitetas, Munich, Vokietija,

⁶WFSBP Nerimo, obsesinio-kompulsinio, potrauminio streso sutrikimų gydymo rekomendacijų Darbo grupė

SANTRAUKA

Šiame pranešime, kuris yra rekomendacijų, paskelbtų 2002 m., atnaujinta versija (Bandelow ir kt., 2002, *World J Biol Psychiatry* 3:171), pateikiamos Nerimo sutrikimų, obsesinio-kompulsinio sutrikimo (OKS) ir potrauminio streso sutrikimo (PTSS) farmakologinio gydymo rekomendacijos. Nuo pirmosios šių rekomendacijų versijos publikavimo išspausdinta daug naujų randomizuotų kontroliuojamųjų tyrimų duomenų apie anksiolitikus. Visų pirma, dabar yra žinoma daugiau atkryčių prevencijos tyrimų, įrodančių ilgalaikį anksiolitinių vaistų veiksmingumą. Farmakologinio nerimo, obsesinio-kompulsinio ir potrauminio streso sutrikimo gydymo rekomendacijos parengtos Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (*angl. WFSBP*) Darbo grupės. Konsensuso specialistų grupė sudaryta iš 30 tarptautinių ekspertų, kurie rėmėsi 510 paskelbtais randomizuotais, placebo arba lyginamaisiais kontroliuojamaisiais klinikiniais tyrimais (RKT) ir 130 atvirais tyrimais ir atvejų aprašymais. Šių sutrikimų pirmojo pasirinkimo vaistai yra selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) ir kalcio kanalų modulatorius pregabalinas. Tricikliniai antidepresantai (TCA) yra vienodai veiksmingi kai kuriems sutrikimams gydyti, tačiau dauguma blogiau toleruojami nei SSRI arba SNRI. Gydymui atspariais atvejais benzodiazepinai gali būti vartojami, kai pacientas neturi piktnaudžiavimo narkotinėmis medžiagomis anamnezės. Gydymo galimybės pacientams, kurie yra atsparūs standartiniam gydymui, aprašytos šioje apžvalgoje. Nors šios gairės ypatingą dėmesį skiria vaistų vartojimui, nefarmakologiniai gydymo metodai taip pat buvo įvertinti. Kognityvinė elgesio

ABSTRACT

In this report, which is an update of a guideline published in 2002 (Bandelow et al. 2002, *World J Biol Psychiatry* 3:171), recommendations for the pharmacological treatment of anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder (OCD) and post-traumatic stress disorder (PTSD) are presented. Since the publication of the first version of this guideline, a substantial number of new randomized controlled studies of anxiolytics have been published. In particular, more relapse prevention studies are now available that show sustained efficacy of anxiolytic drugs. The recommendations, developed by the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, a consensus panel of 30 international experts, are now based on 510 published randomized, placebo- or comparator-controlled clinical studies (RCTs) and 130 open studies and case reports. First-line treatments for these disorders are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) and the calcium channel modulator pregabalin. Tricyclic antidepressants (TCAs) are equally effective for some disorders, but many are less well tolerated than the SSRIs/SNRIs. In treatment-resistant cases, benzodiazepines may be used when the patient does not have a history of substance abuse disorders. Potential treatment options for patients unresponsive to standard treatments are described in this overview. Although these guidelines focus on medications, non-pharmacological were also considered. Cognitive behavioural therapy (CBT) and other variants of behaviour therapy have been sufficiently investigated in controlled

Adresas susirašinėti: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Borwin Bandelow, Psichiatrijos ir Psichoterapijos Departamentas, Göttingen universitetas, von-Sieboldstr. 5, D-37075 Göttingen, Vokietija. E-mail: Sekretariat.Bandelow@med.uni-goettingen.de

*Pirmininkas Joseph Zohar (Izraelis); Vicepirmininkai: Eric Hollander (JAV), Siegfried Kasper (Austrija); Hans-Jürgen Möller (Vokietija); Sekretorius Borwin Bandelow (Vokietija); Nariai: Christer Allgulander (Švedija), José Ayuso-Gutierrez (Ispanija), David S. Baldwin (Jungtinė Karalystė), Robertas Bunevicius (Lietuva), Giovanni Cassano (Italija), Naomi Fineberg (Jungtinė Karalystė), Loes Gabriels (Belgija), Ian Hindmarch (Jungtinė Karalystė), Hisanobu Kaiya (Japonija), Donald F. Klein (JAV), Malcolm Lader (Jungtinė Karalystė), Yves Lecr ubier (Prancūzija), Jean-Pier re Le pine (Prancūzija), Michael R. Liebowitz (JAV), Juan José Lopez-Ibor (Ispanija), Donatella Marazziti (Italija), Euripedes C. Miguel (Brazilija), Kang Seob Oh (Korėja), Maurice Preter (JAV), Rainer Rupprecht (Vokietija), Mitsumoto Sato (Japonija), Vladan Starcevic (Australija), Dan J. Stein (Pietų Afrika), Michael van Ameringen (Kanada), Johann Vega (Peru).

terapija (KET) ir kitos elgesio terapijos buvo pakankamai iširtos kontroliuojamaisiais tyrimais su pacientais, sergančiais nerimo sutrikimais, OKS, ir PTSS patvirtinti jų vartojimo rekomendacijas atskirai arba kartu su anksčiau minėtais vaistais.

Raktiniai žodžiai: antikonvulsantai, antidepresantai, antipsichoziniai vaistai, nerimo sutrikimai, anksiolitikai, benzodiazepinai, kognityvinio elgesio terapijos, įrodymais pagrįstos gairės, bendrieji nerimo sutrikimai, obsesinis-kompulsinis sutrikimas, panikos sutrikimas, potrauminio streso sutrikimas, paprastoji fobija, socialinės fobijos, SSRI, SNRI, gydymas.

Pratarmė ir interesų atskleidimas

Rengiant šias gaires, nebuvo komercinių organizacijų finansinio palaikymo. Šios praktinės rekomendacijos buvo sukurtos psichiatrų ir psichoterapeutų, kurie aktyviai dirba klinikinę darbą. Be to, kai kurie straipsnio autoriai vykdo mokslinius tyrinėjimus ar dalyvauja kitose akademinėse veiklose. Gali būti, kad dėl tokios veiklos kai kurie straipsnio autoriai gavo pajamų, susijusių su vaistais, aptartais šiose gairėse. Siekiant sumažinti galimus rekomendacijų šališkumus dėl interesų prieštaravimų, buvo naudojama keletas mechanizmų.

Kai kurie vaistai, rekomenduojami šiose gairėse, nėra prieinami visose šalyse.

Įvadas

Nerimo sutrikimai priklauso labiausiai paplitusiems psichikos sutrikimams ir tai sudaro didelę našta ne tik pacientams, turintiems šių sutrikimų, bet ir sveikatos priežiūros sistemai. Tačiau daugeliui pacientų, kuriems gydymas gali padėti, sutrikimai nediagnozuojami arba negydomi. Tai iš dalies gali būti dėl to, kad pacientams trūksta informacijos apie nerimo sutrikimus iš pirminės sveikatos priežiūros specialistų. Be to, gėdos jausmas vis dar susijęs su psichikos sutrikimais ir pacientams trūksta pasitikėjimo psichikos gydymo veiksmingumu. Dėl šių veiksnių šie sutrikimai nediagnozuojami ir negydomi arba gydomi netinkamais metodais. Tikimės, kad šios gairės gali padėti sėkmingai gydyti pacientus, turinčius nerimo sutrikimų.

Šios rekomendacijos yra pirmoji redakcija parengtos Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) Darbo grupės farmakologiškai gydyti nerimo, obsesinio-kompulsinio ir potrauminio streso sutrikimus, konsensuso specialistų grupės, sudarytos iš nerimo, obsesinio-kompulsinio sutrikimo (OKS) ir potrauminio streso sutrikimo (PTSS) tarptautinių ekspertų (Bandelow ir kt., 2002b). Nuo pirmosios versijos publikavimo 2002 m., atlikta daug klinikinių tyrimų ir sukurta daug naujų gydymo metodų. Todėl Darbo grupė nusprendė, kad rekomendacijas reikia atnaujinti. Naujos redakcijos planuojamos ir ateityje.

Šios gairės pateikia rekomendacijas nerimui, obsesiniam-kompulsiniam ir potrauminio streso sutrikimams gydyti, jos skirtos visiems pirminės, antrinės ir bendruomenės sveikatos priežiūros specialistams.

Metodai

Šios gairės pagrįstos kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenimis, laikantis įrodymais pagrįstos medicinos principų. Duomenys rinkti iš straipsnių, publikuotų MEDLINE duomenų bazėje ir Science Citation Index at Web of Science (ISI) bazių (iki 2008 m. birželio). Keletas papildomų tyrimų

studies in patients with anxiety disorders, OCD, and PTSD to support them being recommended either alone or in combination with the above medicines.

Key words: Anticonvulsants, antidepressants, antipsychotics, anxiety disorders, anxiolytics, benzodiazepines, cognitive behaviour therapy, evidence-based guidelines, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder, simple phobia, social phobia, SSRI, SNRI, treatment

rasta naudojant rankinę paiešką.

Rekomendacijos yra pagrįstos tyrimais, kurie tenkina tam tikrus metodinius reikalavimus, apibendrintais 3 lentelėje (RKT kokybės reikalavimai, taip pat žr. SIGN ir Jadad ir kt., (1996)).

Atviri tyrimai ir atvejų aprašymai taip pat buvo peržiūrėti, siekiant užtikrinti gydymo įvairovę tiems pacientams, kurie nereaguoja į standartinį gydymą. Šie duomenys turi būti interpretuojami labai atsargiai dėl stipraus placebo poveikio ir galimo straipsnio šališkumo.

Taip pat buvo atsižvelgta į rekomendacijas iš ankstesnių gairių (1 lentelė). Kad vaistas būtų rekomenduotas, jo veiksmingumas turi būti įrodytas dvigubai aklame tyrime, placebo kontroliuojamosiose (DAPK) studijose. Kai tam tikram sutrikimui gydyti nustatytas standartinis gydymas egzistuoja, vaistas turi būti palygintas su šiuo lyginamuoju vaistu (lyginamasis tyrimas). Tačiau lyginamasis tyrimas be placebo nelaikomas pakankamu, nes yra pavojus, kad naujų vaistų visavertiškumas negali būti nustatytas dėl mažos statistinės galios, todėl didelės imties tyrimo reikia tam, kad tyrimai būtų informatyvūs. Paprastai atliekami ne inferioriniai tyrimai, t.y. tyrimai, kuriais įrodoma, kad naujas vaistas yra ne mažiau veiksmingas nei vaistas, su kuriuo jis lyginamas. Šiems tyrimams reikia mažesnės imties nei pranašumo tyrimams. Neinferioriniuose tyrimuose optimalios imties dydis priklauso nuo kliniškai reikšmingo skirtumo apibrėžimo ir šis apibrėžimas gali būti savarankiškas. Ekspertų šioje srityje sutarimas pasikeitė dėl neinferorinių tyrimų reikalavimų (Nutt ir kt., 2008):

- Placebo grupė turėtų būti įtraukta, siekiant užtikrinti „tyrimo jautrumą“.
 - Abu veiksmingi vaistai turėtų būti pranašesni už placebo pagal priimtą kliniškai reikšmingą skirtumą, naudojant tam tikrą vertinimo skalę (pvz., ≥ 2 HAMA įverčiai).
 - Abu veiksmingi vaistai turėtų būti pranašesni už placebo pagal atsako dažnį (≥ 10 proc. geriau nei placebo), o atsako dažnis dažniausiai apibrėžiamas kaip ≥ 50 proc. pagerėjimas pagal minėtą skalę.
 - Ne blogesnio pranašumo skirtumas, t.y. skirtumas tarp veiksmingų vaistų pagal pagrindinio efektyvumo matavimą (pvz., HAMA) turėtų būti < 50 proc. skirtumo tarp lyginamojo vaisto ir placebo ankstesniuose tyrimuose.
 - Atsako dažnis į naujus vaistus turėtų būti ne daugiau kaip 5 proc. mažesnis nei atskaitos vaisto.
 - Vienpusis 97,5 proc. tikrumo intervalas neinferorinio tyrimo skirtumas turėtų būti ne daugiau kaip a-priori apibrėžtame intervale, pvz., 1,5 balo pagal HAMA.
- Tačiau etikos klausimai ne mažesnio pranašumo tyrimuose tebediskutuojami (pvz., Garattini ir Bertele 2007).

1 lentelė. Ankstesnės rekomendacijos nerimo sutrikimams, OKS ir PTSS gydyti

Rekomendacijos	Šaltinis	Rekomenduojamas minimalus farmakoterapijos laikotarpis
Australijos Karalystės ir Naujosios Zelandijos psichiatrių kolegija: Australijos ir Naujosios Zelandijos klinikinės praktikos gairės panikos sutrikimams ir agorafobijai gydyti	Andrews, 2003	Jokių rekomendacijų
Pasaulinė nerimo taryba: Rekomendacijos panikos sutrikimo ilgalaikiam gydymui	Pollack ir kt., 2003	12–24 mėn.
- Generalizuotas nerimo sutrikimas	Allgulander ir kt., 2003	Jokių rekomendacijų dėl duomenų trūkumo
- Socialinės fobijos	van Ameringen ir kt., 2003	12 mėn.
- Obsesinis-kompulsinis sutrikimas suaugusiems	Greist ir kt., 2003	12–24 mėn.
- Potrauminio streso sutrikimas	Stein ir kt., 2003a	12–24 mėn.
Įrodymais pagrįstos rekomendacijos nerimo sutrikimo farmakologiniam gydymui: Didžiosios Britanijos psichofarmakologų asociacijos rekomendacijos	Baldwin ir kt., 2005	6 mėn. po pirminio atsako į gydymą
Kanados psichiatrių asociacijos rekomendacijos klinicinei praktikai, Nerimo sutrikimų gydymas	Kanados psichiatrių asociacija, 2006	FS: 8–12 mėn. GNS: jokių rekomendacijų SNS: 12–24 mėn. OKS: 12–24 mėn.
Sveikatos ir Klinikinės Ekscelencijos Nacionalinis institutas (NICE). Nerimas: suaugusiųjų nerimo (panikos sutrikimo su (be) agorafobijos ir generalizuoto nerimo sutrikimo) gydymas pirminėje, antrinėje ir bendruomenės priežiūroje	NICE, 2007	6 mėn. po pirminio atsako į gydymą
Amerikos psichiatrių asociacija: praktikinės rekomendacijos gydyti pacientus, turinčius obsesinį-kompulsinį sutrikimą	Koran ir kt., 2007	12–24 mėn.
Sveikatos ir Klinikinės Ekscelencijos Nacionalinis institutas (NICE): obsesinis-kompulsinis sutrikimas: pagrindinės intervencijos obsesiniam-kompulsiniam sutrikimui ir kūno dismorfiniam sutrikimui gydyti	NICE, 2006	12 mėn. ar daugiau
Sveikatos ir Klinikinės Ekscelencijos Nacionalinis institutas (NICE): Potrauminio streso sutrikimas. PTSS suaugusiųjų ir vaikų gydymas pirminėje ir antrinėje priežiūroje	NICE, 2005	12 mėn. ar daugiau
Veteranų reikalų departamentas: potrauminio streso sutrikimo klinikinės praktikos rekomendacijos	Veteranų reikalai, 2007	Jokių rekomendacijų
Medicinos institutas: PTSS gydymas: įrodymų vertinimas. Trumpas pranešimas	Medicinos institutas, 2007	Jokių rekomendacijų

Įrodymų kategorijos

Įrodymų kategorijos, taikomos šiose gairėse, aprašytos 2 lentelėje. Ankstesnėse gairėse buvo taikytos įvairios įrodymų kategorijos. Ieškodami dažniausiai taikomų įrodymų kategorijų vertinimo sistemos WFSBP gairėms, mes nustatėme, kad nėra visuotinai pripažintos sistemos medicininėms arba psichologinėms gydymo intervencijoms vertinti. Būtų pageidautina, kad ta pati įrodymų hierarchija būtų taikoma visose tokiose gairėse. Tačiau nėra bendro sutarimo dėl optimalios klasifikavimo sistemos. Literatūroje mes pastebėjome esamas kategorijų problemas. Pvz., sunku priimti įrodymų kategorijas dėl kai kurių metodologinių klausimų, naudojamų Jungtinėje Karalystėje NICE gairėse (NICE, 2007), kurios buvo pagrįstos sistema, kurią sukūrė Eccles ir Mason (2001). Šios problemos aptartos šio leidinio redakcijos straipsnyje (Bandelow ir kt., 2008). Dėl šių

klasifikavimo sistemų trūkumų mes nusprendėme sukurti tam tikras įrodymų kategorijas šioms gairėms ir kitoms WFSBP gairių serijoms, integruojant pasiūlymus iš kitų gairių ir bandant vartoti apibrėžimus, kurie optimaliai yra pritaikytini psichiatrijoje, siekiant užtikrinti optimalų aiškumą sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams ir pacientams. Šios sistemos principai:

1. Pirmoji kategorija (A) taikoma gydymui, kuris buvo veiksmingas daugiau nei viename RKT ir lyginamajame tyrime.
2. Metaanalizės reikalingos tik tais atvejais, kai įrodymai iš originaliųjų duomenų yra nepakankami.
3. Antroji kategorija (B) taikoma gydymui, kai buvo atliktas vienas (ar daugiau) DAPK tyrimas be lyginamojo tyrimo.
4. Klasifikavimo sistema taip pat turi (C) kategoriją iš atvirųjų tyrimų duomenų.

Gydymo rekomendacijos

2 lentelė. Įrodymų kategorijos. 6 lentelėje įrodymų kategorijos pateiktos visiems rekomenduojamiems vaistams

Įrodymų kategorija	Aprašymas
↑↑A	<p>Įrodyta kontroliuojamaisiais tyrimais remiasi: dviem ar daugiau dvigubai aklaais paralelinių grupių, atsitiktinių imčių kontroliuojamaisiais tyrimais (RKT) ir pranašesni už placebo (arba psichoterapijos tyrimo atveju pranašesnis už „psichologinį placebo“ tyrimo su adekvačiu aklumu) <i>ir</i> vienu ar daugiau teigiamu RKT, kuris rodo pranašumą arba jam prilygsta veiksmingumą, palyginus su nustatytu lyginamuoju gydymu trijų tyrimų su placebo kontroliuojamąja grupe arba pakankamos statistinės galios neinferiniame tyrime (reikalingas, jei toks standartinis gydymas yra).</p> <p>Esant neigiamiems tyrimams (tyrimai, nerodantys pranašumo prieš placebo arba nepilnavertiški lyginant su referenciniu gydymu), jie turi būti atsverti bent dviejų teigiamų tyrimų ar metaanalize visų tyrimų, kurie rodo pranašumą prieš placebo ir neinferiškumą su nustatytu lyginamuoju gydymu.</p> <p>Tyrimai turi atitikti nustatytus metodinius standartus (3 lentelė). Sprendimas yra pagrįstas pirminiu veiksmingumo vertinimu.</p>
↑B	<p>Kontroliuojamųjų tyrimų riboti teigiami įrodymai remiasi: vienu ar daugiau RKT, rodančiais pranašumą prieš placebo (arba psichoterapijos tyrimų atveju pranašumą prieš „psichologinį placebo“) <i>arba</i> randomizuotais kontroliuojamaisiais palyginamaisiais su standartiniu gydymu be placebo tyrimais, kai imties dydis pakankamas neinferiniam tyrimui <i>ir</i> nėra neigiamu tyrimų.</p>
(↑) C C1	<p>Nekontroliuojamųjų tyrimų įrodymai arba atvejų aprašymai/ekspertų nuomonės <i>Nekontroliuojamieji tyrimai</i> remiasi: vienu ar daugiau teigiamu natūralistiniu atviru tyrimu (bent su penkiais vertinamais pacientais) <i>arba</i> palyginimas su nuorodiniu vaistu, kai imtis pakankama neinferiniam tyrimui <i>ir</i> nėra neigiamų kontroliuojamųjų tyrimų.</p>
C2	<p>Atvejų aprašymai remiasi: vienu ar daugiau teigiamų atvejų aprašymu <i>ir</i> nėra neigiamų kontroliuojamųjų tyrimų.</p>
C3	Remiasi šios srities ekspertų nuomone ar klinikine patirtimi.
↔D	<p>Nepastovūs rezultatai Teigiami RKT yra nusverti maždaug tokio paties skaičiaus neigiamų tyrimų</p>
↓E	<p>Neigiami įrodymai Dauguma RKT tyrimų rodo mažesnę veiksmingumą nei placebo (arba psichoterapijos tyrimų atveju „psichologiniu placebo“ pranašumą) ar blogesnę už lyginamojo gydymo poveikį</p>
?F	<p>Įrodymų trūkumas Nėra tinkamų tyrimų, įrodančių veiksmingumą arba neveiksmingumą</p>
Rekomendacijų klasės	Pagrįstos:
1	Kategorijos A įrodymai <i>ir</i> tinkamas rizikos ir naudos santykis
2	A kategorijos įrodymai <i>ir</i> vidutinis rizikos ir naudos santykis
3	B kategorijos įrodymai
4	C kategorijos įrodymai
5	D kategorijos įrodymai

- Palyginimai su nuorodiniu vaistu, kai imties dydis nepakankamas neinferiniam tyrimui, traktuojami kaip atviri duomenys.
- „Prieštarų duomenų“ kategorija (D).
- Skirtumas buvo nustatytas tarp „neigiamų įrodymų“ (E) ir „įrodymų trūkumo“ (F).

Rekomendacijų klasės

Įrodymų kategorijos remiasi tik veiksmingumu, neatsižvelgiant į kitus vaistų privalumus arba trūkumus, tokius kaip, šalutiniai poveikiai arba sąveika, tačiau šie klausimai yra svarbūs. Todėl buvo naudojamos ir rekomendacijų klasės. Pvz., benzodiazepinų veiksmingumas

3 lentelė. Kontroliuojamųjų tyrimų kokybės patikrinimo sąrašas

- Tyrimai apibūdinti kaip randomizuoti*; metodas naudojamas sudaryti randomizuotą tikimybių seką yra aprašytas ir taikytinas (pvz., kompiuteriu)*.
- Taikomi standartizuoti diagnostikos kriterijai (pvz., DSM arba TLK).
- Tyrimai apibūdinti kaip dvigubai akli*; dvigubai aklas metodas aprašytas ir tinkamas* (vienodas placebo, maskavimas ir t.t. arba vartotas "psichologinis placebo" kontroliuoti ir vertinti "aklo" vertintojo tuo atveju, kai naudojami psichoterapijos tyrimai.)
- Aprašymas subjektų, iškritusių ir paliekančių tyrimą*; vertinimo metodų nurodymas („ketinimas gydyti“/„pagal protokolą“).
- Aktyvaus palyginimo atveju: vartojamas nustatyto veiksmingumo lyginamasis vaistas.
- Vienintelis skirtumas tarp grupių yra naudojamas gydymo būdas.
- Lygiagrečios grupės (vietoje kryžminių tyrimų, laukimo sąrašo kontrolinė grupė arba „istorinis“ palyginimas).
- Pakankamas imties dydis, pagrįstas a-priori skaičiavimais.
- Naudojamos jautrios vertinimo skalės.
- Deklaruotas pagrindinio efektyvumo matavimas.
- Naudojami atitinkami statistiniai testai (pvz., skirtumų pradžioje taške kontroliavimas ir t.t.); aprašytas metodas naudojamas gydyti tiems, kurie nebaigė tyrimo (pvz., paskutinis stebėjimas nukeltas vėlesniam laikotarpiui, mišraus modelio pakartotinių matavimų analizė).
- Atitikimas geros klinikinės praktikos (GKP) kriterijus.
- Tinkamai patvirtinta etikos komiteto.

*Šie punktai yra dalis Jadad Score Jadad ir kt., 1996.

įrodytas (įrodymų A kategorija), bet jie rekomenduojami tik kaip antros eilės gydymo metodai dėl jų piktnaudžiavimo galimybės (2 rekomendacijų klasė). Rekomendacijų klasės gali būti taikomos kaip žingsniai: pirmasis žingsnis – vaistų recepto išrašymas su 1 klasės rekomendacija. Kai toks gydymo metodas neveiksmingas, visi kiti 1 klasės variantai turėtų būti išbandomi pirmiausia prieš taikant kitą gydymo būdą su 2 klasės rekomendacijomis.

Mūsų rekomendacijose mes neatsižvelgėme į tiesiogines ir netiesiogines gydymo išlaidas, nes jos iš esmės skiriasi įvairiose sveikatos priežiūros sistemose.

Šios praktikos principai yra tik gairės. Laikantis jų, nebus užtikrinti sėkmingi rezultatai visais atvejais. Individualus paciento gydymas turėtų būti planuojamas psichiatro, atsižvelgiant į paciento klininius požymius, diagnostikos ir gydymo galimybes.

Kai kurie vaistai, rekomenduojami šiose gairėse, nepatvirtinti (ar dar nepatvirtinti) gydyti nerimo sutrikimus visose šalyse. Nacionalinės reguliavimo valdžios institucijų patvirtinimas priklauso nuo įvairių veiksnių, o šios gairės išimtinai remiasi tik turimais įrodymais.

Diagnozė

Ketvirtoje lentelėje pateikiama trumpa įvairių nerimo sutrikimų vertinimo apžvalga. Nerimo sutrikimas gali pasireikšti kartu su kitu nerimo sutrikimu bei kartu su kitais psichikos sutrikimais, pvz., depresija (Bandelow, 2003).

Epidemiologija

Nerimo sutrikimai, OKS ir PTSS priklauso dažniausiems psichikos sutrikimams. 12 mėn. ir gyvenimo trukmės paplitimas pagal gyventojų apklausos Nacionalinės bendrasergamumo apklausos repliką (NBA-R), atliktą 2001 ir 2003 m. (Kessler ir kt., 2005a, b) pateikiamas 1 paveiksle. Palyginus su pirmąją Nacionaline bendrasergamumo

apklausa 1990 ir 1992 m., nerimo sutrikimų paplitimas nepakito per dešimtmetį, o gydymo lygis išaugo (Kessler ir kt., 2005c).

Epidemiologiniai duomenys, surinkti iš įvairių šalių, rodo nerimo sutrikimų paplitimo skirtumus (Bandelow 2003; Wittchen ir Jacobi 2005).

Nerimo sutrikimų pasireiškimo mediana yra septyni metai specifinėms fobijoms, 13 – SNS, 19 – OKS, 23 – PTSS, 24 – panikos sutrikimams, 31 – GNS (Kessler ir kt., 2005a). Nerimo sutrikimai yra linę išnykti penktajame gyvenimo dešimtmetyje (Bandelow, 2003; Kessler ir kt., 2005a; Rubio ir Lopez-Ibor, 2007a, b).

Pacientai, sergantys nerimo sutrikimais, dažni greitosios medicininės pagalbos paslaugos vartotojai (Klerman ir kt., 1991; Wang ir kt., 2005), turi didelę savižudybės riziką (Weissman ir kt., 1989) ir pavojų piktnaudžiauti narkotikais (Brady ir Lydiard, 1993). Išlaidos, susijusios su nerimo sutrikimų gydymu, sudaro apie trečdalį visų išlaidų psichikos ligoms gydyti (DuPont ir kt., 1996; Rice ir Miller, 1998; Wittchen, 2002). Pirminėje sveikatos priežiūroje nerimo sutrikimai dažnai yra nediagnozuojami (Sartorius ir kt., 1996) arba diagnozuojami praėjus keletui metų po jų pasireiškimo. Dažnai gydytojai nesugeba pasinaudoti turimomis veiksmingomis gydymo strategijomis (Bandelow ir kt., 1995; Cowley ir kt., 1997).

Etiologija

Hipotezės apie nerimo sutrikimų ir OKS etiologiją šiuo metu yra grindžiamos pažeidžiamumo veiksniais (genetika, ankstyvosios vaikystės nelaimėmis), taip pat streso poveikiu, pvz., profesiniams stresu ir trauminėmis patirtimi. Manoma, kad nerimo sutrikimus sukelia tam tikro neurobiologinio pažeidžiamumo ir tokių aplinkos veiksnių sąveika. Pažeidžiamumas gali būti grindžiamas genetiniais veiksniais, susijusiais su centrinės

Gydymo rekomendacijos

4 lentelė. Trumpas nerimo sutrikimų aprašymas, kaip apibrėžta TLK-10 (WHO 1991) ir DSM-IV-TR (APA, 2000)

Panikos sutrikimas (PS)

Panikos sutrikimas apibūdinamas kaip pasikartojantys panikos priepuoliai, kurie yra atskiri intensyvūs baimės ar diskomforto priepuoliai, kartu su ne mažiau kaip 4 iš 14 somatinių ir psichinių simptomų (13 DSM-IV). Panikos priepuolis pasiekia kulminaciją per 10 min. ir vidutiniškai tęsiasi 30–45 min. Dažnai pacientas bijo, kad jis turi sunkių sveikatos sutrikimų, pvz., miokardo infarktą.

Agorafobija

Apie du trečdaliai visų pacientų, turinčių panikos sutrikimų, kenčia nuo agorafobijos, kuri apibrėžiama kaip baimė atsidurti vietose ar situacijose, iš kurių ištrūkti gali būti sunku arba kur pagalba gali būti neprieinama, jeigu ištiktų netikėtas panikos priepuolis. Šioms situacijoms priskiriama: būti minioje ar stovėti eilėje, būti vienam ne namuose arba keliauti autobusu, traukiniu, automobiliu. Tokių situacijų yra vengiama arba jos išgyvenamos su akivaizdžiu nerimu.

Generalizuotas nerimo sutrikimas (GNS)

Pagrindiniai generalizuoto nerimo sutrikimo požymiai yra pernelyg stiprus nerimas ir rūpestis. Pacientai kenčia nuo somatinių nerimo simptomų, taip pat neramumo, dirglumo, sunkumo susikaupti, raumenų įtampos, miego sutrikimų ir greito nuovargio. Pacientas gali išsakyti nuolatinį baiminimąsi, kad jis arba giminaitis netrukus susirgs, arba įvyks nelaimingas atsitikimas.

Specialiosios fobijos

Specialiosioms fobijoms būdinga perdėta ar nepagrįsta baimė tam tikriems objektams arba situacijoms (pvz., skraidymas, aukštis, gyvūnai, kraujo matymas ir kt.).

Socialinė fobija (socialinio nerimo sutrikimas, SNS)

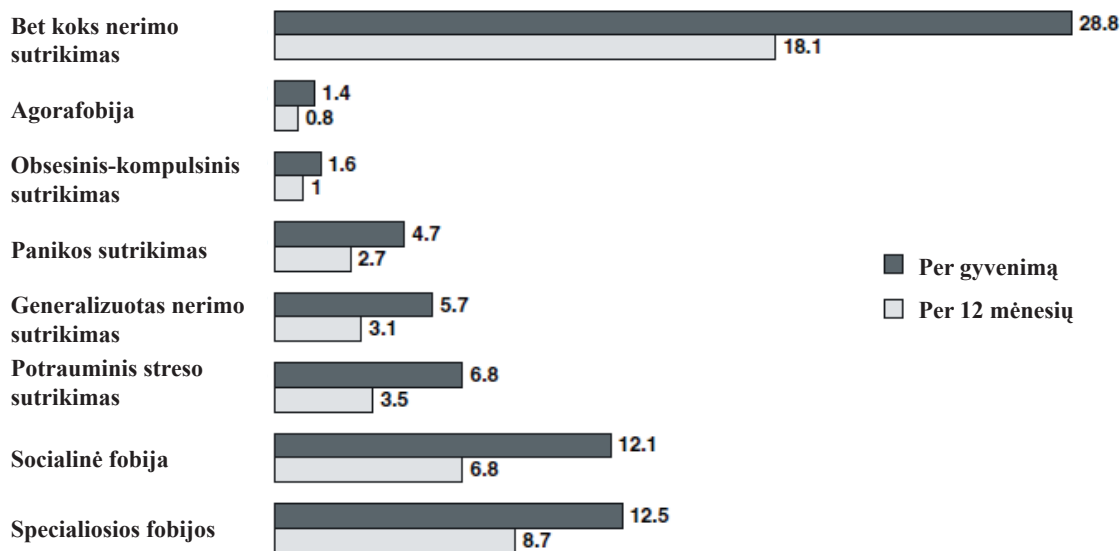
Šiam sutrikimui yra būdinga stipri, tęstinė ir nepagrįsta baimė būti kitų stebimam arba neigiamai įvertintam socialinėse situacijose ar susijimuose ir tai susiję su somatiniais ir pažinimo funkcijų sutrikimais. Tokių situacijų yra vengiama arba jos išgyvenamos su siaubu arba baime. Tokios situacijos apima baimę viešai kalbėti, taip pat kalbėti su nepažįstamais žmonėmis ar būti kitų stebimiems.

Obsesinis-kompulsinis sutrikimas (OKS)

OKS būdingos pasikartojančios obsesijos arba kompulsijos, arba abu, sukelia distresą, laiko trūkumą ir santykių problemas. Labiausiai paplitusios obsesijos yra nerimas dėl taršos, žalos, draudimo kaupti atsargas, taip pat seksualiniai, somatiniai bei religiniai rūpesčiai. Kompulsijos apima plovimą, tikrinimą, atkartojimą, organizavimą, skaičiavimą, atsargų kaupimą ir lietimą (retai).

Potrauminis streso sutrikimas (PTSS)

PTSS atsiranda po siaubingos patirties, kai buvo naudojamas fizinis smurtas arba fizinio smurto grėsmė. Asmuo, kuris serga PTSS, gali būti tas, kuris patyrė smurtą arba smurtą galėjo patirti mylimas žmogus, arba asmuo galėjo stebėti smurtą, kurį patyrė artimieji ar nepažįstamieji žmonės. Šiai būklei būdingi pasikartojantys ir nepageidaujami, sukeliantys nerimą prisiminimai apie įvykį, košmarai, įvykio išgyvenimas, haliucinacijos, arba disociatyvūs praeities epizodo prisiminimai, intensyvus psichologinis arba fiziologinis nerimas po užuominų apie panašų į buvusį traumos atvejį, siekimas išvengti dirgiklių, susijusių su patirta trauma, nesugebėjimas prisiminti svarbių traumos aspektų, susidomėjimo praradimas, nutolimas nuo kitų, miego sutrikimai, dirglumas, sunkumas susikaupti, didesnis jaudrumas ir perdėtas apstulbinimo atsakas. Visi simptomai išlieka daugiau kaip vieną mėnesį.



1 pav. Nerimo sutrikimai, OKS ir PTSS. 12 mėn. ir gyvenimo trukmės paplitimo dažnis. Duomenys iš Nacionalinės bendrasergamumo apklausos pakartotinio tyrimo* Kessler ir kt., 2005c; ** Kessler ir kt., 2005a.

nervų sistemos neurobiologiniu prisitaikymu. Neurobiologinių pokyčių randama esant nerimo sutrikimui serotonino, noradrenalino, dopamino, gamaaminosviesto rūgšties, cholecistokinino, glutamato, arba endogeninių opioidų receptorių, arba pagumburio-hipofizės antinksčių (PHA) ašies funkcijose. Skaitytojui rekomenduojama skaityti išsamias šios srities apžvalgas (Charney ir Bremner, 1999; Connor ir Davidson, 1998; Gorman ir kt., 2000; Jetty ir kt., 2001; Leonardo ir Hen, 2006, 2008; Li ir kt., 2001; Nutt ir kt., 1998; Ressler ir Mayberg, 2007; Schneier ir kt., 2000; Stein, 2000; van Ameringen ir kt., 2000). Taip pat pabrėžiama neadaptivi dusimo pavojaus fiziologinio signalo atpažinimo funkcija (Klein, 1993; Preter ir Klein, 2008).

Gydymas

Prieš pradėdant gydyti vaistais, pacientui turėtų būti paaiškintas mechanizmas, sukiantis psichinį ir somatinį nerimą. Rekomenduojama naudoti brošiūras, kurios paaiškina būklei būdingus požymius, gydymo galimybes ir nepageidaujamus vaistų poveikius. Paciento paklusnumas vaistų gydymui gali būti pagerintas, jeigu vaistų privalumai ir trūkumai yra išsamiai paaiškinami, pvz., vėlyvesnis vaisto veikimas arba galimas šalutinis poveikis, kaip antai, pradinis drebulys, susijęs su gydymu SSRI.

Žymus placebo poveikis, spontaniškas atkrytis arba tendencija regresuoti gerai žinomi nerimo sutrikimų gydymo savitumai. Nerekomenduojama taikyti gydymo, jei neišrodytas pranašumas prieš placebo, nes placebo poveikis nuspėjamas ir gali su laiku išnykti. Be to, naudojant nepatvirtintas procedūras, pacientai gali prarasti galimybę būti gydomi alternatyviais veiksmingais gydymo būdais. Didelės išlaidos galimos tiek bendrajai sveikatos apsaugos sistemai, tiek visuomenei, gydant nerimo sutrikimus neveiksmingais vaistais.

Gydymo indikacijos

Gydymas yra skiriamas daugumai pacientų, kurie atitinka TLK-10 ar DSM-IV-TR nerimo sutrikimų arba OKS kriterijus. Gydymo planas grindžiamas paciento pageidavimu, ligos sunkumu, bendrasergamumu, gretutinėmis ligomis, komplikacijomis, tokiomis kaip, piktnaudžiavimas narkotinėmis medžiagomis arba savižudybės rizika, ankstesnėmis procedūromis, išlaidomis ir gydymo prieinamumu. Gydymo galimybės apima gydymą vaistais, psichologines terapijas bei kitas intervencijas.

Gydymo vaistais trukmė

Daugumai nerimo sutrikimų būdingi tai pagerėjimo, tai pablogėjimo epizodai. Po remisijos, kuri gali atsirasti vėliau OKS ir PTSS atveju nei kitų nerimo sutrikimų atveju, gydymą reikia tęsti ne trumpiau kaip vienerius metus, siekiant sumažinti atkryčio riziką ir tik po to, kai visi arba beveik visi simptomai išnyksta, gydymą galima nutraukti. Apskritai, tik keli tyrimai nagrinėja atkrytį po daugiau nei vienerių metų.

Dozavimas

Rekomenduojamos dozės pateikiamos 6 lentelėje. Visuose randomizuotuose kontroliuojamuosiuose tyrimuose SSRI/SNRI turi plokščią kreivę, t.y., maždaug 75 proc. pacientų gydymas parodo atsaką į pirminę (mažą) dozę (išskyrus OKS). Kai kuriems pacientams, pvz., pagyvenusio amžiaus žmonėms, gydymas turi būti pradėdamas skiriant

pusę rekomenduojamos dozės ar mažiau, siekiant sumažinti pradinius nepageidaujamus poveikius, tokius kaip pykinimas, galvos svaigimas ir galvos skausmas, paradoksalus nerimo sustiprėjimas. Be to, pacientai, sergantys panikos sutrikimu, gali būti jautrūs serotonerginei stimuliacijai ir gali lengvai nutraukti gydymą dėl pradinio drebulio ir nervingumo. Triciklius antidepresantus rekomenduojama pradėti skirti maža doze ir didinti dozę kas tris dienas. Antidepresantų dozė turėtų būti padidinta iki didžiausios rekomenduojamos dozės, jei pradinis gydymas maža ar vidutine doze neveiksmingas. OKS metu rekomenduojamos vidutinės ir didelės dozės.

Nors kontroliuojamųjų tyrimų duomenys apie palaikomąjį gydymą yra menki, rekomenduojama skirti tą pačią dozę kaip ūminės fazės metu („kas pagerina savijautą, tas ir palaiko savijautą“).

Siekiant pagerinti gydymo veiksmingumą, pageidaujama vartoti vieną medikamentų dozę, jei farmakokinetiniai duomenys paremia vieną kartą per parą vaistų vartojimą, priklausomai nuo to, kaip pacientas toleruoja vaistą. Vyresnio amžiaus pacientams skiriamos mažesnės dozės, ypač jei yra naudojami tricikliai antidepresantai.

Benzodiazepinų dozė turi būti kiek įmanoma mažesnė, tačiau tokia, kad vaistas būtų veiksmingas.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, rekomenduotini per inkstus išskiriami vaistai (pvz., pregabalinas).

Gydymo veiksmingumo kontroliavimas

Norint stebėti gydymo veiksmingumą, gali būti naudinga taikyti simptomų vertinimo skales, pvz., Panikos ir agorafobijos skalę (PAS; (Bandelow, 1999) panikos sutrikimui; Hamilton nerimo skalę (HAM-A; Hamilton, 1959) generalizuoto nerimo sutrikimui; Liebowitz sociofobijos skalę (LSAS; Liebowitz, 1987) socialinio nerimo sutrikimui; Yale-Brown obsesinio-kompulsinio sutrikimo skalę (Y-BOCS; Goodman ir kt., 1989a) obsesinui-kompulsinui sutrikimui; Gydytojo administruojamą PTSS skalę (CAPS; Blake ir kt., 1995) potrauminio streso sutrikimui. Šių skalių užpildymas užima daug laiko, todėl kartais gali pakakti Klinikinės bendrojo įvėčio skalės (NIMH, 1976). Kita vertus, naudojant tam tikriems sutrikimams savęs vertinimo anketas, galima sutaupyti laiko.

Atsparumas vaistams

Daugelio pacientų, turinčių nerimo sutrikimų, gydymas neatitinka atsako kriterijų po pirminio standartinio gydymo. Nors nėra jokių visuotinai priimtų kriterijų, dažniausiai naudojamas slenkstinis atsakas, kuris yra >50 proc., tam dažniausiai naudojamos vertinimų skalės (pvz., HAM-A), tačiau šis apibrėžimas yra tik sutartinis ir ne visiškai atitinka klinikinius duomenis (Bandelow, 2006; Bandelow ir kt., 2006).

Prieš nusprendžiant, kad paciento liga yra atspari gydymui, diagnozė turėtų būti peržiūrima, įvertinama, ar pacientas laikosi skirto gydymo, gydymo dozė turi būti patvirtinta pagal gydomasias dozes ir turėtų būti pakankama gydymo kurso trukmė. Gretutiniai vaistai gali sutrikdyti gydymo veiksmingumą, pvz., gydant medžiagų apykaitos stimulatoriais arba inhibitoriais. Prastas terapinis aljansas ir psichosocialinis stresas taip pat gali pakenkti gydymo atsakui. Asmenybės sutrikimai taip pat gali būti susiję su prastais gydymo rezultatais. Depresija ir piktnaudžiavimas narkotinėmis medžiagomis turi būti laikomi sunkinančiais veiksniais. Ankstesnė paciento gydymo anamnezė

turėtų būti naudojama kaip vadovas taikomam gydymui.

Kai pirminis gydymas neveiksmingas, gydytojas turi apsvarstyti, ar keisti dozę, ar parinkti kitą vaistą. Kontroliuojamųjų duomenų apie vaistų keitimą nerimo sutrikimams gydyti yra nepakankamai. Jei ligonis nereaguoja į gydymą tinkamomis dozėmis po 4–6 savaitių (po 8–12 savaitių OKS arba PTSS), vaistą reikia keisti. Jeigu po kurio laiko yra dalinis atsakas, dar yra tikimybė, kad gydymas parodys atsaką per kitas 4–6 gydymo savaites. Pagyvenusio amžiaus pacientams gali tekti ilgiau laukti atsako į gydymą.

Kai kuriems pacientams, kurie yra neįtraukti vaistams, kognityvinė elgesio terapija buvo sėkminga.

Nors „vaistų keitimo tyrimų“ neatlikta, daugelis vaistams atsparių pacientų, anot patyrusių gydytojų, reaguoja į gydymą, kai skiriama kitos klasės vaistų (pvz., pereinant nuo SSRI/SNRI į TCA arba atvirkščiai). Tačiau klausimas apie „vaistų keitimą“ ir „dozės didinimą“ lieka atviras.

Specialios rekomendacijos įvairiems nerimo sutrikimams gydyti pateikiamos žemiau.

Nefarmakologinis gydymas

Tam, kad būtų pilnai apžvelgtas nerimo gydymas, nefarmakologinio gydymo būdų efektyvumas trumpai apibendrinamas šiame straipsnyje. Tačiau šios gairės akcentuoja farmakologinius gydymo metodus, todėl išsamiau nediskutuojama dėl kitų gydymo priemonių.

Visiems pacientams, turintiems nerimo sutrikimų, reikia paramos ir dėmesio. „Psichoedukacija“ yra svarbi ir apima informaciją apie nerimo sutrikimų, OKS, PTSS etiologiją bei gydymą.

Daugeliui pacientų gali prireikti specialių psichologinio gydymo intervencijų. Psichologinių terapijų veiksmingumas yra toks pat, kaip gydymo vaistais (Bandelow ir kt., 2007a). Psichologiniai ir farmakologiniai gydymo būdai nerimo sutrikimams gydyti turi būti vertinami kartu, o ne kaip alternatyvos. Ekspozicijos terapija (pvz., laipsniška in vivo ekspozicija) ir atsako prevencija labai veiksmingos specifinei fobijai, agorafobijai, socialinei fobijai arba OKS gydyti. Šiuo gydymo metu pacientai susiduria in vivo su fobine situacija (pvz., naudojant viešąjį transportą agorafobijai gydyti). Simptomams, kurie negali būti sumažinti ekspozicija, pvz., savaiminiai panikos priepuoliai, nerimas ar obsesinės mintys, siūlomos įvairios kitos kognityvinės strategijos.

Kognityvinės-elgesio terapijos (KET) veiksmingumas nerimo sutrikimams gydyti buvo pagrįstas daugeliu kontroliuojamųjų tyrimų, kaip buvo apibendrinta 108 tyrimų metaanalizėje (Norton ir Price, 2007). Tačiau lyginamųjų KET su placebo tyrimų skaičius yra ribotas nerimo sutrikimams, OKS ir PTSS (Hofmann ir Smits, 2008). Kai kurių psichologinių procedūrų veiksmingumui vertinti nebuvo naudojamas optimalus kontrolės režimas. Pranašumas laukimo sąrašo kontrolės grupei yra pirmasis žingsnis siekiant patvirtinti naują psichoterapijos metodą, tačiau to nepakanka veiksmingumui įrodyti, nes laukimo sąrašo grupė gali būti susijusi su neigiamu demoralizuojamuoju poveikiu. Tai tik rodo, kad gydymas yra pranašesnis už „jokį gydymą“, tačiau, siekiant įrodyti, kad psichologinė terapija taip pat turi poveikį ne tik nespecifiniams veiksniams, pvz., dėmesiui, reikia įrodymų, kad šis gydymo metodas yra veiksmingesnis nei „psichologinis placebo“ („dėmesio placebo“), t.y. be krypties, neutrali diskusija tarp

paciento ir gydytojo, kurioje nėra konkrečios psichoterapijos technikos, tokios kaip „kognityvinis restruktūrizavimas“. Nerimo sutrikimų tyrimuose lyginant KET su laukimo sąrašo kontrolės grupe, nustatyta žymiai didesnis poveikis nei lyginant KET su dėmesio placebo (Haby ir kt., 2006). taigi „psichologinis placebo“, atrodo, turi tą patį poveikį kaip tablečių placebo (Hofmann ir Smits, 2008).

Sudėtinga, bet įmanoma taikyti aklumą psichoterapijos studijose. Gydymo sąlygomis aklas vertintojas gali sumažinti tyrėjo, bet ne paciento laukimo paklaidas.

Dėl ribotų finansinių išteklių, psichologinės terapijos vertinimas dažnai neturi optimalių imties dydžių, kurie riboja duomenų interpretaciją. Labai dažnai, kai du arba daugiau skirtingi aktyvūs psichologiniai gydymai ar būdai buvo lyginami, „jokio skirtumo“ nenustatoma. Daugeliu atvejų tai gali būti dėl to, kad šiuose tyrimuose imčių dydžiai buvo per daug maži neinferiniams tyrimams. Naujausi neinferinių vaistų tyrimai įtraukdavo nuo 80 iki 300 asmenų kiekvienai tyrimo „rankai“, nes vidutinis poveikis, gydant psichologine terapija, yra ne didesnis nei gydant vaistais. Tokios pat imties reikalavimai taikomi ir psichoterapijos tyrimams.

Tik kelių publikuotų tyrimų duomenys pateikti, kurie buvo patikslinti dėl vertinimo metodų (pvz., ITT analizė, naudojant „paskutinį stebėjimą perstumiant į priekį“ metodą) (Hofmann ir Smits, 2008).

Psichologinio gydymo privalumas tai, kad nėra šalutinių poveikių. Tačiau tokių būdų, kaip ekspozicija ir atsako prevencija taikymas susijęs su dideliu gydymo atsisakymo ir pasitraukimo iš gydymo dažniu dėl nemalonių pojūčių, susijusių su išankstiniu nerimu. Pastebėta ir per didelė priklausomybė nuo terapeuto. Taip pat gydant vaistais, psichologinės terapijos veiksmingumas gali būti nepakankamas. Be to, atkrytis ar simptomų pablogėjimas yra įmanomas. Atsakas gali būti atitoles ir paprastai atsiranda vėliau nei gydant vaistais. Dažnai reikalingas ilgas gydymo kursas norint išlaikyti atsaką į pradinį gydymą. Įrodžius ekspertų atliekamos psichoterapijos veiksmingumą, tai neužtikrina, kad toks pats poveikis bus ir „realiame gyvenime“ (Nutt ir Sharpe, 2008).

Kognityvinė elgesio terapija išlaiko gydymą poveikį per tam tikrą laiko tarpą ir yra pranašesnė, lyginant su vaistų gydymu ir šio gydymo išlaidomis. Tačiau tik kelios studijos rodo KET pranašumą lyginant su kontroline grupe (pvz., poilsiu) tolesnės stebėsenos metu, o kiti tyrimai neįrodė jokio skirtumo.

Tarp medikamentų ir KET parinkimą lemia daug veiksnių, ypač pacientų pageidavimai, gydymo galimybės, nepageidaujami vaistų poveikiai, atsako greitis, bendrasergamumas (pvz., depresija), ekonominio pobūdžio aplinkybės, laisvas laikas, pacientų suineteresuotumas, prieiga prie psichikos ir psichologinio gydymo išteklių bei gydytojo kvalifikacija, patirtis. Deja, daugelyje pasaulio regionų KET prieinamumas dažnai yra ribotas.

Psichodinaminės terapijos dažnai taikomos gydyti pacientams, sergantiems nerimo sutrikimais. Tačiau paskelbta tik viena atsitiktinių imčių tyrimo ataskaita panikos sutrikimui gydyti, kurioje pateikiamas gydymo rezultatų pranašumas lyginant su kontroline grupe, o generalizuotam nerimo sutrikimui psichodinaminės terapijos buvo mažiau veiksmingos nei KET (žr. tolesnes nuorodas).

Dauguma kitų psichologinių procedūrų neturi pakankamai pagrįsto veiksmingumo.

Gydymas vaistais. Prieinami medikamentai

Žinoma keletas psichofarmakologinių medžiagų nerimo sutrikimams gydyti. Jos trumpai apžvelgiamos kitame skyriuje. Šios rekomendacijos yra pagrįstos klinikiniais tyrimais, kurių duomenys pateikiami skyriuje „Specialios gydymo rekomendacijos įvairiems nerimo sutrikimams“.

Dėl išsamesnės informacijos apie psichofarmakologinius vaistus skaitytoji nurodyta konkreiti literatūra.

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI)

SSRI yra pirmojo patikimumo vaistai nerimo sutrikimams, OKS ir PTSS gydyti. Visi turimi junginiai rodo, kad šis vaistas yra veiksmingas gydant vieną ar daugiau nerimo sutrikimų, išskyrus specifines fobijas (žr. tolesnes nuorodas). Nors SSRI paprastai yra gerai toleruojami, neramumas, drebulys, sustiprėję nerimo simptomai, nemiga ar galvos skausmas per pirmąsias gydymo dienas ar savaites gali kliudyti laikytis gydymo režimo. Sumažinus SSRI pirminę dozė, gali sumažėti per didelis stimuliavimas. Kiti šalutiniai požymiai yra galvos skausmas, nuovargis, galvos svaigimas, pykinimas, anoreksija arba svorio priaugis. Lytinė disfunkcija (sumažėjęs lytinis potraukis, impotencija arba ejakuliacijos sutrikimai) gali būti ilgalaikio gydymo problema. Buvo pastebėtas ir nutraukimo sindromas, ypač gydant paroksetinu (Bandelow ir kt., 2002a; Price ir kt., 1996; Stahl ir kt., 1997).

Anksionalitinis poveikis gali vėluoti dvi savaites (kai kuriais atvejais – 6 arba 8 savaites). Siekiant išvengti per didelio stimuliavimo ir nemigos, dozės gali būti skiriamos rytą arba viduryje dienos, išskyrus atvejus, kai pacientams pasireiškia slopinimas diena.

Selektyvūs serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)

Selektyvių serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių – venlafaksino ir duloksetino veiksmingumas nerimo sutrikimams gydyti buvo pastebėtas keleto kontroliuojamųjų tyrimų (žr. tolesnes nuorodas). Gydymo pradžioje šalutiniai poveikiai, tokie kaip, pykinimas, neramumas, nemiga arba galvos skausmas gali kelti grėsmę gydymo laikymuisi. Be to, gali atsirasti lytinė disfunkcija, nutraukimo sindromas ir kiti nepageidaujami poveikiai. Padidėjęs kraujo spaudimas gali pasireikšti vartojant venlafaksiną ir duloksetiną. Nerimą mažinantis poveikis, vartojant SNRI, gali vėluoti 2–4 savaites, o kai kuriais atvejais gali pasireikšti net vėliau.

Tricikliai antidepresantai (TCA)

Triciklių antidepresantų veiksmingumas nerimo sutrikimams ir OKS gydyti, įrodytas daugiausia imipraminui ir klomipraminui (žr. tolesnes nuorodas). Tačiau TCA nebuvo sistemingai ištirtas socialinio nerimo sutrikimui gydyti.

Ypač gydymo pradžioje gydymo laikymasis gali būti problemiškas dėl neigiamų šalutinių poveikių, pvz., pradžioje sustiprėjusio nerimo, burnos džiūvimo, ambliopijos, ortostatinės hipotenzijos, tachikardijos, sedacijos, lytinės disfunkcijos, sutrikusių psichomotorinių funkcijų/automobilio vairavimo saugos ir kt. Svorio priaugis gali būti ilgalaikio gydymo problema. TCA gydymo staigus nutraukimas taip pat gali sukelti nutraukimo sindromą, farmakokinetinės sąveikos gali riboti jų vartojimą pacientams, vartojantiems ir kitus medikamentus. Pagyvenusio amžiaus pacientai turi

būti stebimi dėl širdies ir kraujagyslių sistemos šalutinių poveikių. TCA reikėtų vengti pacientams, kurie galvojo apie savižudybę, atsižvelgiant į galimą vaistų toksiškumą širdžiai ir CNS po perdozavimo (Nutt, 2005). Paprastai nepageidaujamų reiškinių dažnis yra didesnis vartojant TCA nei vartojant naujesnius antidepresantus, tokius kaip, SSRI ar SNRI. Taigi, pastarieji vaistai turėtų būti vartojami pirma, prieš pradėdant vartoti TCA.

Dozė turi būti titruojama lėtai tol, kol ji bus tokia pat, kaip gydant depresiją. Pacientus reikia informuoti, kad anksiolitinis vaistų poveikis gali pasireikšti tik po dviejų savaičių ir paprastai ilgiau gydant OKS. Per pirmąsias dvi savaites šalutinis poveikis gali būti stipresnis. Be to, per pirmąsias gydymo dienas gali atsirasti sustiprėjusio nerimo simptomai.

Kalcio kanalų modulatorius pregabalinas

Daugelyje GNS tyrimų ir keliuose SNS tyrimuose nustatytas pregabalino veiksmingumas. Anksiolitinis vaisto poveikis susijęs su stipriu jungimusi prie baltymo įtampos-vartų kalcio kanalų α_2 - δ -subvieneto centrinės nervų sistemos audiniuose. Jungimasis šioje vietoje, atrodo, suteikia jam anksiolitinį, priešskausminį ir priešepilepsinį poveikį. Toks jungimasis mažina kalcio įtekėjimą nervų terminaluose ir moduliuoja neurotransmiterių gamybą, įskaitant glutamatą, norepinefriną, substanciją P ir su kalcitonino genu susijusį peptidą patologiškai sužadintuose neuronuose. Pregabalinas nesustiprina GASR sukeltų reakcijų, taip pat neturi įtakos GASR reabsorbcijai arba GASR transaminazių slopinimui. Neatrodė, kad jis pakeičia žiurkės smegenų GASR koncentraciją, padidina GASR_A atsaką neuronuose, arba daro ūminį poveikį GASR suvartojimui arba skilimui. Tačiau įrodyta, kad dėl ilgalaikio pregabalino poveikio neuronuose padidėja tiek GASR pernešančio baltymo tankumas, tiek funkcinis GABA pernešimo greitis (Bandelow ir kt., 2007c).

Pagrindiniai šalutiniai poveikiai yra galvos svaigimas, sedacija, burnos džiūvimas, ambliopija, sutrikusi koordinacija, sutrikusi psichomotorika ir pažinimo funkcijų sutrikimas. Ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais nerasta priklausomybės potencialo.

Grižtamojo poveikio monoamino oksidazės – A (RIMA) inhibitorius moklobemidas

Grižtamojo poveikio monoamino oksidazės – A (RIMA) inhibitoriaus moklobemido tyrimų rezultatai yra nevienareikšmiai. Nors moklobemido veiksmingumas socialinėms fobijoms gydyti buvo įrodytas dviejų placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu, dar du tyrimai nenustatė skirtumo lyginant su placebo, o penktasis tyrimas parodė tik nežymų poveikį (žr. tolesnes nuorodas). Gydant panikos sutrikimus, dvigubai aklo tyrimo metu moklobemidas nebuvo veiksmingas, tačiau buvo vienodai veiksmingas lyginamųjų tyrimų metu (žr. tolesnes nuorodas).

Negrižtamojo poveikio monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI)

Negrižtamojo poveikio MAOI fenelzino veiksmingumas panikos sutrikimams, SNS ir PTSS gydyti buvo įrodytas keliais kontroliuojamaisiais tyrimais (žr. žemiau esančias nuorodas). Dėl sunkių šalutinių poveikių ir sąveikos su kitais vaistais ar maisto komponentais MAOI inhibitoriai, fenelzinas ir tranilciprominas nėra pirmo pasirinkimo vaistai

ir daugiausia skiriami patyrusių psichiatrių, kai kiti gydymo būdai nesėkmingi arba kai kiti gydymo būdai netoleruojami. Tokiais atvejais jie gali būti labai naudingi. Siekiant išvengti per didelio stimuliuojimo ir nemigos, vaistų turėtų būti skiriama ryta ir vidurį dienos. MAOI turėtų būti vartojami tik po to, kai pacientui tinkamai paaiškinama apie mitybos apribojimus ir sąveiką su kitais vaistais.

Benzodiazepinai

Benzodiazepinų veiksmingumas nerimo sutrikimams gydyti buvo parodytas daugeliu kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų (žr. tolesnes nuorodas). Anksiolitinis poveikis pasireiškia per 30–60 min. vaisto išgėrus ar pavartojus parenteraliai. Priešingai nei antidepresantai jie nesustiprina pirminio nervingumo. Apskritai, jie yra gana saugūs. Dėl CNS slopinimo gydymas benzodiazepiniais gali būti susijęs su sedacija, galvos svaigimu, ilgu reakcijos laiku ir kitais šalutiniais poveikiais. Pažinimo funkcijos ir vairavimo įgūdžiai gali būti paveikti. Šie poveikiai sustiprėja kartu vartojant alkoholinius gėrimus. Po ilgalaikio gydymo benzodiazepiniais (pvz., 2 mėn.) daliai ligonių gali atsirasti priklausomybė (Bradwejn, 1993; Livingston, 1994; Nelsonas ir Chouinard, 1999; Rickels ir kt., 1990; Schweizer ir kt., 1990b; Shader ir Greenblatt, 1993; Smith ir Landry, 1990), ypač polinkį į priklausomybes turintiems pacientams (Schweizer ir kt., 1998). Nutraukimo reakcija yra didžiausia po dviejų dienų vartojant trumpo išskyrimo pusperiodžio vaistus ir po 4–7 dienų vartojant ilgo pusperiodžio benzodiazepinus (Rickels ir kt., 1990). Teigiama, jog kartais gali atsirasti ir ilgalaikių nutraukimo reakcijų, tačiau jas sunku atskirti nuo simptomų, kurie pasireiškė prieš pirmąjį benzodiazepinų pavartojimą. Tolerancija anksiolitiniui arba kitokiam poveikiui, atrodo, yra reta ilgalaikių kontroliuojamųjų tyrimų metu (Nagy ir kt., 1989; Pollack ir kt., 1993; Rickels, 1982; Worthington ir kt., 1998).

Gydymas benzodiazepiniais yra saugus ir veiksmingas trumpalaikiam gydymui. Tačiau palaikomąjį gydymą reikia atidžiai įvertinti dėl rizikos ir naudos santykio. Pacientams, kuriems kiti gydymo būdai buvo neveiksmingi arba buvo netoleruojami dėl šalutinių poveikių, ilgalaikis gydymas benzodiazepiniais gali būti pateisinamas. Tačiau pacientai, kurie anksčiau buvo priklausomi arba piktnaudžiavo benzodiazepiniais, alkoholiniais gėrimais ar kitomis psichoaktyviomis medžiagomis, iš esmės neturėtų būti gydomi šiais vaistais, arba būti atidžiai stebimi specializuotos priežiūros įstaigose. Kognityvinės-elgesio intervencijos gali palengvinti benzodiazepinų nutraukimą (Otto ir kt., 1993; Spiegei, 1999).

Benzodiazepinai taip pat gali būti vartojami kartu su serotonerginiais vaistais per pirmąsias savaites iki tol, kol yra pasiekiamas nuotaiką gerinantis poveikis, taip pat siekiant pagreitinti veiksmingumą arba slopinti padidėjusį nerimą, kartais pastebimą pradėjus serotonerginį gydymą (Goddard ir kt., 2001). Depresija sergančių pacientų, nebaigusiu tyrimus, skaičius sumažėjo, kai prie antidepresantų buvo pridėta benzodiazepinų (Furukawa ir kt., 2002).

Apskritai benzodiazepinus reikia vartoti reguliaraus dozavimo tvarka, o ne skirti „pagal reikalą“. Tik trumpalaikio didstreso metu (pvz., oro transporto ar dantų gydymo fobijos metu) galimas gydymas „pagal reikalą“.

Daugelio benzodiazepinų indikacijos buvo patvirtintos „nerimo būsenoms“ arba „nerimo sutrikimams“ gydyti dar prieš DSM-III nozologinių diagnozavimo kriterijų sukūrimą. Tačiau šiose gairėse rekomendacijos benzodiazepinams vartoti remiasi tik tais tyrimais, kai pacientams diagnozės buvo nustatytos pagal DSM arba TLK apibrėžimus.

Gydant gretutinius nerimo sutrikimus, reikia žinoti, kad nebuvo nustatyta, jog benzodiazepinai yra veiksmingi gydant gretutines ligas, tokias kaip depresiją ar OKS.

5-HT_{1A} agonistas buspironas

5-HT_{1A} agonistas (azapironas) buspironas gali būti veiksmingas generalizuoto nerimo sutrikimo simptomams gydyti, kaip parodė keletas kontroliuojamųjų tyrimų (žr. tolesnes nuorodas). Kitų nerimo sutrikimų tyrimai daugiausia buvo neigiami. Šalutinis poveikis yra galvos skausmas, galvos svaigimas, galvos lengvumas, nerimas, nuovargis, parestzijos ir kt.

Antihistamininiai vaistai

Antihistamininis vaistas hidroksizinas buvo veiksmingas generalizuoto nerimo sutrikimui gydyti daugelyje DAPK tyrimų (žr. tolesnes nuorodas). Dėl sedacinio poveikio antihistamininiai vaistai turėtų būti vartojami tik tada, kai gydymas kitais vaistais buvo nesėkmingas, ar buvo netoleruojamas. Ilgalaikio gydymo patirties nėra. Nėra antidepresantinio poveikio, nei poveikio gydant panikos arba socialinio nerimo sutrikimus, PTSS ar OKS. Šalutinis poveikis yra sedacija, anticholinerginis poveikis, vartojant didelėmis dozėmis, yra neryškus matymas, sumišimas, delgyras ir kt.

Netipiniai antipsichoziniai vaistai

1970 ir 1980 m. nerimo sutrikimai neretai buvo gydomi aukštos arba žemos potencijos antipsichoziniais vaistais, pvz., haloperidoliu, fluspirileninu, flupentiksoliu, sulpiridu, chlorprotikseninu, melperoninu ir kitais, mažesnėmis dozėmis nei vartojami šizofrenijai gydyti. Tačiau 1970 ir 1980 m. gydymo antipsichoziniais vaistais tyrimai, atlikti su pacientais, sergančiais „nerimo neurozėmis“, turėjo kai kurių metodologinių trūkumų. Be to, buvo rūpesčių dėl vėlyvųjų šalutinių poveikių po vienerių metų gydymo, kuris dažnai yra reikalingas gydant nerimo sutrikimus. Todėl tipinių antipsichozinių vaistų vartojimo buvo atsisakyta, kai buvo sukurti kiti vaistai nerimo sutrikimams gydyti. Tačiau, remiantis naujais tyrimais, netipinis antipsichozinis vaistas quetiapinas yra veiksmingas kaip monoterapija generalizuotam nerimo sutrikimui gydyti ir gali būti viena iš galimybių gydyti nerimo sutrikimus.

Atliktų tyrimų metu netipiniai antipsichoziniai vaistai buvo vartojami kaip papildomas gydymas, tokiais atvejais, kai nebuvo atsako gydant nerimo sutrikimus, OKS ir PTSS kitais vaistais.

Šalutiniai netipinių antipsichozinių vaistų poveikiai apima sedaciją arba ortostatinę hipotenziją, lytinę disfunkciją, metabolinį sindromą, ekstrapiramidinį poveikį ir kt.

Antikonvulsantai

Tiriant antikonvulsantus, įskaitant karbamazepiną, valproatą, lamotriginą, gabapentiną ir topiramata įrodytas jų veiksmingumą pirminiuose tyrimuose, todėl tikslingas tolesnis jų tyrimas. Tačiau jie nėra naudojami įprastiniam gydymui.

Beta adrenoreceptorių blokatoriai

Įrodyta, kad beta adrenoblokatoriai gali turėti įtakos autonominiams nerimo simptomams, tokiems kaip, širdies plakimas, drebulys ir kt., jie buvo vartojami nerimo sutrikimams gydyti. Tačiau dvigubai aklaais tyrimais nepavyko įrodyti beta adrenoblokatorių veiksmingumo jokiems nerimo sutrikimams gydyti (žr. tolesnes nuorodas). Be to, pacientai, sergantys nerimo sutrikimais, dažnai kenčia nuo mažo kraujospūdžio arba ortostatinės hipotenzijos, ir šios būsenos gali sustiprėti vartojant beta adrenoblokatorius.

Propranololis pagerina vegetacinius nerimo simptomus, tokius kaip, drebulys muzikantams, patiriantiems „veiklos nerimą“, tačiau ši būseną skiriasi nuo generalizuoto socialinio nerimo sutrikimo.

Homeopatiniai ir vaistažolių preparatai

Kai kuriose šalyse vaistažolių preparatai, pvz., jonažolė arba valerijonas yra vartojami nerimo sutrikimams gydyti. Pakankamų įrodymų, kad šie preparatai veiksmingi, nėra, priešingai, esamų tyrimų analizės rodo simptomų pablogėjimą (Hidalgo ir kt., 2007). Taigi, nėra patikimų įrodymų, kad homeopatiniais preparatais galima veiksmingai gydyti nerimo sutrikimus, OKS arba PTSS.

Pradinis pagerėjimas, vartojant šiuos junginius, gali būti dėl placebo poveikio, savaiminių remisijų. Vaistažoliniai ir homeopatiniai preparatai kartais vartojami tikintis neapibrėžto teigiamo poveikio ir neryškių nepageidaujamų reiškinių. Tačiau placebo poveikis paprastai nėra ilgalaikis ir ligos atsinaujinimas arba pablogėjimas gali mažinti paciento pasitikėjimą gydytoju. Be to, su šiais preparatais nebuvo atlikta išsamių saugos įvertinimų (pvz., jonažolės gali sukelti odos reakcijas, o Kava kava ekstraktai buvo išimti iš prekybos dėl galimų kepenų pažeidimų). Atvejų studijos rodo, kad jie gali sąveikauti su anksiolitikų metabolizmu ir kitais vaistais. Šių preparatų skyrimas gali nemažai kainuoti sveikatos priežiūros sistemai.

Vaistų nuo nerimo privalumai ir trūkumai

Nė vienas iš galimų vaistinių gydymo būdų negali būti laikomas kaip tinkamas kiekvienam pacientui. 5 lentelėje pateikiama įvairių vaistų rizika ir nauda. Gydymas turėtų būti parinktas individualiai kiekvienam pacientui. Be to, turi būti atsižvelgta į gydymo kaštus, pasverti privalumai bei trūkumai.

5 lentelė. Vaistų nuo nerimo privalumai ir trūkumai

Medžiaga	Privalumai	Trūkumai
SSRI	Nėra priklausomybės Pakankamai klinikinių tyrimų įrodymų visiems nerimo sutrikimams Sąlyginai saugus perdozavus	Pagerėjimas pasireiškia po 2–6 savaičių, drebulys, pykinimas, neramumas, lytinė disfunkcija ir kiti šalutiniai poveikiai. Yra pavojus dėl nutraukimo sindromo
SNRI	Nėra priklausomybės Pakankamai klinikinių tyrimų įrodymų visiems nerimo sutrikimams Sąlyginai saugus perdozavus	Pagerėjimas pasireiškia po 2–6 savaičių, pykinimas, gali pakilti kraujo spaudimas ir kiti šalutiniai poveikiai. Yra pavojus dėl nutraukimo sindromo
Pregablinas	Nėra priklausomybės Pakankamai klinikinių tyrimų įrodymų visiems nerimo sutrikimams Greito veikimo	Galvos svaigimas, sedacija ir kiti šalutiniai poveikiai
Quetiapinas	Nėra priklausomybės Preliminarūs klinikinių tyrimų įrodymai Greito veikimo	Mieguistumas, svorio prieaugis ir kiti šalutiniai poveikiai
TCA	Nėra priklausomybės Pakankamai klinikinių tyrimų įrodymų (išskyrus SNS, PTSS) Greito veikimo	Pagerėjimas pasireiškia po 2–6 savaičių, anticholinerginis poveikis, širdies šalutiniai poveikiai, svorio prieaugis ir kiti šalutiniai poveikiai, gali būti mirtinas, perdozavus
Benzodiazepinai	Pakankamai klinikinių tyrimų įrodymų Sąlyginai saugus perdozavus	Galima priklausomybė, sedacija, lėtas reakcijos laikas ir kiti šalutiniai poveikiai. Paradoksali reakcija pagyvenusio amžiaus pacientams
Moklobemidas	Nėra priklausomybės Nežymūs šalutiniai poveikiai Sąlyginai saugus perdozavus	Pagerėjimas pasireiškia po 2–6 savaičių, nepastovūs tyrimų rezultatai SNS, nėra patikimų įrodymų, kad veiksmingas kitiems nerimo sutrikimams gydyti
MAOI	Nėra priklausomybės	Mažai įrodymų PS ir SNS. Pagerėjimas pasireiškia po 2–6 savaičių; gana pavojingi šalutiniai poveikiai ir sąveika
Buspironas	Nėra priklausomybės Sąlyginai saugus, perdozavus	Pagerėjimas pasireiškia po 2–6 savaičių; įrodyta, kad veiksmingas GNS; galvos svaigimas, pykinimas ir kiti šalutiniai poveikiai
Hidroksizinas	Nėra priklausomybės	Įrodyta, kad veiksmingas GNS; sedacija ir kiti šalutiniai poveikiai; nėra jokios patirties skiriant ilgalaikį gydymą

TCA, tricikliai antidepressantai; SSRI, selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai; SNRI, selektyvūs serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai; GNS, generalizuotas nerimo sutrikimas; PS, panikos sutrikimas; SNS, socialinio nerimo sutrikimas.

Specialiosios gydymo rekomendacijos įvairiems nerimo sutrikimams

6 lentelėje pateikiamos gydymo vaistais rekomendacijos nerimo sutrikimams ir OKS.

Šios rekomendacijos yra pagrįstos atsitiktinių imčių, dvigubai aklų klinikinių tyrimų paskelbtų recenzuojamuose leidiniuose, rezultatais. Ne visi rekomenduojami vaistai turi licenciją šioms indikacijoms kiekvienoje šalyje.

Panikos sutrikimai ir agorafobija

Ūminio panikos priepuolio metu paciento nuraminimas gali būti pakankamas daugeliu atveju. Sunkių priepuolių metu trumpai veikiantis benzodiazepinas gali būti reikalingas (pvz., tirpančiosios tabletės).

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI). Panikos sutrikimams SSRI veiksmingumas įrodytas daugeliu kontroliuojamųjų tyrimų ir šie vaistai yra laikomi pirmo pasirinkimo vaistais nuo ūminio panikos sutrikimo.

- *Citalopramas* buvo veiksmingas placebo ir lyginamojo kontroliuojamojo tyrimo metu (Wade ir kt., 1997) ir vienu palyginimu su fluoksetinu (Amore ir kt., 1999b). Atkryčio prevencijos tyrimo metu per 52 savaites jis buvo pranašesnis už placebo ir toks pat veiksmingas kaip TCA klomipraminas (Lepola ir kt., 1998). Ilgalaikio tyrimo metu, kuris įtraukia 24 savaičių dvigubai aklą gydymą ir atvirą pratęsimą dar 26 savaites, citalopramas buvo toks pat veiksmingas kaip fluoksetinas (Amore ir kt., 1999b) (A). Escitalopramas buvo veiksmingas citalopramo ir placebo

kontroliuojamojo tyrimo metu (Bandelow ir kt., 2007b; Stahl ir kt., 2003). Escitalopramas yra S-enantiomeras, citalopramo racemato, todėl klinikiniai tyrimai su citalopramu taip pat gali būti svarbūs escitalopramui (A).

- *Fluvoksamino* veiksmingumas įrodytas daugelyje DAPK tyrimų (Asnis ir kt., 2001; Black ir kt., 1993; de Beurs ir kt., 1995; den Boer ir Westenberg, 1990; Hoehn-Saric ir kt., 1993; Pols ir kt., 1993). Vieno tyrimo metu buvo lyginami fluvoksaminas ir imipraminas, abu buvo veiksmingesni už placebo ir abu buvo vienodai veiksmingi (Bakish ir kt., 1996). Vieno nedidelės imties tyrimo metu neįrodyta pranašumo prieš placebo pagal veiksmingumą, tačiau pagal kitas baigtis veiksmingumas įrodytas (Sandmann ir kt., 1998). Kito tyrimo metu neįrodytas fluvoksamino veiksmingumas, bet įrodytas imipramino poveikis, palyginus su placebo (Nair ir kt., 1996) (A).
- *Fluoksetino* veiksmingumas įrodytas DAPK tyrimuose (Michelsona ir kt., 1998, 2001) ir lyginamųjų kontroliuojamųjų tyrimų metu (Amore ir kt., 1999b; Bystritsky ir kt., 1994). 26 savaičių ilgalaikio tyrimo metu jis buvo toks pat veiksmingas kaip imipraminas (Amore ir kt., 1999a). 52 savaičių ilgalaikio tyrimo metu jis buvo toks pat veiksmingas kaip RIMA moklobemidas (Tiller ir kt., 1999) (A).
- *Paroksetino* veiksmingumas įrodytas DAPK tyrimuose (Ballenger ir kt., 1998; Oehrberg ir kt., 1995; Pollack ir Doyle, 2003; Sheehan ir kt., 2005) ir lyginamuosiuose kontroliuojamuosiuose tyrimuose (Bakker ir kt., 1999;

6 lentelė. Nerimo sutrikimų ir OKS gydymo vaistais rekomendacijos. Įrodymų kategorijos yra pagrindžiamos veiksmingumu, neatsižvelgiant į kitus veiksnius (pvz., šalutinius poveikius). Santrumpos. Įrodymų pagrįstumas: žr. 2 lentelę

Diagnozė Gydymas	Pavyzdžiai	Įrodymų kategorija	Rekomendacijos klasė	Rekomenduojama paros dozė suaugusiems
Panikos sutrikimas ir agorafobija				
SSRI	Citalopramas	A	1	20–60 mg
	Escitalopramas	A	1	10–20 mg
	Fluoksetinas	A	1	20–40 mg
	Fluvoksaminas	A	1	100–300 mg
	Paroksetinas	A	1	20–60 mg
	Sertalinas	A	1	50–150 mg
SNRI	Venlafaksinas	A	1	75–225 mg
TCA	Klomipraminas	A	2	75–250 mg
	Imipraminas	A	2	75–250 mg
Benzodiazepinai	Alprazolamas	A	2	1,5–8 mg
	Klonazepamas	A	2	1–4 mg
	Diazepamas	A	2	5–20 mg
	Lorazepamas	A	2	2–8 mg
MAOI	Fenelzinas	B	3	45–90 mg
Generalizuotas nerimo sutrikimas				
SSRI	Escitalopramas	A	1	10–20 mg
	Paroksetinas	A	1	20–50 mg
	Sertalinas	A	1	20–150 mg
SNRI	Venlafaksinas	A	1	75–225 mg
	Duloksetinas	A	1	60–120 mg
TCA	Imipraminas	A	2	75–200 mg

6 lentelės tęsinys

Diagnozė Gydymas	Pavyzdžiai	Įrodymų kategorija	Rekomendacijos klasė	Rekomenduojama paros dozė suaugusiems
Kalcio kanalų moduliatoriai	Pregabalinas	A	1	150–600 mg
Netipiški antipsichoziniai	Quetiapinas	A	1	50–300 mg
Benzodiazepinai	Diazepamas	A	2	5–15 mg
	Lorazepamas	A	2	2–8 mg
Antihistaminikai	Hidroksizinas	A	2	37,5–75 mg
Tricikliniai anksiolitikai	Opipramolis	B	3	50–150 mg
Azapironas	Buspironas	D	5	15–60 mg
Socialinio nerimo sutrikimas				
SSRI	Escitalopramas	A	1	10–20 mg
	Paroksetinas	A	1	20–50 mg
	Seralinas	A	1	50–150 mg
	Fluvoksaminas	A	1	100–300 mg
	Citalopramas	B	3	20–40 mg
	Fluoksetinas	D	5	20–40 mg
SNRI	Venlafaksinas	A	1	75–225 mg
MAOI	Femelzinas	A	2	45–90 mg
Benzodiazepinai	Klonazepamas	B	3	1,5–8 mg
Antikonvulsantai	Gabapentinas	B	3	600–3600 mg
RIMA	Moklobemidas	D	5	300–600 mg
Obsesinis-kompulsinis sutrikimas				
SSRI	Escitalopramas	A	1	10–20 mg
	Fluoksetinas	A	1	40–60 mg
	Fluvoksaminas	A	1	100–300 mg
	Paroksetinas	A	1	40–60 mg
	Seralinas	A	1	50–200 mg
	Citalopramas	B	3	20–60 mg
TCA	Klomipraminas	A	2	75–300 mg
NASSA	Mirtazapinas	B	3	30–60 mg
MAOI	Fenelzinas	D	5	45–90 mg
Potrauminis streso sutrikimas				
SSRI,	Fluoksetinas	A	1	20–40 mg
	Seralinas	A	1	50–100 mg
	Paroksetinas	A	1	20–40 mg
SNRI	Venlafaksinas	A	1	75–300 mg
TCA, pvz.	Amitriptilinas	B	3	75–200 mg
	Imipraminas	B	3	75–200 mg
NASSA	Mirtazapamas	B	3	20–60 mg
Netipiniai antipsichoziniai	Risperidonas	B	3	0,5–6 mg
	Olanzapinas (pridėtinis)	B	3	2,5–20 mg
Antikonvulsantai	Lamotriginas	B	3	25–500 mg
α1-antagonistas	Prazosinas (tik košmarams)	B	3	1–10 mg
MAOI	Fenelzinas	D	5	45–90 mg

Bandelow ir kt., 2004; Lecrubier ir kt. 1997; Oehrberg ir kt., 1995; Pollack ir kt., 2007b; Wedekind ir kt.,). Atkryčio prevencijos tyrime per 36 savaites jis buvo toks pat veiksmingas kaip TCA klomipraminas (Lecrubier ir Judge, 1997) (A).

- *Sertralinas* taip pat buvo veiksmingas DAPK tyrimuose (Londborg ir kt., 1998; Pohl ir kt., 1998; Pollack ir kt., 1998) ir viename neinferiniame lyginamajame tyrime (Bandelow ir kt., 2004). Atkryčio prevencijos tyrime per 26 savaites sertralinas buvo pranašesnis už placebo (Rapaport ir kt., 2001). Kitame atkryčio prevencijos tyrime, reagavę į gydymą DAPK tyrime, kuris tęsėsi 8 savaites, vėl buvo randomizuoti į sertralino arba placebo grupes. Sertralinas buvo pranašesnis už placebo daugumoje matmenų, išskyrus pradinį efektyvumo matavimą, atkryčio dažnį (Kamijima ir kt., 2005). Ilgalaikio tyrimo metu, kuris tęsėsi 26 savaites, sertralinas buvo pranašesnis už placebo ir toks pat veiksmingas kaip imipraminas pacientams, turintiems panikos sutrikimų ir sergantiems gretutine depresija (Lepola ir kt., 2003) (A).

Serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)

Antidepresanto venlafaksino, selektyvaus serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriaus, veiksmingumas buvo įrodytas DAPK studijose (Bradwejn ir kt., 2005; Pollack ir kt., 1996). Pastarajame tyrime venlafaksinas nebuvo susijęs su didesniu pacientų skaičiumi, kuriems nepasireiškė panikos priepuoliai su visais simptomais, bet buvo susijęs su retesniu panikos priepuolių dažniu ir didesniu pacientų skaičiumi, kuriems nepasireiškė panikos priepuoliai su ribotais simptomais ir sumažėjusiu laukimo nerimu, baime bei vengimu. Dvejuose tyrimuose venlafaksinas buvo veiksmingesnis už placebo, taip pat veiksmingas kaip paroksetinas (Pollack ir kt., 2007a, b). Atkryčio prevencijos tyrime po 12 savaičių atviro gydymo venlafaksinu, skirtas 26 savaičių gydymas DAPK (Ferguson ir kt., 2007). Venlafaksinas buvo veiksmingesnis už placebo užkertant kelią atkryčiui (A).

Tricikliai antidepresantai (TCA)

Gydant TCA, buvo įrodyta, kad jie pagerina panikos sutrikimą. Tai buvo įrodyta su imipraminu ir klomipraminu.

- *Imipramino* veiksmingumas įrodytas DAPK tyrimuose (Klein, 1964; Zitrin ir kt., 1980, 1983) ir lyginamuosiuose kontroliuojamuose tyrimuose (CNCPS, 1992; Nair ir kt., 1996; Sheehan ir kt., 1990; Uhlenhuth ir kt., 1989). Atkryčio prevencijos tyrime (8 savaitės ūminis tyrimas, po kurio iki 35 savaičių atkryčio profilaktika) jis buvo pranašesnis už placebo ir toks pat veiksmingas kaip alprazolamas (Curtis ir kt., 1993). Kitame atkryčio prevencijos tyrime jis buvo toks pat veiksmingas kaip alprazolamas per 8 savaites ūminio DAPK tyrimo, bet ne toks veiksmingas kaip alprazolamas po 26 savaičių pratęsus gydymą DAPK (Rickels ir Schweizer, 1998). 26 savaičių ilgalaikio tyrimo metu jis buvo toks pat veiksmingas kaip fluoksetinas (Amore ir kt., 1999a) (A).
- *Klomipraminas* taip pat buvo veiksmingas DAPK tyrime (Bandelow ir kt., 2000; Johnston ir kt., 1988) ir lyginamuosiuose kontroliuojamuosiuose tyrimuose (Cassano ir kt., 1988; Fahy ir kt., 1992; Lecrubier ir kt.,

1997; Modigh ir kt., 1992; Wade ir kt., 1997). Atkryčio prevencijos tyrime per 36 savaites jis buvo toks pat veiksmingas kaip SSRI paroksetinas (Lecrubier ir Judge, 1997) (A).

- *Lofepraminas* taip pat buvo veiksmingas DAPK su klomipraminu tyrime, kaip aktyvus lyginamasis vaistas (Fahy ir kt., 1992) (B).

Nepageidaujami poveikiai paprastai yra dažnesni vartojant TCA nei naujesnius antidepresantus, tokius kaip SSRI (Amore ir kt., 1999a; Bakish ir kt., 1996; Bakker ir kt., 1999; Bystritsky ir kt., 1994; Lecrubier ir Judge, 1997; Lepola ir kt., 1998; Wade ir kt., 1997). Taigi, pastarieji vaistai turėtų būti vartojami pirma, prieš pradėdant vartoti TCA.

Benzodiazepinai.

Jų veiksmingumas, gydant panikos sutrikimus, buvo įrodytas keleto kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu.

- *Alprazolamas* buvo pranašesnis už placebo ir toks pat veiksmingas kaip lyginamieji vaistai keliuose tyrimuose (Andersch ir kt., 1991; Ballenger ir kt., 1988; CNCPS, 1992; Lydiard ir kt., 1992; Noyes ir kt., 1996; Uhlenhuth ir kt., 1989). Atkryčio prevencijos tyrime (8 savaitės ūminio tyrimo, po kurio iki 35 savaičių atkryčio profilaktika) jis buvo pranašesnis už placebo ir toks pat veiksmingas kaip imipraminas (Curtis ir kt., 1993). Kitame atkryčio prevencijos tyrime jis buvo toks pat veiksmingas kaip imipraminas po 8 savaičių ūminio DAPK tyrimo, bet veiksmingesnis nei imipraminas po 26 savaičių pratęsus DAPK (Rickels ir Schweizer, 1998) (A).
- *Klonazepamas* buvo veiksmingas DAPK studijose (Beauclair ir kt., 1994; Dyukova ir kt., 1992; Moroz ir Rozenbaumas, 1999; Rozenbaumas ir kt., 1997) ir vieno placebo bei lyginamojo kontroliuojamojo tyrimo metu (Tesar ir kt., 1991) (A).
- *Diazepamas* buvo pranašesnis už placebo ir taip pat veiksmingas kaip alprazolamas dviejų tyrimų metu (Dunnen ir kt., 1986; Noyes ir kt., 1996) (A).
- *Lorazepamas* buvo toks pat veiksmingas kaip alprazolamas dviejų tyrimų metu, abu vaistai buvo pranašesni už placebo (Charney ir Woods, 1989; Schweizer ir kt., 1990a) (A).

Klinikinėje praktikoje benzodiazepinai dažnai skiriami kartu su SSRI, SNRI arba TCA. Atliekant tyrimą, nagrinėjant šį derinį, pacientai buvo gydomi paroksetinu ir klonazepamu arba paroksetinu ir placebo. Kombinuotas gydymas paroksetinu ir klonazepamu lėmė greitesnį atsaką nei vien SSRI, bet nebuvo veiksmingumo skirtumo nei pradžioje, nei po kelių savaičių gydymo (Pollack ir kt., 2003b). Panašūs placebo kontroliuojamieji tyrimai yra susiję su imipramino ir alprazolamo deriniu (Woods ir kt., 1992) ir sertralino bei klonazepamu (Goddard ir kt., 2001). Abu parodė greitesnį atsaką į šiuos derinius nei imipraminas ir sertralinas plius placebo.

Monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI).

Nepaisant plačiai vartojamų fenelzinių panikos sutrikimams gydyti, įrodymai pagrįsti tik vienu tyrimu (Sheehan ir kt., 1980). Šioje studijoje fenelzinas buvo pranašesnis už placebo ir toks pats veiksmingas kaip imipraminas arba net pranašesnis tam tikrų rodiklių atžvilgiu (B).

Kiti vaistai. Kai kurie specialistai vartoja šiuos vaistus „gydymui ne pagal etiketę“ pacientams, kurie buvo gydomi be atsako standartiniu gydymu.

- Grįžtamojo poveikio monoamino oksidazės (RIMA) inhibitoriaus *moklobemido* rezultatai buvo prieštaringi. Moklobemidas buvo taip pat veiksmingas kaip fluoksetinas (Tiller ir kt., 1999) arba klomipraminas (Krüger ir Dahl, 1999), tačiau jis nebuvo pranašesnis už placebo dvigubai aklo tyrimo metu (Loerch ir kt., 1999). Atliekant kitą tyrimą, pranašumas prieš placebo buvo nustatytas tik sunkiai sergantiems pacientams, bet ne visai grupei (Uhlenhuth ir kt., 2002). 52 savaitių ilgalaikiame tyrime jis buvo toks pat veiksmingas kaip fluoksetinas (Tiller ir kt., 1999). Taigi, šis vaistas gali būti gydymo galimybė kitokiems vaistams neįtrauktiems pacientams. Šis vaistas nevertinamas JAV, bet yra prieinamas Kanadoje ir daugelyje kitų šalių. Šalutinis poveikis: neramumas, nemiga, burnos džiovimas ir galvos skausmas. Siekiant išvengti per didelio stimuliacijos ir nemigos, dozės skiriamos ryte ir vidurdienį (D).
- Norepinefrino (noradrenalino) reabsorbcijos inhibitoriaus (NaRI) *reboksetino* veiksmingumas buvo įrodytas DAPK tyrime (Versiani ir kt., 2002). Viengubai aklo tyrimų metu vaistas buvo taip pat veiksmingas kaip fluoksetinas (Seedat ir kt., 2003), tačiau mažiau veiksmingas nei paroksetinas (Bertani ir kt., 2004) (D). Šie vaistai nevertinami JAV, tačiau jie vartojami daugelyje kitų šalių.
- Nedideliame dvigubai aklame lyginamajame *mirtazapino* ir fluoksetino tyrime nerasta jokių skirtumų tarp šių dviejų vaistų (Ribeiro ir kt., 2001) (C1).
- Antikonvulsantas *valproatas* (valproinė rūgštis) buvo labai veiksmingas viename labai mažos imties DAPK kryžiniame tyrime (Lum ir kt., 1990). Dėl nedidelės tiriamųjų imties dydžio įrodymai gali būti vertinami kaip preliminarūs (C1).

- Intraląstelinio antrinio mesendžerio prekursoriaus *inozitolio* pranašumas prieš placebo įrodytas mažos imties DAPK tyrime (Benjamin ir kt., 1995) ir buvo taip pat veiksmingas kaip SSRI fluoksetinas (Palatnik ir kt., 2001). Dėl nedidelės tiriamųjų imties įrodymus galima vertinti kaip preliminarūs (C1).
- DAPK tyrime antikonvulsantas *gabapentinas* buvo pranašesnis už placebo tik sunkiais panikos sutrikimais sergantiems pacientams (Pande ir kt., 2000) (E).
- Gydant panikos sutrikimus, buspironas nebuvo pranašesnis už placebo (Sheehan ir kt., 1990, 1993) ir mažiau veiksmingas nei imipraminas (Sheehan ir kt., 1990), klorazepatas (Schweizer ir Rickels, 1988) ir alprazolamas (Sheehan ir kt., 1993) (E).
- *Bupropionas*, norepinefrino dopamino reabsorbcijos inhibitorius, nebuvo veiksmingas kontroliuojamajame mažos imties tyrime (Sheehan ir kt., 1983) (E).
- Kadangi beta adrenoblokatoriai gali turėti įtakos autonominiams nerimo simptomams, tokiems, kaip širdies plakimas, drebulys ir t.t., jie buvo vartojami panikos sutrikimui gydyti. Tačiau beta adrenoreceptorių blokatorius *propranololis* nebuvo pranašesnis už placebo (Munjack ir kt., 1989) ir mažiau veiksmingas nei lyginamieji vaistai (Munjack ir kt., 1989; Noyes ir kt., 1984). Kitame nedidelės imties DAPK tyrime propranololis nesiskyrė nuo alprazolamo, nors įrodytas greitesnis alprazolamo veiksmingumas (Ravaris ir kt., 1991) (E).

Vaistažoliniai preparatai, pvz., jonažolė arba valerijono ekstraktai dažnai vartojami panikos pacientų gydymui (Bandelow ir kt., 1995), tačiau neatlikta kontroliuojamųjų tyrimų, kurie įrodytų gydymo vaistažolėmis veiksmingumą.

Atvirojo tipo tyrimai su kitais junginiais išvardyti 7 lentelėje.

7 lentelė. Panikos sutrikimas: atvirieji tyrimai ir atvejų aprašymai

Sutrikimas	Vaistai	Autoriai	Veiksmingumas
Panikos sutrikimas	NaSSA mirtazapinas	Carpenter ir kt., 1999	Taip (C1)
	SNRI milnacipranas	Blaya ir kt., 2007	Taip (C1)
	5-HT ₃ antagonistas ondansetronas	Schneier ir kt., 1996	Taip (C1)
	norepinefrino dopamino reabsorpcijos inhibitorius bupropionas	Simon ir kt., 2003	Taip, bet neefektyvus DAPK tyrimuose (E)
	Antikonvulsantas valproatas	Primeau ir kt., 1990; Keck ir kt., 1993 Woodman ir Noyes, 1994	Taip (C1)
	Selektyvus GASR reabsorpcijos inhibitorius antikonvulsantas tiagabinas	Zwanzger ir kt., 2001b	Taip (C1)
	Negrįžtamojo poveikio GASR transaminazės inhibitorius vigabatrinas	Zwanzger ir kt., 2001a	Taip (C1)
Panikos sutrikimas, gydymui atsparūs atvejai	Olanzapinas	Hollifield ir kt., 2005	Taip (C1)
	Fluoksetino pridėjimas prie TCA/TCA pridėjimas prie fluoksetino	Tiffon ir kt., 1994	Taip (C1)
	Olanzapino pridėjimas prie SSRI	Chao 2004; Ettebest ir kt., 2000; Khaldi ir kt., 2003; Serede ir kt., 2006	Taip (C1)
	Ličio pridėjimas prie klomipramino	Cournoyer, 1986	Taip (C2)
	Valproatas ir klonazepamas	Ontiveros ir Fontane, 1992	Taip (C2)

Ilgalaikis gydymas. Paprastai panikos sutrikimai pasireiškia tai pagerėjimu, tai pablogėjimu. Po remisijos gydymą reikia tęsti mažiausiai kelis mėnesius, siekiant išvengti atkryčio. Keletas tyrimų tyrė ilgalaikį gydymą. Kai kurie iš šių tyrimų yra *ilgalaikiai tyrimai* lyginant vaistus ir placebo per ilgesnį laikotarpį (t.y. 26–60 savaičių). Kito tipo, t.y. *atkryčio prevencijos tyrimai*, kuriuose pacientams vaistų skiriama trumpesnį laikotarpį, po kurio pacientai buvo randomizuoti į nuolatinį aktyvų gydymą vaistais arba placebo. Apibendrinus galima teigti, kad įrodytas SSRI, SNRI venlafaksino, triciklių antidepresantų, benzodiazepinų ir moklobemido ilgalaikis veiksmingumas šiuose tyrimuose (žr. ankstesnes nuorodas).

Duomenų apie tai, kiek ilgalaikis gydymas turėtų būti tęsiamas, yra mažai. Vieno tyrimo metu pacientams, kuriems buvo taikomas 18 mėn. palaikomasis gydymas, imipraminas sąlygojo mažiau atkryčių nutraukus jį, lyginant su pacientais, kuriems buvo nutrauktas gydymas praėjus vos 6 mėn. nuo gydymo pradžios. Rezultatai patvirtina hipotezę, jog sėkmingas imipramino palaikomasis gydymas pacientams, sergantiems panikos sutrikimais ir agorafobija, gali turėti apsauginį poveikį prieš atkrytį bent jau pirmuosius 6 mėn. po palaikomojo gydymo laikotarpio (Mavissakalian ir Perel, 1992a).

Ekspertų konsensuso konferencijos dažniausiai rekomenduoja farmakoterapiją bent 12–24 mėnesius (1 lentelė).

Dėl SSRI tos pačios dozės paprastai skiriamos tiek palaikomajam gydymui, tiek ūminės gydymo fazės metu. Kiek žinoma, nėra studijų, kurių metu būtų tikrinamos sumažintos SSRI dozės kaip palaikomojo gydymo dozės. Atvirojo tyrimo su TCA imipraminu metu, kai būklė stabilizavosi vartojant imipraminą, pacientai gavo pusę ankstesnės dozės ir tai nesukėlė recidyvų arba būklės pablogėjimo (Mavissakalian ir Perel, 1992b).

Vaistų nuo panikos palyginimas. Lyginant TCA ir SSRI veiksmingumą, skirtumų tarp dviejų klasių vaistų nerasta (Amore ir kt., 1999a; Bakish ir kt., 1996; Bakker ir kt., 1999; Bystritsky ir kt., 1994; Cavaljuga ir kt., 2003; Lecrubier ir Judge, 1997; Wade ir kt., 1997), maprotilinas buvo išimtis, kuris neturėjo jokio poveikio, priešingai nei fluvoksaminas (den Boer ir Westenberg, 1988). Daugelyje šių tyrimų SSRI buvo geriau toleruojamas nei TCA, nors vienos analizės metu nenustatyta toleravimo skirtumų tarp SSRI ir imipramino (Otto ir kt., 2001). Be to, pacientams, sergantiems gretutiniais panikos sutrikimais ir didžiosios depresijos sutrikimu, tiek sertralinas, tiek imipraminas buvo vienodai veiksmingi, tačiau sertralinas buvo daug geriau toleruojamas nei imipraminas (Lepola ir kt., 2003).

Kai kurių tyrimų metu, lyginant SSRI, nerasta jokių skirtumų, susijusių su jų veiksmingumu (Bandelow ir kt., 2004; Perna ir kt., 2001), bet įrodytas escitalopramo tam tikras pranašumas prieš citalopramą pagal kai kuriuos rezultatus (Bandelow ir kt., 2007b).

Nėra lyginti SSRI ir benzodiazepinai, gydant panikos sutrikimą. Pagal metaanalizes SSRI poveikis buvo didesnis nei benzodiazepino alprazolamo (Boyer, 1995).

Daugelyje tyrimų alprazolamo poveikis buvo lyginamas su tricikliu antidepresantu imipraminu (Andersch ir kt., 1991; Charney ir kt., 1986; CNCPS, 1992; Lepola ir kt., 1990; Rizley ir kt., 1986; Taylor ir kt., 1990; Uhlenhuth ir kt., 1989). Nerasta jokių skirtumų tarp dviejų vaistų poveikio.

Gydymui atsparūs panikos sutrikimai. Atlikta tik keletas tyrimų su panikos sutrikimų gydymui atspariais pacientais. Tik viename preliminariame DAPK tyrime įrodyta, kad *pindololis* turėjo nežymią įtaką fluoksetinui, kuri vartotojo gydymui atspariu panikos sutrikimu sergantys pacientai (Hirschmann ir kt., 2000). Atvirieji tyrimai yra pateikiami 7 lentelėje.

Kai pradinis gydymas nesėkmingas, o dozės padidintos iki didžiausios toleruojamos dozės, pacientams pirmiausia turėtų būti skiriama kitų pirmojo pasirinkimo standartinių vaistų, pvz., SSRI pakeisti SNRI arba atvirkščiai. SSRI yra chemiškai skirtingi junginiai, todėl galima vieną SSRI pakeisti kitu (Bandelow ir Růyra, 2004). Kitas žingsnis turėtų būti antrojo pasirinkimo vaistai, pvz., TCA. Tada gali būti vartojami tie vaistai, kurie buvo veiksmingi, bet ne visuose tyrimuose, pvz., moklobemidas. Galiausiai gali būti vartojami vaistai ar vaistų deriniai, kurie buvo veiksmingi atvirųjų tyrimų ir atvejų aprašymuose.

Tyrimuose be kontroliuojamųjų sąlygų pacientai, kuriems pasireiškia simptomų nepaisant to, kad vartojo tinkamas vaistų dozės, pagerėjo po KET (Heldt ir kt., 2003; Pollack ir kt., 1994). Pagal placebo kontroliuojamuosius tyrimus SSRI arba klomipraminas gali pagerinti pacientų būklę, kurie nepakankamai reaguoja į KET, (Hoffart ir kt., 1993; Kampman ir kt., 2002).

Nefarmakologinio gydymo būdai. Tarp nefarmakologinio gydymo būdų išsamiai ištirta kognityvinė-elgesio terapija. Ekspozicijos terapija taikoma gydyti agorafobijai, kognityvinės terapijos, įskaitant interocetinę ekspoziciją, buvo sukurtos gydyti spontaniškiems panikos priepuoliams (Barlow, 1997; Marks ir kt., 1993). Kadangi ši apžvalga orientuota į vaistų terapiją, išsamius kognityvinės-elgesio terapijos aprašymus skaitytojai rekomenduojama susirasti atitinkamoje literatūroje.

Kognityvinės-elgesio terapijos buvo pranašesnės už laukiančiųjų sąrašo kontrolinę grupę tyrimuose panikos sutrikimams ir (arba) agorafobijai gydyti (Barlow ir kt., 1989; Gould ir Clum, 1995; Klosko ir kt., 1990; Lidren ir kt., 1994; Margraf ir kt. 1993; Swinson ir kt., 1995; Telch ir kt., 1993, 1995; Williams ir Falbo, 1996) su viena išimtimi (Gould ir kt., 1993).

Pranašumas, lyginant su placebo tablete arba psichologiniu placebo, buvo pastebėtas kai kurių tyrimų metu (Barlow ir kt., 2000; Beck ir kt., 1992; Carlbring ir kt., 2006; Klosko ir kt., 1990; Marks ir kt., 1983, 1993; Mavissakalian ir Michelson, 1983; Murphy ir kt., 1998), o kiti nerado skirtumų su kontroline grupe (Bakker ir kt., 1999; Black ir kt., 1993; Mavissakalian ir Michelson, 1986; Michelson ir kt., 1988; Shear ir kt., 1994).

Psichologinių ir farmakologinių intervencijų ir jų derinių palyginimai. Tiesiogiai lyginant kognityvinę elgesio arba ekspozicijos terapiją su psichofarmakologiniu gydymu, vaistai buvo pranašesni trijų tyrimų metu (Bakker ir kt., 1999; Black ir kt., 1993; Mavissakalian ir Michelson, 1986). Nenustatyta jokių skirtumų penkių tyrimų metu (Clark ir kt., 1994; Klosko ir kt., 1990; Marks ir kt., 1983; Sharp ir kt., 1997; Telch ir kt., 1985) ir atvirojo tyrimo metu (Dannon ir kt., 2004), o vienas tyrimas pateikė nenuoseklius rezultatus (Marks ir kt., 1993).

Kadangi nerimo sutrikimų etiologija yra daugiakartinė, gydymas vaistais ir kognityvinės elgesio terapijos deriniu, atrodo, yra racionalus. Gydymas šiuo deriniu buvo pranašesnis nei tik psichologinė terapija daugelio tyrimų metu (Barlow ir kt., 2000; Cottraux ir kt., 1995; de Beurs ir kt., 1995; Gladsjo ir kt., 2001; Marks ir kt., 1993; Mavissakalian ir Michelson, 1986; Oehrberg ir kt., 1995; Stein ir kt., 2000; Telch ir kt., 1985; Zitrin ir kt., 1980, 1983), tik dviejų tyrimų metu nerasta jokie skirtumo tarp kombinuoto gydymo ir psichoterapijos (Marks ir kt., 1983; Sharp ir kt., 1997). Nepaisant nuomonių, teigiančių priešingai, nėra metodiškai pagrįstų tyrimų, įrodančių, kad vaistai sumažina KET naudą. KET arba psichodinaminės terapijos derinys kartu su vaistais buvo pranašesnis vien tik už gydymą vaistais dviejų tyrimų metu be kontrolinės grupės (Mavissakalian ir kt., 1983; Wiborg ir Dahl, 1996), o trijų tyrimų metu nerasta jokie skirtumo tarp kombinuoto gydymo ir gydymo vien KET (Barlow ir kt. 2000; Marks ir kt., 1983; Sharp ir kt., 1997).

Metaanalizės rodo prieštarigus tyrimų duomenis dėl psichologinio ir farmakologinio nerimo sutrikimo gydymo veiksmingumo (Clum ir kt., 1993; Cox ir kt., 1992a, b; Fedoroff ir Taylor, 2001; Foa, 2000; Furukawa ir kt., 2006; Gould ir kt., 1997; Mattick ir kt., 1990; Mitte, 2005; van Balkom ir kt., 1997; Westen ir Morrison, 2001). Pagrindinės priežastys dėl šių nenuoseklių rezultatų, atrodo, yra dėl to, kad įtraukiami heterogeniški tyrimai ir atrankos paklaidos (žr. Klein, 2000). Buvo atlikta metaanalizė, kuri įtraukė tik tyrimus, tiesiogiai lyginančius farmakologinį, psichologinį ar kombinuotą gydymo metodus (Bandelow ir kt., 2007a). Pagal šią metaanalizę gydymas vaistais ir gydymas kognityvine elgesio terapija buvo vienodai veiksmingi, tačiau kombinuotas farmakologinis ir psichologinis gydymas buvo žymiai pranašesnis nei monoterapijos, gydant panikos sutrikimą. Apskritai, yra pakankamai įrodymų, rekomenduojančių kombinuotą gydymą.

Manoma, kad KET nauda išlieka baigus gydymą, o pacientams, kurie vartoja vaistus, nerimo simptomai nedelsiant pasikartoja po gydymo nutraukimo. Tai rodo, kad KET turi didelį privalumą palyginus su gydymu vaistais. Tačiau naujausi tyrimai, lyginant KET su gydymu vaistais, aiškiai nerodo ilgalaikio KET „patvarumo“. Tik viename iš šešių panikos sutrikimų tyrimų buvo įrodytas ilgalaikis KET poveikis (Marks ir kt., 1993). Vienas tyrimas įrodė KET pranašumą, bet KET grupės pacientams buvo leista vartoti benzodiazepinus, todėl rezultatus sunku interpretuoti (Clark ir kt., 1994). Vieno tyrimo metu gydymas vaistais buvo pranašesnis nei KET ilgalaikio stebėjimo metu (Loerch ir kt., 1999). Trys tyrimai neparodė jokių skirtumų tarp vaistų ir psichologinės terapijos (Barlow ir kt., 2000; Cohen ir kt., 1984; Mavissakalian ir kt., 1983).

Psichodinaminės (psichoanalitinės) terapijos. Tik kelios studijos vertino psichodinaminės terapijos veiksmingumą panikos sutrikimams gydyti. Vieno tyrimo metu psichodinaminė terapija buvo pranašesnė už „atsipalaidavimą teikiančią“ relaksacijos techniką (Milrod ir kt., 2007). Kai kurie pacientai šiame tyrime papildomai vartojo SSRI. Prieš rekomenduojant šį gydymo metodą standartiniam gydymui, reikia atlikti daugiau tyrimų. Kadangi relaksacija yra terapeuto taikoma technika, kuri nesusijusi su sisteminiais

gydymo metodais, psichodinaminės terapijos taip pat turėtų būti lygintos su psichologiniu placebo. Vėliau ji turėtų būti lyginama su KET, nes vien psichodinaminė terapija buvo mažiau veiksminga nei psichodinaminės terapijos ir ekspozicijos terapijos derinys gydant pacientus, sergančius agorafobija (Hoffart ir Martinsen, 1990).

Į klientą orientuota terapija. Du metodologiškai probleminiai tyrimai vertino į klientą orientuotos terapijos veiksmingumą. Pirmojo tyrimo metu (Teusch ir kt., 1997) 40 pacientų, turinčių panikos sutrikimų ir agorafobiją, buvo skirta „gryna“ į klientą orientuota terapija arba derinys su ekspozicine terapija. Trumpą laikotarpį kombinuotas gydymas kai kuriais aspektais buvo pranašesnis. Antrasis tyrimas nenustatė jokių skirtumų tarp grupių (Teusch ir kt., 2001). Kadangi šie tyrimai neįtraukė kontrolinės grupės ir neturėjo pakankamos statistinės galios nustatyti gydymo skirtumų, jų mokslinis pagrįstumas ribotas.

Akių judesių desensibilizacija ir reprocesija (AJRP). Akių judesių desensibilizacija ir reprocesija (AJDR) buvo naudojama panikos sutrikimams gydyti, deja, rezultatai nepasiteisino (Feske ir Goldstein, 1997; Goldstein ir kt., 2000).

Fiziniai pratimai. Vieno tyrimo metu aerobikos pratimai (lėtas bėgimas) buvo veiksmingesni už placebo tabletes, tačiau ne tokie veiksmingi kaip klomipraminas (Bandelow ir kt., 2000). Fiziniai pratimai siūlomi kaip priemonė nuo visų psichikos sutrikimų. Tačiau atlikti tik keli kontroliuojamieji tyrimai, siekiant įvertinti jų naudingumą. Pirmojo tyrimo metu, nagrinėjant pratimų poveikį nerimo sutrikimams gydyti, pacientai, turintys panikos sutrikimų, buvo atsitiktinai suskirstyti į tris gydymo grupes: bėgimas, klomipraminas arba placebo. Tiek fizinis aktyvumas, tiek klomipraminas, t.y. abu, žymiai labiau sumažino simptomus, palyginus su placebo, tačiau pratimai buvo mažiau veiksmingi nei klomipraminas (Bandelow ir kt., 2000). Vėlesniame tyrime buvo tirtas gydymas vaistais kartu su pratimais. Pacientai vartojo paroksetiną arba placebo dvigubai aklo tyrimo metu. Be to, pacientai abiejose grupėse buvo atsitiktinai suskirstyti į pratimų grupę ir kontrolinę. Paroksetinas buvo pranašesnis už placebo, o fizinių pratimų poveikis nesiskyrė nuo kontrolinės grupės, galbūt, dėl didelio efektyvumo pastarojoje grupėje. Atsižvelgiant į abiejų grupių tyrimų rezultatus, fiziniai pratimai, atrodo, turi šioki tokią poveikį panikos sutrikimams, tačiau šis poveikis yra ne toks didelis kaip vaistų poveikis (Wedekind ir kt., pateiktas spausdinimui).

Rekomendacijų santrauka panikos sutrikimui gydyti. Gydymo rekomendacijos panikos sutrikimui gydyti pateikiamos 8 lentelėje.

Generalizuotas nerimo sutrikimas (GNS)

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI). Dvigubai aklo placebo kontroliuojamųjų tyrimų metu buvo įrodytas SSRI veiksmingumas.

- *Escitalopramas* buvo pranašesnis už placebo (Davidson ir kt., 2004b; Goodman ir kt. 2005). Trijų rankų studijų metu tiek escitalopramas, tiek paroksetinas buvo pranašesni už placebo (Baldwin, ir kt., 2006). Ankščiau minėtuose palyginimuose su venlafaksinu escitaloprano poveikis nesiskyrė nuo placebo pagal pirminius veiksmingumo rodiklius. Tačiau pagal visus antrinius

rodiklius escitalopramas buvo pranašesnis už placebą (Bose ir kt., 2007). Atkryčio profilaktikos tyrime per 24–76 savaites escitalopramo ilgalaikis poveikis buvo geresnis nei placebo (Allgulander ir kt., 2006). Panašūs rezultatai buvo nustatyti 24 savaičių atkryčio prevencijos tyrime (Montgomery ir kt., 2005). 24 savaičių trukmės tyrime escitalopramas ir paroksetinas buvo vienodai veiksmingi (Bielski ir kt., 2005) (A).

- *Paroksetinas* buvo veiksmingas DAPK tyrimuose (Polack ir kt., 2001; Rickels ir kt., 2003). Ilgalaikis paroksetino veiksmingumas buvo ištirtas 24 savaičių placebo kontroliuojamojo tyrimo metu, stebint aštuonių savaičių atviru gydymu paroksetinu (Stocchi ir kt., 2003) ir 24 savaičių trukmės gydymu escitalopramu (Bielski ir kt., 2005) (A).
- *Sertralinas* buvo veiksmingesnis už placebą (Allgulander ir kt., 2004a; Brawman-Mintzer ir kt., 2006). Lyginamajame tyrime SSRI paroksetinas ir sertralinas buvo vienodai veiksmingi ir gerai toleruojami (Ball ir kt., 2005). Nedideliame 5–17 metų vaikų tyrime sertralinas buvo pranašesnis už placebą (Rynn ir kt., 2001) (A).
- Tyrime vaikų ir paauglių, turinčių mišrius nerimo sutrikimus, įskaitant GNS, *fluoksetinas* buvo pranašesnis už placebą (Birmaher ir kt., 2003) (B).

- *Fluvoksaminas* buvo veiksmingas vaikų ir paauglių socialinei fobijai, atskyrimo nerimo sutrikimui arba generalizuotui nerimo sutrikimui gydyti (Ruppasg, 2001) (B).

Selektyvūs serotoninino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI).

Du SNRI – venlafaksinas ir duloksetinas buvo tiriami GNS gydymui.

- *Venlafaksinas* buvo pranašesnis už placebą (Lenox-Smith ir Reynolds, 2003; Nimatoudis ir kt., 2004; Rickels ir kt., 2000b). Lyginamuosiuose studijose jis buvo veiksmingesnis už placebą ir toks pat veiksmingas kaip pregabalinas (Montgomery ir kt., 2006b) ir duloksetinas (Hartford ir kt., 2007; Nicolini ir kt., 2008). Vėlesniame lyginamajame tyrime jis buvo veiksmingesnis už buspironą (Davidson ir kt., 1999). Tačiau venlafaksiną vartojusių pacientų gydymo rezultatai buvo geresni tik pagal kai kuriuos HAM-A rodiklius (nerimą, nerimastingą nuotaiką ir įtampą), bet ne pagal suminį HAM-A įvertį ir BKĮ, palyginus su placebo vartojusiais pacientais. Lyginant su diazepamu, pastarasis buvo žymiai pranašesnis už placebą, tačiau nė viena venlafaksino-XR dozė nesiskyrė nuo placebo HAM-A bendrojo įverčio (Hackett ir kt., 2003). Trijų

8 lentelė. Panikos sutrikimas: atvirieji tyrimai ir atvejų aprašymai

Rekomendacijų klasė	Įrodymų kategorija	Gydymas
1	A	- SSRI (citalopramas, escitalopramas, fluvoksaminas, fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas) ir SNRI venlafaksinas yra pirmojo pasirinkimo vaistai gydyti panikos sutrikimą
2	A	- TCA (klomipraminas, imipraminas) yra vienodai veiksmingi, tačiau jie yra ne taip gerai toleruojami kaip SSRI ir gali būti mirtini perdozavus - Vaistams atspariais atvejais benzodiazepinai (alprazolamas, klonazepamas, diazepamas, lorazepamas) gali būti vartojami, kai pacientas neturi priklausomybės psichoaktyviosioms medžiagoms anamnezės. Be to, šie vaistai gali būti vartojami su antidepresantais pirmosiomis gydymo savaitėmis iki antidepresantų poveikio pasireiškimo
3	B	- Dėl galimų sunkių šalutinių poveikių ir sąveikos su kitais vaistais ir maisto komponentais, negrįžtamojo poveikio MAO inhibitorių fenelziną reikėtų skirti tik tada, kai pirmos eilės vaistai buvo neveiksmingi arba buvo netoleruojami
4	C1	- Paskelbti pirminiai duomenys apie gydymą mirtazapinu, valproatais ir inozitoliumi, tačiau trūksta atitinkamų RKT
	C1	- Remiantis atvirųjų tyrimų, ondansetronas, bupropionas, tiagabinas, vigabatrinas, milnacipranas, SSRI ir TCA derinys, olanzapino monoterapija, SSRI kartu su olanzapino augmentacija, SSRI augmentacija pindololiu arba TCA, valproato ir clonazepamo deriniai buvo veiksmingi - Vaistams atspariais atvejais olanzapinas, fluoksetino pridėjimas prie TCA, TCA pridėjimas prie fluoksetino arba olanzapino pridėjimas prie SSRI buvo veiksmingi, remiantis atvirųjų tyrimų duomenimis
	C2	- Vaistams atspariais atvejais ličio pridėjimas prie klomipramino arba valproato ir klonazepamo derinys buvo veiksmingi, remiantis vieno atvirojo tyrimo duomenimis
5	D	- RIMA moklobemio ir NARI reboksetino veiksmingumas yra diskutuotinas
Nefarmakologinis gydymas		- KET/ekspozicijos terapija panikos sutrikimams/agorafobijai gydyti yra veiksmingesni nei buvimas laukimo sąrašė ir pranašesni už psichologinę/tabletės placebą (daugumos studijų duomenimis) - KET kartu su vaistais yra veiksmingesne už monoterapiją - Yra preliminarių duomenų apie psichoanalitinį gydymą - Yra preliminarių duomenų apie aerobinių pratimų ribotą poveikį

rankų studijose venlafaksinas, bet ne escitalopramas, skyrėsi nuo placebo pagal pirminius veiksmingumo rodiklius. Tačiau visų antrinių rodiklių analizė rodo, kad escitalopramas ir venlafaksinas XR yra veiksmingi gydant GNS (Bose ir kt., 2007). Du tyrimai lygino venlafaksiną ir duloksetiną su placebo. Abu vaistai buvo pranašesni už placebo ir vienodai veiksmingi (žr. kitą punktą). Lyginant venlafaksiną, pregabalina ir placebo, tik pregabalinas, bet ne venlafaksinas, buvo pranašesni už placebo (Andréewitch ir kt., 2008; Kasper ir kt., ruošiamas). Venlafaksino veiksmingumas taip pat buvo nustatytas ilgalaikių tyrimų, trukusių 6 mėn., metu (Allgulander ir kt., 2001; Gelenberg ir kt., 2000; Lenox-Smith ir Reynolds, 2003). Du DAPK tyrimai atlikti su 6–17 metų vaikais ir paaugliais (Rynn ir kt., 2007b). Viename iš šių tyrimų venlafaksinas buvo pranašesnis už placebo, o antrojo tyrimo metu skirtumas nuo placebo nebuvo įrodytas remiantis pirminiais veiksmingumo rodikliais, tačiau, remiantis antriniais rodikliais, skirtumų nustatyta (A).

- *Duloksetinas* buvo veiksmingesnis už placebo DAPK studijose (Koponen ir kt., 2007; Rynn ir kt., 2007a, 2008). Be to, trijų rankų tyrime tiek duloksetinas, tiek venlafaksinas, buvo veiksmingesni už placebo (Hartford ir kt., 2007; Nicolini ir kt., 2008). Du tyrimai su placebo ir venlafaksinu buvo sujungti siekiant užtikrinti tinkamą statistinę galią neinferoriniam tyrime. Duloksetinas buvo ne mažiau veiksmingas už venlafaksiną (Allgulander ir kt., 2008). Duloksetinas buvo pranašesnis už placebo dvigubai aklo, 26 savaičių trukmės tęstinio tyrimo metu (Davidson ir kt., 2007b) (A).

Tricikliai antidepresantai (TCA). Imipraminas buvo pranašesnis už placebo ir toks pat veiksmingas kaip lyginamasis vaistas (Hoehn-Šaric ir kt., 1988; Rickels ir kt., 1993) (A).

Benzodiazepinai. Daug benzodiazepinų buvo tiriama DSM apibrėžtiems nerimo sutrikimams gydyti.

- *Alprazolamas* parodė teigiamus rezultatus placebo ir lyginamųjų kontroliuojamųjų tyrimų metu (Elie ir Lamontagne, 1984; Enkelmann, 1991; Hoehn-Saric ir kt., 1988; Lydiard ir kt., 1997; Möller ir kt., 2001) (A).
- *Diazepam* buvo veiksmingas tyrimų su placebo metu (Ansseau ir kt., 1991; Boyer ir Feighner, 1993; Fontaine ir kt., 1983; Rickels ir kt., 1993, 1997, 2000a), taip pat atliekant tyrimus, kurių metu taikyta lyginamoji terapija pagal nustatytą veiksmingumą (Elie ir Lamontagne, 1984; Feighner ir kt., 1982; Jacobson ir kt., 1985; Rickels ir kt., 2005; Ross ir Matas, 1987) (A).
- *Lorazepam* buvo pranašesnis už placebo ankščiau minėtuose lyginamuosiuose su pregabalinu tyrimuose (Feltner ir kt., 2003) (B).
- *Bromazepam* buvo toks pat veiksmingas kaip hidroksizinas (Llorca ir kt., 2002) (C1).

Pregabalinas. Nustatyta, kad pregabalinas buvo pranašesnis už placebo, atliekant placebo kontroliuojamąjį tyrimą (Pohl ir kt., 2005). Trijų rankų tyrimuose šis vaistas buvo lyginamas su placebo ir lorazepamu (Feltner ir kt., 2003; Pande ir kt., 2003), alprazolamu (Rickels ir kt., 2005) ir venlafaksinu (Montgomery ir kt., 2006b). Pagal

daugelį parametru pregabalinas buvo toks pat veiksmingas kaip lyginamasis vaistas. Poveikio pradžia buvo greitesnė venlafaksino. Kito placebo ir venlafaksino kontroliuojamo tyrimo metu tik pregabalinas, bet ne venlafaksinas, buvo pranašesnis už placebo (Andréewitch ir kt., 2008). Vienas DAPK tyrimas vertino pregabalino poveikį senyvo amžiaus pacientams, sergantiems GNS (65 metų ir vyresniems), ir parodė, kad vaistas yra veiksmingas ir saugus vartoti šioje populiacijoje (Montgomery ir kt., 2006a).

Atkryčio prevencijos tyrimo metu pacientai vartojo pregabalina 8 savaites, po to buvo suskirstyti į pregabalino arba placebo 24 savaičių gydymą (Feltner ir kt., 2008). Nors tyrimas turėjo būti nutrauktas ankščiau dėl vėliau nustatyto saugumo problemų, ši tyrimą galima įvertinti. Grupėje, kurioje pacientai vartojo pregabalina, buvo mažiau atkryčio atvejų nei toje grupėje, kur pacientai vartojo placebo (A).

Quetiapinas. Netipinis antipsichozinis vaistas quetiapinas paprastai vartojamas šizofrenijai gydyti, skiriant nuo 150 iki 800 mg dozėmis per parą (Falkai ir kt., 2005). GNS gydyti skiriamos mažesnės dozės (50-300 mg per parą). Placebo kontroliuojamajame tyrime quetiapinas buvo pranašesnis už placebo (Khan ir kt., 2008). Poveikio pradžia stebėta jau pirmąją savaitę.

Lyginamosiuose studijose quetiapinas buvo pranašesnis už placebo ir toks pat veiksmingas kaip paroksetinas. Poveikio pradžia buvo greitesnė nei paroksetino (Bandelow ir kt., rengiamas). Abiejuose tyrimuose quetiapinas buvo veiksmingas 50 ir 150 mg per parą dozėmis, kurios yra daug mažesnės nei paprastai skiriama šizofrenija sergantiems pacientams gydyti. Šiuo metu quetiapino veiksmingumo rezultatai turi būti vertinami kaip preliminarūs, nes kai kurie tyrimai vis dar vyksta (A).

Buspironas. 5-HT_{1A} agonistas buspironas yra veiksmingas generalizuotam nerimo sutrikimui gydyti, tą parodė keletas kontroliuojamųjų tyrimų. Buspironas buvo pranašesnis už placebo kai kuriuose tyrimuose (Davidson ir kt., 1999; Enkelmann, 1991; Pollack ir kt., 1997) ir toks pat veiksmingas kaip benzodiazepinai (Feighner ir kt., 1982; Jacobson ir kt., 1985; Rickels ir kt., 1982; Ross ir Matas, 1987; Strand ir kt., 1990). Tačiau jis nebuvo toks veiksmingas kaip venlafaksinas (Davidson ir kt., 1999) arba hidroksizinas (Lader ir Scotto, 1998). Ilgalaikio gydymo patirties buvo įgyta per 24 savaičių tyrimą, lyginant buspironą su abecarnilu, tiriant vaistą, kuris neregistruojamas dėl jo šalutinio poveikio (Pollack ir kt., 1997) (D).

Antihistamininis vaistas hidroksizinas. Antihistamininio vaisto hidroksizino veiksmingumas buvo parodytas DAPK tyrimo metu (Ferreri ir kt., 1994). Lyginamajame tyrime hidroksizinas, bet ne buspironas, buvo pranašesnis už placebo (Lader ir Scotto, 1998). Kitame trijų rankų tyrimo metu hidroksizinas buvo lyginamas su placebo ir benzodiazepinu bromazepamu (Llorca ir kt., 2002). Hidroksizino veiksmingumas buvo patvirtintas ir nerasta jokių skirtumų tarp dviejų veikliųjų vaistų veiksmingumo. Tačiau šiam vaistui trūksta ilgalaikių tyrimų. Problema gali būti sedacija (B).

Kiti vaistai

- *Opipramolis*, vaistas, kuris dėl cheminės sandaros yra panašus į triciklius antidepresantus, buvo veiksmingas placebo ir lyginamojo kontroliuojamojo tyrimo metu (Moöller ir kt., 2001). Tačiau šis vaistas daugelyje šalių neregistruojamas (B).
 - *Agomelatinas* yra melatonino receptorių agonistas ir 5-HT_{2C} receptorių antagonistas. Įrodytas vaistų veiksmingumas, gydant didžiąją depresiją. Vieno GNS tyrimo metu agomelatinas buvo pranašesnis už placebo (Stein ir kt., 2007a). Dažniausias šalutinis poveikis yra galvos skausmas, pykinimas ir viduriavimas, tačiau šie nepageidaujami šalutiniai poveikiai tokie pat dažni, kaip ir placebo grupėje. Palyginus su kitais antidepresantais, pykinimo, lytinės disfunkcijos, svorio priaugio ir nutraukimo pasekmių nebuvo nustatyta. Gydymo agomelatinu duomenys turi būti vertinami kaip plerimarinūs, nes vaistas dar nėra patvirtintas vartoti (B).
 - *Valproatas* buvo veiksmingas DAPK tyrimo metu (Aliyev ir Aliyev, 2008) (B).
 - Nedideliame dvigubai aklame kontroliuojamajame tyrime įrodytas *bupropiono* anksionalitinis poveikis palyginus su escitalopramu (Bystritsky ir kt., 2008). Tačiau tyrimo duomenų pakanka, kad būtų galima nustatyti reikšmingus skirtumus tarp abiejų vaistų (C1).
 - *Tiagabinas*, selektyvus GASR reabsorbcijos inhibitorius, prieštraukulinis vaistas, buvo tiriamas DAPK studijose, bet nepavyko atskirti jo poveikio nuo placebo (Pollack ir kt., 2005, 2008) (E).
 - *Propranololio* pakankamo poveikio GNS gydyti neįrodyta (Meibach ir kt., 1987) (E).
 - *PRX-00023*, 5-HT_{1A} receptorių agonistas. Nepavyko įrodyti jo pranašumo prieš placebo (Rickels ir kt., 2008) (E).
- Atvirieji tyrimai yra pateikti 9 lentelėje.

Homeopatinės formuluotės ir augaliniai preparatai

- *Ginkgo bilobaos* ekstraktas buvo pranašesnis už placebo, tačiau tiriamųjų imtį sudarė ne tik GNS sergantys pacientai, bet buvo pacientų, sergančių su generalizuotu nerimo sutrikimu ir adaptacijos sutrikimu su neramia nuotaika (Woelk ir kt., 2007).
- *Homeopatinės formuluotės* DAPK tyrimas GNS sergantiems pacientams jokio skirtumo su placebo nenustatė (Bonne ir kt., 2003) (E).
- *Kava kava* ekstraktas buvo neveiksmingas gydant GNS (Connor ir Davidson, 2002; Connor ir kt., 2006b) ir buvo išimtas iš rinkos dėl toksinio poveikio kepenims, kuris buvo, galbūt, dėl nepasisekusios ekstrakto gamybos augalo (E).

Ilgalaikis gydymas. GNS yra lėtinis sutrikimas ir reikalingas ilgalaikis gydymas. Daugeliui pacientų GNS simptomai tai pagerėja, tai pablogėja. Po remisijos gydymą reikia tęsti mažiausiai kelis mėnesius, kad būtų išvengta atkryčio. Ekspertų konsensuso konferencijos dažniausiai rekomenduoja farmakoterapiją ne mažiau kaip 12 mėn. (Allgulander ir kt., 2003). Pastaraisiais metais buvo atlikta daug kontroliuojamųjų stebėsenos tyrimų, trukusių 6–12 mėn., ir tyrėjai siūlo, kad gydymą reikia tęsti 6–12 mėn., be to, žymiai daugiau atkryčių įvyko pacientams placebo grupėje. Gydymas escitalopramu, paroksetinu, venlafaksinu, duloksetinu ir pregabalinu buvo labiau veiksmingas užkertant kelią atkryčiams nei placebo (žr. ankstesnes nuorodas).

Benzodiazepinai turi būti vartojami ilgalaikio gydymo metu tik tada, kai kiti vaistai arba KET buvo nesėkmingi. Toks nesėkmingas gydymas turi būti aiškiai dokumentuojamas.

Vaikų ir paauglių GNS gydymas. Ankščiau minėtuose tyrimuose sertralinas buvo veiksmingas vaikų ir paauglių gydymui, bet gydymo rezultatai su venlafaksinu buvo prieštaringi.

Vaistams atsparūs GNS atvejai. Keletas tyrimų nagrinėjo netipinių antipsichozinių vaistų skyrimą pacientams, kuriems simptomai išliko, nepaisant anksiolitinio gydymo.

- Placebo kontroliuojamojo tyrimo metu vaistams atspariems GNS sergantiems pacientams papildomas *risperidono* skyrimas buvo susijęs su reikšmingu pagerėjimu (Brawman-Mintzer ir kt., 2005) (B).
- Pacientams, kuriems buvo išlikę simptomai, vartojant fluoksetiną, *olanzapino* pridėjimas buvo pranašesnis už papildomą placebo (Pollack ir kt., 2006) (B).
- Vienas nedidelės imties preliminarus tyrimas nepatvirtino pagerėjimo pridėjus *quetiapiną* prie gydymo paroksetinu CR asmenims, sergantiems GNS, kuriems simptomai išliko 10 savaičių po farmakoterapijos antidepresantais (Simon ir kt., 2008b) (E).

Nefarmakologinis gydymas. Kognityvinė elgesio terapija (KET) bei panašūs būdai buvo naudoti generalizuotam nerimo sutrikimui gydyti kaip psichologinis gydymas. KET remiasi pažinimo modeliais, pabrėždama susirūpinimo vaidmenį, metakogniciją ir vengiantį elgesį.

Daugybė tyrimų įrodė KET pranašumą palyginus su laukiančiųjų sąrašo grupe (Barlow ir kt., 1992; Butler ir kt., 1991; Dugas ir kt., 2003; Ladouceur ir kt., 2000; Lindsay ir kt., 1987; Mohlman ir kt., 2003). Be to, palyginus „psichologinį placebo“ su tablečių placebo arba su kontrolės grupe, paaiškėjo, kad KET turi ne tik nespecifinį psichoterapinį poveikį, bet ir specifines sudedamąsias dalis (Borkovec ir kt., 1987; Borkovec ir Costello, 1993; Linden ir kt., 2005; Power

9 lentelė. Atvirieji tyrimai ir atvejų aprašymai

Sutrikimas	Vaistai	Autoriai	Veiksmingumas
Generalizuotas nerimo sutrikimas	Paroksetinas palyginus su imipraminu, palyginus su chlorodemetilo diazepamu	Rocca ir kt., 1997	Visi vienodai veiksmingi (C1)
	Selektyvus GASR reabsorbcijos inhibitorius antikonvulsantas tiagabinas	Rosenthal, 2003	Toks pat veiksmingas kaip proksetinas. Neveiksmingas DAPK tyrime (E)
	Azapirono bupironas	Feighner, 1987	Taip (1 metai). Nepastovūs rezultatai RKT (D)

ir kt., 1990; Stanley ir kt., 2003). Vieno tyrimo metu, KET gydant GNS, KET buvo pranašesnė už laukiančiųjų sąrašą, bet nebuvo veiksmingesnė už psichologinį placebo (Wetherell ir kt., 2003).

Standartinė KET buvo tokia pat veiksminga, kaip ir kiti elgesio gydymo būdai, tokie, kaip taikomoji relaksacija (Arntz, 2003; Öst ir Breitholtz, 2000) arba nerimo valdymas (Durham ir kt., 1994; Lindsay ir kt., 1987). Kognityvinė terapija buvo pranašesnė už grynąją elgesio terapiją (Butler ir kt., 1991). Palyginus su psichoanalitiniu gydymu, KET buvo veiksmingesnė (Durham ir kt., 1994). Be to, KET gydymo poveikis gali išlikti po 12 mėn. (Borkovec ir Costello, 1993).

Psichologinio ir farmakologinio gydymo būdų ir jų derinių palyginimai. Duomenų apie vaistų ir psichoterapijos derinimo privalumus beveik nėra. Ypač trūksta palyginimų tarp standartinių vaistų GNS gydyti ir psichoterapijos. Vieno tyrimo metu nerasta jokių pranašumų, derinant buspironą su KET (Lader ir Scotto, 1998), tačiau šio tyrimo statistinė galia galėjo būti per maža. Atliekant kitą tyrimą, KET kartu su diazepamu buvo veiksmingesnė nei vienas diazepamas (Power ir kt., 1990).

Kai GNS pasireiškia kartu su depresija, o tai nėra išimtis, farmakoterapija su antidepresantais labiau rekomenduotina (Ballenger ir kt., 2001).

Rekomendacijų santrauka gydyti GNS. Rekomendacijų santrauka gydyti GNS pateikiama 10 lentelėje.

Socialinė fobija (socialinis nerimo sutrikimas, SNS)

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI). SSRI buvo veiksmingi daugelio SNS tyrimų metu.

- *Escitalopramas* buvo veiksmingas DAPK studijoje socialinio nerimo sutrikimams gydyti (Kasper ir kt., 2005). Ilgalaikio tyrimo metu per 24 savaites escitalopramas ir paroksetinas buvo vienodai veiksmingi ir buvo pranašesni už placebo (Lader ir kt., 2004). Atkryčio prevencijos

tyrime po 12 savaičių atvirojo gydymo pacientai buvo sugrupuoti į gydymo escitalopramo arba placebo grupes 24 savaitėm. Escitalopramas buvo veiksmingesnis užkertant kelią atkryčiui (Montgomery ir kt., 2005) (A).

- *Fluvoksaminas* ir fluvoksaminas CR (kontroliuojamas išskyrimas) buvo veiksmingi DAPK studijose (Asakura ir kt., 2007; Davidson ir kt., 2004a; Stein ir kt., 1999; van Vliet ir kt., 1994; Westenberg ir kt., 2004). Ilgalaikio tyrimo metu pacientai vėl buvo atsitiktinai suskirstyti į fluvoksamino CR arba placebo 12 savaičių trukmės gydymo grupes. Veiksmingumo rodiklis nebuvo statistiškai reikšmingai geresnis, tačiau fluvoksaminas skyrėsi nuo placebo antriniais rodikliais (Stein ir kt., 2003b) (A).
- *Paroksetinas* buvo veiksmingas keliuose DAPK studijose (Allgulander, 1999; Baldwin ir kt., 1999; Lepola ir kt., 2004; Liebowitz ir kt., 2002a; Pollack ir kt., 2001; Stein ir kt., 1998). Be to, du placebo kontroliuojamieji lyginamieji tyrimai parodė, kad paroksetinas buvo toks pat veiksmingas, kaip venlafaksinas (Allgulander ir kt., 2004b; Liebowitz ir kt., 2005a). Socialinės fobijos tyrime su 12–17 metų amžiaus vaikais ir paaugliais paroksetinas buvo pranašesnis už placebo (Wagner ir kt., 2004). Mažos imties DAPK tyrime pacientams su dviguba diagnoze – SNS ir alkoholio vartojimu – paroksetinas turėjo poveikį, gydant socialinį nerimą ir alkoholio vartojimą (Book ir kt., 2008; Randall ir kt., 2001). Atkryčio prevencijos tyrime pacientai buvo dar kartą suskirstyti į 24 savaičių paroksetino arba placebo gydymo grupes, pratęsiant 12 savaičių trukmės aklą gydymą paroksetinu. Atkrytis buvo žymiai mažesnis paroksetino grupėje (Stein ir kt., 2002b) (A).
- *Sertralinas* buvo veiksmingas DAPK tyrimuose (Blomhoff ir kt., 2001; Katzelnick ir kt., 1995; van Ameringen ir kt., 2001). Veiksmingumas pastebėtas ir

10 lentelė. Rekomendacijų santrauka GNS gydyti

Rekomendacijų klasė	Įrodymų kategorija	Gydymas
1	A	- Rekomenduojami pirmojo pasirinkimo vaistai gydyti GNS yra SSRI (escitalopramas, paroksetinas, ir sertralinas), SNRI (venlafaksinas ir duloksetinas) ir kalcio kanalų modulatorius pregabalinas - Rezultatai su netipiniu antipsichoziniu vaistu quetiapinu buvo teigiami, tačiau šie rezultatai yra preliminarūs
2	A	- TCA imipraminas yra veiksmingas GNS gydyti, tačiau yra didelis mirtingumo pavojus perdozavimo atveju, taip pat jis blogai toleruojamas. Jis yra antrojo pasirinkimo vaistas. - Vaistams atspariais atvejais benzodiazepinai (alprazolamas, diazepamas) gali būti vartojami, kai pacientas neturi priklausomybės anamnezės. Be to, jie gali būti derinami su antidepresantais pirmosiomis gydymo savaitėmis prieš pasireiškiant antidepresantų veiksmingumui - Antihistamininis hidroksizinas buvo veiksmingas placebo ir lyginamųjų kontroliuojamųjų tyrimų metu, tačiau šis vaistas turi sedacinių savybių
3	B	- Opipramoliui ir valproatui yra pateikta tik keletas teigiamų įrodymų - Vaistams atspariais atvejais GNS sergantiems pacientams gali būti taikoma SSRI augmentacija netipišku antipsichoziniu vaistu (risperidono arba olanzapino)
4	D	- Buspirono veiksmingumas yra prieštaringas
Nefarmakologinis gydymas		- KET yra veiksmingesnė nei laukimo sąrašas arba psichologinis placebo

perspektyviuosiuose tyrimuose. Viename 24 savaičių DAPK tyrime (Blomhoff ir kt., 2001) ir 24 savaičių atkryčio prevencijos tyrimo metu (Walker ir kt., 2000), 20 savaičių DAPK tyrimo metu (van Ameringen ir kt., 2001) sertalino veiksmingumas buvo įrodytas (A).

- *Citalopramas* buvo labai veiksmingas viename DAPK tyrime (Furmark ir kt., 2005) (B).
- Dviejų DAPK tyrimų su fluoksetinu metu, neįrodytas pranašumas lyginant su placebo (Clark ir kt., 2003; Kobak ir kt., 2002). Tačiau kito tyrimo metu *fluoksetinas* buvo veiksmingesnis už placebo (Davidson ir kt., 2004c). Vaikų ir paauglių nerimo sutrikimų, įskaitant socialinę fobiją, tyrimo metu fluoksetinas buvo veiksmingesnis už placebo (Birmaher ir kt., 2003) (D).

Selektyvūs serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI). Nedidelės imties DAPK tyrime buvo pastebėtas greito atpalaidavimo (IR) venlafaksino formulotės veiksmingumas (Katzelnick ir kt., 1995). Be to, lėto atpalaidavimo (XR) formulotės poveikis buvo įrodytas DAPK tyrime su suaugusiais pacientais (Liebowitz ir kt., 2005b; Rickels ir kt., 2004) ir vaikais bei paaugliais (March ir kt., 2007). Palyginus su paroksetinu, venlafaksinas XR buvo toks pat veiksmingas, kaip paroksetinas, ir abu aktyvūs vaistai buvo veiksmingesni už placebo (Allgulander ir kt., 2004b; Liebowitz ir kt., 2005a). 6 mėnesių atkryčio prevencijos tyrime venlafaksinas buvo pranašesnis už placebo (Stein ir kt., 2005) (A).

Negrižtamojo poveikio monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI). Negrižtamojo poveikio MAOI fenelzinas buvo pranašesnis už placebo, atenololį ir moklobemidą (Heimberg ir kt., 1998; Liebowitz ir kt., 1988; Versiani ir kt., 1992). Ilgalaikis poveikis buvo įrodytas, palyginus fenelziną su moklobemidu, tačiau fenelzinas buvo blogiau toleruojamas nei moklobemidas (Versiani ir kt., 1992). Apskritai, MAOI yra galimas gydymo būdas tiems pacientams, kurie nereaguoja į kitokį SNS gydymą (A).

Grižtamojo poveikio monoamino oksidazės A (RIMA) inhibitorius moklobemidas. Rezultatai su moklobemidu yra prieštaringi. Šis junginys buvo pranašesnis už placebo dviejų tyrimų metu (IMCTGMSP 1997; Stein ir kt., 2002a), taip pat veiksmingesnis už placebo ir toks pat veiksmingas, kaip fenelzinas pagal daugumą parametrų trečiajame tyrime (Versiani ir kt., 1992). Ketvirtajame tyrime jo klinikinis poveikis buvo nežymus (Schneier ir kt., 1998), penktajame tyrime (Noyes ir kt., 1997) jokio pranašumo palyginus su placebo nestebėta. Du ilgalaikiai tyrimai buvo atlikti su moklobemidu. Per 24 savaičių tyrimą tiek fenelzinas, tiek moklobemidas buvo pranašesni už placebo (Versiani ir kt., 1992). Pratęsus 12 savaičių trukmės dvigubai aklą tyrimą, pacientai galėjo tęsti gydymą dar 6 mėnesius. Ir ūminio, ir ilgalaikio gydymo fazės metu moklobemidas buvo pranašesnis už placebo (Stein ir kt., 2002a).

Metaanalizėje atsako dažnis ir poveikis su RIMA buvo mažesni nei su SSRI (van der Linden ir kt., 2000) (D).

Benzodiazepinai. Benzodiazepinas klonazepamas buvo pranašesnis už placebo arba laukiančiųjų sąrašą dviejų tyrimų metu (Davidson ir kt., 1993b; Munjack ir kt., 1990) (B). Nenustatyta paroksetino ir klonazepamo derinio greitesnio

poveikio, palyginus tik su paroksetinu (ir placebo grupe), o tuo pačiu metu įrodytas šio derinio pranašumas, lyginant paroksetiną plus placebo (Seedat ir Stein, 2004). Tyrimo statistinė galia, galbūt, buvo nepakankama siekiant nustatyti reikšmingus skirtumus.

Beta blokatoriai. Nepaisant plačiai vartojamų beta blokerių socialiniui nerimui gydyti, vienintelis tęstinis tyrimas nerodo beta receptorių blokatoriams atenololio pranašumo lyginant su placebo (Liebowitz ir kt., 1988; Turner ir kt., 1994). Duomenys apie muzikantų viešo pasirodymo nerimo gydymą (James ir Savage, 1984; James ir kt., 1983) neturėtų būti perkeliama socialinio nerimo sutrikimo gydymui (E).

Kiti medikamentai

- NaSSA (noradrenerginis ir specifinis serotonerginis antidepresantas) *mirtazapinas* buvo veiksmingas DAPK tyrime pacientams, sergantiems SNS (Muehlbacher ir kt., 2005) (C1).
- Įrodyta, kad *gabapentinas* (B) ir *pregabalinas* (D) yra veiksmingi SNS gydyti DAPK studijose (Pande ir kt., 1999, 2004). Iš neskelbtų tyrimų *pregabalinas* nebuvo veiksmingas gydant SNS.
- Netipinis antipsichozinis vaistas *olanzapinas* buvo pranašesnis už placebo mažos imties bandomajame tyrime su septyniais pacientais (Barnett ir kt., 2002) (C1).
- Neurokinin-1 antagonistas GR205171 buvo veiksmingas DAPK tyrime (Furmark ir kt., 2005) (C1).
- Mažos statistinės galios 15 pacientų tyrime *quetiapino* veiksmingumas nesiskyrė nuo placebo (Vaishnavi ir kt., 2007) (E).
- DAPK tyrimo metu neįrodytas *bupirone* veiksmingumas socialiniam nerimo sutrikimui gydyti (van Vliet ir kt., 1997) (E).

Atvirieji tyrimai su kitais junginiais pateikiami 11 lentelėje.

Ilgalaikis gydymas. SNS paprastai yra lėtinis sutrikimas, todėl reikalingas ilgalaikis gydymas. Ekspertų konsensuso konferencijos dažniausiai rekomenduoja ne mažiau kaip 12 mėnesių trukmės farmakoterapiją. Pastaraisiais metais keletas kontroliuojamųjų stebėsenos tyrimų su 6–12 mėnesių gydymo trukme taip pat rekomenduoja tokios trukmės gydymą, nes žymiai daugiau atkryčių įvyko pacientams, gydytiems placebo. Escitalopramas, paroksetinas, sertralinas, venlafaksinas, fenelzinas ir moklobemidas buvo veiksmingesni už placebo, užkertant kelią atkryčiui (žr. ankstesnes nuorodas).

Vaikų ir paauglių gydymas. SSRI *fluoksetino*, *paroksetino* ir SNRI *venlafaksino* veiksmingumas yra pateikti ankščiau minėtuose tyrimuose. Rezultatai su KET buvo nevienareikšmiai (žr. toliau).

Socialinės fobijos atsparių atvejų gydymas. *Pindololio* pridėjimas prie paroksetino nebuvo sėkmingas DAPK tyrime, gydant SNS sergančius pacientus, kurie nereagavo į standartinį gydymą (Stein ir kt., 2001) (E).

Atvirųjų tyrimų duomenys gydyti atsparius vaistams pacientus yra pateikiami 11 lentelėje.

Nefarmakologinis gydymas. Įrodyta, kad tarp psichologinių terapijų ekspozicijos terapija ir kognityvinė terapija yra veiksmingos. Kai kurie tyrimai nustatė, kad KET variacijos yra

11 lentelė. Socialinis nerimo sutrikimas (SNS). Atvirieji tyrimai ir atvejų aprašymai

Sutrikimas	Vaistai	Autoriai	Veiksmingumas
Socialinė fobija	SSRI citalopramas SSRI fluvoksaminas SSRI fluoksetinas TCA imipraminas MAOI tranilciprominas Antikonvulsantas tiagabinas Antikonvulsantas topiraminas Antikonvulsantas levitiracetamas	Bouwer ir Stein, 1998 DeVane ir kt., 1999 Gorman ir kt., 1987; Van Ameringen ir kt., 1993 Simpson ir kt., 1998 Versiani ir kt., 1988 Dunlop ir kt., 2007 Van Ameringen ir kt., 2004 Simon ir kt., 2004	Taip. Veiksmingas DAPK tyrime (B) Taip. Veiksmingas DAPK tyrime (A) Taip. Nenuoseklūs rezultatai DAPK tyrimuose (D) Ne (E) Taip. Veiksmingas DAPK tyrimuose (A) Taip (C1) Taip (C1) Taip (C1)
Socialinė fobija, vaistams atsparūs atvejai	SNRI venlafaksinas Buspironas plus SSRI SSRI escitalopramas	Altamura ir kt., 1999 Van Ameringen ir kt., 1996 Pallanti ir Quercioli, 2006	Taip (C1) Taip (C1) Taip (C1)
Vaikų ir paauglių socialinė fobija	SSRI escitalopramas	Isolan ir kt., 2007	Taip. Veiksmingas DAPK tyrimuose (A)

veiksmingesnės nei laukiančiųjų sąrašo grupė: KET ir ekspozicijos terapija plius taikomoji relaksacija (Clark ir kt., 2006), savaiminės ekspozicijos su (ar be) kognityvine terapija (Salaberria ir Echeburua, 1998), KET grupė (Mortberg ir kt., 2006), KET ir ekspozicijos terapijos grupė (Hofmann 2004), internetu teikiama kognityvinė-elgesio terapija (Carlbring ir kt., 2006).

Tik keletas tyrimų nustatė KET pranašumą socialinei fobijai gydyti, lyginant su „psichologiniu placebo“ (Cottraux ir kt., 2000; Heimberg ir kt., 1990) arba tabletės placebo (Davidson ir kt., 2004c). Du tyrimai nerado skirtumų tarp aktyvaus gydymo ir placebo kontrolės grupės (Smits ir kt., 2006; Turner ir kt., 1994). Vienas tyrimas nerado ekspozicijos terapijos pranašumo už „bendrąją medicinos priežiūrą“ (Blomhoff ir kt., 2001), tačiau šiame tyrime ekspozicija nebuvo atlikta profesionalaus psichoterapeuto.

Vaikams ir paaugliams, sergantiems SNS, KET buvo veiksmingesnė nei laukiančiųjų sąrašo kontrolinė grupė dvejuose tyrimuose (Baer ir Garland, 2005; Spence ir kt., 2000), o kitas tyrimas nenustatė ilgalaikio poveikio (Hayward ir kt., 2000).

Psichologinių ir farmakologinių gydymų ir jų derinių palyginimas. Vieno tyrimo metu, lyginant fenelziną ir KET, fenelzinas buvo pranašesnis už KET ūminiu ir palaikomojo gydymo laikotarpiu, tačiau fenelzino grupėje nustatytas didesnis atkryčio skaičius stebėsenos laikotarpiu (Heimberg ir kt., 1998; Liebowitz ir kt., 1999). Tos pačios darbo grupės antrajame tyrime, kurio duomenys dar nepaskelbti, buvo lyginami fenelzinas, KET ir abiejų derinys. Preliminarūs duomenys rodo vidutinio stiprumo derinio pranašumą (Zaider ir Heimberg, 2004).

Kito placebo kontroliuojamojo tyrimo metu buvo lyginami sertralinas, ekspozicijos terapija ir jų deriniai. Sertralino gydytų pacientų būklė pagerėjo daugiau nei ne sertralino vartojusių pacientų. Nėra statistiškai reikšmingų duomenų, lyginant ekspozicijos ir ne ekspozicijos terapiją. Nors įrodytas derinio didesnis poveikis nei abiejų gydymo būdų, šis skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas (Blomhoff ir kt., 2001).

Toliau stebint šio tyrimo pacientus, jie buvo dar kartą ištirti po 28 savaičių gydymo nutraukimo. Ekspozicijos pacientams nustatytas tik toks pagerėjimas, kokį sertralino grupės pacientai

patyrė per ūminį tyrimą. Pagerėjimas nustatytas placebo grupėje, todėl poveikis greičiausiai buvo dėl spontaniškos remisijos (Bandelow 2004; Bandelow ir Haug, 2004; Haug ir kt., 2003).

Vieno tyrimo metu pacientai naudojo KET, fluoksetiną plius ekspoziciją arba placebo plius ekspoziciją. KET buvo pranašesnė už kitas dvi grupes, bet neįrodyta jokio fluoksetino poveikio (Clark ir kt., 2003). Vienas tyrimas palygino fluoksetiną, KET, placebo ir jų derinius. Visos procedūros buvo pranašesnės už placebo, tačiau nesiskyrė tarp savęs (Davidson ir kt., 2004c).

Palyginus mokobemidą, KET, tabletės placebo ir jų derinius, rezultatai rodo mokobemido privalumus per pirmuosius 3 mėnesius, o derinio pranašumą – po 6 mėnesių (Prasko ir kt., 2006a). Nebuvo jokios KET kontrolinės grupės. Skiriant KET kartu su farmakoterapija, poveikis pasireiškė greičiausiai.

Atvirojo tyrimo metu individualios KET buvo pranašesnės nei grupinė KET ir įprastas gydymas su SSRI (Mortberg ir kt., 2007).

Psichologinių ir vaistų gydymo metaanalizė atskleidžia tik preliminarūs kompleksinio gydymo privalumus gydant socialinio nerimo sutrikimą (Bandelow ir kt., 2007a).

Remiantis metaanalizės duomenimis, gydant vaikus SNS, socialinio nerimo simptomai ir bendra būklė pagerėjo tiek gydant KET, tiek SSRI, nors SSRI poveikis buvo didesnis (Segool ir Karlsonas, 2007).

Dėl metodologinio pobūdžio apribojimų lyginamųjų tyrimų klausimas vis dar lieka atviras, t.y., ar yra sąveika tarp KET/ekspozicijos terapijos ir vaistų.

Daugybė tyrimų rodo, kad d-cycloserinas, dalinis N-metil-D-aspar Tate (NMDA) receptorių agonistas gali turėti įtakos baimės išnykimui ir ekspozicijos terapijai, didindamas NMDA receptorių funkciją simptomams išnykstant arba mažindamas NMDA receptorių funkciją per baimės atminties konsolidavimą (Norberg ir kt., 2008). Socialinio nerimo sutrikimo metu, remiantis dviejų tyrimų įrodymais, gydymas su d-cycloserinu augmentuoja ekspozicijos terapiją (Guastella ir kt., 2008; Hofmann ir kt., 2006).

Rekomendacijų santrauka socialiniam nerimo sutrikimui gydyti. Rekomendacijos gydyti SNS pateikiamos 12 lentelėje.

Gydymo rekomendacijos

12 lentelė. Rekomendacijų santrauka gydyti SNS

Rekomendacijų klasė	Įrodymų kategorija	Gydymas
1	A	- SNS gydymo pirmojo pasirinkimo vaistai yra SSRI (escitalopramas, fluvoksaminas, paroksetinas ir sertralinas) ir SNRI venlafaksinas
2	A	- MAOI fenelzinas yra veiksmingas SNS gydyti, tačiau yra ne taip gerai toleruojamas, kaip kiti antidepresantai
3	B	- Vaistams atspariais atvejais benzodiazepinai (klonazepamas) gali būti vartojami, kai pacientas neturi priklausomybės anamnezės. Be to, šie vaistai gali būti derinami su antidepresantais pirmąją gydymo savaitę iki pasireiškia antidepresantų poveikis - Citalopramo ir gabapentino poveikio duomenys tik preliminarūs
4	C1	- Olanzapinui, tranilciprominui, tiagabinui, topiramatumui ir levetiracetamui yra pirminiai įrodymai, tačiau trūksta atitinkamų RKT - Atvirojo tyrimo metu, vaistams atspariais atvejais, prie SSRI pridėjus buspironą, gydymas buvo veiksmingas
5	D	- Veiksmingumo su moklobemidu rezultatai yra prieštaringi
Nefarmakologinis gydymas		- KET/ekspozicijos terapija yra veiksmingesnė, nei laukiančiųjų sąrašo kontrolinė grupė ir veiksmingesnė, nei psichologinis/tabletės placebo kai kuriuose, bet ne visuose tyrimuose - Ekspozicijos terapijos veiksmingumas socialinio nerimo sutrikimui gydyti gali būti pagerintas skyrus D-cicloserino

Specifinė fobija

Paprastai pacientai, turintys specifinių fobijų, nėra konsultuojami psichiatro ar kitų medicinos darbuotojų, ypač jei jie gali susidoroti su savo fobijomis, vengiant specifinių situacijų ar objektų, kurie sukelia baimę. Tik tada, kai yra didelių gyvenimo apribojimų, jie siekia profesionalios konsultacijos. Ekspozicijos terapija yra veiksmingas konkrečių fobijų gydymo būdas (Marks, 1987). Psichofarmakologiniai vaistai nėra pripažįstami kaip standartinis gydymo būdas konkrečių fobijų atveju. Tačiau tais atvejais, kai konkrečios fobijos sukelia didelius veiklos apribojimus, blogina gyvenimo kokybę, gydymas vaistais turėtų būti taikomas.

- Nedidelės imties preliminariniame tyrime *paroksetinas* buvo pranašesnis už placebo (Benjamin ir kt., 2000) (B).
- Labai mažos imties studijoje, tik su 12 pacientų, įrodytas *escitalopramo* pranašumas prieš placebo, tačiau tai nebuvo statistiškai reikšminga, tikriausiai dėl to, kad trūko statistinės galios (Alamy ir kt., 2008) (F)

Rekomendacijų santrauka specifinei fobijai.

Rekomendacijos gydyti SNS pateikiamos 13 lentelėje.

Obsesinis kompulsinis sutrikimas (OKS).

Šioje apžvalgoje daugiausia dėmesio skiriama „grynojo“ OKS gydymui ir neapima OKS spektro sutrikimų, tokių kaip tikai, Gilles-de-la-Tourette sindromo, trichotilomanijos, vaikų autoimuninių neuropsichinių sutrikimų, infekcijų, susijusių su

streptokoku (PANDAS) ir kitų.

Obsesinio kompulsinio sutrikimo gydymas paprastai yra susijęs su mažesniu atsaku nei nerimo sutrikimų. Kartais pasiekama tik dalinės remisijos.

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI). Daugybė tyrimų buvo atlikta siekiant įvertinti SSRI veiksmingumą gydant OKS.

- Trijų rankų tyrime escitalopramas buvo pranašesnis už placebo, kai paroksetinas buvo lyginamasis vaistas (Stein ir kt., 2007b). Atkryčio prevencijos tyrime pacientai, sergantys OKS, buvo atvirai gydomi escitalopramu 16 savaičių. Tada pacientai buvo suskirstyti į placebo arba escitalopramo grupes. Dalis pacientų, kurie patyrė atkrytį, buvo statistiškai patikimai didesnė placebo grupėje (Fineberg ir kt., 2007) (A).
- Buvo nustatyta, kad fluvoksaminas yra geresnio veiksmingumo nei placebo DAPK studijose (Goodman ir kt., 1989b, 1996; Hohagen ir kt., 1998; Nakatani ir kt., 2005) ir klomipraminas kontroliuojamųjų tyrimų metu (Milanfranchi ir kt., 1997; Mundo ir kt., 2000). Lėtojo atpalaidavimo forma taip pat buvo pranašesnė už placebo (Hollander ir kt., 2003c). Nedidelės imties tyrime, kuris buvo nepakankamos galios, fluvoksaminas buvo žymiai veiksmingesnis už placebo tik dviem iš trijų parametrų, mažinant obsesinio-kompulsinio sutrikimo simptomus (Jenike ir kt., 1990). Gydant vaikus ir paauglius, fluvoksamino veiksmingumas įrodytas DAPK studijose (Riddle ir kt., 1996, 2001) (A).

13 lentelė. Rekomendacijų santrauka gydyti specifines fobijas

Rekomendacijų klasė	Įrodymų kategorija	Gydymas
1	B	- SSRI paroksetinas buvo veiksmingas gydant specifines fobijas
Nefarmakologinis gydymas		- Ekspozicijos terapija yra veiksminga

- Fluoksetinas buvo pranašesnis už placebo dvigubai aklių tyrimų metu (Montgomery ir kt., 1993; Tollefson ir kt., 1994; Zitterl ir kt., 1999). Lyginant su klomipraminu, abiejų vaistų veiksmingumas buvo panašus su nedidele klomipramino persvara (Lopez-Iborir kt., 1996). Viename vienerių metų DAPK tyrime tik pacientai, kuriems buvo skirta didžiausia fluoksetino (60 mg) dozė, patyrė žymiai mažesnę atkrytį, tačiau tyrimas neturėjo pakankamos statistinės galios (Romano ir kt., 2001). Lyginant fluoksetiną ir fenelziną su placebo, fluoksetinas buvo veiksmingesnis, bet ne MAOI (Jenike ir kt., 1997). Fluoksetino veiksmingumas yra pateiktas vaikų ir paauglių, sergančių OKS, DAPK studijose (Geller ir kt., 2001; Liebowitz ir kt., 2002b; Riddle ir kt., 1992) (A).
- Paroksetinas buvo žymiai veiksmingesnis už placebo ir palyginti veiksmingas, kaip ir klomipraminas (Zohar ir Judge, 1996). Paroksetinas taip pat buvo veiksmingas DAPK lyginamajame tyrime su escitalopramu (Stein ir kt., 2007b). Paroksetino veiksmingumas taip pat įrodytas atkryčio prevencijos tyrime. Pacientai, kuriems buvo skirtas atviras paroksetino gydymas 6 mėnesius, o po to 12 savaičių, DAPK tyrime vėliau suskirstyti į paroksetino arba placebo grupes. Paroksetino gydymo grupėje atkryčių buvo reikšmingai rečiau (Hollander ir kt., 2003a). Mažos imties DAPK tyrimas (Kamijima ir kt., 2004) parodė, kad paroksetinas taip pat yra veiksmingas įvairiose kultūrose. Paroksetino veiksmingumas, gydant OKS, taip pat įrodytas DAPK studijoje su vaikais ir paaugliais (Geller ir kt., 2004). Atkryčio prevencijos tyrime vaikai ir paaugliai, sergantys OKS, buvo gydyti atvirai 16 savaičių ir tada atsitiktinai suskirstyti arba į paroksetino, arba į placebo grupes 16 savaičių. Tyrimo metu nepastebėta placebo ir paroksetino atkryčio skirtumų, galbūt, dėl to, kad stebėsenos laikotarpis buvo per trumpas (Geller ir kt., 2003) (A).
- Sertralinas buvo veiksmingas DAPK tyrime (Chouinard ir kt., 1990; Greist ir kt., 1995a; Kronig ir kt., 1999) ir klomipramino kontroliuojamojoje (Bisserbe ir kt., 1997) studijoje. Ilgalaikiai tyrimai parodė, kad jis yra veiksmingas po vienerių metų vartojimo DAPK tyrime (Greist ir kt., 1995b) ir po vienerių metų atvirosios testinio gydymo (Rasmussen ir kt., 1997). Atkryčio prevencijos tyrimo metu pacientai, kurie atitiko atsako kriterijus po 16 ir 52 savaičių, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į 28 savaičių dvigubai aklių tyrimą su sertraliniu ir placebo. Sertralinas buvo žymiai veiksmingesnis, palyginus su placebo dviejuose iš trijų pirminių parametrų (Koranas ir kt., 2002). Sertralino veiksmingumas buvo įrodytas tyrime su vaikais ir paaugliais, sergančiais OKS (March ir kt., 1998 Vaikų OKS gydymo tyrimo grupė 2004) (A).
- Citalopramas buvo veiksmingas DAPK tyrime (Montgomery ir kt., 2001) (B).

Rekomenduojamos dozės apžvelgiamos 6 lentelėje. Kaip taisyklė, didesnė antidepresantų dozė vartojama OKS gydyti, palyginus su kitais nerimo sutrikimais arba sunkia depresija. Fiksuotos dozės lyginamieji tyrimai pateikia prieštarigus duomenis apie reagavimą į SSRI dozę, dažniausiai didesnės dozės yra susijusios su didesniu veiksmingumu (Hollander ir kt., 2003a; Montgomery ir kt., 1993; Romano ir kt., 2001; Stein ir kt., 2007b), tačiau ne visais atvejais (Greist ir kt., 1995b;

Tollefson ir kt., 1994). Be to, Montgomery ir bendraautorių tyrime didesnės dozės buvo veiksmingesnės antriniam, bet ne pirminiam veiksmingumo parametrams (Montgomery ir kt., 2001). Tačiau šių klinikinių tyrimų metu buvo vartojamos tik įprastinio stiprumo dozės. Tiems, kuriems nebuvo atsako į gydymą, simptomų pagerėjimas stebėtas vartojant didesnę dozę (žr. toliau).

Tricikliai antidepresantai (TCA). Veiksmingumas buvo įrodytas TCA klomipramino DAPK studijose (klomipramino bendroji tyrimų grupė, 1991; DeVaugh Geiss ir kt., 1989; Thoren ir kt., 1980), taip pat lyginimuosiuose tyrimuose (Milanfranchi ir kt., 1997) (žr. Piccinelli ir kt., 1995), peržiūra). Vienerių metų DAPK tyrime įrodytas toks pats klomipramino veiksmingumas, kaip ir trumpos trukmės tyrimo (Katz ir kt., 1990). Klomipramino veiksmingumas taip pat buvo įrodytas DAPK vaikų ir paauglių, sergančių OKS, tyrimų metu (DeVaugh-Geiss ir kt., 1992; Flament ir kt., 1985) (A).

Įrodymai, pagrįsti aštuoniais lyginamaisiais tyrimais, parodė, kad nėra jokio veiksmingumo skirtumo tarp klomipramino ir SSRI (Zohar ir Kindler, 1992) ir prieštarauja kitiems tyrimams, kurie teigia, kad klomipraminas yra labiau veiksmingas antiobsesiniam gydymui palyginti su SSRI (Abramowitz, 1997; Bisserbe ir kt., 1997; Greist ir kt., 1995c; Piccinelli ir kt., 1995; Pigott ir Seay, 1999; Todorov ir kt., 2000). Keli tiesioginio palyginimo tyrimai parodė, kad SSRI yra geriau toleruojami nei klomipraminas, o jie turi tokį patį poveikį (Bisserbe ir kt., 1997; Milanfranchi ir kt., 1997; Mundo ir kt., 2000; Zohar ir Judge, 1996; Zohar, 2008).

5-HT reabsorbcijos profilis, atrodo, yra labai svarbus OKS veiksmingumui, TCA slopina 5-HT reabsorbciją, pvz., klomipraminas yra veiksmingesnis nei dezipraminas, vaistas blokuojantis daugiausia norepinefrino reabsorbciją (Zohar ir Insel 1987).

Kiti medikamentai

- MAOI *fenelzinas* buvo toks pat veiksmingas kaip klomipraminas viename mažos imties tyrime (Vallejo ir kt., 1992), tačiau mažiau veiksmingas nei fluoksetinas ir ne ką veiksmingesnis nei placebo kitame tyrime (Jenike ir kt., 1997) (D).
- *Mirtazapinas* buvo pranašesnis už placebo dvigubai aklo nutraukimo laikotarpiu po atvirosios tyrimo (Koran ir kt., 2005 b) (B). Pridėjus mirtazapiną prie citalopramo veiksmingumas nepadidėjo, palyginus su placebo pridėjimu, bet buvo susijęs su greitesne poveikio pradžia, remiantis vieno aklo tyrimo duomenimis (Pallanti ir kt., 2004).
- DAPK tyrime *venlafaksinas* nebuvo veiksmingas, tačiau imties dydis, dozė ir tyrimų trukmė buvo nepakankami (Yaryura-Tobias ir Neziroglu, 1996). Nors daugumai pacientų būklė labiau pagerėjo vartojant venlafaksiną nei placebo, nemažai pacientų, kuriems buvo skirta aktyvaus vaisto, nenustatytas simptomų pablogėjimas. Be placebo dvigubai aklame kryžiniame tyrime venlafaksinas buvo toks pat veiksmingas kaip paroksetinas (Denys ir kt., 2003) (D).
- Antrojo mesendžerio prekursoris *inozitolis* buvo pranašesnis už placebo kryžinio tyrimo metu su 13 pacientų, tačiau šie rezultatai turi būti vertinami kaip preliminarūs dėl mažos imties (Fux ir kt., 1996). DAPK kryžiniame tyrime tik su 10 pacientų jokio reikšmingo skirtumo tarp dviejų gydymo fazių nerasta (Fux ir kt., 1999) (D).

- DAPK tyrimui nepavyko patvirtinti *jonazolės* veiksmingumo OKS sergantiems pacientams (Kobak ir kt., 2005) (E).

Serotonino reabsorbcijos inhibicija, atrodo, yra reikalinga, kad vaistas būtų veiksmingas gydant OKS. Junginiai, kurie sukelia norepinefrino reabsorbcijos slopinimą, pvz., desipraminas (Hoehn-Šarić ir kt., 2000; Leonardas ir kt., 1989) arba noritriptilinas (Thoren ir kt., 1980) buvo mažiau veiksmingi nei vaistai, kurie sukelia serotonino reabsorbcijos slopinimą.

Ilgalaikis gydymas. OKS gydymas ilgalaikis. Ilgalaikių ir atkryčio prevencijos tyrimuose escitalopramas, fluoksetinas, paroksetinas, sertralinas ir klomipraminas buvo pranašesni už placebo (žr. ankstesnes nuorodas).

Per ūminį gydymo etapą atsakas į gydymą SSRI yra tik dalinis. Nuo 30 iki 60 proc. atvejų ūminės fazės DAPK tyrimai įrodė kliniškai reikšmingą pagerėjimą. Tačiau, remiantis DAPK tyrimais, atsakas padidėjo iki 70 proc. per 24 savaites (Stein ir kt., 2007b). Per atvirojo gydymo fazę DAPK atkryčio prevencijos tyrimas, parodė, kad 78 proc. atvejų pasiekė klinikinio atsako lygį po 16 savaičių (Fineberg ir kt., 2007). Atsaką galima pasiekti net po dvejų metų (Rasmussen ir kt., 1997).

Septynių metų stebėsenos laikotarpiu po gydymo KET kartu su fluvoksaminiu arba placebo randomizuoto tyrimo metu 29 iš 30 pacientų prireikė papildomo psichoterapinio ar medikamentinio gydymo. Tai galėtų reikšti, kad OKS sergantiems pacientams paprastai reikia nuolatinio gydymo, norint išlaikyti rezultatus ilgą laiką (Rufer ir kt., 2005).

Kartu šie rezultatai rodo, kad OKS gydomas ilgai su veiksminga doze, kad SSRI tęstinis gydymas apsaugo pacientus nuo atkryčių. Yra galimybė, kad kai kurie pacientai gali reaguoti į mažesnes dozes, tačiau reikia įvertinti tai, kad skyrus gydymą po atkryčio jis gali būti mažiau veiksmingas.

Vaikų ir paauglių OKS gydymas. Šis gydymas yra panašus į suaugusiųjų gydymą. SSRI, fluvoksamino, fluoksetino, paroksetino, setralino ir TCA klomipramino veiksmingumas yra patvirtintas tyrimais su vaikais ir paaugliais, sergančiais OKS (žr. ankstesnes nuorodas). Dėl SSRI dozių buvo pasiūlyta, kad palaikomas gydymas turėtų būti skiriamas vidutinėmis ir didelėmis dozėmis (Romano ir kt., 2001).

Kito vaisto pridėjimo strategija buvo išbandyta gydant vaistams atsparius atvejus (14 lentelė).

Nefarmakologinis vaikų OKS gydymas yra grindžiamas psichologinėmis intervencijomis, tokiomis, kaip šeimos ugdymo ir kognityvine-elgesio terapija. Elgesio terapijos metodai, ekspozicija ir atkryčio prevencija labiausiai veiksmingos (Rapoport ir Inoff-Germain, 2000).

Palyginus vien KET, vien sertralina ir KET derinį su sertraliniu arba tabletės placebo, visos aktyvios grupės buvo pranašesnės už placebo. Kombinuotas gydymas taip pat buvo pranašesnis už gydymą vien KET ir vien sertaliniu, kurie nesiskiria vienas nuo kito (Vaikų OKS gydymo tyrimo grupė, 2004).

Vaistams atsparūs obsesinio-kompulsinio sutrikimo atvejai. Apie 40 proc. OKS sergančių pacientų gydomi su SSRI, bet atsako į gydymą nebūna ir toliau išlieka simptomai.

Dviejų tyrimu metu skirtos dozės, viršijančios normas pacientams, kuriuos gydant nepasireiškė atsako į įprastinį gydymą. Dvigubai aklų tyrimo metu lyginta sertralino 200 mg per parą dozė su didesne doze (250–400 mg per parą). Žymesnis

simptomų pagerėjimas buvo stebėtas grupėje tiriamųjų, kurie vartojo didesnes sertalino dozes (Ninan ir kt., 2006). Atvirajame tyrime pacientams, kurie nereagavo į 20 mg per parą escitalopramo gydymą, pagerėjimas nustatytas padidinus dozę (ne daugiau kaip 50 mg/dieną) (Rabinowitz ir kt., 2008).

Daugelis alternatyvių gydymo būdų (kai kurie iš jų buvo eksperimentiniai) buvo išbandyti šiais kritiškais atvejais.

- Dvigubai aklų tyrimų metu, *intraveninis klomipramino* vartojimas buvo veiksmingesnis nei geriamasis klomipraminas (Fallon ir kt., 1998; Koranas ir kt., 1997) (B).
- Antidepresantų augmentacijos gydymo būdas gali būti taikomas pacientams, kurie turi tik dalinį atsaką arba netoleruoja didesnės dozės antidepresantų. Daugelis tyrimų vertino vaistų nuo psichozės pridėjimą prie SSRI atsparaus OKS gydymo. DAPK tyrimuose, pridėjus *haloperidolį* prie SSRI (McDougle ir kt., 1994), atrodo, užtikrina geresnį atsaką, ypač pacientams, sergantiems lėtinėmis gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip, tikas (B). DAPK studijose netipinių antipsichozinių vaistų *quetiapino*, *olanzapino* ir *risperidono* pridėjimas prie SSRI buvo veiksmingesnis nei SSRI monoterapija (Bystritsky ir kt., 2004; Denys ir kt., 2004a; Erzegovesi ir kt., 2005; Hollander ir kt., 2003b; McDougle ir kt., 2000; Shapira ir kt., 2004) (B). Nedidelės imties tyrime, pridėjus *quetiapiną* prie SSRI, šis derinys buvo veiksmingesnis už placebo pridėjimą, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (Fineberg ir kt., 2005). Vienu tyrimu nepavyko įrodyti *quetiapino* pridėjimo naudingumo (Carey ir kt., 2005) (E). Dvigubai aklų kryžminio tyrimo metu tiek *haloperidolis*, tiek *risperidonas* buvo taip pat veiksmingi pridėjus prie SSRI (Li ir kt., 2005). Pridėjus *risperidono* arba *olanzapino* prie SSRI, nerasta skirtumo tarp abiejų vaistų (Maina ir kt., 2008). Remiantis meta-analize, nustatytas teigiamas poveikis, pridėjus vaistų nuo psichozės (Bloch ir kt., 2006; Fineberg ir kt., 2006; Skapinakis ir kt., 2007). OKS sergantiems pacientams ir sergantiems gretutiniais tikais, ši intervencija buvo ypač naudinga. Kiti pacientai, kuriems šis derinys buvo naudingas: blogas atsakas (Hollander ir kt., 2003b) ir šizotipinis asmenybės sutrikimas (Bogetto ir kt., 2000; McDougle ir kt., 1990). Yra įrodymų, patvirtinančių, kad OKS sergantys pacientai turėtų būti gydomi ne trumpiau kaip 3 mėnesius maksimalia toleruojama SSRI doze prieš pridėdant antipsichozinių vaistų dėl galimo atsako į ilgalaikę SSRI monoterapiją. Tačiau tik trečdaliui vaistams atsparių OKS sergančių pacientų pasireiškė reikšmingas gydymo atsakas į antipsichozinių vaistų pridėjimą. Apibendrinant, galima pasakyti, kad yra pakankamai įrodymų, jog *haloperidolis* ir *risperidonas* yra veiksmingi, tačiau įrodymai apie *quetiapino* veiksmingumą ir *olanzapiną* yra neaiškūs, remiantis apžvalga (Bloch ir kt., 2006). Pirmiausia, ten buvo keletas atvejų aprašymų apie OKS simptomus šizofrenija sergantiems ligoniams (Zohar ir kt., 2006).
- DBPK tyrimo metu nenustatyta jokių papildomų poveikių pridėjus *bupironą* ir klomipraminą (Pigott ir kt., 1992) (E).
- *Pindololio* pridėjimas prie paroksetino buvo sėkmingas DAPK tyrime (Dannon ir kt., 2000) (B), bet *pindololio* pridėjimas prie fluvoksamino neturėjo jokio poveikio (Mundo ir kt., 1998) (E).

- Nedidelės imties dvigubai aklo kryžminio tyrimo metu (n=28) pacientų, kurie buvo atsparūs gydymui klomipraminu, būklė pagerėjo pridėjus benzodiazepiną *klonazepamą* (Hewlett ir kt., 1992) (C1). Klonazepamo pridėjimas prie sertralino nebuvo veiksmingas DAPK tyrime (Crockett ir kt., 2004) (E).
- Dvigubai aklo kryžminio tyrimo metu buvo lyginamas *morfinas*, *lorazepamas* ir placebo, gydant pacientus, sergančius OKS, kurie atsparūs vaistams. Tik vienam pacientui, gydomam morfinu, pasireiškė pakankamas atsakas (Koranas ir kt., 2005a) (C2).
- Nedidelės imties DAPK kryžminiame tyrime su 10 vaistams atsparių pacientų opioidų antagonistas *naltreksonas* nesumažino OKS simptomų, netgi paskatino ir paūmino nerimą bei depresiją (Amiaz ir kt., 2008) (E).
- DAPK tyrime statistiškai reikšmingas simptomų sumažėjimas stebėtas po *ličio* pridėjimo prie gydymo fluvoksaminu, nors, pasak autorių, daugumai pacientų nepasireiškė kliniškai reikšmingo atsako (McDougle ir kt., 1991) (E).

Kiti vaistų pridėjimai buvo tiriami atvirose tyrimuose. Jie yra apibendrinami 14 lentelėje.

Atlikta tik keletas „pakeitimo“ tyrimų, t.y. tyrimai, kuriuose pereinama nuo vieno vaisto prie kito. Viena dvigubai aklame tyrime venlafaksinas buvo pakeistas paroksetinu ir, atvirkščiai, kai pacientai nereagavo į gydymą. Apskritai, 42 proc. pacientų pasireiškė pagerėjimas pakeitus vaistą: 56 proc., kuriems į venlafaksiną atsako nepasireiškė, pagerėjo pradėjus vartoti paroksetiną, ir atvirkščiai, tik 19 proc. pacientų, kuriems nepasireiškė atsako į paroksetiną, būklė pagerėjo pradėjus vartoti venlafaksiną (Denys ir kt., 2004b). Atvejų aprašymų serijos metu SSRI pakeitus SNRI duloksetinu, buvo sėkmingas vaistams atsparių pacientų gydymas (Dell'osso ir kt., 2008).

Nefarmakologinis gydymas. Kognityvinė elgesio terapija (KET)/ekspozicija ir atsako prevencija (EAP). Kognityvinė elgesio terapija bei ekspozicija ir atsako prevencija buvo tirtos klinikinių tyrimų metu su sergančiais OKS.

Dviejų tyrimų metu įrodyta KET pranašumas, lyginant su laukiančiųjų sąrašu (Cordioli ir kt., 2003; Freeston ir kt., 1997). Be to, vaikams ir paaugliams EAP buvo pranašesnė už laukiančiųjų sąrašą (Bolton ir Perrin, 2008). Kontroluojamųjų tyrimų metu lyginimai KET arba EAP su psichologinio placebo kontrole grupe yra reti. Vieno tyrimo metu gydytojo vedama elgesio terapija buvo lyginama su elgesio terapija, vedama internetu, telefonu ir relaksacija, kaip kontrolinė grupė. Gydytojo vedamas gydymas buvo veiksmingesnis už interneto terapiją ir abi KET buvo veiksmingesnės nei relaksacija (Greist ir kt., 2002). Atliekant kitą tyrimą, EAP buvo pranašesnė už kontrolinę grupę, tačiau tik 18 pacientų buvo įtraukta į tyrimą (Lindsay ir kt., 1997). Vieno tyrimo metu EAP buvo pranašesnė už placebo tabletes (Foa ir kt., 2005).

Gydant ligočius, dažniausiai kognityvinės terapijos elementai ir EAP yra derinami kartu. Kai kurie tyrimai vertinti, ar šie metodai skiriasi efektyvumu. KET buvo pranašesnė už EAP vieno tyrimo metu (van Öppen ir kt., 1995), bet kito tyrimo metu KET ir EAP buvo vienodo veiksmingumo (McLean ir kt., 2001; Vogel ir Gotestam, 2004; Whittal ir kt., 2005).

Labai didelė pacientų dalis, kurie serga OKS, atsisako gydymo arba nutraukia gydymo programą jau pačioje pradžioje,

nes bijo didelio nerimo sustiprėjimo arba net „magiškų“ pasekmių, kai neatliekamas ritualas. Be to, net tarp tų, kurie praeina visą gydymo kursą, labai daugelio pacientų būklė nepagerėjo. KET gydymas, gydant OKS sergančius pacientus, reikalauja stiprios motyvacijos ir atsidavimo tyrimui, taip pat laiko investicijų.

Psichologinių ir psichofarmakologinių gydymo būdų ir jų derinių palyginimai. Tyrimų rezultatus, kurie lygina vaistus (klomipraminą arba SSRI) su KET arba EAP, interpretuoti nėra lengva.

Vienas kryžminis tyrimas su klomipraminu, placebo, ekspozicija in vivo ir relaksacija parodė, kad klomipraminas ir ekspozicija turėjo teigiamą poveikį įvairiems OKS simptomams (Marks ir kt., 1980). Į kitą kompleksinį tyrimą buvo įtraukta savarankiška ekspozicija, klomipraminas ir terapeuto teikiama ekspozicija. Savarankiška ekspozicija buvo veiksmingiausia, klomipraminas atliko tik pagalbinį poveikį, o gydytojo vedama ekspozicija neturėjo daug reikšmės (Marks ir kt., 1988). Lyginant fluvoksaminą su antiexpozicija, fluvoksaminą su ekspozicija arba placebo su ekspozicija, rezultatus buvo sunku interpretuoti. Fluvoksaminas ir ekspozicija sumažino įvairius OKS simptomus ir parodė tam tikrą laikiną sinergistinį poveikį (Cottraux ir kt., 1990; Cottraux ir kt., 1993). SSRI, fluvoksaminas, kartu su KET buvo siejama su didesniu atsaku nei tik KET (Hohagen ir kt., 1998). Kryžminio tyrimo metu buvo lyginama kognityvinė terapija, ekspozicija, fluvoksaminas plius kognityvinės terapijos, fluvoksaminas plius ekspozicija ir laukiančiųjų sąrašo kontrolinė grupė – visi keturi gydymo variantai buvo vienodai veiksmingi (van Balkom ir kt., 1998). Tačiau imtys gal buvo per mažos, norint aptikti skirtumus. Be to, derinių grupės gavo tik 10 gydymo sesijų, kurios prasidėjo po aštuonių savaitių gydymo fluvoksaminu, o grupės, gaunančios tik ekspozicijos arba tik KT, gavo 16 gydymo sesijų. Dvigubai aklo tyrimo metu lyginant ekspoziciją ir ritualų prevenciją, klomipraminą, jų derinius (ekspoziciją ir ritualo prevencijas plius klomipraminas) ir tabletes placebo, ekspozicijos efektyvumas ir ritualo prevencijos nesiskyrė nuo ekspozicijos ir ritualo prevencijos plius klomipramino ir abu buvo pranašesni už vien tik klomipraminą (Foa ir kt., 2005). Tačiau nebuvo jokios kontrolinės grupės ekspozicijos terapijai ir tai riboja išvados pagrįstumą. Viena lyginamajame tyrime, palyginus KET+placebo tabletes, autogeninę treniruotę (OKS psichologinis placebo)+fluvoksaminas ir autogeninę treniruotę+placebo tabletes, KET grupės pacientų būklė labiausiai pagerėjo, fluvoksaminas turėjo šiek tiek mažesnę pranašumą, kuris vis dar buvo žymiai pranašesnis už placebo (Nakatani ir kt., 2005).

Stebėsenos laikotarpiu buvo lyginama vien tik kognityvinė terapija (KT), ekspozicija in vivo su vien tik atsako prevencija (EAP) ir KET (arba KT ar EAP) kartu su fluvoksaminu. Po penkių metų 54 proc. tyrimo dalyvių neturėjo OKS simptomų. Ilgalaikiai rezultatai nesiskyrė tarp trijų gydymo grupių. Palyginus pacientus, vartojančius KT, žymiai daugiau pacientų, vartojančių KET su fluvoksaminu, vartojo antidepresantus po penkių metų (van Öppen ir kt., 2005).

Palyginus KET su sertralinu, KET buvo veiksmingesnė (Sousa ir kt., 2006). Tačiau sertralino dozės šio tyrimo metu neviršijo 100 mg per parą ir nebuvo kontroliuojamas laikas, praleistas su KET terapeutu. Du nedidelės imties tyrimai

palygino KET, KET plus vaistus, tik vaistus ir placebo. Kaip numatyta pirmajame protokole, 21 pacientui atsitiktinai buvo skirta arba fluvoksamino, arba placebo per penkerius metus. Abiems grupėms vėliau skirta KET dar 5 mėn. Pagal antrąjį protokolą 22 pacientai gavo KET. Viena grupė buvo jau stabilizavusis vartojant pasirinktą antidepresantą, antrai grupei vaistų neskirta. Įrodyta visų aktyvių gydymo būdų klinikinis pagerėjimas. Nebuvo jokio skirtumo į gydymo atsaką su KET, nepaisant to, ar pacientai anksčiau gavo vaistus, ar placebo. KET turėjo daugiau specifinį antiobsesinį poveikį nei vaistai, bet vartojusiųjų KET plus vaistus klinikinis pagerėjimas didžiausias (O'Connor ir kt., 2006). Tyrimo metu lyginant KET pridėjimą prie vaistų vien tik su gydymu vaistais, didesnis poveikis pastebėtas derinio grupėje. Tačiau nebuvo jokios KET kontrolinės grupės (Tenneij ir kt., 2005). Pagerėjimas nustatytas KET nekontroliuojamajame tyrime (Tolin ir kt., 2004).

Natūralistiniame 6–43 mėnesių stebėsenos laikotarpiu pacientams, vartojantiems fluvoksaminą arba klomipraminą, KET/EAP ar EAP vien su SSRI vaistais, nebuvo stebėta jokių OKS simptomų skirtumų tarp trijų gydymo grupių (Hembree ir kt., 2003). 12 savaičių po gydymo nutraukimo nustatytas mažesnis atkryčių skaičius tarp pacientų, kurie gavo vien tik ekspoziciją arba ekspoziciją plus klomipraminą palyginti su pacientais, vartojusių vien klomipraminą (Simpson ir kt., 2004).

Vaikų ir paauglių gydymo vaistais ir KET lyginimas yra aprašytas skyriuje „Vaikų ir paauglių OKS“.

D-Cicloserinas, glutamaterikas dalinis N-metil-D-aspartato (NMDA) agonistas gali palengvinti ekstinkcijos mokymą, susijusį su žmonių ir gyvūnų baime. Buvo iškelta hipotezė, kad D-cicloserinas gali pagerinti KET poveikį. Tačiau DAPK studijose OKS rezultatai buvo nuvilniantys (Kushner ir kt., 2007; Storch ir kt., 2007; Wilhelm ir kt., 2008) (E).

Apibendrinus galima teigti, kad tyrimų rezultatai, palyginus vaistų (klomipraminą ar SSRI) su KET arba EAP, yra nenuoseklūs. Taigi, galima teigti, jog nėra nė vienos strategijos aiškus pranašumo, be to, abiejų būdų deriniai nebuvo aiškiai patvirtinti arba atmesti. Ekspozicijos klinikinis poveikis nepaneigiamas gydant nerimo sutrikimus ir OKS. Jei atsakas blogas, pacientui galima skirti abu gydymo derinius. Sunkesniais OKS atvejais gali būti tikslinga įtraukti vaistus (Cottraux ir kt., 2005).

Elektrokonvulsinė terapija (EKT). Pagal klininius susitarimus, EKT poveikis gydant OKS, yra labai ribotas ir skiriamas gretutinėms ligoms (depresijai, katatonijai) gydyti, bet ne pagrindinei OKS patologijai. EKT bandyta daugelyje tyrimų su pacientais, sergančiais OKS (14 lentelė). Šių nekontroliuojamųjų tyrimų metu pavieniais atvejais atsakas į gydymą nustatytas.

Pakartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija (rTMS). Dvigubai aklų tyrimų metu tariama rTMS yra naudojama kaip kontrolė, kairiosios dorsalinės prefrontalinės žievės rTMS buvo neveiksminga (Prasko ir kt., 2006b; Sachdev ir kt., 2007). Dešinėsios prefrontalinės žievės rTMS nežymiai pagerino OKS ir reikšmingai nesiskyrė nuo tariamo gydymo. Nekoncentruotos ašaros formos vijos naudojimas riboja rezultatų interpretaciją (Alonso ir kt., 2001). Vieno tyrimo metu kompulsiniai potraukiai, bet ne obsesijos, labai sumažėjo ir nežymiai pagerėjo nuotaika dešinėsios lateralinės prefrontalinės žievės rTMS, bet ne kairiosios arba pakaušio žievės rTMS (Greenberg ir kt., 1997).

Neurochirurgija. Sunkiais OKS atvejais, kai bet kokie kiti turimi gydymo metodai buvo išbandyti, tačiau nesėkmingai, neurochirurgija gali tapti gydymo galimybe. Atlikti atvirieji tyrimai parodė pagerėjimą po:

- *Bilaterinės priekinės kapsulotomijos* (Lippitz ir kt., 1999; López-Ibor ir López-Ibor Aliño, 1975; Mindus ir kt., 1990, 1999; Oliver ir kt., 2003; Rück, 2006; Skoog ir Skoog, 1999).
- *Cingulotomijos* (Baer ir kt., 1995; Dougherty ir kt., 2002; Jenike ir kt., 1991a; Kim ir kt., 2003; Richter ir kt., 2004),
- *Limbinės leukotomijos* (Cumming ir kt., 1995; Hay ir kt., 1993; Montoya ir kt., 2002; Sachdev ir Hay, 1995),
- *Subkaudatinės traktotomijos* (Hodgkiss ir kt., 1995; Woerdeman ir kt., 2006) arba
- *Talamotomijos/palidotomijos* (Jeanmonod ir kt., 2003).

Šalutiniai poveikiai gali skirtis, atsižvelgiant į chirurgines technikas. Kai kuriems pacientams šalutiniai poveikiai gali būti ypač sunkūs (įskaitant galvos skausmą, svorio priaugimą/netekimą, pykinimą/vėmimą, šlapinimosi sutrikimus, nemigą, apatiją, hipomaniją, laikinas haliucinacijas, epilepsijos priepuolius, progresuojantį elgesio sutrikimą, sumažėjusį intelektą, emocionalumą, atminties ir pažinimo funkcijų sutrikimus ir savižudybes). Stebint penkis pacientus po neurochirurgijos, visiems pacientams nepavyko išlaikyti pradinio pagerėjimo po operacijos ir jiems liga atsinaujino. Be to, jie tapo depresiški, atsirado mintys apie savižudybę arba mėginimai žudyti (Yaryura-Tobias ir kt., 2000). Ilgalaikės stebėsenos laikotarpiu iš 25 sergančių OKS pacientų po kapsulotomijų tik dviem pacientams konstatuota remisija, o sunkus šalutinis poveikis pastebėtas nemažai daliai pacientų (Rück, 2006). Remiantis šiais tyrimais, kapsulotomija gydyti OKS netinkamas būdas.

Gama peilio radiochirurgija (priekinė kapsulotomija) suteikė galimybę tirti pacientus, sergančius OKS, aklo kontroliuojamojo tyrimo metu. Preliminarūs rezultatai buvo daug žadantys (Lopes ir kt., 2008).

Grižtamosios ir reguliuojamos GSS galimybė mažina abliatyvių neurochirurginių procedūrų poreikį. Tačiau neurochirurgijos procedūros vis dar gali būti potenciali veiksminga alternatyva atskiriems kruopščiai atrinktiems pacientams, sergantiems labai sunkiu ir vaistams atspariu OKS.

Gilioji smegenų stimuliacija (GSS). GSS yra perspektyvi nauja technologija jau išbandyta neurologijoje, paprastai vyresnio amžiaus pacientams. Jo naudingumą gydant OKS dar reikia ištirti. GSS yra neabliatyvi neurochirurgija, bet išlieka chirurgine procedūra.

Aprašyta atvejų serija, kai priekinių vidinės kapsulės galūnių GSS buvo sėkminga (Anderson ir Ahmed, 2003; Gabriels ir kt., 2003; Nuttin ir kt., 1999; Nuttin ir kt., 2003). Priekinių vidinės kapsulės galūnių GSS vis dar buvo veiksminga po trejų metų, remiantis atvirojo tyrimo rezultatais (Greenberg ir kt., 2006). Ventralinio uodeguotojo branduolio GSS buvo veiksminga obsesiniam-kompulsiniam sutrikimui ir depresijai gydyti (Aouizerate ir kt., 2004). Esant vaistams atspariai OKS, didelis pagerėjimas užfiksuotas vienam iš keturių pacientų (Abelson ir kt., 2005). Naudodami dešinįjį nucleus accumbens, kaip GSS taikinį, konstatuotas OKS pagerėjimas (Sturm ir kt., 2003).

Rekomendacijų santrauka OKS gydyti. OKS gydymo rekomendacijas apibendrintos 15 lentelėje.

15 lentelė. Rekomendacijos OKS gydyti (santrauka)

Rekomendacijų klasė	Įrodymų kategorija	Gydymas
1	A	- SSRI (escitalopramas, fluvoksaminas, fluoksetinas, paroksetinas, sertalinas) yra OKS pirmojo pasirinkimo vaistai
2	A	- TCA klomipraminas yra taip pat veiksmingas, bet mažiau toleruojamas nei SSRI
3	B	- Citalopramas ir mirtazepinas buvo veiksmingi DAPK tyrimuose - Vaistams atspariais atvejais, į veną leidžiamas klomipraminas buvo veiksmingesnis nei geriamasis klomipraminas ir antipsichotiko haloperidolio, quetiapino, olanzepino ir risperidolio su SSRI derinys buvo veiksmingesni nei SSRI monoterapija
4	C1	- Remiantis atvirųjų tyrimų duomenimis, šie gydymo būdai buvo veiksmingi: aripiprazolis ir kai kurie eksperimentiniai gydymo būdai, tokie kaip, ciproterono acetatas, halucinogenas psilocibinas ir nikotininė kramtomoji guma - Remiantis atvirųjų tyrimų duomenimis, šie gydymo būdai buvo veiksmingi: glutamato antagonistas riluzolis, NMDA receptorių antagonistas memantinas ir gonadotropiną atpalaiduojamojo hormono analogas triptorelinas, SSRI citalopramas+NARI reboksetinas, klomipraminas plius SSRI arba atvirkščiai – l-triptofanas plius klomipraminas, ar SSRI plius pindololis
5	C1	-Veiksmingumo rezultatai su MAOI fenelzinu, SNRI venlafaksinu, antrinio mesendžerio priekursoriumi inositoliu yra neapibrėžti
Ne farmakologinis gydymas		- KET/EAP yra veiksmingesnės nei laukiančiųjų sąrašo dalyviai ir veiksmingesnės nei psichologinė/tabletės placebo - KET/EAP ir vaistų derinio naudingumas nebuvo aiškiai atmetas arba patvirtintas - Elektrokonvulsinė terapija gali būti veiksminga kai kuriems pacientams, bet turėtų būti naudojama tik tiems pacientams, kuriems nepasiektas atsakas į kitokius gydymo būdus. Gali būti naudinga gydyti susijusius simptomus, pvz., sunkią depresiją, katatoniją ir t.t. - Pakartotinės transkranijinės magnetinės stimuliacijos (rTMS) rezultatai daugiausia buvo neigiami - Neurochirurgija ir gilioji smegenų stimuliacija (GSS) buvo išbandyta tik nkontroliuojamuosiose tyrimuose keliems pacientams. Tačiau šios procedūros gali rodyti potencialiai efektyvų alternatyvų gydymo būdą atrinktiems pacientams, sergantiems labai sunkiu OKS. Keli autoriai teigė, kad neurochirurgijos rizikos ir naudos santykis yra nepriimtinas

Potrauminis streso sutrikimas (PTSS)

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI).

SSRI yra laikomi pirmojo pasirinkimo vaistais PTSS gydyti. Veiksmingumas buvo įrodytas DAPK tyrimų metu šiems SSRI:

- *Fluoksetinas* buvo veiksmingas DAPK studijose (Connor ir kt., 1999; Martenyi ir kt., 2002b; Meltzer-Brody ir kt., 2000; van der Kolk ir kt., 1994; 2007). Vieno tyrimo metu nepavyko atskirti fluoksetino ir placebo veiksmingumo (Martenyi ir kt., 2007). Kitame placebo kontroliuojamajame tyrime su 12 pacientų jokio fluoksetino poveikio nebuvo galima įrodyti, tačiau tyrimas neturėjo pakankamai statistinės galios (Hertzberg ir kt., 2000). Atkryčio prevencijos tyrime pacientai, kurie reagavo į 12 savaičių ūminį gydymą fluoksetinu, buvo iš naujo suskirstyti į grupes ir tęsė 24 savaičių fluoksetino arba placebo gydymą (Martenyi ir kt., 2002a). Atkryčio prevencijos tyrime dalyviai gavo atvirą gydymą 6 mėnesius, po kurio skirtas dvigubai aklas atsitiktinių imčių gydymas fluoksetinu arba placebo 6 mėnesius: fluoksetinas buvo pranašesnis už placebo (Davidson ir kt., 2005). Fluoksetinas taip pat buvo pranašesnis už placebo 24 savaičių atkryčių prevencijos tyrime po 12 savaičių aktyvaus tyrimo (Martenyi ir Soldatenkova, 2006) (A).
- *Paroksetinas* buvo veiksmingas DAPK studijose (Marshall ir kt., 2001; Tucker ir kt., 2001) (A).

- *Sertralinas* buvo veiksmingas DAPK studijose (Brady ir kt., 2000; Davidson ir kt., 2001b; Stein ir kt., 2006; Zohar ir kt., 2002). Vieno tyrimo metu nerasta jokio skirtumo tarp sertralino ir placebo (Friedman ir kt., 2007a). Vieno placebo kontroliuojamojo tyrimo metu sertralinas buvo neveiksmingas, lyginant su venlafaksinu (Davidson ir kt., 2006b). Lyginant sertaliną ir nefazodoną (vaistai, kurie buvo išimti iš rinkos daugelyje šalių), nerasta skirtumų tarp šių abiejų vaistų (McRae ir kt., 2004). Atkryčio prevencijos tyrime pacientai, kurie reagavo į 24 savaičių atvirą gydymą sertraliniu, buvo suskirstyti į sertralino arba placebo grupes su papildomu 28 savaičių tyrimu. Atkryčių dažnis buvo žymiai mažesnis sertralino grupėje (Davidson ir kt., 2001a). Atvirojo tyrimo metu pacientams, kurie baigė 12 savaičių trukmės DAPK studiją su sertaliniu ir placebo, buvo skiriamas palaikomasis gydymas sertraliniu 24 savaites. Pacientams, reagavusiems į DAPK, išliko pradinis atsakas ir palaikomojo gydymo metu, o pacientai, kurie nereagavo į pradinį gydymą, galėjo sureaguoti palaikomojo gydymo metu (Londborg ir kt., 2001) (A).
- SSRI *fluvoksaminas* buvo toks pat veiksmingas kaip *reboksetinas*, norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius (Spivak ir kt., 2006) (C1).

Atvirieji tyrimai pateikiami 16 lentelėje.

Selektyvūs serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI). Be minėtų placebo kontroliuojamųjų tyrimų pacientams, sergantiems PTSS, venlafaksinas buvo veiksmingesnis už placebo, priešingai sertraliniui (Davidson ir kt., 2006b). Ilgalaikio tyrimo metu, per 24 savaites, venlafaksinas buvo veiksmingesnis už placebo PTSS gydymui (Davidson ir kt., 2006a) (A).

Tricikliai antidepresantai (TCA). Daug tyrimų yra ištyrę TCA veiksmingumą PTSS gydyti.

- Dvigubai aklų tyrimų metu nustatyta, kad *amitriptilinas* yra veiksmingesnis už placebo (Davidson ir kt., 1990, 1993a) (B).
- Fenelziną palyginus su *imipraminu*, pastarasis buvo pranašesnis už placebo. Jis buvo toks pat veiksmingas kaip fenelzinas pagal BKĮ, tačiau mažiau veiksmingas pagal vieną skalę (Kosten ir kt., 1991). Kitas mažos imties tyrimas parodė *fenelzino* ir *imipramino* vienodą veiksmingumą (Frank ir kt., 1988) (B).
- Nedideliame kryžminiame tyrime atsakas į triciklį *dezipramią* buvo tik gydant depresiją, bet ne nerimo ir PTSS simptomus (Reist ir kt., 1989) (E).

Palyginus su SSRI, TCA yra susijęs su dažnesniais šalutiniais poveikiais, rizika perdozavus ir gydymo režimo nesilaikymu.

Benzodiazepinai. Vieninteliu placebo kontroliuojamojo benzodiazepinų tyrimo metu gydyti PTSS, *alprazolamas* sumažino nerimo simptomus žymiai daugiau nei placebo, tačiau šis tyrimas buvo nedidelės imties. Simptomai būdingi PTSS reikšmingai nepakito. Tačiau šio tyrimo imtis (10 pacientų, kryžminis tyrimas) yra per maža, kad būtų galima daryti galutines išvadas (Braun ir kt., 1990) (F).

Monoamino oksidazės inhibitoriai (MAOI). Buvo tirtas *fenelzinas* ir nustatyta, kad yra veiksmingas, lyginant su *imipraminu* (Frank ir kt., 1988; Kosten ir kt., 1991). Įrodyta, kad jis yra veiksmingas su statistiškai reikšmingu poveikiu. Vienas tyrimas, kuris neįrodė skirtumo tarp fenelzino ir placebo, neturėjo pakankamos statistinės galios, o gydymo trukmė (4 savaitės) tikriausiai buvo pernelyg trumpa (Shestatzky ir kt., 1988) (D).

Kiti medikamentai

- Nedideliame DAPK tyrime antidepresantas *mirtazapinas* buvo veiksmingas (Davidson ir kt., 2003) (B). Netipinis antipsichozinis vaistas *risperidonas* buvo veiksmingas DAPK studijose (Monnelly ir kt., 2003; Padala ir kt., 2006) (B). Vienas DAPK tyrimas įrodė nedidelį poveikį psichozės simptomams, gydant PTSS sergančius pacientus, pridėjus papildomai *risperidoną* (Hamner ir kt., 2003b). Prieštraukuliniai vaistai ir nuotaikos stabilizatoriai *lamotriginas* buvo tiriamas nedidelės imties tyrime ir nustatytas didesnis atsako dažnis lyginant su placebo grupe (Hatzberg ir kt., 1999) (B). α 1-antagonistas *prazosinas* buvo veiksmingas nedidelės imties DAPK tyrime su 10 pacientų (Raskind ir kt., 2003) (C1). *Bupropionas* nesiskyrė nuo placebo (Becker ir kt., 2007) (E). Prieštraukulinis *valproatas* buvo neveiksmingas DAPK tyrime (Davis ir kt., 2008a) (E). Selektivaus GASR reabsorbcijos inhibitoriausias prieštraukulinio tiagabino poveikio nenustatyta (Connor ir kt., 2006a; Davidson ir kt., 2007a) (E). Darant prielaidą, kad yra norepinefrino sistemos hiperaktyvumas sergantiesiems

PTSS, α 2-adrenoreptorių agonistas *guanfacinas* buvo išbandytas PTSS sergantiems pacientams, bet rezultatai buvo neigiami (Davis ir kt., 2008b; Neylan ir kt., 2006) (E).

Atvirieji tyrimai, (žr. 16 lentelę).

Ilgalaikis gydymas. PTSS dažnai yra lėtinis sutrikimas, todėl reikalingas ilgalaikis gydymas, ne mažiau kaip 12-24 mėnesių. Ilgalaikis poveikis įrodytas SSRI fluoksetino bei sertralino ir SNRI venlafaksino (žr. ankstesnes nuorodas).

Vaistams atsparūs potrauminio streso sutrikimų atvejai. DAPK tyrime papildomai skiriamas *olanzapinas* buvo veiksmingas SSRI atspariam PTSS gydyti (Stein MB ir kt., 2002) (B). Remiantis DAPK tyrimu, *risperidonu* pridėjimas prie PTSS gydymo buvo taip pat sėkmingas (Monnelly ir kt., 2003) (B). Tačiau kitame DAPK tyrime sertralina papildžius *risperidonu*, neįrodyta papildomos naudos pirminėms baigtims, tačiau kai kurioms antrinėms baigtims buvo pastebėtas poveikis (Rothbaum ir kt., 2008) (E).

Atvirieji tyrimai (žr. 16 lentelę)

PTSS antrinė prevencija. Ne visi asmenys, kurie patyrė sunkias traumas, patiria PTSS. Sergančiųjų procentas svyruoja nuo 15 iki 50 proc., priklausomai nuo traumos rūšies. Profilaktikinės procedūros buvo pasiūlytos, siekiant išvengti potrauminio simptomų žmonėms, kurie turi didelę traumos tikimybę.

- Intraveninio hidrokortizono vartojimas buvo pranašesnis už placebo, užkertant kelią potrauminiams simptomams tiek intensyviosios terapijos pacientams, įvykus sepsiniam šokui, tiek pacientams, kuriems atliekama širdies operacija (Schelling ir kt., 2001, 2004) (B).
- *Propranololis* buvo pranašesnis už placebo, mažinant vėlesnius potrauminio streso simptomus ir fiziologinį hiperaktyvumą, atsižvelgiant į traumą, bet ne PTSS atsiradimą (Pitman ir kt., 2002) (E).
- Nedidelės imties tyrime lyginant *propranololį*, *pregabalina* ir placebo, neįrodyta nė vieno vaisto didesnio poveikio depresijos ar potrauminio streso simptomams, palyginus su placebo (Stein MB ir kt., 2007) (E).
- Ankstyvas benzodiazepinų skyrimas po traumas nesutrukdė potrauminių simptomų atsiradimui ir gali būti susijęs net su mažiau palankiais rezultatais (Gelpin ir kt., 1996; Mellman ir kt., 2002) (E).

Nefarmakologinis gydymas. Kognityvinė elgesio terapija. Kognityvinė elgesio terapija buvo pranašesnė už laukiančiųjų sąrašo kontrolinę grupę (Blanchard ir kt., 2003; Cloitre ir kt., 2002; Foa ir kt., 1991, 1999; Keane ir kt., 1989; Resick ir kt., 2002; Taylor ir kt., 2003). Pranašumas, lyginant su psichologiniu placebo, nustatytas keliuose tyrimuose (Blanchard ir kt., 2003; Bryant ir kt., 2003; Echeburua ir kt., 1997; Marks ir kt., 1998; Power ir kt., 2002). Kai kurių tyrimų metu KET buvo pranašesnė už laukiančiųjų sąrašo kontrolinę grupę, bet ne daugiau veiksminga nei psichologinis placebo (Foa ir kt., 1991; McDonagh ir kt., 2005; Neuner ir kt., 2004).

Dėl specifinės elgesio terapijos technikos buvo kai kurių prieštarų mokslinių tyrimų rezultatų, nes konfrontacija su trauma susijusiais stimulais taip pat gali turėti neigiamų pasekmių. Ekspozicijos terapija buvo teikiama kai kurių tyrimų metu, bet kai kuriais atvejais ji buvo siejama su būklės pablogėjimu (Shalev ir kt., 1996).

Gydymo rekomendacijos

16 lentelė. Potrauminis streso sutrikimas (PTSS). Atvirieji tyrimai ir atvejų aprašymai

Sutrikimas	Vaistai	Autoriai	Veiksmingumas
PTSS			
	SSRI citalopramas	Seedat ir kt., 2000; Seedat ir kt., 2001	Taip (C1)
	SSRI escitalopramas	Robert ir kt., 2006	Taip (C1)
	SSRI fluoksaminas	Davidson ir kt., 1998; Escalona ir kt., 2002; Marmat ir kt., 1996; Neylan ir kt., 2001	Taip. Veiksmingas DAPK tyrime (C1)
	SSRI paroksetinas	Marshall ir kt., 1998	Taip. Veiksmingas DAPK tyrimuose (A)
	TCA desipraminas	Reist ir kt., 1989	Ne (E)
	Moklobemidas	Neal ir kt., 1997	Taip (C1)
	Trazodonas	Warner ir kt., 2001	Veiksmingas naktiniams košmarams; jokių pranešimų visai simptomatikai
	Quetiapinas	Hammer ir kt., 2003a	Taip (C1)
	Olanzapinas	Perry ir kt., 2001	Taip (C1)
	Antikonvulsantas fenitoinas	Bremner ir kt., 2004	Taip (C1)
	Antikonvulsantas karbamazepinas	Lipper ir kt., 1986	Vidutiniškas (C1)
	Antikonvulsantas gabapentinas	Hammer ir kt., 2001	Taip (C1)
	Antikonvulsantas lamotriginas	Berlant ir van Kammen, 2002	Taip. Veiksmingas DAPK tyrime (B)
	Antikonvulsantas topiramatas	Berlant ir van Kammen, 2002; Berlant, 2001	Taip (C1)
	Antikonvulsantas valproatas	Fesler, 1991	Vidutiniškas, neveiksmingas DAPK tyrime (E)
	NMDA receptoriu antagonistas memantinas	Battista ir kt., 2007	Taip (C1)
	Fluoksetinas, maklobemidas arba tianepinas	Onder ir kt., 2007	Taip, visi vienodai (C1)
	Fluoksetinas prieš amitriptilimą	Cavaljuga ir kt., 2003	Amitriptilino atsakas 70 proc., fluoksetino atsakas – 60 proc. (C1)
	Propranololis ir hipnotikai	Pastrana Jiménez ir kt., 2007	Taip
	Trijodotironinas (T ₃) plius SSRI	Agid ir kt., 2001	Taip (C2)
	Quetiapinas plius venlafaksinas	Sattar ir kt., 2002	Taip (C2)
	Impiraminas plius klonidinas	Kinzie ir Leung, 1989	Taip (C1)
	Gabapentinas plius SSRI	Malek-Ahmadi, 2003	Taip (C2)
	Levetiracetamas plius antidepresanto terapija	Kinrys ir kt., 2006	Taip (C1)
	Ne benzodiazepinas zolpidermas	Dieperink ir Drogemuller, 1999	Veiksmingas nemigai gydyti
PTSS gydymui atsaprūs atvejai			
	SNRI venlafaksinas	Hammer ir Frueh, 1998	Taip, bet prieštaringi rezultatai DAPK tyrimuose (D)
	α ₁ -antagistas prazosinas	Peskind ir kt., 2003; Raskind ir kt., 2000 Raskind ir kt., 2002; Taylor ir Raskind, 2002	Veiksmingas tik naktiniams košmarams gydyti (C1)
PTSS prevencija			
	Betablokatorius propranololis	Taylor ir Cahill, 2002; Vaiva ir kt., 2003	Taip. Neveiksmingas DAPK tyrime (E)
Vaiku PTSS prevencija			
	Betablokatorius propranololis	Famularo ir kt., 1988	Dalinai. Neveiksmingas DAPK tyrime (E)

Siekiant užkirsti kelią PTSS, „išklausymas“, terapinis pokalbis su fiziniu asmeniu, kuris ką tik patyrė traumą, buvo išbandyti. Tačiau kai kurie tyrimai parodė *pablogėjimą* grupėse, lyginant su kontroline grupe (Bisson ir kt., 1997; Deahl ir kt., 2000; Hobbs ir kt., 1996; Mayou ir kt., 2000), o du tyrimai neparodė skirtumo (Conlon ir kt., 1999; Rose ir kt., 1999). Be to, išklausymo metaanalizės parodė, kad ji nepagerina natūralaus atsistatymo po sutrikimų, susijusių su trauma (van Emmerik ir kt., 2002). Taigi, vien tik išklausymo sesijos nelaikomos pasirinktinu gydymu ar nekenksminga intervencija.

Akių judesių desensibilizacijos ir reprocesijos terapija (EMDR). EMDR sesijos metu paciento prašoma sutelkti

dėmesį į trauminio atvejo atminties vaizdą. Tada gydytojas veda savo pirštą iki paciento regėjimo lauko ribos, o pacientas akimis seka terapeuto pirštą. Kai kurie terapeutai naudoja garsus, įrašus arba lytėjimo dirgiklius.

EMDR buvo pranašesnis už laukiančiųjų sąrašą (Jensen, 1994; Lee ir kt., 2002; Rothbaum, 1997; Vaughan ir kt., 1994), psichologinį placebą (Carlson ir kt., 1998; Marcus ir kt., 1997; Power ir kt., 2002; Scheck ir kt., 1998; Taylor ir kt., 2003) ir tablečių placebą (van der Kolk ir kt., 2007).

Dviejų lyginamųjų tyrimų metu buvo lyginta KET/ekspozicija ir EMDR, pastarasis nebuvo toks veiksmingas (Devilley ir Spence, 1999; Taylor ir kt., 2003). Kitame lyginamajame tyrime su ekspozicija abu gydymo rezultatai buvo vienodi, tačiau tyrimas

turėjo per mažai statistinės galios (Ironson ir kt., 2002).

Vyksta diskusijos, ar akių judesiai ir kiti išsiblašymo elementai EMDR protokole yra būtina sąlyga, vertinant rezultatus. EMDR veiksmingumas buvo nuodugniai išnagrinėtas JK nacionalinio klinikinės ekselencijos instituto (NICE, 2005) ir gali būti apibendrinti taip: EMDR veiksmingumas iš esmės buvo įrodytas metaanalizių, tačiau įrodymų bazė buvo ne tokia gera, kaip traumoms, orientuotos KET, tiek remiantis prieinamais RKT, tiek klinikinės naudos nustatymo patikimumu. EMDR gydymas parodė šio gydymo naudą, remiantis klinicisto vertintais PTSS simptomų kriterijais, palyginus su laukiančiųjų sąrašo grupe. Įrodymai dėl EMDR veiksmingumo, remiantis pacientų išsakomais depresijos ar nerimo simptomais bei atsaku į palaikomąją terapiją, yra riboti.

Pakartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija (rTMS). Pakartotinė transkranijinė magnetinė stimuliacija buvo labai veiksminga viename kontroliuojamajame tyrime (Cohen ir kt., 2004).

Psichologinių ir farmakologinių gydymų ir jų derinių palyginimai. Atlikta labai mažai tiesioginių palyginimų tarp psichologinio ir farmakologinio gydymo veiksmingumo ūminio ar ilgalaikio gydymo metu. Mažos imties atviras 12 savaičių paroksetino ir KET lyginamasis tyrimas rodo, kad KET gali turėti privalumų mažinant potrauminius ir depresijos simptomus (Frommberger, 2004). Viename tyrime paroksetino augmentacija į ekspoziciją nereaguojantiems pacientams neparodė jokio papildomo pagerėjimo, lyginant su placebo. Tačiau imtis buvo tik 23 pacientai ir tai gali būti per maža,

norint rasti skirtumus gydymui atspariems pacientams (Simon ir kt., 2008a). Kai kuriems pacientams, pridėjus ekspozicijos terapiją prie gydymo sertraliniu, padėjo dar labiau sumažinti PTSS simptomus atvirojo tyrimo metu (Rothbaum ir kt., 2006).

Palyginus EMDR, fluoksetiną ir placebo tabletes, EMDR rezultatai geriausi, po to fluoksetinas (van der Kolk ir kt., 2007).

Rekomendacijos potrauminio streso sutrikimui gydyti (santrauka). PTSS gydymo rekomendacijos apibendrintos 17 lentelėje.

Specifinių atvejų gydymas

Nėštumas

Gydymas vaistais nėštumo laikotarpiu turi būti įvertinamas, atsižvelgiant į susijusias rizikas, gydant nerimo sutrikimus, OKS arba PTSS.

Remiantis tyrimų duomenimis, SSRI ir TCA vartojimas nėštumo laikotarpiu nedidina apsigimimų rizikos (Altschuler ir kt., 2001; Alwan ir kt., 2007; Austin ir Mitchell, 1998; Emslie ir Judge, 2000; Ericson ir kt., 1999; Hogberg ir Wang, 2005; Kallen ir Otterblad Olausson, 2007; Koren ir kt., 2005; Lattimore ir kt., 2005; Malm ir kt., 2005; Misri ir kt., 2000a; Misri ir kt., 2000b; Nordeng ir Spigset, 2005; Ramos ir kt., 2008), nors kai kuriais atvejais buvo išvelgtas pavojus dėl vaistų poveikio naujagimio širdžiai, naujagimio plaučių hipertenzijai, kvėpavimo sutrikimui ir kitokiam poveikiui (ACOG 2006; Oberlander ir kt., 2008). Vis dėlto rekomenduojama vengti paroksetino vartojimo nėščioms moterims arba moterims, kurios planuoja pastoti (ACOG, 2006).

17 lentelė. Rekomendacijos PTSS gydyti (santrauka)

Rekomendacijų klasė	Įrodymų kategorija	Gydymas
1	A	- SSRI (fluoksetinas, paroksetinas, sertalinas) ir SNRI venlafaksinas yra pirmojo pasirinkimo PTSS gydymo būdas
2	B	- Amitriptilinas, imipraminas, mirtazepinas, risperidonas ir lamtriginas buvo veiksmingi DAPK tyrimuose. Prazosinas gali sumažinti naktinius košmarus - Greitas intraveninio hidrokortizono skyrimas buvo pranašesnis už placebo, užkertant kelią potrauminiams simptomams intensyviosios terapijos pacientams
3	C1	- Remiantis atvirųjų tyrimų duomenimis, šie gydymo būdai buvo veiksmingi: citalopramas, escitalopamas, fluvoksaminas, moklobemidas, tianepinas, quetiapinas, olanzapinas, fenitoinas, karbamazepinas, gabapentinas, lamotriginas, topiramatas, memantinas, trijodotironinas (T ₃) plius SSRI ir imipraminas plius klonidinas - Vaistams atspariais atvejais venlafaksinas ir prazosinas buvo veiksmingi
4	C2	- Vienu atveju quetiapino pridėjimas prie venlafaksino arba gabapentino pridėjimas prie SSRI buvo veiksmingi
5	D	- Veiksmingumo rezultatai su MAOI fenelzinu buvo prieštaringi
Nefarmakologinis gydymas		- KET buvo pranašesnė už laukiančiųjų sąrašo kontrolinę grupę ir už psichologinį placebo, tačiau keli tyrimai nerado jokio skirtumo, lyginant placebo su kontroline grupe - Įrodyti ekspozicijos terapijos pozityvūs rezultatai kai kurių tyrimų metu, bet kenksmingus - kitose tyrimuose - Derinių veiksmingumas negali būti priimtas arba atmestas dėl nepakankamų duomenų - „Išklausymas“ yra kontraindikuotinas - Yra tik keletas įrodymų, kad EMDR yra veiksminga ir pranašesnė už dėmesio poveikį - rTMS buvo veiksminga tik viename kontroliuojamajame tyrime

Ikimokyklinio amžiaus vaikams, kurie *gimdoje* buvo ekspozuoti fluoksetinui, nenustatyta didesnių neurologinių pokyčių (Goldstein ir Sundell, 1999). Potencialių kontroliuojamųjų tyrimų rezultatai rodo, jog ilgalaikė prenatalinė triciklių antidepresantų arba fluoksetino ekspozicija netrikdo pažinimo funkcijų, kalbos vystymosi arba temperamento (Nulman ir kt., 2002).

Prieštraukulinis valproatas ir karbamazepinas, bet ne lamotriginas, buvo susiję su didesne įgimtų anomalijų rizika, taip pat naujagimių problemomis (Austin ir Mitchell, 1998).

Buvo aprašytas ryšys tarp benzodiazepinų vartojimo ir įgimtų anomalijų (Laegreid ir kt., 1990). Tačiau nebuvo nuosekliai įrodyta, kad benzodiazepinai gali būti pavojingi. Prieinama literatūra rodo, kad jie yra saugūs, vartojant diazepamą arba chlordiazepoksidą nėštumo laikotarpiu. Vis dėlto būtų išmintinga nevartoti alprazolamo nėštumo laikotarpiu (Iqbal ir kt., 2002). Siekiant išvengti galimo įgimtų defektų pavojaus, gydytojas turi taikyti tuos benzodiazepinus, kurie jau seniai įrodyti kaip nekenksmingi.

Žindymas

SSRI ir TCA patenka į motinos pieną ir mažos koncentracijos buvo rastos kūdikių serume (Misri ir kt., 2000b; Simpson ir Noble, 2000; Spigset ir Hägg, 1998). Sistemine apžvalga rodo, kad SSRI paroksetino ir sertralino bei TCA nortriptolino žindomo kūdikio plazmoje paprastai nerandama, o citalopramo ir fluoksetino koncentracija kūdikių kraujo plazmoje viršija 10 proc. motinų plazmos koncentracijos lygį 22 ir 17 proc. kūdikių, atitinkamai (Weissman ir kt., 2004). Motinoms, kurios vartojo TCA (išskyrus doksepiną), atrodo, nepagrįsta rekomenduoti žindymo nutraukimo. Fluoksetinas buvo susijęs su elgsenos pokyčiais dviem žindomiems kūdikiams (Spigset ir Hägg, 1998). Gydymas kitais SSRI, (citalopramu, fluvoksaminu, paroksetinu arba sertalinu), atrodo, yra suderinami su žindymu, nors tai turėtų būti laikoma preliminariais duomenimis dėl duomenų stokos (Spigset ir Hägg, 1998).

Anksiolitinių benzodiazepinų nepageidaujamos reakcijos naujagimiams aprašytos, gydant motinas diazepamu. Kol motina yra gydoma benzodiazepinais, kūdikis turi būti stebimas dėl sedacijos, mieguistumo, blogo žindymo ir svorio kritimo. Jei turi būti vartojamos didelės dozės ir ilgai, žindymas tikriausiai turėtų būti nutrauktas (Iqbal ir kt., 2002; Spigset ir Hägg, 1998).

Vaikų ir paauglių gydymas

Vaikų ir paauglių farmakologinis nerimo sutrikimų ir OKS gydymo rekomendacijose nurodoma, kad SSRI turi būti pirmojo pasirinkimo gydymas vaikams ir paaugliams. 18 lentelėje yra pateikiama vaikų ir paauglių vaistų tyrimų rezultatų santrauka. Metaanalizės vaikų nerimo sutrikimams gydyti parodė, kad SSRI buvo pranašesni už placebo, o TCA ir benzodiazepinai nebuvo pranašesni (Dieleman ir Ferdinandas 2008).

Reikėtų paminėti, kad pastaruoju metu diskutuojama dėl vaikų ir paauglių SSRI vartojimo ir buvo perspėjimų dėl padidėjusios savižudiškų minčių ir elgsio rizikos (Hetrick ir kt., 2007; Scahill ir kt., 2005). 2003 m. FDA paskelbė visuomenės sveikatos perspėjimą, jog, remiantis pirminiais duomenimis, SSRI ir panašūs antidepresantai gali būti susiję su polinkiu į savižudybę. Vėliau FDA pakeitė perspėjimą teiginiu, kad depresijos negydymas ir depresijos gydymas sukelia polinkį į

18 lentelė. Vaistų veiksmingumas gydant vaikus ir paauglius, sergančius nerimo sutrikimais, OKS, RKT. Įrodymų kategorijos (žr. 2 lentelę),

Vaisiai	GNS	SNS	Atsiskyrimo nerimo sutrikimas	Per didelio nerimo sutrikimas	Vengimo sutrikimas	OKS
Fluvoksaminas	RUPPASC 2001 (B)	RUPPASC 2001 (B)	RUPPASC 2001 (B)			Riddle ir kt., 1996; Riddle ir kt., 2001 (A)
Fluoksetinas	Birmaher ir kt., 2003 (B)	Birmaher ir kt., 2003 (B)	Birmaher ir kt., 2003 (B)			Geller ir kt., 2001; Liebowitz ir kt., 2002b; Riddle ir kt., 1992 (A)
Proksetinas		Wagner ir kt., 2004 (B)				Geller ir kt., 2003; Geller ir kt., 2004 (D)
Sertalinas	Rynn ir kt., 2001					March ir kt., 1998; Pediatrijos OKS gydymo studijos grupė, 2004 (A)
Venlafaksinas	Rynn ir kt., 2007b (D)					
Klomipraminas						DeVaugh-Geiss ir kt., 1992; Flament ir kt., 1985 (A)
Alprazolamas				Simeon ir kt., 1992 (E)	Simeon ir kt., 1992 (E)	

savižudybę. Kai kurie tyrimai nustatė, kad SSRI yra veiksmingi gydant vaikų ir paauglių depresiją (Sharp ir Hellings, 2006) ir nenustatė jokios padidėjusios savižudybės rizikos ar rimtų bandymų žudytis, pradėjus gydymą naujesniais antidepressantais (Simon ir kt., 2006). Tačiau FDA perspėjimas gali būti susijęs su sumažėjusiu antidepressantų išrašymu ir padidėjusiu vaikų ir paauglių savižudybių skaičiumi (Gibbons ir kt., 2007). Susirūpinimas dėl depresijos gali būti netaikomas vaikų ir paauglių sergančių nerimo sutrikimais, OKS ir potrauminio streso sutrikimų gydymui, nes tai nebuvo tirta. Be to, savižudybės rizika yra mažesnė nei terapinė nauda. Nepaisant to, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl diagnostikos neapibrėžtumo ir dėl gretutinės depresijos. Kai kurie gydytojai taip pat mano, kad geriau rezervuoti farmakologinį gydymą pacientams, kurie nereaguoja į įrodymais pagrįstus psichologinius metodus.

Pagyvenusio amžiaus pacientų gydymas

Veiksniai, į kuriuos turėtų būti atsižvelgiama gydant vyresnio amžiaus žmones, apima: padidėjęs jautrumas anticholinerginiam vaistų poveikiui, padidėjęs jautrumas ekstrapiramidiniams simptomams, padidėjusi ortostatinė hipotenzija ir EKG pokyčiai bei galima paradoksali reakcija į benzodiazepinus (Lader ir Morton, 1991), kurie apima depresiją su (be) polinkiu į savižudybę, baimes, agresyvumą, smurtinį elgesį ir simptomus, netiksliai diagnozuojamus kaip psichozę. Taigi, gydymas TCA arba benzodiazepiniais yra mažiau palankus nei gydymas SSRI, bupironu ir moklobemidu, kurie, atrodo, yra saugūs.

Tačiau atlikta labai nedaug randomizuotų kontroliuojamųjų tyrimų, kuriuose tirti nerimu sergantys vyresnio amžiaus žmonės.

Vienas DAPK tyrimas, tiriantis vyresnius nei 65 metų pacientus, parodė, kad pregabalinas yra veiksmingas ir saugus (Montgomery ir kt., 2006a).

Vyresnių nei 60 metų pacientų (iš bendrų tyrimu duomenų bazės, penkių placebo kontroliuojamųjų tyrimų) analizė parodė, kad venlafaksinas yra veiksmingas vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems GNS (Katz ir kt., 2002).

Mažos imties DAPK tyrime dalyvavo 60 metų ir vyresnio amžiaus pacientai, sergantys DSM-IV nerimo sutrikimu (daugiausia generalizuotu nerimo sutrikimu). Daugumai pacientų pagerėjo po gydymo citalopramu nei po placebo (Lenze ir kt., 2005).

Ligoniai, sergantys širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis

Geriausiai vengti TCA pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, nes jie gali padidinti širdies susitraukimų dažnį, padidinti QT intervalą, sukelti ortostatinę hipotenziją, lėtinti širdies laidumą ir turėti didelį chinidinio tipo poveikį laidumui miokarde. Priešingai, SSRI turi minimalų poveikį širdžiai ir kraujagyslių funkcijai ir gali turėti potencialiai teigiamą poveikį trombocitų agregacijai (Davies ir kt., 2004; Roose, 2003). Galimas kraujagyslių šalutinis poveikis nuo venlafaksino ir duloksetino turi būti apsvarstytas. Tyrime su 60 metų ir vyresnio amžiaus depresija sergančiais pacientais venlafaksinas buvo gerai toleruojamas. Tačiau nepageidaujamas poveikis širdžiai ir kraujagyslėms pasireiškė kai kuriems tyrimo dalyviams (Johnson ir kt., 2006). Kitame tyrime depresija sergantiems pacientams didelės venlafaksino dozės (vidurkis – 346 mg; diapazonas – 225-525 mg) nesukėlė jokių klinikinių ar statistiškai reikšmingų poveikių EKG parametrams (Mbaya ir kt., 2007).

Nerimo sutrikimai sunkių somatinių ligų atvejais

Pacientai, sergantys širdies ir kraujagyslių sistemos, smegenų kraujagyslių ir endokrininėmis ligomis, gali turėti tinkamas ir pagrįstas nerimo reakcijas, susijusias su jų somatinių ligų būkle. Jie gali turėti ir gretutinių nerimo sutrikimų. Tokie nerimo sutrikimai, manoma, sunkina lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (Brenes, 2003), širdies ligų arba miokardo infarkto (Bankier ir kt., 2004; Frasure-Smith ir Lesperance, 2008; Shen ir kt., 2008), cukrinio diabeto (Anderson ir kt., 2002) arba smegenų traumos (Rogers ir Read, 2007) gydymą ir prognozę. Nerimo veiksniai, nustatyti pagal keturias skales (psichostenijos, socialinės intraversijos, fobijos ir pasireiškiančio nerimo matavimais), nepriklausomai nuo kitų veiksnių, prognozuoja miokardo infarkto dažnį vyresnio amžiaus vyrams (Shen ir kt., 2008). GNS diagnozė 2,09 karto didina širdies įvykio šansą per dvejų metų laikotarpį (Frasure-Smith ir Lesperance, 2008). Tie, kurie išgyveno galvos smegenų traumą, turi didelę GNS arba potrauminio streso sutrikimo riziką (Rogers ir Read, 2007). Studijų apie anksiolitinį gydymą pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ir gretutiniu GNS ar panikos sutrikimu, apžvalga rodo, kad toks gydymas gali pagerinti tiek fizinę, tiek psichinę sveikatą (Mikkelsen ir kt., 2004).

Vis dėlto pacientai, sergantys sunkiomis somatinėmis ligomis, neįtraukiami į tyrimus, trūksta duomenų, rodančių anksiolitinės terapijos naudą gyvybiškai svarbioms somatinėms funkcijoms (pvz., HbA1c, FEV proc., miokardo infarktas arba insultas).

Nerimo simptomų taip pat gali atsirasti dėl kitos medicininės ligos, pvz., hipertiroidizmo (Bunevicius ir Prange, 2006).

Būsimi moksliniai tyrimai

Daugelis duomenų apie ansiolitinius junginius šiuo metu yra tik ikiklinikiniai ar preliminarūs klinikiniai. Tai apima 5-HT1A-antagonistus, 5-HT2C-antagonistus, 5-HT2 antagonistus, 5-HT3 antagonistus, beta karbolinus, sigma ligandus, tachikininių receptorių antagonistus, glutamato receptorių agonistus, neuropeptido Y agonistus, CRH receptorių antagonistus, natriuretinius peptidus ir nitroflavonoidinus.

IŠVADOS

Šių gairių rekomendacijos pirmiausia pagrįstos atsitiktinės atrankos, kontroliuojamųjų, dvigubai aklų tyrimų duomenimis. Tačiau kontroliuojamieji tyrimai ne visada atspindi klinikinę realybę ir turi trūkumų, pvz., neapima pacientų, turinčių kitų psichikos sutrikimų, minčių apie savižudybę arba somatinių ligų. Be to, turi būti atsižvelgiama į tai, kad, kai kurie gydymo būdai, kurie gali būti veiksmingi gydant nerimo sutrikimus, dar nebuvo tirti kontroliuojamaisiais tyrimais, nes nėra finansinės paramos. Įrodymų nebuvimas nėra tas pats, kas poveikio įrodymų nebuvimas. Vis dėlto be kontroliuojamųjų tyrimų, kaip aukštinio standarto, bet kokios gydymo rekomendacijos laikytinos kaip nepakankamai pagrįstos.

Taigi, dėl padidėjusio dėmesio sistemingam, klinikiniam psichofarmakologinių junginių, skirtų nerimo sutrikimams gydyti, įvertinimui, pastaraisiais metais buvo sukaupta išsami duomenų bazė, pagal kurią galima parengti tikslias nerimo sutrikimų, OKS ir potrauminio streso sutrikimo gydymo rekomendacijas. Daugeliu atvejų gydymas vaistais pageidautinas kartu su nefarmakologinėmis procedūromis, tokiomis kaip, kognityvine elgesio terapija ir tai gali žymiai pagerinti gyvenimo kokybę pacientams, sergantiems šiomis ligomis.

Finansinių duomenų atskleidimas

Borwin Bandelow gavo pajamų už konsultacijas ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš: „AstraZeneca“, „Bristol-Myers-Squibb“, „Cephalon, Dainippon-Sumitomo“, „Glaxo“, „Janssen“, „Jazz“, „Lilly“, „Lundbeck“, „Pfizer“, „Roche“, „Servier“, „Solvay“ ir „Wyeth“.

Joseph Zohar gavo dotacijas, mokslinių tyrimų paramą, konsultavimo mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš „Glaxo-Smith Kline“, „Jazz“, „Lundbeck“, „Pfizer“, „Servier“, „Teva“ ir „Wyeth“.

Eric Hollander gavo stipendijas/mokslinių tyrimų paramą, konsultavimo mokesčius ir honorarus per pastaruosius penkerius metus iš: „Abbott BMS“, „Janssen“, „Nastech“ ir „Neuropharm“.

Siegfried Kasper gavo dotacijas, mokslinių tyrimų paramą, konsultacijos mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš: „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „CSC“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Pharmaceutica“, „Lundbeck“, „MSD“, „Novartis“, „Organon“, „Pierre Fabre“, „Pfizer“, „Schwabe“, „Sepracor“, „Servier“ ir „Wyeth“.

Hans-Jürgen Möller gavo stipendiją/mokslinių tyrimų paramą, konsultacijos mokesčius ir honorarus per pastaruosius trejus metus iš: „AstraZeneca“, „Bristol-Myers Squibb“, „Eli Lilly“, „GlaxoSmithKline“, „Janssen Cilag“, „Lundbeck“, „MSD“, „Novartis“, „Organon“, „Otsuka“, „Pfizer“, „Schwabe“, „Sepracor“, „Servier“ ir „Wyeth“.

Vertė Justė Bunevičiūtė

REFERENCES:

- Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:510-516.
- Abramowitz JS. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:44-52.
- ACOG. ACOG Committee Opinion No. 354: Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1601-1603.
- Agid O, Lerer B. Risperidone augmentation of paroxetine in a case of severe, treatment-refractory obsessive-compulsive disorder without comorbid psychopathology. *J Clin Psychiatry* 1999;60:55-56.
- Agid O, Shalev AY, Lerer B. Triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:169-173.
- Alamy S, Wei Z, Varia I, Davidson JR, Connor KM. Escitalopram in specific phobia: results of a placebo-controlled pilot trial. *J Psychopharmacol* 2008;22:157-161.
- Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1004-1009.
- Aliyev NA, Aliyev ZN. Valproate (depakine-chron) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Psychiatr* 2008;23:109-114.
- Allgulander C. Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:193-198.
- Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: Twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry* 2001;179:15-22.
- Allgulander C, Bandelow B, Hollander E, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, et al. WCA-recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectrums* 2003;8:53-61.
- Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PL, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2004a;161:1642-1649.
- Allgulander C, Mangano R, Zhang J, Dahl AA, Lepola U, Sjodin I, et al. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 2004b;19:387-396.
- Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:495-505.
- Allgulander C, Nutt D, Detke M, Erickson J, Spann M, Walker D, et al. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2008;22:417-425.
- Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1143-1145.
- Altamura AC, Pioli R, Vitto M, Mannu P. Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:239-245.
- Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med* 2001;1-107.
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *New Engl J Med* 2007;356:2684-2692.
- Amiaz R, Fostick L, Gershon A, Zohar J. Naltrexone augmentation in OCD: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:455-61.
- Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Casagrande C, Ferrari G. Panic disorder. A long-term treatment study: Fluoxetine vs imipramine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999a;14:429-434.
- Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Ferrari G. Short-term and long-term evaluation of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: fluoxetine vs citalopram. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999b;14:435-440.
- Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjö H, Ottosson JO, Bech P, Bruun-Hansen J, et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1991;365:18-27.
- Anderson D, Ahmed A. Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. *Case report. J Neurosurg* 2003;98:1104-1108.
- Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, de Groot M, McGill JB, Clouse RE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:235-247.
- Andreewitch S, Murphy TK, Petralia A, Mandel F, Herman B. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results from a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. Poster, 6th AEP European Congress of Psychiatry, 5-9 April, Nice, France. 2008.
- Andrews G. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Aust NZ J Psychiatry* 2003;37:641-656.
- Ansseau M, Olie JP, von Frenckell R, Jourdain G, Stehle B, Guillet P. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1991;104:439-443.
- Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzou A, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. *Case report. J Neurosurg* 2004;101:682-686.
- APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR®). Washington, DC: American Psychiatric Press. 2000.
- Arntz A. Cognitive therapy versus applied relaxation as treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2003;41:633-646.
- Asakura S, Tajima O, Koyama T. Fluvoxamine treatment of generalized social anxiety disorder in Japan: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:263-274.
- Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, Potkin SG, Black D, Jameel M, et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res* 2001;103:1-14.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:115-119.
- Austin MPV, Mitchell PB. Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. *Med J Australia* 1998;169:428-431.
- Baer L, Rauch SL, Ballantine HT Jr, Martuza R, Cosgrove R, et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:384-392.
- Baer S, Garland EJ. Pilot study of community-based cognitive behavioral group therapy for adolescents with social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:258-264.
- Bakish D, Hooper CL, Filtuau MJ, Charbonneau Y, Fraser G, West DL, et al. A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:135-141.
- Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom A. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:831-838.
- Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwachter I, Faure M. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Paroxetine Study Group. Br J Psychiatry* 1999;175:120-126.
- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005;19:567-596.
- Baldwin DS, Huusom AK, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry* 2006;189:264-272.
- Ball SG, Kuhn A, Wall D, Shekhar A, Goddard AW. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *J Clin Psychiatry* 2005;66:94-99.
- Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, Lesser IM, Noyes R Jr, Pecknold JC, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:413-422.
- Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:36-42.
- Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Borkovec TD, Rickels K, et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl II):53-58.
- Bandelow B. Panic and Agoraphobia Scale (PAS). Göttingen/Bern/Toronto/Seattle: Hogrefe & Huber Publishers. 1999.
- Bandelow B. Epidemiology of depression and anxiety. In: Kasper S, den Boer JA, Sitsen AJM, editors. *Handbook on depression and anxiety*. New York, NY: Marcel Dekker. 2003. p.p 49-68.
- Bandelow B. Sertraline and exposure therapy in social phobia. *Br J Psychiatry* 2004;184:271.

50. Bandelow B. Defining response and remission in anxiety disorders: toward an integrated approach. *CNS Spectrums* 2006;11:21–28.
51. Bandelow B, Rütger E. Treatment-resistant panic disorder. *CNS Spectrums* 2004;9:725–739.
52. Bandelow B, Haug TT. Sertraline and exposure therapy in social phobia. Author's reply. *Br J Psychiatry* 2004;184:271–272.
53. Bandelow B, Sievert K, Rothemeyer M, Hajak G, Rütger E. What treatments do patients with panic disorder and agoraphobia get? *Eur Arch Clin Psychiatry Neurosci* 1995;245:165–71.
54. Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, George A, Meyer T, Pralle L. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:174–181.
55. Bandelow B, Behnke K, Lenoir S, Hendriks GJ, Alkin T, Dombrowski A, et al. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: A multinational randomized double-blind 15 week study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002a;12:S364–364.
56. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002b;3:171–199.
57. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ. How to grade categories of evidence. *World J of Biol Psychiatry* 2008;9:248–312.
58. Bandelow B, Behnke K, Lenoir S, Hendriks GJ, Alkin T, Goebel C, et al. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. *J Clin Psychiatry* 2004;65:405–413.
59. Bandelow B, Baldwin DS, Dolberg OT, Andersen HF, Stein DJ. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *J Clin Psychiatry* 2006;67:1428–1434.
60. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, Wedekind D, Ruther E. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007a;8:175–187.
61. Bandelow B, Stein DJ, Dolberg OT, Andersen HF, Baldwin DS. Improvement of quality of life in panic disorder with escitalopram, citalopram, or placebo. *Pharmacopsychiatry* 2007b;40:152–156.
62. Bandelow B, Wedekind D, Leon T. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother* 2007c;7:769–781.
63. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, et al. submitted. Once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine xr) monotherapy in generalized anxiety disorder: a phase III, randomized, double-blind, placebo- and active (paroxetine)-controlled study.
64. Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004;66:645–650.
65. Barlow DH. Cognitive-behavioral therapy for panic disorder: current status. *J Clin Psychiatry* 1997;58:32–37.
66. Barlow D, Craske M, Cerny J, Klosko J. Behavioral treatment of panic disorder. *Behav Ther* 1989;20:261–282.
67. Barlow DH, Rapee RM, Brown TA. Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Ther* 1992;23:551–570.
68. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000;283:2529–2536.
69. Barnett SD, Kramer ML, Casat CD, Connor KM, Davidson JR. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol* 2002;16:365–368.
70. Battista MA, Hierholzer R, Khouzam HR, Barlow A, O'Toole S. Pilot trial of memantine in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry* 2007;70:167–174.
71. Beauclair L, Fontaine R, Annable L, Holobow N, Chouinard G. Clonazepam in the treatment of panic disorder: a double-blind, placebo-controlled trial investigating the correlation between clonazepam concentrations in plasma and clinical response. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:111–118.
72. Beck AT, Sokol L, Clark DA, Berchick R, Wright F. A crossover study of focused cognitive therapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:778–783.
73. Becker ME, Hertzberg MA, Moore SD, Dennis MF, Bukenya DS, Beckham JC. A placebo-controlled trial of bupropion SR in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:193–197.
74. Benjamin J, Levine J, Fux M, Aviv A, Levy D, Belmaker RH. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of nefopam treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1084–1086.
75. Benjamin J, Ben-Zion IZ, Karbofsky E, Dannon P. Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology (Berlin)* 2000;149:194–196.
76. Berlant JL. Topiramate in posttraumatic stress disorder: Preliminary clinical observations. *J Clin Psychiatry* 2001;62:60–63.
77. Berlant J, van Kammen DP. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2002;63:15–20.
78. Bertani A, Perna G, Migliarese G, Di Pasquale D, Cucchi M, Caldrola D, et al. Comparison of the treatment with paroxetine and reboxetine in panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:206–210.
79. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:65–69.
80. Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:415–423.
81. Bisserte J, Lane R, Flament M. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1997;12:82–93.
82. Bisson JL, Jenkins PL, Alexander J, Bannister C. Randomised controlled trial of psychological debriefing for victims of acute burn trauma. *Br J Psychiatry* 1997;171:78–81.
83. Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:44–50.
84. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, et al. The development of a clinician-administered PTSD Scale. *J Trauma Stress* 1995;8:75–90.
85. Blanchard EB, Hickling EJ, Devineni T, Veazey CH, Galovski TE, Mundy E, et al. A controlled evaluation of cognitive behavioural therapy for posttraumatic stress in motor vehicle accident survivors. *Behav Res Ther* 2003;41:79–96.
86. Blaya C, Seganfredo AC, Dornelles M, Torres M, Paludo A, Heldt E, et al. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:153–158.
87. Blier P, Bergeron R. Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:37–44.
88. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: anti-psychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11:622–632.
89. Blomhoff S, Tangen Haug T, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179:23–30.
90. Bogan AM, Koran LM, Chuong HW, Vapnik T, Bystritsky A. Quetiapine augmentation in obsessive-compulsive disorder resistant to serotonin reuptake inhibitors: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:73–79.
91. Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res* 2000;96:91–98.
92. Bolton D, Perrin S. Evaluation of exposure with response-prevention for obsessive compulsive disorder in childhood and adolescence. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2008;39:11–22.
93. Bonne O, Shemer Y, Gorali Y, Katz M, Shalev AY. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:282–287.
94. Book SW, Thomas SE, Randall PK, Randall CL. Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder. *J Anxiety Disord* 2008;22:310–318.
95. Borkovec TD, Costello E. Efficacy of applied relaxation and cognitive-behavioral therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:611–619.
96. Borkovec TD, Mathews AM, Chambers A, Ebrahimi S, Lytle R, Nelson R. The effects of relaxation training with cognitive or nondirective therapy and the role of relaxation-induced anxiety in the treatment of generalized anxiety. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:883–888.
97. Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. Epub date: 2007.
98. Bouwer C, Stein DJ. Use of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in the treatment of generalized social phobia. *J Affect Disord* 1998;49:79–82.
99. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:45–49.
100. Boyer WF, Feighner JP. A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:173–176.
101. Bradwejn J. Benzodiazepines for the treatment of panic disorder and generalized anxiety disorder: clinical issues and future directions. *Can J Psychiatry* 1993;38(Suppl 4):S109–113.
102. 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.
103. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000;283:1837–1844.
104. Brady KT, Lydiard RB. The association of alcoholism and anxiety. *Psychiatr Q* 1993;64:135–149.
105. Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lerer B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 1990;51:236–238.
106. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1321–1325.
107. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:874–881.
108. Bremner DJ, Mletzko T, Welter S, Siddiq S, Reed L, Williams C, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with phenytoin: an open-label pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1559–1564.
109. Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom Med* 2003;65:963–970.
110. Bryant RA, Moulds ML, Guthrie RM, Dang ST, Nixon RD. Imaginal exposure alone and imaginal exposure with cognitive restructuring in treatment of posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:706–712.
111. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS Drugs* 2006;20:897–909.
112. Butler G, Fennell M, Robson P, Gelder M. Comparison of behavior therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:167–175.
113. Bystritsky A, Rosen RM, Murphy KJ, Bohn P, Keys SA, Vapnik T. Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients. *Anxiety* 1994;1:287–290.
114. Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, Vapnik T, Gorbis E, Maidment KM, et al. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:565–568.
115. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD, Vapnik T. A pilot controlled trial of bupropion XL versus escitalopram in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 2008;41:46–51.
116. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006;1:9S–91S.
117. Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, Muller JE, van Ameringen M, Stein DJ. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study [ISRCTN83 050762]. *BMC Psychiatry* 2005;5:5.
118. Carlbring P, Bohman S, Brunt S, Buhmann M, Westling BE, Ekselius L, et al. Remote treatment of panic disorder: a randomized trial of internet-based cognitive behavior therapy supplemented with telephone calls. *Am J Psychiatry* 2006;163:2119–2125.
119. Carlson J, Chemtob CM, Ruskak K, Hedlund NL, Muraoka MY. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Treatment for combat-related post-traumatic stress disorder. *J Traumatic Stress* 1998;11:3–24.
120. Carpenter LL, Leon Z, Yasmin S, Price LH. Clinical experience with mirtazapine in the treatment of panic disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:81–86.
121. Casas M, Alvarez E, Duro P, Garcia-Ribera C, Udina C, Velat A, et al. Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive neurosis. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:221–222.
122. Cassano GB, Petracca A, Perugi G, Nisita C, Musetti L, Mengali F, et al. Clomipramine for panic disorder: I. The first 10 weeks of a long-term comparison with imipramine. *J Affect Disord* 1988;14:123–127.

123. Cavaljuga S, Licanin I, Kapic E, Potkonjak D. Clomipramine and fluoxetine effects in the treatment of panic disorder. *Bosn J Basic Med Sci* 2003;3:27–31.
124. Chao IL. Olanzapine augmentation in panic disorder: a case report. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:239–240.
125. Charney D, Bremner D. The neurobiology of anxiety disorders. In: Charney D, editor. *Neurobiology of mental illness*. Oxford: Oxford Press. 1999;494–517.
126. Charney DS, Woods SW. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 1989;50:418–23.
127. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Rifkin B, Kinch M, Aiken B, et al. Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazo-done. *J Clin Psychiatry* 1986;47:580–586.
128. Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S, White K, et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:279–284.
129. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, Anasta-siades P, Gelder M. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1994;164:759–769.
130. Clark DM, Ehlers A, McManus F, Hackmann A, Fennell M, Campbell H, et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:1058–1067.
131. Clark DM, Ehlers A, Hackmann A, McManus F, Fennell M, Grey N, et al. Cognitive therapy versus exposure and applied relaxation in social phobia: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:568–578.
132. Cloitre M, Koenen KC, Cohen LR, Han H. Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: A phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. *J Consult Clin Psychology* 2002;70:1067–1074.
133. Clomipramine Collaborative Study Group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:730–738.
134. Clum GA, Clum GA, Surls R. A meta-analysis of treatments for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:317–326.
135. CNCPS. Cross-national collaborative panic study. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *Br J Psychiat* 1992;160:191–202.
136. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2004;161:515–524.
137. Cohen SD, Monteiro W, Marks IM. Two-year follow-up of agoraphobics after exposure and imipramine. *Br J Psychiatry* 1984;144:276–281.
138. Conlon L, Fahy TJ, Conroy R. PTSD in ambulant RTA victims: a randomized controlled trial of debriefing. *J Psychosom Res* 1999;46:37–44.
139. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 1998;44:1286–1294.
140. Connor KM, Davidson J. A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:185–188.
141. Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry* 1999;175:17–22.
142. Connor KM, Payne VM, Gadde KM, Zhang W, Davidson JR. The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:49–51.
143. Connor KM, Davidson JR, Weisler RH, Zhang W, Abraham K. Tiagabine for posttraumatic stress disorder: effects of open-label and double-blind discontinuation treatment. *Psychopharmacology (Berlin)* 2006a;184:21–25.
144. Connor KM, Payne V, Davidson JR. Kava in generalized anxiety disorder: three placebo-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2006b;21:249–253.
145. Cordoli AV, Heldt E, Bochi DB. Cognitive-behavioral group therapy in obsessive-compulsive disorder: A randomized clinical trial. *Psychother Psychosom* 2003;72:211–216.
146. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasylink S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:424–428.
147. Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I, Sluys M, Nury AM, et al. A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:17–30.
148. Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I. Exposure therapy, fluvoxamine, or combination treatment in obsessive-compulsive disorder: one-year followup. *Psychiatry Res* 1993;49:63–75.
149. Cottraux J, Note ID, Cungi C, Legeron P, Heim F, Chneiweiss L, et al. A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1995;167:635–641.
150. Cottraux J, Note I, Albuissou E, Yao SN, Note B, Mollard E, et al. Cognitive behavior therapy versus supportive therapy in social phobia: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2000;69:137–146.
151. Cottraux J, Bouvard MA, Milliere M. Combining Pharma-cotherapy with cognitive-behavioral interventions for obsessive-compulsive disorder. *Cogn Behav Ther* 2005;34:185–192.
152. Courmoyer J. Reponse rapide a l'addition du carbonate de lithium d'un trouble: panique resistant aux antidepressifs tricycliques [Rapid response of a disorder to the addition of lithium carbonate: panic resistant to tricyclic antidepressants]. *Can J Psychiatry* 1986;31:335–338.
153. Cowley DS, Ha EH, Roy-Byrne PP. Determinants of pharmacologic treatment failure in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:555–561.
154. Cox B, Swinson R, Lee P. Meta-analysis of anxiety disorder treatment studies. *J Clin Psychopharmacol* 1992a;12:300–301.
155. Cox BJ, Endler NS, Lee PS, Swinson RP. A meta-analysis of treatments for panic disorder with agoraphobia: imipramine, alprazolam, and in vivo exposure. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1992b;23:175–182.
156. Crockett BA, Churchill E, Davidson JR. A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:127–132.
157. Cumming S, Hay P, Lee T, Sachdev P. Neuropsychological outcome from psychosurgery for obsessive-compulsive disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 1995;29:293–298.
158. Curtis GC, Massana J, Udina C, Ayuso JL, Cassano GB, Perugi G. Maintenance drug therapy of panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27(Suppl 1):127–142.
159. da Rocha FF, Correa H. Successful augmentation with aripiprazole in clomipramine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1550–1551.
160. Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus LJ, Zohar J. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:165–169.
161. Dannon PN, Gon-Usishkin M, Gelbert A, Lowengrub K, Grunhaus L. Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:41–46.
162. Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:259–266.
163. Davidson J, Pearlstein T, Londborg P, Brady KT, Rothbaum B, Bell J, et al. Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001a;158:1974–1981.
164. Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, Stallings L, Barbato LM, van der Hoop RG, et al. Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004a;4:118–125.
165. Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, Kuper E, Benattia I, Ahmed S, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006a;63:1158–1165.
166. Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, Ansis G, Benattia I, Musgnung JJ. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006b;26:259–267.
167. Davidson JR, Kudler HS, Saunders WB, Erickson L, Smith RD, Stein RM. Predicting response to amitriptyline in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993a;150:1024–1029.
168. Davidson JRT, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM, Smith R, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1993b;13:423–28.
169. Davidson JR, Weisler RH, Malik M, Tupler LA. Fluvox-amine in civilians with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:93–95.
170. Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:528–535.
171. Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001b;58:485–492.
172. Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD, Connor KM, Barnett S, et al. Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry* 2003;53:188–191.
173. Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety* 2004b;19:234–240.
174. Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004c;61:1005–1013.
175. Davidson JR, Connor KM, Hertzberg MA, Weisler RH, Wilson WH, Payne VM. Maintenance therapy with fluoxetine in posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:166–169.
176. Davidson JR, Brady K, Mellman TA, Stein MB, Pollack MH. The efficacy and tolerability of tiagabine in adult patients with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007a;27:85–88.
177. Davidson JRT, Wittchen HU, Llorca PM, Erickson J, Detke M, Ball SG, et al. Duloxetine 60 to 120 mg once daily for the prevention of relapse in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. Poster, ACNP, Boca Raton, 9–13 December. 2007b.
178. Davies SJ, Jackson PR, Potokar J, Nutt DJ. Treatment of anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular disease. *Br Med J* 2004;328:939–943.
179. Davis LL, Davidson JR, Ward LC, Bartolucci A, Bowden CL, Petty F. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population. *J Clin Psychopharmacol* 2008a;28:84–88.
180. Davis LL, Ward C, Rasmussen A, Newell JM, Frazier E, Southwick SM. A placebo-controlled trial of guanfacine for the treatment of posttraumatic stress disorder in veterans. *Psychopharmacol Bull* 2008b;41:8–18.
181. de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A, Koele P, van Dyck R. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995;152:683–691.
182. Deahl M, Srinivasan M, Jones N, Thomas J, Neblett C, Jolly A. Preventing psychological trauma in soldiers: the role of operational stress training and psychological debriefing. *Br J Med Psychol* 2000;73(Pt 1):77–85.
183. Dell'Osso B, Mundo E, Altamura AC. Quetiapine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a six-month follow-up case series. *CNS Spectrums* 2006;11:879–883.
184. Dell'osso B, Mundo E, Marazziti D, Altamura AC. Switching from serotonin reuptake inhibitors to duloxetine in patients with resistant obsessive compulsive disorder: a case series. *J Psychopharmacol* 2008;22:210–213.
185. den Boer JA, Westenberg HG. Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder: a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *Int Clin Psychopharmacol* 1988;3:59–74.
186. den Boer JA, Westenberg HG. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanerlin. *Psychopharmacology (Berlin)* 1990;102:85–94.
187. Denys D, van der Wee N, van Megan HJ, Westenberg HG. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:568–575.
188. Denys D, De Geus F, Van Megan HJ, Westenberg HG. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2004a;65:1040–1048.
189. Denys D, van Megan HJ, van der Wee N, Westenberg HG. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004b;65:37–43.
190. DeVane CL, Ware MR, Emmanuel NP, Brawman-Mintzer O, Morton WA, Villarreal G, et al. Evaluation of the efficacy, safety and physiological effects of fluvoxamine in social phobia. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:345–351.
191. DeVaugh-Geiss J, Landau P, Katz R. Preliminary results from a multicenter trial of clomipramine

- in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:36–40.
192. DeVeugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, Cantwell D, Fontaine R, Greist JH, et al. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder – a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:45–49.
 193. Devilly GJ, Spence SH. The relative efficacy and treatment distress of EMDR and a cognitive-behavioral trauma treatment protocol in the amelioration of posttraumatic stress disorder. *J Anxiety Disord* 1999;13:131–157.
 194. Dieleman GC, Ferdinand RF. Pharmacotherapy for social phobia, generalised anxiety disorder and separation anxiety disorder in children and adolescents: an overview. *Tijdschr Psychiatr* 2008;50:43–53.
 195. Dieperink ME, Drogemuller L. Zolpidem for insomnia related to PTSD. *Psychiatr Serv* 1999;50:421.
 196. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:269–275.
 197. Dugas MJ, Ladouceur R, Leger E, Freeston MH, Langlois F, Provencher MD, et al. Group cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: treatment outcome and long-term follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:821–825.
 198. Dunlop BW, Papp L, Garlow SJ, Weiss PS, Knight BT, Ninan PT. Tiagabine for social anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:241–244.
 199. Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, Wilson LG, Hyde TS. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1986;47:458–460.
 200. DuPont RL, Rice DP, Miller LS, Shiraki SS, Rowland CR, Harwood HJ. Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety* 1996;2:167–172.
 201. Durham RC, Murphy T, Allan T, Richard K, Treiving LR, Fenton GW. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165:315–23.
 202. Dyukova GM, Shepeleva IP, Vorob'eva OV. Treatment of negative crises (panic attacks). *Neurosci Behav Physiol* 1992;22:343–345.
 203. Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess* 2001;5:1–69.
 204. Echeburua E, de Corral P, Zubizarreta I, Sarasua B. Psychological treatment of chronic posttraumatic stress disorder in victims of sexual aggression. *Behav Modif* 1997;21:433–456.
 205. Elie R, Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:125–129.
 206. Emslie G, Judge R. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:26–34.
 207. Enkelmann R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1991;105:428–432.
 208. Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503–508.
 209. Eriksson T. Anti-androgenic treatment of obsessive-compulsive disorder: an open-label clinical trial of the long-acting gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:57–61.
 210. Erzegovisi S, Guglielmo E, Siliprandi F, Bellodi L. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:69–74.
 211. Escalona R, Canive JM, Calais LA, Davidson JR. Fluvoxamine treatment in veterans with combat-related post-traumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:29–33.
 212. Etxestebe M, Aragües E, Malo P, Pacheco L. Olanzapine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 2000;157:659–60.
 213. Fahy TJ, O'Rourke D, Brophy J, Schazmann W, Sciascia S. The Galway Study of Panic Disorder. I. Clomipramine and lofepramine in DSM III-R panic disorder: a placebo controlled trial. *J Affect Disord* 1992;25:63–75.
 214. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132–191.
 215. Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneider FR, Marshall R, Davies S, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:918–924.
 216. Famarulo R, Kinscherrf R, Fenton T. Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type. A pilot study. *Am J Dis Child* 1988;142:1244–1247.
 217. Fedoroff IC, Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:311–324.
 218. Feighner JP. Buspirone in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl):3–6.
 219. Feighner JP, Merideth CH, Hendrickson GA. A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1982;43:103–108.
 220. 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.
 221. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:240–249.
 222. 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;68:58–68.
 223. Ferreri M, Hantouche EG, Billardon M. Intérêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: étude contrôlée en double aveugle versus placebo. *Encéphale* 1994;20:785–791.
 224. Feske U, Goldstein AJ. Eye movement desensitization and reprocessing treatment for panic disorder: a controlled outcome and partial dismantling study. *J Consult Clin Psychol* 1997;5:1026–1035.
 225. Fesler FA. Valproate in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:361–364.
 226. Fineberg NA, Sivakumaran T, Roberts A, Gale T. Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:223–226.
 227. Fineberg NA, Stein DJ, Premkumar P, Carey P, Sivakumaran T, Vythilingum B, et al. Adjunctive quetiapine for serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of randomized controlled treatment trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:337–343.
 228. Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, Stein DJ. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:430–439.
 229. Fitzgerald KD, Stewart CM, Tawile V, Rosenberg DR. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9:115–123.
 230. Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Sceery W, Kilts C, Mellstrom B, et al. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:977–983.
 231. Foa EB. Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(5):43–48.
 232. Foa EB, Rothbaum BO, Riggs DS, Murdock TB. Treatment of posttraumatic stress disorder in rape victims: a comparison between cognitive-behavioral procedures and counseling. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:715–723.
 233. Foa EB, Dancu CV, Hembree EA, Jaycox LH, Meadows EA, Street GP. A comparison of exposure therapy, stress inoculation training, and their combination for reducing posttraumatic stress disorder in female assault victims. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:194–200.
 234. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:151–161.
 235. Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie RI. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:80–87.
 236. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Miguel EC, Versiani M. Citalopram plus reboxetine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:57–59.
 237. Francobandiera G. Olanzapine augmentation of serotonin uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 2001;46:356–358.
 238. Frank JB, Kosten TR, Giller EL Jr, Dan E. A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1289–1291.
 239. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62–71.
 240. Freeston MH, Ladouceur R, Gagnon F, Thibodeau N, Rheume J, Letarte H, et al. Cognitive-behavioral treatment of obsessive thoughts: a controlled study. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:405–413.
 241. Friedman MJ, Marmar CR, Baker DG, Sikes CR, Farfel GM. Randomized, double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting. *J Clin Psychiatry* 2007a;68:711–720.
 242. Friedman S, Abdallah TA, Oumaya M, Rouillon F, Gueflf JD. Aripiprazole augmentation of clomipramine-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007b;68:972–973.
 243. Frommberger U. Acute and chronic posttraumatic stress disorder. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004;72:411–421.
 244. Furmark T, Appel L, Michelgard A, Wahlstedt K, Ahs F, Zancan S, et al. Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo. *Biol Psychiatry* 2005;58:132–142.
 245. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* CD001026. 2002.
 246. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;188:305–312.
 247. Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1219–1221.
 248. Fux M, Benjamin J, Belmaker RH. Inositol versus placebo augmentation of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind cross-over study. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2:193–195.
 249. Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:275–282.
 250. Gade K, Haufinger C, Bandelow B. submitted. Anorexia due to obsessive-compulsive disorder in a male patient successfully treated with naltrexone.
 251. Galvao-de Almeida A, Quarantini LC, Gois CR, Santos-Jesus R, Miranda-Scippa AM, de Oliveira IR, et al. Obsessive-compulsive disorder: an open-label pilot trial of escitalopram. *CNS Spectrums* 2007;12:519–524.
 252. Garattini S, Bertele V. Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests. *Lancet* 2007;370:1875–1877.
 253. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000;283:3082–3088.
 254. Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH, Ricardi RK, Tamura R, Kluzynski S, et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:773–779.
 255. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Farrell C, Wagner KD, et al. Impact of comorbidity on treatment response to paroxetine in pediatric obsessive-compulsive disorder: is the use of exclusion criteria empirically supported in randomized clinical trials? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13(Suppl 1):S19–29.
 256. Geller DA, Wagner KD, Emslie G, Murphy T, Carpenter DJ, Wetherhold E, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1387–1396.
 257. Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1996;57:390–394.
 258. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007;164:1356–1363.
 259. Gladso JA, Rapaport MH, McKinney R, Auerbach M, Hahn T, Rabin A, et al. Absence of neuropsychologic deficits in patients receiving long-term treatment with alprazolam-XR for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:131–138.
 260. Goddard AW, Brouette T, Almai A, Jetty P, Woods SW, Charney D. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:681–686.
 261. Goldstein AJ, de Beurs E, Chambless DL, Wilson KA. EMDR for panic disorder with

- agoraphobia: comparison with waiting list and credible attention-placebo control conditions. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:947–956.
262. Goldstein DJ, Sundell K. A review of the safety of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999;14:319–324.
263. Goodman W, Rasmussen S, Price L, Mazure L, Henninger G, Charney D. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS). *Arch Gen Psychiatry* 1989a;46:1006–1011.
264. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989b;46:36–4.
265. Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M, White KL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:21–29.
266. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2005;87:161–167.
267. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Goetz D, Campeas RB, Fyer MR, et al. An open trial of fluvoxamine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:329–332.
268. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuro-anatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;157:493–505.
269. Gould RA, Clum GA. Self-help plus minimal therapist contact in the treatment of panic disorder: a replication and extension. *Behav Ther* 1995;26:533–546.
270. Gould RA, Clum GA, Shapiro D. The use of bibliotherapy in the treatment of panic: a preliminary investigation. *Behav Ther* 1993;24:241–252.
271. Gould RA, Buckminster S, Pollack MH, Otto MW, Yap L. Cognitive-behavioral and pharmacological treatment for social phobia: A meta-analysis. *Clin Psychol Sci Pract* 1997;4:291–306.
272. Grant P, Louge L, Hirschtritt M, Swedo SE. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:761–767.
273. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997;154:867–869.
274. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2384–2393.
275. Greist J, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, et al. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995a;52:289–295.
276. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, et al. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995b;10:57–65.
277. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katselnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995c;52:53–60.
278. Greist JH, Marks IM, Baer L, Kobak KA, Wenzel KW, Hirsch MJ, et al. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *J Clin Psychiatry* 2002;63:138–145.
279. Greist JH, Bandelow B, Hollander E, Marazziti D, Montgomery SA, Nutt DJ, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *CNS Spectrums* 2003;8:7–16.
280. Gruber RP. ECT for obsessive-compulsive symptoms (possible mechanisms of action). *Dis Nerv Syst* 1971;32:180–182.
281. Guastella AJ, Richardson R, Lovibond PF, Rapee RM, Gaston JE, Mitchell P, et al. A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:544–549.
282. Haby MM, Donnelly M, Corry J, Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: a meta-regression of factors that may predict outcome. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:9–19.
283. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2003;18:182–187.
284. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–55.
285. Hamner MB, Frueh BC. Response to venlafaxine in a previously antidepressant treatment-resistant combat veteran with posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:233–234.
286. Hamner MB, Brodrick PS, Labbate LA. Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:141–146.
287. Hamner MB, Deitsch SE, Brodrick PS, Ulmer HG, Lorberbaum JP. Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: an open trial of adjunctive therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2003a;23:15–20.
288. Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, Frueh BC, Huber MG, Arana GW. Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 2003b;18:1–8.
289. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:167–174.
290. Haug TT, Blomhoff S, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, et al. Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:312–318.
291. Hay P, Sachdev P, Cumming S, Smith JS, Lee T, Kitchener P, et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder by psychosurgery. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:197–207.
292. Hayward C, Varady S, Albano AM, Thienemann M, Henderson L, Schatzberg AF. Cognitive-behavioral group therapy for social phobia in female adolescents: results of a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:721–726.
293. Heimberg RG, Dodge CS, Hope DA, Kennedy CR, Zollo L, Becker RE. Cognitive-behavioral treatment of social phobia: comparison to a credible placebo control. *Cogn Ther Res* 1990;14:1–23.
294. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133–1141.
295. Heldt E, Manfro GG, Kipper L, Blaya C, Maltz S, Isolan L, et al. Treating medication-resistant panic disorder: predictors and outcome of cognitive-behavior therapy in a Brazilian public hospital. *Psychother Psychosom* 2003;72:43–48.
296. Hembree EA, Riggs DS, Kozak MJ, Franklin ME, Foa EB. Long-term efficacy of exposure and ritual prevention therapy and serotonergic medications for obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums* 2003;8:363–371, 381.
297. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:1226–1229.
298. Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Kudler HS, Davidson JR. Lack of efficacy for fluoxetine in PTSD: a placebo controlled trial in combat veterans. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:101–105.
299. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* CD004851. 2007.
300. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:420–430.
301. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2007;21:864–872.
302. Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, Dolberg OT, Zohar J, Grunhaus L. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:556–559.
303. Hobbs M, Mayou R, Harrison B, Worlock P. A randomised controlled trial of psychological debriefing for victims of road traffic accidents. *Br Med J* 1996;313:1438–1439.
304. Hodgkiss AD, Malizia AL, Bartlett JR, Bridges PK. Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy, 1979–1991. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:230–234.
305. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988;49:293–301.
306. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:321–326.
307. Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, Greist JH, Lydiard B, et al. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:76–82.
308. Hoffart A, Martinsen EW. Exposure-based integrated vs. pure psychodynamic treatment of agoraphobic inpatients. *Psychotherapy* 1990;27:210–218.
309. Hoffart A, Due Madsen J, Lande B, Gude T, Bille H, Torgersen S. Clomipramine in the treatment of agoraphobic inpatients resistant to behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 1993;54:481–487.
310. Hofmann SG. Cognitive mediation of treatment change in social phobia. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:393–399.
311. Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Psychiatry* 2008;e1–12.
312. Hofmann SG, Meuret AE, Smits JA, Simon NM, Pollack MH, Eisenmenger K, et al. Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:298–304.
313. Hogberg U, Wang M. Depression and pregnancy – may selective serotonin reuptake inhibitors be associated to behavioural teratogenicity? [Comment on “The obstetrician and depression during pregnancy” by Campagne DM.] *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:123–124.
314. Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Ruchle H, Hand I, Konig A, Munchau N, et al. Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;35:71–78.
315. Hollander E, Dell’Osso B. Topiramate plus paroxetine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:189–191.
316. Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, Oakes R, Burnham DB. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2003a;64:1113–1121.
317. Hollander E, Baldini Rossi N, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003b;6:397–401.
318. Hollander E, Koran LM, Goodman WK, Greist JH, Ninan PT, Yang H, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003c;64:640–647.
319. Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, Uhlenhuth EH. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety* 2005;21:33–40.
320. Husain MM, Lewis SF, Thornton WL. Maintenance ECT for refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1899–1900.
321. IMCTGMSP. The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. Moclobemide in social phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:71–80.
322. Institute of Medicine. Treatment of PTSD: An Assessment of the Evidence. Report Brief [www.iom.edu]. 2007.
323. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002;53:39–49.
324. Ironson G, Freund B, Strauss JL, Williams J. Comparison of two treatments for traumatic stress: a community-based study of EMDR and prolonged exposure. *J Clin Psychol* 2002;58:113–128.
325. Isolan L, Pheula G, Salum GA Jr, Oswald S, Rohde LA, Manfro GG. An open-label trial of escitalopram in children and adolescents with social anxiety disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:751–760.
326. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, Steinbook RM. Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1985;5:290–296.
327. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
328. James I, Savage I. Beneficial effect of nadolol on anxiety-induced disturbances of performance in musicians: a comparison with diazepam and placebo. *Am Heart J* 1984;108:1150–1155.
329. James IM, Burgoyne W, Savage IT. Effect of pindolol on stress-related disturbances of musical performance: preliminary communication. *J R Soc Med* 1983;76:194–196.
330. Jeanmonod D, Schulman J, Ramirez R, Cancro R, Lanz M, Morel A, et al. Neuropsychiatric

- thalamocortical dysrhythmia: surgical implications. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:251–265.
331. Jenike MA, Hyman S, Baer L, Holland A, Minichiello WE, Buttolph L, et al. A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. *Am J Psychiatry* 1990;147:1209–1215.
332. Jenike MA, Baer L, Ballantine T, Martuza RL, Tynes S, Giriunas I, et al. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long-term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991a;48:548–555.
333. Jenike MA, Baer L, Buttolph L. Buspirone augmentation of fluoxetine in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1991b;52:13–14.
334. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML. Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1261–1264.
335. Jensen JA. An investigation of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) as a treatment for PTSD symptoms of Vietnam combat veterans. *Behav Ther* 1994;25:311–325.
336. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2001;24:75–97.
337. Johnson EM, Whyte E, Mulsant BH, Pollock BG, Weber E, Begley AE, et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:796–802.
338. Johnston D, Troyer I, Whitsett S. Clomipramine treatment of agoraphobic women. An eight-week controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:453–459.
339. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:301–308.
340. Kamijima K, Murasaki M, Asai M, Higuchi T, Nakajima T, Taga C, et al. Paroxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japanese patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58:427–433.
341. Kamijima K, Kuboki T, Kumano H, Burt T, Cohen G, Arano I, et al. A placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for panic disorder in Japan. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:265–273.
342. Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, Hendriks GJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *J Clin Psychiatry* 2002;63:772–777.
343. Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry* 2005;186:222–226.
344. Katz IR, Reynolds CF, Alexopoulos GS, Hackett D. Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:18–25.
345. Katz RJ, DeVeauh-Geiss J, Landau P. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1990;28:401–414.
346. Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Mantle JM, Serlin RC. Sertraline for social phobia: placebo-controlled crossover study. *Am J Psychiatry* 1995;152:1368–1371.
347. Kawahara T, Ueda Y, Mitsuyama Y. A case report of refractory obsessive-compulsive disorder improved by risperidone augmentation of clomipramine treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:599–601.
348. Keane TM, Fairbank JA, Caddell JM. Implosive (flooding) therapy reduces symptoms of PTSD in combat veterans. *Behav Ther* 1989;20:245–260.
349. Keck PE, Taylor VE, Tugrul KC, McElroy SL, Bennett JA. Valproate treatment of panic disorder and lactate-induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 1993;33:542–546.
350. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005a;62:593–602.
351. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005b;62:617–627.
352. Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *New Engl J Med* 2005c;352:2515–2523.
353. Keuler DJ, Altemus M, Michelson D, Greenberg B, Murphy DL. Behavioral effects of naloxone infusion in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:154–156.
354. Khaldi S, Kornreich C, Dan B, Pelc I. Usefulness of olanzapine in refractory panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:100–101.
355. Khanna S, Gangadhar BN, Sinha V, Rajendra PN, Channabasavanna SM. Electroconvulsive therapy in obsessive-compulsive disorder. *Convuls Ther* 1988;4:314–320.
356. Kim CH, Chang JW, Koo MS, Kim JW, Suh HS, Park IH, et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:283–290.
357. Kinrys G, Wygant LE, Pardo TB, Melo M. Levetiracetam for treatment-refractory posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:211–214.
358. Kinzie JD, Leung P. Clonidine in Cambodian patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:546–550.
359. Klein D. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacology* 1964;5:397–408.
360. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:306–317.
361. Klein DF. Flawed meta-analyses comparing psychotherapy with pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1204–1211.
362. Klerman GL, Weissman MM, Ouellette R, Johnson J, Greenwald S. Panic attacks in the community. *Social Morbidity Health Care Utilization J* 1999;265:742–746.
363. Klosko JS, Barlow DH, Tassinari R, Cerny JA. A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:77–84.
364. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:257–262.
365. Kobak KA, Taylor LV, Bystritsky A, Kohlenberg CJ, Greist JH, Tucker P, et al. St John's wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: results from a double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:299–304.
366. Kocabasoglu N, Corapcioglu A, Yargic I, Erdogan A. Venlafaxine versus fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A preliminary single-blind, 12 week, controlled study [abstract]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(Suppl 3):S304.
367. Koponen H, Lepola U, Leinonen E, Jokinen R, Penttinen J, Turtonen J. Citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: an open pilot study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;6:343–346.
368. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:100–107.
369. Koran LM, Sallee FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:396–401.
370. Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:514–517.
371. Koran LM, Hackett E, Rubin A, Wolkow R, Robinson D. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:88–95.
372. Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, Franz B, Gamel N, Elliott M. Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psych* 2005a;66:353–359.
373. Koran LM, Gamel NN, Choung HW, Smith EH, Aboujaoude EN. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005b;66:515–520.
374. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:5–53.
375. Koren G, Matsui D, Einarson A, Knoppert D, Steiner M. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *Can Med Assoc J* 2005;172:1457–1459.
376. Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, Giller E. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:366–370.
377. Kronig MH, Apter J, Asnis G, Bystritsky A, Curtis G, Ferguson J, et al. Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:172–176.
378. Krieger MB, Dahl AA. The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(Suppl I):S19–24.
379. Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M, et al. D-Cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:835–838.
380. Lader M, Morton S. Benzodiazepine problems. *Br J Addict* 1991;86: 823–828.
381. Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berlin)* 1998;139:402–406.
382. Lader M, Stender K, Burger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19:241–248.
383. Ladouceur R, Dugas MJ, Freeston MH, Leger E, Gagnon F, Thibodeau N. Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: evaluation in a controlled clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:957–964.
384. Laegreid L, Olegard R, Conradi N, Hagberg G, Wahlstrom J, Abrahamsson L. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:432–441.
385. Laffeur DL, Pittenger C, Kelmendi B, Gardner T, Wasylink S, Malison RT, et al. N-Acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berlin)* 2006;184:254–256.
386. Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR, Vazquez DM. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol* 2005;25:595–604.
387. Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:153–160.
388. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:145–152.
389. Lee C, Gavriel H, Drummond P, Richards J, Greenwald R. Treatment of post-traumatic stress disorder: A comparison of stress inoculation training with prolonged exposure and eye movement desensitization and reprocessing. *J Clin Psychol Psychother* 2002;58:1071–1089.
390. Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 2003;53:772–777.
391. Lenze EJ, Mulsant BH, Shear MK, Dew MA, Miller MD, Pollock BG, et al. Efficacy and tolerability of citalopram in the treatment of late-life anxiety disorders: results from an 8-week randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:146–150.
392. Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL, Koby EV, Lenane MC, Cheslow DL, et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1088–1092.
393. Leonard HL, Topol D, Bukstein O, Hindmarsh D, Allen AJ, Swedo SE. Clonazepam as an augmenting agent in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:792–794.
394. Leonard ED, Hen R. Genetics of affective and anxiety disorders. *Annu Rev Psychol* 2006;57:117–137.
395. Leonard ED, Hen R. Anxiety as a developmental disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:134–140.
396. Lepola U, Heikkinen H, Rimon R, Riekkinen P. Clinical evaluation of alprazolam in patients with panic disorder: a double-blind comparison with imipramine. *Hum Psychopharmacol* 1990;5:159–163.
397. Lepola U, Arato M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:654–662.
398. Lepola U, Bergtholdt B, St Lambert J, Davy KL, Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:222–229.
399. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjödin I, et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:528–534.
400. Li D, Chokka P, Tibbo P. Toward an integrative understanding of social phobia. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:190–202.
401. Li X, May RS, Tolbert LC, Jackson WT, Flournoy JM, Baxter LR. Risperidone and haloperidol

- augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:736–743.
402. Lidren DM, Watkins PL, Gould RA, Clum GA, Asterino M, Tulloch HL. A comparison of bibliotherapy and group therapy in the treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:865–869.
403. Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1987;22:141–173.
404. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Campeas R, Levin AP, Sandberg D, et al. Pharmacotherapy of social phobia: an interim report of a placebo-controlled comparison of phenelzine and atenolol. *J Clin Psychiatry* 1988;49:252–257.
405. Liebowitz MR, Heimberg RG, Schneier FR, Hope DA, Davies S, Holt CS, et al. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome. *Depress Anxiety* 1999;10:89–98.
406. Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002a;63:66–74.
407. Liebowitz MR, Turner SM, Piacentini J, Beidel DC, Clariv SR, Davies SO, et al. Fluoxetine in children and adolescents with OCD: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002b;41:1431–1438.
408. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005a;62:190–198.
409. Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Asnis G. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005b;66:238–247.
410. Linden M, Zubraegel D, Baer T, Franke U, Schlattmann P. Efficacy of cognitive behaviour therapy in generalized anxiety disorders. Results of a controlled clinical trial (Berlin CBT-GAD Study). *Psychother Psychosom* 2005;74:36–42.
411. Lindsay M, Crino R, Andrews G. Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1997;171:135–139.
412. Lindsay WR, Gamsu CV, McLaughlin E, Hood EM, Espie CA. A controlled trial of treatments for generalized anxiety. *Br J Clin Psychol* 1987;26:3–15.
413. Lipper S, Davidson JR, Grady TA, Edinger JD, Hammett EB, Mahorney SL, et al. Preliminary study of carbamazepine in post-traumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986;27:849–854.
414. Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocoagulation or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery* 1999;44:452–458.
415. Livingston MG. Benzodiazepine dependence. *Br J Hosp Med* 1994;51:281–286.
416. Llorca PM, Spadone C, Sol O, Danniau A, Bougerol T, Corruble E, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1020–1027.
417. Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, Schlegel S, Hain C, Sandmann J, et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1999;174:205–212.
418. Londeborg PD, Wolkow R, Smith WT, DuBoff E, England D, Ferguson J, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder – A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br J Psychiatry* 1998;173:54–60.
419. Londeborg PD, Hegel MT, Goldstein S, Goldstein D, Himmel-hoch JM, Maddock R, et al. Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of 24 weeks of open-label continuation treatment. *J Clin Psychiatry* 2001;62:325–331.
420. Lopes AC, Taub A, D'Alcanta CC, Mathis ME, Hoexter MQ, Gouvea FS, et al. Gamma ventral capsulotomy for obsessive compulsive disorder: Preliminary results of a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008;63: S131.
421. Lopez-Ibor JJ, Lopez-Ibor Alino JJ. Selection criteria for patients who must undergo psychiatric surgery. In: Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG, editors. *Neurological treatment in psychiatry, pain and epilepsy*. Baltimore, MD: University Park Press. 1975. p.p 151–162.
422. Lopez-Ibor JJ, Saiz J, Cottraux J, Note I, Vinas R, Bourgeois M, et al. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:111–118.
423. Lum M, Fontaine R, Elie R, Ontiveros A. Divalproex sodium's antipanic effect in panic disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1990;27:164–165A.
424. Lundberg S, Carlsson A, Norfeldt P, Carlsson ML. Nicotine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:1195–1199.
425. Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, Rubin RT, Laraia M, DuPont R. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:96–103.
426. Lydiard RB, Ballenger JC, Rickels K. A double-blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder. Abecarnil Work Group. *J Clin Psychiatry* 1997;58:11–18.
427. Maina G, Pessina E, Albert U, Bogetto F. 8-week, single-blind, randomized trial comparing risperidone versus olanzapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:364–372.
428. Malek-Ahmadi P. Gabapentin and posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2003;37:664–666.
429. Maletzky B, McFarland B, Burt A. Refractory obsessive compulsive disorder and ECT. *Convuls Ther* 1994;10:34–42.
430. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1289–1296.
431. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:95–100.
432. Marazziti D, Pallanti S. Effectiveness of olanzapine treatment for severe obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1834–1835.
433. Marazziti D, Dell'Osso L, Gemignani A, Ciapparelli A, Presta S, Nasso ED, et al. Citalopram in refractory obsessive-compulsive disorder: an open study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:215–219.
434. Marazziti D, Pfanner C, Dell'Osso B, Ciapparelli A, Presta S, Corretti G, et al. Augmentation strategy with olanzapine in resistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study. *J Psychopharmacol* 2005;19:392–394.
435. March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998;280:1752–1756.
436. March JS, Entusah AR, Rynn M, Albano AM, Tournian KA. A randomized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in pediatric social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:1149–1154.
437. Marcus S, Marquis P, Sakai C. Controlled study of treatment of PTSD using EMDR in an HMO setting. *Psychotherapy* 1997;34:307–315.
438. Margraf J, Barlow DH, Clark DM, Telch MJ. Psychological treatment of panic: work in progress on outcome, active ingredients, and follow-up. *Behav Res Ther* 1993;31:1–8.
439. Markovitz PJ, Stagno SJ, Calabrese JR. Buspirone augmentation of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:798–800.
440. Marks I, Lovell K, Noshirvani H, Livanou M, Thrasher S. Treatment of posttraumatic stress disorder by exposure and/or cognitive restructuring: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:317–325.
441. Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals: I. *Br J Psychiatry* 1980;136:1–25.
442. Marks IM, Gray S, Cohen D, Hill R, Mawson D, Ramm E, et al. Imipramine and brief therapists-aided exposure in agoraphobics having self-exposure homework. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:153–162.
443. Marks IM. *Fears, phobias and rituals*. New York, Oxford: Oxford University Press. 1987.
444. Marks IM, Lelliott P, Basoglu M, Noshirvani H, Monteiro W, Cohen D, et al. Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive rituals. *Br J Psychiatry* 1988;152:522–534.
445. Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, Kuch K, Noshirvani H, O'Sullivan G, et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *Br J Psychiatry* 1993;162:776–787.
446. Marmar CR, Schoenfeld F, Weiss DS, Metzler T, Zatzick D, Wu R, et al. Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57(8):66–70.
447. Marshall RD, Schneier FR, Fallon BA, Knight CB, Abbate LA, Goetz D, et al. An open trial of paroxetine in patients with noncombat-related, chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:10–18.
448. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1982–1988.
449. Martenyi F, Soldatenkova V. Fluoxetine in the acute treatment and relapse prevention of combat-related posttraumatic stress disorder: Analysis of the veteran group of a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:340–349.
450. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Koke SC, Prakash A. Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 2002a;181:315–320.
451. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Prakash A, Koke SC. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2002b;63:199–206.
452. Martenyi F, Brown EB, Caldwell CD. Failed efficacy of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder: results of a fixed-dose, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:166–170.
453. Mattick RP, Andrews G, Hadzi-Pavlovic D, Christensen H. Treatment of panic and agoraphobia. An integrative review. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:567–576.
454. Mavissakalian M, Michelson L. Agoraphobia: behavioral and pharmacological treatment (n=49). *Psychopharmacol Bull* 1983;19:116–118.
455. Mavissakalian M, Michelson L. Agoraphobia – relative and combined effectiveness of therapist-assisted in vivo exposure and imipramine. *J Clin Psychol* 1986;47:117–122.
456. Mavissakalian M, Michelson L, Dealy RS. Pharmacological treatment of agoraphobia: imipramine versus imipramine with programmed practice. *Br J Psychiatry* 1983;143:348–355.
457. Mavissakalian M, Perel JM. Protective effects of imipramine maintenance treatment in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1992a;149:1053–1057.
458. Mavissakalian M, Perel JM. Clinical experiments in maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992b;49:318–323.
459. Mayou RA, Ehlers A, Hobbs M. Psychological debriefing for road traffic accident victims. Three-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000;176:589–593.
460. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:129–133.
461. McDonagh A, Friedman M, McHugo G, Ford J, Sengupta G, Mueser K, et al. Randomized trial of cognitive-behavioral therapy for chronic posttraumatic stress disorder in adult female survivors of childhood sexual abuse. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:515–524.
462. McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS, et al. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:652–654.
463. McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, Charney DS, Heninger GR. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:175–184.
464. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302–308.
465. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylinski S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:794–801.
466. McLean PD, Whittall ML, Thordarson DS, Taylor S, Sochting I, Koch WJ, et al. Cognitive versus behavior therapy in the group treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:205–214.
467. McRae AL, Brady KT, Mellman TA, Sonne SC, Killeen TK, Timmerman MA, et al. Comparison of nefazodone and sertraline for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2004;19:190–196.
468. Meibach RC, Dunner D, Wilson LG, Ishiki D, Dager SR. Comparative efficacy of propranolol, chlordiazepoxide, and placebo in the treatment of anxiety: a double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1987;48:355–358.
469. Mellman LA, Gorman JM. Successful treatment of obsessive-compulsive disorder with ECT. *Am J Psychiatry* 1984;141:596–597.

470. Mellman TA, Bustamante V, David D, Fins AI. Hypnotic medication in the aftermath of trauma. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1183–1184.
471. Meltzer-Brody S, Connor KM, Churchill E, Davidson JR. Symptom-specific effects of fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:227–231.
472. Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, Tamura RN, Hoog SL, Tepner R, et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry* 1998;155:1570–1577.
473. Michelson D, Allgulander C, Dantendorfer K, Knezevic A, Maierhofer D, Micev V, et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2001;179:514–518.
474. Michelson L, Mavissakalian M, Marchione K. Cognitive, behavioral, and psychophysiological treatments of agoraphobia – a comparative outcome investigation. *Behav Ther* 1988;19:97–120.
475. Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, Stage KB. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nord J Psychiatry* 2004;58:65–70.
476. Milanfranchi A, Ravagli S, Lenzi P, Marazziti D, Cassano GB. A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:131–136.
477. Milrod B, Leon AC, Busch F, Ruden M, Schwalberg M, Clarkin J, et al. A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:265–272.
478. Mindus P, Nyman H, Mogard J. Frontal lobe and basal ganglia metabolism studied with PET in patients with incapacitating obsessive-compulsive disorder undergoing capsulotomy. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1990;44:309–312.
479. Mindus P, Edman G, Andreewitch S. A prospective, long-term study of personality traits in patients with intractable obsessional illness treated by capsulotomy. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:40–50.
480. Misri S, Burgmann A, Kostaras D. Are SSRIs safe for pregnant and breastfeeding women? *Can Family Phys* 2000a;46:626–628.
481. Misri S, Kostaras D, Kostaras X. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and lactation: Current knowledge. *Can J Psych* 2000b;45:285–287.
482. Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 2005;88:27–35.
483. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:251–261.
484. Mohlman J, Gorenstein EE, Kleber M, de Jesus M, Gorman JM, Papp LA. Standard and enhanced cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder: two pilot investigations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:24–32.
485. Mohr N, Vythilingum B, Emsley RA, Stein DJ. Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:37–40.
486. Moller HJ, Volz HP, Reimann JW, Stoll KD. Opiramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:59–65.
487. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, Keane T. Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:193–196.
488. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J, et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3:143–152.
489. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:75–86.
490. Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, Loft H, Boulenger JP. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1270–1278.
491. Montgomery SA, Chalmers K, Baldinetti F, Whalen E. Efficacy and safety of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder in elderly patients (Poster). 19th European College of Neuropsychopharmacology Congress. 16–20 September, Nice, France. 2006a.
492. Montgomery SA, Tobias K, Zomberg GL, 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* 2006b;67:771–782.
493. Montoya A, Weiss AP, Price BH, Cassem EH, Dougherty DD, Nierenberg AA, et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease. *Neurosurgery* 2002;50:1043–1049.
494. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1735–1740.
495. Moroz G, Rosenbaum JF. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 1999;60:604–612.
496. Mortberg E, Karlsson A, Fyring C, Sundin O. Intensive cognitive-behavioral group treatment (CBGT) of social phobia: a randomized controlled study. *J Anxiety Disord* 2006;20:646–660.
497. Mortberg E, Clark DM, Sundin O, Aberg Wistedt A. Intensive group cognitive treatment and individual cognitive therapy vs. treatment as usual in social phobia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:142–154.
498. Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, Kettler C, Lahmann C, Pedrosa Gil F, et al. Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:580–583.
499. Mukaddes NM, Abali O, Kaynak N. Citalopram treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:405–408.
500. Mundo E, Guglielmo E, Bellodi L. Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:219–224.
501. Mundo E, Maina G, Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:69–76.
502. Munjack DJ, Crocker B, Cabe D, Brown R, Usigli R, Zulueta A, et al. Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:22–27.
503. Munjack DJ, Baltazar PL, Bohn PB, Cabe DD, Appleton AA. Clonazepam in the treatment of social phobia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl 5):35–40.
504. Murphy MT, Michelson LK, Marchione K, Marchione N, Testa S. The role of self-directed in vivo exposure in combination with cognitive therapy, relaxation training, or therapist-assisted exposure in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *J Anxiety Disord* 1998;12:117–138.
505. Nagy LM, Krystal JH, Woods SW, Charney DS. Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder. 2.5 year naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:993–999.
506. Nair NP, Bakish D, Saxena B, Amin M, Schwartz G, West TE. Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder. *Anxiety* 1996;2:192–198.
507. Nakatani E, Nakagawa A, Nakao T, Yoshizato C, Nabeyama M, Kudo A, et al. A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder – effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychother Psychosom* 2005;74:269–276.
508. Neal LA, Shapland W, Fox C. An open trial of moclobemide in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:231–237.
509. Nelson J, Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Can Soc Clin Pharmacol* 1999;6:69–83.
510. Neuner F, Schauer M, Klaschik C, Karunakara U, Elbert T. A comparison of narrative exposure therapy, supportive counseling, and psychoeducation for treating posttraumatic stress disorder in an African refugee settlement. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:579–587.
511. Neylan TC, Metzler TJ, Schoenfeld FB, Weiss DS, Lenoci M, Best SR, et al. Fluvoxamine and sleep disturbances in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2001;14:461–467.
512. Neylan TC, Lenoci M, Samuelson KW, Metzler TJ, Henn-Haase C, Hierholzer RW, et al. No improvement of posttraumatic stress disorder symptoms with guanfacine treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:2186–2188.
513. NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Post-traumatic Stress Disorder. The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. 2005.
514. NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Obsessive compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder. 2006.
515. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Anxiety (amended): Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder) in Adults in Primary, Secondary and Community Care. 2007.
516. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2008;1–10.
517. Nimatoudis I, Zissis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:331–336.
518. NIMH. National Institute of Mental Health. 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy E, editor. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Revised edition. Rockville, MD: NIMH. 1976. p.p 217–222.
519. Ninan PT, Koran LM, Kiev A, Davidson JR, Rasmussen SA, Zajecka JM, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:15–22.
520. Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A meta-analysis of d-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry* 2008;63: 1118–1126.
521. Nordeng H, Spigset O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. *Drug Saf* 2005;28:565–581.
522. Norton PJ, Price EC. A meta-analytic review of adult cognitive-behavioral treatment outcome across the anxiety disorders. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:521–531.
523. Noyes R, Anderson DJ, Clancy J, Crowe RR, Slymen DJ, Ghoneim MM, et al. Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:287–292.
524. Noyes R, Burrows GD, Reich JH, Judd FK, Garvey MJ, Norman TR, et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:349–355.
525. Noyes R, Moroz G, Davidson JR, Liebowitz MR, Davidson A, Siegel J, et al. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:247–254.
526. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1889–1895.
527. Nutt D, Allgulander C, Lecrubier Y, Peters T, Wittchen U. Establishing non-inferiority in treatment trials in psychiatry – guidelines from an Expert Consensus Meeting. *J Psychopharmacol* 2008;22:409–416.
528. Nutt DJ. Death by tricyclic: the real antidepressant scandal? *J Psychopharmacol* 2005;19:123–124.
529. Nutt DJ, Sharpe M. Uncritical positive regard? Issues in the efficacy and safety of psychotherapy. *J Psychopharmacol* 2008;22:3–6.
530. Nutt DJ, Bell CJ, Malizia AL. Brain mechanisms of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 17):4–11.
531. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999;354:1526.
532. Nuttin BJ, Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreevitch S, Snaert SG, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52:1263–1272.
533. O'Connor KP, Aardema F, Robillard S, Guay S, Pelissier MC, Todorov C, et al. Cognitive behaviour therapy and medication in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:408–419.
534. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Effects of timing and duration of gestational exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants: population-based study. *Br J Psychiatry* 2008;192:338–343.
535. Oehberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995;167:374–379.
536. Oliver B, Gascon J, Aparicio A, Ayats E, Rodriguez R, Maestro De Leon JL, et al. Bilateral anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003;81:90–95.
537. Onder E, Tural U, Aker T. A comparative study of fluoxetine, moclobemide, and tianeptine in the treatment of posttraumatic stress disorder following an earthquake. *Eur Psychiatry* 2006;21:174–179.
538. Onder E, Tural U, Gokbakan M. Does gabapentin lead to early symptom improvement in obsessive-compulsive disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:319–323.

539. Ontiveros A, Fontaine R. Sodium valproate and clonazepam for treatment-resistant panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1992;17:78–80.
540. Ost LG, Breitholtz E. Applied relaxation vs. cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2000;38:777–790.
541. Otsuka T, Togo T, Sugiyama N, Uehara K, Yoshimi A, Karashima A, et al. Perospirone augmentation of paroxetine in treatment of refractory obsessive-compulsive disorder with depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:564–566.
542. Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, Reiter SR, Meltzer-Brody S, Rosenbaum JF. Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1485–1490.
543. Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RY, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1989–1992.
544. Padala PR, Madison J, Monahan M, Marciel W, Price P, Ramaswamy S, et al. Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:275–280.
545. Palatnik A, Frolow K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:335–339.
546. Pallanti S, Quercioli L. Resistant social anxiety disorder response to Escitalopram. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:35.
547. Pallanti S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM. Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999;14:101–106.
548. Pallanti S, Quercioli L, Bruscoli M. Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1394–1399.
549. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341–348.
550. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:467–71.
551. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:533–540.
552. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:141–149.
553. Pasquini M, Biondi M. Memantine augmentation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1173–1175.
554. Pastrana Jimenez JI, Catalina Romero C, Garcia Diéguez N, Lopez-Ibor Alino JJ. Pharmacological treatment of acute stress disorder with propranolol and hypnotics. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:351–358.
555. Pediatric OCD Treatment Study Group. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;292:1969–1976.
556. Perna G, Bertani A, Caldirola D, Smeraldi E, Bellodi L. A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:85–90.
557. Peskind ER, Bonner LT, Hoff DJ, Raskind MA. Prazosin reduces trauma-related nightmares in older men with chronic posttraumatic stress disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:165–171.
558. Petty F, Brannan S, Casada J, Davis LL, Gajewski V, Kramer GL, et al. Olanzapine treatment for post-traumatic stress disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:331–337.
559. Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, et al. Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:297–301.
560. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995;166:424–443.
561. Pigott TA, Seay SM. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:101–106.
562. Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, Bihari K, Bernstein SE, Murphy DL. A double-blind study of adjunct buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:11–18.
563. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002;51:189–192.
564. Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: A double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry* 1998;155:1189–1195.
565. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:151–158.
566. 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* 2007a;194:233–242.
567. Pollack MH, Doyle AC. Treatment of panic disorder: focus on paroxetine. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(Suppl 1):53–63.
568. 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;13:257–263.
569. Pollack MH, Otto MW, Kaspi SP, Hammerness PG, Rosenbaum JF. Cognitive behavior therapy for treatment-refractory panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55:200–205.
570. Pollack MH, Worthington JJ, Otto MW, Maki KM, Smoller JW, Manfro GG, et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:667–670.
571. Pollack MH, Worthington JJ, Manfro GG, Otto MW, Zucker BG. Abecarnil for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of two dosage ranges of abecarnil and buspirone. *J Clin Psychiatry* 1997; 8(Suppl II):19–23.
572. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1010–1016.
573. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dose trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:350–357.
574. Pollack MH, Allgulander C, Bandelow B, Cassano GB, Greist JH, Hollander E, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder. *CNS Spectrums* 2003a;8:17–30.
575. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Doyle AL, Peters P, Toshkov F, et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol* 2003b;17:276–282.
576. Pollack MH, Roy-Byrne PP, Van Ameringen M, Snyder H, Brown C, Ondrasik J, et al. The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1401–1408.
577. Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, Worthington JJ, Hoge EA, Mick E, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 2006;59:211–215.
578. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 2007;24:1–14.
579. Pollack MH, Tiller J, Xie F, Trivedi MH. Tiagabine in adult patients with generalized anxiety disorder: results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:308–316.
580. Pols H, Zandbergen J, de Loof C, Fernandez I, Griez E. Clinical effects of fluvoxamine on panic symptomatology. *Acta Psychiatr Belg* 1993;93:169–177.
581. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 1990;40:289–294.
582. Power KG, McGoldrick T, Brown K. A controlled comparison of eye movement desensitization and reprocessing versus exposure plus cognitive restructuring, versus waiting list in the treatment of post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychol Psychother* 2002;9:299–318.
583. Poyurovsky M, Weizman R, Weizman A, Koran L. Memantine for treatment-resistant OCD. *Am J Psychiatry* 2005;162:2191–2192.
584. Prasko J, Dockery C, Horacek J, Houbova P, Kosova J, Klaschka J, et al. Moclobemide and cognitive behavioral therapy in the treatment of social phobia. A six-month controlled study and 24 months follow up. *Neuroendocrinol Lett* 2006a;27:473–481.
585. Prasko J, Paskova B, Zalesky R, Novak T, Kopecek M, Bares M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuroendocrinol Lett* 2006b;27:327–332.
586. Preter M, Klein DF. Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:603–612.
587. Price JS, Waller PC, Wood SM, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin reuptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:757–763.
588. Primeau F, Fontaine R, Beauclair L. Valproic acid and panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990;35:248–250.
589. Rabinowitz I, Baruch Y, Barak Y. High-dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:49–53.
590. Ramos E, St-Andre M, Rey E, Oraichi D, Berard A. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry* 2008;192:344–350.
591. Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, Sonne SC, Thomas SE, Willard SL, et al. Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depress Anxiety* 2001;14:255–262.
592. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, Hackett E, Pollack M, Ota KY. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:289–298.
593. Rapoport JL, Inoff-Germain G. Treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:1419–1431.
594. Raskind MA, Dobie DJ, Kanter ED, Petrie EC, Thompson CE, Peskind ER. The alpha 1-adrenergic antagonist prazosin ameliorates combat trauma nightmares in veterans with post-traumatic stress disorder: a report of 4 cases. *J Clin Psychiatry* 2002;63:565–568.
595. Raskind MA, Thompson C, Petrie EC, Dobie DJ, Rein RJ, Hoff DJ, et al. Prazosin reduces nightmares in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:565–568.
596. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:371–373.
597. Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E, Greist J, Halaris A, Koran LM, et al. A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:309–316.
598. Rasmussen SA. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141:1283–1285.
599. Ravaris CL, Friedman MJ, Hauri PJ, McHugo GJ. A controlled study of alprazolam and propranolol in panic-disordered and agoraphobic outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:344–350.
600. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1996;32:677–682.
601. Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, Sangdahl C, DeMet EM, Chicz-DeMet A, et al. A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:513–516.
602. Resick PA, Nishith P, Weaver TL, Astin MC, Feuer CA. A comparison of cognitive-processing therapy with prolonged exposure and a waiting condition for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder in female rape victims. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:867–879.
603. Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* 2007;10:1116–1124.
604. Ribeiro L, Busnelo JV, Kauer-Sant'Anna M, Madruga M, Quevedo J, Busnelo EA, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1303–1307.
605. Rice DP, Miller LS. Health economics and cost implications of anxiety and other mental disorders in the United States. *Br J Psychiatry* 1998;Suppl 4–9.
606. Richter EO, Davis KD, Hamani C, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lozano AM. Cingulotomy for psychiatric disease: microelectrode guidance, a callosal reference system for documenting lesion location, and clinical results. *Neurosurgery* 2004;54:622–628.
607. Rickels K. Benzodiazepines in the treatment of anxiety. *Am J Psychother* 1982;36:358–370.
608. Rickels K, Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation. *J Clin*

- Psychopharmacol 1998;18:12–18S.
609. Rickels K, Weisman K, Norstad N, Singer M, Stoltz D, Brown A, et al. Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1982;43:81–86.
610. Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:899–907.
611. 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;50:884–895.
612. Rickels K, Schweizer E, DeMartini N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:272–277.
613. Rickels K, DeMartini N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000a;20:12–18.
614. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000b;157:968–974.
615. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:749–756.
616. Rickels K, Mangano R, Khan A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:488–496.
617. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbardo DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1022–1030.
618. Rickels K, Mathew S, Banov MD, Zimbardo DL, Oshana S, Parsons EC, et al. Effects of PRX-00023, a novel, selective serotonin 1A receptor agonist on measures of anxiety and depression in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:235–239.
619. Riddle MA, Scahill L, King RA, Hardin MT, Anderson GM, Ort SI, et al. Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:1062–1069.
620. Riddle MA, Claghorn JL, Gaffney G, Griest JH, Holland AD, Landbloom R, et al. A controlled trial of fluvoxamine for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:399.
621. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, Claghorn JL, Gaffney G, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:222–229.
622. Rizley R, Kahn RJ, McNair DM, Frankenthaler LM. A comparison of alprazolam and imipramine in the treatment of agoraphobia and panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:167–172.
623. Robert S, Hamner MB, Ulmer HG, Lorberbaum JP, Durkalski VL. Open-label trial of escitalopram in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1522–1526.
624. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:444–450.
625. Rogers JM, Read CA. Psychiatric comorbidity following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2007;21:1321–1333.
626. Romano S, Goodman W, Tamura R, Gonzales J. Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response: a comparison of fluoxetine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:46–52.
627. Roose SP. Treatment of depression in patients with heart disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:262–268.
628. Rose S, Brevin CR, Andrews B, Kirk M. A randomized controlled trial of individual psychological debriefing for victims of violent crime. *Psychol Med* 1999;29:793–799.
629. Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. *Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group*. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:390–400.
630. Rosenberg DR, Stewart CM, Fitzgerald KD, Tawile V, Carroll E. Paroxetine open-label treatment of pediatric outpatients with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1180–1185.
631. 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;64:1245–1249.
632. Ross CA, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry* 1987;32:351–355.
633. Rothbaum B. A controlled study of eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of posttraumatic stress disorder sexual assault victims. *Bull Menninger Clinic* 1997;61:317–334.
634. Rothbaum BO, Cahill SP, Foa EB, Davidson JR, Compton J, Connor KM, et al. Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2006;19:625–638.
635. Rothbaum BO, Killeen TK, Davidson JR, Brady KT, Connor KM, Heekin MH. Placebo-controlled trial of risperidone augmentation for selective serotonin reuptake inhibitor-resistant civilian posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:67–74.
636. Rubio G, Lopez-Ibor JJ. Generalized anxiety disorder: a 40-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2007a;115:372–379.
637. Rubio G, Lopez-Ibor JJ. What can be learnt from the natural history of anxiety disorders? *Eur Psychiatry* 2007b;22:80–86.
638. Ruck C. Capsulotomy in anxiety disorders [thesis]. Stockholm: Karolinska University. 2006.
639. Rufer M, Hand I, Alsleben H, Braatz A, Ortmann J, Katenkamp B, et al. Long-term course and outcome of obsessive-compulsive patients after cognitive-behavioral therapy in combination with either fluvoxamine or placebo: a 7-year follow-up of a randomized double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:121–128.
640. RUPPASG. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. *New Engl J Med* 2001;344:1279–1285.
641. Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2007a;25:182–189.
642. Rynn M, Riddle MA, Yeung PP, Kunz NR. Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *Am J Psychiatry* 2007b;164:290–300.
643. Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2008;25:182–189.
644. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:2008–2014.
645. Sachdev P, Hay P. Does neurosurgery for obsessive-compulsive disorder produce personality change? *J Nerv Ment Dis* 1995;183:408–413.
646. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med* 2007;37:1645–1649.
647. Salaberria K, Echeburua E. Long-term outcome of cognitive therapy's contribution to self-exposure in vivo to the treatment of generalized social phobia. *Behav Modif* 1998;22:262–284.
648. Sandmann J, Lorch B, Bandelow B, Hartter S, Winter P, Hienke C, et al. Fluvoxamine or placebo in the treatment of panic disorder and relationship to blood concentrations of fluvoxamine. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:117–121.
649. Sartorius N, Ostini TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;30:38–43.
650. Sattar SP, Ucci B, Grant K, Bhatia SC, Petty F. Quetiapine therapy for posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2002;36:1875–1878.
651. Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:303–306.
652. Scahill L, Hamrin V, Pachler ME. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents with major depression. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2005;18:86–89.
653. Scheck M, Schaeffer JA, Gillette C. Brief psychological intervention with traumatized young women: The efficacy of eye movement desensitization and reprocessing. *J Traumatic Stress* 1998;11:25–34.
654. Schelling G, Briegel J, Roozendaal B, Stoll C, Rothenhauser HB, Kapfhammer HP. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry* 2001;50:978–985.
655. Schelling G, Roozendaal B, De Quervain DJ. Can posttraumatic stress disorder be prevented with glucocorticoids? *Ann NY Acad Sci* 2004;1032:158–166.
656. Schneier FR, Garfinkel R, Kennedy B, Campeas R, Fallon B, Marshall R, et al. Ondansetron in the treatment of panic disorder. *Anxiety* 1996;2:199–202.
657. Schneier FR, Goetz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R, Liebowitz MR. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 1998;172:70–77.
658. Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M. Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry* 2000;157:457–459.
659. Schweizer E, Rickels K. Buspirone in the treatment of panic disorder: a controlled pilot comparison with clorazepate. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:303.
660. Schweizer E, Pohl R, Balon R, Fox I, Rickels K, Yeragani VK. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 1990a;23:90–93.
661. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990b;47:908–915.
662. Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, Garcia-Espana F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med* 1998;28:713–720.
663. Seedat S, Stein DJ. Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:353–356.
664. Seedat S, Stein MB. Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:244–248.
665. Seedat S, Stein DJ, Emsley RA. Open trial of citalopram in adults with post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:135–140.
666. Seedat S, Lockhat R, Kaminer D, Zungu-Dirwayi N, Stein DJ. An open trial of citalopram in adolescents with posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:21–25.
667. Seedat S, van Rheede van Oudtshoorn E, Muller JE, Mohr N, Stein DJ. Reboxetine and citalopram in panic disorder: a single-blind, cross-over, flexible-dose pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:279–284.
668. SegoolNK, Carlson JS. Efficacy of cognitive-behavioral and pharmacological treatments for children with social anxiety. *Depress Anxiety* 2007;25: 620–631
669. Sepede G, De Berardis D, Gambi F, Campanella D, La Rovere R, D'Amico M, et al. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:45–49.
670. Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *New Engl J Med* 1993;33:1398–1405.
671. Shalev AY, Bonne O, Eth S. Treatment of posttraumatic stress disorder: a review. *Psychosom Med* 1996;58:165–182.
672. Shapira NA, Ward HE, Mandoki M, Murphy TK, Yang MC, Blier P, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:553–555.
673. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Anstee JA. Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br J Gen Pract* 1997;47:150–155.
674. Sharp SC, Hellings JA. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression in children and adolescents: practitioner review. *Clin Drug Investig* 2006;26:247–255.
675. Shear MK, Plikonis PA, Cloitre M, Leon AC. Cognitive behavioral treatment compared with nonprescriptive treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:395–401.
676. Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G. Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:51–59.
677. Sheehan DV, Davidson J, Manschreck T, Van Wyck Fleet J. Lack of efficacy of a new antidepressant (bupropion) in the treatment of panic disorder with phobias. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:28–31.
678. Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S. Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin*

- Psychopharmacol 1990;10:3–11.
679. Sheehan DV, Raj AB, Harnett Sheehan K, Soto S, Knapp E. The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:1–11.
 680. Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P. Efficacy and tolerability of paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:34–40.
 681. Shen BJ, Avivi YE, Todaro JF, Spiro A, Laurenceau JP, Ward KD, et al. Anxiety characteristics independently and prospectively predict myocardial infarction in men: the unique contribution of anxiety among psychologic factors. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:113–119.
 682. Shestatzky M, Greenberg D, Lerer B. A controlled trial of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 1988;24:149–155.
 683. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk).
 684. Simeon JG, Ferguson HB, Knott V, Roberts N, Gauthier B, Dubois C, et al. Clinical, cognitive, and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:29–33.
 685. Simon GE, Savarino J, Operaskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:41–47.
 686. Simon NM, Emmanuel N, Ballenger J, Worthington JJ, Kinrys G, Korbly NB, et al. Bupropion sustained release for panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 2003;37:66–72.
 687. Simon NM, Worthington JJ, Doyle AC, Hoge EA, Kinrys G, Fischmann D, et al. An open-label study of levetiracetam for the treatment of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1219–1222.
 688. Simon NM, Connor KM, Lang AJ, Rauch S, Krulwicz S, Lebeau RT, et al. Paroxetine CR Augmentation for Posttraumatic Stress Disorder Refractory to Prolonged Exposure Therapy. *J Clin Psychiatry* 2008a;e1–6.
 689. Simon NM, Connor KM, Lebeau RT, Hoge EA, Worthington JJ, Zhang W, et al. Quetiapine augmentation of paroxetine CR for the treatment of refractory generalized anxiety disorder: preliminary findings. *Psychopharmacology (Berl)* 2008b;197: 675–681.
 690. Simpson HB, Schneider FR, Campeas RB, Marshall RD, Fallon BA, Davies S, et al. Imipramine in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:132–135.
 691. Simpson HB, Liebowitz MR, Foa EB, Kozak MJ, Schmidt AB, Rowan V, et al. Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2004;19:225–233.
 692. Simpson K, Noble S. Fluoxetine – A review of its use in women's health. *CNS Drugs* 2000;14:301–328.
 693. Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:79–93.
 694. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:121–127.
 695. Smith DE, Landry MJ. Benzodiazepine dependency discontinuation: focus on the chemical dependency detoxification setting and benzodiazepine-polydrug abuse. *J Psychiatr Res* 1990;24(Suppl 2):145–156.
 696. Smits JAJ, Powers MB, Buxkamper R, Telch MJ. The efficacy of videotape feedback for enhancing the effects of exposure-based treatment for social anxiety disorder: A controlled investigation. *Behav Res Ther* 2006;44:1773–1785.
 697. Sousa MB, Isolan LR, Oliveira RR, Manfro GG, Cordoli AV. A randomized clinical trial of cognitive-behavioral group therapy and sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1133–1139.
 698. Spence SH, Donovan C, Brechman-Toussaint M. The treatment of childhood social phobia: the effectiveness of a social skills training-based, cognitive-behavioural intervention, with and without parental involvement. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:713–726.
 699. Spiegel DA. Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:17–22S.
 700. Spigset O, Hagg S. Excretion of psychotropic drugs into breast milk - Pharmacokinetic overview and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998;9:111–134.
 701. Spivak B, Strous RD, Shaked G, Shabash E, Kotler M, Weizman A. Reboxetine versus fluvoxamine in the treatment of motor vehicle accident-related posttraumatic stress disorder: a double-blind, fixed-dosage, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:15–156.
 702. Stahl MM, Lindquist M, Pettersson M, Edwards IR, Sanderson JH, Taylor NF, et al. Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:163–169.
 703. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1322–1327.
 704. Stanley MA, Beck JG, Novy DM, Averill PM, Swann AC, Diefenbach GJ, et al. Cognitive-behavioral treatment of late-life generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:309–319.
 705. Stein DJ. Advances in the neurobiology of obsessive-compulsive disorder. Implications for conceptualizing putative obsessive-compulsive and spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:545–562.
 706. Stein DJ, Bouwer C, Hawkrigde S, Emsley RA. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 1997;58:119–122.
 707. Stein DJ, Berk M, Els C, Emsley RA, Gittelson L, Wilson D, et al. A double-blind placebo-controlled trial of paroxetine in the management of social phobia (social anxiety disorder) in South Africa. *S Afr Med J* 1999;89:402–406.
 708. Stein DJ, Cameron A, Amrein R, Montgomery SA. Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002a;17:161–170.
 709. Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Arch Gen Psychiatry* 2002b;59:1111–1118.
 710. Stein DJ, Bandelow B, Hollander E, Nutt DJ, Okasha A, Pollack MH, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectrums* 2003a;8:31–39.
 711. Stein DJ, Westenberg HG, Yang H, Li D, Barbato LM. Fluvoxamine CR in the long-term treatment of social anxiety disorder: the 12- to 24-week extension phase of a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003b;6:317–323.
 712. Stein DJ, van der Kolk BA, Austin C, Fayyad R, Clary C. Efficacy of sertraline in posttraumatic stress disorder secondary to interpersonal trauma or childhood abuse. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:243–249.
 713. Stein DJ, Ahokas A, Fabiano A. Agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study (Poster). *Eur Neuropsychopharmacol* 2007a;17(Suppl 4):S509.
 714. Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin* 2007b;23:701–711.
 715. Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998;280:708–713.
 716. Stein MB, Ron Norton G, Walker JR, Chartier MJ, Graham R. Do selective serotonin re-uptake inhibitors enhance the efficacy of very brief cognitive behavioral therapy for panic disorder? A pilot study. *Psychiatry Res* 2000;94:191–200.
 717. Stein MB, Saren J, Hami S, Chao J. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1725–1727.
 718. Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1777–1779.
 719. Stein MB, Pollack MH, Bystritsky 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. *Psychopharmacology (Berlin)* 2005;177:280–288.
 720. Stein MB, Kerridge C, Dimsdale JE, Hoyt DB. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *J Trauma Stress* 2007;20:923–932.
 721. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:250–258.
 722. Storch EA, Merlo LJ, Bengtson M, Murphy TK, Lewis MH, Yang MC, et al. D-Cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:230–237.
 723. Storch EA, Lehmkuhl H, Geffken GR, Touchton A, Murphy TK. Aripiprazole augmentation of incomplete treatment response in an adolescent male with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2008;25:172–174.
 724. Strand M, Hetta J, Rosen A, Sorensen S, Malmstrom R, Fabian C, et al. A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl):40–45.
 725. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 2003;26:293–299.
 726. Swinson RP, Fergus KD, Cox BJ, Wickwire K. Efficacy of telephone-administered behavioral therapy for panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1995;33:465–69.
 727. Taylor CB, Hayward C, King R, Ehlers A, Margraf J, Maddock R, et al. Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in patients with panic disorder: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:112–118.
 728. Taylor F, Cahill L. Propranolol for reemerging posttraumatic stress disorder following an event of re-traumatization: a case study. *J Trauma Stress* 2002;15:433–437.
 729. Taylor F, Raskind MA. The alpha 1-adrenergic antagonist prazosin improves sleep and nightmares in civilian trauma posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:82–85.
 730. Taylor S, Thordarson DS, Maxfield L, Fedoroff IC, Lovell K, Ogrodniczuk J. Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:330–338.
 731. Telch M, Agras W, Taylor C, Roth W, Gallen C. Combined pharmacological and behavioral treatment for agoraphobia. *Behav Res Ther* 1985;23:325–335.
 732. Telch MJ, Lucas JA, Schmidt NB, Hanna HH, LaNae Jaimez T, Lucas RA. Group cognitive-behavioral treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 1993;31:279–287.
 733. Telch MJ, Schmidt NB, Jaimez TL, Jacquin KM, Harrington PJ. Impact of cognitive-behavioral treatment on quality of life in panic disorder patients. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:823–830.
 734. Tenneij NH, van Meegen HJ, Denys DA, Westenberg HG. Behavior therapy augments response of patients with obsessive-compulsive disorder responding to drug treatment. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1169–1175.
 735. Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, Otto MW, Sachs GS, Herman JB, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:69–76.
 736. Teusch L, Bohme H, Gastpar M. The benefit of an insight-oriented and experiential approach on panic and agoraphobia symptoms. Results of a controlled comparison of client-centered therapy alone and in combination with behavioral exposure. *Psychother Psychosom* 1997;66:293–301.
 737. Teusch L, Bohme H, Finke J. Conflict-centered individual therapy or integration of psychotherapy methods. Process of change in client-centered psychotherapy with and without behavioral exposure therapy in agoraphobia with panic disorder. *Nervenarzt* 2001;72:31–39.
 738. Thomsen PH. Child and adolescent obsessive-compulsive disorder treated with citalopram: findings from an open trial of 23 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997;7:157–166.
 739. Thoren P, Asberg M, Cronholm B, Jornstedt L, Traskan L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Psychiatry* 1980;37:1281–1285.
 740. Tiffon L, Coplan JD, Papp LA, Gorman JM. Augmentation strategies with tricyclic or fluoxetine treatment in seven partially responsive panic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1994;55:66–69.
 741. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. *International Panic Disorder Study Group. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(Suppl 1):S7–10.
 742. Todorov C, Freeston MH, Borgeat F. On the pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: is a consensus possible? *Can J Psychiatry* 2000;45:257–262.
 743. Tolin DF, Maltby N, Diefenbach GJ, Hannan SE, Worhunsky P. Cognitive-behavioral therapy for medication nonresponders with obsessive-compulsive disorder: a wait-list-controlled open trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:922–931.
 744. Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Kominguez RA, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:559–567.
 745. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:860–868

746. Turner SM, Beidel DC, Jacob RG. Social phobia: a comparison of behavior therapy and atenolol. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:350–358.
747. Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, Easton C. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affect Disord* 1989;17:261–270.
748. Uhlenhuth EH, Warner TD, Matuzas W. Interactive model of therapeutic response in panic disorder: moclobemide, a case in point. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:275–284.
749. Vaishnavi S, Alamy S, Zhang W, Connor KM, Davidson JR. Quetiapine as monotherapy for social anxiety disorder: a placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1464–1469.
750. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, et al. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* 2003;54:947–949.
751. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchon JM. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992;161:665–670.
752. van Ameringen M, Mancini C, Streiner DL. Fluoxetine efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1993;54:27–32.
753. van Ameringen M, Mancini C, Wilson C. Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia. *J Affect Disord* 1996;39:115–121.
754. van Ameringen M, Mancini C, Farvolden P, Oakman J. The neurobiology of social phobia: From pharmacotherapy to brain imaging. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:358–366.
755. van Ameringen M, Allgulander C, Bandelow B, Greist JH, Hollander E, Montgomery SA, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of social phobia. *CNS Spectrums* 2003;8:40–52.
756. van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Oakman J, Bennett M. An open trial of topiramate in the treatment of generalized social phobia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1674–1678.
757. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M. Topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a retrospective, open-label case series. *Depress Anxiety* 2006;23:1–5.
758. van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM, et al. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:275–281.
759. van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:510–516.
760. van Balkom AJ, de Haan E, van Oppen P, Spinhoven P, Hoogduin KA, van Dyck R. Cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:492–499.
761. van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz R, Fislis R, et al. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55:517–522.
762. van der Kolk BA, Spinazzola J, Blaustein ME, Hopper JW, Hopper EK, Korn DL, et al. A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine, and pill placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder: treatment effects and long-term maintenance. *J Clin Psychiatry* 2007;68:37–46.
763. van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(Suppl 2):S1–23.
764. van Emmerik AA, Kamphuis JH, Hulsbosch AM, Emmelkamp PM. Single session debriefing after psychological trauma: a meta-analysis. *Lancet* 2002;360:766–771.
765. van Oppen P, de Haan E, van Balkom AJ, Spinhoven P, Hoogduin K, van Dyck R. Cognitive therapy and exposure in vivo in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1995;33:379–390.
766. van Oppen P, van Balkom AJ, de Haan E, van Dyck R. Cognitive therapy and exposure in vivo alone and in combination with fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a 5-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1415–1422.
767. van Vliet I, den Boer JA, Westenberg HGM. Psychopharmacological treatment of social phobia - a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology* 1994;115:128–134.
768. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 1997;58:164–168.
769. Vaughan K, Armstrong MS, Gold R, O'Connor N, Jenneke W, Tarrier N. A trial of eye movement desensitization compared to image habituation training and applied muscle relaxation in post-traumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25:283–291.
770. Versiani M, Mundim FD, Nardi AE, Liebowitz MR. Tranylcypromine in social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:279–283.
771. 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.
772. Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:31–37.
773. Veteran Affairs. Department of Veteran Affairs: Post-Traumatic Stress Disorder. Clinical Practice Guidelines. 2007.
774. Vogel PA, Goteslam G. Adding cognitive therapy elements to exposure therapy for obsessive compulsive disorder: a controlled study. *Behav Cogn Psychother* 2004;32:275–290.
775. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997;170:549–553.
776. Wagner KD, Cook EH, Chung H, Messig M. Remission status after long-term sertraline treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13(1):S53–60.
777. Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wetherhold E, Carpenter DJ, Perera P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1153–1162.
778. Walker JR, Van Ameringen MA, Swinson R, Bowen RC, Chokka PR, Goldner E, et al. Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:636–644.
779. Wang PS, Lane M, Olsson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:629–640.
780. Warner MD, Dorn MR, Peabody CA. Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:128–131.
781. Wedekind D, Broocks A, Weiss P, Rotter-Glatkowski K, Engel K, Neubert K, et al. A randomized, controlled trial on the effects of paroxetine versus placebo in combination with aerobic exercise or relaxation training in the treatment of panic disorder. submitted.
782. Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999;60:524–527.
783. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004;161:1066–1078.
784. Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, Ouellette R. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *New Engl J Med* 1989;321:1209–1214.
785. Westen D, Morrison K. A multidimensional meta-analysis of treatments for depression, panic, and generalized anxiety disorder: an empirical examination of the status of empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:875–899.
786. Westenberg HG, Stein DJ, Yang H, Li D, Barbato LM. A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:49–55.
787. Wetherell JL, Gatz M, Craske MG. Treatment of generalized anxiety disorder in older adults. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:31–10.
788. Whittall ML, Thordarson DS, McLean PD. Treatment of obsessive-compulsive disorder: cognitive behavior therapy vs. exposure and response prevention. *Behav Res Ther* 2005;43:1559–1576.
789. WHO. World Health Organisation. Tenth Revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and Behavioural Disorders (including disorders of psychological development). Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organisation. 1991.
790. Wiborg IM, Dahl AA. Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:689–694.
791. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearson GD, Reese HE, et al. Augmentation of behavior therapy with d-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:335–341.
792. Williams SL, Falbo J. Cognitive and performance-based treatments for panic attacks in people with varying degrees of agoraphobic disability. *Behav Res Ther* 1996;34:253–264.
793. Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety* 2002;16:162–171.
794. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:357–376.
795. Woelk H, Arnoldt KH, Kieser M, Hoerr R. Ginkgo biloba special extract Egb 761 (R) in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res* 2006;41:472–480.
796. Woerdeman PA, Willems PW, Noordmans HJ, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Rijen PC. Frameless stereotactic subcaudate tractotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:633–637.
797. Woodman CL, Noyes R. Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* 1994;55:134–136.
798. Woods SW, Nagy LM, Koleszar AS, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:32–38.
799. Worthington JJ, Pollack MH, Otto MW, McLean RY, Moroz G, Rosenbaum JF. Long-term experience with clonazepam in patients with a primary diagnosis of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:199–205.
800. Yaryura-Tobias JA, Neziroglu FA. Venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:653–654.
801. Yaryura-Tobias JA, Stevens KP, Perez-Rivera R, Boulosa OE, Neziroglu F. Negative outcome after neurosurgery for refractory obsessive-compulsive spectrum disorder. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:197–203.
802. Yoshimura R, Kaneko S, Shinkai K, Nakamura J. Successful treatment for obsessive-compulsive disorder with addition of low-dose risperidone to fluvoxamine: implications for plasma levels of catecholamine metabolites and serum brain-derived neurotrophic factor levels. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:389–393.
803. Zaider TI, Heimberg RG. The relationship between psychotherapy and pharmacotherapy for social anxiety disorder. In: Bandelow B, Stein DJ, editors. *Social anxiety disorder*. New York, NY: Marcel Dekker. 2004. p.p 299–314.
804. Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG. Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:63–72.
805. Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, Ross DC. Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:125–138.
806. Zitterl W, Meszaros K, Hornik K, Twaroch T, Dossenebach M, Zitterl-Eglseer K, et al. Efficacy of fluoxetine in Austrian patients with obsessive-compulsive disorder. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:439–442.
807. Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder: psycho-biological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry* 1987;22:667–687.
808. Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 1996;169:468–474.
809. Zohar J, Kindler S. Serotonergic probes in obsessive compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;7(Suppl 1):39–40.
810. Zohar J, Amital D, Miodownik C, Kotler M, Bleich A, Lane RM, et al. Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:190–195.
811. Zohar J. Escitalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 2008;8:339–349.
812. Zohar J, Fostick L, Sonnino R, Harari E, Sasson Y. Antipsychotics in OCD. In: Gross-Isseroff R, Weizman A, editors. *Obsessive-compulsive disorder and comorbidity*. New York, NY: Nova Science Publishers; 2006. p.p 79–90.
813. Zwanzger P, Baghai T, Boerner RJ, Moller HJ, Rupprecht R. Anxiolytic effects of vigabatrin in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001a;21:539–540.
814. Zwanzger P, Baghai TC, Schule C, Minov C, Padberg F, Moller HJ, et al. Tiagabine improves panic and agoraphobia in panic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2001b;62:656–657.