

# Anksioznost i kako ju liječiti

## *Anxiety and How to Heal it*

**DANIJEL CRNKOVIĆ**

Klinika za psihijatriju, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb  
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** Anksioznost se javlja u cijelom nizu psihičkih poremećaja te ju stoga kliničar uvijek mora ozbiljno razmotriti kako bi stekao cjelovit dojam prilikom postavljanja dijagnoze određenoga psihičkog poremećaja, ali ujedno diferencijalnodijagnostički isključio i druga stanja koja također mogu doći u obzir. Ključna obilježja anksioznih poremećaja jesu strah i zabrinutost, koji su prisutni u čitavom spektru anksioznih poremećaja. Amigdala ima središnju ulogu u reakciji straha. Brojni su neurotransmitori uključeni u reguliranje krugova koji sudjeluju u etiologiji anksioznih poremećaja. GABA (g-aminomaslačna kiselina) glavni je neurotransmitor kod anksioznosti, a benzodiazepinski anksiolitici ostvaruju učinak putem ovoga neurotransmitorskog sustava. Serotonin, noradrenalin,  $\alpha_2\delta$ -ligandi, koji se vežu na naponske kalcijeve kanale, regulatori su krugova anksioznosti. Brojne su terapije na raspolaganju za liječenje anksioznih poremećaja, a većina njih se na sličan način primjenjuje u čitavom spektru anksioznih poremećaja, kao i u liječenju depresije.

**KLJUČNE RIJEČI:** anksioznost, psihički poremećaji, strah, zabrinutost, anksiozni poremećaj, depresija

**SUMMARY** Anxiety occurs in a variety of mental disorders, and it needs to be seriously considered in order to create a complete impression when setting up a specific diagnosis of mental disorders, but also when ruling out other conditions that may also be considered.

The key characteristic of anxiety disorders are fear and concern, which are present throughout a whole spectrum of anxiety disorders. The amygdala plays a central role in the reaction of fear. Numerous neurotransmitters are involved in regulation of pathways involved in the etiology of anxiety disorders. GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) is the major neurotransmitter in anxiety, and benzodiazepine anxiolytics have an effect through this neurotransmitter system. Serotonin, noradrenaline,  $\alpha_2\delta$ -ligand binding to voltage-gated calcium channels are also regulators of anxiety circuits. Numerous therapies are available for the treatment of anxiety disorders, most of which are applied in a similar way throughout the spectrum of anxiety disorders, and also in the treatment of depression.

**KEY WORDS:** anxiety, mental disorders, fear, worry, anxiety disorders, depression

### Uvod

➔ Anksioznost definiramo kao patološko stanje obilježeno osjećajem ustrašenosti, koji je praćen somatskim znakovima što upućuju na prekomjernu aktivnost vegetativnoga živčanog sustava. Ona se razlikuje od straha koji je normalna fiziološka reakcija u obliku odgovora na poznati uzrok, odnosno realni objekt.

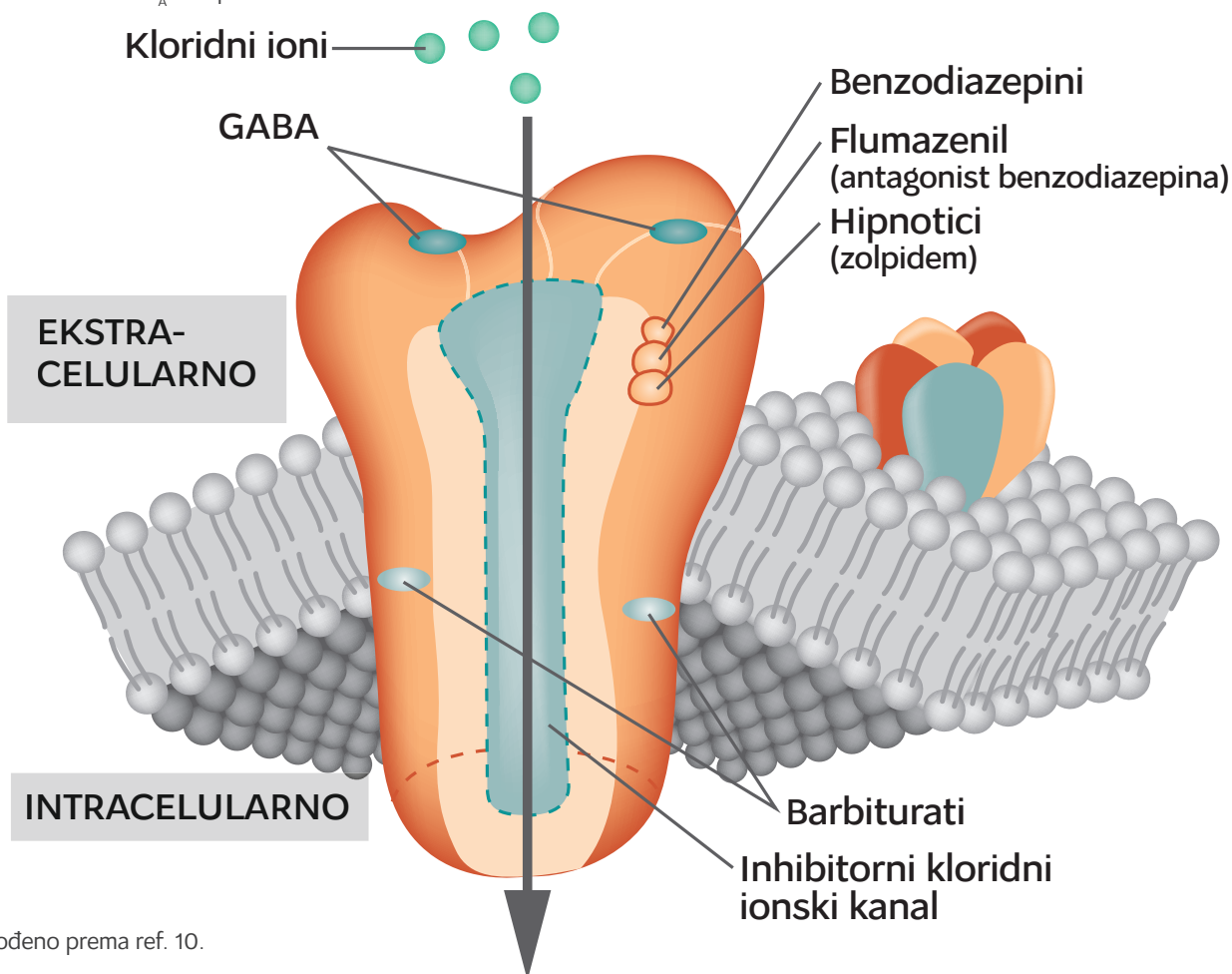
Anksioznost se može pojavljivati u somatskom i/ili psihičkom obliku i javlja se u nizu psihičkih poremećaja te ju stoga kliničar uvijek mora ozbiljno razmotriti kako bi stekao cjelovit dojam prilikom postavljanja dijagnoze određenoga psihičkog poremećaja, ali ujedno diferencijalnodijagnostički isključio i druga stanja koja mogu doći u obzir.

Anksioznost i zabrinutost ključni su simptomi anksioznih poremećaja (1). Anksiozni poremećaji uvelike se preklapaju s velikim depresivnim poremećajem u simptomima poput poremećaja spavanja, smetnja koncentracije, umora i poremećaja psihomotorike te pobudljivosti (1). Međutim, ključni **simptomi** velikoga depresivnog poremećaja jesu gubitak interesa i depresivno raspoloženje (1). Anksiozni poremeća-

ji imaju velik broj simptoma koji se međusobno preklapaju i često dolaze u komorbiditetu, ne samo s velikim depresivnim poremećajem nego i međusobno. Često se javljaju s brojnim drugim poremećajima, poput zlouporabe supstancija ovisnosti, poremećaja s deficitom pažnje i hiperaktivnošću, bipolarnog poremećaja, sindroma kronične boli, poremećaja spavanja i drugih poremećaja (2). Anksioznost se može podijeliti u dvije ključne komponente: strah i zabrinutost. Prisutni su u svim anksioznim poremećajima, ali se mogu međusobno razlikovati po okidačima koji su ih uzrokovali (3).

### Povezanost anksioznosti s područjima mozga i krugovima koji reguliraju anksioznost

Amigdala je moždana jezgra smještena u blizini hipokampusa i ima vrlo važnu anatomske uloge poveznice senzornih i kognitivnih informacija te zatim određuje hoće li doći do odgovora u obliku straha (4). Zapravo se afekt ili emocija straha regulira recipročnim putovima kojima je amigdala povezana s ključnim područjima prefrontalnog korteksa, koja regulira-

SLIKA 1. Prikaz GABA<sub>A</sub>-receptora

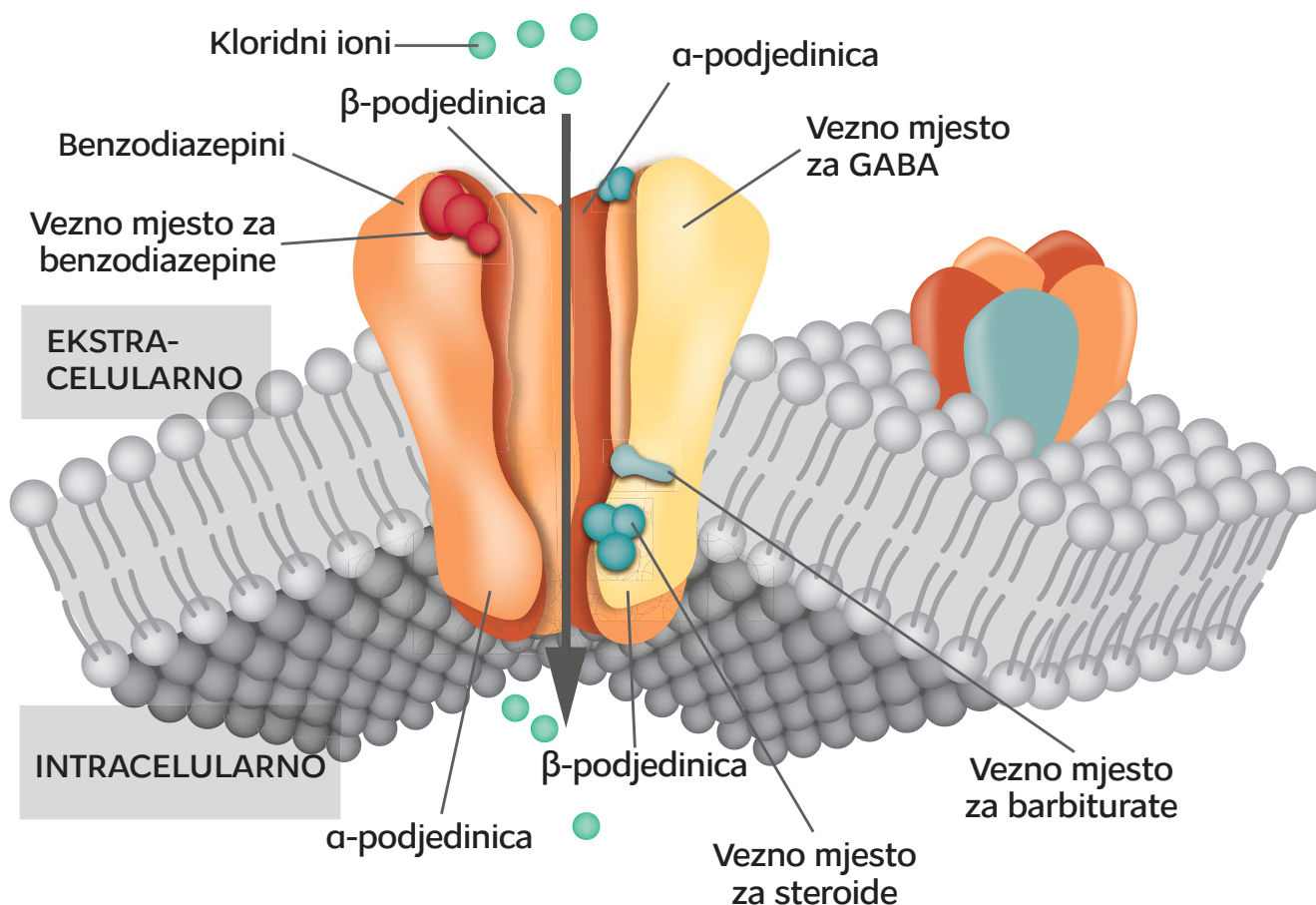
Prilagođeno prema ref. 10.

GABA<sub>A</sub>-receptor ionski je kanal za koji se vežu ligandi i dio je makromolekularnih kompleksa koji čine inhibitorni kloridni kanal. Različiti podtipovi GABA<sub>A</sub>-receptora ciljno su mjesto na koje djeluju benzodiazepini, sedativi, hipnotici i/ili alkohol i uključeni su u toničku ili fazičnu inhibitornu neurotransmisiju u GABA-sinapsama

ju emocije. Prije svega to su orbitofrontalni korteks i prednji cingularni korteks (5). Međutim, strah nije samo osjećaj. On uključuje i motorički odgovor. Ovisno o okolnostima i temperamentu pojedine osobe, taj motorički odgovor može biti reakcija u obliku borbe, bijega ili „ukočenja“ na mjestu. Ovaj je odgovor determiniran vezama između amigdale i peria-kveduktalne sive tvari. Zabrinutost je, s druge strane, regulirana kortikostriotalamokortikalnim putovima. Spomenuti krugovi mogu biti uključeni kod svih anksioznih poremećaja (4). Osjećaj straha reguliran je recipročnim vezama između amigdale i prednjega cingularnog korteksa, kao i amigdale i orbitofrontalnog korteksa. Konkretno, prevelika aktivnost ovih krugova dovodi do osjećaja straha. Procesiranje odgovora na strah regulirano je brojnim neuronalnim vezama koje ulaze, odnosno izlaze iz amigdale (5). Svaka od ovih poveznica uključuje specifične neurotransmitore, koji djeluju na svoje receptore. Pri tome znamo ne samo da je u stvaranju simptoma anksioznosti na razini amigdale uključeno više neurotransmitora, nego i da različiti anksiolitici djeluju na njih kako bi ublažili simptome tjeskobe i straha. Neurobio-

loški regulatori aktivnosti amigdale od neurotransmitora uključuju GABA-u, serotonin i noradrenalin (2) te naponske kalcijeve kanale. Na njih djeluju anksiolitici te tako ostvaruju i svoj terapijski učinak (6, 7). Strah prate i endokrini učinci, dijelom zbog poveznica između amigdale i hipotalamusa, koji dovode do promjene u aktivnosti osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i posljedično tomu do promjene razine kortizola. Njezin brzi porast može pomoći u preživljavanju kada se radi o izloženosti stvarnoj, ali kratkotrajnoj prijetnji, dok kronična i stalna aktivacija ovakvog odgovora na strah može dovesti do tjelesnog komorbiditeta koji uključuje povećan rizik od koronarne bolesti srca, dijabetesa tipa 2 i moždanog udara. Tijekom odgovora na strah može se promijeniti i disanje, koje je regulirano poveznicama između amigdale i parabrahijalne jezgre u moždanom deblu. Odgovor na strah u sklopu reakcije prilagodbe ubrzava frekvenciju disanja. Međutim, pretjerana reakcija dovodi do neželjenih simptoma poput kratkoće daha i lažnog osjećaja gušenja. Ovi su simptomi učestali posebice tijekom navala anksioznosti, poput paničnih ataka.

SLIKA 2. Molekularna struktura GABA-receptora i receptorska mjesta



Prilagođeno prema ref. 10.

## GABA i benzodiazepini

GABA ( $\gamma$ -aminomaslačna kiselina) jedan je od ključnih neurotransmitora koji su uključeni u anksioznost te u anksiolitički učinak mnogih lijekova koji se rabe u liječenju spektra anksioznih poremećaja (8). Ona je glavni inhibični neurotransmitor u mozgu i pritom ima važnu ulogu u smanjivanju aktivnosti brojnih neurona, uključujući one u amigdalama i kortikostriotalamokortikalnim petljama (8, 9). Benzodiazepini, možda najpoznatiji i najčešće upotrebljavani anksiolitici, koji putem pojačanja učinka GABA-e, i to na razini amigdala i u prefrontalnom korteksu u kortikostriotalamokortikalnim petljama, ublažavaju anksioznost. GABA se sintetizira iz aminokiseline glutamata (glutaminske kiseline) s pomoću enzima dekarboksilaze glutaminske kiseline (GAP). Nakon što je proizvedena u presinaptičkim neuronima, GABA se prenosi putem vezikularnog prijenosnika inhibičijskih aminokiselina u sinaptičke vezikule, gdje biva pohranjena dok se ne oslobodi u sinapsu za vrijeme inhibičijske neurotransmisije. Sinaptički učinak GABA-e završava putem presinaptičkog GABA-prijenosnika (GAP), koji se još naziva i pumpa za ponovni unos GABA-e. Njezino djelovanje može završiti s pomoću enzima GABA-transaminaze, koja pretvara GABA-u u inaktivnu supstanciju (6, 10).

Postoje tri glavna tipa GABA-receptora, kao i njihovi brojni podtipovi. Glavni su tipovi GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> i GABA<sub>C</sub>-receptori (10). GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>C</sub>-receptori ionski su kanali za koje se vežu ligandi i dio su makromolekularnih kompleksa koji čine inhibični kloridni kanal. Različiti podtipovi GABA<sub>A</sub>-receptora ciljno su mjesto na koje djeluju benzodiazepini, sedativi, hipnotici i/ili alkohol te su uključeni u toničku ili fazičnu inhibičnu neurotransmisiju u GABA-sinapsama (slika 1.) (10). Fiziološka uloga GABA<sub>C</sub>-receptora još nije dovoljno razjašnjena, no čini se da na njih benzodiazepini ne djeluju.

Molekularna struktura GABA<sub>A</sub>-receptora prikazana je na slici 2. GABA<sub>A</sub>-receptori imaju ključnu ulogu u inhibičnoj neurotransmisiji. Svaka podjedinica GABA<sub>A</sub>-receptora ima četiri transmembranska područja. Kada se pet podjedinica zajedno složi, one čine intaktni GABA<sub>A</sub>-receptor, s kloridnim kanalom u sredini. Ima mnogo različitih podtipova GABA<sub>A</sub>-receptora, ovisno o tome koje ih podjedinice čine. Podjedinice GABA<sub>A</sub>-receptora katkad se nazivaju i izoforme te obuhvaćaju  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$  i  $\rho$ . Važno je da se, ovisno o tome koje su podjedinice prisutne, funkcija GABA<sub>A</sub>-receptora može jako razlikovati.

GABA sama po sebi može povećati učestalost otvaranja kloridnih kanala, no u ograničenu opsegu. Smatra se da kombinacija GABA-e s benzodiazepinima povećava učestalost otvaranja inhibitornih kloridnih kanala, ali pritom ne povećava prolaz klora kroz ove kanale, a ni trajanje otvorenosti kanala (10). Posljedica ovih učinaka jest više inhibicije koja daje veći anksiolitički učinak. Objašnjenje je da su benzodiazepini agonisti na alosteričkome modulatornome mjestu vezanja GABA-e. Oni su pozitivni alosterički modulatori veznog mjesta za GABA-u, no nemaju učinak sami po sebi. Stoga, ako se benzodiazepini vežu za alosteričko modulatorno mjesto, nemaju učinka ako se istodobno i GABA nije vezala na svoje agonističko mjesto.

Benzodiazepini djeluju kao pozitivni alosterički modulatori samo kada se GABA vezala na svoje agonističko vezno mjesto (6). Kombinacija benzodiazepina na svojem alosteričkome mjestu te GABA-e na svojem agonističkome mjestu povećava frekvenciju otvaranja kloridnih kanala do razine koja se ne bi mogla postići samo GABA-om (10). Učinak benzodiazepina, koji su bazično agonisti na svojem pozitivnom alosteričkome mjestu, može se poništiti neutralnim antagonistom flumazenilom, kratkodjelujućim antagonistom za benzodiazepine, koji se primjenjuje intravenski te može poništiti učinke predoziranja ili anestezije benzodiazepinima. Međutim, flumazenil također može izazvati konvulzije ili simptome odvikavanja od benzodiazepina.

S obzirom na to da se vodeća terapija anksioznih poremećaja danas sve više provodi lijekovima koji su prvobitno razvijeni kao antidepresivi, potrebno je svakako spomenuti serotonin koji je ključni neurotransmiter u amigdalama i kortikostriotalamokortikalnim krugovima, odnosno prefrontalnom korteksu, strijatumu i talamusu te se stoga pretpostavlja da regulira i strah i zabrinutost (5). Antidepresivi koji povećavaju raspoloživost serotonina putem blokade serotoniniskog prijenosnika (SERP) također su učinkoviti u ublažavanju simptoma anksioznosti i straha u svakome od anksioznih poremećaja (generaliziranom anksioznom poremećaju, paničnom poremećaju, socijalnom anksioznom poremećaju i posttraumatskom stresnom poremećaju). Ovi spojevi uključuju dobro poznate SIPUS-e (selektivne inhibitore ponovnog unosa serotonina), kao i SIPUNS-e (selektivne inhibitore ponovnog unosa noradrenalina i serotonina) (11).

Parcijalni agonist serotoniniskih 5HT<sub>1A</sub>-receptora, buspiron, prepoznat je kao anksiolitik, ali ne i kao terapija određenih podtipova anksioznih poremećaja. On se danas upotrebljava kao dodatna terapija uz antidepresive.

Noradrenalin je drugi neurotransmiter koji ima važnu ulogu u regulaciji amigdala prefrontalnog korteksa i talamusa u kortikostriotalamokortikalnim putovima (2). Pretjerano pobuđivanje noradrenalinom iz lokusa ceruleusa može imati za posledicu ne samo brojne manifestacije prevelike autonomne aktivnosti, nego također može potaknuti brojne centralne simptome

anksioznosti i straha, poput noćnih mora, stanja pojačane pobudljivosti, *flash-backova* i paničnih napadaja (2). Simptomi pojačane pobudljivosti, poput noćnih mora, mogu se u nekih bolesnika ublažiti primjenom blokatora  $\alpha_1$ -adrenaliniskih receptora poput prazosina. Simptomi straha i zabrinutosti mogu se ublažiti selektivnim inhibitorima ponovnog unosa noradrenalina (11) (nazivaju se i SIPUN ili inhibitori noradrenaliniskog prijenosnika). Klinički učinci inhibitora SIPUN-a mogu zbunjivati, jer se simptomi anksioznosti mogu prolazno pogoršati odmah nakon početne primjene SIPUN-a ili SIPUN-a, kada je noradrenaliniska aktivnost inicijalno visoka, a još nije došlo do prilagodbe postsinaptičkih receptora. Međutim, aktivnost inhibicije SIPUN-a, ako potraje duže vrijeme, dovodi do smanjenja gustoće (*downregulacije*) i desenzitizacije postsinaptičkih noradrenaliniskih (NE) receptora poput  $\beta_1$ -receptora te zapravo dugotrajno smanjuje simptome straha i zabrinutosti.

## Terapija anksioznih poremećaja: \_\_\_\_\_

Novi terapijski pristupi kod anksioznih poremećaja nastoje potencirati gašenje straha, više nego samo suprimirati reakciju straha, kao što to čine sadašnji anksiolitici. Među postojećim uspješnim terapijama anksioznosti jest kognitivno-bihevioralna terapija koja se kao psihoterapijska tehnika koristi tehnikama ekspozicije i nalaže da se pacijent izloži stimulusima što izazivaju strah; u sigurnoj okolini najbliža je pojačanju gašenja straha, a hipotetski, možda kada je ovakvo liječenje učinkovito, dolazi do poticanja učenja gašenja straha u amigdalama (3). Međutim, s obzirom na to da hipokampus „pamti“ kontekst ovakvoga gašenja, takva terapija često djeluje u određenom kontekstu te se ne može uvijek generalizirati na situacije u kojima se pacijent može naći izvan sigurnoga terapijskog okružja; stoga se strah i zabrinutost mogu ponovo pojaviti u realnom svijetu. Istraživanja u psihoterapiji nastoje utvrditi kako se pojedini znakovi iz okoline mogu upotrijebiti za pojačanje učenja gašenja, tako da se naučeno može generalizirati u ostalim okruženjima. Psihofarmakološka istraživanja također pokušavaju utvrditi kako specifični lijekovi mogu pojačati sinapse na strani gašenja straha na vratima amigdale, u odnosu prema sinapsama koje su iza vrata za kondicioniranje straha. Jačanje sinapsa koje su uključene u gašenje straha može pridonijeti učenju gašenja straha u amigdalama te smanjiti simptome anksioznih poremećaja. Primjena koagonista N-metil-D-aspartata (NMDA), D-cikloserina, za vrijeme dok se u određene osobe provodi terapija izlaganjem, može povećati aktivnost glutamatne neurotransmisije u sinapsama koje su uključene u proces gašenja straha. Slično, primjena indirektnih pojačivača aktivnosti glicina, poput selektivnih inhibitora ponovnog unosa glicina za vrijeme terapije izlaganjem, može pojačati aktivaciju NMDA-receptora (7). Ovaj učinak dovodi do dugotrajne potencijacije i sinaptičke plastičnosti, za vrijeme dok su sinapse aktivirane terapijom izlaganjem, pri čemu može doći do strukturnih promjena amigdala u svezi s putovi-



ma gašenja straha te ti putovi mogu prevagnuti nad putovima kondicioniranja.

Sprječavanje rekonsolidacije pamćenja straha jest drugi mehanizam, koji teoretski može biti terapijski za oboljele od anksioznih poremećaja. Iako se uobičajeno smatra da emocionalno pamćenje koje se kondicioniralo strahom traje zauvijek, nedavni su animalni pokusi pokazali da emocionalno pamćenje može biti oslabljeno pa i izbrisano u vrijeme kada se ponovo proživljava. Kada se strah prvi put kondicionira, pamćenje se „konsolidira“ s pomoću molekularnog procesa, za koji neki smatraju da je u biti trajan. Međutim, pokazalo se da primjena  $\beta$ -blokatora i opijata može oslabiti kondicioniranje originalnoga traumatskog pamćenja, čak i u ljudi, te neka istraživanja pokazuju da ove supstancije mogu smanjiti izgleda za obolijevanje od PTSP-a nakon traumatske ozljede. Rekonsolidacija je stanje u kojem kod ponovne aktivacije upamćenoga konsolidiranog straha on postaje labilan te je potrebna sinteza proteina da učini ovo pamćenje intaktnim. Beta-blokatori sprječavaju rekonsolidaciju zapamćenog straha, kao i proces njegova kondicioniranja. Buduća će istraživanja pokušati otkriti kako se koristiti psihoterapijom da bi se dozvalo emocionalno pamćenje te se na taj način proizvelo stanje u kojem bi se primijenio psihofarmak radi ometanja rekonsolidacije ovog emocionalnog pamćenja te se potom ublažili simptomi anksioznosti. Ovaj se koncept tek počinje primjenjivati u kliničkoj praksi, no potvrđuje se sve više prisutna ideja da psihofarmaci i psihoterapija imaju sinergistički učinak.

### Generalizirani (opći) anksiozni poremećaj

Liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja uvelike se preklapa s onim ostalih anksioznih poremećaja, kao i depresije (11, 12). Terapija prvog izbora uključuje SIPUS-e i SIPUNS-e, benzodiazepine, buspiron i  $\alpha_2\delta$ -ligande poput pregabalina i gabapentina (13). Neki stručnjaci nisu skloni propisivanju benzodiazepina kod anksioznih poremećaja općenito, a posebice kod GAP-a, zbog kroničnog tijeka generaliziranog anksioznog poremećaja te mogućnosti ovisnosti, zlouporabe te reakcija odvikavanja od benzodiazepina. Propisivanje benzodiazepina osobama s generaliziranim anksioznim poremećajem koje zlorabe supstancije, posebice alkohol, nije preporučljivo. Međutim, benzodiazepini mogu biti korisni u početku liječenja SIPUS-ima ili SIPUNS-ima, budući da ove serotoninske supstancije često imaju aktivirajući učinak u početku primjene i lošu podnošljivost te imaju odgođeni početak učinka (14). U nekih pacijenata  $\alpha_2\delta$ -ligandi dobra su alternativa benzodiazepinima. I benzodiazepini i  $\alpha_2\delta$ -ligandi mogu imati ulogu i kao popratna terapija, posebice kada se započinje terapija drugim lijekom koji može imati polagani početak djelovanja te aktivirajući učinak. Benzodiazepini mogu biti korisni u bolesnika koji uzimaju SIPUS-e i SNRI te su simptomi stoga samo dijelom ublaženi (15). Benzodiazepini mogu biti korisni i u intermitentnoj pri-

mjeni kod naglih pogoršanja simptoma i ondje gdje je potrebna brza intervencija (16, 14).

Potrebno je naglasiti da se remisija svih simptoma u osoba s generaliziranim anksioznim poremećajem koji uzimaju SIPUS-e ili SIPUNS-e postiže polaganije nego kod bolesnika s depresijom, što može biti odgođeno za 6 mjeseci ili čak duže. Ako se osoba s generaliziranim anksioznim poremećajem i dalje ne osjeća dobro, ni nakon nekoliko tjedana ili mjeseci terapije, preporučuje se razmotriti promjenu terapije u drugu SIPUS/SIPUNS ili buspiron (15), ili dodavanje u terapiju benzodiazepina ili  $\alpha_2\delta$ -liganda. Neuspjeh liječenja terapijom prvog izbora može dovesti do pokušaja liječenja sedirajućim antidepresivima poput mirtazapina, trazodona ili tricikličkih antidepresiva, ili čak sedirajućim antihistaminicima poput hidrokizina. Iako nema dovoljno podataka, PAIUS vilazodon teoretski može biti učinkovit kod generaliziranog anksioznog poremećaja te stoga može biti druga linija liječenja. Konkomitantna terapija koja se može primijeniti uz terapiju prvog i drugog izbora uključuje hipnotike za liječenje uporne nesanice, atipične antipsihotike za teške, refraktorne i onesposobljujuće simptome koji ne odgovaraju na agresivno liječenje te kognitivno-bihevioralnu psihoterapiju (3, 17).

### Panični poremećaj

Terapija paničnog poremećaja također se znatno preklapa s terapijom za ostale anksiozne poremećaje i veliki depresivni poremećaj. Terapija prvog izbora (11, 18) uključuje SIPUS-e i SIPUN-e, kao i benzodiazepine i  $\alpha_2\delta$ -ligande. Međutim, benzodiazepini se često rabe kao terapija druge linije, za vrijeme uvođenja SIPUS/SIPUNS-a, kao hitna terapija tijekom paničnih napadaja, ili kod nedostatnog odgovora na terapiju SIPUS/SIPUNS-ima (19).  $\alpha_2\delta$ -ligandi odobreni su u liječenju anksioznih poremećaja u Europi i drugim državama, no ne i u SAD-u. Terapija drugog izbora obuhvaća starije antidepresive, poput tricikličkih. Mirtazapin i trazodon sedirajući su antidepresivi koji u nekim situacijama mogu pomoći te se katkad rabe kao konkomitantna terapija sa SIPUS/SIPUNS-ima, u slučajevima kada je terapija ovim lijekovima prvog izbora dovela samo do djelomičnog odgovora (19). MAO-inhibitori imaju snažan učinak u paničnom poremećaju te se njihova primjena može razmotriti u slučajevima kada terapija prvog izbora te različite kombinacije lijekova nisu dale rezultata.

Kognitivno-bihevioralna terapija je alternativa ili terapija pojačanja učinka psihofarmaka, koja pomaže u ispravljanju kognitivnih distorzija te, putem izlaganja, smanjuje fobično i izbjegavajuće ponašanje (20).

### Socijalni anksiozni poremećaj (socijalna fobija)

Terapijske opcije kod socijalnog anksioznog poremećaja vrlo su slične onima kod paničnog poremećaja, s nekoliko razlika

koje treba spomenuti (21). Pri tome su SIPUS i SIPUNS, kao i  $\alpha_2\delta$ -ligandi, svakako terapija prvog izbora (22, 23). Međutim, monoterapija benzodiazepinima kao prva linija liječenja nije široko prihvaćena, kao što to može biti slučaj kod GAP-a i paničnog poremećaja. Također ima manje dokaza o korisnosti starijih antidepresiva u terapiji socijalnog anksioznog poremećaja, prije svega tricikličkih antidepresiva, ali i ostalih sedirajućih antidepresiva, kao što su mirtazapin i trazodon (24, 25). U nekih bolesnika, koji imaju samo socijalni anksiozni poremećaj, npr., anksioznost tijekom izvođenja aktivnosti, mogu biti korisni beta-blokatori, katkad i u kombinaciji s benzodiazepinima. Kao dodatna terapija navode se lijekovi koji se rabe kod alkoholne ovisnosti/zlouporebe, poput naltreksona i akamprosata, budući da mnogi pacijenti otkriju učinkovitost alkohola u ublažavanju simptoma socijalne anksioznosti, što može izazvati alkoholnu ovisnost/zlouporebu. Kognitivno-bihevioralna terapija može imati snažan učinak, u nekih bolesnika i bolji od lijekova, a često i u kombinaciji s njima.

## PTSP

Psihofarmakološko liječenje kod posttraumatskoga stresnog poremećaja (PTSP-a) ne mora biti tako učinkovito kao isto takvo liječenje kod ostalih anksioznih poremećaja (26). Nadalje, PTSP se toliko često javlja u komorbiditetu da je liječenje više usmjereno prema komorbiditetnim stanjima, poput depresije, nesanice, zlouporebe supstancija i boli negoli liječenju osnovnih simptoma PTSP-a (27). SIPUS i SIPUNS dokazano su učinkoviti te su terapija prvog izbora, no u pacijenata često ostaju rezidualni simptomi, poput teškoća spavanja (13, 27). Stoga mnogi pacijenti oboljeli od PTSP-a ne uzimaju monoterapiju. Benzodiazepine valja primjenjivati s oprezom, ne samo zbog ograničenih dokaza o učinkovitosti već i zbog toga što mnogi pacijenti s PTSP-om zlorabe alkohol i druge supstancije. Terapija jedinstvena samo za PTSP jest primjena  $\alpha_1$ -antagonista navečer, da bi se spriječila pojava noćnih mora. Postoji velika potreba za boljim terapijama kod PTSP-a. Velik dio napretka u liječenju PTSP-a jest uporaba lijekova koji liječe komorbidna stanja (28), kao i psihoterapija, koja liječi glavne simptome. Vjerojatno je najučinkovitija terapija izlaganjem, no mnoge vrste kognitivno-bihevioralne terapije istražuju se u kliničkoj praksi, ovisno o edukaciji terapeuta i potrebama bolesnika.

## LITERATURA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. izd. (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2013.
- Charney DS, Redmond DE Jr. Neurobiological mechanisms in human anxiety evidence supporting central noradrenergic hyperactivity. *Neuropharmacology* 1983;22(12B):1531–6.
- Clark DA, Beck AT. Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: Convergence with neurobiological findings. *Trends in Cognitive Sciences* 2010;14:418–24.
- Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL. The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res* 2011;223:403–10. doi: 10.1016/j.bbr.2011.04.025.
- Martin EI, Ressler KJ, Binder E i sur. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am* 2009;32:549–75. doi: 10.1016/j.psc.2009.05.004.
- Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4. izd. Cambridge University Press; 2013.
- Bergink V, van Megen HJ, Westenberg HG. Glutamate and anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:175–83.
- Delli Pizzi S, Padulo C, Brancucci A i sur. GABA content within the ventromedial prefrontal cortex is related to trait anxiety. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016;11:758–66. doi: 10.1093/scan/nsv155.
- Duncan NW, Wiebking C, Northoff G. Associations of regional GABA and glutamate with intrinsic and extrinsic neural activity in humans – a review of multimodal imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47:36–52. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.07.016.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11. izd. McGraw-Hill Medical; 2009.
- Koen N, Stein DJ. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:423–37.
- Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet* 2006;368:2156–66.
- 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;28:403–39. doi: 10.1177/0269881114525674.
- Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:697–710. doi: 10.1017/S1461145710001434.
- Allgulander C. Novel approaches to treatment of generalised anxiety disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:37–42. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283333d574.
- Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of treatments for generalized anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1199. doi: 10.1136/bmj.d1199.
- Ganasen KA, Ipser JC, Stein DJ. Augmentation of cognitive behavioral therapy with pharmacotherapy. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:687–99. doi: 10.1016/j.psc.2010.04.008.
- Stein M, Steckler T, Lightfoot JD, Hay E, Goddard AW. Pharmacologic treatment of panic disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2010;2:469–85.
- Serretti A, Chiesa A, Calati R i sur. Novel antidepressants and panic disorder: evidence beyond current guidelines. *Neuropsychobiology* 2011;63:1–7. doi: 10.1159/000321831.

20. Ganasen KA, Ipser JC, Stein DJ. Augmentation of cognitive behavioral therapy with pharmacotherapy. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:687–99. doi: 10.1016/j.psc.2010.04.008.
21. Stein DJ, Baldwin DS, Bandelow B i sur. A 2010 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:471–7. doi: 10.1007/s11920-010-0140-8.
22. Davidson JRT. Pharmacotherapy of social phobia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003;108(417):65–71.
23. Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA, Godfrey K, Larcher AM. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J. Psychopharmacol* 2007;21:102–11.
24. Blanco C, Schneier FR, Schmidt A i sur. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 2003;18:29–40.
25. Baldwin DS. Room for improvement in the pharmacological treatment of anxiety disorders. *Curr Pharm Des* 2008;14:3482–91. doi: 10.2174/138161208786848810.
26. Bandelow B, Zohar J, Hollander E i sur. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248–312. doi: 10.1080/15622970802465807.
27. Stein DJ, Ipser J, McAnda N. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: a review of meta-analyses and treatment guidelines. *CNS Spectr* 2009;14(1):25–31.
28. Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD008120. doi: 10.1002/14651858.CD008120.pub2.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Doc. dr. sc. Danijel Crnković  
Klinika za psihijatriju, KBC  
„Sestre milosrdnice“, Zagreb  
Vinogradska 29, 10000 Zagreb  
e-mail: danijel.crnkovic@zg.t-com.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

7. 7. 2017./July 7, 2017

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

14. 7. 2017./July 14, 2017

