

Suvremeni farmakološki pristup liječenju anksioznih poremećaja

Antunica Povrženić, Ivana

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:536611>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ivana Antunica Povrženić

**SUVREMENI FARMAKOLOŠKI PRISTUP LIJEČENJU
ANKSIOZNIH POREMEĆAJA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg, prim. dr. med. spec. psihijatar,
subspec. biologijske i forenzičke psihijatrije

Specijalistički rad obranjen je dana 21.09.2023. na Farmaceutsko-biokemijskom
fakultetu u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Lidija Bach Rojecky
2. Izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg
3. Izv. prof. dr. sc. Petra Turčić

Rad ima 99 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Miroslava Hercega, prim. dr. med. spec. psihijatra, subspec. biologijske i forenzičke psihijatrije.

Zahvala:

Veliko hvala izv. prof. dr. sc. Miroslavu Hercegu na stručnom mentorstvu, susretljivosti, jasnim uputama i velikoj pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na potpori, a naročito mojoj Karmen.

SAŽETAK RADA

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je pregledno istražiti i opisati trenutnu farmakološku terapiju (i odobrenu i neodobrenu) koja se koristi u liječenju anksioznih poremećaja. Prikazat će se nove farmakoterapijske tvari koje se ispituju za liječenje anksioznog poremećaja.

Materijali i metode: Pri izradi specijalističkog rada bit će napravljen sustavni pregled znanstvene i stručne literature. Bit će pretražene trenutno važeće terapijske smjernice za liječenje anksioznih poremećaja, publikacije stručnih udruga i institucija te baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode.

Rezultati: Navedena istraživanja pokazala su da suvremeno liječenje anksioznog poremećaja uključuje psihofarmakološko liječenje i psihoterapiju, samostalno ili u kombinaciji (kombinacija je pokazala najbolji učinak u liječenju). Prema važećim smjernicama za liječenje anksioznog poremećaja u prvom izboru su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina SSRI (za sve poremećaje), inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina SNRI (za neke), i pregabalin (samo za generalizirani anksiozni poremećaj). Provedeno je malo studija koje izravno uspoređuju benzodiazepine sa antidepresivima skupina SSRI i SNRI. Otpornost na prvu liniju liječenja predstavlja veliki klinički izazov, pacijent bi se trebao smatrati otpornim na liječenje ako su se i farmakoterapija i psihoterapija pokazale neučinkovitima.

Zaključak: Zbog pozitivnog omjera koristi i rizika, SSRI i SNRI antidepresivi se preporučuju kao standard u liječenju anksioznih poremećaja. Ne postoji jasna superiornost u učinkovitosti bilo kojeg antidepresiva iz skupine SSRI i SNRI-a te se odabir terapije temelji na povoljnom interakcijskom profilu i nuspojavama. Omjer rizika i koristi najpovoljniji je za venlafaksin, escitalopram i sertalin, stoga bi oni trebali biti prva linija liječenja. Iako se benzodiazepini ne smatraju prvom linijom liječenja, u novije vrijeme ponovno se propituje njihov veliki doprinos u brzom odgovoru i povoljnom ishodu liječenja anksioznih poremećaja. U radu je naveden pregled lijekova koji se proučavaju u različitim fazama kliničkih ispitivanja za njihov potencijal u liječenju anksioznih poremećaja. Jedna od strategija koja se slijedi u razvoju lijekova je rafiniranje i poboljšanje spojeva u interakciji sa postojećim ciljevima anksiolitičkih lijekova, kao što su serotoninergički i prototipski GABA-ergički benzodiazepini.

SUMMARY

Objectives: The aim of this paper is to review and describe the current pharmacological therapy (both approved and unapproved) used in the treatment of anxiety disorders. New pharmacotherapeutic agents being tested for the treatment of anxiety disorders will be presented.

Materials and methods: A systematic review of scientific and professional literature will be done during the preparation of the specialist paper. Current therapeutic guidelines for the treatment of anxiety disorders, publications of professional associations and institutions, and the drug database of the Agency for Medicines and Medical Products will be searched.

Results: These studies have shown that modern treatment of anxiety disorders includes psychopharmacological treatment and psychotherapy, alone or in combination (the combination showed the best effect in treatment). According to the current guidelines for the treatment of anxiety disorders, the first choice are selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (for all disorders), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors SNRIs (for some), and pregabalin (only for generalized anxiety disorder). Few studies have been conducted directly comparing benzodiazepines with SSRI and SNRI antidepressants. Resistance to first-line treatment is a major clinical challenge, a patient should be considered treatment-resistant if both pharmacotherapy and psychotherapy have proven ineffective.

Conclusion: Due to the positive benefit-risk ratio, SSRI and SNRI antidepressants are recommended as the standard in the treatment of anxiety disorders. There is no clear superiority in the effectiveness of any antidepressant from the group of SSRIs and SNRIs, and the choice of therapy is based on a favorable interaction profile and side effects. The risk-benefit ratio is most favorable for venlafaxine, escitalopram and sertraline, so they should be the first line of treatment. Although benzodiazepines are not considered the first line of treatment, recently their great contribution to the rapid response and favorable outcome of the treatment of anxiety disorders has been questioned again. The paper provides an overview of drugs that are being studied in various phases of clinical trials for their potential in the treatment of anxiety disorders. One strategy pursued in drug development is to refine and improve compounds that interact with existing anxiolytic drug targets, such as serotonergic and prototypical GABAergic benzodiazepines.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Anksiozni poremećaji	1
1.2. Epidemiologija anksioznih poremećaja	3
1.3. Etiologija anksioznih poremećaja	4
1.3.1. Biološki pristup	4
1.3.2. Psihodinamski pristup	5
1.3.3. Teorija objektnih odnosa	6
1.3.4. Osnove neuroznanosti	7
1.3.5. Genetika	7
1.4. Dijagnoza anksioznih poremećaja	8
1.5. Glavne kliničke značajke anksioznih poremećaja	13
1.5.1. Generalizirani anksiozni poremećaj	13
1.5.2. Panični poremećaj (sa ili bez agorafobije)	14
1.5.3. Socijalna fobija (socijalni anksiozni poremećaj)	15
1.5.4. Specifična fobija	16
1.5.5. Separacijski anksiozni poremećaj	16
1.5.6. Selektivni mutizam	17
1.5.7. Posttraumatski stresni poremećaj	17
1.5.8. Opsesivno kompulzivni poremećaj	18
1.6. Komorbiditet	20
1.7. Smjernice za liječenje anksioznih poremećaja	23
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	31
3. MATERIJALI I METODE-SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	32
3.1. Lijekovi koji se koriste u liječenju anksioznih poremećaja	32
3.1.1. Benzodiazepini	32
3.1.2. Antidepresivi	36
3.1.3. Ostali lijekovi	40
3.2. Dokazi učinkovitosti farmakoterapije	42
3.2.1. Farmakoterapija generaliziranog anksioznog poremećaja	42
3.2.2. Farmakoterapija socijalnog anksioznog poremećaja	47

3.2.3. Farmakoterapija paničnog poremećaja.....	50
3.2.4. Farmakoterapija opsesivno-kompulzivnog poremećaja.....	55
3.2.5. Farmakoterapija posttraumatskog stresnog poremećaja.....	56
3.3. Upotreba lijekova izvan odobrenja za liječenje anksioznih poremećaja.....	58
4. RASPRAVA	61
4.1. Opća načela liječenja i doziranje.....	61
4.2. Trajanje liječenja.....	62
4.3. Interakcije lijekova.....	62
4.4. Nereagiranje na standardne tretmane.....	63
4.5. Pozicioniranje benzodiazepina u liječenju anksioznih poremećaja.....	65
4.6. Novi pristupi liječenju.....	68
4.6.1. Trenutni lijekovi u razvoju.....	70
4.6.2. Budući smjer u istraživanju.....	72
5. ZAKLJUČAK.....	74
6. LITERATURA.....	76
7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	91
8. ŽIVOTOPIS.....	92

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. ANKSIOZNI POREMEĆAJI

Anksiozni poremećaji čine najčešću skupinu psihičkih poremećaja, a počinju prije ili u ranoj odrasloj dobi. Glavni simptomi su anksioznost i zabrinutost te izbjegavanje percipiranih prijetnji koje su uporne i dovode do disfunkcionalnosti. Anksioznost je prisutna u svakodnevnom životu kao fiziološka i emocionalna reakcija na stvarnu ili predviđenu prijetnju i ne smatra se poremećajem. Patološka anksioznost ometa svakodnevno funkcioniranje, a manifestira se psihičkim i fizičkim simptomima. Rizik razvoja anksioznih poremećaja je pod utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika te njihovim epigenetskim odnosima. Strah je svjesni osjećaj izazvan prijetnjom ili nadolazećim opasnostima, dok anksioznost uključuje iščekivanje stvarne ili zamišljene buduće prijetnje ili opasnosti. Smanjenje velikog tereta bolesti izazvanih anksioznim poremećajima kod pojedinaca i diljem svijeta najbolje se može postići pravodobnim, točnim otkrivanjem bolesti i odgovarajućim liječenjem, te povećanjem doze lijeka kada je potrebno. Psihoterapija utemeljena na dokazima (osobito kognitivno bihevioralna terapija) i psihoaktivni lijekovi (osobito serotonergički spojevi) su se pokazali učinkoviti u liječenju (1).

Anksioznost se pojavljuje u svim psihijatrijskim poremećajima i bolestima, ali u anksioznom poremećaju dominira kliničkom slikom. Žene imaju veću vjerojatnost da će doživjeti anksiozne poremećaje nego muškarci. Bolesnici koji pate od anksioznih poremećaja često pokušavaju izbjeći situacije koje pokreću ili pogoršavaju njihove simptome, što posljedično utječe na njihove osobne odnose, poslovne obaveze i/ili školovanje. Za dijagnosticiranje anksioznog poremećaja, strah ili tjeskoba moraju biti nesrazmjerni situaciji ili neprikladni za dob te ometati sposobnost normalnog funkcioniranja (2). Preklapaju se sa velikim depresivnim poremećajem (engl. Major depressive disorder, MDD) u simptomima poput poremećaja spavanja, smetnje koncentracije, umora i

poremećaja psihomotorike te pobudljivosti. Često se javljaju i u brojnim drugim poremećajima poput zlouporabe supstancija, poremećaja s deficitom pažnje i hiperaktivnošću, bipolarnom poremećaju, sindromu kronične boli, poremećaju spavanja te drugim poremećajima (3).

Simptomi anksioznosti se mogu podijeliti na:

- Kognitivne: zabrinutost, poremećaj koncentracije, teškoće u pamćenju, negativna očekivanja, negativna razmišljanja o sebi i trenutnoj situaciji, problemi s prisjećanjem, kognitivne konfuzije, zastrašujuće fantazije i netolerancija na nejasnoće.
- Emocionalne: neugoda i nemir, neizvjesnost i iščekivanje, uplašenost, nervoza i napetost, prisutnost raznih strahova, strah od gubitka kontrole, depersonalizacija, osjećaj sputanosti, razdražljivost.
- Bihevioralne: izbjegavanja situacija i osoba koje izazivaju anksioznost, sramežljivost, povučenost i nesigurnost u socijalnim kontaktima, slaba koordinacija pokreta, izrazita aktivnost ili pasivnost.
- Tjelesne: respiratorne (osjećaj gušenja i nedostatka zraka, ubrzano disanje), kardiovaskularne (ubrzani puls, osjećaj lupanja srca, povišen krvni tlak, crvenilo ili bljedilo), promjene na koži (promjene u temperaturi kože, crvene pjege), mišićne (tremor, mišićna tenzija, mišićni grčevi, drhtanje) te gastrointestinalne (bol u trbuhu, proljev, mučnina i povraćanje).

Ostali simptomi koji se mogu pojaviti su glavobolja, vrtoglavica i osjećaj nesvjestice, bolovi u prsima i iscrpljenost, nesanica i noćne more, kao i učestalo mokrenje. Učestalost simptoma, njihov broj, intenzitet i trajanje razlikuje se od osobe do osobe (4).

Anksioznost također može biti upozoravajući signal potencijalne štete kod somatskih bolesti, kao što je infarkt miokarda ili hipoglikemija kod dijabetičara; što zahtijeva potpuno drugačiji terapijski pristup u takvim situacijama. Također povećavaju rizik od razvoj daljnjih mentalnih bolesti (5).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

U kasnoj adolescenciji i ranoj odrasloj dobi (15-25 godina), kumulativna prevalencija svih anksioznih poremećaja kombiniranih raspona je između 20 % i 30 %, što znači da jedno od troje do petero djece i adolescenata ima anksiozni poremećaj u nekom trenutku u djetinjstvu. U odrasloj dobi, 10 %–14 % stanovništva ispunjava Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, DSM (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterij za anksiozni poremećaj unutar godine dana, većinom specifičnu fobiju, praćenu socijalnom anksioznošću te panični poremećaj ili agorafobiju. Jedno-godišnja prevalencija anksioznih poremećaja najveća je u osoba u dobi između 18 godina i 25 godina (1).

Anksiozni poremećaji su 1,3–2,4 puta češći kod žena nego kod muškarca; češće se pojavljuju kod nevjenčanih osoba, nezaposlenih te osoba s niskim obrazovanjem i niskim primanjima (6-11). Među pacijentima sa samo jednim anksioznim poremećajem, dvogodišnje stope remisije bile su oko 70 % za panični poremećaj bez agorafobije i generalizirani anksiozni poremećaj, smanjujući se na 50-55 % za socijalni anksiozni poremećaj i panični poremećaj s agorafobijom i 43 % za one s višestrukim anksioznim poremećajima, a simptomi tjeskobe i izbjegavanja poboljšali su se u samo 309 (44 %) od 703 bolesnika tijekom 6 godina (1). S 12-mjesečnom prevalencijom od 14 % i približno 61,5 milijuna oboljelih osoba, češće su od bilo koje druge psihičke bolesti među osobama u Europi u dobi 14 do 65 godina. Često počinju u djetinjstvu ili adolescenciji, naročito fobije i socijalne fobije. Selektivni mutizam može se pojaviti već u djetetovoj trećoj godini.

U 2-3 % djece izražena separacijska anksioznost traje u predškolskoj ili školskoj dobi. Svjetska zdravstvena organizacija, SZO (eng. World Health Organization, WHO) izvijestila je da su 2015. godine anksiozni poremećaji bili na šestom mjestu među svim psihičkim i somatskim bolestima u svijetu kao uzrok takozvanih godina proživljenih s invaliditetom (engl. years lived with disability, YLD), a na četvrtom mjestu u visokorazvijenim zemljama; stoga su među kroničnim bolestima s najvećim utjecajem na život pacijenata. Specifične fobije su najčešći tip anksioznog poremećaja. Oboljeli pacijenti od anksioznih poremećaja često razvijaju daljnje psihičke ili somatske bolesti (sekvencijalni komorbiditet) (5).

Pregledom posljednjeg desetljeća prevalencija anksioznih poremećaja tijekom cijelog života je ostala stabilna oko 29 %, stopa liječenja se povećala, zajedno s povećanjem svijesti o anksioznim poremećajima, te željom za poboljšanjem kvalitete života (12).

1.3. ETIOLOGIJA ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Etiologija anksioznosti temelji se na biološkom, neuroznanstvenom, psihodinamskom pristupu te obuhvaća razvojne procese i svakodnevne mehanizme nošenja sa stresom i životnim izazovima.

1.3.1. Biološki pristup

Biološki procesi su posredovani sustavom neuroprijenosnika u sinapsama, naročito serotonina, noradrenalina i GABA-e, dominantno u limbičkom sustavu i amigdalama. Najuspješnija metoda liječenja anksioznih poremećaja je kombinacija psihofarmaka (antidepresivi) koji djeluju na sustav neuroprijenosnika i psihoterapije. Djelovanjem antidepresiva potiče se plastičnost sinapse, a

značajan je i anksiolitički učinak antidepresiva, odnosno stišavanje ekscitiranog vegetativnog sustava što omogućuje normalizaciju vitalnih i nagonskih funkcija, te primjereniju pažnju i koncentraciju koje poboljšavaju aktivno sudjelovanje osobe u psihoterapiji (13).

Kod pacijenta sa anksioznim poremećajem postoji hiperaktivnost noradrenergičke jezgre, lokusa ceruleusa i noradrenergičkih puteva što je dokazano farmakološkim istraživanjima. Niže razine serotoninergičkih i GABA neurona uzrokuju anksiozne poremećaje. U istraživanjima na ljudima je utvrđeno da su ljudi s kratkim serotoninskim transporterom razvili bržu reakciju straha od ljudi s dužim serotoninskim transporterom, takva otkrića pomažu u određivanju regija i struktura središnjeg živčanog sustava koje su odgovorne za kondicioniranje i integriranje osjećaja straha te proizvodnju adekvatnog odgovora. Inhibitori ponovne pohrane serotonina imaju povoljan učinak na razne oblike anksioznosti. Noradrenalinški neuroni izlaze iz lokusa ceruleusa (LC) - središta koji je povezan s upozorenjima ili alarmima. Povećana razina noradrenalina uzrokuje veću razinu anksioznosti, a blokatori noradrenalina snižavaju razinu noradrenalina i pokazuju isti učinak kao i inhibitori ponovne pohrane serotonina (14).

1.3.2. Psihodinamski pristup

Psihodinamski pristup razumijevanju anksioznosti podijeljen je na razne modele i teorije poput Freudovog psihoanalitičkog modela, teorija objektnih odnosa, itd. Psihoanalitički model temelji se na pretpostavci da je ljudsko ponašanje određeno intrapsihičkim impulsima, željama, motivima i konfliktima. Freud smatra da postoje tri faze razvoja koncepta anksioznosti. Prvo razdoblje je povezano s neurozom straha i njezinim odnosom sa seksualnim životom. Drugo razdoblje je odnos između anksioznosti i potisnutog libida. Treće razdoblje je odnos anksioznosti i mentalnog aparata.

Freud je opisao odnos između anksioznosti, boli i tuge za objektom; a prema tome anksioznost je reakcija na opasnost koja nastaje gubitkom ili prijetnjom od gubitka objekta (13).

Dokazano je da u amigdalama postoji memorijski sustav za odgovore na anksioznost koji bez povezanosti sa svjesnom memorijom obrađuje podražaje. Pretpostavka da je ljudsko ponašanje određeno intrapsihičkim impulsima, željama, motivima i konfliktima dovelo je do modela koji se temelji na konceptu opasnosti i „opasnih situacija”, a čine ga dvije glavne stavke:

- 1) anksioznost kao signalni odgovor u svrhu pripreme osobe na opasnu situaciju,
- 2) ego kao središte anksioznosti, a ponekad čak i uzrok, bilo da ponavlja anksioznost zbog vlastite procjene (erotizirajuća anksioznost) ili instinktivno kao znak prijeteće opasnosti.

Funkcionalna tjeskoba je određena dvama aspektima:

- a) Povijesni aspekt opisuje anksioznost kao signal ponavljanja infantilnih anksioznih iskustava stvarajući u isto vrijeme neku vrstu zaštite od povratka potisnutog;
- b) Simbolički aspekt opisuje funkciju anksioznosti kao simboličnu jer je situacija sama po sebi simbolički opasna. Anksioznost je univerzalna reakcija ljudskog bića i često se javlja kao situacijski uvjetovan poremećaj, a samo dodatno promatranje i dijagnosticiranje omogućava da razlikujemo normalnu, neurotičnu i psihotičnu anksioznost (14).

1.3.3. Teorija objektnih odnosa

U kasnijem razvoju psihoanalize razvila se teorija objektnih odnosa. U teoriji objektnih odnosa naglasak je na važnosti najranijih interakcija s drugim ljudima iz našeg okruženja koje je temelj u izgradnji ja, ego i superega. Na naše odnose s drugima ljudima od rođenja pa nadalje jako utječu snažne emocije koje čine specifična sjećanja te nas integriraju u društvo prema našem ponašanju.

Pozitivna i negativna iskustva pomažu pojedincu da se formira u zrelu osobu, a svako iskustvo se pojedinačno obrađuje i pohranjuje u našu memoriju (14).

1.3.4. **Osnove neuroznanosti**

Neuroznanost daje informacije o pokušaju poboljšanja liječenja i predviđanja ishoda kod osoba s anksioznim poremećajem. Neuroznanstvena istraživanja ispituju kako moždani sklopovi podupiru učenje o prijetnjama, a to učenje uključuje oblike uvjetovanja, izumiranja i rekonsolidacije i mehanizama za ažuriranje pamćenja. Ovo istraživanje je već identificiralo obećavajuće nove terapije za liječenje anksioznih poremećaja definiranjem čimbenika povezanih sa plastičnošću na kojima se temelji učenje. Druga istraživanja definiraju molekularne procese, kroz koje bi se mogao manifestirati genetski rizik i procesi osjetljivi na okolišne čimbenike (kao što je neurogeneza hipokampusa), kroz koje bi stres mogao povećati rizik od razvoja anksioznih poremećaja (1).

1.3.5. **Genetika**

Nasljednost anksioznih poremećaja može varirati, ali procjene nasljednosti se približavaju stopama između oko 35 % za generalizirani anksiozni poremećaj i oko 50 % za socijalni anksiozni poremećaj, panični poremećaj i agorafobiju. Način nasljeđivanja je složen, s mnogo genetskih varijanti malog učinka u interakciji ili dodavanju, drugih (okolišnih) faktora rizika. Genetska osnova anksioznih poremećaja se preklapa unutar različitih poremećaja ali i s dimenzijom nepatološke anksioznosti, što ukazuje na barem djelomični kontinuum od normalne do patološke anksioznosti (1).

Studija provedena na djeci sugerira da prisutnost varijanti broja kopija povezanih s visokim rizikom za neurorazvojne poremećaje povećava rizik od anksioznih poremećaja za tri puta (15).

Studije koje su obuhvatile cijeli genom pokazale su visoku genetsku korelaciju među osobama s anksioznošću i depresijom, sugerirajući da postoje zajednički genetski rizici i podupire postojanje općeg genetskog faktora rizika za psihičke poremećaje (p faktor) koji bi mogao objasniti visoki komorbiditet između većine psihičkih poremećaja (16).

Našu neuronsku mrežu određuje genetika koja je individualna i vanjski faktori koji uključuju okolinu koja oblikuje našu genetiku. Proces oblikovanja genetike sastoji se od aktiviranja i inaktiviranja određenih gena koji se ne koriste, što posljedično dovodi do toga da dijelovi neuronske mreže prestaju raditi zbog inaktivacije. Oblikovanje ovisi o više faktora životnog stila u koje spadaju prehrana i vježbanje (14).

Epigenetski mehanizmi su biokemijski procesi, imaju važnu ulogu u regulaciji gena aktivnosti i pokazuju izraženu vremensku plastičnost, koja se može mijenjati životnim događajima ili čak psihoterapijskim zahvatom. Stoga epigenetski procesi mogu igrati ključnu ulogu u mijenjanju ravnoteže između čimbenika rizika i otpornost, što dovodi do adaptivnog ili neprilagodljivog ishoda: možda je integracija genetskog rizika zajedno s okolišno određenim rizikom putem epigenetskih procesa ono što u konačnici određuje hoće li se pojaviti anksiozni poremećaj (5, 17).

1.4. DIJAGNOZA ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Na osnovi anamneze, fizikalnog pregleda i odgovarajućih laboratorijskih pretraga utvrđuje se da li je anksioznost nastala zbog tjelesne bolesti ili kao nuspojava lijeka. Dijagnoza specifičnog anksioznog poremećaja počiva na karakterističnim simptomima i znakovima, a mišljenja liječnika razlikuju se u tome kada postaviti dijagnozu jer ovisi o nekoliko varijabli da li je anksioznost tako

dominantna i teška da predstavlja poremećaj (18). Osnovno dijagnostičko pravilo za postavljanje dijagnoze jednog od anksioznih poremećaja uključuje utvrđivanje simptoma anksioznosti, okolnosti u kojima se javljaju i njihovo trajanje (19). Ovisno o procjeni težine kliničke slike uvodi se psihofarmakoterapija i/ili psihoterapija (20).

Kod dijagnosticiranja psihijatrijskih poremećaja koristi se 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) koju izdaje Svjetska zdravstvena organizacija (21) ili Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje peto izdanje (DSM-V) koji je izdala Američka psihijatrijska udruga (22). U trenutnom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja, koji je glavni referentni tekst za taksonomiju mentalnih bolesti u SAD-u, separacijski anksiozni poremećaj i selektivni mutizam su nedavno klasificirani pod anksiozne poremećaje. Ranije su se smatrali bolestima ograničenima na djetinjstvo i adolescenciju, ali sada se smatraju relevantnima i u odrasloj dobi (5). Nadolazeći ICD-11 (engl. International Classification of Diseases 11th Revision) može se pregledati u beta verziji koja je dostupna online, u kojoj se također separacijski anksiozni poremećaj i selektivni mutizam svrstavaju pod anksiozne poremećaje kod odraslih osoba (23).

Po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) anksiozni poremećaji se svrstavaju u organske mentalne poremećaje uključujući simptomatske poremećaje, a spadaju pod neurotičke poremećaje, poremećaje vezane uz stres i somatoformne poremećaje (F40-F48) (21).

Tablica 1. Anksiozni poremećaji i njihova podjela (preuzeto iz 21):

F40	Fobični anksiozni poremećaji
F40.0	Agorafobija
F40.1	Socijalna fobija
F40.2	Specifična (izolirana) fobija
F40.8	Drugi fobijsko-anksiozni poremećaji
F40.9	Fobijsko-anksiozni poremećaj, nespecifični
F41	Drugi anksiozni poremećaj
F41.0	Panični poremećaj, epizodna paroksizimalna anksioznost
F41.1	Anksiozni generalizirani poremećaj
F41.2	Mješoviti anksiozni i depresivni poremećaj
F41.9	Anksiozni poremećaj, nespecifičan
F42	Opsesivno-kompulzivni poremećaj
F42.9	Opsesivno-kompulzivni poremećaj, nespecifičan
F43	Reakcija na teški stres i poremećaji prilagođavanja
F43.0	Akutna reakcija na stres
F43.1	Posttraumatski stresni poremećaj
F43.2	Poremećaj prilagođavanja

Simptomi anksioznosti u anksioznim poremećajima moraju biti primarni, a ne sekundarni u sklopu nekog drugog psihičkog poremećaja (19).

Tablica 2. Dijagnosticiranje anksioznih poremećaja (MKB-10; preuzeto iz 19)

Potrebna je nazočnost barem 4 simptoma (bar jedan iz skupine podražaja vegetativnog sustava):

I.	Simptomi podražaja vegetativnog sustava: 1. Lupanje srca, „težina“ oko srca ili ubrzanje pulsa 2. Znojenje 3. Tremor ili drhtanje tijela 4. Suha usta (nije povezano s lijekovima ili dehidracijom)
II.	„Fizički“ simptomi (uglavnom se odnose na prsni koš i abdomen): 1. Teškoće pri disanju 2. Osjećaj gušenja, davljenja/stiskanja 3. Bol ili nelagoda u prsnom košu 4. Mučnina ili nelagoda u abdomenu
III.	Simptomi povezani sa psihičkim stanjem: 1. Osjećaj omamljenosti, nestabilnosti, nesvjestice, slabosti ili smušenosti 2. Osjećaj da objekti nisu stvarni – derealizacija ili distanciranost osobe od sebe same – depersonalizacija 3. Strah da će izgubiti kontrolu, poludjeti ili nestati 4. Strah od smrt
IV.	Opći simptomi 1. Navala topline ili hladnoće 2. Osjećaj obamrlosti ili senzacije šumljenja, zvonjave
V.	Simptomi tenzije 1. Mišićna napetost i bolovi 2. Fizički nemir i nemogućnost opuštanja 3. Osjećaj napetosti, „kao na rubu“, psihička napetost 4. Doživljaj knedle u grlu ili teškoće gutanja
VI.	Drugi nespecifični simpotomi 1. Pretjerani odgovor na minimalna iznenađenja ili osjećaj da će svaki čas doživjeti neugodno iznenađenje 2. Teškoće koncentracije, „prazna glava“, poteškoće u mišljenju zbog brige i anksioznosti 3. Stalno prisutna razdražljivost 4. Teškoće pri usnivanju zbog zabrinutosti
VII.	1. Crvenjenje i drhtanje 2. Strah od povraćanja 3. Nagon za mokrenjem ili strah od mogućnost mokrenja ili defekacije

Za dijagnosticiranje paničnog poremećaja potrebno je da pacijent ima najmanje 4 simptoma, od kojih jedan mora biti podražaj vegetativnog sustava (skupina I) i po 3 simptoma nabrojanih u skupinama I-IV. Pacijent treba iskusiti najmanje nekoliko spontanih paničnih napadaja u vremenskom periodu od jednog mjeseca. Za dijagnosticiranje paničnog napadaja s agorafobijom simptomi panike se moraju pojaviti za vrijeme izlaganja situacijama karakterističnim za agorafobiju. Ako napadi panike kod pacijenta dovode do situacija koje izazivaju fobiju, dijagnoza je fobija.

Za dijagnozu agorafobije potrebno je da pacijent ima najmanje 2 simptoma (jedan iz skupine I, a drugi iz skupine I-IV) koji se moraju pojaviti u najmanje dvije neugodne situacije: u masi ljudi ili na javnom mjestu, odlaskom iz kuće (koje osoba podnosi s nelagodom ili ih izbjegava) te na putovanju bez pratnje.

Za dijagnozu socijalne fobije pacijent mora imati najmanje 3 simptoma (1 iz skupine I, 1 iz skupine I-IV i 1 iz skupine VII). Pacijent izbjegava situacije u kojima je u središtu pozornosti ili ih podnosi sa nelagodom.

Za dijagnozu generalizirajućeg anksioznog poremećaja pacijent mora imati najmanje 4 simptoma (1 iz skupine I i 3 iz skupine I-VI) uz stalnu anksioznost koja je nevezana za specifične situacije i ne smije se javljati u napadajima. Pacijent osjeća zabrinutost oko svakodnevnih događaja i problema uz prisutnu tenziju u trajanju od najmanje nekoliko mjeseci.

Simptomi koji se javljaju kod poremećaja prilagodbe su najčešće mješavina depresivnih i anksioznih u trajanju maksimalno 6 mjeseci (19).

Određena medicinska stanja mogu dovesti do simptoma sličnih anksioznosti poput (19):

- a) srčani poremećaji (koronarna insuficijencija, aritmije, srčana greška, prolaps mitralne valve)
- b) endokrinološki poremećaji (hipotireodizam, hipertireodizam, hipoparatiroidizam, hipoglikemija)
- c) neurološki poremećaji (poremećaj vestibularnog živca i temporalna epilepsija)
- d) respiratorni sistem (opstruktivna plućna bolest, astma, hiperventilacija, hipoksija, pulmonarna embolija)
- e) porfirija, neoplazma, feokromocitom, sistemski lupus eritematodus, pelagra.

1.5. GLAVNE KLINIČKE ZNAČAJKE ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

1.5.1. Generalizirani anksiozni poremećaj (GAP)

Generalizirani anksiozni poremećaj karakterizira pretjerana i neprikladna zabrinutost koja je dugotrajna (traje više od nekoliko mjeseci) i nije ograničena na posebne okolnosti. Bolesnici imaju simptome fizičke anksioznosti i ključne psihičke simptome (nemir, umor, poteškoće koncentracije, razdražljivost, napetost mišića i poremećaj sna). Ovaj poremećaj često je komorbidan s velikim depresivnim poremećajem, paničnim poremećajem, fobičnim anksioznim poremećajima, zdravstvenom tjeskobom i opsesivno-kompulzivnim poremećajem. Ljudi koji žive s GAP-om često osjećaju tjeskobu mjesecima, ako ne i godinama, što dovodi do ometanja svakodnevnog života. Tako uporan osjećaj tjeskobe ili straha nije isto što i povremena briga oko stvari ili tjeskoba zbog stresnih životnih događaja.

Simptomi GAP-a uključuju:

- a) osjećaj nemira, iscrpljenosti ili napetosti
- b) lagano umaranje
- c) poteškoće s koncentracijom
- d) razdražljivost
- e) glavobolje, bolove u mišićima, bolove u truhu ili neobjašnjive bolove
- f) poteškoće u kontroliranju osjećaja zabrinutosti
- g) probleme sa spavanjem (24).

1.5.2. Panični poremećaj (sa ili bez agorafobije)

Panični poremećaj karakteriziraju ponavljajući neočekivani valovi teške anksioznosti ('napadaji panike') s različitim stupnjevima anticipacijske anksioznosti između napadaja. Napadaji panike su diskretna razdoblja intenzivnog straha ili nelagode, praćena višestrukim fizičkim ili psihičkim simptomima anksioznosti koji obično dosegnu vrhunac unutar 10 minuta i traju oko 30-45 minuta. Otprilike dvije trećine pacijenata s paničnim poremećajem razvije agorafobiju, definiranu kao strah od mjesta ili situacija iz kojih bi bijeg mogao biti težak ili u kojem pomoć možda neće biti dostupna. Takve situacije uključuju boravak u gomili, boravak izvan kuće ili korištenje javnog prijevoza (situacije se ili izbjegavaju ili se podnose uz značajnu osobnu nelagodu (24). Osobe s paničnim poremećajem imaju česte i neočekivane napadaje panike, ali neće svatko tko doživi napadaj panike razviti panični poremećaj.

Tijekom napadaja panike osoba može doživjeti:

- a) lupanje srca
- b) znojenje
- c) drhtanje ili trnce
- d) bol u prsima
- e) osjećaji nadolazeće propasti
- f) osjećaj da je izvan kontrole.

Osobe s paničnim poremećajem često brinu kada će se dogoditi sljedeći napadaj i aktivno pokušavaju spriječiti buduće napade izbjegavajući mjesta, situacije ili ponašanja koja povezuju s napadima panike. Napadaji panike mogu se pojaviti nekoliko puta dnevno ili rijetko te nekoliko puta godišnje. U najtežem obliku agorafobije, pojedinac može ostati dugotrajno u kući bez mogućnosti izlaska iz iste (25).

1.5.3. Socijalna fobija (socijalni anksiozni poremećaj) (SAD)

Socijalnu fobiju karakterizira izražen, uporan i nerazuman strah od promatranja ili negativne procjene od strane drugih ljudi, u društvenim ili izvedbenim situacijama, što dovodi do fizičkih i psihičkih simptoma tjeskobe. Strašne situacije (kao što je razgovor s nepoznatim osobama ili jedenje na javnom mjestu) ili se izbjegavaju ili se podnose uz značajanu nelagodu (24).

Za osobe sa socijalnim anksioznim poremećajem, strah od društvenih situacija može se činiti toliko intenzivnim da se čini da je izvan njihove kontrole. Nekim ljudima ovaj strah može smetati pri odlasku na posao, u školu ili obavljanju svakodnevnih stvari.

Osobe sa socijalnim anksioznim poremećajem mogu imati simptome:

- a) crvenilo, znojenje ili drhtanje
- b) lupanje srca
- c) bolove u truhu
- d) kruto držanje tijela ili govor pretjerano tihim glasom
- e) poteškoće u uspostavljanju kontakta očima ili u blizini ljudi koje ne poznaju
- f) osjećaj samosvijesti ili strah da će ih ljudi negativno prosuđivati (25).

1.5.4. Specifična fobija

Specifična, jednostavna ili izolirana fobija karakterizira pretjerani ili nerazumni strah od pojedinačnih ljudi, životinja, predmeta ili situacija (npr. zubari, pauci, dizala, letenje, primanje injekcija, krvi) koji se ili izbjegavaju ili se podnose sa značajnom osobnom nelagodom (24, 25).

1.5.5. Separacijski anksiozni poremećaj

Separacijski anksiozni poremećaj karakterizira strah ili tjeskoba u vezi s odvajanjem od onih za koje je pojedinac vezan. To dovodi do pretjerane uznemirenosti koju osoba doživljava kada iščekuje odvajanje od doma, te stalne i pretjerane brige o potencijalnim ozljedama privrženih osoba ili straha od neželjenih događaja koji bi mogli rezultirati razdvajanjem (24).

Separacijska anksioznost često se smatra nečim s čime se samo djeca nose; međutim, odraslima se također može dijagnosticirati poremećaj anksioznosti odvajanja. Osobe s tjeskobom od odvajanja mogu imati noćne more o odvajanju ili iskusiti fizičke simptome kada se odvajanje dogodi ili se očekuje (25).

Prevalencija tijekom života je 4,8 %. Obično se inicijalno dijagnosticira u djetinjstvu, no nedavne studije pokazale su da je učestala i u odrasloj dobi (5). Provedena je evaluacija svjetskog istraživanja mentalnog zdravlja od strane Svjetske zdravstvene organizacije koja je otkrila da je među 38 993 odrasle osobe iz 18 različitih zemalja, u 43,1 % slučajeva dob početka poremećaja separacijske anksioznosti bila preko 18 godina (26, 27). Meta-analiza 20 studija pokazala je da je kod djece sa separacijskom anksioznošću rizik od kasnijeg razvoja paničnog poremećaja tri puta veći nego u djece bez separacijske anksioznosti (28). Epidemiološki izraz za takve longitudinalne povezanosti je "sekvencijalni komorbiditet" (5).

1.5.6. Selektivni mutizam

Rijedak je anksiozni poremećaj koji se obično javlja u djetinjstvu ili adolescenciji. Dijagnostička procjena za ovaj poremećaj često počinje tek nakon što dijete krene u školu. Oboljeli ne mogu govoriti u određenim situacijama, iako su mogli u drugima, obično kada su sa svojom obitelji. Prema DSM-5, točka prevalencija selektivnog mutizma nalazi se između 0,03 % i 1 % (5).

1.5.7. Posttraumatski stresni poremećaj

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) karakterizira povijest izloženosti traumi (stvarna ili prijeteca smrt, ozbiljne ozljede ili prijetnje sebi ili drugima) s odgovorom intenzivnog straha, bespomoćnosti ili užasa. Kasnije se razvijaju intruzivni simptomi (kao što su sjećanja, povratna sjećanja ili snovi), simptomi izbjegavanja (na primjer pokušaji izbjegavanja aktivnosti ili misli povezanih s traumom), negativne promjene u spoznajama i raspoloženju te simptomi hiperuzbuđenja (uključujući poremećen san, hipervigilanciju i pretjeranu uplašenost) (24). Izloženost traumatskim događajima potencijalno opasnim po život uobičajena je pojava u oba

spola tijekom djetinjstva, adolescencije i odraslog doba (29), ali samo dio onih koji su bili izloženi traumi razviju psihičke posljedice. Nacionalno istraživanje komorbiditeta u SAD-u pokazalo je da je 60,7 % muškaraca i 51,2 % žena prijavilo izloženost barem jednom traumatičnom događaju tijekom života, ali posttraumatski stresni poremećaj ipak ima doživotnu prevalenciju od 7,8 % (30). PTSP pokazuje značajan komorbiditet s drugim psihičkim poremećajima (31). Suicidalan misli su česte, ali povećan rizik od izvršenog samoubojstva vjerojatno je posljedica prisutnosti komorbidne depresije (32).

1.5.8. Opsesivno kompulzivni poremećaj

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) karakteriziraju ponavljajuća opsesivna razmišljanja, slike ili impulsi i/ili ponavljajući fizički ili mentalni rituali; koji su uznemirujući, oduzimaju vrijeme i uzrokuju smetnje u društvenoj i profesionalnoj funkciji. Uobičajene opsesije odnose se na kontaminaciju, nezgode i vjerska ili seksualna pitanja; a uobičajene rituale uključuju pranje, provjeravanje, čišćenje, brojanje i dodirivanje. Poremećaj je kroničan, a simptomi variraju od slabijih do jačih i ima značajan komorbiditet s velikim depresivnim poremećajem i anksioznim poremećajima (24). Procjenjuje se da OKP ima 12 mjesечnu prevalenciju od 0,7–1,0 %, a procijenjeni doživotni morbidni rizik od 2,7 % (33). Teško je razlikovati opsesivno-kompulzivni poremećaj od opsesivno-kompulzivnog poremećaja osobnosti jer pacijenti često ispunjavaju dijagnostičke kriterije za oba stanja, a njihov komorbiditet je povezan s većom ozbiljnošću bolesti (34, 35). Pacijenti se često javljaju sa simptomima koji proizlaze iz komorbidnih stanja, a ne s opsesivnim razmišljanjima i kompulzivnim ritualima (36).

Tablica 3. Temeljne dijagnostičke značajke i karakteristike za anksiozne poremećaje (preuzeto iz 1, 5):

	Selektivni mutizam	Separacijska anksioznost	Specifična fobija	Socijalni anksiozni poremećaj	Agarofobija	Panični napadaj	GAP
Temeljne emocije odnosno spoznaje	Kontinuiran neuspjeh govora u situacijama za koje postoji očekivanje govora, unatoč jezičnoj kompetenciji	Nerealan, uporan strah ili tjeskoba oko odvajanje ili gubitka privržene osobe, ili neželjenih događaja koji im se mogu dogoditi	Pretjerani, bezrazložni strah ili tjeskoba od određenih objekata ili situacija (npr. životinje, prirodne sile, krv injekcija ili mjesta)	Pretjerani, bezrazložan strah ili tjeskoba od pogleda ili negativne prosudbe drugih ljudi. Socijalne fobije su obično povezane sa niskim samopoštovanjem i strahom od kritike.	Pretjeran strah od: napuštanja kuće, ulaska u zatvorena ili otvorena javna mjesta, gužve, javnog prijevoza	Ponavljajuć neočekivani napadi panike koji dovode do straha, straha od gubitka kontrole ili osjećaja otuđenosti	Nekontrolirano, tjeskobna briga i strah od svakodnevnih događaja i problema
Fizički simptomi	Bez fizičkih simptoma	Noćne more i simptomi distresa	Bez fizičkih simptoma	Crvenilo, strah od povraćanja, strah od mokrenja ili defekacije	Bez fizičkih simptoma	Višestruki simptomi (npr. lupanje srca, dispneja, dijaforeza, bol u prsima, vrtoglavica, parestezija ili mučnina)	Nemir, umor, razdražljivost, poteškoće koncentracije, napetost mišića, poremećaj sna
Ponašanje	Smetnja ometa (edukativno) postignuće ili društvenu komunikaciju	Nevoljan odlazak od privržene osobe,; poremećaj narušava socijalna, školska i ostala funkcioniranja	Izbjegavanje određenih objekata ili situacija; poremećaj narušava društveno, školsko, poslovno, ili drugo funkcioniranje	Izbjegavanje društvenih interakcija i situacija; smetnja narušava društveno, školsko, poslovno, ili drugo funkcioniranje	Izbjegavanje izazivanja situacija straha; poremećaj narušava društveno, školsko, poslovno, ili drugo funkcioniranje	Promijenjeno ponašanje i neprilagodljivost u vezi s napadima; poremećaj narušava društveno, školsko, radno ili drugo funkcioniranje	Smetnje oštećuju društveno, školsko, poslovno, ili drugo funkcioniranje
Trajanje simptoma	>1 mjesec (nakon prvog školskog mjeseca)	>1 mjesec (djetinjstvo; 4-18 godina); >6 mjeseci (punoljetnost; 18 godina ili stariji)	>6 mjeseci	>6 mjeseci	>6 mjeseci	>1 mjesec	>6 mjeseci
Srednja dob od početka	Djetinjstvo (<5 years)	Djetinjstvo (oko 6 godina)	Djetinjstvo (oko 8 godina)	Rana adolescencija (oko 13 godina)	Kasna adolescencija (oko 20 godina)	Odrasla dob (oko 25 godina)	Odrasla dob (oko 30 godina)

1.6. KOMORBIDITET

Najčešći psihijatrijski komorbiditet anksioznom poremećaju je veliki depresivni poremećaj; polovica do dvije trećine odraslih s anksioznim poremećajem također pate od ove dijagnoze (37). U meta-analizi 16 kohortnih studija (Health Survey for England [HSE], Scottish Health Survey [SHS]) u kojoj je uključeno ukupno 163 363 osoba, koje su izjavile da za vrijeme testiranja nisu bolovale od karcinoma, u trajanju od 9,5 godina, utvrđeno je da su osobe s visokim stupnjem anksioznosti/depresije u trenutku uključivanja imale značajno veću vjerojatnost da će umrijeti od karcinoma, u usporedbi s osobama s niskim rezultatom anksioznosti/depresije. Rezultati su se naročito odnosili na karcinom debelog crijeva, prostate, gušterače i jednjaka te leukemije (38).

Anksioznost i depresija imaju slične kliničke simptome i uzroke zbog genetske pleiotropije i dijele psihološke, društvene i neurobiološke mehanizme rizika. Njihov komorbiditet dovodi do većeg opterećenja, jače težine poremećaja i kroničnosti u usporedbi s pojedinačnim poremećajima (39). Anksiozni poremećaj mogu se pojaviti zajedno sa bipolarnim poremećajem, OKP-om i PTSP-om. Komorbiditet anksioznog poremećaja često signalizira ozbiljnost. Kod takvih pacijenata tjeskobu treba liječiti, s potrebnim dodatnim intervencijama za specifični komorbiditet (1).

Pacijenti s različitim somatskim bolestima, uključujući bolesti kardiovaskularnog, respiratornog ili mišićno-koštanog sustava, imaju povećan rizik od razvoja popratne anksioznosti. Određeni simptomi se preklapaju između tjeskobe i somatske dijagnoze, pa postoji rizik od dijagnostičke pogreške što može dovesti do potencijalno nedovoljne ili preozbiljne dijagnoze i neadekvatne terapije. Razlike između primarne i sekundarne anksioznosti nisu jasne te postoji sve više dokaza da je veza dvosmjerna između somatske bolesti i anksioznosti. Pokazalo se da prisutnost anksioznosti kod srčanih bolesti, karcinoma ili plućnih bolesti negativno utječe na kvalitetu života,

pridržavanje, prognozu i troškove liječenja. Ovakvi nalazi pokazuju da je pravilno otkrivanje i upravljanje komorbiditeta anksioznog poremećaja imperativ za bolesnika sa somatskim bolestima (40, 41, 42).

Tablica 4. Psihički i somatski poremećaji koji su često komorbidni ili ih je teško razlikovati u anksioznom poremećaju (preuzeto iz 1)

Psihički poremećaj	Primjeri preklapajućih simptoma	Ključni klinički uvidi koje treba prepoznati
Veliki depresivni poremećaj	Umor, tjeskoba, zabrinutost ili uznemirenost	Veliki depresivni poremećaj najveći je komorbiditet kod anksioznog poremećaja i dovodi do teže dijagnoze, povećava rizik od suicida i invaliditeta, te zahtijeva kroničnu terapiju. Komorbiditet velikog depresivnog poremećaja zahtijeva intenzivniji farmakološki tretman i drugačiji oblik psihoterapijskog tretmana.
Bipolarni poremećaj	Uznemirenost, razdražljivost ili ubrzane misli	Anksioznost je često prisutna u bipolarnom poremećaju. Liječenje anksioznosti bi moglo pomoći u stabilizaciji raspoloženja; jer bipolarni poremećaj zahtijeva usredotočenost na stabilizaciju raspoloženja i pažljivo uzimanje lijekova, koji bi mogli izazvati maniju (osobito antidepresivi).
Opsesivno-kompulzivni * poremećaj	Ekstremna zabrinutost ili nemogućnost opuštanja	Ljudi koji imaju opsesivno-kompulzivni poremećaj opterećeni su ritualima, ponavljajućim ponašanjima koji im pomažu kako bi se nosili sa svojim strahovima; takvo ponašanje je odsutno u anksioznom poremećaju jer pacijenti često shvaćaju da je njihovo ponašanje iracionalno i neprikladno.
PTSP*	Izbjegavanje, pretjerano uzbuđenje ili tjeskobno teška sjećanja	Intenzivno iskustvo tjeskobe u posttraumatskom stresnom poremećaju je posebno izraženo kod odgovora na psihološku traumu (npr. zlostavljanje, rat ili nesreća). Specifične psihoterapije koje su usmjerene na traumu pomažu u liječenju PTSP-a.

Hipohondrija	Tjeskoba ili zabrinutost zbog zdravlja	Anksioznost je posebno povezana s preokupacijom imanja ili stjecanja ozbiljne, nedijagnosticirane medicinske bolesti
Zloupotreba supstanca	Tremor, znojenje, palpitacije ili napadi panike (tijekom odvikavanja ili u slučajevima intoksikacije)	U slučaju sumnje, kliničari bi trebali obaviti psihijatrijski razgovor o ovisnosti o drogama, te napraviti laboratorijska testiranja na drogu u krvi i urinu. Komorbiditet zloupotrebe alkohola ili benzodiazepina s anksioznim poremećajem je učestal.
Somatski poremećaji		
Kardiovaskularne bolesti	Bol u prsima ili lupanje srca (što je također često kod paničnog poremećaja)	Potrebna je klinička procjena, uključujući elektrokardiogram, procjenu koncentracija troponina u plazmi, odnosno Holter monitoring.
Bolesti štitnjače (hipertireoidizam)	palpitacije, tremor, napadi panike, ili stalna tjeskoba	Laboratorijska procjena tireostimulirajućeg hormona u plazmi.
Bolesti dišnih puteva (astma)	Otežano disanje	Klinička procjena s testom plućne funkcije.
Feokromocitom ili drugi poremećaji koji rezultiraju naglim povećanjem krvnog tlaka	Napadi panike ili tjelesni podražaji	Praćenje krvnog tlaka tijekom 24 sata ili procjena hormona (npr. u krvi ili urinu).
Epilepsija	Anksiozni simptomi kao dio aure ili početak napadaja	Klinička procjena ili neurološka uputnica kada su uzroci simptoma nejasni.

*U prethodnim klasifikacijama Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje i Međunarodne klasifikacije bolesti, ovi su poremećaji bili uključeni u klasifikaciju anksioznih poremećaja. U trenutnim klasifikacijama (npr. peto izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje i 11. izdanje Međunarodne klasifikacije bolesti), one su integrirane u različite klasifikacije (1).

Generalizirani anksiozni poremećaj i veliki depresivni poremećaj dio su velike skupine prevladavajućih psihijatrijskih poremećaja i često su komorbidni, a zajednički naziv im je anksiozna depresija. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i inhibitori ponovne pohrane serotonin–noradrenalina se smatraju terapijom prve linije u bolesnika s GAP-om. U oba stanja liječenje dovodi do smanjenja ili ublažavanja simptoma, poboljšava funkcioniranje i povećava kvalitetu života (43). U bolesnika s glavnom depresivnom epizodom, istovremeni simptomi anksioznosti povećavaju ozbiljnost depresije, pogoršavaju funkcionalna oštećenja, smanjuju kvalitetu života i povećavaju ekonomski teret (44).

Tablica 5. Dijagnostički kriteriji za generalizirani anksiozni poremećaj i veliki depresivni poremećaj (preuzeto iz 43)

Generalizirani anksiozni poremećaj	Veliki depresivni poremećaj
Sve značajke navedene u tablici moraju biti prisutne da bi se postavila dijagnoza generaliziranog anksioznog poremećaja:	Najmanje pet od navedenih simptoma treba biti prisutno gotovo svaki dan tijekom razdoblja od 2 tjedna:
Pretjerana tjeskoba i zabrinutost zbog raznih događaja više dana tijekom najmanje 6 mjeseci	Osnovni simptomi potrebni za dijagnozu:
Osoba teško kontrolira zabrinutost	Depresivno raspoloženje veći dio dana
Tjeskoba i zabrinutost povezani su s najmanje tri od šest simptoma (potreban je samo jedan simptom za dijagnozu anksioznosti kod djece):	Anhedonija ili izrazito smanjen interes odnosno zadovoljstvo u gotovo svim aktivnostima
Nemir ili osjećaj napetosti ("na rubu")	Dodatni simptomi:
Osoba se lako umara	Klinički značajan gubitak ili povećanje težine ili smanjenje apetita
Poteškoće sa koncentracijom	Nesanica ili hipersomnija
Razdražljivost	Psihomotorna agitacija ili retardacija
Napetost mišića	Umor ili gubitak energije
Poremećaj spavanja	Osjećaj bezvrijednosti, pretjerana ili neprimjeren krivnja
Tjeskoba, briga i povezani fizički simptomi uzrokuju klinički značajan distress ili oštećenje u važnim područjima funkcioniranja	Smanjena sposobnost razmišljanja ili koncentracije, neodlučnost
Poremećaj nije posljedica fizioloških učinaka, zdravstvenog stanja niti nuspojava lijekova	Ponavljajuće misli o smrti ili suicidalne ideje
Poremećaj nije uzrokovan drugim mentalnim poremećajem	Simptomi uzrokuju klinički značajan distress ili poremećaj u funkcioniranju
	Simptomi nisu posljedica medicinskog/organskog faktora ili bolesti

1.7. SMJERNICE ZA LIJEČENJE ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Liječenje anksioznih poremećaja obuhvaća primjenu psihofarmakoloških i psihoterapijskih metoda. Od psihoterapijskih metoda najbolje rezultate u liječenju je pokazala kognitivno bihevioralna psihoterapija. Naglasak u ovom radu je na smjernicama za primjenu psihofarmakoloških metoda u liječenju anksioznosti.

Generalizirani anksiozni poremećaj

Prema NICE (National Institute for Health and Care Excellence) smjernicama prvi izbor u liječenju je antidepresiv iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) sertalin. Preporučuju se alternativni antidepresivi iz skupine SSRI ili inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) ako osoba ima ozbiljnu anksioznost s izraženim funkcionalnim oštećenjem u kombinaciji s rizikom od samoozljeđivanja ili samoubojstva ili značajan komorbiditet, poput zlouporabe tvari, poremećaja osobnosti ili složenih fizičkih zdravstvenih problema, samozanemarivanje ili neadekvatan odgovor na psihoterapiju i sertalin. Kod korištenja antidepresiva iz skupine SSRI-a i SNRI-a treba uzeti u obzir sljedeće čimbenike: sklonost stvaranju sindroma ustezanja (osobito s paroksetinom i venlafaksinom), profil nuspojava i mogućnost interakcija lijekova, rizik od samoubojstva i vjerojatnu toksičnosti kod predoziranja (osobito s venlafaksinom), te prethodno iskustvo osobe u liječenju pojedinim lijekovima (pridržavanje terapije, učinkovitost, nuspojave). Ako pacijent ne podnosi SSRI ili SNRI, preporuka u liječenju je pregabalin. Benzodiazepini nisu prva preporuka u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj skrbi, osim kao kratkoročna terapija tijekom kriza. Antipsihotici nisu preporuka u liječenju GAP-a u primarnoj zdravstvenoj skrbi (45).

*Baldwin i Anderson-ove smjernice za liječenje GAP-a**

Akutno liječenje GAP-a utemeljeno na dokazima [A]: uključuje farmakološko: većina SSRI (citalopram, escitalopram, paroksetin, sertralin), zatim SNRI (duloksetin i venlafaksin), pregabalin, agomelatin, kvetiapin, neki benzodiazepini (alprazolam, diazepam, lorazepam), imipramin, buspiron, hidroksizin i trazodon [A] i psihološko: kognitivno-bihevioralna terapija i

primijenjeno opuštanje [A]. Antidepresivi iz skupine SSRI-a su prva linija farmakološkog liječenja [A], a antidepresivi iz skupine SNRI i pregabalin mogu se smatrati alternativom početnoj terapiji ako se procijeni da su antidepresivi iz skupine SSRI neprikladni [A]. Veće dnevne doze pregabalina mogu biti povezane s većim stopama odgovora na terapiju [A]. Za procjenu učinkovitosti terapije potrebno je 12 tjedana [S], ali izostanak kliničkog odgovora na terapiju unutar četiri tjedna liječenja ukazuje da nije vjerojatno da će do odgovora i doći [A]. Ne preporuča se rutinsko kombiniranje psihoterapije i psihofarmaka za početno liječenje [A].

Kod dugotrajnog liječenja GAP-a ako je pacijent reagirao na liječenje, potrebno je nastaviti sa terapijom do 18 mjeseci [A]. Bitno je izabrati terapiju za koju je dokazano da je učinkovita u sprječavanju recidiva [S], a pri prekidu liječenja dozu treba postupno smanjivati tijekom duljeg razdoblja kako bi se izbjegao povratak simptoma [A] (u nedostatku dokaza preporuča se najmanje tri mjeseca razdoblja snižavanja doze [D]). Kognitivno bihevioralna terapija je prva preporuka jer može smanjiti stope recidiva bolje od drugih psiholoških tretmana [C]. Učinkovitost i prihvatljivost tijekom liječenja redovito se mora nadzirati [S].

Ako početna terapija nije pokazala učinkovitost, treba razmotriti: uvođenje pregabalina nakon izostanka odgovora na početno liječenje SSRI ili SNRI [A] ili povećanje doze pregabalina ako se trenutna doza dobro podnosi [A]; prelazak na drugu terapiju utemeljenu na dokazima [D]; uvođenje benzodiazepina nakon izostanka odgovora na liječenje SSRI, SNRI, pregabalinom i buspironom [S]; kombiniranje psihofarmaka i kognitivno-bihevioralne psihoterapije [D] (24).

*kategorije dokaza i ocjene preporuke su objašnjene u Tablici 10. na 57 stranici

Sertralin i escitalopram često su jaki izbori na temelju dokazane učinkovitosti u prvoj liniji liječenja GAP-a. Među pacijentima s određenim komorbidnim stanjima kao što je fibromijalgija

ili kronična bol, SNRI kao što je duloksetin bio bi logičan prvi izbor terapije. Među pacijentima sa značajnim oklijevanjem oko seksualnih nuspojava SSRI-a, monoterapija buspironom je prva linija liječenja. Zbog svog benignog profila nuspojava, buspiron bi mogao biti racionalana druga linija liječenja, bilo kao monoterapija ili kao pojačanje antidepresivu koji je postigao nepotpuni odgovor. Triciklički antidepresivi (engl. Tricyclic antidepressants, TCA) su treća linija liječenja zbog problema s podnošljivošću i sigurnošću, iako dostupni dokazi pokazuju da bi mogli imati jednaku učinkovitost kao prva linija liječenja. Unatoč učinkovitosti, kvetiapin kao monoterapija trebao bi biti rezerviran za bolesnike sa stanjima koja su uistinu otporna na liječenje zbog značajnog rizika od dugoročnih nuspojava antipsihotika. Liječenje ostalim antipsihoticima druge generacije i uporaba raznih antidepresiva spadaju u četvrtu kategoriju liječenja zbog ograničenih dokaza i značajnih nuspojava (46).

Panični poremećaj

Po NICE smjernicama antidepresivi su prva preporuka u farmakološkom dugoročnom liječenju paničnog poremećaja. Antidepresivi za koje postoji dokaz o učinkovitost su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina i triciklički antidepresivi. Escitalopram, sertralin, citalopram, paroksetin i venlafaksin su indicirani za liječenje paničnog poremećaja. Ako antidepresivi iz skupine SSRI nisu prikladni za liječenje ili nema poboljšanja nakon 12-tjedne terapije preporuča se prelazak na imipramin ili klomipramin. Nuspojave na početku uzimanja antidepresiva mogu se svesti na najmanju moguću razinu ako se počne s niskom dozom koja se polagano povećava dok se ne postigne zadovoljavajući terapijski odgovor. Za pojedine pacijente je potrebno dugotrajno liječenje. U slučaju poboljšanja simptoma lijek treba nastaviti uzimati najmanje 6 mjeseci nakon postizanja optimalne doze, nakon čega se

ona može postepeno smanjivati. Kako bi se smanjio rizik od simptoma prekida uzimanja/apstinencije pri prestanku uzimanja antidepresiva, dozu treba postupno smanjivati tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Simptomi prekida/odvikavanja koji se najčešće javljaju su: vrtoglavica, obamrlost i trnci, gastrointestinalne smetnje (mučnina i povraćanje), glavobolja, znojenje, anksioznost i poremećaji spavanja. Učinkovitost i nuspojave terapije treba nadzirati prva 2 tjedna od početka liječenja te ponovno nakon 4, 6 i 12 tjedna. Po smjernicama benzodiazepini nisu prva preporuka u liječenju paničnog poremećaja. Sedativni antihistaminici ili antipsihotici ne smiju se propisivati za liječenje paničnog poremećaja (45).

*Baldwin i Anderson-ove smjernice za liječenje paničnog poremećaja**

Akutno liječenje utemeljeno na dokazima uključuje [A] farmakološko: svi SSRI, neki TCA (klomipramin, dezipramin, imipramin, lofepramin), venlafaksin, reboksetin, neki benzodiazepini (alprazolam, klonazepam, diazepam, lorazepam), neki antikonvulzivi (gabapentin, natrijev valproat) [A] i psihološko: kognitivno-bihevioralna terapija [A]. Izbjegava se propisivanje propranolola, buspirona i bupropiona [A]. SSRI su prva linija farmakološkog liječenja [S], ali dokaz da će povećanje doze dovesti do bolje učinkovitosti SSRI-a i venlafaksina je nedosljedan [A]. Početne nuspojave lijekova mogu se minimizirati polaganim povećanjem doze ili dodavanjem benzodiazepina na nekoliko tjedana [D]. Za procjenu učinkovitosti potrebno je razdoblje liječenja od 12 tjedana [A].

Kod dugotrajnog liječenja treba nastaviti terapiju najmanje 6 mjeseci nakon pokazane učinkovitosti lijeka [A]. Koriste se lijekovi za koje se zna da su učinkoviti u sprječavanju recidiva [S]. Potrebno je redovito nadzirati učinkovitost i prihvatljivost tijekom liječenja [S]. Pri prekidu liječenja dozu je potrebno postupno smanjivati kroz dulje razdoblje kako bi se izbjegao relaps i

povratak simptoma [A], a zbog nedostatka dokaza preporuka je najmanje tri mjeseca razdoblja smanjenja doze [D]. Kombiniranje kognitivno bihevioralne terapije s antidepresivima ima veću učinkovitost i može smanjiti stope recidiva bolje nego samo liječenje lijekovima [A]. Kombiniranje benzodiazepina i kognitivno bihevioralne terapije vjerojatno ima veću učinkovitost nego samo liječenje lijekovima [A].

Ako početna terapija nije pokazala učinkovitost, treba razmotriti: povećanje doze lijeka ako se trenutna doza dobro podnosi [A] ili prelazak na drugu terapiju [D] ili kombiniranje farmakoloških lijekova i psihoterapije [A] (24).

*kategorije dokaza i ocjene preporuke su objašnjene u Tablici 10. na 57 stranici

Druga linija liječenja paničnog poremećaja, sugerira uzimanje visokopotentnog benzodiazepina (BZ) klonazepama kod odgovarajućih pacijenata zbog dobro dokazane učinkovitosti i podnošljivosti. Ako se antidepresivi iz skupina SSRI i SNRI ne toleriraju i ako pacijent ima samo panični poremećaj bez komorbiditeta, preporuka je monoterapija benzodiazepinima. Kod komorbiditeta koji se liječe antidepresivima, BZ bi se trebali koristiti u kombinaciji sa njima. TCA su treća linija unatoč jakim dokazima o učinkovitosti u liječenju paničnog poremećaja jer uzrokuju nuspojave i potencijalno su toksični. Još jedan nedostatak je nedostatak učinkovitosti u liječenju komorbidnog socijalnog anksioznog poremećaja. U ovoj fazi treba razmotriti i druge antidepresive kao što su mirtazapin i nefazodon, uzimajući u obzir njihove umjereno jake kliničke dokaze zajedno s niskim do umjerenim rizicima od nuspojava. Četvrta linija liječenja uključuje sve preostale proučavane intervencije, uključujući pomoćne antipsihotike druge generacije i inhibitore monoamino oksidaze (MAO-i). Iako se bilo koji od ovih lijekova može pokazati učinkovitim među pacijentima sa stanjima koja su otporna na liječenje, ovi bi lijekovi trebali biti krajnja opcija zbog

nedostatka podataka ili mješovitih rezultata studija, te potencijalno opasnih ili vrlo nepodnošljivih nuspojava (46).

Post traumatski stresni poremećaj

Smjernice za liječenje kao prvi izbor u terapiji navode antidepresive venlafaksin i sertalin, te paroksetin. Ako pacijent ne reagira na terapiju, a pokazuje psihotične simptome koji mu utječu na svakodnevni život i dovode do teške hiperuzbuđenosti preporuka u liječenju je antipsihotik risperidon uz psihoterapiju. Po smjernicama benzodiazepini nisu preporuka u liječenju (47). PTSP je često kroničan poremećaj i zahtijeva dugotrajno liječenje najmanje 12-24 mjeseca. Dugotrajna učinkovitost je dokazana za antidepresive iz skupine SSRI fluoksetin i sertralin te antidepresiv iz skupine SNRI venlafaksin. Terapeutski razgovor s pojedincem koji je upravo doživio traumatski događaj kako bi se spriječio PTSP i preporuka benzodiazepina u prvih nekoliko sati nakon izlaganja su kontraindicirani jer bi mogli ometati snažan proces spontanog oporavka (12).

Socijalni anksiozni poremećaj

Američko udruženje za tjeskobu i depresiju (engl. Anxiety and Depression Association of America, ADAA) objavilo je pregled kliničke prakse koji razdvaja psihofarmakološke tretmane u kategoriju prve linije (SSRI i SNRI), nakon koje slijedi kategorija druge linije, koja sadrži širok raspon tretmana, bez rangiranja značajnih opcija osim preporuke da se prvo sugerira ispitivanje drugog SSRI ili SNRI. Ne preporuča se stalno uzimanje beta blokatora za generalizirani socijalni anksiozni poremećaj i kvetiapina po potrebi za socijalni anksiozni poremećaj koji se odnosi samo na izvedbu (48, 49).

Prva linija liječenja su antidepresivi iz skupine SSRI ili SNRI. Ako pacijent pokazuje socijalnu anksioznost koja se odnosi samo na izvedbu, preporuka je beta blokator prema potrebi, obično propranolol. Druga linija liječenja sugerira nastavak s jednim ili više dodatnih lijekova iz skupina SSRI i SNRI, uključujući venlafaksin. Unatoč nedostatku dokaza, na temelju kvalitete i veličine učinka iz dostupnih studija, može se naknadno razmotriti ispitivanje vortiooksetina ili vilazodona. Za socijalni anksiozni poremećaj povezan samo s izvođenjem koji ne reagira na beta blokatore, po potrebi se preporučuju BZ kratkog djelovanja kao što je lorazepam. Treća linija liječenja sugerira uvođenje psihoterapije. Za generalizirani socijalni anksiozni poremećaj, u slučaju nepotpunog odgovora na antidepresiv, može se nastaviti s dodatnim liječenjem klonazepamom (benzodiazepin) 1-2 mg dnevno. Ako se brojni antidepresivi nisu tolerirali ili nisu uspjeli postići čak ni djelomični (npr. >50 %) odgovor, a pacijent nema popratna stanja koja zahtijevaju liječenje antidepresivima, treba razmotriti monoterapiju benzodiazepinima. Četvrta linija liječenja bi uključivala antikonvulzive gabapentin i pregabalin ili MAOI fenelzin i tranilcipromin. Peta linija liječenja je mirtazapin. Iako male studije podržavaju snažnu učinkovitost olanzapina, zbog dugoročnih problema sa sigurnošću i podnošljivošću, daje se samo za najteža stanja (46).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

Prvu liniju liječenja čine antidepresivi iz skupine SSRI-a i TCA klomipramin. Preporuča se upotreba srednjeg do većeg raspona doze (iako su dokazi o posljedičnoj vezi doza-odgovor za SSRI i klomipramin kod OKP-a mješoviti). OKP zahtijeva dugotrajno liječenje na učinkovitoj razini doze. U teškim slučajevima OKP-a, gdje su isprobani svi ostali dostupni terapijski pristupi bez uspjeha, duboka stimulacija mozga može biti korisna u liječenju (12).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Suvremena farmakološka terapija za anksiozne poremećaje sigurnija je i podnošljivija nego što je bila prije par desetljeća, ali učinkovitost i trajanje liječenja nisu se poboljšali u većini slučajeva unatoč većem razmijevanju patofiziologije anksioznosti. Cilj ovog rada je pregledno istražiti i opisati trenutnu farmakološku terapiju (i odobrenu i neodobrenu) koja se koristi u liječenju anksioznih poremećaja. Prikazat će se nove farmakoterapijske tvari koje se ispituju za liječenje anksioznog poremećaja. Objasniti će se nova saznanja o povoljnim učincima benzodiazepina u terapiji iako po smjernicama ne spadaju u prvu liniju liječenja. Jedan od ciljeva ovog rada je i usmjeriti pozornost na općenitu važnost uloge ljekarnika kao važne poveznice između liječnika propisivača i pacijenta. Ljekarnici mogu pomoći identificirati terapijske probleme, pratiti adherenciju pacijenata te ih na vrijeme uputiti na pregled liječniku u slučaju pogoršanja bolesti.

3. MATERIJALI I METODE- SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pri izradi ovog rada napravljen je sustavni i retrospektivni pregled znanstvene i stručne literature. Korišteni su relevantni terapijski priručnici, suvremene i važeće terapijske smjernice Američkog psihijatrijskog udruženja (engl. American Psychiatric Association, APA) i Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE), baze lijekova (HALMED, EMA, DailyMed, PubMed/Medline, UpToDate, Cochrane), publikacije stručnih udruga i institucija te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baze podataka PubMed uključivale su sljedeće pojmove: anksiozni poremećaj, anksiolitici, antidepresivi, benzodiazepini, psihofarmakoterapija, suvremeni pristup (key words: anxiety disorders, anxiolytics, antidepressants, benzodiazepines, psychopharmacotherapy, modern approach.). Pregledane su sve publikacije iz rezultata pretrage s dostupnim cjelovitim tekstovima ili s dostupnim sažetcima. Odabir znanstvenih radova bio je ograničen na izvorne znanstvene radove na engleskom jeziku. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku specijalističkog rada.

3.1. LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

3.1.1. BENZODIAZEPINI

Benzodiazepini su lijekovi koji se koriste za liječenje anksioznih poremećaja više od pola stoljeća, a mehanizam djelovanja im je pojačavanje GABA-ergičke aktivnosti. Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) spada u glavne inhibitorne neurotransmitere u središnjem živčanom sustavu,

nalazi se u 30-40 % svih sinapsi, a djelovanje ostvaruje putem triju specifičnih receptora: GABA A, GABA B i GABA C. Benzodiazepini djeluju putem GABA A-receptora koji je kloridni kanal složene strukture. Mehanizam djelovanja svih benzodiazepina je jednak, a razlike među njima postoje zbog razlika u njihovoj farmakokinetici. Relativno su netoksični i sigurniji od drugih lijekova sličnog djelovanja, a ako se uzmu u prekomjernoj dozi rijetko dovode do letalnog ishoda. Dnevna sedacija im je najčešća neželjena nuspojava, a kod mnogih bolesnika tijekom kronične upotrebe može doći do razvoja ovisnosti što je najproblematičnija nuspojava. Mogu uzrokovati i posljedični sindrom sustezanja (50). Benzodiazepini se koriste kao miorelaksansi, antikonvulzivi, hipnotici, intravenski anestetici i za ublažavanje sindroma alkoholnog sustezanja (51). Njihova primarna indikacija u liječenju su anksiozni poremećaji, prvenstveno generalizirani anksiozni poremećaj (52) i panični poremećaj (53, 54). Učinkoviti su i u terapiji OKP-a, socijalne fobije te PTSP-a (55-58).

Indikaciju za primjenu određuju farmakokinetičke osobine pojedinog benzodiazepina. Kao hipnotici se koriste benzodiazepini kratkog i srednje dugog djelovanja s brzim nastupom djelovanja, a kao anksiolitici oni dugog djelovanja i sporije resorpcije. Lipofilnost BZ je odgovorna za brzinu nastupa djelovanja. Jedan od najlipofilnijih benzodiazepina je diazepam, koji zbog brzog prolaska krvno-moždane barijere ima najbrži učinak, ali zbog njegove brze redistribucije u masno tkivo brzo dolazi do slabljenja učinka. Lorazepam je znatno manje lipofilan, zato ima polaganiji nastup djelovanja, ali i duži učinak. Terapija benzodiazepinima u liječenju anksioznih stanja ne treba trajati dulje od 4 tjedna u kontinuitetu, a terapija za insomniju mora biti sporadična. Mlađe osobe sklonije su povremenoj zlouporabi, a redovitoj zlouporabi sredovječne osobe koje benzodiazepine najčešće traže kod obiteljskog liječnika uz opravdanje da im trebaju za regulaciju nesanice, odnosno anksioznosti (50).

Tablica 6. Najčešće propisivani benzodiazepini u RH (po abecednom redu) i njihove karakteristike (preuzeto iz 50)

Lijek	Približne ekvivalentne doze (mg)	Brzina djelovanja	Aktivni metaboliti	Prosječno vrijeme poluživota (sati)	Dužina djelovanja	Uobičajene doze za odrasle (mg/dan)
alprazolam	0,5	Srednje	Da	12	Kratko	0,5 – 6
bromazepam	2,25	Brzo	Da	17	Kratko	3 – 36
diazepam	5	Brzo	Da	100	Dugo	2 – 40
flurazepam	5	Brzo	Da	100	Dugo	15 – 30
klonazepam	0,25	Brzo	Ne	34	Dugo	1,5 – 6
lorazepam	1	Srednje	Ne	15	Kratko	2 – 6
medazepam	5	Brzo	Da	8	Kratko	20 – 50
midazolam	1,25 - 1,7	Brzo	Da	2,5	Kratko	7,5 – 15
nitrazepam	5	Brzo	Ne	15	Kratko	5 – 10
oksazepam	15	Polako	Ne	8	Kratko	30 - 90

Unutar nekoliko minuta nakon oralne ili parenteralne primjene započinje anksiolitički učinak (14). Sedacija je najčešća nuspojava BZ-a, ovisna je o dozi i dovodi do općeg mentalnog i motoričkog usporavanja; koje se doživljava i opisuje kao poteškoća sa zadržavanjem koncentracije te osjećajem umora i pospanosti. Sedacija se javlja na početku uzimanja lijeka ili nakon povećanja njegove doze, a dok se bolesnici ne prilagode na lijek ili njegovu veću dozu preporuka je izbjegavati vožnju, rukovanje strojevima i obavljanje drugih složenih poslova. Tolerancija na sedativne učinke BZ-a razvija se brzo, nakon nekoliko dana terapije. Doza BZ-a se može smanjiti ili se liječenje može prekinuti u slučaju jake sedacije ili potrebe za obavljanjem aktivnosti na koje bi sedacija izazvana BZ-om mogla negativno utjecati (59). Tijekom kronične upotrebe benzodiazepina postoji mogućnost stvaranja ovisnosti. Kod pacijenata koji su razvili ovisnost (procjenjuje se da je takvih bolesnika koji rabe benzodiazepine duže od 4 tjedna i do 35 %) javlja se sindrom sustezanja kod nagle obustave ili drastičnijeg sniženja doze (60). U starijih osoba i djece benzodiazepini mogu izazvati i paradoksalni učinak, odnosno pojačanu anksioznost,

uzbuđenje i iritabilnost. Tijekom kronične upotrebe benzodiazepina zabilježeni su i slučajevi depresivnosti, suicidalnog ponašanja ili pak euforije (61). Zbog svog dvostrukog sedativnog i miorelaksirajućeg djelovanja uporaba benzodiazepina kod starijih osoba može dovesti do padova i posljedičnih trauma poput prijelom kuka (62). Povratna insomnija može se javiti tijekom terapije ili kod sustezanja od benzodiazepina (59). Zakazivanje psihomotoričkih sposobnosti i memorije tijekom dana, najčešće nakon primjene sporo eliminirajućih benzodiazepina, izraženo je u starijoj populaciji (63). Ovisnost se može razviti brzo, već nakon nekoliko tjedana kontinuirane upotrebe, a sindrom sustezanja može se javiti i u slučaju naglog prekida već nakon nekoliko dana (64). Smatra se da BZ često imaju visok potencijal zlorabe, ali pacijenti kojima su BZ propisani za njihov anksiozni poremećaj rijetko ih zlorabe ako ne postoje drugi problemi sa zlouporabom supstanci (59).

Brojni benzodiazepini (diazepam, klorazepat, prazepam, halazepam, klonazepam, alprazolam, lorazepam, oksazepam i drugi) su pokazali učinkovitost u terapiji GAP-a, a studije koje su ih uspoređivale u ovoj indikaciji nisu uspjele među njima izdvojiti ni jedan kao učinkovitiji (65). Oksazepam je niskopotentni benzodiazepin koji je djelotvoran u stanjima kontinuirane anksioznosti, kao što su generalizirani anksiozni poremećaj i akutni stresni poremećaj; dok su alprazolam, klonazepam, lorazepam kao visokopotentni benzodiazepini djelotvorniji u stanjima epizodične anksioznosti kao što je panični poremećaj (66). Za liječenje kontinuirane anksioznosti u osoba starije životne dobi i u bolesnika s oštećenom jetrom zbog svoje specifične farmakokinetike i jako dobro podnošljivosti prikladan je oksazepam (67).

Nema dokaza o učinkovitosti benzodiazepina u akutnom liječenju bolesnika s manjom depresijom i u ublažavanju simptoma depresije u bolesnika s anksioznom depresijom (68) stoga se

antidepresivima daje prednost u liječenju bolesnika sa značajnom koegzistencijom depresivnih simptoma (24). Benzodiazepini se obično koriste za liječenje pacijenata kada se drugi tretmani nisu pokazali učinkoviti (najmanje tri) uz oprez zbog razvijanja ovisnosti tijekom dugotrajnog liječenja (69).

Kombinacija antidepresiva i anksiolitika opravdana je tijekom uvođenja antidepresiva u terapiju, jer oni na početku terapije izazivaju razne neugodne nuspojave (nemir, napetost, gastrointestinalne smetnje, glavobolju). Antidepresivi se uvode postepenim doziranjem s polovicom preporučene početne doze kroz tjedan dana (očekivano djelovanje antidepresiva je kroz 2 do 6 tjedana) uz dodatnu terapiju benzodiazepinima koji imaju trenutno djelovanje na simptome ansioznosti; na takav način bi se smanjile nuspojave. Nakon navedenog perioda trebalo bi ukinuti anksiolitik ili njihovo doziranje prilagoditi samo prema potrebi (13).

3.1.2. ANTIDEPRESIVI

U liječenju anksioznih poremećaja koriste se antidepresivi: a) selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertalin, fluvoksamin); b) inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (venlafaksin i duloksetin); c) triciklički antidepresivi (imipramin i klomipramin); d) noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (NaSSA) (mirtazapin); e) inhibitori monoamino oksidaze (MAO-i) (moklobemid); f) agonisti melatoninskih receptora (aglomelatin).

Mnoga znanstvena istraživanja i klinička iskustava dokazala su da u regulaciji anksioznosti ključnu ulogu ima serotoninski sustav. Zbog različitih genetskih modifikacija serotoninskog

transportera na sinapsi ljudi različito reagiraju na opasnost i imaju različiti intenzitet anksioznih simptoma. Djelovanje antidepresiva iz skupine SSRI-a na navedeni transporter omogućuje nakupljanje većih količina serotonina u sinapsi što dovodi do kliničkih poboljšanja anksioznih smetnji. Prema svim smjernicama za liječenje anksioznosti i depresije u prvu liniju liječenja spada velika skupina antidepresiva SSRI-i (13).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)/ selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI)

Zbog pozitivnog omjera koristi i rizika, SSRI i SNRI antidepresivi se preporučuju kao standardni lijekovi u liječenju anksioznih poremećaja. Početak njihovog anksiolitičkog učinka ima latenciju od 2 do 4 tjedna (ili čak do 6 tjedana). Nuspojave mogu biti izraženije tijekom prvih tjedana korištenja. U tom razdoblju može doći do početne nervoze ili uznemirenosti, što može smanjiti suradljivost pacijenata (70). Započinjanje liječenja nižom dozom lijeka može smanjiti nuspojave. Studije koje su pručavale pacijente koje boluju od depresije sugeriraju da bi podnošljivost SNRI-ja mogla biti manja u usporedbi sa SSRI-ima. U kliničkoj praksi podnošljivost se može razlikovati među pacijentima, a moguće je da pojedinačni pacijent može imati manje nuspojava kada se prebaci sa SSRI na SNRI. Neki SSRI i SNRI (fluoksetin i paroksetin) mogu inhibirati enzime u sustavu citokroma P450 i mogu stupiti u interakciju s drugim lijekovima (71). Nakon prekida liječenja SSRI-om, mogu se pojaviti reakcije ustezanja, puno su rjeđe i teže od reakcija ustezanja uočenih nakon prekida liječenja benzodiazepinima (72). Ne postoji jasna superiornost u učinkovitosti bilo kojeg antidepresiva iz skupine SSRI i SNRI-a te se odabir terapije temelji na povoljnom interakcijskom profilu i nuspojavama. Omjer rizika i koristi najpovoljniji je za venlafaksin, escitalopram i sertalin, stoga bi oni trebali biti prva linija liječenja (1, 71). Kada se

liječenje naglo zaustavi, čak i prilikom polaganog smanjenja doze, SSRI mogu izazvati sindrom prekida kojeg karakterizira vrtoglavica, nesanica i simptomi slični gripi (73, 74); što je najizraženije s paroksetinom, a najmanje s fluoksetinom (75). S obzirom na dokaze iz placebo kontrolirane studije koja je pokazala povećan rizik od recidiva nakon prekida, terapiju lijekovima treba nastaviti do najmanje 12 mjeseci nakon postizanja remisije. Prekid terapije- treba se polagano smanjivati doza tijekom nekoliko tjedana kako bi se izbjegli učinci ustezanja (1). SSRI uzrokuju neugodne nuspojave, uključujući početnu povećanu nervozu, nesanicu, mučninu i seksualnu disfunkciju (76-78).

SNRI duloksetin i venlafaksin imaju dokazanu učinkovitost u kratkotrajnom i dugotrajnom liječenju GAP-a (79), a placebo kontrolirana ispitivanja pokazuju da je venlafaksin učinkovit i u akutnom liječenju i prevenciji recidiva paničnog poremećaja (80). Kod odraslih pacijenata duloksetin i venlafaksin mogu dovesti do simptoma naglog prekida (73, 81), a za djecu i adolescente podaci su ograničeni (82). Venlafaksin se ponekad povezuje sa povišenjem krvnog tlaka, zbog toga se preporuča praćenje veće dnevne doze. Preporuka je izbjegavati liječenje duloksetinom u bolesnika sa poznatom bolesti jetre i kod pacijenata za koje se smatra da su u opasnosti od hepatičke disfunkcije iako ne postoje dosljedni dokazi o povećanom riziku od hepatotoksičnosti duloksetina (24).

Triciklički antidepresivi (TCA)

Klasični triciklički antidepresivi, imipramin i klomipramin, su učinkoviti lijekovi za liječenje anksioznih poremećaja. Preporuča se polagana titracija doze (71). Djeluju tako što vežu i inhibiraju i SERT i NET, kao i izravnu modulaciju specifičnih 5-HT receptora. Posebno su neselektivni u svojim receptorskim afinitetima, što dovodi do širokog spektra nuspojava koje uključuju: izraženo

suha usta, zatvor, zadržavanje urina, zamagljen vid, tahikardije, povećanje tjelesne težine, sedaciju, vrtoglavice i seksualne nuspojava. Imaju uzak terapijski indeks i mogu biti smrtonosni u predoziranju putem hipotenzije, srčanih aritmija, antikolinergičkog trovanja i neuroloških poremećaja u rasponu od napadaja do kome (46). Učinkovitost TCA u liječenju paničnog poremećaja i generaliziranog anksioznog poremećaja dokazana je najviše za imipramin i klomipramin (12, 83, 84). Međutim, njihova učinkovitost nije sustavno istražena u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja. Učestalost nuspojava je viša sa TCA nego sa antidepresivima iz skupina SSRI ili SNRI, stoga ne spadaju u prvu preporuku liječenja (85). Zbog njihove potencijalno fatalne toksičnosti nakon predoziranja, trebaju se izbjegavati kod pacijenata za koje se smatra da su skloni suicidu (86). Zbog farmakokinetičkih interakcija ograničena je njihova primjena u bolesnika koji istodobno uzimaju više lijekova (24). Kao i kod drugih antidepresiva, nagli prestanak uzimanja TCA može uzrokovati sindrom prekida (87).

Tradicionalni **ireverzibilni inhibitor monoaminoooksidaze (MAOI)** fenelzin ima dokazanu učinkovitost u liječenju paničnog poremećaja i socijalne fobije, ali nuspojave i obavezno pridržavanje dijete ograničavaju njegovu upotrebu, pa se preporučuju u slučajevima kada pacijenti nisu reagirali na (ili ne podnose) druge terapije. Predoziranje fenelzinom je potencijalno smrtonosno (88) i treba ga treba izbjegavati kod pacijenata za koje se smatra da su skloni suicidu. Interakcije između MAOI i serotonergičkih antidepresiva kao što su SSRI i klomipramin mogu biti opasne (89).

Moklobemid, reverzibilni inhibitor monoaminskih oksidase A (**RIMA**) ima dokazanu učinkovitost u liječenju socijalne fobije (84) i malu učinkovitost u liječenju paničnog poremećaja (90).

Agomelatin ima dokazanu učinkovitost u akutnom liječenju (91) i prevenciji recidiva (92) u GAP-u i ima manju vjerojatnost seksualne disfunkcije usporedno sa SSRI ili SNRI antidepressivima (77), kao i simptome prekida (93, 94). Povišenje jetrenih enzima javlja se u više od 1 % liječenih bolesnika te je zbog toga potrebno redovito praćenje jetrene funkcije u ranim mjesecima liječenja (95).

Dokazi učinkovitosti **mirtazapina** u liječenju bolesnika s anksioznim poremećajem su ograničeni i nedosljedni (96, 97), ali seksualna disfunkcija uzrokovana liječenjem vjerojatno je rjeđa nego sa SSRI-ima u liječenju depresivnog poremećaja (98).

3.1.3. OSTALI LIJEKOVI

Pregabalin se sve češće koristi za liječenje anksioznosti. On je antiepileptik koji se koristi u neurologiji kao adjuvantna terapija parcijalnih epileptičkih napada. Registriran je i za liječenje GAP-a zbog snažnog anksiolitičkog djelovanja, a koristi se i za liječenje neuropatske boli, fibromialgije i sindroma nemirnih nogu (13). Modulator je kalcija, djeluje na alfa-2-delta podjedinicu naponskog zatvorenog kalcijevog kanala (71). Anksiolitički učinak lijeka pripisuje se njegovim vezanje na α 2- δ -podjedinicu proteina naponskog kalcijeva kanala u tkivima središnjeg živčanog sustava što dovodi do smanjenja dotoka kalcija na živčane završetke i modulira otpuštanje neurotransmitera. Početak učinkovitosti javlja se u prvim danima terapije, što je prednost u odnosu na liječenje antidepressivima (12). Lijek pokazuje više sedativnih učinaka nego antidepressivi SSRI/SNRI i pomaže kod poremećaja spavanja koji su česti u bolesnika s anksioznim poremećajima. Nije podložan jetrenom metabolizmu i stoga ne stupa u interakciju s inhibitorima

ili induktorima enzima citokroma P450. Postoji zabrinutost zbog zlouporabe pregabalina u osoba sklonima zlouporabi supstanci i sindroma ustezanja nakon naglog prekid (71). Dokazana mu je učinkovitost u akutnom liječenju i prevenciji relapsa GAP-a (79) i socijalnog anksioznog poremećaja, a djelotvoran je u i ublažavanju simptoma depresije blagog do umjerenog intenziteta (91) i u smanjenju poremećaja spavanja (99). Uobičajene nuspojave uključuju pospanost i vrtoglavicu iako se bolje podnosi od drugih lijekova u akutnom liječenju GAP-a (100). Dugotrajno liječenje prati povećanje tjelesne težine u približno 20 % bolesnika (101). Sustavni pregled meta analize dokazao je da je pregabalin učinkovitiji u liječenju (GAP-a) od placeba. Postiže brz učinak, uz jako malo nuspojava i nisku stopu remisije (102).

Antipsihotici se često propisuju pacijentima s anksioznim poremećajem, ali najjači dokazi o učinkovitosti ograničeni su na akutno liječenje i prevenciju relapsa kvetiapiinom kod GAP-a (79), te kao dodatna terapija SSRI antidepressivima u liječenju OKP-a (103). Preporuča se za liječenje nakon izostanka odgovora na druge terapije zbog profila podnošljivosti (45). Nuspojave atipičnih antipsihotika uključuju sedaciju, ortostatsku hipotenziju, seksualne disfunkcije, metabolički sindrom i ekstrapiramidalne učinke. U većini zemalja antipsihotici nisu odobreni za ove poremećaje, stoga bi liječenje ovim lijekovima trebalo biti rezervirano samo za specijalizirane ustanove (12).

Azapiron buspiron je parcijalni agonist receptora klase 5-HT_{1A} azapirona, kojeg je odobrila FDA (engl. Food and Drug Administration) za liječenje GAP-a i pokazao se korisnim među pacijentima koji ne reagiraju na ili koji ne mogu tolerirati SSRI i SNRI. Postoje RCT dokazi o njegovoj učinkovitosti kao dodatka prvoj liniji liječenja antidepressivima u slučaju djelomičnog odgovora (104).

Antihistaminik hidroksizin je učinkovit u liječenju GAP-a. Zbog sedativnog učinka, trebao bi se koristiti samo kada drugi lijekovi nisu uspješni ili se ne toleriraju. Nuspojave uključuju sedaciju, antikolinergičke učinke pri visokim dozama, zamagljen vid, zbunjenost, delirij i druge. Antihistaminici pokazuju jači sedativni učinak od benzodiazepina (12).

Stabilizatori raspoloženja poput valproične kiseline, lamotrigina, karbamazepina imaju anksiolitički učinak, ali nisu registrirani i ne koriste se kao monoterapija u liječenju anksioznosti. Njihov anksiolitički učinak je primjetan u drugim psihičkim poremećajima (BAP) gdje je anksioznost često prisutna (13).

3.2. DOKAZI UČINKOVITOSTI FARMAKOTERAPIJE

3.2.1. FARMAKOTERAPIJA GENERALIZIRANOG ANKSIOZNOG POREMEĆAJA

Prvi izbor u farmakoterapijskom liječenju GAP-a su antidepresivi iz skupine SSRI i SNRI (venlafaksin), a drugi izbor klomipramin i buspiron. Preporuka je benzodiazepine koristiti na početku liječenja i kratkotrajno, a nakon toga uz smanjenje doze za 10-25 % tjedno pažljivo prekinuti terapiju. Ako pacijent ne tolerira nuspojave BZ-a preporuča se snižavanje doze ili pokušaj liječenja drugim lijekom iz skupine (npr. sa manjim sedativnim efektom), a kao treći izbor savjetuje se prelazak na buspiron. Buspiron je učinkovitiji u smanjenu kognitivnih simptoma (psihičke napetosti) u odnosu na simptome tjelesne napetosti. Kada je potrebno trenutno anksiolitičko djelovanje u liječenju se koristiti kombinacija klonazepam i buspirona, a nakon dva tjedna klonazepam se postupno smanjuje (105).

SSRI I SNRI - Potrebno je razdoblje prilagodbe od 2 mjeseca kako bi se razvio potpuni klinički odgovor, ali prikupljeni podaci iz višestrukih ispitivanja sugeriraju da je djelomični odgovor čest i u prva 2-4 tjedna liječenja i dobar je prognostički znak (106, 107). Konsenzus stručnjaka podržava početak liječenja nižim dozama nego kod depresije uz polagano titriranje. Unatoč nižim početnim dozama, u konačnici je potrebna doza na višoj granici terapijskog raspona za značajan odgovor, iako studije omjera doze-odgovora nisu dale dosljedne rezultate. Veće doze izložit će pacijente povećanom riziku od nuspojava ovisnih o dozi, osobito seksualne disfunkcije (107) i sindroma apatije (108). Postoji rizik i od produljenja srčanog QT intervala ovisno o dozi, osobito kod citaloprama i escitaloprama (109). Stoga je potrebno pažljivo praćenje nuspojava; ciljevi liječenja mogu favorizirati doze koje ne postižu potpunu remisiju, ali dovoljno smanjuju simptome za poboljšanje kvalitete života i funkcioniranje. U ovom slučaju, istodobna psihoterapija može pomoći da se postigne potpuna remisija (46).

Nalazi sustavnih pregleda (45, 79) i randomizirana placebom kontrolirana ispitivanja akutnog liječenja pacijenata s GAP-om pružaju značajne dokaze za učinkovitost mnogih antidepresiva uključujući SSRI (citalopram, escitalopram, paroksetin, sertralin), SNRI (duloksetin, venlafaksin), tricikličkih antidepresiva (imipramin i opipramol), trazodona i agomelatina (100). Drugi spojevi koji su pokazali učinkovitost u placebom kontroliranim studijama akutnog liječenja uključuju pregabalin (110, 111), buspiron (104), antipsihotike (kvetiapin, trifluoperazin) (112) i antihistaminik hidoksizin (113). Beta-blokatori se često koriste u primarnoj zdravstvenoj skrbi za liječenje fizičkih simptoma tjeskobe, ali dokaz o učinkovitosti u akutnom liječenju bolesnika s GAP-om je minimalan (114). Nalazi studija akutnog liječenja pokazuju da udio pacijenata koji reagiraju na terapiju postojano raste tijekom vremena uzimanja lijeka (100). Nastavak liječenja antidepresivima iz skupine SSRI ili SNRI povezan je s povećanjem ukupnih stopa odgovora: od 8

do 24 tjedna s escitalopramom ili paroksetinom (115); 4-12 tjedana sa sertralinom (116) i od 8-24 tjedna s venlafaksinom (117). Nalazi iz randomiziranih dvostruko slijepih placebo kontroliranih studija s duloksetinom (118), escitalopramom (106), i s alprazolamom, pregabalinom i venlafaksinom (100) sugeriraju da se početak učinka terapije razvije unutar četiri tjedna liječenja. Randomizirane placebo kontrolirane relaps studije prevencije kod pacijenata koji su odgovorili na prethodno akutno liječenje različitih duljina otkriva značajnu prednost za ostanak na aktivnim lijekovima (agomelatin, duloksetin, escitalopram, paroksetin, pregabalin, kvetiapin, venlafaksin, vortiooksetin), u usporedbi s prelaskom na placebo, tijekom razdoblja od 6 do 18 mjeseci (79, 119-121).

Pregabalin ima odobrenje Europske agencije za lijekove (engl. European Medicines Agency, EMA) za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja i odobrenje FDA-a za liječenje fibromialgije, neuropatske boli i epilepsije. Nekoliko je studija pokazalo dobru učinkovitost i podnošljivost pregabalina za GAP (71). Iako je strukturno sličan GABA-i, pregabalin ne djeluje modulirajući GABA neurotransmisiju (46). Učinkovitost pregabalina u usporedbi s placeboom je izraženija pri većim dnevnim dozama (200 mg ili više) (122, 123). Dodavanje pregabalina antidepresivima iz skupine SSRI ili SNRI je pokazalo superiorniju učinkovitost od kontinuiranog liječenja samo antidepresivima (124).

BZ se mogu koristiti u liječenju GAP-a za pacijente koji ne reagiraju ili ne toleriraju terapiju SSRI, SNRI i buspironom (46). Više studija je dokazalo da su i alprazolam (prosječna doza 2 mg/dan) i diazepam (prosječna doza 15,8 mg/dan) učinkoviti u terapiji GAP-a, s tim da je diazepam učinkovitiji od alprazolama u smanjenju nekoliko simptoma anksioznosti i depresije. Diazepam i alprazolam usporedno sa terapijom buspironom doveli su do bržeg poboljšanja simptoma i jednake

učinkovitosti u liječenju GAP-a. Dokazana je i učinkovitost lorazepama i bromazepama u terapiji GAP-a (59). U placebo kontroliranom ispitivanju na 230 pacijenata s GAP-om (isključeni su depresija i panični poremećaj) uspoređivani su diazepam s imipraminom i trazodonom. Na kraju 8. tjedna došlo je do značajnog poboljšanja simptoma kod 73 % bolesnika liječenih imipraminom, 69 % bolesnika liječenih trazodonom, 66 % bolesnika liječenih diazepamom i samo 47 % bolesnika na placebo. Imipramin (max 143 mg/dan) je pokazao nešto bolju anksiolitičku učinkovitost od diazepama (22 mg/dan) (125). Jedna studija je pokazala da nema razlike u učinkovitosti između venlafaksina XR, diazepama i placebo (126), a druga da su lorazepam i paroksetin pokazali značajno bolju učinkovitost usporedno sa placebo, s tim da je lorazepam postigao ranije djelovanje (127). Literatura ukazuje na dosljednu i pouzdanu učinkovitost BZ-a u poboljšanju liječenja simptoma GAP-a. BZ postižu raniji odgovor od AD-a i pod uvjetom da se odgovor pojavi do osmog tjedna, ima tendenciju da se održi tijekom cijelog trajanja liječenja (128).

Nekoliko TCA pokazalo je učinkovitost u liječenju GAP-a. Imipramin je podvrgnut višestrukim RCT ispitivanjima u odnosu na placebo i druge utvrđene terapije koje su pokazale učinkovitost u smanjenju simptoma GAP-a (125,129). Klomipramin ima preliminarne dokaze za upotrebu kod GAP-a iz malog otvorenog ispitivanja, a nortriptilin ima dokaze o učinkovitosti u maloj, spojenoj analizi tri placebo kontrolirana ispitivanja među pacijentima s GAP-om nakon moždanog udara. Iako nedostaju dokazi o superiornoj učinkovitosti u odnosu na SSRI i SNRI, TCA su heterogena skupina antidepresiva s vrlo različitim farmakodinamičkim profilima kako međusobno tako usporedno sa SSRI i SNRI. Dovoljno različiti od lijekova prve linije i sa većim potencijalom za liječenje komorbidnih stanja, TCA mogu biti korisni među pacijentima koji se mogu titrirati do terapijskih doza bez nepodnošljivih nuspojava (46).

Ostali lijekovi

Buspiron je lijek koji se općenito dobro podnosi, ne stvara naviku i nije povezan sa seksualnim nuspojavama. Ima odgođeni početak anksiolitičkih učinaka na nekoliko tjedana, dozira se najmanje dva puta dnevno što može predstavljati izazove u pridržavanju terapije. Za bolesnike s blagim do umjerenim GAP-om koji oklijevaju oko uzimanja antidepresiva, buspiron se može isprobati kao lijek prve linije (46). Nije registriran u Hrvatskoj. Otvoreno ispitivanje mirtazapina od 30 mg dnevno za GAP pokazalo je visoku stopu odgovora od gotovo 80 % (130). Meta-analiza četiri RCT-a podupire učinkovitost novog antidepresiva vortiooksetina, koji djeluje kao SSRI i SNRI uz modulaciju nekoliko specifičnih 5-HT receptora; veličina učinka bila je snažnija među pacijentima s jačom anksioznošću na početku (131). Značajna ograničenja studija uključuju niže doze (2,5-10 mg u odnosu na uobičajeni maksimum za depresiju od 20 mg i kratko trajanje od 8 tjedana). Vortiooksetin je pokazao učinke poboljšanja kognitivnih sposobnosti kod bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, što može biti korisno pacijentima s GAP-om jer su poteškoće s koncentracijom dio središnje skupine simptoma (46). Antihistaminik hidroksizin ima dokaze učinkovitosti u dvostruko slijepim RCT studijama s placebom i aktivnim komparatorima, kao što su BZ ili buspiron, i pokazao je usporedivu učinkovitost s njima u liječenju GAP-a (132). Uobičajena dnevna doza po ispitivanjima je 50 mg, podijeljena dva do tri puta dnevno, a najizraženija nuspojava je sedacija (113). RCT dokazi su pronađeni za upotrebu druge generacije antipsihotika u liječenju GAP-a, posebno kvetiapina, ali zbog značajnih kardiovaskularnih i metaboličkih rizika, FDA je odbila odobrenje za ovu indikaciju (46). Meta-analiza iz 2016. pokazala je da je kvetiapin učinkovit kao monoterapija za GAP u dozama između 50 i 150 mg dnevno, sa stopama prekida i odustajanja sličnim onima u kliničkim ispitivanjima antidepresiva

(133). S obzirom na nuspojave, preporuka za liječenje antipsihoticima je tek nakon neuspjeha nekoliko prethodnih odgovarajućih terapija sigurnijih lijekova (46).

3.2.2. FARMAKOTERAPIJA SOCIJALNOG ANKSIOZNOG POREMEĆAJA

Kliničke studije dokazale su učinkovitost u liječenju za sljedeće lijekove: ireverzibilni inhibitori monoaminoooksidaze (IMAO), reverzibilni inhibitori monoaminoooksidaze (RIMA), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori ponovne pohrane serotonin-norepinefrina, benzodiazepini, beta-blokatori, antikonvulzivi (gabapentin i pregabalin) (105). Neke od njihovih karakteristika uspoređene su u TABLICI 7.

Tablica 7. Komparacija skupina lijekova koji se koriste u liječenju generaliziranog socijalnog poremećaja (preuzeto iz 105)

Skupina	Učinkovitost	Podnošljivost	Sigurnost	Brzina djelovanja	Efikasnost u komorbidnoj depresiji
IMAO	++	-	-	-	++
RIMA	+	++	+	-	+
SSRI	++	++	+	-	++
Benzodiazepini	+	+	+	+	-
Beta-blokatori	-	++	+	+	-

(- slaba; + prilična; ++ dobra; IMAO = inhibitori monoaminoooksidaze; RIMA = reverzibilni i selektivni inhibitori monoaminoooksidaze; SIPPS = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina)

Benzodiazepini nisu prva linija liječenja. Najveću efikasnost i podnošljivosti u liječenju imaju lijekovi iz skupine SSRI. Dokaze o učinkovitosti imaju paroksetin, sertralin, fluoksetin, citalopram, fluvoksamin i escitalopram, a najviše podataka prikupljeno je za paroksetin. Za liječenje socijalnog anksioznog poremećaja potrebne su više doze od onih koji se koriste u

liječenju depresije, pa se paroksetin daje u dozi od 20 mg dnevno prva 2-4 tjedna, potom je moguće dozu po potrebi povisiti i do 60 mg/dan. Profesionalnim izvođačima i glazbenicima u smanjivanju anksioznosti vezane uz nastup mogu pomoći β -blokator propranolol (20 do 60 mg u jednoj dozi) i atenolol (50 do 100 mg prije spavanja), iako nisu indicirani za liječenje generalizirane socijalne fobije i mogu izazvati nuspojave u bolesnika s astmom. Preporučuje se najmanje 3 mjeseca farmakoterapije (mnogi smatraju da liječenje treba trajati najmanje godinu dana), a stopa relapsa je znatno viša ako se farmakoterapija rano prekine (105).

Podaci iz RCT-a podupiru upotrebu SSRI-a fluvoksamina, citaloprama i escitaloprama (46). Postoje dokazi koji podržavaju uporabu SNRI duloksetin za liječenje socijalnog anksioznog poremećaja (134). Fluoksetin ima manje dosljedne dokaze (46). Meta-analiza pokazala je da escitalopram, paroksetin, sertralin i venlafaksin imaju približno jednak učinak i superiornost u odnosu na placebo (135). Doziranja su slična onima koja se primjenjuju za GAP i panični poremećaj.

BZ imaju umjerenu potporu u kliničkim studijama za liječenje socijalnog anksioznog poremećaja i povezani su s bržim odgovorom od antidepresiva prve linije (136). Korišteni po potrebi prije nastupa ili povremenih strahovitih društvenih situacija mogu biti od velike pomoći s obzirom na njihov brz početak učinka; ali mogu biti povezani s kognitivnim i psihomotornim oštećenjem i ataksijom, što bi zauzvrat moglo narušiti izvedbu (46). Uspoređujući klonazepam i placebo, klonazepam se pokazao učinkovitim u ublažavanju tjeskobe, izbjegavanju fobije i simptomima socijalne fobije, a stope odgovora bile su 78,3 % za klonazepam i 20 % za placebo (59). Klonazepam je uspoređen i sa drugim terapijama koje se koriste za liječenje socijalne fobije. Pacijentima liječenima klonazepamom usporedno sa kognitivno-biheviorističkom grupnom

terapijom u 12. tjednoj studiji Otta i suradnika značajno su se poboljšali simptomi (137). Mala studija otkrila je prednost kombinacije klonazepama i paroksetina u odnosu na skupinu paroksetin/placebo (136). Čini se da je klonazepam prikladan, učinkovit i dobro podnošljiv lijek za liječenje socijalne fobije (59).

Ostali lijekovi

Antikonvulzivi gabapentin i pregabalin imaju dokaze iz RCT-ova koji pokazuju učinkovitost liječenja u odnosu na placebo; uz napomenu da je poboljšanje povezano s višim dozama od onih koje se često toleriraju (npr. >2100 mg dnevno za gabapentin i 600 mg ukupno dnevno za pregabalin) (138). MAOI fenelzin i tranilcipromin smatrali su se standardom farmakološkog liječenja prije pojave sigurnijih, manje kompliciranih SSRI i SNRI (46). TCA nemaju utvrđenu ulogu u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja zbog negativnih rezultata u nekoliko dostupnih otvorenih i dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja. Vilazodon je ispitivan u jednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom RCT-u (N=39) pacijenata koji su u prosjeku imali teški socijalni anksiozni poremećaj na početku; njihovi su se simptomi značajno poboljšali u usporedbi s placebo, uz umjerenu veličinu učinka (139). RCT (N=40) vortiooksetina u usporedbi s placebo u uzorku bolesnika s komorbidnim velikim depresivnim poremećajem i socijalnim anksioznim poremećajem pokazao je značajno smanjenje simptoma socijalne anksioznosti (140). Mirtazapin ima pozitivne dokaze iz otvorenih studija kao i rigoroznijeg RCT-a s uzorkom samo žena, ali veći placebo kontrolirani RCT muškaraca i žena nije uspio ponoviti te rezultate. Mala ispitivanja i serije slučajeva daju preliminarne dokaze o učinkovitosti antipsihotika druge generacije kvetiapina i olanzapina u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja (46).

3.2.3. FARMAKOTERAPIJA PANIČNOG POREMEĆAJA

Antidepresivi skupine SSRI i venlafaksin spadaju u prvu liniju liječenja paničnog poremećaja. Nakon postizanja remisije liječenje treba nastaviti najmanje nekoliko mjeseci kako bi se spriječio relaps. SSRI, venlafaksin, TCA, benzodiazepini i drugi lijekovi imaju dokaze o dugotrajnoj učinkovitosti u liječenju. Propisuju se iste doze SSRI i SNRI u terapiji održavanja i akutnoj fazi liječenja. Kombinacija KBT-a i psihofarmaka pokazala je da ima najbolje rezultate liječenja (12).

Tablica 8. Preporučene doze lijekova (registriranih u Hrvatskoj) koji se koriste u terapiji paničnog poremećaja (preuzeto iz 105) (bid = dvaput dnevno; tid = triput dnevno)

Generičko (tvorničko) ime	Početna doza (mg/dan)	Održavanje (mg/dan)
TCA		
klomipramin	5-12,5	50-125
SSRI		
citalopram	10	20-40
escitalopram	5	10-20
fluoksetin	2-5	20-60
fluvoksamin	50	100-150
paroksetin	10	20-60
sertralin	12,5-25	50-200
SNRI		
venlafaksin	6,25-25	50-150
RIMA		
moklobemid	50	300-600
Benzodiazepini		
alprazolam	0,25-0,5 tid	0,5-2 tid
diazepam	2-5 bid	5-15 tid
klonazepam	0,25-0,5 bid	0,5-2 tid
lorazepam	0,25-0,5 bid	0,5-2 bid
Drugi		
Na-valproat	125 bid	500-750 bid
pregabalín	25-150 bid	150-600 bid ili tid

Terapija održavanja je od 8 do 12 mjeseci s dozom lijeka na kojoj je postignut učinkovit odgovor. Prekid liječenja se može razmotriti kada pacijent nakon 8 do 12 mjeseci terapije nema više simptoma paničnog poremećaja i mora biti postupan. Nekoliko mjeseci treba se smanjivati doza uz obavezno istovremeno praćenje znakova eventualnog relapsa. U slučaju pojave relapsa ne preporuča se prekid terapije, a dozu lijeka treba vratiti na onu kojom je ranije postignuto poboljšanje. Prekid psihofarmakološkog liječenja se ne preporuča ako pacijent nije zadovoljavajuće stabiliziran i još ima značajne simptome bolesti, ili ako ima komorbiditet nekoga drugog psihičkog poremećaja, učestale relapse ili je pak izložen stresu (105).

Randomizirana dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja antidepresiva pokazuju da svi SSRI (escitalopram, citalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin); SNRI venlafaksin; selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina reboksetin; neki TCA (klomipramin, dezipramin, imipramin, lofepramin); MAOI fenelzin; neki benzodiazepini (alprazolam, klonazepam, diazepam, lorazepam); i neki antikonvulzivi (gabapentin, natrijev valproat) su svi učinkoviti u akutnom liječenju paničnog poremećaja (80). Nalazi randomiziranih studija kontroliranih usporedbom pružaju dokaze o korisnim učincima mirtazapina (141) i moklobemida (142, 143) u liječenju. Postoje dokazi da je escitalopram učinkovitiji od citaloprama (144). Randomizirano kontrolirana ispitivanja pokazuju da su neki SSRI (fluvoksamin, paroksetin) učinkovitiji od nekih inhibitora ponovne pohrane noradrenalina (maprotilin, reboksetin) (145). Lijekovi koji su pokazali manjak učinkovitosti u akutnom liječenju pacijenata s paničnim poremećajem uključuju antidepresiv bupropion i beta blokator propranolol (24). Nalazi studija o akutnom liječenju pokazuju da udio pacijenata koji reagiraju na liječenje stalno raste tijekom vremena (80). Dvostruko slijepa studije pokazuju da je nastavak liječenja SSRI-om ili klomipraminom u trajanju od 12 do 52 tjedna povezan s povećanjem ukupnih stopa odgovora na

liječenje (24). Relativna učinkovitost i prihvatljivost različitih lijekova tijekom dugotrajnog liječenja je neizvjesna, ali 12-mjesečna usporedba učinkovitosti i podnošljivosti različitih antidepresiva iz skupine SSRI (citalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin) sugerira da je manje vjerojatno da će fluvoksamin biti povezan sa dobivanjem na težini ili seksualnom disfunkcijom (146). Placebom kontrolirane studije prevencije recidiva u pacijenata koji su reagirali na prethodno akutno liječenje otkrivaju značajnu prednost nastavka liječenja lijekovima (fluoksetin, imipramin, paroksetin, sertralin, venlafaksin), u usporedbi sa prelaskom na placebo, u razdoblju do šest mjeseci, ali optimalno trajanje duljine liječenja nije sigurno (147).

Mnogi pacijenti ne reagiraju na prvu liniju psihofarmaka. Nalazi randomiziranih placebo kontroliranih studija fiksnih doza sugeriraju da veće dnevne doze nekih antidepresiva (paroksetin, fluoksetin) (24), ali ne i drugih (citalopram, venlafaksin) (148) mogu biti superiornije u djelotvornosti u odnosu na niže doze. Kombiniranje psihofarmaka i psihoterapije može biti od pomoći (45). Jednostruko slijepa unakrsna studija bolesnika koji nisu reagirali na lijek sugerira da je učinkovito prebacivanje sa citaloprama na reboksetin(149). Kombinirano liječenje natrijevim valproatom i klonazepamom može biti korisno kod pacijenata koji nisu reagirali na nekoliko prethodnih lijekova, kao i dodatak olanzapina drugim lijekovima (150). Kombiniranje KBT-a sa paroksetinom može biti superiornije od nastavak samo sa KBT-a kod pacijenata koji nisu reagirali tijekom 15 sesija (151), a dodatak grupne KBT-a može biti korisna kod onih pacijenata koji ne reagiraju na psihofarmake (152).

BZ. Prije uspostavljanja antidepresiva SSRI i SNRI kao prve linije liječenja za panični poremećaj, BZ visoke potentnosti klonazepam i alprazolam bili su preferirani tretmani zbog njihovog brzog nastupa učinka, podnošljivosti i održive antipanične učinkovitosti tijekom vremena (46). Najjači

dokaz za učinkovitost BZ-a u liječenju paničnih poremećaja ima alprazolam. U placebo kontroliranom, 8-tjednom ispitivanju fleksibilne doze alprazolama na 526 pacijenata (481 je završilo 3 tjedna liječenja) u liječenju paničnog poremećaja s agorafobijom i paničnim napadajima, alprazolam je bio značajno učinkovitiji od placeba u poboljšanju spontanih i situacijskih napadaja panike, fobičnih strahova, izbjegavajućih ponašanja, anksioznosti i sekundarne invalidnosti već u 1. tjednu. U 4. tjednu, 83 % pacijenata na alprazolamu usporedno sa 43 % pacijenata na placebo pokazali su umjereno do bolje poboljšanje simptoma, a 50 % pacijenata na alprazolamu naspram 28% pacijenata na placebo nije imalo napadaje panike. Pacijenti su dobro podnosili alprazolam i njih 84% naspram 50 % pacijenata koji su primali placebo završilo je ispitivanje. Dva ispitivanja pokazala su da je lorazepam jednako učinkovit kao alprazolam u ovoj indikaciji, i utvrđeno je da je klonazepam jednako učinkovit kao alprazolam u liječenju paničnog poremećaja (59). Meta analiza randomizirane, otvorene, naturalističke 8-tjedne studije od 63 pacijenta na klonazepamu (doza 2 mg) i 57 pacijenata na paroksetinu (doza 40 mg) pokazala je učinkovitost oba lijeka, uz bolju podnošljivost i bolje rezultate klonazepama (57). Trogodišnje praćenje iste skupine pacijenata (47 na klonazepamu i 37 na paroksetinu), pokazalo je da su oba lijeka ostala učinkovita u smanjenju učestalosti napadaja panike i anksioznosti, s klonazepamom koji pokazuje malo, ali značajno bolje poboljšanje simptoma. Nakon 3 godine, liječenje je prekinuto u bolesnika koji su postigli remisiju (58). Šest-godišnje praćenje pacijenata s paničnim poremećajem pratilo je stopu relapsa u 1., 2., 3., 4., 5. i 6. godini nakon prekida liječenja. Kumulativna stopa relapsa kod 85 pacijenata bila je 50 % u 1. godini i 89,4 % u 6. godini. Jednogodišnje stope relapsa bile su niže u pacijenata koji su prethodno liječeni klonazepamom nego u onih koji su prethodno liječeni paroksetinom (153). BZ su učinkoviti i djelotvorni u liječenju paničnog poremećaja sa ili bez

agorafobije, dobro se podnose i čini se da su prikladni i za dugotrajno liječenje u ovoj indikaciji (59).

TCA Imipramin ima najviše dokaza u kliničkim ispitivanjima. Utvrđeno je da ima ekvivalentnu antipaničnu učinkovitost u direktnom RCT-u sa sertralinom među pacijentima s komorbidnim paničnim poremećajem i velikim depresivnim poremećajem (154). Ovaj lijek može uzrokovati visoku razinu početne nervoze i tjeskobe među pacijentima s paničnim poremećajem, pa se preporučuje niska početna doza od 10 mg dnevno, uz polaganu titraciju u koracima od 25 mg do konačne ciljne doze. Druga dva TCA-a koja su potvrđena za panični poremećaj su klomipramin i dezipramin, s višestrukim RCT-ovima koji podupiru antipaničnu učinkovitost svakog (46).

MAOI Samo su fenelzin i tranilcipromin pokazali značajnu učinkovitost za anksiozne poremećaje, posebno panični poremećaj i socijalni anksiozni poremećaj. Unatoč dovoljno dokaza o njihovoj učinkovitosti, trebaju biti rezervirani za pacijente koji su ozbiljno otporni na liječenje zbog velikog opterećenja nuspojavama i rizika od opasnih komplikacija. Nuspojave su: ortostatska vrtoglavica, seksualna disfunkcija, nesanica ili sedaciju, glavobolja, zatvor, suha usta i hipertenzivna kriza izazvanu tiraminom (obavezna prilagodba prehrane). Istodobna primjena MAOI s drugim lijekovima koji povećavaju serotonergičku ili kateholaminergičku neurotransmisiju može dovesti do po život opasnih interakcija lijekova kao što je serotoninški sindrom ili opasna hipertenzija. Prije početka uzimanja MAOI, pacijenti moraju dopustiti najmanje pet vremena poluraspada da se njihov prethodni antidepresiv ispere. Taj razmak može varirati od 1 do 2 tjedna u slučaju većine antidepresiva i od 4 do 5 tjedana u slučaju fluoksetina (46).

Reverzibilni inhibitori MAO-A (**RIMA**)- U prisutnosti supstrata kao što su tiramin ili monoaminski neurotransmiteri, RIMA se lako istiskuju iz enzima MAO, čineći nuspojave kao što

su hipertenzivna kriza povezana s tiraminom ili serotoniniski sindrom vrlo malo vjerojatnim, pa su za uzimanje ovih lijekova potrebne ograničene prilagodbe prehrane. Najčešće se koristi moklobemid; RCT dokazi za korištenje moklobemida u liječenju paničnog poremećaja podržavaju učinkovitost i poboljšanu sigurnost i podnošljivost u usporedbi s drugim MAOI ili TCA (46).

3.2.4. FARMAKOTERAPIJA OPSESIVNO-KOMPULZIVNOG POREMEĆAJA

Prva linija u psihofarmakološkom liječenju OKP-a su antidepresivi iz skupine SSRI, a druga linija klomipramin. Po preporuci lijek bi se trebao primjenjivati u dovoljno visokoj dozi i do 12 tjedana, a u slučaju neadekvatnog odgovora na terapiju prelazi se na drugi lijek is skupine SSRI. U slučaju neučinkovitosti i drugog SSRI-a može se prijeći na treći SSRI, ili na drugu liniju, tj. klomipramin. Vrijeme za postizanje adekvatnog terapijskog odgovora kod OKP-a iznosi 8 do 12 tjedana (12, 105).

U tablici 9. Doze lijekova koji se primjenjuju u liječenju OKP-a (preuzeto iz 105)

Lijek	Raspon doze (mg)	Prosječna dnevna doza (mg)
Escitalopram	20-60	50
Fluoksetin	20-80	50
Fluvoksamin	100-300	200
Klomipramin	100-300	200
Moklobemid	450-750	600
Paroksetin	20-80	50
Sertalin	100-250	150

U slučaju terapijske rezistencije na lijekove prvog i drugog izbora može se primijeniti klomipramin parenteralno ili dodati visokopotentni i dugodjelujući anksiolitik, kombinaciju antidepresiva, atipične antipsihotike, buspiron, antiandrogen, litijeve soli ili hormone štitnjače. Ako ne dolazi do poboljšanja simptoma sa prosječnom dozom tijekom 4 do 8 tjedana od početka liječenja, treba dati maksimalnu dozu SSRI-a, a u slučaju djelomičnog odgovora dati maksimalnu dozu nakon 5 do 9 tjedana od početka liječenja. Nakon uspostave remisije preporučuje se minimalno liječenje u trajanju od 3 do 6 mjeseci, a prema nekim preporukama i do 12 mjeseci. Liječenje se prekida postupno kako bi se izbjegla reakcija sustezanja a lijek se ponovno uvodi ako dođe do pogoršanja stanja pacijenta tijekom smanjivanja terapije. Dugotrajna terapija održavanja preporuča se u slučajevima kada pacijent razvije dvije ili više ozbiljne epizode, odnosno tri do četiri blago do umjerene epizode (105).

3.2.5. FARMAKOTERAPIJA POSTTRAUMATSKOG STRESNOG POREMEĆAJA

Liječenje prve linije uključuje SSRI i venlafaksin. PTSP je često kroničan poremećaj i zahtijeva dugotrajno liječenje u trajanju od najmanje 12-24 mjeseca. Dugoročna učinkovitost je dokazana za SSRI (fluoksetin i sertralin) i SNRI venlafaksin. Samo manjina (10– 20 %) osoba koji su podlegli teškom traumatskom događaju razvijaju PTSP. Benzodiazepini su kontraindicirani u prvih nekoliko sati nakon izlaganja traumi jer bi mogli ometati snažan proces spontanog oporavka (12).

Tablica 10. Kategorije dokaza i ocjene preporuke (pokazuje kategorije dokaza za sve preporučene lijekove) (preuzeto iz 12)

Kategorija dokaza	Opis
A	Potpuni dokazi iz kontroliranih studija
B	Ograničeni pozitivni dokazi iz kontroliranih studija
C	Dokazi iz nekontroliranih studija ili izvješća o slučajevima/mišljenja stručnjaka
C1	Nekontrolirane studije
C2	Prikazi slučajeva
C3	Na temelju mišljenja stručnjaka u tom području ili kliničkog iskustva
D	Nedosljedni rezultati
E	Negativni dokazi
F	Nedostatak dokaza
Ocjena preporuke	Temelji se na:
1	Dokaz kategorije A i dobar omjer rizika i koristi
2	Dokaz kategorije A i umjeren omjer rizika i koristi
3	Dokaz kategorije B
4	Dokaz kategorije C
5	Dokaz kategorije D

Tablica 11. Preporuke za farmakološko liječenje anksioznih poremećaja i OKP-a. Dnevna doza u mg (u zagradama: kategorije dokaza i stupanj preporuke: vidi tablicu 10.) (preuzeto iz 12)

	Panični poremećaj	GAP	Socijalni anksiozni poremećaj	OKP	PTSP
SSRI:					
Citalopram	20-60 (A;1)		20-40 (B;3)		
Escitalopram	10-20 (A;1)	10-20 (A;1)	10-20 (A;1)	10-20 (A;1)	
Fluoksetin	20-40 (A;1)		20-40 (A;1)	20-60 (A;1)	20-40 (A;1)
Fluvoksamin	100-300 (A;1)		100-300 (A;1)	100-300 (A;1)	
Paroksetin	20-60 (A;1)	20-50 (A;1)	20-50 (A;1)	20-60 (A;1)	20-40 (A;1)
Sertalin	50-150 (A;1)	50-150 (A;1)	50-150 (A;1)	50-200 (A;1)	50-100 (A;1)
SNRI:					
Venlafaksin	75-225 (A;1)	75-225 (A;1)	75-225 (A;1)		75-225 (A;1)
Duloksetin		60-120 (A;1)			
Triciklički antidepressivi:					
Amitriptilin					75-200 (B;3)

Klomipramin	75-250 (A;2)			75-300 (A;2)	
Imipramin	75-250 (A;2)				75-200 (B;3)
Modulatori kalcijevih kanala:					
Pregabalin		150-600 (A;1)			
Gabapentin			600-3.600 (B,3)		
MAO inhibitori:					
Fenelazin	45-90 (B;3)		45-90 (A;2)	45-90 (D;5)	45-90 (D;5)
RIMA:					
Moklobemid			300-600 (D;5)		
Benzodiazepini:					
Alprazolam	1.5-8 (A;2)				
Klonazepam	1-4 (A;2)		1.5-8 (B;3)		
Diazepam	5-20 (A;2)	5-15 (A;2)			
Lorazepam	2-8 (A;2)	2-8(A;2)			
Antipsihotici:					
Kvetiapin		50-300 (A;1)			
Risperidon					0.5-6 (B;3)
Triciklični anksiolitici:					
Oipramol	50-150 (B;3)				
Azapiron					
Buspiron		15-60 (D;5)			
NasSA:					
Mirtazapin				30-60 (B;3)	30-60 (B;3)
Antihistamini:					
hidroksizin		37.5-75(A;2)			

(Trenutno nisu svi lijekovi odobreni u svim državama za ove indikacije.)

3.3. UPOTREBA LIJEKOVA IZVAN ODOBRENJA ZA LIJEČENJE ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Buspiron. Prema nekim randomizirano kontroliranim studijama djelomični agonist 5-HT_{1A} receptora buspiron, azapiron, učinkovit je u liječenju GAP-a, dok je manje učinkovit za panični poremećaj, ali nisu sve studije pokazale superiornost u odnosu na placebo i/ili ekvivalentnost sa standardnim lijekovima. Buspiron ima selektivni anksiolitički učinak, ublažuje anksioznost bez sedativnog, hipnotičkog i euforičnog učinka. Da bi nastupili anksiolitički učinci treba proći više od tjedan dana. Ne pokazuje fenomen povratne anksioznosti ili znakove ustezanja nakon naglog

prekida liječenja. Tahikardija, vrtoglavica, palpitacije, šum u uhu i o dozi ovisno suženje zjenica se mogu pojaviti tijekom liječenja buspironom (71).

Moklobemid je selektivni i reverzibilni inhibitor monoaminooksidaze A. Ima dozvolu za liječenje samo u SAD-a. Budući da nisu sve studije pokazale superiornosti u odnosu na placebo, ne preporučuje se kao lijek prve linije (71).

Opipramol je anksiolitik s kemijskom strukturom sličnom tricikličkim antidepressivima. Samo jedna dvostruko slijepa studija pokazala je učinkovitost opipramola u liječenju GAP-a (155).

Fenelzin je ireverzibilni inhibitor monoaminooksidaze (MAOI). Unatrag par desetljeća je bio jedan od najčešće korištenih lijekova u liječenju panične i socijalne fobija. Međutim, zbog velikog broja nuspojava i ozbiljnih interakcija sa hranom i drugim lijekovima, njegova se uporaba smanjila (71).

Agomelatin je antidepressiv koji djeluje kao agonist melatoninergičnih receptora MT1 i MT2 i kao antagonist serotoninskih 5-HT_{2C} receptora. Preko melatoninskih receptora resinkronizira i stabilizira cirkadijani ritam, a preko 5-HT_{2C} receptora pojačava aktivnost noradrenalina i dopamina u prefrontalnom korteksu. Pokazao se učinkovit u liječenju GAP-a. Međutim, lijek ima samo dozvolu za liječenje depresivnog poremećaja u Europi i Australiji, a ne za anksiozne poremećaje (71). Više studija objavljenih od 2008. nadalje pokazalo je da se dobro podnosi i da je vrlo učinkovit protiv u liječenju GAP-a u rasponu doze od 25-50 mg/dan (5).

Mirtazapin, noradrenergički i specifični serotonergički lijek, ima dozvolu za liječenje depresije, ali ne i za anksiozne poremećaje u većini zemalja. Pokazuje veći sedativni učinak od SSRI/SNRI. Meta-analiza deset ispitivanja pokazala je da je lijek učinkovit za liječenje GAP-a (156).

Kvetiapin je atipični antipsihotik koji je dokazano učinkovit u brojnim ispitivanjima za liječenje GAP-a. Obično se propisuje u liječenju shizofrenije i drugih psihoza u dozama između 150 i 800 mg/dan ili više. Za liječenje anksioznog poremećaja potrebne su niže doze (50–300 mg/dan). Zbog štetnih učinaka poput metaboličkog sindroma lijek nije odobren za anksiozne poremećaje u većini zemalja, a nuspojave poput sedacije ili povećanja tjelesne težine bile su rjeđe u bolesnika koji su primali niže doze. Kvetiapin se može koristiti samo off-label u liječenju refraktornih bolesnika. Početak učinkovitosti je raniji nego kod antidepresiva (157). Formulacija kvetiapina s produljenim oslobađanjem je slična učinkovitosti SSRI u liječenju GAP-a, ali sa znatno širim spektrom nuspojava (1). Meta-analiza tri randomizirana dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja ovog lijeka za liječenje GAP-a tijekom razdoblja od 10 tjedana, pokazala su da je kvetiapin značajno učinkovitiji od placeba u rasponu doze od 50 do 300 mg/dan, iako s nepovoljnim profilom metaboličkih nuspojava (133).

Vilazodon djeluje kao selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i djelomični agonist 5-HT_{1A} receptora. Odobren je samo za liječenje depresije u SAD-u. Pokazao je učinkovitost kod generaliziranog anksioznog poremećaja (158, 159) i socijalne anksioznosti (139), ali nije odobren za liječenje anksioznih poremećaja.

Silexan je patentirana aktivna tvar dobivena iz ulja lavande, odobrena od 2009. u Njemačkoj za liječenje subsindromske anksioznosti i stanja napetosti u dnevnoj dozi od 80 mg, ali ne za liječenje anksioznih poremećaja (5). Randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) pokazala su njegovu učinkovitost u liječenju GAP-a i tzv. anksiozne depresija (160).

4. RASPRAVA

4.1. OPĆA NAČELA LIJEČENJA I DOZIRANJE

Pacijentima moraju biti objašnjene vrste liječenja te njihove nuspojave, interakcije, sigurnosna upozorenja, kontraindikacije i učinkovitost. Kada su pacijenti educirani o mogućnosti da se određenim ranim nuspojavama može kasnije smanjiti intenzitet, poboljšava se suradljivost. Pacijenti s anksioznim poremećajima često oklijevaju s uzimanjem psihofarmaka jer se boje nuspojava. Za oko tri četvrtine pacijenata dovoljne su doze u nižem dijelu terapijskog raspona (npr. escitalopram 10 mg ili sertralin 50 mg na dan), kada je odgovor na liječenje nedostatan, trebalo bi povećati dozu do gornje granice standardnog raspona doza. Studije za određivanje doze često se provode s uzorcima koji sadrže dvostruko više žena nego muškaraca i temelje se na osobama prosječne težine. To znači da je potrebno prilagoditi dozu za muške bolesnike, osobito one s prekomjernom tjelesnom težinom (71). U nekih bolesnika, poput starijih osoba, liječenje treba započeti s pola preporučene doze ili manje kako bi se početni neželjeni efekt sveo na minimum. Bolesnici s paničnim poremećajem mogu biti osjetljivi na serotonergičku stimulaciju i mogu lako prekinuti liječenje zbog početnih nervoza. Za liječenje tricikličkim antidepressivima preporuča se započeti s niskom dozom lijeka uz povećanje svakih 3-5 dana. Dozu antidepressiva treba povećati na najvišu preporučenu terapijsku razinu ako liječenje niskom ili srednjom dozom nije pokazalo efekt. Za OKP, preporuča se uzimanje srednje do visoke doze. Ako farmakokinetički podaci podržavaju doziranje jednom dnevno, uzimanjem lijekova u jednoj dozi može se povećati suradljivost pacijenta. U bolesnika s oštećenjem jetre, potrebna je prilagodba doze ili uporaba lijekova s prvenstveno bubrežnim klirensom (npr. pregabalin). Ako pacijent ne reagira na liječenje odgovarajućom dozom nakon 4-6 tjedana (8-12 tjedana u OKP-u ili PTSP-u), treba promijeniti lijek (12).

4.2. TRAJANJE LIJEČENJA

Studije prevencije recidiva za najmanje jedan anksiozni poremećaj provedena su kod pacijenata koji su reagirali na otvorenu terapiju liječenja određenim lijekom, a zatim su randomizirani sa kontinuiranim slijepim liječenjem s istim lijekom ili placeboom za dugotrajno liječenje još 6-18 mjeseci. Ta ispitivanja su pokazala prednost ostanka na terapiji u usporedbi s prelaskom na placebo. Na temelju studija, kliničkih iskustava i stručnih mišljenja, liječenje lijekovima treba biti nastavljeno još 6-12 mjeseci nakon postizanja remisije, ili čak i više, kako bi se izbjegli učinci ustezanja, a dozu treba polako smanjivati više od 2 tjedna po završetku liječenja (58). Nalazi studija koje su pratile akutno liječenje pokazuju da se udio pacijenata koji reagiraju na terapiju s vremenom stalno povećava (24). Ispitivanje s paroksetinom kao aktivnim komparatorom usporedno sa placeboom pokazalo je da su niske doze escitaloprama postale učinkovite tek u drugoj polovici 24-tjedne studije (161). Najviše placeboom kontroliranih studija prevencije recidiva u pacijenata koji su reagirali na prethodno akutno liječenje otkrivaju značajnu prednost ostanka na terapiji (escitalopram, fluoksetin u većim dnevnim dozama, paroksetin, sertralin), u usporedbi s prelaskom na placebo, do 12 mjeseci (162), ali optimalno trajanje nastavka liječenje je neizvjesno (147).

4.3. INTERAKCIJE LIJEKOVA

Antidepresivi iz skupine SSRI-a kao što su fluoksetin, fluvoksamin i paroksetin mogu biti uključeni u farmakokinetičke interakcije kao što je inhibicija enzima u sustavu citokroma P450 (163). Pregabalin se može kombinirati sa SSRI ili SNRI bez interakcija u sustavu citokroma, što

može biti korisno za pacijente koji se žale na probleme sa spavanjem koji se pojavljuju u prvim tjedanima liječenja sa SSRI/SNRI. Povećana depresija CNS-a može se pojaviti kada se kombiniraju lijekovi sa sedativnim svojstvima, npr. triciklički antidepresivi, benzodiazepini ili pregabalin, što rezultira neželjenom sedacijom, pospanosti ili produljenim vremenom reakcije. Dodatni učinci na razini neurotransmitera mogu se pojaviti kada se kombiniraju lijekovi koji imaju antagonistički učinak na iste receptore, npr. dva lijeka s antikolinergičkim učincima (71).

4.4. NEREAGIRANJE NA STANDARDNE TRETMANE

Otpornost na prvu liniju liječenja predstavlja veliki klinički izazov. Pacijent bi se trebao smatrati rezistentnim na liječenje ako su se i farmakoterapija i psihoterapija pokazale neučinkovitim (1). Do neuspjeha u liječenju često dolazi jer je lijek propisan samo u najnižoj dozi ili je prekinuto uzimanje unutar prva 2 tjedna zbog nuspojava koje su se javile u početnoj fazi, prije nego što je pacijent osjetio poboljšanje. Interakcije lijekova mogu ometati učinkovitost. Nepovoljna psihosocijalna stanja također mogu utjecati na odgovor na terapiju. Komorbidni poremećaji osobnosti ili zlouporabe supstancija mogu zakomplicirati anksiozne poremećaje. Analizom je utvrđeno ako do drugog tjedna liječenja nije došlo do pozitivnog učinka šansa da će pacijent reagirati na terapiju nakon četvrtog tjedna iznosi 20 % ili manje (106). Ako se razvije djelomičan odgovor na terapiju nakon 4 tjedna, još uvijek postoji šansa da će pacijent reagirati na terapiju nakon još 4-6 tjedana terapije s povećanim dozama. Ako pacijenti ne reagira na liječenje savjetuje se prelazak na drugu skupinu antidepresiva (npr. promjena s jednog SSRI na drugi SSRI ili na SNRI). U kliničkom iskustvu opravdano je ispitivanje s većom dozom u pacijenata s nedovoljnim odgovorom na terapiju. Za pacijente koji ne reagiraju na psihofarmakološko liječenje, preporuča

se kognitivno bihevioralna terapija (provedeno je nekoliko randomiziranih studija koje podržavaju ovu strategiju (164). Ponekad se koristi kombinacija antidepresiva i benzodiazepina u slučajevima otpornima na liječenje. Antidepresivi iz skupine SSRI/SNRI se mogu kombinirati s pregabalinom zbog niskog interakcijskog potencijala ove kombinacije. Kada svi standardni tretmani nisu uspješni, može se razmotriti uporaba lijekova izvan odobrenja, koji su licencirani za drugi anksiozni poremećaj ili su off-label, ali su pokazali učinkovitost u kliničkim studijama. To uključuje kvetiapin, agomelatin i vilazodon (71).

Tablica 12. Postupni plan za liječenje ako se početno standardno liječenje psihofarmaceutima nije pokazalo učinkovito ili se loše podnosilo (preuzeto iz 71)

Prelazak s jednog standardnog lijeka na drugi	Prelazak s jednog SSRI na drugi Prelazak sa SSRI na SNRI ili obrnuto Prelazak na TCA Prelazak na pregabalin (samo kod GAP-a)	
Prelazak na lijek druge linije	Prelazak na benzodiazepine (samo kada je klinički opravdano) Prelazak na fenelzin, opipramol, buspiron, moklobemid	
Prelazak na lijek koji je odobren za druge anksiozne poremećaje	Panični poremećaj	pregabalin, duloksetin, fenelzin, moklobemid, buspiron
	Socijalna fobija	pregabalin, duloksetin, fenelzin, buspiron
Prelazak na lijek koji nije odobren za dijagnosticirani anksiozni poremećaj, ali se pokazao učinkovitim u RCT-ovima	Panični poremećaj	Mirtazapin, kvetiapin
	Generalizirani anksiozni poremećaj	kvetiapin, agomelatin, vilazodon

4.5. POZICIONIRANJE BENZODIAZEPINA U LIJEČENJU ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Gotovo sve kliničke prakse i smjernice za liječenje smatraju BZ farmakoterapijom druge ili treće linije u liječenju anksioznih poremećaja, pri čemu se SSRI, a rjeđe SNRI smatraju farmakološkom terapijom prvog izbora, međutim, provedeno je vrlo malo studija koje ih izravno uspoređuju. Odluka o tome da li će se koristiti BZ-a ili antidepresivi kao početno liječenje anksioznih poremećaja ovisi o nekoliko čimbenika. Ako je ključni čimbenik brzina nastupa anksiolitskog učinaka, BZ imaju jasnu prednost. Oni reagiraju pouzdanije i dosljednije nego antidepresivi na izražene fizičke simptome tjeskobe i napetosti. Dokazi o preferiranom odgovoru na kognitivne simptome anksioznosti su različiti, s potencijalnom prednošću SSRI-a u ovom području (59). Ako pacijent ima povijest zlouporabe alkohola ili drugih supstanci, preferiraju se antidepresivi nad BZ-ovima, ali postoje izvješća da je i u ovakvim kliničkim situacijama uporaba BZ-a ne mora biti toliko rizična (165). Brojna izvješća sugeriraju da rani štetni učinci SSRI i SNRI tijekom liječenja anksioznih poremećaja, osobito povećana tjeskoba i agitacija, nesаница, glavobolja, vrtoglavica i gastrointestinalni simptomi, dovode do preranog prekida uzimanja ovih lijekova. Štetni učinci SSRI i SNRI koji mogu biti izraženiji na duže staze, osobito seksualna disfunkcija, što doprinosi njihovoj lošoj podnošljivosti, a to ide u prilog korištenju benzodiazepina (59). Prisutnost depresivne bolesti ili anamneza depresivnih epizoda čini SSRI ili SNRI logičnim farmakoterapijskim izborom, iako se BZ mogu primjenjivati zajedno zbog svojih anksiolitičkih svojstava ili čak koristiti kao monoterapija za anksioznu depresiju (166). Anksiozni poremećaji povezani su s većim rizikom od samoubojstva, a propisivanje lijekova s niskim potencijalom smrtnosti u predoziranju predstavlja dobru kliničku praksu. Ako se koriste sami, i BZ i SSRI relativno su sigurni u slučaju predoziranja (59). Bolja podnošljivost sertralina i klonazepama nego

samog sertralina u liječenju socijalnog anksioznog poremećaja je dobar primjer kombinirane terapije (167). Jedan od razloga za kombiniranje BZ sa SSRI ili SNRI je izbjegavanje perioda predugog čekanja koje je potrebno antidepresivima da postignu učinkovitost. Njihova kombinacija dovodi do bržeg odgovora u usporedbi s odgovorom na samo antidepresiv, što je pokazano u liječenju paničnog poremećaja uz korištenje različitih kombinacija lijekova (168, 169). Postoje dokazi da kombiniranje SSRI-a i BZ može dovesti do boljih rezultate nego liječenje samo SSRI-jem u terapiji anksioznih poremećaja (136) te dokazi da se nuspojave BZ bolje podnose od nuspojava SSRI-a i SNRI-a u liječenju anksioznih poremećaja (167, 170). BZ imaju značajnu prednost pred antidepresivima u pogledu brzog početka djelovanja, što je osobito važno u akutnom kliničkom okruženju, kriznoj situaciji i kad god postoji potreba za brzim ublažavanjem tjeskobe, nemira, agitacije, autonomnog hiperuzbuđenja, napetosti mišića i drugih simptoma tjeskobe ili panike. Brzi početak djelovanja BZ-a ostaje jedan od ključnih razloga njihove stalne popularnosti među pacijentima i liječnicima koji ih propisuju, što im omogućuje da se koriste prema potrebi. Kliničari i istraživači ponekad osuđuju takvu upotrebu BZ-a, ali mnogi pacijenti radije koriste BZ na ovaj način umjesto da ih uzimaju kontinuirano i dulje vrijeme (59).

Nema dokaza o superiornosti novih antidepresiva u odnosu na benzodiazepine, kako u pogledu učinkovitosti tako i u sigurnosti u kratkoročnom i dugoročnom liječenju anksioznih poremećaja. Nuspojave, simptomi ustezanja, toksičnost i smanjena učinkovitost benzodiazepina se obično navode kao opravdanje korištenja antidepresiva u liječenju anksioznih poremećaja; ali AD se ipak ne podnose bolje od BZ-a i također uzrokuju simptome odvikavanja (171-174). Sustavni pregled i meta analiza pokazala je da je liječenje BZ-ima rezultiralo usporedivim ili većim poboljšanjem i manjim nuspojavama kod pacijenata koji pate od generaliziranog anksioznog poremećaja ili paničnog poremećaja i da su BZ učinkovitiji u smanjenju napadaja panike nego

triciklički antidepresivi (175). BZ su korisni, djelotvorni lijekovi za liječenje anksioznih poremećaja i došlo je vrijeme da se preispita uloga BZ u liječenju ovih poremećaja (59).

Gomez i suradnici su 2018. godine napravili meta-analitički pregled učinkovitosti ovih lijekova u liječenju odraslih s GAP-om. Sveobuhvatna pretraga literature dala je 54 članka u kojima se izvješćuje o 56 jedinstvene studije s 12 655 sudionika liječenih placebom u obliku tableta (6 191 sudionik) ili sa SSRI (16 ispitivanja, 2712 sudionika), sa SNRI (17 ispitivanja, 2603 sudionika) ili sa BZ (23 ispitivanja, 1149 sudionika). SSRI i SNRI pokazali su značajno manje veličine učinka od BZ. Rezultati ove studije sugeriraju da su najčešći oblici farmakoterapije za GAP kod odraslih umjereno učinkovite, pri čemu su BZ najučinkovitiji lijekovi. Ovi se rezultati nisu značajno razlikovali na temelju dobi sudionika, spola, duljine liječenja ili rizika od pristranosti objave (nizak, srednji, visok) i sugeriraju da se učinci liječenja značajno razlikuju ovisno o klasi lijeka. Benzodiazepini su dali značajno veću veličinu učinka (Hedgesov $g = 0,50$) od serotonergičkih antidepresiva (Hedgesov $g = 0,34$), bez obzira na duljinu liječenja. Ovi rezultati podržavaju upotrebu SSRI, SNRI i BZ za liječenje GAP-a, uz prednost BZ-ima u odnosu na SSRI i SNRI, što nije u skladu s trenutnim smjernicama za liječenje. Dokazi upućuju na to da bi kombinirana uporaba AD-a i BZ-a tijekom početnog liječenja lijekovima mogla dati optimalan omjer rizika i koristi za oba lijeka. BZ-i brzo postižu svoju maksimalnu učinkovitost, ali ti učinci nestaju nakon otprilike 4 tjedna redovitog liječenja. Suprotno tome, AD-i postižu svoju maksimalnu učinkovitost unutar 4-8 tjedana (ako pacijenti mogu tolerirati nuspojave). S obzirom na ove kontrastne vremenske profile, Gomez i suradnici su dali preporuku za kombiniranu upotrebu BZ-a i AD-a tijekom prvih 4-8 tjedana liječenja lijekovima, nakon čega slijedi pažljivo smanjivanje doze BZ-a ili smanjenje do upotrebe samo po potrebi (PRN) kako bi se povećala kontinuirana korist antidepresiva. Ova vrsta kombinirane upotrebe mogla bi smanjiti štetne rizike BZ-a, dok bi

potencijalno poboljšala suradljivost s liječenjem AD-a ublažavanjem početnih neugodnih nuspojava (176).

4.6. NOVI PRISTUPI LIJEČENJU

1980-ih i 1990-ih razvijeni su mnogi novi farmakološki lijekovi za liječenje anksioznih poremećaja. Od tada je došlo do značajnog pada broja kliničkih studija s razvojnim lijekovima za anksiozne poremećaje. Jedan od razloga je postojeći veliki broj lijekova koji su učinkoviti i dobro podnošljivi za liječenje ovih poremećaja. Posljednjih desetljeća istraživanja neurobiološke pozadine anksioznog poremećaja znatno je povećalo znanje o etiologiji. Iako još nema dokaza da je specifična disfunkcija neurotransmiterskog sustava glavni uzrok patološke anksioznosti, postoji snažan dokaz za umiješanost serotoninskog sustava, koji se temelji na zapažanju da veliki broj lijekova koji su učinkoviti u liječenju anksioznih poremećaja imaju zajednički nazivnik, tj. da moduliraju serotonergičku neurotransmisiju (71). Lijekovi koji se trenutno koriste za liječenje anksioznih poremećaja su suboptimalni u smislu učinkovitosti i podnošljivosti. Strategija u razvoju lijekova je rafiniranje i poboljšanje spojeva koji su u interakciji s postojećim ciljevima anksiolitičkih lijekova, kao što su serotonergički i prototipski GABAergički benzodiazepini. Inovativniji pristup uključuje potragu za spojevima s novim mehanizmima anksiolitičkog djelovanja koristeći sve veću bazu znanja o relevantnim neurokrugovima i neurobiološkim mehanizmima koji leže u osnovi patološkog straha i tjeskobe. Ciljni sustavi procijenjeni u kliničkim ispitivanjima uključuju glutamat, endokanabinoidne i neuropeptidne sustave, kao i ionske kanale i spojeve izvedene iz fitokemikalija. Primjeri obećavajućih novih kandidata koji su trenutačno u kliničkom razvoju za generalizirani anksiozni poremećaj, socijalni anksiozni

poremećaj, panični poremećaj, opsesivno kompulzivni poremećaj ili posttraumatski stresni poremećaj uključuju ketamin, riluzol, ksenon s jednim zajedničkim farmakološkim djelovanjem modulacije glutamatergičke neurotransmisije, kao i neurosteroid aloradin (177).

Nove farmakološke strategije za liječenje anksioznih poremećaja razvijaju se kao zamjena ili nadopuna postojećim tradicionalnim terapijama, koje imaju jasna ograničenja u pogledu učinkovitosti i profilu nuspojava. Posljednjih desetljeća otkrića anksiolitičkih lijekova usredotočila su se na korištenje pojedinačnih spojeva, ali nije se ostvarilo očekivanje da će visoko selektivni agensi koji djeluju na specifične molekularne mete dati bolje i sigurnije psihijatrijske lijekove (178, 179).

Pojedini kandidati lijekova u razvoju, poput aloradina, ksenon-plina, MDMA, agomelatina, psihodelika i sastojaka kave, predstavljaju multimodalne lijekove. Pomak u otkrivanju lijekova na višeciljane pristupe sve se više promovira u drugim područjima istraživanja CNS-a, kao što su neurodegenerativni poremećaji (180-182). U razvoju lijekova za anksioznost, višeciljani pristup, s idejom učinkovitijeg ponovnog ekvilibriranja poremećenih krugova, podupire činjenica da su anksiozni poremećaji poligenetski i povezani s poremećajima u višestruko složenim neuronskim sustavima (183, 184).

Prisutnost drugih psihijatrijskih i somatskih bolesti također treba uzeti u obzir u medicinskom liječenju anksioznih pacijenata. To se može postići kombiniranjem nekoliko ciljano specifičnih lijekova, polifarmacija, koji se naširoko koriste u kliničkim/ambulantnim uvjetima s rizikom od više i/ili ozbiljnijih nuspojava zbog interakcija među lijekovima. Višeciljani lijekovi djeluju na nekoliko bioloških ciljeva i mogu liječiti dva aspekta bolesti ili proizvesti aditivne, pa čak i sinergijske učinke. Ideje koje slijede ovaj polifarmakološki pristup uključuju racionalne

kombinacije, na primjer, prijenosa nemonoaminergičkog cilja lijeka koji posreduje u brzoj anksiolizi (kao što je antagonizam NMDA receptora ketaminom) u rafiniranu molekulu sa serotonergičkim profilom (npr. vilazodon) i može potencijalno dovesti do poboljšana anksiolitičke terapije (177).

4.6.1. TRENUTNI LIJEKOVI U RAZVOJU

Jedna od trenutnih strategija za poboljšanje postojećih anksiolitičkih lijekova je povećanje ciljane selektivnosti i kombiniranje relevantnih ciljeva što dovodi do selektivnijih ciljanih pristupa s više lijekova. Vilazodone je takav primjer usavršavanja serotonergičkih lijekova za liječenje GAP-a, što rezultira poboljšanim profilom nuspojava i većim prednostima u terapijskom početku u usporedbi sa SSRI. Brzodjelujući sintetski neurosteroid aloradin primjer je rafiniranog sredstva koje cilja GABAergične mehanizme putem GABA-A receptora i predstavlja novi lijek za liječenje socijalnog anksioznog poremećaja. Daljnji napredak u ovom polju se vidi u poboljšanju formulacija koje omogućuju primjenu optimiziranih doza rafiniranih ili utvrđenih anksiolitičkih lijekova koji tada preferirano ciljaju interesne receptore, a ne neciljane receptore koji se regrutiraju pri višim dozama. Primjeri su nove formulacije ciklobenzaprina i gepirona. Procijenjeni ciljevi u istraživanju uključuju glutamat, eCB i neuropeptidne sustave, ionske kanale, kao i fitokemikalije, a glutamatni sustav kao ciljno sredstvo posebno obećava za posredovanje brzih i velikih anksiolitičkih učinaka, čak i kod pacijenata koji su otporni na utvrđenu terapiju. Takvi obećavajući novi kandidati uključuju ketamin, riluzol i ksenon, koji moduliraju glutamatergičku neurotransmisiju. Dok ketamin i ksenon inhibiraju NMDA receptore, riluzol i njegov prolijek tririluzol povećavaju klirens glutamata i smanjuju otpuštanje glutamata. Studije koje uključuju

ketamin sugeriraju da ima veću učinkovitost i brži početak djelovanja usporedno sa trenutnom prvom linijom farmakoterapije (npr. SSRI) u različitim anksioznim poremećajima, pa čak i u populaciji pacijenata otpornih na liječenje. Lijekovi za poboljšanje učenja i pamćenja ('neuropojačivači') sa ili bez anksiolitičkih svojstava olakšavaju nestanak straha (središnji mehanizam EBT-a) jačanjem formiranja novih inhibitornih sjećanja "bez straha" koja se natječu s izvornim sjećanjima na strah i njihovim bihevioralnim izrazima. DCS je takav lijek i najviše je proučavan te je doveo do obećavajućih rezultata u nekim kliničkim studijama i specifičnim anksioznim poremećajima, ali i do negativnih rezultata u drugima. Nedavno je došlo do svojevrsnog oživljavanja potencijalne medicinske upotrebe psihodelika, uključujući LSD i psilocibin, kao potencijalnih dodataka psihoterapiji u liječenju anksioznosti. Mnogi od ovih novih lijekova još nisu dovoljno klinički ispitani u smislu njihove dugoročne sigurnosti, ali postoji zabrinutost zbog rizika od ovisnosti o gore navedenim psihodelicima, ali i o upotrebi ketamina, MDMA-e, medicinskog kanabisa/marihuane i sintetskih kanabinoida (177).

Novi trend prepisivanja medicinskog kanabisa/marihuane ili nabilona za pacijente s anksioznim poremećajima izvan propisanih propisa odražava činjenicu da je došlo do znatnog zaostajanja u razvoju stvarno novih i učinkovitih tretmana utemeljenih na dokazima u ovom području, te u psihijatriji u općenito (185).

Istraživačke linije u potrazi za biomarkerima anksioznosti usredotočile su se na ulogu neurotransmitera kao što su serotonin, norepinefrin, dopamin, neuropeptidi (npr. kolecistokinin), neurokinin, atrijski natriuretski peptid (ANP) ili oksitocin. Istraživanje osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) ili neurotrofnih čimbenika kao što su čimbenik rasta živaca (NGF) i neurotrofični faktor (BDNF) može rezultirati razvojem novih lijekova protiv anksioznosti.

Kurkumin je tvar koju sadrži prirodni začim kurkuma (*curcuma*). To je “prirodni” inhibitor COX-2, jer može smanjiti ekspresiju COX-2 i pokazao je potencijal za smanjenje depresivnih i anksioznih simptoma kod ljudi (71).

4.6.2. BUDUĆI SMJER U ISTRAŽIVANJU

Određeni lijekovi su obećavajući kandidati za liječenje anksioznosti u kliničkom razvoju, ali daljnji uspjeh u odabiru sljedeće generacije anksiolitičkih lijekova i važno poboljšanje ishoda liječenja (približavanje potpunoj remisiji), kao i podnošljivost/sigurnost ovisit će o nizu čimbenika. Budući razvoj lijekova i optimizacija liječenja kritično će se oslanjati na daljnju identifikaciju i upotrebu objektivnih biomarkera u kliničkim okruženjima za bolju klasifikaciju subpopulacija pacijenata (razvoj biosignature) i stratificiranje na specifične tretmane koji pomažu dizajnu kliničkih ispitivanja, kao i za predviđanje ishoda terapije uključujući otpornost na liječenje (177). Nijedan od trenutnih pretpostavljenih krvnih, genetskih, epigenetskih, neurokemijskih, metaboličkih ili neuro biomarkera nije dovoljno specifičan, valjan i pouzdan kao dijagnostički alat ili marker odgovora na liječenje anksioznih poremećaja koji trenutno omogućuje racionalnu kombinaciju (panel) predloženih biomarkera i tekućih budućih napora u ovom području (183). Bolje biološko djelovanje spojeva na ciljano mjesto postaviti će temelje za biološki utemeljenu preciznu medicinu. Takvi napori s vremenom pomoći će u razvoju lijekova koji preciznije ciljaju na temeljne disfunkcije pojedinih pacijenata i pomoći će poboljšati razumijevanje heterogenosti odgovora na liječenje uključujući farmakogenomiku, a time i identifikaciju podskupina pacijenata koje reagiraju na liječenje (186). Važno je poboljšati znanje o varijacijama odgovora na lijekove i interakcijama lijek-lijek koji uključuju, na primjer, polimorfizme gena u sustavu citokroma P450

(187). Ovakva vrsta personalizirane medicine ima veliki potencijal za poboljšanje farmakoterapije za pacijente koji pate od različitih oblika anksioznih poremećaja u budućnosti (177).

U fazi 2 testiranja za liječenje OKP-a nalaze se spojevi: tririluzol (BHV-4157), modulator glutamata (predlijek riluzola); spoj SRX246, V1A receptor antagonist; spoj SXC-2023, cistin-glutamat antiporter; cannabis. Za liječenje PTSP-a ispitiva se djelovanje MDMA-e, neizravnog agonista serotonina, uz psihoterapiju (188).

5. ZAKLJUČAK

Procjenjuje se da više od 25 % pacijenata s anksioznim poremećajima u svijetu prima bilo koji oblik terapije. Za pacijente sa težim simptomima procjena je da njih manje od 25 % prima adekvatnu terapiju. Dostupnim metodama liječenja i njihovim kombinacijama anksioznost je moguće liječiti i izliječiti, a kontinuiranom psihoterapijom moguće je mijenjati obrasce ponašanja, osjećanja i razmišljanja kako bi se osnažili mentalni kapaciteti i spriječio relaps. Svrha liječenja je nestanak simptoma odnosno postizanje remisije, uz preporuku uzimanja terapije još najmanje 6-12 mjeseci nakon postizanja remisije. Rano otkrivanje i liječenje anksioznih poremećaja može imati sekundarni preventivni učinak protiv daljnjih psihičkih i somatskih bolesti i blagotvorno utječe na tijek somatskih bolesti. Odabir psihofarmaka ovisi o tipu anksioznog poremećaja, te se upravo u odnosu na dominantne karakteristike anksioznog poremećaja odabire najučinkovitija farmakoterapija. U liječenju se koriste sigurni i učinkoviti lijekovi za sve anksiozne poremećaje, ipak je bitno svakog bolesnika adekvatno i što prije dijagnosticirati, te procijeniti koja je terapijska strategija za njega najbolja. Kombinacija KBT i psihofarmaka ima najbolje rezultate liječenja, ali pridržavanje terapije neće osigurati uspješan ishod u svakom slučaju. Preporuke za liječenje se temelje na randomiziranim kontroliranim studijama koje ne odražavaju uvijek kliničku stvarnost. Većina anksioznih poremećaja zahtijeva terapijske tretmane dužeg trajanja. Antidepresivi su pokazali kliničku učinkovitost u liječenju, ne izazivaju ovisnost, u slučaju predoziranja su relativno sigurni i mogućnost relapsa je bitno smanjena. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) i benzodiazepini (BZ) najčešće su propisivani lijekovi, ali malo se zna o njihovoj relativnoj učinkovitosti, stoga je važno daljnje istraživanje i točno razumijevanje ukupne učinkovitosti ovih često propisivanih lijekova. Benzodiazepini su anksiolitici i jedni od najčešće propisivanih skupina lijekova. Epidemiološka

istraživanja su pokazala kako njihova opravdana i razumna klinička primjena daleko nadilazi moguću zlouporabu. Iako je prava zlouporaba relativno rijetka, ipak određeni broj bolesnika razvije psihološku i fizičku ovisnost, stoga ih treba izbjegavati u osoba s pozitivnom osobnom ili obiteljskom anamnezom ovisnosti. Mogu se smatrati terapijom izbora kod velikog broja pacijenata i pokazuju prednost u odnosu na antidepresive u nizu kliničkih situacija. Vrijeme je da se preispita njihova uloga u liječenju anksioznih poremećaja u nadolazećoj eri personalizirane medicine i specifičnijeg ciljanog liječenja. Pregabalin je antiepileptik snažnog anksiolitičkog djelovanja koji ima dokazanu učinkovitost u terapiji GAP-a.

Napredak u genomskim pristupima mentalnim bolestima pruža podlogu za nove mogućnosti u razvoju lijekova u psihijatriji. Posljednjih godina malo je pomaka učinjeno u razvoju ili kliničkoj evaluaciji novih lijekova za panični poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj i socijalnu fobiju. Iako su provedena ispitivanja serotonergičkih lijekova (kao što su vortiooksetin i agomelatin), modulatora glutamata (kao što su riluzol i ketamin), neuropeptida, pa čak i kanabinoida, vrlo malo ih je napredovalo u ispitivanjima faze III ili pokazalo stvarno obećanje za anksiozne poremećaje. Postoji nada da je nekoliko spojeva, uključujući neurosteroidne, neuropeptide i fitokemikalije (biljni spojevi), pokazalo određeni potencijal. Iako se pretpostavlja da većina pacijenata reagira na SSRI ili SNRI lijekove, benzodiazepine, psihološke tretmane ili neku kombinaciju, otprilike jedna trećina ovih pacijenata ima anksioznost otpornu na liječenje, a još uvijek se malo zna kako ju učinkovito liječiti. Treba se ponovno razmotriti koje su terapije trenutno najbolje i na koja se područja usredotočiti u budućnosti.

6. LITERATURA

1. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet* 2021; 6;397(10277): 914-927.
2. American Psychiatric Association: What are Anxiety Disorders? 2021. Dostupno na: <https://www.psychiatry.org/patients-families/anxiety-disorders/what-are-anxiety-disorders>. Pristupljeno: 30.03.2023.
3. Crnković D. Anksioznost i kako ju liječiti. *Medicus* 2017;26(2):185-191. Psihijatrija danas. Dostupno na: <https://www.plivamed.net/medicus/clanak/13411/Anksioznost-i-kako-ju-lijeciti.html> Pristupljeno: 01.04.2023.
4. Zaharija I. Simptomi anksioznosti. *Plivazdravlje* 2020. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/33656/Simptomi-anksioznost.html> Pristupljeno 30.03.2023.
5. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;155(37):611-620
6. de Jonge P, Roest AM, Lim CC, et al. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. *Depress Anxiety.* 2016; 33: 1155–1177
7. Wardenaar KJ, Lim CCW, Al-Hamzawi AO, et al. The cross-national epidemiology of specific phobia in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med.* 2017; 47: 1744–1760
8. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. *JAMA Psychiatry.* 2017; 74: 465–475
9. Stein DJ, Lim CCW, Roest AM, et al. The cross-national epidemiology of social anxiety disorder: data from the World Mental Health Survey Initiative. *BMC Med.* 2017; 15: 143
10. Roest AM, de Vries YA, Lim CCW, et al. A comparison of DSM-5 and DSM-IV agoraphobia in the World Mental Health Surveys. *Depress Anxiety.* 2019; 36: 499–510
11. Silove DM, Tay AK, Tol WA, et al. Patterns of separation anxiety symptoms amongst pregnant women in conflict-affected Timor-Leste: associations with traumatic loss, family conflict, and intimate partner violence. *J Affect Disord.* 2016; 205: 292–300
12. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, i sur. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012; 16(2):77–84

13. Čavajda Z. Kako liječiti anksioznost? 2021.
Dostupno na: <https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/16683/Kako-lijeciti-anksioznost.html>
Pristupljeno: 31.03.2023.
14. Gregurek R, Ražić Pavičić A, Gregurek R ml. Anksioznost: psihodinamski i neurobiološki dijalog. *Socijalna Psihijatrija* 2017; 45(2): 117–124. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/270892>
Pristupljeno: 31.03.2023.
15. Chawner S, Owen MJ, Holmans P, et al. Genotype-phenotype associations in children with copy number variants associated with high neuropsychiatric risk in the UK (IMAGINE-ID): a case-control cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6: 493–505
16. Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry*. 2018; 175: 831–44
17. Schiele MA, Domschke K: Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes Brain Behav*. 2018; 17: e12423
18. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Anksiozni poremećaji. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/anksiozni-poremecaji>.
Pristupljeno: 30.03.2023.
19. Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V, Mimica N. Dijagnosticiranje anksioznih poremećaja. *Medix*. 2007; 13(71):56-58
20. Poturica M, Mustać F, Hanževački M. Umijeće razlučivanja preklapanja psihičkih i somatskih simptoma u okviru anksioznog poremećaja. *Medicina familiaris Croatica* 2020; 28(1-2):58-66
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/249354> Pristupljeno 01.04.2023.
21. Međunarodna klasifikacija bolesti X. revizija. Str. 292-297.
Dostupno na: <https://mediately.co/hr/icd> Pristupljeno 04.04.2023.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. izd. (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2013.
23. WHO. ICD-11. Dostupno na: <https://icd.who.int/dev11/l-m/en>. Pristupljeno: 31.03.2023.
24. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, i sur. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014; 28(5): 403–439
25. National Institute of Mental Health: *Anxiety Disorders* 2022. Dostupno na: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders> Pristupljeno: 05.04.2023.

26. Silove D, Alonso J, Bromet E, et al. Pediatric-onset and adult-onset separation anxiety disorder across countries in the world mental health survey. *Am J Psychiatry*. 2015;172: 647–656
27. Baldwin DS, Gordon R, Abelli M, Pini S. The separation of adult separation anxiety disorder. *CNS Spectr*. 2016;21: 289–294
28. Kossowsky J, Pfaltz MC, Schneider S, Taeymans J, Locher C, Gaab J. The separation anxiety hypothesis of panic disorder revisited: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2013; 170: 768–781
29. Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB. Posttraumatic stress disorder: A state-of-the-science review. *J Psychiatr Res*. 2006; 40: 1–21
30. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52:1048–1060
31. Loewe B, Kroenke K, Spitzer RL, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in primary care patients: Cross-sectional criterion standard study. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72: 304–312
32. Kryszynska K and Lester D. Post-traumatic stress disorder and suicide risk: A systematic review. *Arch Suicide Res*. 2010; 14: 1–23
33. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H -U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2012; 21: 169–184
34. Coles ME, Pinto A, Mancebo MC, Rasmussen SA, Eisen JL. OCD with comorbid OCPD: A subtype of OCD? *J Psychiatr Res*. 2008; 42: 289–296
35. Garyfallos G, Katsigiannopoulos K, Adamopoulou A, Papazisis G, Karastergiou A, Bozikas VP. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder with obsessive-compulsive personality disorder: Does it imply a specific subtype of obsessive-compulsive disorder? *Psychiatry Res*. 2010; 177: 156–160
36. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, et al. Treatment seeking by individuals with obsessive-compulsive disorder from the British Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Psychiatr Serv*. 2007; 58: 977–982
37. Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, et al. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2011; 72: 341–48
38. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ*. 2017; 356:108

39. Penninx BWJH, Nolen WA, Lamers F, et al. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord.* 2011; 133: 76–85
40. Smaardijk VR, Maas AHEM, Lodder P, Kop WJ, Mommersteeg PMC. Sex and gender-stratified risks of psychological factors for adverse clinical outcomes in patients with ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2020; 302: 21–29
41. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ.* 2018; 361: k1415
42. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax.* 2010; 65: 229–234
43. Goodwin GM, Stein DJ. Generalised Anxiety Disorder and Depression: Contemporary Treatment Approaches. *Advances in Therapy.* 2021; 38(2):45-51
44. Culpepper L. Impact of anxious symptoms and comorbid anxiety disorders on functional impairment in depressed patients. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(5):e604
45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management 2011.
- Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>. Pristupljeno 03.04.2023.
46. Melaragno AJ. Pharmacotherapy for Anxiety Disorders: From First-Line Options to Treatment Resistance. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2021; (2):145-160
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Post-traumatic stress disorder 2018.
- Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116/chapter/Recommendations>. Pristupljeno 03.04.2023.
48. Van Ameringen M, Heimberg RG, Schneier F, et al. Clinical Practice Review for Social Anxiety Disorder. Silver Spring, MD: Anxiety and Depression Association of America. 2015.
- Dostupno na: <https://adaa.org/resources-professionals/clinical-practice-review-social-anxiety>
- Pristupljeno: 03.04.2023.
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment 2013. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg159>
- Pristupljeno: 03.04.2023.
50. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus* 2002;11(2):183-188. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19970> Pristupljeno 18.04.2023.
51. Ballenger JC. Benzodiazepines. U: Schatzberg AF, Nemeroff CB. ur. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc. 1998; 271-286

52. Nutt D, Argyropoulos S, Forshall S. Generalized anxiety disorder: diagnosis, treatment and its relationship to other anxiety disorders. Martin Dunitz, London 1998; 23:1-4
53. Ballenger JC, Lydiard RB. Panic disorder: results of a patient survey. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1997; 12:27-33
54. Kasper S, Resinger E. Panic disorder: the place of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001; 11: 307-21
55. 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. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50:51–60
56. Schweizer E, Pohl R, Balon R, Fox I, Rickels K, Yeragani VK. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry.* 1990; 23:90–3
57. Nardi AE, Valenca AM, Freire RC, et al. Psychopharmacotherapy of panic disorder: 8 week randomized trial with clonazepam and paroxetine. *Braz J Med Biol Res.* 2011; 44:366–73
58. Nardi AE, Freire RC, Mochcovitch MD, et al. A randomized naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32:120–6
59. Balon R, Starcevic V. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. U: Yong-Ku Kim. ur. *Anxiety disorders, Rethinking and Understanding Recent Discoveries.* Springer 2020; 1191:367-388
60. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs.* 1994; 48: 25-40
61. Judd LL. The therapeutic use of psychotropic medication, U: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al. ur. *Harrison's principles of internal medicine, vol 2.* New York: McGraw-Hill Book Company 1987; 2099-2107
62. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry.* 2001; 158:892-898
63. Wertheimer J. Psychiatric treatment and rehabilitation of the elderly mentally ill. U: Henn F, Sartorius N, Helm-chen H, et al. ur. *Contemporary Psychiatry, vol 2 -Psychiatry in special situations.* Berlin: Springer; 2001:155-66.
64. Salzman C. Benzodiazepine dependence. U: Michels R, Cooper AM, Guze SB, i sur. ur. *Psychiatry, vol 2.* Philadelphia, New York: Lippincott - Raven; 1996/97, poglavlje 115, 1-7.
65. Shader RJ, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med.* 1993; 328:1398-904

66. Jakovljević M, Lacković Z, i sur. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2001, str. 248-264
67. Ayd FJ, Jr. Oxazepam: Update 1989. *Int Clin Psychopharmacol.* 1990; 5: 1-15
68. Barbui C, Cipriani A, Patel V, Ayuso-Mateos JL, van Ommeren M. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2011; 198: 11–16
69. Baldwin DS, Talat B. Should benzodiazepines still have a role in treating patients with anxiety disorders? *Hum Psychopharmacol.* 2012; 27: 237–238
70. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments metaanalysis. *Lancet* 2009; 373(9665):746–58
71. Bandelow B. Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. U: Yong-Ku Kim. ur. *Anxiety disorders, Rethinking and Understanding Recent Discoveries.* Springer 2020; 1191:347-365
72. Stahl MMS, Lindquist M, Pettersson M, et al. Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53 (3–4):163–169
73. Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 10: 73–84
74. Schatzberg A, Blier P, Delgado P, Fava M, Haddad PM, Shelton RC. Antidepressant discontinuation syndrome: Consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67: 27–30
75. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: A randomised study. *J Psychopharmacol.* 2008; 22: 330–332
76. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 772–785
77. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29: 259–266
78. Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2009; 194: 483–490
79. Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011b; 14: 697–710

80. Batelaan NM, Van Balkom AJLM, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: An update. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15: 403–415
81. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2005; 89: 207–212
82. Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs: A review of the discontinuation syndrome in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 20: 60–67
83. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessivecompulsive and post-traumatic stress disorders-first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008a; 9: 248–312
84. Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, Liebowitz MR. The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16: 235–249
85. Anderson I, Ferrier I, Baldwin R, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008; 22: 343–396
86. Thanacoody HKR, Thomas SHL. Tricyclic antidepressant poisoning: Cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*. 2005; 24: 205–214.
87. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD006533
88. White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: A comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol*. 2008; 4: 238–250
89. Lane R, Baldwin DS. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: A review. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17: 209–221
90. Ross DC, Klein DF, Uhlenhuth EH. Improved statistical analysis of moclobemide dose effects on panic disorder treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010; 260: 243–248
91. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008a; 28: 561–566
92. Stein DJ, Ahokas A, Albarran C, Olivier V, Allgulander C. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73: 1002–1008

93. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F, Agomelatine Study Group. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 1128–1137
94. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004; 19: 271–280
95. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2010; 25: 95–102
96. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: A meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013; 28: 33–45
97. Schutters SIJ, Van Megen HJGM, Van Veen JF, Denys DA, Westenberg HG. Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010; 25: 302–304
98. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 12: CD006528
99. Holsboer-Trachsler E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16: 925–936
100. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: Systematic review and metaanalysis. *Brit Med J*. 2011a; 342: d1199
101. Montgomery S, Emir B, Haswell H, Prieto R. Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: A 1 year open-label study of safety and tolerability. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29: 1223–1230
102. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017; 32(1):49–55
103. Fineberg NA, Brown A, Reghunandan S, Pampaloni I. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15: 1173–1191
104. Chessick CA, Allen HA, Thase ME, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD006115
105. Mimica N, Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V. Farmakološke smjernice za liječenje anksioznih poremećaja osim posttraumatskog stresnog poremećaja. *Medix* 2007; 13 (71): 60-65
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/34455> Pristupljeno: 01.04.2023

106. Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg OT, Bandelow B. How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. *Hum Psychopharmacol*. 2009; 24: 269–275
107. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (3): 10 – 21
108. Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract*. 2004; 10: 196 – 199
109. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: a 5-year update. *Psychosomatics*. 2018; 59: 105 – 122
110. Wensel TM, Powe KW, Cates ME. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother*. 2012; 46: 424–429
111. Martin JLR, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, Martín-Sánchez E, Seoane T, Galán C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: Heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol*. 2007; 21: 774–782
112. Lalonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31: 326–333
113. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12: CD006815
114. 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
115. Bielski RJ, Bose A, Chang C-C. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2005; 17: 65–69
116. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1642–1649
117. Montgomery SA, Mahe V, Haudiquet V, Hackett D. Effectiveness of venlafaxine, extended release formulation, in the short-term and long-term treatment of generalized anxiety disorder: Results of a survival analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22: 561–567
118. Pollack MH, Kornstein SG, Spann ME, Crits-Christoph P, Raskin J, Russell JM. Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. *J Psychiatr Res*. 2008; 42: 1176–1184

119. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, Olausson B, Liu S, Eriksson H. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: A long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011; 26: 11–24
120. Rickels K, Etemad B, Khalid-Khan S, Lohoff FW, Rynn MA, Gallop RJ. Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67: 1274–1281
121. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, et al. Chronological milestones to guide drug change. When should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry.* 1996; 53: 785 – 792
122. Bech P. Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiatry.* 2007; 40: 163–168
123. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13: 229–241
124. Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012; 27: 142–150
125. 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
126. Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Eur Psychiatry.* 2003; 18:182–7
127. Feltner DE, Harness J, Brock J, Sambunaris A, Sambunaris A, Cappelleri JC, Morlock R. Clinical evaluation of daily assessment of symptoms-anxiety (DAS-A): a new instrument to assess the onset of symptomatic improvement in generalized anxiety disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2009; 15:12–8
128. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16:1669–81
129. Kahn RJ, McNair DM, Lipman RS, et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients. *Arch Gen Psychiatry.* 1986; 43: 79 – 85
130. Gambi F, De Berardis D, Campanella D, et al. Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study. *J Psychopharmacol.* 2005; 19: 483 – 487

131. Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2015; 64: 88 – 98
132. 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. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63: 1020 – 1027
133. Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P, et al. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10: 259 – 276
134. Simon NM, Worthington JJ, Moshier SJ, et al. Duloxetine for the treatment of generalized social anxiety disorder: a preliminary randomized trial of increased dose to optimize response. *CNS Spectr.* 2010; 15: 367 – 373
135. Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD001206
136. 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
137. Otto MW, Pollack MH, Gould RA, Worthington JJ 3rd, McArdle ET, Rosenbaum JF. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioral group therapy for the treatment of social phobia. *J Anxiety Disord.* 2000; 14:345–5
138. Greist JH, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Feltner D. Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 26-week study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011; 26: 243 – 251
139. Careri JM, Draine AE, Hanover R, Liebowitz MR. A 12-week double-blind, placebo-controlled, flexible-dose trial of vilazodone in generalized social anxiety disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2015; 17:6
140. Liebowitz MR, Careri J, Blatt K, et al. Vortioxetine versus placebo in major depressive disorder comorbid with social anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2017; 34: 1164 – 1172
141. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant’Anna M, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34: 1303–1307
142. Kruger 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: S19–S24
143. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999; 249: S7–S10

144. Bandelow B, Stein DI, Dolberg OT, Andersen HF, Baldwin DS. Improvement of quality of life in panic disorder with escitalopram, citalopram, or placebo. *Pharmacopsychiatry*. 2007; 40: 152–156
145. Bertani A, Perna G, Migliarese G, et al. Comparison of the treatment with paroxetine and reboxetine in panic disorder: A randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37: 206–210
146. Dannon PN, Iancu I, Lowengrub K, et al. A naturalistic long-term comparison study of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30: 326–334.
147. Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders – a meta analysis. *J Affect Disord*. 2010; 123: 9–16
148. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, 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
149. 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
150. Sepede G, De Berardis D, Gambi F, et al. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder – a 12-week, fixed-dose, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 45–49
151. Kampman M, Keijsers GPJ, Hoogduin CAL, 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
152. Heldt E, Manfro GG, Kipper 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
153. Freire RC, Amrein R, Mochcovitch MD, et al. A 6-year posttreatment follow-up of panic disorder patients: treatment with clonazepam predicts lower recurrence than treatment with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2017; 37:429–34
154. Lepola U, Arató M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 654 – 662
155. 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. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21(1):59–65

156. 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. *Lancet* 2019; 393(10173):768-777
157. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13(3):305–20
158. Gommoll C, Durgam S, Mathews M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase III study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2015; 32(6):451–9
159. Gommoll C, Forero G, Mathews M, et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015; 30(6):297–306
160. Kasper S, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Koch E, Dienel A. Silexan in anxiety disorders: clinical data and pharmacological background. *World J Biol Psychiatry.* 2017; 19(6):1-25
161. 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.* 2007; 23: 701–711
162. Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, Stein DJ. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17: 430–439
163. Muscatello MR, Spina E, Bandelow B, Baldwin DS. Clinically relevant drug interactions in anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol.* 2012; 27(3):239–53
164. Campbell-Sills L, Roy-Byrne PP, Craske MG, Bystritsky A, Sullivan G, Stein MB. Improving outcomes for patients with medication-resistant anxiety: effects of collaborative care with cognitive behavioral therapy. *Depress Anxiety.* 2016; 33(12):1099-1106
165. 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; 160:749–56
166. Benasi G, Guidi J, Offidani E, Balon R, Rickels K, Fava GA. Benzodiazepines as a monotherapy in depressive disorders: a systematic review. *Psychother Psychosom.* 2018;87:65–74
167. Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry.* 2014; 171: 44 – 53

168. 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
169. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol*. 2003; 17:276–282
170. Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, et al. Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia? *Am J Psychiatry*. 2003; 160:1432–1438
171. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2015; 84:72–81
172. Fava GA, Benasi G, Lucente M, Offidani E, Cosci F, Guidi J. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review. *Psychother Psychosom*. 2018; 87:195–203.
173. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction* 2012; 107:900–8
174. Rickels K. Should benzodiazepines be replaced by antidepressants in the treatment of anxiety disorders? Facts of fiction? *Psychother Psychosom*. 2013; 82:351–2
175. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2013; 82:355–362
176. 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. *Expert Opin Pharmacother*. 2018; 19(8):883-894
177. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol Ther*. 2019; 204:107402-107434
178. Griebel G, Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nature Reviews. Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12(9):667-87
179. Millan MJ, Goodwin GM, Meyer-Lindenberg A, Ove Ögren S.
Learning from the past and looking to the future: Emerging perspectives for improving the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; (5):599-656
180. Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: Challenges and opportunities in drug discovery. *J Med Chem*. 2014; 57(19):7874-7887

181. Ramsay RR, Popovic-Nikolic MR, Nikolic K, Uliassi E, Bolognesi ML. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clin Transl Med.* 2018; 7(1):3
182. Zheng H, Fridkin M, Youdim M. From single target to multitarget/network therapeutics in Alzheimer's therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014; 7(2):113-35
183. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry.* 2016; (3):162-214
184. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol.* 2003; 70(2):83-244
185. Kolar D. Addictive potential of novel treatments for refractory depression and anxiety. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14:1513-1519
186. Lauschke VM, Zhou Y, Ingelman-Sundberg M. Novel genetic and epigenetic factors of importance for inter-individual differences in drug disposition, response and toxicity. *Pharmacol Ther.* 2019; 197:122-152
187. Aldrich SL, Poweleit EA, Prows CA, Martin LJ, Strawn JR, Ramsey LB. Influence of CYP2C19 metabolizer status on escitalopram/citalopram tolerability and response in youth with anxiety and depressive disorders. *Front Pharmacol.* 2019; 10:99
188. Brady LS, Potter WZ, Gordon JA. Redirecting the revolution: new developments in drug development for psychiatry. *Expert Opin Drug Discov.* 2019; 14(12):1213–1219

7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

BZ Benzodiazepini

CBD kanabidiol

COX-2 Selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2

DCS D-cikloserin

D.O. doza održavanja; P.P. po potrebi

DSM-V Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje 5 izdanje

(eng. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

GABA Gama-aminomaslačna kiselina (γ -aminomaslačna kiselina, 4-aminobutanska kiselina)

GAP generalizirajući anksiozni poremećaj

ICD (eng. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

KBT Kognitivno-bihevioralna terapija

MAO-i Inhibitori monoaminooksidaze

MDD Veliki depresivni poremećaj (eng. major depressive disorder)

MKB-10 Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema 10 izdanje

NaSSA Noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi

PTSP Post traumatski stresni poremećaj

RCT Randomizirano kontrolirano ispitivanje

RIMA Reverzibilni inhibitori monoaminooksidaze

OKP Opsesivno kompulzivni poremećaj

SAD Socijalni anksiozni poremećaj

SNRI Inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (engl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor)

SSRI Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (engl. selective serotonin reuptake inhibitor)

SR (eng. slow release) sporo otpuštanje

TCA Triciklički antidepresivi

WHO Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World health organization)

5-HT 5-hidroksitriptamin