

# Generalizirana anksiozna motnja

## Generalised anxiety disorder

Bojana Avguštin Avčin,<sup>1</sup> Nina Konečnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center za mentalno zdravje, Psihiatrična klinika Ljubljana, Zaloška 29, Ljubljana

<sup>2</sup> Psihohigijski dispanzer, ZD Ravne na Koroškem, Ob Suhi 11, Ravne na Koroškem

### Korespondenca/

#### Correspondence:

asist. dr. Bojana Avguštin Avčin. dr. med., Center za mentalno zdravje, Psihiatrična klinika Ljubljana, Zaloška 29, e-mail: bojana.avgustin@gmail.com

### Ključne besede:

generalizirana anksiozna motnja, epidemiologija, klinična slika, diagnostična ocena, komorbidna stanja, zdravljenje

### Key words:

generalised anxiety disorder, epidemiology, clinical presentation, assessment, comorbidity, treatment

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013; 82: 580–8

Prispelo: 30. julij 2012, Sprejeto: 24. april 2013

### Izvleček

Generalizirana anksiozna motnja je stalna, pretirana ter težko obvladljiva zaskrbljenost glede vsakodnevnih življenjskih okoliščin in je povezana s številnimi psihičnimi in somatskimi simptomi kot tudi povišano stopnjo samomorilne ogroženosti. Generalizirana anksiozna motnja je najpogostejša oblika anksiozne motnje, ki jo opazujemo v primarnem zdravstvenem varstvu in druga najpogostejša duševna motnja, takoj za depresijo. Toda še vedno je premalo prepoznana in se pogosto neustrezno zdravi. Je kronična motnja z redkimi spontanimi remisijami. Poleg pretirane, generalizirane ter težko obvladljive zaskrbljenosti so lahko del klinične slike GAM še drugi psihični in somatski simptomi; depresija, druge anksiozne motnje, somatske bolezni, bolečina, povišana stopnja utrujenosti in motnje spanja. Komorbidnost z depresijo in drugimi anksioznimi motnjami dodatno poslabša napoved izida bolezni in vpliva na dolgoročni izid ter prizadetost zaradi bolezni. V zdravljenju generalizirane anksiozne motnje sta učinkovita zdravljenje z zdravili in psihoterapija. Zdravila prve izbire so antidepresivi iz razreda selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina ali selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. Od psihoterapevtskih metod zdravljenja se je kognitivno-vedenjska

psihoterapija v kontroliranih raziskavah pokazala za najbolj učinkovito metodo zdravljenja.

### Abstract

Generalised anxiety disorder is characterised by persistent, excessive and difficult-to-control worry, which may be accompanied by several psychic and somatic symptoms, including suicidality. Generalized anxiety disorder is the most common psychiatric disorder in the primary care, although it is often underrecognised and undertreated. Generalized anxiety disorder is typically a chronic condition with low short- and medium-term remission rates. Clinical presentations often include depression, somatic illness, pain, fatigue and problems sleeping. The evaluation of prognosis is complicated by frequent comorbidity with other anxiety disorders and depression, which worsen the long-term outcome and accompanying burden of disability. The two main treatments for generalised anxiety disorder are medications and psychotherapy. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors represent first-line psychopharmacologic treatment for generalised anxiety disorder. The most extensively studied psychotherapy for anxiety is cognitive behavioural therapy which has demonstrated efficacy throughout controlled studies.

## Uvod

Generalizirana anksiozna motnja (GAM) je kronična, pretirana ter neobvladljiva zaskrbljenost in anksioznost glede vsakodnevnih življenjskih okoliščin. Je najpogostejša anksiozna motnja v primarnem zdravstvenem varstvu<sup>1-4</sup> in druga najpogostejša duševna motnja, takoj za depresijo,<sup>1</sup> a je še vedno premalo prepoznana in pogosto neustrezno

zdravljena.<sup>2</sup> Nezdravljena ali neustrezno zdravljena GAM običajno poteka kronično, z nizko stopnjo remisije in pogostimi ponovitvami težav. GAM je pomembna neodvisna diagnoza, ki sama po sebi povzroča socialno, delovno in ekonomsko breme in je povsem primerljiva z bremenom, ki ga v družbi povzroča depresija. Povezana je z

visoko stopnjo komorbidnosti in obsežnimi somatizacijskimi simptomi.<sup>4,5</sup> Tudi kadar zdravljenje poteka v skladu s smernicami in kliničnimi priporočili, velik delež bolnikov ohrani simptome.<sup>5</sup> Bolniki z GAM so pogosto pretirani uporabniki zdravstvenih storitev, neredko se vračajo v ambulanto družinskega zdravnika ter na različne urgentne oddelke in pogosto dobijo negativno etiketo »težkih« oz. »zahtevnih« bolnikov.<sup>5</sup>

Življenjska prevalenca GAM med odraslimi po vsem svetu se ocenjuje na 2,8–6,6%.<sup>5</sup> GAM se 2-krat do 3-krat pogosteje pojavlja pri ženskah.<sup>1,2,6–11</sup> Pričetek motnje običajno sega v obdobje pred 25. letom starosti, prevalenca se počasi povečuje do srednjih let.<sup>1,6,8,9,12</sup> Najvišja stopnja prevalence je v starostni skupini 45–55 let.<sup>5,7</sup> Pri moških prevalenca v srednjih letih doseže plato, pri ženskah pogosto še nadalje narašča.<sup>13</sup> Prevalenca GAM je najnižja v skupini otrok, mladostnikov in mladih odraslih.<sup>2,7,8</sup> Prevalenca v ambulanti družinskega zdravnika je ocenjena na približno 8% in približno četrtina bolnikov s simptomi anksioznosti izpolnjuje diagnostična merila GAM.<sup>1,2,6,0,11</sup>

## Etiologija

Etiologija GAM je večfaktorska; gre za prepletanje bioloških, psiholoških, socialnih in izkustvenih dejavnikov.<sup>2,12,14–16</sup> Genetska predispozicija, združena z zgodnjim stresom v kritičnih fazah razvoja, naj bi pripeljala do razvoja fenotipa, ki je nevrobiološko ranljiv za stres, s tem pa se zniža posameznikov prag za razvoj anksioznosti ob nadaljnji izpostavljenosti stresu.<sup>16–18</sup> Dejavniki tveganja za razvoj GAM je pozitivna družinska zgodovina GAM.<sup>10,16,17</sup> Med pomembne zgodnje razvojne dejavnike sodijo negotova navezava v otroštvu, zaradi česar postane posameznik bolj pozoren na morebitne grožnje v okolju, ločitev staršev, pomanjkanje priložnosti za socialne interakcije in zgledovanje po bližnjem sorodniku, ki ima anksiozno motnjo. Spolna ali telesna zloraba v otroštvu sta dejavnika tveganja za različne oblike kasnejše psihopatologije, vključno z anksioznimi motnjami in GAM.<sup>10</sup> Tveganje za razvoj GAM je 5- do 6-krat večje med

mladostniki, ki kadajo, v primerjavi z nekadilci.<sup>19</sup>

V osrednjem živčevju ima osrednjo vlogo v doživljanju strahu/anksioznosti amigdala, možganski center v obliki mandlja, ki se nahaja v bližini hipokampusa in ima številne recipročne povezave z različnimi predeli možganov. Zaskrbljenost, eden ključnih simptomov anksioznih motenj, je hipotetično povezana z motnjo v delovanju kortiko-striato-talamo-kortikalnih (CSTC) povratnih zank, po katerih informacija iz prefrontalne skorje potuje »navzdol«, prek striatuma in talamusa, nato pa skorja prejme povratno informacijo o predelavi prvotne informacije. Zanka CSTC, ki je vpletena v nastanek zaskrbljenosti in tudi obsesivnih misli, najverjetneje izvira in se končuje v dorzolateralni prefrontalni skorji. Nastanek simptomov je posledica njene hiperaktivnosti.<sup>20</sup>

## Klinična slika in diagnostična ocena

Poleg pretirane, generalizirane ter težko obvladljive zaskrbljenosti so del klinične slike GAM še drugi psihični in somatski simptomi anksioznosti, kar lahko vodi do zelo različnih kliničnih pojavov.<sup>4</sup> Od psihičnih simptomov so najpogostejši razdražljivost, motnje koncentracije, povišana občutljivost za hrup, motnje spanja (tipično bolniki zvečer težko zaspijo), občutek nemira in kognitivna hipervigilnost. Bolniki z GAM se lahko počutijo »na robu«, ne morejo se sprostiti, številni so anksiozni in nervozni že vse življenje. Običajno so zaskrbljeni zaradi različnih vsakodnevnih življenjskih okoliščin, kot je zdravje, služba/šola, družina, finančno stanje, neredko skrbi osredotočijo na telesne simptome ter skrb, da bodo sami ali njihovi bližnji resno zboleli.<sup>21,22</sup> Bolniki z GAM družinskega zdravnika pogosteje obiščejo zaradi nejasnih somatskih težav, bolečine ali motenj spanja kot pa zaradi anksioznosti.<sup>1,4,21</sup> Somatski simptomi izvirajo iz dveh virov, mišične napetosti in avtonomne hiperaktivnosti in so lahko številni. Posledica mišične napetosti so bolečine v mišicah, predvsem v ramenskih in hrbtnih mišicah, občutek nesposobnosti sprostitev ter ten-

zijski glavobol. Avtonomna hiperaktivnost lahko vpliva na različne organske sisteme in privede do simptomov, kot so občutek tiščanja ali bolečine v prsih, palpitanje, občutek težkega dihanja, težave prebave, občutek suhih ust, pogosta frekvenca mikcij, občutek nelagodja v epigastriju, motnje prebave. Hiperventilacija, ki sproži hipokapnijo, povzroča občutek dispneje in vrtoglavice.<sup>1,4,21</sup> Vsaj 2-krat bolj verjetno je, da bodo osebe z GAM pomoč poiskali pri gastroenterologu kot pa pri psihiatru, pogosto pa obiskujejo tudi kardiološke ambulante.<sup>4</sup>

Zdravniki na primarni ravni težje prepoznajo anksiozno motnjo, kadar v klinični sliki prevladujejo somatski simptomi. Anksioznih simptomov ne prepoznajo pogosteje od depresivnih simptomov. Prepoznali naj bi le 23 % čistih anksioznih motenj in 56 % čistih depresivnih primerov.<sup>5</sup> V primeru komorbidnosti med GAM in depresijo se depresija prepozna, GAM pa spregleda.<sup>23</sup> V klinični praksi pri vseh bolnikih, ki se pritožijo bodisi zaradi anksioznih ali depresivnih ali somatskih simptomov, vedno ocenimo vse tri kategorije, ne glede na to, kateri simptomi

so prevladovali v prvotni pritožbi bolnika. Številni bolniki z GAM namreč prepoznajo potrebo po profesionalni pomoči šele takrat, ko se razvije sekundarna motnja in je njihova klinična slika kompleksna in težje dostopna za zdravljenje.<sup>24</sup>

Bolniki se pogosto zavedajo, da je zaskrbljenost glede na dejanske okoliščine pretirana, vendar je ne zmorejo obvladati in jih visoka stopnja zaskrbljenosti moti. Izraženosti simptomov, težko obvladovanje zaskrbljenosti in anksioznosti ter moteno običajno delovanje bolnika nam je v pomoč pri razločevanju normalne anksioznosti od patološke, kar je kljub temu včasih lahko težavno, saj se z določeno mero zaskrbljenosti, ki je tudi po vsebini podobna skrbem bolnikov z GAM, redno srečujemo vsi ljudje.<sup>25</sup>

### Diagnostična merila

Diagnozo GAM lahko postavimo na osnovi dveh trenutno veljavnih klasifikacijskih sistemov: Mednarodna klasifikacija bolezni, 10. izdaja (MKB-10)<sup>22</sup> in DSM-IV oz. DSM-IV-TR (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition oz.

**Tabela 1:** Diagnostična merila po DSM-IV in MKB-10.

	MKB-10	DSM-IV
Vodilni simptom	Anksioznost je generalizirana, perzistentna, prosto lebdeča. Dominantni simptomi so spremenljivi. Pojavljajo se različne zaskrbljenosti.	Pretirana anksioznost in zaskrbljenost glede različnih dogodkov ali aktivnosti; zaskrbljenost je težko obvladovati.
Trajanje	Nekaj mesecev	večino dni vsaj 6 mesecev
Ostali simptomi	Nedoločeno število simptomov iz 3 kategorij: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ zaskrbljenost (glede prihodnosti, občutek, da si »na robu«, motnje koncentracije itd.);</li> <li>▶ motorična napetost (nemir, tenzijski glavobol, tremor, nezmožnost sprostiti se);</li> <li>▶ avtonomna hiperaktivnost (omotičnost, znojenje, tahikardija, epigastrično neugodje, vrtoglavica, suha usta itd.).</li> </ul>	≥3 od naslednjih 6 simptomov (pri otrocih je potreben le 1 simptom): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nemir, občutek, da si »na robu«;</li> <li>2. hitra utrudljivost;</li> <li>3. motnja koncentracije, občutek »prazne glave«;</li> <li>4. razdražljivost;</li> <li>5. mišična napetost;</li> <li>6. motnje spanja (težave pri uspanju, ohranjanju spanja ali pa nemiren, nezadovoljiv spanec).</li> </ol>
Motnja socialnega ali poklicnega delovanja		Motnja povzroča pomembno stisko ali motnjo v socialnem, poklicnem delovanju na različnih pomembnih področjih življenja.
Izključitvena merila	Hkrati ne smejo biti izpolnjena vsa diagnostična merila za depresivno epizodo, fobične motnje, panično motnjo ali obsesivno-kompulzivno motnjo.	· Anksioznost/zaskrbljenost ni povezana oz. ni omejena na drugo motnjo na osi I · Anksioznost ni neposredna posledica fiziološkega učinka PAS ali telesne bolezni (npr. hipertiroidizem) in se ne pojavlja le med razpoložensko ali psihotično motnjo.

4th edition, text revision) (Tabela 1).<sup>26</sup> V Sloveniji uporabljamo klasifikacijski sistem MKB-10, po katerem se GAM (F 41.1) uvršča v kategorijo Nevrotskih, stresnih in somatoformnih motenj (F 40–F 48).<sup>22</sup> Nekateri avtorji menijo, da so diagnostična merila MKB-10 prestroga, predvsem kar zadeva časovna merila in število pridruženih simptomov, saj naj bi zato pomemben delež ljudi z že izraženimi negativnimi psihosocialnimi posledicami anksioznosti in zaskrbljenosti ostal neprepoznan in nezdravljen.<sup>11</sup>

V diferencialni diagnozi GAM je potrebno upoštevati vse motnje, pri katerih se anksioznost pojavlja kot simptom: to so predvsem vse druge anksiozne motnje, razpoloženske motnje, osebnostne motnje, motnje odvisnosti in tudi nekatere telesne bolezni.<sup>25</sup> Nemir, motnje koncentracije, mišična napetost, nespečnost, utrudljivost in razdražljivost se prekrivajo s simptomi pri razpoloženskih motnjah in drugih anksioznih motnjah, pač pa je mišična napetost najbolj značilna ravno za GAM in je lahko v pomoč pri razlikovanju GAM od drugih anksioznih motenj in od depresije.<sup>27,28</sup> Telesne bolezni, ki najpogosteje povzročajo simptome anksioznosti, so: bolezni ščitnice (predvsem hipertiroidizem), srčno-žilne bolezni (npr. angina pectoris, paroksizmalna nadprekatna tahikardija ali prolaps mitralne zaklopke), feokromocitom in sladkorna bolezen. Anksioznost pa se lahko pojavi tudi pri intoksikaciji s stimulansi in simpatikomimetiki (kofein, amfetamini, efedrin ...) ter pri odtegnitvi od različnih psihoaktivnih substanc, kot so alkohol, benzodiazepini in hipnotiki.<sup>10</sup> Na večje tveganje za telesno bolezen moramo pomisliti, če se simptomi pojavijo po 35. letu starosti, ob negativni osebni in družinski anamnezi pri anksioznih motnjah, pri osebah z malo stresa, osebah, ki se malo ali sploh ne izogibajo situacijam, ki sprožajo anksioznost, in bolnikih, ki se slabo odzivajo na zdravljenje, ter pri stanjih, ko povišana stopnja anksioznosti spremlja znake in simptome novo odkrite bolezni. Rutinska uporaba specifičnih laboratorijskih testov pri GAM je glede na razmerje med ceno in učinkovitostjo vprašljiva. Glede na višjo prevalenco GAM pri bolnikih s hipertiroidizmom je smiselno določiti ščitnične hormone.<sup>19</sup>

## Sobolevnost z drugimi duševnimi in telesnimi motnjami

Sobolevnost pri GAM je prej pravilo kot izjema, saj je 66 % »aktivne« GAM pridružena še katera od duševnih motenj.<sup>8</sup> V poteku življenja se pri okrog 90 % bolnikov razvije vsaj še ena duševna motnja,<sup>8</sup> pogosto so GAM pridružene tudi različne telesne bolezni.<sup>2,4,23,29</sup>

Od duševnih motenj so najpogostejše sobolevene razpoloženske motnje, depresija in distimija, pogosto so pridružene druge anksiozne motnje ali somatoformne motnje.<sup>7,8</sup> GAM je pomemben dejavnik tveganja za razvoj sekundarnih motenj odvisnosti od psihoaktivnih substanc in alkohola.<sup>8,23,33</sup> Bolniki alkohol pogosto uporabljajo za samozdravljenje, sama odvisnost od alkohola pa prav tako vodi v anksioznost.<sup>30</sup> Tudi prevalenca osebnostnih motenj je med bolniki z GAM višja kot v splošni populaciji in se giblje med 31 in 49 %.<sup>31,34</sup> Najpogostejša je sobolevnost z izmikajočo se osebnostno motnjo, s prevalenco 19–29 %, <sup>31</sup> ter odvisnostno in obsesivno-kompulzivno osebnostno motnjo.<sup>10,31,34</sup> Obstaja tesnejša povezava med GAM in nekaterimi osebnostnimi značilnostmi v okviru normalne osebnosti. Gre zlasti za večjo občutljivost v medosebnih odnosih in nezaupanje, sumničavost, sovražnost, pa tudi za bolj poudarjeno izogibanje in odvisnost kot pri bolnikih z drugimi anksioznimi motnjami.<sup>31</sup> Sobolevnost GAM z drugimi duševnimi motnjami so zasledili v vseh starostnih obdobjih<sup>29,30-32</sup> in je povezana z večjo obolevnostjo, hujšo motnjo socialnega in poklicnega delovanja,<sup>19,33</sup> pogostejšim iskanjem zdravstvene pomoči, s slabšo odzivnostjo na zdravljenje ter slabšo napovedjo izida v primerjavi s »čisto« GAM.<sup>6,19,29-31</sup> Sobolevnost z anksioznimi ali depresivnimi motnjami poveča tveganje za samomor.<sup>29</sup>

GAM je pogosto povezana s somatskimi težavami, kot so različne bolečine, sindrom kronične utrujenosti, sindrom razdražljivega črevesja, in s kroničnimi boleznimi, kot so hipertenzija, sladkorna bolezen in srčno-žilne bolezni,<sup>2,10,12</sup> občutno pogosteje pa

se pri bolnikih z GAM pojavlja tudi razjeda na želodcu.<sup>5</sup> Večja je povezanost s težavami dihal, endokrinimi motnjami, presnovnim sindromom ter nevrološkimi in skeletno-mišičnimi boleznimi.<sup>2</sup> GAM je neodvisni dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen in lahko pomeni tudi pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilno obolenost in umrljivost.<sup>13</sup> Malo raziskav je proučevalo neposredno povezanost med GAM in boleznimi ščitnice, toda po trenutno obstoječih podatkih je življenjska prevalenca ščitničnih boleznih pri bolnikih z GAM višja, kot je njena prevalenca v splošni populaciji.<sup>35</sup>

Prisotnost stanj soobolevnosti pri bolniku z GAM je potrebno ocenjevati ob prvem in vsakem naslednjem pregledu v poteku zdravljenja.

## Potek in napoved izida

Razvoj GAM je običajno postopen. Motnja je kronična in ima dolge epizode, redke spontane remisije in pogoste ponovitve.<sup>6,9,10,19,35-37</sup> V času trajanja epizode GAM so simptomi spremenljivi, njihova intenziteta izmenično narašča in pojema,<sup>5</sup> poslabšanja pa so običajno povezana s stresnimi okoliščinami v okolju.<sup>38</sup> Spontano remisijo vzpostavi 20–25 % bolnikov z GAM,<sup>6,12,39</sup> v 5 letih manj kot 40 % bolnikov.<sup>5</sup> V povprečju traja vsaj 5–10 let od pojava prvih simptomov do postavitve diagnoze in pričetka ustreznega zdravljenja.<sup>5,6,24</sup> Na potek GAM lahko vplivajo različni dejavniki. Na manjšo verjetnost remisije vplivajo pridružene motnje, kot so depresija, druge anksiozne motnje ali motnje odvisnosti. Verjetnost remisije je manjša pri ženskah v primerjavi z moškimi, vendar je pri ženskah, ki dosežejo remisijo, verjetnost ponovitve motnje manjša.<sup>9</sup> Dejavniki z negativnim vplivom na potek in napoved izida GAM so slabi medosebni odnosi s partnerjem in sorodniki, splošna slabša kakovost življenja, soobolenost z osebnotnimi motnjami,<sup>37</sup> višja stopnja nevroticizma, slabša socialna prilagojenost in nezaposlenost.<sup>39</sup>

## Zdravljenje

Po postavitvi diagnoze bolniku z GAM razložimo naravo motnje. Dobi naj informacije o poteku in napovedi izida bolezni ter o vrstah in možnostih zdravljenja. Specifično za bolnika opredelimo znake in simptome prodroma bolezni in polno razvite klinične slike. V zdravljenju GAM sta učinkovita psihofarmakološki in psihološki pristop ali pa njuna kombinacija.<sup>5,13</sup> Zaenkrat ni jasnih, z raziskavami podprtih dokazov, da bi kombinacija obeh pristopov bistveno prispevala k večji učinkovitosti zdravljenja,<sup>5,13,19</sup> vendar se v klinični praksi pogosto uporablja, bodisi sočasno ali zaporedno.<sup>5</sup>

Cilji zdravljenja GAM so: (1) zmanjšati vodilne simptome GAM (psihične in telesne), (2) izboljšati počutje in kakovost življenja bolnika, (3) zdraviti komorbidna stanja ter (4) nadaljevati zdravljenje dovolj časa, da dosežemo remisijo in preprečujemo relaps. Začetno zdravljenje GAM lahko vključuje farmakoterapijo, psihoterapijo ali kombinacijo obojega (5). Pri odločitvi o vrsti zdravljenja je potrebno upoštevati vodilne simptome, izraženost bolezni ter stopnjo prizadetosti, pridruženost drugih motenj, zaplete, kot sta npr. zloraba substanc ali povišano tveganje za samomor, izkušnje terapije, prejšnje odzive na zdravljenje, razpoložljivost omenjenih pristopov v določenem okolju in seveda želje bolnika.

## Psihofarmakoterapija

V zdravljenju GAM in ostalih anksioznih motenj so učinkovita zdravila različnih razredov.<sup>5</sup> Antidepresivi iz skupin selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali selektivnega privzema nora-drenalina (SNRI) v monoterapiji so zdravila prve izbire.<sup>5,39,40</sup> Največ dokazov iz kontroliranih raziskav podpira uporabo fluoksetina (ugoden profil odziva na zdravljenje in vzpostavitve remisije), sertralina (glede na profil prenosljivosti),<sup>40</sup> escitaloprama in paroksetina iz skupine SSRI ter uporabo duloksetina in venlafaksina s podaljšanim sproščanjem iz skupine SNRI.<sup>5</sup> Metaanaliza registriranih zdravil za zdravljenje GAM v Veliki Britaniji je pokazala, da je duloksetin

na prvem mestu po odzivu na zdravljenje, escitalopram pa po stopnji remisije.<sup>40</sup> Triciklični antidepresivi so učinkoviti, a se zaradi slabše prenosljivosti in večjega tveganja za možne resne neželene učinke ne priporočajo kot zdravilo prve izbire.<sup>5</sup> Nekateri bolniki z GAM so bolj občutljivi na stranske učinke antidepresivov, prehodno se lahko okrepijo tudi anksiozni simptomi, zato je priporočljivo terapijo začeti z nižjimi odmerki, ki jih nato počasi, odvisno od prenosljivosti, titriramo do tarčnega odmerka.<sup>5,19</sup> Polni odziv na zdravljenje z antidepresivi pri GAM pričakujemo v roku 4–12 tednov, vsaj delni odgovor pa se, ob jemanju terapevtskega odmerka, običajno pokaže po 4–6 tednih.<sup>5</sup> Zdravila je potrebno jemati vsaj 1 leto, saj je prezgodnja prekinitve jemanja povezana s pogostejšimi ponovitvami simptomov.<sup>5,40</sup> Vzdrževalni odmerek naj bo enak tistemu, s katerim smo dosegli terapevtski odziv.<sup>5</sup>

Pri bolnikih z GAM, pri katerih zaradi intenzivnosti simptomov, zlasti somatskih in nespečnosti, želimo hiter odziv in v anamnezi nimajo zlorabe substanc, lahko antidepresiv prehodno in za krajši čas (2–3 tedne), kombiniramo z benzodiazepini.<sup>5,19,33,42</sup> S placebom kontrolirane dvojno slepe raziskave so potrdile učinkovitost benzodiazepinov v zdravljenju GAM. Njihova prednost je predvsem hiter nastop učinkovitosti, glavna slabost pa številni stranski učinki, predvsem sediranost, ataksija, hipotonija, paradokсна agitacija in motnje spomina ob kratkoročnem jemanju (predvsem pri starejših), ter razvoj tolerance in odvisnosti ob dolgotrajnem jemanju.<sup>5,13,42</sup> Njihova uporaba se odsvetuje, kadar je pri bolnikih z GAM bolj izražena impulzivnost, razdražljivost, neučakanost in sovražnost, saj lahko te simptome včasih z benzodiazepini še poslabšajo.<sup>5</sup> Pri bolnikih z GAM je samovoljno dvigovanje odmerka ter razvoj zlorabe in odvisnosti, če ni drugih dejavnikov tveganja, redek pojav.<sup>19,42</sup>

Pregabalin, modulator  $\alpha_2\delta$  kalcijevih kanalčkov deluje kot presinaptični modulator ekscitatornih neurotransmiterjev in se je v številnih randomiziranih kliničnih študijah izkazal za učinkovitega v zdravljenju GAM.<sup>5,13</sup> Njegova učinkovitost, pa tudi hiter nastop učinka, je primerljiva z benzo-

diazepini.<sup>13</sup> Glede na rezultate metaanalize registriranih zdravil za zdravljenje GAM v Veliki Britaniji zaseda pregabalin prvo mesto po prenosljivosti.<sup>40</sup> Zaradi njegove učinkovitosti v podpornem zdravljenju epilepsije in zdravljenju nevropatske bolečine je na njegovo uporabo smiselno pomisliti predvsem pri bolnikih z GAM in pridruženo epilepsijo, kronično bolečino zaradi sladkorne bolezni, postherpetično nevralgijo ali fibromialgijo.<sup>5</sup>

Rezultati randomiziranih, kontroliranih kliničnih študij ne potrjujejo rezultatov prvotnih odprtih študij, ki so nakazovali uspešnost atipičnih antipsihotikov v avgmentaciji terapevtskega učinka. Atipični antipsihotiki se v teh raziskavah niso izkazali za učinkovitejše v primerjavi s placebom. Metaanaliza, ki je sistematično proučila podatke o učinkovitosti in prenosljivosti atipičnih antipsihotikov v povečanju terapevtsko rezistentne GAM in v monoterapiji GAM je pokazala, da je zaradi pomanjkanja učinkovitosti in slabše prenosljivosti atipičnih antipsihotikov (vsaj kratkoročno), trenutno premalo dokazov, ki bi priporočili uporabo atipičnih antipsihotikov za avgmentacijo terapije pri refraktarni GAM.<sup>44</sup> V primeru da se kljub vsemu odločimo za »off-label« uporabo atipičnega antipsihotika, se priporočajo nizki odmerki (npr. 2,5–10 mg za olanzapin, 0,5–3 mg za risperidon, 2–15 mg za aripiprazol, 50–300 mg za kvetiapin).<sup>13</sup>

Nebenzodiazepinski anksiolitik buspiron je delni agonist receptorjev 5HT<sub>1A</sub> z dokazano učinkovitostjo v kratkoročnem zdravljenju GAM.<sup>5,43</sup> Njegova anksiolitična učinkovitost je povsem primerljiva z učinkovitostjo različnih benzodiazepinov. Njegova prednost pred benzodiazepini je v tem, da ne povzroča sediranosti ali razvoja tolerance in odvisnosti ter da tudi po nenadnem prenehanju jemanja ne povzroča odtegnitvenih simptomov. Delovanju antidepresivov je podoben v tem, da njegov terapevtski učinek nastopi šele čez 2–4 tedne ter da je bolj učinkovit pri obvladovanju psihičnih kot pa somatskih simptomov anksioznosti.<sup>43</sup> V Sloveniji ni registriran.

$\beta$ -blokatorji, npr. propranolol, se včasih uporabljajo za zmanjševanje anksioznosti, predvsem somatskih simptomov, vendar

njihova učinkovitost pri zdravljenju GAM ni dokazana. Nekaj podatkov kaže, da je kombinacija propranolola in benzodiazepinov učinkovitejša kot benzodiazepini v monoterapiji ter pri blaženju odtegnitvenih simptomov ob ukinitvi benzodiazepinov.<sup>33</sup>

## Psihofarmakoterapija pri komorbidnih motnjah

Z učinkovitim zgodnjim zdravljenjem GAM je možno preprečiti razvoj kasnejših komorbidnih motenj, predvsem depresije.<sup>5,13,23,29</sup> V primeru komorbidne unipolarne depresije se priporoča uporaba največjih možnih odmerkov antidepresiva ali pa avgmentacija učinka antidepresiva iz skupine SSRI ali SNRI z buspironom, bupropionom ali atipičnim antipsihotikom. V primeru hude depresije, ki ne odgovori na naštete medikamentne ukrepe zdravljenja, je izbira elektrokonvulzivna terapija. Kadar je GAM pridružena bipolarna motnja, se svetuje dodatna uvedba stabilizatorja razpoloženja ali atipičnega antipsihotika. Mnenja glede uporabe antidepresiva so deljena. V primeru komorbidnosti z drugimi anksioznimi motnjami, ki se ne izboljšajo ob monoterapiji GAM, se priporočajo kombinacije zdravil, učinkovitih v zdravljenju anksioznih motenj, kot so različni razredi antidepresivov (predvsem SSRI, SNRI, TCA), lahko prehodno v kombinaciji z benzodiazepini, atipični antipsihotiki in pregabalin.<sup>5</sup>

## Psihoterapija

Kratkoročna in dolgoročna učinkovitost psihoterapije pri zdravljenju GAD je bila potrjena v randomiziranih kliničnih raziskavah. V klinični praksi se od psihoterapevtskih metod najpogosteje uporablja vedenjsko kognitivna psihoterapija (VKT) ter terapije, ki temeljijo pretežno na vedenjskih pristopih, kot je npr. trening obvladovanja anksioznosti<sup>12,33</sup> ali trening sprostitvenih tehnik.<sup>12,46</sup> Relapsi GAM so redkejši po koncu VKT kot po ukinitvi farmakoterapije. Izboljšanje po zaključku psihoterapije se lahko vzdržuje tudi 2 leti.<sup>33</sup> VKT se je izkazala kot uspešna tudi v zmanjševanju pridruženih depresivnih simptomov.<sup>45</sup> V zadnjem času

se uveljavljajo različne oblike samopomoči, ki temeljijo na principih VKT. Kognitivni in vedenjski ukrepi se namreč lahko predstavijo in izvajajo tudi prek računalniških programov, ki so dostopni na internetu, ali pa v obliki knjig in CD-jev.<sup>39</sup> V randomiziranih kliničnih raziskavah je bila potrjena tako kratkoročna (pol leta) in dolgoročna (eno leto) učinkovitost kratkotrajne psihodinamske psihoterapije.<sup>47,48</sup> VKT je imela v primerjavi s KPDT ugodnejši vpliv na nekaterih lestvicah anksioznosti.<sup>28,33,39</sup>

## Trdovratna GAM

Pri mnogih bolnikih, po nekaterih podatkih do polovice, simptomi GAM vztrajajo kljub izvajanju standarnih intervencij – psihoterapiji ali dovolj dolgemu zdravljenju z vsaj enim antidepresivom v dovolj visokem odmerku.<sup>13,44,45</sup> Odmerek zdravila povišamo na najvišji še prenosljivi za vsaj osem tednov; pri vsaj delnem odzivu nadaljujejo z istim odmerkom, saj so običajno stanje s časom še dodatno izboljša. V primeru neuspeha se priporoča menjava antidepresiva (znotraj istega razreda ali med različnimi razredi) ali različne kombinacije farmakološke in psihološke terapije ter avgmentacija farmakoterapije z antidepresivi, buspironom, benzodiazepini, antikonvulzivi, atipičnimi antipsihotiki in drugimi farmakološkimi agensi.<sup>5,13,19</sup> V primeru odporne GAM je potrebno pomisliti na pridruženost druge psihiatrične ali somatske bolezni.<sup>19</sup>

## Zaključek in priporočila

Značilnosti GAM so, tako glede klinične slike in poteka, a tudi posledic za posameznika in družbo, dovolj različne od drugih motenj, da vsekakor potrjujejo konceptualizacijo GAM kot neodvisne klinične entitete.<sup>2</sup> GAM je pogosta kronična motnja, ki predstavlja pomemben vir obolenosti in slabše kakovosti življenja, tako sama po sebi, še bolj pa v soobolenosti z drugimi motnjami, zato je zgodnje prepoznavanje in zdravljenje bistvenega pomena za preprečevanje kronifikacije bolezni. Pri bolnikih s klinično sliko anksioznosti moramo vedno pomisliti na somatske vzroke bolezni, izključiti pa

moramo tudi morebitne pridružene duševne motnje, kot npr depresivno motnjo, panično motnjo in zlorabo alkohola ali nedovoljenih drog. Morda bodo dopolnjeni diagnostični kriteriji pripomogli k večjemu zanimanju za GAM, tako med raziskovalci, kot tudi med

zdravniki v klinični praksi, saj so nadaljnje raziskave, ki bi prispevale k boljšemu razumevanju te motnje in zato tudi k bolj učinkovitemu prepoznavanju in zdravljenju, še kako potrebne.

## Literatura

1. Wittchen HU, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 15–9; discussion 20–1.
2. Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug; 15: 445–52.
3. Maier W, Gansicke M, Freyberger HJ, Linz M, Heun R, Lecrubier Y. Generalized anxiety disorder (ICD-10) in primary care from a cross-cultural perspective: a valid diagnostic entity? *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 29–36.
4. Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen HU. Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008; 25: 72–90.
5. Davidson JR, Zhang W, Connor KM, Ji J, Jobson K, Lecrubier Y, et al. A psychopharmacological treatment algorithm for generalized anxiety disorder (GAD). *J Psychopharmacol*. 2010 Jan; 24: 3–26.
6. Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety*. 2002; 16: 162–171.
7. Carter RM, Wittchen HU, Pfister H, Kessler RC. One-year prevalence of subthreshold and threshold DSM-IV generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. *Depress Anxiety*. 2001; 13: 78–88.
8. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 May; 51: 355–64.
9. Weisberg RB. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 4–9.
10. Fisher PL. Psychopathology of generalized anxiety disorder. *Psychiatry* 2007; 6: 171–175.
11. Maier W, Gansicke M, Freyberger HJ, Linz M, Heun R, Lecrubier Y. Generalized anxiety disorder (ICD-10) in primary care from a cross-cultural perspective: a valid diagnostic entity? *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 29–36.
12. Nutt DJ, Ballenger JC, Sheehan D, Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5: 315–25.
13. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 32–8.
14. Sadock BJ, Sadock VA. Anxiety disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Synopsis of psychiatry*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007. p. 579–633.
15. Gregory AM, Lau JY, Eley TC. Finding gene-environment interactions for generalised anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 258: 69–75.
16. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 75–97.
17. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158: 1568–78.
18. Lesch KP. Gene-environment interactions in generalized anxiety disorder. In: Nutt DJ, Rickels K, Stein DJ, eds. *Generalized anxiety disorder: symptomatology, pathogenesis and management*. London: Martin Dunitz; 2002. p. 71–87.
19. Fricchione G. Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med* 2004; 351: 675–82.
20. Stahl SM. Anxiety disorders and anxiolytics. In: Stahl SM, eds. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. New York: Cambridge University press; 2008. p. 721–772.
21. Rickels K, Rynn M, Khalid-Khan S. Diagnosis and evaluation of generalized anxiety disorder patients. . In: Nutt DJ, Rickels K, Stein DJ, eds. *Generalized anxiety disorder: symptomatology, pathogenesis and management*. London: Martin Dunitz; 2002. p. 27–40.
22. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization; 1992.
23. Simon NM. Generalized anxiety disorder and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 10–4.
24. Hunt C, Slade T, Andrews G. Generalized anxiety disorder and major depressive disorder comorbidity in the national survey of mental health and well-being. *Depress Anxiety* 2004; 20: 23–31.
25. Pine DS. Anxiety disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p. 1839–1926.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed, text rev. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
27. Stein DJ, Matsunaga H. Generalized anxiety disorder across cultures. In: Nutt DJ, Rickels K, Stein DJ, eds. *Generalized anxiety disorder: symptomatology, pathogenesis and management*. London: Martin Dunitz; 2002. p. 89–96.
28. Borkovec TD. Psychological aspects and treatment of generalized anxiety disorder. In: Nutt DJ, Rickels K, Stein DJ, eds. *Generalized anxiety disorder: symptomatology, pathogenesis and management*. London: Martin Dunitz; 2002. p. 99–110.



29. Nutt D, Argyropoulos S, Hood S, Potokar J. Generalized anxiety disorder: a comorbid disease. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006; 16:S109–18.
30. Stein DJ. Comorbidity in generalized anxiety disorder: impact and implications. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62: 29–34; discussion 35–6.
31. Noyes R. Comorbidity in generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2001; 24: 41–55.
32. Gorwood P. Generalized anxiety disorder and major depressive disorder comorbidity: an example of genetic pleiotropy? *Eur Psychiatry.* 2004; 19: 27–33.
33. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet* 2006; 368: 2156–66.
34. Sanderson WC, Wetzler S, Beck AT, Betz F. Prevalence of personality disorders among patients with anxiety disorders. *Psychiatry Res.* 1994; 51: 167–74.
35. Simon NM, Blacker D, Korbly NB, Sharma SG, Worthington JJ, Otto MW, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism in anxiety disorders revisited: new data and literature review. *J Affect Disord.* 2002; 69: 209–17.
36. Yonkers KA, Dyck IR, Warshaw M, Keller MB. Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry.* 2000; 176: 544–9.
37. Bobes J, Caballero L, Vilardaga I, Rejas J. Disability and health-related quality of life in outpatients with generalised anxiety disorder treated in psychiatric clinics: is there still room for improvement? *Ann Gen Psychiatry.* 2011; 14: 10: 7.
38. Durham RC. Treatment of generalized anxiety disorder. *Psychiatry* 2007; 6: 183–187.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence [homepage on the internet]. NICE clinical guideline: Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. Dosegljivo na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13314/52599/52599.pdf>.
40. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342:d1199.
41. Carlson G, Roy-Byrne P. Treatment of generalized anxiety disorder: do benzodiazepines still have a role? In: Nutt DJ, Rickels K, Stein DJ, eds. *Generalized anxiety disorder: symptomatology, pathogenesis and management.* London: Martin Dunitz; 2002. p. 111–123.
42. Khalid-Khan S, Rynn M, Rickels K. Buspirone and antihistamines in the treatment of generalized anxiety disorder. In: Nutt DJ, Rickels K, Stein DJ, eds. *Generalized anxiety disorder: symptomatology, pathogenesis and management.* London: Martin Dunitz; 2002. p. 125–136.
43. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioural and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behavior Therapy.* 1997; 28: 285–305.
44. Lalonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011; 31: 326–33.
45. Gale C, Davidson O. Generalized anxiety disorder. *BMJ.* 2007; 334: 579–81.
46. Lorenz RA, Jackson CW, Saitz M. Adjunctive use of atypical antipsychotics for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy.* 2010; 30: 942–51.
47. Salzer S, Winkelbach C, Leweke F, Leibling E, Leichsenring F. Long-term effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioural therapy in generalized anxiety disorder: 12-month follow-up. *Can J Psychiatry.* 2011; 56: 503–8.
48. Leichsenring F, Salzer S, Jaeger U, Kächele H, Kreisler R, Leweke F, Rüger U, Winkelbach C, Leibling E. Short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in generalized anxiety disorder: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2009; 166: 875–81.