

Autor(id): Kadri Suija

Küsimus: KLIINILISED KÜSIMUSED NR 5&6: Kas ärevushäirega patsiendi farmakoloogiline ravikuur anksiolüütikumiga peaks kestma 3 kuud või kauem? Kas ärevushäirega patsiendi farmakoloogiline episoodiline ravi anksiolüütikumiga määrata 3 kuud või kauem?

Kuupäev: 23.08.2020

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
Bensodiasepiinist sõltlaste arvu vähenemine. Duodecim									
3 ^{1,2}	jälgimisuuringud	väga suur ^a	väga suur ^a	suur ^a	väga suur ^a	puudub	Kirjanduse ülevaade ja meta-analüüs. Metaanalüüsi kaasati 13 uuringut. Riski-kasu suhe BZD on enamike patsientide puhul soodne BZD lühiajalisel (2-4 nädalat) kasutamisel. Pikemaajalise kasutamise mõju raske hinnata sõltuvuse riski tõttu. Probleemiks kõrvaltoimed (sedatsioon, mäluprobleemid, psühhomotoorsed probleemid), eelkõige pikemaajalisel tarvitamisel. Eakatel teeb kasutamise ettevaatlikuks kognitiivse funktsiooni alanemine kõikides kategooriates, eriti verbaalne mälu. Keskmise efekti suurus -0,74 (95%CI - 1.3 1,42). Sõltuvuse riski näitab ärajätunähtude teke ja need tekivad 15-30% patsientidel 4-6 nädalase tarvitamise järel. Samas see võib tekkida ka peale aastaid tarvitamist.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
Bensodiasepiinidest sõltlaste arvu vähenemine. Duodecim									
1 ³	jälgimisuuringud	suur ^b	suur ^b	väike	suur ^b	puudub	Juhendmaterjal arstile BZD määramisest. -BZD on näidustatud ainult lühiajaliseks tarvitamiseks (2-4 nädalat) kui ärevuse sümptomid häirivad -BZD ei soovitata kasutada lühiajalise vähese ärevuse leevendamiseks -BZD soovitatakse unehäirete raviks ainult siis, kui viimane on väga häiriv patsiendi jaoks -kasuta minimaalset toimivat doosi lühimaks perioodiks mis võimalik -kirjuta väikesed kogused ja ära pikenda retsepti enne uut konsultatsiooni -kasuta vajadusel tarvitamist, et pt võtaks ainult siis kui väga vaja - informeerige patsienti kõrvaltoimetest ja riskidest -paku eneseabivõimalusi -kodeeri retsepti väljastamine vastava diagnoosiga -kasuta patsiendi otsustustugesid	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
Bensodiasepiinidest sõltlaste arvu vähendamine. Duodecim									
1 ⁴	jälgimisuuringud	suur ^b	suur ^b	väike	suur ^b	puudub	Juhendmaterjal Soome Valvira (Sotsiaali- ja tervisealane lupa- ja valvontvirasto) poolt arstidele BZD määramise kohta. -BZD tuleb pt määrata ainult peale põhjalikku kaalumist. BZD tuleks kasutada ärevushäire korral ainult ravi alguses kiirendamiseks SSRI toimet ja vähendamaks SSRI kõrvaltoimeid. Arst peab meeles pidama BZD võimalikke kõrvaltoimeid. Ravi BZD peab olema võimalikult lühiajaline ja kestma 4-12 nädalat. See aeg peaks sisaldama ka ravimi lõpetamise perioodi. Enamik BZD kasutajaid ei muutu sõltuvateks. Sõltuvuse risk suureneb kui kasutatakse ravimit kaua ja annused suurenevad. Kui patsiendil on sõltuvuse risk, tuleks ravi korraldada võimalusel ühe arsti poolt, sagedased visiidid ja leping kindla apteegiga toetavad. Enamik ärevuse ja depressiooniga pt ei vaja BZD. Kui antidepressandid üldse ei sobi, siis võib BZD pikaajalist kaustamist kaaluda. Sellistele patsientidele tuleb organiseerida võimalus psühhoteeraapia saamiseks. - Ravimi väljastamisel tuleb jälgida dokumenteerimise reegleid.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
Bensodiasepiinist sõltlaste arvu vähenemine. Duodecim									
1 ⁵	jälgimisuuringud	suur ^c	suur	väike ^d	suur ^e	puudub	Küsitlusuuring. Kokku 1048 esmasandis patsienti, kes kasutasid BZD 1 kuu või kauem. Enim kasutati alprasolaami, lorasepaami ja klorasepaami, 17% kasutas mitut BZD. Sõltuvust hinnati skaala SDS alusel. 47% patsientidest, kes olid kasutanud BZD üle 1 kuu, oli sõltuvus. Keskmise kasutuse aeg oli 38+/-51 kuud. Mida kauem oli ravimit kasutanud, seda kõrgem oli sõltuvuse risk. Suuremate dooside kasutajatel oli enam sõltuvust. Lühikese poolväärtusajaga BZD kasutajatel oli enam sõltuvust.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
Bensodiasepiinist sõltlaste arvu vähenemine. Duodecim.									
1 ⁶	jälgimisuuringud	väga suur ^c	väga suur ^c	suur ^d	väga suur ^c	puudub	Kirjeldav uuring. Telefoni-intervjuud 31 arstiga USA-s, kellel kogemust BZD kasutavate patsientide ja sõltuvusprobleemidega. 84% arstidest pidas alprasolaami kõige problemaatilisemaks BZD-ks. Diasepaami mainis 29%. Seda seostatakse alprasolaami lühikese poolväärtusajaga. Riskitegurid ärajätunähtudele on: lühike poolväärtusaeg; kõrge potentsus; kõrge doos. Füüsilist sõltuvust kirjeldatakse enim alprasolaamil, lorasepaamil.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

Kehaliste kaebuste vähenemine. Lisaotsing

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
3 7,8,9	jälgimisuuringud	väga suur a	väga suur a	suur a	väga suur a	puudub	Kirjanduse ülevaade. Praegused ravisoovitused ütlevad, et BZD võimalikult lühiajaliselt (kuni 3-6 kuud), samas anevastades GAD loomuliku kulgu, võib see olla mitte piisav ravi kestus. BZD on praktiline valik isikutele, kellel madal sõltuvuse risk, kui teised ravimid on vastunäidustatud, või on olnud mitte toimivad ja kui toimub pidev ravi monitoorimine. Mõnel juhul on BZD vajalik SSTI ravi alguses.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

Kehaliste kaebuste (Paanikahoogude) vähenemine. Lisaotsing

1 10	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur f	väike	puudub	Paanikahäirega patsiendid (n=50). Ravi sertraliin 100 mg 12 nädalat. Lisaks said n=24 esimesed 4 nädalad juurde klonasepaam 0,5 mgx3, ülejäänud n=26 platseeboot.Paanikahoogude hulka hinnati PDSS skaala alusel. Uuringu lõpetas 34 (68%), väljakukkujad mõlemas grupis samased. Klonasepaami grupis statistiliselt olulisel muutused PDSS skaalal: 1. nädalal klonasepaami grupis vaste 41% vs platseeboot 4%; 3. nädalal klonasepaamil 63% vs platseeboot 32%	⊕⊕○○ KESKMINE	KRIITILINE
------	--------------------------	-------	-------	--------	-------	--------	--	------------------	------------

Remissiooni pikkus. Lisaotsing

1 11	jälgimisuuringud	suur g	väike	suur f	väike	puudub	Paanikahäirega patsiendid (n=120), kes olid saanud ravi kas klonasepaamiga 0,5-2 mg/p või paroksetiini 10-40 mg/p 8 nädalat. Need kes saavutasid remissiooni (34 nädalaga) jätkasid jälgimisuuringus 6 aastat (n=85). 1 ja 6-a relapsi määr oli madalam isikutel, kes olid saanud klonasepaami, vastavalt 42% vs 64%	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------	------------------	--------	-------	--------	-------	--------	--	--------------------	------------

Remissiooni saavutamine (CGI skaala alusel). Lisaotsing

1 12	randomiseeritud uuringud	suur g	suur g	suur f	suur g	puudub	Paanikahäirega patsiendid (n=120). Esimene faas oli 8 nädalat ravi kas klonasepaam või paroksetiin. See uuring on teine faas (kestis 34 kuud), kus jätkas 105 patsienti: neist 47 oli klonasepaami (keskm doos 1,9 mg, max 2), 37 paroksetiini (keskm doos 38.2 mg, max 40) ja 21 kombinatsioonravigrupis. Uuringust lahkus 11 patsienti, klonasepaami grupis oli põhjused mitte seotud ravimiga. Remissiooni saavutamine CGI-severity skaala alusel oli statistiliselt parem klonasepaami grupis vs paroksetiini grupis, -3,48 vs -3,24, p,0,02 ja CGI-improvement scale alusel 1,06 vs 1,11, p,0,04	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------	--------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	---	--------------------	------------

Remissiooni saavutamine (HAM-A skaala alusel). Lisaotsing

1 12	randomiseeritud uuringud	suur g	suur g	suur f	suur g	puudub	Vt eelnev märg. HAM-A skooride osas ei olnud klonasepaami ja paroksetiini osas statistilist erinevust. Keskmine HAM-A skoor uuringu alguses ja lõpus oli klonasepaamil vastavalt 11,7 ja 6,4 ning paroksetiinil vastavalt 11,5 ja 7,5	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------	--------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	---	--------------------	------------

Kehaliste kaebuste (Paanikahoogude) vähenemine. Lisaotsing

1 12	randomiseeritud uuringud	suur g	suur g	suur f	suur g	puudub	Vt eelnev märg. Keskmine paanikahoogude arv kuus oli klonasepaami grupis statsiliselt oluliselt väiksem kui paroksetiini grupis. Kokku uuringu jooksul klonasepaami grupis paanikahooge igas kuus keskmiselt 0,12 ja paroksetiini grupis 0,16 (p,0,03)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------	--------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--	--------------------	------------

Ravi katkestamata arv kõrvaltoimete tõttu. Lisaotsing

1 12	randomiseeritud uuringud	suur g	suur g	suur f	suur g	puudub	Vt eelnev märg. Kõrvaltoimete patsientide arv paroksetiini grupis oli kaks korda kõrgem kui klonasepaami grupis (28,9 vs 70,6%, p<0,001). Levinumad kõrvaltoimed klonasepaami grupis olid uimasus, väsimus, mäluhäired, kontsentreerimisraskused, seksuaaldüsfunktsioon. Kõiki kõrvaltoimeid raporteeriti enam paroksetiini grupis.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------	--------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	---	--------------------	------------

Kehaliste kaebuste (Paanikahoogude) vähenemine. Lisaotsing

1 13	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur f	väike	puudub	Paanikahäirega pt (n=120), neist klonasepaami sai 63 ja paroksetiini 57. Uuring kestis 8 nädalat. Raviannus uuringu lõpus oli klonasepaamil keskmiselt 1,92 mg ja paroksetiinil 38.4 mg. Uuringu 4. nädalal oli paanikahooge klonasepaami grupis statistiliselt oluliselt vähem kui paroksetiini grupis (0,1 vs 0,5 per nädal) aga 8. ravinädalal olulist vahet gruppide vahel polnud (0,2 vs 0,2 per nädal)	⊕⊕○○ KESKMINE	KRIITILINE
------	--------------------------	-------	-------	--------	-------	--------	--	------------------	------------

Remissiooni saavutamine (CGI skaala alusel). Lisaotsing.

Töendatuse astme hinnang							Mõju	Töendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Töenduse ebakõla	Töenduse kaudsus	Töenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ¹³	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^f	väike	puudub	Vt eelnev märge. Uuringu lõpus oli klonasepaami grupis CGI skaala alusel statistiliselt suurem paranemine kui paroksetiini grupis (CGI 1,6 vs 2,9; p0,04). Klonasepaam oli kiirema toimega kui paroksetiin, juba 1. ravinädalal oli CGI skooris paremine (2,2 vs 2,7)	⊕⊕⊕⊙ KESKMINE	KRIITILINE

Ravi katkestanute arv kõrvaltoimete tõttu. Lisaotsing

1 ¹³	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^f	väike	puudub	Vt eelnev märge. Klonasepaami grupis oli vähem kõrvaltoimeid kui paroksetiini grupis (73% vs 95%, p0,001).	⊕⊕⊕⊙ KESKMINE	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	--	------------------	------------

Remissiooni saavutamine HAM-A skaala alusel. Lisaotsing

3 ^{14,15,16,17}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^c	suur ^c	suur ^c	puudub	Süsteemaatiline ülevaade. GAD patsiendid. 3 uuringut võrdlesid TCA ja BZD, neist 2 uuringut alprasolaam ja imipramiin või opipramool ja 1 uuringut diasepaam, imipramiin ja trasodoon. Ühes uuringus oli alprasolaam tõhusam ärevuse kehaliste vaevuste leevendamisel kui imipramiin, samas imipramiin mõjus paremini teistele sümptomitele, teises uuringus imipramiin toimis ärevuse vastu tõhusamalt kui diasepaam, kolmandas uuringus BZD ja AD vahel vahet polnud.	⊕⊙⊙⊙ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--------------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Ravi katkestanute arv kõrvaltoimete tõttu. Lisaotsing

3 ^{14,15,16}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^c	suur ^c	suur ^c	puudub	Vt eelnev märge. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanute määrad ei erinenud gruppide vahel oluliselt. Opipramooli ja alprasolaami kasutajatel oli sama tõenäosus katkestada ravi kõrvaltoimete tõttu, imipramiini kasutajatel oli võrreldes diasepaami ja alprasolaami kasutajatega kõrgem risk katkestada ravi kõrvaltoimete tõttu.	⊕⊙⊙⊙ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------------	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Osalise remissiooni saavutajate arv. Lisaotsing

8 ^{17,18,19,20,21,22,23,24,25}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^c	suur ^c	suur ^c	puudub	Meta-analüüs (n=11 uuringut) paanikahäire ravis BZD vs TCA. Remissiooni saavutamist oli võimalik hinnata 8 uuringu baasil, kus RR oli 1,134 (95%CI 1,011-1,271) näidates BDZ paremust TCA ees. Peale segajate eemaldamist, statistiline eelis BZD-i TCA ees kadus.	⊕⊙⊙⊙ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Ravi katkestanud kõrvaltoimete tõttu. Lisaotsing

11 ^{17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28}	randomiseeritud uuringud	väike	suur ^c	suur ^c	suur ^c	puudub	Vt eelmine. BZD grupis oli statistiliselt oluliselt vähem kõrvaltoimeid kui TCA grupis. RR oli 0,412 (95%CI 0,340-0,499). BDZ grupis oli väljakukkujate määr statistiliselt madalam kui TCA grupis, RR 0,404 (95%CI 0,287-0,569)	⊕⊙⊙⊙ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---	--------------------------	-------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	--	--------------------	------------

Remissiooni saavutamine DAS-A ja HAM-A skaala alusel. Lisaotsing

1 ²⁹	randomiseeritud uuringud	suur ^h	väike	suur ^f	väike	puudub	GAD patsiendid (n=237), uuring kestis 1+4+1 nädalat, neist 39 platseebo, 41 paroksetiini ja 35 lorasepaami grupis. Esimesel nädalal oli paranemine DAS-A skaala alusel lorasepaamiga (-14,5) vs paroksetiini (-8,3) ja platseeboga (-7,85). HAM-A näitas statistilist paranemist lorasepaami (-11,95) ja paroksetiini (-10,96) vs platseebo (-7,42) grupis	⊕⊕⊙⊙ MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	--	---------------	------------

Remissiooni saavutamine HAM-A skaala alusel. Lisaotsing

15 ^{30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46}	randomiseeritud uuringud	suur ^c	väike	suur ^f	väike	puudub	Meta-analüüs (n=89), GAD patsiendid (kokku 25441). Uuringute kestused 4-26 nädalat (mediaan 8 nädalat). BZD käsitles 15 uuringut, kus patsiente kokku 1019. Nende kestused 4-12 nädalat. Efektivsus (keskmine HAM-A muutus) oli -2,29 (95%CI -3,19 -1,39). BZD olid tõhusad aga halvasti talutavad	⊕⊕⊙⊙ MADAL	KRIITILINE
--	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	--	---------------	------------

Ravi katkestamine. Lisaotsing

15 ^{30,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,45,46,47}	randomiseeritud uuringud	suur ^c	väike	suur ^f	väike	puudub	Vt eelmine. Ravi katkestamise risk OR BZD oli 1,43 (95%CI 1,12-1,86)	⊕⊕⊙⊙ MADAL	KRIITILINE
---	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	--	---------------	------------

Remissiooni saavutamine HAM-A skaala alusel. Lisaotsing

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
23 15,31,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64	randomiseeritud uuringud	suur c	väike	suur c	väike	puudub	Meta-analüüs. GAD patsiendid. Uuringuid kaasatud 56, uuritavaid 12.655. BZD käsitles 23 uuringut, kus uuritavaid 1149. Kontrollitud efekti suurus Hedges's g oli kõikide ravimite osas g=0,37, mis näitab, et farmakoteraapia oli tõhusam kui platseebo. BZD oli kõige kõrgem efekti suurus Hedges' g=0,50, SE 0,04, p<0,0001, mis oli oluliselt parem kui SSTI (g=0,33) ja SNTI (g=0,34) grupil. BZD uuringud 2-10 nädalat. Aja jooksul (1984-2015) uuringute efekti suurusid vähenesid. BZD on risk, toime tuleb kiirelt, mistõttu ei vaja pikka kuuri	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE

CI: usaldusintervall

Selgitused

- kirjanduse ülevaade
- tegemist juhendmaterjaliga, puuduvad allikad, mistõttu ei saa hinnata
- ei ole detailiselt kirjeldatud kuidas uuritavad valiti, kas oli keeldujaid, pole esitatud kõiki tulemusi
- ei käsitte konkreetselt seda kliinilist küsimust
- ei ole täpselt kirjutas miks selline ajaperiood ja kas kaasati kõik isikud
- psühhiaatria patsiendid
- metoodika veidi ebaselgelt esitatud, osas andmed puudu
- ravimifirma on rahastaja

Viited

- Lader, . Benzodiazepines revisited--will we ever learn?. 2011.
- Barker M. J., Greenwood K. M. Jackson M. Crowe S. F.. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a metaanalysis. 2004.
- Commissioning, NHS,Dorset,Clinical. Benzodiazepine prescribing support pack. 2016.
- Valvira, . Ohje bentsodiatsepiinien määräämisestä. 2020.
- de las Cuevas C, Sanz E,de la Fuente J.. Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. 2003.
- Wolf B, Griffiths RR.. Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class. . 1991.
- Stein MB, Sareen J.. Clinical Practice. Generalized Anxiety Disorder.. 2015.
- Reinhold JA, Rickels K.. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. . 2015.
- 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.
- Goddard a W, Brouette T Almai A et al.. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder.. 2001.
- Freire RC, Amrein R,Mochcovitch MD,Dias GP,Machado S,Versiani M,Arias-Carrion 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.
- 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.
- 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.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR,Zimmerli WD.. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. . 1988;.
- 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.. 1993.
- Möller HJ, Volz HP,Reimann IW,Stoll KD:. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group.. 21: ; 2001.
- 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.
- Uhlenhuth EH, Matuzas W,Glass RM,Easton C:. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. J. 1989.
- Deltito JA, Argyle N,Klerman GL. Patients with panic disorder unaccompanied by depression improve with alprazolam and imipramine treatment. . 1991.
- Andersch S, Rosenberg NK,Kullingsjö H,Ottosson JO,Bech P,Bruun-Hansen J,Hanson L,Lorentzen K,Mellergård M,Rasmussen S. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study.. 1991; .
- Lepola UM, Rimón RH,Riekkinen PJ:. Threeyear follow-up of patients with panic disorder after short-term treatment with alprazolam and imipramine.. 1993;.
- Schweizer E, Rickels K,Weiss S,Zavodnick S:. Maintenance drug treatment of panic disorder. I. Results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine.. 1993.
- Investigators,., Cross-National,Collaborative,Panic,Study. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. Cross-National Collaborative Panic Study, 2nd phase.. 1992.
- Holland RL, Musch BC,Hindmarch I:. Specific effects of benzodiazepines and tricyclic antidepressants in panic disorder: comparisons of clomipramine with alprazolam SR and adinazolam SR. 1999.
- Taylor CB, Hayward C,King R,Ehlers A,Margraf J,Maddock R,Clark D,Roth WT,Agras WS:. Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in patients with panic disorder: results of a double-blind, placebo-controlled trial.. 1990; .
- Shear MK, Leon AC,Pollack MH,Rosenbaum JF,Keller MB:. Pattern of placebo response in panic disorder. . 1995;.
- Sheikh JI, Swales PJ:. Treatment of panic disorder in older adults: a pilot study comparison of alprazolam, imipramine, and placebo. . 1999.
- Feltner DE, Harness J,Brock J,Sambunaris A,Cappelleri JC,Morlock R:. Clinical evaluation of the Daily Assessment of Symptoms-Anxiety (DAS-A): a new instrument to assess the onset of symptomatic improvement in generalized anxiety disorder. . 2009; .
- Feltner DE, Harness J,Brock J,Sambunaris A,Cappelleri JC,Morlock R:. Clinical evaluation of the Daily Assessment of Symptoms-Anxiety (DAS-A): a new instrument to assess the onset of symptomatic improvement in generalized anxiety disorder. . 2009;.
- 宋传福, 陶忠, 武慎彬. 米氮平治疗广泛性焦虑对照研究 [J]. 临床精神医学杂志. . 2007.

31. 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.
32. A0081147. . Public Disclosure Synopsis, for protocol. .
33. Pfizer. . Scientific discussion from EMEA. .
34. 彭岚, 吴东, 涂军, 廖波, 冷小兵, 江昆伙. 氟西汀与阿普唑仑治疗广泛性焦虑的对照研究[J]. 中国现代医生. . 2012.
35. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE et al.. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial.. 2003; .
36. Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD.. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. . 2001; .
37. Michelson D, Hargreaves R, Alexander R et al. . . . Lack of efficacy of L-759274, a novel neurokinin 1 (substance P) receptor antagonist, for the treatment of generalized anxiety disorder. . 2013.
38. Llorca PM, Spadone C, Sol O et al. . . . Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study.. 2002.
39. 刘祥臣, 陈悦霞, 苏荣红. 氟西汀与地西泮治疗广泛性焦虑症的对照研究[J]. 中国行为医学科学, . . . 2004.
40. 李卫军, 刘晓红. 米氮平治疗广泛性焦虑症对照研究[J]. 神经疾病与精神卫生, . . . 2005.
41. 黄寅平, 朱建中, 蒋幸衍, 周德怡, 张峰. 米氮平与阿普唑仑治疗广泛性焦虑的对照研究[J]. 中国行为医学科学, . . . 2005.
42. 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.
43. Fresquet, A., Sust, M., Lloret, A., et al.. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder.. 2000.
44. Feltner, D. E., Crockatt, J. G., Dubovsky, S. J., et al.. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicentre study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder.. 2003.
45. 高润利, 赵艳艳. 米氮平与劳拉西泮治疗广泛性焦虑症的疗效观察[J]. 四川精神卫生, . . . 2009.
46. 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 .
47. Pande, A. C. Crockatt J. G. Feltner D. E. et al.. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial.. 2003.
48. Boyer WF, Feighner JP .. A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder.. 1993.
49. Anseau, 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.
50. Brown GG, Ostrowitzki S, Stein MB, et al.. Temporal profile of brain response to alprazolam in patients with generalized anxiety disorder.. 2015.
51. Ceulemans DLS, Hoppenbrouwers LJA, Gelders YG, et al. . . . The influence of ritanserin, a serotonin antagonist, in anxiety disorders. . 1985.
52. Cohn JB, Rickels K, Steege JF .. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspirone, diazepam and placebo in women with chronic anxiety.. 1989.
53. Cutler NR, Sramek JJ, Keppel Hesselink JM, et al.. A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder. . 1993.
54. R, Enkelmann. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder.. 1991.
55. Ferreira L, Figueira M-L, Bessa-Peixoto A, et al. . . . Psychomotor and anxiolytic effects of mexazolam in patients with generalised anxiety disorder. . 2003.
56. Fontaine R, Chouinard G, Annable L .. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety. . 1984.
57. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, et al.. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. . 1986; .
58. Kragh-Sørensen P, Holm P, Fynboe C, et al.. Bromazepam in generalized anxiety. . 1990; .
59. Pourmotabbed T, McLeod DR, Hoehn-Saric R, et al.. Treatment, Discontinuation, and Psychomotor Effects of Diazepam in Women With Generalized Anxiety Disorder.. 1996; .
60. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, et al.. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, Diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder.. 1990.
61. Rickels, K., DeMartinis, N. & Aufdembrinke, B... A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. 2000b.
62. Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, et al., . . . Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder.. 1997.
63. Wilcox CS, Ryan PJ, Morrissey JL, et al.. A fixed-dose study of adinazolam-SR tablets in generalized anxiety disorder.. 1994.
64. 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.