

Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje anksioznosti

Drugs for the treatment of anxiety

Marko Anderluh

Povzetek: Prevalenca anksioznih motenj jih postavlja ob bok depresiji, najpogostejši duševni motnji. Pacientom z anksioznimi motnjami pomagamo s kognitivno-vedenjsko psihoterapijo in farmakoterapijo, ključ katere so antidepresivi in anksiolitiki. V članku predstavljamo različne podtipе anksioznosti, metode zdravljenja anksioznih motenj in pregled anksiolitikov.

Ključne besede: anksioznost, anksiolitiki, mehanizem delovanja anksiolitikov, farmakoterapija anksioznih motenj.

Abstract: The prevalence of all anxiety disorders makes them one of the most frequent mental disorders along with depressive disorders. The treatment of anxiety disorders consists of cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy with antidepressants and anxiolytics. The article presented deals with classification of anxiety disorders, treatment methods and the review of anxiolytics.

Keywords: anxiety, anxiolytics, anxiolytic mechanism of action, pharmacotherapy of anxiety disorders.

1 Uvod

Anksioznost je popolnoma normalen in neizogiben življenjski pojav. Intenzivna anksioznost je lahko posledica normalne reakcije na stresne situacije v življenju in je do neke mere zaželen pojav, saj omogoča prompten odziv na grožnjo (1). Anksiozne motnje po drugi strani predstavljajo zdravstveni problem in so pogosto podcenjene zaradi navidez negotove ločnice med normalnim pojavom anksioznosti in bolezenskim pojavom. Različne vrste anksioznih motenj močno ovirajo človeka pri njegovem delu, v družabnem in zasebnem življenju, vendar so napovedi za dolgoročno okrevanje zelo dobre ob primernem zdravljenju. Pacientom z anksioznimi motnjami pomagamo z različnimi oblikami psihoterapij in sprostitvenih tehnik ter z antidepresivi in anksiolitiki. Antidepresive smo predstavili v predhodnem članku, v nadaljevanju pa predstavljamo pregled anksiolitikov.

2 Anksioznost – delitev bolezni in etiopatogeneza

Anksiozne motnje delimo na več podtipov glede na simptome in potek bolezni:

- Generalizirana anksiozna motnja; dalj časa trajajoča nepremagljiva tesnoba,
- Panična motnja; nepričakovan in ponavljajoč se pojav nenadnih občutkov izjemne tesnobe,
- Socialna anksiozna motnja (socialna fobija); tesnoba v družbi, čezmeren strah pred ocenjevanjem s strani okolice in nesprejetostjo,

- Akutna stresna reakcija; stresni odziv na travmatične dogodke (izguba bližnje osebe, izguba dela),
- Posttravmatska stresna motnja; tesnoba ob spominu na travmatične dogodke,
- Obsesivno-kompulzivna motnja; nenadzorovano preplavljanje motečih misli, ki pelje v ponavljanje določenih opravkov (npr. ponavljajoče umivanje rok, zaklepanje vrat) (1, 2).

Ne glede na podtip anksiozne motnje lahko rečemo, da je vsem skupen imenovalec nerazumen strah ali pretirana reakcija na stresne dejavnike življenja. Kaže se z zaskrbljenostjo, nemirom in številnimi telesnimi simptomi, kot so driske, palpitacije, povečano znojenje, vrtoglavica, zvišan krvni tlak, tremor in pogosto odvajanje urina (3). Stres je posledica intenzivne percepcije zunanjega stimulusa – stresnih dejavnikov. To percepcijo procesirajo nevroni, ki peljejo iz talamusa proti senzorični skorji, predvsem v hipokampus in amigdala jedra. Specifični nevroni v teh dveh regijah projicirajo v hipotalamus in možgansko deblo, kjer so prisotni glavni ekscitatorni prenašalci serotonin in noradrenalin, inhibitorni prenašalec γ -aminobutirna kislina (GABA) in nevroaktivni peptid kortikoliberin (4). Prekomerno izločanje noradrenalina ter zmanjšano izločanje serotonina in GABA povezujejo s pojavom anksioznih motenj. Poleg opisanih biokemijskih dejavnikov, ki so predvsem genetsko pogojeni, na razvoj anksioznosti vplivajo dejavniki okolja (stresni dejavniki, neustrezna vzgoja) in psihološki dejavniki (naučeno neustrezno vedenje, naučeni napačni kognitivni procesi).

3 Terapija anksioznih motenj

Psihoterapijo dalj časa trajajočih anksioznih motenj izvaja psihoterapevt ob aktivni udeležbi bolnika in sestoji iz natančno

določenega zaporedja seans, ki trajajo približno 6 mesecev. Cilj teh je, da se bolnik sam nauči reševati probleme povezane z anksiozno motnjo. Poznamo več tipov psihoterapij anksioznih motenj: vedenjsko, kognitivno in kognitivno-vedenjsko terapijo (5). Vedenjska terapija temelji na odpravljanju in obvladovanje vedenja, ki dolgoročno ne prinaša koristi oziroma poveča pojavnost anksioznih motenj. Oseba se nauči spoprijemati s težavnimi situacijami, pogosto s pomočjo nadzorovanega izpostavljanja stresnim situacijam. Kognitivna terapija temelji na prepoznavanju in obvladovanu neplodnih ali celo škodljivih miselnih vzorcev. Pacient se nauči obvladovati škodljiva čustva, saj ta niso neposredno odvisna od zunanjih dogodkov, temveč odvisna od kognitivnega procesa dojetja situacije. Kognitivno-vedenjska terapija je najpogostejša terapija pri kateri gre za kombinacijo vedenjske in kognitivne terapevtske tehnike (5). Psihoterapevtske metode dopolnjujejo s sprostitvenimi tehnikami kot so meditacija, globoko dihanje in blaga fizična aktivnost. Raziskave potrjujejo, da je kognitivno-vedenjska terapija pri zdravljenju blage do zmerne depresije in agorafobije s paniko enako ali celo bolj učinkovita kot samo farmakoterapija (6). Prednost farmakoterapije je v hitrem odpravljanju simptomov. Pri zdravljenju anksioznih motenj zato ponavadi kombinirajo eno ali več vrst psihoterapevtskih metod s farmakoterapijo. Zdravila so učinkovita pri večini ljudi in lahko predstavljajo bodisi kratkotrajno bodisi dolgotrajno terapevtsko možnost, kar je odvisno od posameznega tipa anksiozne motnje in posameznega bolnika.

Za odpravljanje/ublažitev neprijetnih simptomov ter preprečevanje relapsa uporabljajo antidepresive ali anksiolitike. Moderne smernice za zdravljenje anksioznih motenj predstavljene z algoritmom

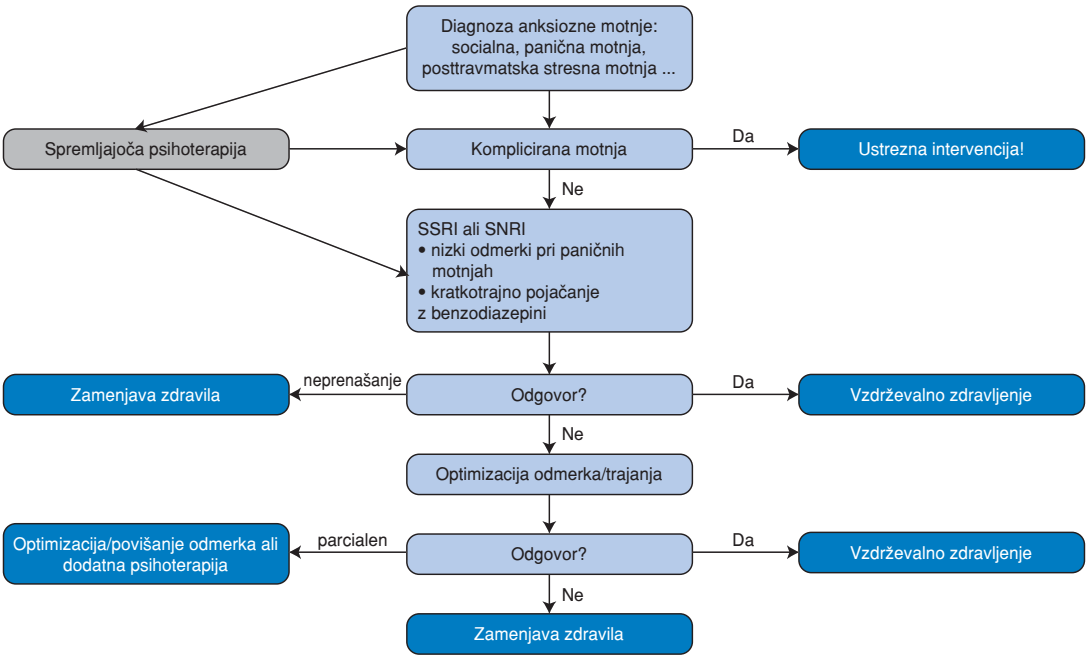
priporočajo uporabo antidepresivov v odvisnosti od diagnoze (Slika 1) (7). Zdravila prvega izbora dalj časa trajajoče anksiozne motnje (npr. generalizirane anksiozne motnje) so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI). To še posebej velja za pogosto komorbidnost anksioznosti in depresije, saj je anksioznost lahko simptom depresivne motnje (8, 9). Anksiolitični učinek antidepresivov razlagajo z direktnim učinkom na gabanergični sistem in ne le kot posledico izboljšanja razpoloženja preko delovanja na serotoninergične receptorje (10).

Preglednica 1: Spekter aktivnosti učinkovin za zdravljenje anksioznih motenj (11, 12, 13).

Table 1: Spectrum of activity of anxiolytic drugs (11, 12, 13).

Razred učinkovin	GAM	Panična motnja	SAM
Benzodiazepini	+	+	+
Bupirone	+	-	?
TCA	+	+	-
SSRI/SNRI	+	+	+
MAOI	+	+	+
β-blokatorji	?	-	+

GAM = generalizirana anksiozna motnja, MAOI = zaviralci monoaminske oksidaze, SAM = socialna anksiozna motnja, SSRI = selektivni zaviralci privzema serotonina, SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, TCA = triciklični antidepresivi.



Slika 1: Algoritem farmakoterapije anksioznih motenj. SSRI = selektivni zaviralci privzema serotonina, SNRI = neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (7).

Figure 1: Algorithm for pharmacotherapy of anxiety disorders. SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors, SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (7).

Pacienti s hudimi tipi depresije se včasih bolje odzivajo na triciklične antidepresive kot je klomipramin (indiciran v primeru obsesivno-kompulzivne motnje), SNRI venlafaksin (indiciran v primeru generalizirane anksiozne motnje) ali na inhibitorje monoaminske oksidaze (MAOI). Algoritem je dopolnjen z uporabo anksiolitikov (predvsem benzodiazepinov) pri akutnih in hudih oblikah anksioznih motenj, kot so napadi panike ali socialna anksiozna motnja, med tem ko so neučinkoviti pri obsesivno-kompulzivni motnji in posttravmatski stresni motnji.

Za zdravljenje predvsem generalizirane anksiozne motnje uporabljamo poleg omenjenih skupin učinkovin še buspiron, ki sodi v skupino azapironov. β -blokatordi so pogojno indicirani pri generalizirani anksiozni motnji (11). Razredi učinkovin, ki so indicirane za določen tip anksiozne motnje so sistematično predstavljeni v preglednici 1.

Določeni avtorji zavračajo farmakoterapijo anksioznih motenj zaradi naslednjih dejstev:

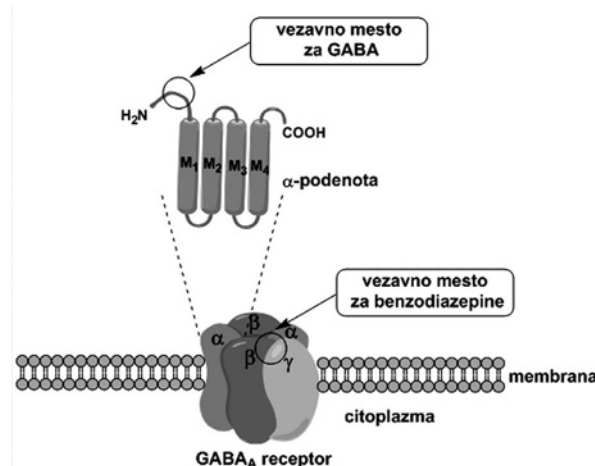
- zdravila ne odpravljajo tistih simptomov anksiozne motnje, ki izvirajo iz življenjskih navad,
- ob jemanju zdravil težko ocenimo uspešnost psihoterapije oz. ne znamo točno ovrednotiti specifičnega učinka tako psihoterapije kot zdravila,
- pacienti prepogosto pripisujejo uspešnost terapije zdravilom pri čemer se ne zavedajo svojih dosežkov, cilj terapije pa je ravno samostojno reševanje anksioznosti (8).

4 Anksiolitiki

Učinkovine za zdravljenje anksioznih motenj delujejo na gabanergične $GABA_A$ receptorje, serotoninergične $5HT_{1A}$ receptorje in kortikoliberinske receptorje v centralnem živčevju (4). Največ učinkovin deluje na $GABA_A$ receptorje v sivi možganovini. Obstaja več podtipov teh receptorjev: vsi so pentamerni receptorji – ionski kanali za kloridne ione, ki jih aktivira γ -aminomaslena kislina (GABA) (Slika 2). Ob tem se poveča tok kloridnih ionov v nevron, kar vzdržuje polarizacijo ali povzroča hiperpolarizacijo membrane nevronov in posledično preprečuje nastanek akcijskega potenciala. GABA deluje neselektivno inhibitorno na prenos živčnih impulzov in zato depresorno na centralno živčevje. Mnoge učinkovine, ki delujejo zaviralno na centralno živčevje delujejo kot modulatorji $GABA_A$ receptorjev: benzodiazepini, barbiturati, etanol, pikrotoksin, inhalirajoči anestetiki kot je izofluran, penicilini in določeni nevroaktivni peptidi (4).

Benzodiazepini se vežejo na alosterično vezavno mesto $GABA_A$ receptorjev (Slika 2), zato ne delujejo kot direktni agonisti na $GABA_A$, temveč povečajo frekvenco odpiranja $GABA_A$ receptorjev po vezavi GABA (4). S tem razlagamo njihov splošni zaviralni učinek na centralno živčevje. Poleg terapije anksioznih motenj so indicirani v terapiji nespečnosti, konvulzij in alkoholnega odtegnitvenega sindroma. Benzodiazepini poleg številnih stranskih učinkov, zasvojenosti, pojava odtegnitvenega sindroma in relapsa anksioznih motenj celo povzročajo določene tipe anksioznih motenj (Preglednica 2) (14). Zato se predpisujejo izključno za kratkotrajno zdravljenje anksioznih motenj, pri čemer je čas trajanja zdravljenja največ 2-4 tedne. V RS so registrirane naslednjime učinkovine: alprazolam, bromazepam, diazepam, klobazam, lorazepam, medazepam in oksazepam (slika 3).

Benzodiazepini so učinkovine prvega izbora v terapiji akutne stresne motnje ter paničnih napadov in pri indukciji sedacije, še posebej močno delujoča alprazolam in klonazepam. Kombinacija benzodiazepinov s SSRI ima lahko določene prednosti pred mono-terapijo (9). Benzodiazepini imajo hiter nastop delovanja, zato hitro odpravljajo simptome zmernih in hudih motenj. Ob zniževanju odmerkov benzodiazepinov so poleg odtegnitvenega sindroma opazili tudi povečan pojav anksioznih motenj pri določenih pacientih. SSRI imajo skorajda nasproten terapevtski profil: na začetku terapije lahko celo povečajo frekvenco paničnih napadov oziroma anksioznih motenj (Slika 4). To predvidoma traja 1-3 tedne in pacente lahko odvrne od jemanja antidepresivov, po tem času se pojavi terapevtski učinek. Benzodiazepine zato kombinirajo s SSRI na začetku terapije za preprečitev s SSRI izzvane anksioznosti, kar je še posebej aktualno v primeru komorbidnosti anksioznih in depresivnih motenj (9, 15). Le v izjemnih primerih je opravičena dolgoročna terapija z benzodiazepini, saj pacienti bolje prenašajo dolgoročno dajanje antidepresivov.



Slika 2: $GABA_A$ receptor; vezavno mesto za benzodiazepine in GABA (4).

Figure 2: $GABA_A$ receptor; benzodiazepine- and GABA-binding site (4).

Azapironi delujejo kot agonisti serotoninergičnih $5HT_{1A}$ in $5HT_{2A}$ receptorjev ter deloma kot antagonisti dopaminergičnih D_2 in adrenergičnih α_1 in α_2 receptorjev. Različen mehanizem delovanja od benzodiazepinov se kaže tudi na učinku; posedujejo anksiolitični in antipsihotični učinek, poleg tega pa se lahko uporabljajo kot adjuvantna terapija pri zdravljenju depresivnih motenj (16). Njihova glavna prednost pred benzodiazepini je odsotnost sedacije in kognitivne upočasnenosti, vendar so lahko ravno zaradi tega manj učinkoviti v odpravljanju tistih anksioznih motenj, kjer je sedacija zaželen učinek. Poleg tega delovanje na vrsto receptorjev lahko vpliva na vrsto stranskih učinkov (Preglednica 2). Glavna slabost azapironov je počasen nastop delovanja in slabo napovedljiv učinek. V RS trenutno ni registrirane učinkovine iz skupine azapironov, v tujini pa sta registrirana buspiron in tandospiron (17).

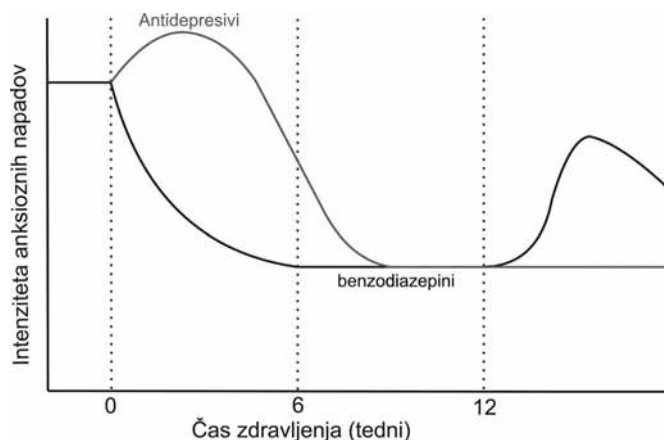
Ostale učinkovine za zdravljenje anksioznih motenj se uporabljajo predvsem za odpravljanje simptomov ali terapijo specifičnih motenj. Antikonvulziva gabapentin in pregabalin uspešno opravljata simptome generalizirane anksiozne motnje (13). Barbiturati so učinkovine

Preglednica 2: Anksiolitiki – predpisani odmerki in stranski učinki.

Table 2: Anxiolytics – prescribed doses and side effects.

Klasifikacija/ učinkovina	Začetni odmerek [mg/dan]	Standardni odmerek [mg/dan]	Stranski učinki
Benzodiazepini			
Alprazolam	0,25	0,25-1,00	Sedacija, kognitivna upočasjenost, ataksija, odtegnitveni sindrom
Bromazepam	1,5	1,5-6,0	
Diazepam	2,0-10,0	10-60	
Klobazam	/	20-60	
Klonazepam	0,25	0,50-4,00	
Lorazepam	0,5	0,5-2,0	
Medazepam	/	20-40	
Oksazepam	/	10-60	
Azapironi			
Buspiron	10	10-69	Vrtoglavica, gla- vobol, zasp- nost, utrujenost, slabost, nespeč- nost, nemir

podobnega mehanizma delovanja kot benzodiazepini, saj se alosterično vežejo na GABA_A receptorje in imajo splošen zaviralni učinek na centralno živčevje. Zaradi številnih stranskih učinkov in ozkega terapevtskega okna se ne predpisujejo več v terapiji anksioznosti (18). Mefenoksolan sodi v skupino oksazolidinonov, ki delujejo zaviralno na centralno živčevje. Je mišični relaksant in blag anksiolitik (19). -blokatorji odpravljajo tremor kot simptom specifičnih anksioznih motenj, kjer je tremor močno ovirajoč dejavnik (15). Hidroksizin je znan antihistaminik z anksiolitičnim delovanjem uporaben pri zdravljenju blažjih oblik anksioznih motenj (20).

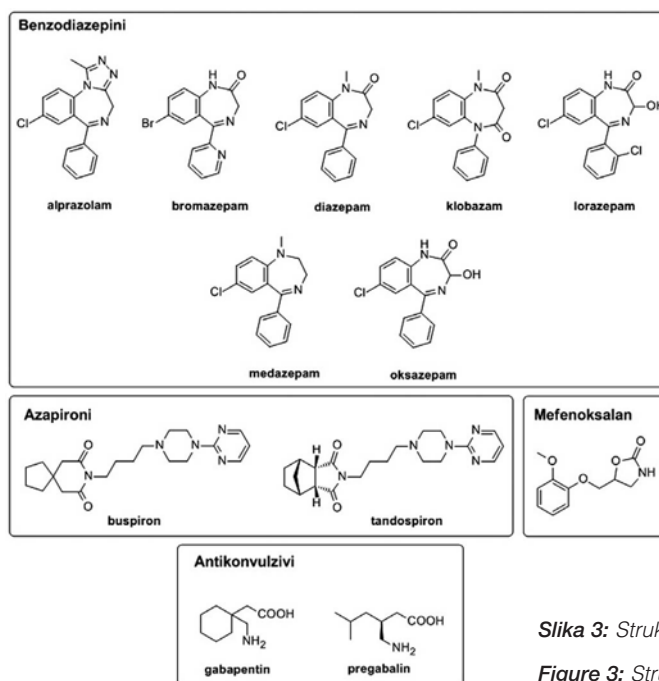


Slika 4: Časovni terapevtski profil benzodiazepinov in SSRI (14).

Figure 4: Time-dependent therapeutic profile of benzodiazepines and SSRI (14).

6 Sklep

Zdravljenje anksioznih motenj je močno odvisno od tipa anksiozne motnje. Benzodiazepini so učinkovine prvega izbora za farmakoterapijo akutne stresne reakcije in paničnih anksioznih motenj, med tem ko se lahko uporabljajo sočasno s SSRI za začetno terapijo generalizirane anksiozne motnje ali komorbidnosti depresivne in anksiozne motnje. Dolgoročna farmakoterapija anksioznih motenj sloni na antidepresivih (SSRI, SNRI). Za celovito terapijo anksioznih motenj pa je poleg farmakoterapije priporočena psihoterapija in razne sprostitevne tehnike, s katerimi pacienti sami obvladujejo stres.



Slika 3: Strukturne formule anksiolitikov.

Figure 3: Structural formulas of anxiolytics.

7 Literatura

1. Stein DJ. Introduction. In Stein DJ, Editor. Clinical Manual of Anxiety Disorders, American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, 2004; 1-13.
2. Ziherl S. Stresne motnje in obvladovanje stresa. Dostopno na: www.pb-begunje.si/Osnova/file.php?id=477&db=priponke.
3. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 9th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
4. Weinberg DR. Anxiety At The Frontier Of Molecular Medicine. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 1247-1249.
5. Resman D. Kognitivno-vedenjska terapija anksioznih in depresivnih motenj. Primer pri koronarnem bolniku. Dostopno na: <http://www.pb-begunje.si/Osnova/file.php?id=307&db=priponke>.
6. Barlow DH, Hofmann SG. Efficacy and dissemination of psychological treatments. In: Clark DM, Fairburn CG, Editors. Science and practice of cognitive behaviour therapy. New York: Oxford University Press, 1999: 95-117.
7. Stein DJ. Algorithm for the Pharmacotherapy of Anxiety Disorders. Curr. Psychiatry Rep. 2003; 5: 282-288.
8. General issues in treatment: Clinician Guide. In Andrews G, Creamer M, Crino R, Hunt C, Lampe L, Page A, Editors. The Treatment of Anxiety Disorders. Clinical Guides and Patient Manuals, Cambridge University Press, Cambridge, 2003; 24-35.
9. Dunlop BW, Davis PG. Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry 2008; 10: 22-28.
10. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, Jezard P, Matthews PM, Cowen PJ. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 368-370.
11. Cowen PJ. Pharmacotherapy for anxiety disorders: drugs available. Adv. Psychiatr. Treat. 1997; 3: 66-71.
12. Fricchione G. Generalized Anxiety Disorder. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 675-682.
13. Schneier FR. Social Anxiety Disorder. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 1029-1035.
14. Cohen SI. Alcohol and benzodiazepines generate anxiety, panic and phobias. J. R. Soc. Med. 1995; 88: 73-77.
15. Nutt D, Bell C. Practical pharmacotherapy for anxiety. Adv. Psychiatr. Treat. 1997; 3: 79-85.
16. Cadieux RJ. Azapirones: an alternative to benzodiazepines for anxiety. Am. Fam. Phys. 1996; 53: 2349-2353.
17. Chessick CA, Allen MH, Thase M, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 3. Dostopno na spletu: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006115/frame.html>.
18. Tyrer, P; Silk, KR., Editors. Cambridge Textbook of Effective Treatments in Psychiatry (1st ed.). Cambridge University Press. Cambridge, 2008; 406.
19. Kraft IA. Use of mephenoxalone in behavioral problems. Am. J. Psychiatry. 1962; 118: 841-842.
20. Llorca PM, Spadone C, Sol O. 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.