

KÜSIMUS 5&6

5. Kas ärevushäirega patsiendi farmakoloogiline ravikuur anksiolüütikumiga peaks kestma 3 kuud või kauem?; 6. Kas ärevushäirega patsiendi farmakoloogiline episoodiline ravi anksiolüütikumiga määrata 3 kuud või kauem?

POPULATION:	ärevushäirega patsientidel
INTERVENTION:	farmakoloogilist ravi anksiolüütikumidega episoodiliselt või ravikuurina 3 kuud
COMPARISON:	kauem
MAIN OUTCOMES:	Bensodiasepiinist sõltlaste arvu vähenemine. Duodecim; Bensodiasepiinidest sõltlaste arvu vähenemine. Duodecim; Bensodiasepiinidest sõltlaste arvu vähendamine. Duodecim; Bensodiasepiinist sõltlaste arvu vähenemine. Duodecim; Bensodiasepiinist sõltlaste arvu vähenemine. Duodecim. ; Kehaliste kaebuste vähenemine. Lisaotsing; Kehaliste kaebuste (Paanikahoogude) vähenemine. Lisaotsing; Remissiooni pikkus. Lisaotsing; Remissiooni saavutamine (CGI skaala alusel). Lisaotsing; Remissiooni saavutamine (HAM-A skaala alusel). Lisaotsing; Kehaliste kaebuste (Paanikahoogude) vähenemine. Lisaotsing; Ravi katkestanute arv kõrvaltoimete tõttu. Lisaotsing; Kehaliste kaebuste (Paanikahoogude) vähenemine. Lisaotsing; Remissiooni saavutamine (CGI skaala alusel). Lisaotsing.; Ravi katkestanute arv kõrvaltoimete tõttu. Lisaotsing; Remissiooni saavutamine HAM-A skaala alusel. Lisaotsing; Ravi katkestanute arv kõrvaltoimete tõttu. Lisaotsing; Osalise remissiooni saavutajate arv. Lisaotsing; Ravi katkestanud kõrvaltoimete tõttu. Lisaotsing; Remissiooni saavutamine DAS-A ja HAM-A skaala alusel. Lisaotsing; Remissiooni saavutamine HAM-A skaala alusel. Lisaotsing; Ravi katkestamine. Lisaotsing; Remissiooni saavutamine HAM-A skaala alusel. Lisaotsing;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

HINNANG

Problem		
Is the problem a priority?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Mitmed ravijuhendid, meta-analüüsid ja süstemaatilised analüüsid näitavad, et bensodiasepiinid (BZD) on tõhusad ärevuse sümptomite leevendamisel, aga tulenevalt kõrvaltoimetest ja riskidest ei sobi pikaajaliseks kasutamiseks. Enamik allikaid peab lühiajaliseks BZD kasutamist, mis kestab mõne nädala (2-4 nädalat) ((1), (2), (3), (4), (5)) ning pikaajaliseks kasutamiseks, kui see kestab >3 kuu ((1) samas üks allikas nimetas 3-6 kuulist ajaperioodi lühiajaliseks kasutamiseks ((6)). Käesoleva tõendusmaterjali ning teiste ravijuhendite revisioonitulemuste valguses on oluline uuendada 2014 a Eesti juhendi revisioonitulemust.	Uuringuid, kus oleks selgelt võrreldud 3 kuud vs kauem ei leidunud. Uuringutes ravi kuurina. Juhendmaterjalid soovivad BZD igapäevast kasutamist vältida. Uuringute kvaliteet pigem madal, uuringud pigem vanad. Kuidas hinnata juhendmaterjalide kaalu otsuse tegemisel.
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies	Kas ärevushäirega patsiendi farmakoloogiline ravi kuur anksiolüütikumiga määrata 3 kuud või kauem? Kas ärevushäirega patsiendi farmakoloogiline episoodiline ravi anksiolüütikumiga määrata 3 kuud või kauem?	BZD vajadusel kasutamine on levinud, eriti ärevuse ägenemise korral. Levinud on BZD kasutamine antidepressantravi alguses, siis pigem kuurina. Samas pikaajalise ärevushäire korral kasutatakse BZD pigem vajadusel.

<p>o Don't know</p>	<p>Töörühma hinnangul on need kaks küsimust omavahel seotud ning vajavad mõlemad avamist, sest anksiolüütikumide episoodilise ja ravikuurina kasutamise osas on seisukohad aja jooksul muutunud. Töörühma hinnangul selgub vastava teadusliku tõendusmaterjali läbivaatamisel ka nii episoodilise ravi ja ravikuuri optimaalne ja/või vajalik minimaalne kestus.</p> <p>Antud küsimustele vastuse saamiseks tutvusime esmalt olemasolevate ravijuhenditega: uendamist vajav Eesti ravijuhend (17), NICE ravijuhend (2011, uuendused 2019 (18)) ja Soome Duodecimi ravijuhend (19). Lisaks tegime kaks lisaotsingut. Neist esimene oli sama nagu NICE ravijuhendi otsingustrateegia, käsitles perioodi 01.01.2010-12.05.2020 ja ainult bensodiasepiinravi. Teine lisaotsing tuli töörühma soovitusel ja see käsitles bensodiasepiinide ja teiste ravimitega ravi, otsingustrateegia sai sama nagu NICE ravijuhendis ja ajaperioodiks 01.01.2010-03.06.2020.</p> <p>Uuringute seast proovisime leida uuringud, mis käsitlevad BZD ravi kestust ja regulaarsust.</p> <p>NICE ravijuhendi uuringutest said kaasatud 12 RCT, mis käsitlesid BZD-dest diasepaam vs platseebo, alprasolaam vs platseebo, lorasepaam vs platseebo. Uuritavaid oli iga toimeaine kohta üle 500, uuringute kestused 4-8 nädalat, uuringutes kindel annustus ja skeem.</p> <p>Tulemusnäitajatest saime kasutada remissiooni saavutamist HAM-A skaala alusel ja ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu. Ravi lõpus: HAM-A SMD -0,21 (-1,01,-0,59) diasepaam; -0,33 (-0,53, -0,14) alprasolaam; -0,53 (-0,83, -0,24) lorasepaam. RR 1,67 diasepaam; 1,30; alprasolaam; 4,04 lorasepaam. Ärevuse hindamise skaalal oli BZD väike kuni mõõdukas kasu platseebo ees aga diasepaamil ei olnud see statistiliselt oluline. Diasepaami ja alprasolaami kasutajad ei katkestanud statistiliselt sagedamini ravi aga seda tegid lorasepaami kasutajad. BZD toime ärevuse leevendamisel oli uuringutes ebaühtlane. (20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)(7)(9)(11)</p> <p>Duodecimi ravijuhendi uuringutest sai kaasatud eelkõige uuringud, mis käsitlesid ravi kestust ja riske. Valdavalt oli tegemist kirjanduse ülevaadetega, mis tõid välja, et lühiajaliseks peeti BZD kasutamist, mis oli 2-4 nädalat ja pikaajaliseks >3 kuu. ((1),(2), (3), (4), (5)). Pikaajaline BZD kasutamine on seotud kõrvaltoimete, tolerantsuse, sõltuvuse ja ravikuludega ((3), (1)). BZD kasutamist eakatel soovitatakse vältida, kuna on kognitiivse häire ja dementsuse tekke risk. Koos teiste ainetega kasutamisel (ka alkohol) on sedatsiooni risk kõrgem ((28), (3), (1)). Üks uuring (küsitusuuring n=1048) tõi välja, et 47% isikutest oli tuvastatav sõltuvus (SDS skaala alusel) juba kui nad olid kasutanud BZD üle 1 kuu. Suuremate dooside (B regressiooni koefitsient 0,43, 95%CI 1,026-1,061), pikema kasutamise aja (B regressiooni koefitsient 0,14, 95%CI 1,009-1,019) korral oli sõltuvust enam ((12)). Olulised on BZD määramise dokumenteerimine ja patsiendi teavitamine (Soome Valvira ja UK NHS juhised arstidele (5), (4)).</p> <p>Lisaotsingutest sai kokku kaasatud kolm meta-analüüsi, üks süstemaatiline ülevaade, neli üksikuuringut, üks kirjanduse ülevaade. Üks meta-analüüs ((14)) käsitles paanikahäire ravi BZD ja tritsüklilised antidepressandid (TCA) ravimitega, kokku vaadeldi 8 RCT, uuritavaid oli kokku 2624 ja uuringute kestused 8-24 nädalat. Analüüs näitas BZD paremust TCA ees (BZD remissiooni saavutamise RR oli 1,134, 95% CI 1.01–1.27 ja kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise RR 0,412, 95% CI 0.34–0.50). Kaks meta-analüüsi käsitlesid GAD ravi. Neist üks ((15)) võrdles ravi BZD, SSTI ja SNTI ravimitega. Kokku oli kaasatud 23 RCT, uuritavaid 1149, uuringute kestused 2-10 nädalat. Tulemus oli, et BZD ravi efekti suurus Hedges' g=0,50, mis oli parem kui SSRI ja SNRI ravimitel. Analüüs tõi välja, et ajavahemikul 1984-</p>	<p>BZD ärevuse leevendamisel pigem lisavahend, mitte ravi, sest abi lühiajaline, pikemalt võttes (isegi nädalaga) on näiteks alprasolaamiga kirjeldatud sõltuvuse tunnet. Osad GAD pt (kes pole abi saanud) vajavad piisavalt suurt BZD annust ärevuse tõttu.</p> <p>Kui BZD ravi vajaduse kestab kuaem kui AD oodatava toime tekke aeg, peaks mõtlema, et kas AD üldse sobib. On ka isikuid, kes kasutavad BZD väga harva aga vajavad seda ajuti siiski. BZD kasutada minimaalses efektiivses annuses. Mõnedel inimestel hirm BZD ees.</p> <p>Ravijuhend on avalik info, seepärast vajalik selge sõnastus. Ärevushäire ravis vajalik raviplaan, patsiendi jälgimine (üle vaatamine) teatud aja tagant</p> <p>Raviplaan on kokkuleppeline, selles on ka arsti ja pt kokkulepe, kuidas pt annab tagasisidet oma seisundi kohta. Raviplaan võib olla erinevatel pt erinev, mõni vajab BZD kauem Raviplaan-mitte vorm vaid pidepunktid vajalikud</p> <p>Olulised punktid veel: -Kuidas ära tunda sõltuvust? -kuidas BZD ravi astmselselt lõpetada?</p>
---------------------	---	---

	<p>2015 uuringute BZD efekt suurused vähenesid.</p> <p>Teine meta-analüüs ((16) analüüsis kõiki GAD ravis kasutatavaid ravimipreparaate. BZD ravi käsitles 15 RCT, kus uuritavaid 1019 ja uuringute kestused 4-12 nädalat. Tulemus oli, et BZD ravil HAM-A muutus oli keskmiselt -2,29 (95%CI -3,19 -1,39), samas ravi katkestamise risk OR oli 1,43 (95%CI 1,12-1,86), mistõttu järeldati, et BZD on tõhusad aga halvasti talutavad.</p> <p>Üks süstemaatiline ülevaade ((14) käsitles GAD patsientide ravi ja analüüsis kolme uuringut, kus oli võrreldud TCA ja BZD. Tulemus oli, et mõlemad ravimigrupid olid tõhusad ärevuse sümptomite leevendamisel, ravi katkestamised oli gruppide vahel sarnased, siiski oli imipramiiniga kõrgem risk katkestada ravi kõrvaltoimete tõttu kui diasepaami või alprasolaamiga.</p> <p>Üks kirjanduse ülevaade ((6) tõi välja, et BZD on praktiline valik, kui teised ravimid ei sobi, kui on madal sõltuvuse risk ja toimub ravi monitoorimine, kasutada võiks lühiajaliselt 3-6 kuud.</p> <p>Üksikuuringud käsitlesid kõik paanikahäire (PH) ravi. Neist üks ((29) kestis 4 nädalat ja kaasatud oli 50 patsienti, kus ravivalikud olid sertarliin, klonasepaam või platseebo ja uuringu tulemus oli, et klonasepaami grupis oli paanikahoogude oluline vähenemine juba esimesel ravinädalal. Teised kolm artiklit, käsitlesid selle uuringu jätkuuringuid. Neist esimene ((8) kestis 8 nädalat ja siin oli kaasatud 120 patsienti, kas klonasepaami või paroksetiini gruppi. Klonasepaami grupis oli neljandal ravinädalal oluliselt vähem paanikahooge kui paroksetiini grupis (0,1 vs 0,5 per nädal), samas uuringu lõpus olulist vahet polnud (0,2 vs 0,2). Paranemist hinnati CGI skaala alusel ja see oli klonasepaami grupis parem kui paroksetiini grupis (1,6 vs 2,9). Välja toodi ka klonasepaami kiirem toime algus (nädalaga). Uuringu teine faas ((10) kestis 34 nädalat ja seal jätkas 105 patsienti, kas klonasepaami, paroksetiini või kombinatsioonravi grupis. Remissiooni saavutamine (CGI skaala) klonasepaami grupis oli parem kui paroksetiini (-3,48 vs -3,24), samas HAM-A skaala lausel olulist vahet polnud. Paanikahoogude sagedus oli klonasepaami grupis väiksem kui paroksetiini grupis (0,12 vs 0,16 kuus). Kõrvaltoimeid oli paroksetiini grupis kaks korda enam kui klonasepaami grupis (28.9 vs 70%). Uuringu kolmas faas ((13) kestis 6 aastat ja oli jälgimisuuringu, kus jätkas 85 patsienti. Tulemus oli, et 1 ja 6 aasta relapsi määr oli madalam isikutel, kes olid saanud klonasepaamravi (42 vs 64%).</p>	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Allikate kvaliteet varieerub väga madalatest keskmiseni ja üldjoontes on materjal väga madala või madala kvaliteediga</p>	<p>Uuringuid, kus oleks selgelt võrreldud 3 kuud vs kauem ei leidunud. Uuringutes ravi kuurina.</p>

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>Eraldi otsingut patsientide väärtushinnagute ja eelistuste kohta ei tehtud</p>	<p>Raviplaan võib olla erinevatel patsientidel erinev, mõni vajab BZD kauem, mõnele see sobib paremini ja kõrvaltoimeid pole.</p>
---	---	---

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Ravi BZD reeglina kaalub üles mitte ravimise. Eriti tugevalt väljendunud sümptomite korral. Arvestama peab ravi kõrvaltoimetega, eriti pikemaajalisel kasutamisel.</p>	<p>Osad GAD pt (kes pole abi saanud) vajavad piisavalt suurt BZD annust ärevuse tõttu. On ka isikuid, kes kasutavad BZD väga harva aga vajavad seda ajuti siiski. BZD kasutada minimaalses efektiivses annuses.</p>

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Lisakulu BZD pikaajalisel kasutamisel on seoses kuritarvitamise ja sõltuvuse tekkimise riskiga. BZD ravil olev patsient vajab pidevat monitoorimist. Samas on BZD olnud kaua kättesaadavad.</p>	<p>Ärevushäire ravis vajalik raviplaan, patsiendi jälgimine (üle vaatamine) teatud aja tagant</p>

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>-n/a</p>	

JÄRELDUSED

Soovitused

22. Ärevushäirega patsiendil kaaluge ravi alustamisel või tugeva ärevuse ja agiteerituse kupeerimiseks antidepressandile lühiajaliselt bensodiasepiini lisamist.
(nõrk soovitus, madal tõendatuse aste)
[AJAKOHASTATUD 2020]
23. Ärevushäirega patsiendil kasutage bensodiasepiine minimaalses efektiivses annuses vastavalt individuaalsele raviplaanile ja jälgige ravi regulaarselt.
(tugev soovitus, madal tõendatuse aste)
[AJAKOHASTATUD 2020]
24. Ärevushäirega patsiendil, kes saab kombinatsioonravi bensodiasepiini ja antidepressandiga, lõpetage ravivastuse saamisel ravi bensodiasepiiniga (üldjuhul 4-8 nädala pärast), et vähendada sõltuvusriski.
(tugev soovitus, madal tõendatuse aste)
[AJAKOHASTATUD 2020]
26. Ärevushäirega patsiendile koostage individuaalne raviplan.
(praktiline soovitus)
[UUS SOOVITUS 2020]
27. Ärevushäirega patsient, kellel vaatamata kahele ravimeetodile (farmakoterapia ja psühhoteraapia) püsivad ärevussümptomid või nende sümptomite kontrollimiseks on vaja lisaks kasutada pikaajaliselt bensodiasepiine, on raviresistentse häirega ning suunake ta psühhiaatri konsultatsioonile.
(praktiline soovitus)
[AJAKOHASTATUD 2020]
28. Kui ärevushäirega patsiendi psühhiaatri e-konsultatsiooni järgselt tehtud ravimuudatused ei ole toonud paranemist 3 kuu jooksul, on soovitatav psühhiaatri vastuvõtt.
(praktiline soovitus).
[UUS SOOVITUS 2020]
29. Ärevushäirega patsiendil hinnake ravivastust, ravisoostumust ja ravi/ravimite kõrvaltoimeid igal visiidil.
(tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste)
[AJAKOHASTATUD 2020]

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Lader, . Benzodiazepines revisited--will we ever learn?. 2011.
2. Baldwin D. S., Polkinghorn C.. Evidence-based pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. 2005.
3. Soyka, . Treatment of Benzodiazepine Dependence.. 2017.
4. Commissioning, NHS,Dorset,Clinical. Benzodiazepine prescribing support pack. 2016.
5. Valvira, . Ohje bentsodiatsepiinien määräämisestä. 2020.
6. Strawn JR, Geraciotti L,Rajdev N,Clemenza K,Levine A.. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review.. 2018.
7. Pfizer, . A 4-week, double-blind, randomized, multicenter, fixed dose, placebocontrolled, parallel group study of lorazepam and paroxetine in patients with generalized anxiety disorder: Assessment of a new instrument intended to capture rapid onset.. 2008.
8. Nardi AE, Valença AM,Freire RC,Mochcovitch MD,Amrein R,Sardinha A,Levitan MN,Nascimento I,de-Melo-Neto VL,King AL,de O E Silva AC,Veras AB,Dias GP,Soares-Filho GL,da Costa RT,Mezzasalma MA,de Carvalho MR,de Cerqueira AC,Hallak JE,Crippa JA,Versiani M.. Psychopharmacotherapy of panic disorder: 8-week randomized trial with clonazepam and paroxetine. . 2011.
9. Rickels, K.,DeMartini,N. & Aufdembrinke,B... A double-blind, placebocontrolled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. 2000b.
10. Nardi AE, Freire RC,Mochcovitch MD,Amrein R,Levitan MN,King AL,Valença AM,Veras AB,Paes F,Sardinha A,Nascimento I,de-Melo-Neto VL,Dias GP,E Silva AC,Soares-Filho GL,da Costa RT,Mezzasalma MA,de Carvalho MR,de Cerqueira AC,Hallak JE,Crippa JA,Versiani M.. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine.. 2012.
11. Rickels, K.,Pollack,M. H.,Feltner,D. E.,et al.. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder. A 4-week, multi-center, double-blind placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. . 2005.
12. de las Cuevas C, Sanz E,de la Fuente J.. Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. 2003.
13. Freire RC, Amrein R,Mochcovitch MD,Dias GP,Machado S,Versiani M,Arias-Carrión O,Carta MG,Nardi AE.. A 6-Year Posttreatment Follow-up of Panic Disorder Patients: Treatment With Clonazepam Predicts Lower Recurrence Than Treatment With Paroxetine. 2017.
14. Offidani E, Guidi J,Tomba E,Fava GA.. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. 2013.
15. Gomez AF, Barthel AL,Hofmann SG. . Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. 2018.
16. Slee A, Nazareth I,Bondaronek P,Liu Y,Cheng Z,Freemantle N.. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis.. 2019 .
17. Eesti Haigekassa, Tartu Ülikool. Generaliseerunud ärevushäire ja paanikahäire (agorafobia või ilma) käsitus perearstiabis, RJ-F/2.1-2014. Eesti Haigekassa; 2014.
18. NICE, . Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. NICE; 2019.
19. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Psykiatriyhdistys ry:n ja Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä. Ahdistuneisuushäiriöt. Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim; 2019.
20. Andreatini, R.,Sartori,V. A.,Seabra,M. L. V.,et al.. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebocontrolled study.. 2002.
21. Ansseau, M.,Olie,J. P.,von Frenckell,R.,et al.. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder.. 1991.
22. Feltner, D. E.,Crockatt,J. G.,Dubovsky,S. J.,etal.. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicentre study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder.. 2003.
23. Fresquet, A.,Sust,M.,Lloret,A.,et al.. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder.. 2000.
24. 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.. 2003.
25. McLeod, D. R.,Hoehn-Saric,R.,Porges,S. W.,et al.. Effects of alprazolam and imipramine on parasympathetic cardiac control in patients with generalized anxiety disorder.. 1992.
26. Moller, H.-J.,Volz,H.-P.,Reimann,I.W.,et al.. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam treated group.. 2001.
27. Pande, A. C. Crockatt J. G. Feltner D. E. et al.. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial.. 2003.
28. Barker M. J., Greenwood K. M. Jackson M. Crowe S. F.. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a metaanalysis. 2004.
29. Goddard a W, Brouette T Almai A et al.. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder.. 2001.