

Farmakologija anksiolitika

Nenad Ugrešić

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd

Uvod

Otkrice barbiturata 1862. godine jedan je od ključnih događaja za psihofarmakoterapiju, ali danas ovi lekovi se isključivo koriste kao antiepileptici i intravenski opšti anestetici.

Meprobamat je u kliničkoj upotrebi od 1954. godine i predstavljao je napredak u odnosu na barbiturate, a sada je potpuno napušten.

Tek otkrićem benzodiazepina 60-tih godina dvadesetog veka psihofarmakoterapija dobija lekove izrazitog antianksioznog delovanja, a bez niza neželjenih efekata koji su postojali kod ranije poznatih sedativa. Do danas u klinici je korišćeno oko 40 benzodiazepina. Prvi je u praksu uveden hlordiazepoksid 1956., a odmah potom i diazepam. Diazepam je samo nekoliko godina nakon što se pojavio na tržištu SAD-a postao jedan od najčešće propisivanih i upotrebljivanih medikamenata. Ova grupa lekova je ubrzo izborila vodeće mesto u ublažavanju i/ili otklanjanju anksioznosti.

U 1990-tim selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) uvode se u prvu liniju borbe kod većine tipova anksioznog poremećaja.

Na preteće stimulse normalno odgovaramo strahom. Međutim, u anksioznom stanju strah nije u srazmeri sa realnom situacijom. Ne postoji jasna granica između normalnog i patološkog, ali kod njenog prekoračenja anksiozni sadržaj preplavljuje ličnost i ometa funkcionisanje.

Anksiozni poremećaj je najčešće psihijatrijski poremećaj; svi poremećaji anksioznosti u odrasloj populaciji na godišnjem nivou imaju prevalencu 12-18%, u toku života 21-25%,

odnos žene muškarcima 2:1. Komorbiditet sa drugim psihijatrijskim poremećajima prisutan je kod 62% slučajeva, pri čemu dominira depresija sa 33.5% (Wittchen i Jacobi, 2005).

Ovo ima značajne terapijske konsekvence, jer ukoliko simptomi anksioznosti egzistiraju u okviru depresivnog poremećaja, antidepresivi će efikasno kupirati i anksioznost (Baldwin i sar., 2005).

Poremećaji anksioznosti klinički obuhvataju:

- generalizovani poremećaj anksioznosti
- panični poremećaj
- fobije
- poremećaj usled post-traumatskog stresa
- opsesivno-kompulzivni poremećaj

Randomizovane, kontrolisane studije jasno ukazuju da se kod blažih formi anksioznosti i depresije nema jasne razlike između leka i placeba, što ukazuje da nespecifični efekt igra snažnu ulogu u poboljšanju stanja pacijenata. S druge strane, kod jasno dijagnostikovanog hroničnog anksioznog poremećaja postoji nedvosmislena korist od aktivnog tretmana (Baeyens, 2007).

Sledi opis osnovnih grupa lekova koje se koriste u terapiji anksioznog poremećaja, kao i preporuke za farmakološki tretman pojedinih tipova anksioznosti, bazirane na rezultatima randomizovanih, dvostruko-slepih, kontrolisanih studija.

U ovom radu će biti prikazana i detaljnija farmakologija benzodiazepina, dok je farmakološki profil antidepresiva predstavljen u radu „Farmakologija antidepresiva”.

Lekovi u terapiji anksioznih poremećaja

Osnovni anksiolitici spadaju u tri klase: antidepresivi, benzodiazepini i agonisti 5-HT_{1A} receptora – buspiron.

Benzodiazepini su dugi niz godina predstavljali temelje terapije anksioznosti.

Novije dobro kontrolisane studije pokazale su da antidepresivi poseduju anksiolitički efekt nezavisan od uticaja na depresiju major ili distimiju.

Važna razlika između ove dve grupe lekova je brzina nastupanja dejstva: benzodiazepini kupiraju simptome anksioznosti brzo (mereno satima ili danima), dok antidepresivi deluju sporo (mereno nedeljama ili mesecima). Antidepresivi mogu, u početku, čak i pogoršati simptome anksioznosti. Preporuka je da se terapija počinje nižim dozama antidepresiva nego što se koriste u terapiji depresije, a da se zatim postepeno povećavaju dok se ne

postigne zadovoljavajući anksiolitički efekt. Alternativno, u početku terapije kombinovati antidepresive i benzodiazepine (Nutt, 2005).

Antidepresivi

Tokom 1970-tih i 1980-tih pokazano je da je triciklični antidepresiv (TCA) klomipramin efikasan u terapiji opsesivno-kompulzivnog poremećaja, a inhibitori monoamino oksidaze (MAOI) kod paničnog poremećaja. U 1990-tim selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) uvode se u prvu liniju borbe kod većine tipova anksioznog poremećaja, a u 2000-tim kumuliraju se podaci o inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) kao što je venlafaksin ili antidepresivima drugačijeg mehanizma delovanja (mirtazapin i dr.) (Nutt, 2005).

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina - SSRI

SSRI spadaju u prvu liniju farmakološke terapije većine anksioznih poremećaja, zbog širokog spektra anksiolitčkog dejstva i generalno, dobre podnošljivosti.

Međutim, ovi lekovi mogu inicijalno izazvati veoma neprijatne neželjene efekte: nervozu, nesanicu i mučninu (Baldwin i sar., 2005). Zbog toga se preporučuju inicijalno niže doze ili kombinacija sa benzodiazepinima u toku prve 2-4 nedelje (Nutt, 2005).

Tokom dugotrajne terapije javlja se seksualna disfunkcija, a kod naglog prekida terapije sindrom obustave (vrtoglavica, nesаница, gastrointestinalni poremećaji i stanje slično gripu). Terapija se, zbog toga, ne sme naglo prekidati, već treba postepeno smanjivati dozu leka.

Studije nisu pokazale razliku između pojedinih SSRI.

Na izbor bi mogla uticati istovremena primena drugih lekova. Paroksetin, fluoksetin i sertalin se metabolišu preko CYP2D6, koji metaboliše i triciklične antidepresive, antipsihotike, antiaritmike i beta blokatore. Fluvoksamin inhibira CYP1A2 i CYP2C19 pa su moguće interakcije sa varfarinom, teofilinom, tricikličnim antidepresivima, benzodiazepinima i antiaritmikima. Citalopram nema značajne metaboličke interakcije.

Fluoksetin ima duže poluvreme eliminacije pa je pogodan za pacijente koji često zaboravljaju da uzmu lek.

Prema preporukama UK Komiteta za bezbednu primenu lekova terapiju treba da propiše specijalista psihijatar, koji će redovno, a u prvih 6 nedelja i učestalo pratiti pacijenta. Pre terapije uraditi EKG i izmeriti krvni pritisak. Lekove ne davati pacijentima sa nekontrolisanom hipertenzijom, oboljenjima srca i dizbalansom elektrolita (Baldwin i sar., 2005). Naime, početna euforija u

vezi visoke bezbednosti novih antidepresiva kod predoziranja je stišana i stavljena pod pitanje (Nutt, 2005).

Triciklični antidepresivi -TCA

Efikasnost TCA (većina podataka odnosi se na imipramin i klomipramin) u terapiji generalizovane anksioznosti i paničnog poremećaja je dobro dokumentovana. Kao i kod SSRI početak delovanja je odložen na 2-4 nedelje, a simptomi anksioznosti u ovom periodu mogu se čak i pogoršati. U odnosu na SSRI, TCA imaju više neželjenih efekata: antiholinergički (suva usta, opstipacija, poremećaj vida i dr.) hipotenzija, srčane aritmije i sedacija. Oni mogu značajnije ometati psihomotorne funkcije i uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanje mašinama. Takođe, znatno su toksičniji kod predoziranja – moguća fatalna aritmija. Kod naglog prekida terapije javlja se sindrom obustave. Sve navedeno čini da se TCA smatraju drugom linijom terapije anksioznosti (Baldwin i sar., 2005).

Inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI)

Stariji, neselektivni, ireverzibilni MAOI (napr fenelzin) su efikasni anksiolitici, ali zbog brojnih neželjenih efekata ne spadaju u lekove prvog izbora. Kod nas (nisu registrovani), a i u Evropi, imaju veoma skromu primenu.

Moklobemid je selektivni, reverzibilni inhibitor MAO-A, koji se znatno bolje toleriše, ali ne spada u kategoriju pouzdanih anksiolitika (Nutt, 2005).

Inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina – SNRI

Najviše podataka postoji za venlafaksin, koji se sa uspehom koristi kod generalizovanog i socijalnog anksioznog poremećaja. Efikasnost SNRI je ekvivalentna sa SSRI; takođe početak dejstva je odložen za 2-4 nedelje, inicijalno se mogu pogoršati simptomi anksioznosti, a kod prekida terapije javlja se sindrom obustave. I neželjeni efekti su slični, s tim što se kod primene venlafaksina u višim dozama javlja tendencija ka porastu krvnog pritiska, a veći je i rizik od fatalnog predoziranja (Nutt, 2005).

Ostali antidepresivi

I za druge antidepresive postoje pozitivni rezultati, alinema dovoljno dobro kontrolisanih kliničkih studija za određivanje njihovog mesta u terapiji anksioznosti.

Benzodiazepini

Veoma brzo nakon uvođenja u terapiju 1960.-tih godina, benzodiazepini su potisnuli starije anksiolitike kao što su barbiturati i meprobramat, jer su manje

sedativni, imaju manji rizik od razvoja zavisnosti i bezbedniji su kod predoziranja (Rosenbaum, 2005). Anksiolitički efekt benzodiazina nastupa odmah, što je njihova osnovna prednost u odnosu na ostale anksiolitike i razlog zbog koga se, u početku terapije, kombinuju sa antidepresivima, da pokriju period dok se ne razvije anksiolitički efekt antidepresiva (Stevens i Pollack, 2005). Kombinovana terapija benzodiazepin + antidepresiv (TCA ili SSRI), u odnosu na primenu samo jedne grupe lekova, uspešnije kupira i depresiju i anksioznost i smanjuje broj pacijenata koji odustaju od terapije.

Unutar grupe, benzodiazepini se razlikuju po potentnosti, brzini nastupa dejstva i poluvremenu eliminacije. Takođe, razlikuju se i po potencijalu farmakokinetičkih interakcija, jer neki podležu oksidativnom metabolizmu u jetri, a drugi se direktno konjuguju.

Kliničari smatraju da se na osnovu individualnih osobina pojedinih benzodiazepina postižu i različiti profili kliničkih odgovora.

Bazični farmakolozi (u koje spada i autor ovog rada) o ovome imaju nešto drugačiji stav: Svi benzodiazepini imaju slična dejstva, i njihova primena je više odraz pravca u kome su lekovi bili istraživani i načina na koji su proizvođači promovisali njihovu upotrebu, nego realnih razlika između lekova. Generalno, nema dokaza da je neki benzodiazepin efikasniji od drugog, ukoliko su primenjene adekvatne doze; ipak, farmakokinetičke razlike između lekova mogu biti značajne pri razmatranju izbora leka.

Činjenica je da se u jednom broju indikacija stariji predstavnici zamenjuju novijim benzodiazepinima, po pravilu visoko potentnim, kratkotrajnijeg dejstva, što je pokazalo, ako ne uvek signifikantnu prednost u efikasnosti, a ono veću komfornost i/ili bolju podnošljivost u primeni.

Benzodiazepini deprimiraju aktivnost CNS-a, potenciraju efekte drugih depresora CNS-a kao što je alkohol, izazivaju sedaciju, vrtoglavicu, produžavaju reakciono vreme, mogu ometati kognitivnu funkciju i sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama.

Tolerancija na anksioličko dejstvo ne razvija ni tokom dugotrajne terapije.

Rizik od zloupotrebe u opštoj populaciji nije visok, ali jeste visok kod alkoholičara ili ovisnika od drugih supstanci.

Kod dugotrajne primene može se razviti psihička zavisnost, a kod naglog prekida terapije sindrom obustave koji se manifestuje agitacijom, nesanicom, strahom i senzornim poremećajima. Zbog toga terapiju uvek treba ukidati postepeno, naročito ukoliko se radi o lekovima kratkog poluvremena eliminacije, jer se kod njih brže javlja i snažnije ispoljava reakcija na oduzimanje leka (Rosenbaum, 2005).

Kod benzodiazepina sindrom obustave je češći nego kod antidepresiva i drugih anksiolitika (Nutt, 2005).

Benzodiazepini su efikasni u terapiji generalizovane anksioznosti, socijalne anksioznosti i paničnog poremećaja, ali ne i kod post-traumatskog stresa.

Visoki komorbiditeta anksioznosti i depresije major (benzodiazepini su ovde neefikasni) i povećanog rizika od zloupotrebe benzodiazepina kod ovisnika o alkoholu ili drogama značajno ograničavaju upotrebu benzodiazepina kod mnogih pacijenata (Baldwin i sar., 2005, Nutt, 2005, Rosenbaum, 2005).

Otkako su SSRI antidepresivi uvedeni u prvu liniju terapije anksioznih poremećaja, benzodiazepini se koriste za osnažavanje ove terapije, a samostalno u drugoj liniji terapije (Baldwin i sar., 2005).

Obično se preporučuje upotreba benzodiazepina tokom prve 2-4 nedelje terapije, a duže samo kod pacijenata koji su rezistentni na drugu terapiju (Baldwin i sar., 2005).

Mehanizam delovanja benzodiazepina

Benzodiazepini su agonisti benzodiazepinskog regulatornog mesta („benzodiazepinski receptor”) smeštenog na jonotropnim receptorima za najzastupljeniji inhibitorni neurotransmiter, - aminobuternu kiselinu ($GABA_A$ receptori). Ne deluju na metabotropne, $GABA_B$ receptore, dok se vezivanje za periferne benzodiazepinske receptore, nevezane za $GABA$ -ergičku neurotransmisiju i nepotpuno rasvetljene uloge, može, usled nevelikog afiniteta, smatrati farmakološki nemanifestnim.

$GABA_A$ receptori su heteropentamerni transmembranski proteini koji formiraju jonski kanal selektivno permeabilan za hloridni anjon (Cl^-). Do sada je klonirano 19 gradivnih subjedinica, kodiranih posebnim genima i svrstanih u nekoliko strukturno povezanih podfamilija, koje obuhvataju izoforme visokog stepena homologije (1-6, 1-3, 1-3, , , , , 1-3). Najčešća nativna receptorska stehiometrija je agregat sastavljen od dve , dve i jedne subjedinice.

Pored liganada koji regulišu funkcionalno stanje jonskog kanala u sklopu $GABA_A$ receptora vezivanjem za mesto prepoznavanja endogenog aktivatora $GABA$ -e, veliki broj liganada (benzodiazepini, neurosteroidi, barbiturati, opšti anestetici, alkohol) moduliše aktivnost receptorskog kompleksa vezivanjem za druga, alosterna mesta prepoznavanja. Benzodiazepini i drugi, nebenzodiazepinski analozi, vezivanjem za benzodiazepinsko regulatorno mesto

(benzodiazepinski receptor) smešteno na međupovršini između α i β ili, ređe, α i γ subjedinice, alosterno povećavaju afinitet GABA-e za receptor.

Benzodiazepinska alosterna modulacija efekata GABA-e na fluks hloridnih jona kroz jonski kanal inkorporiran u makromolekularnu strukturu GABA_A receptora manifestuje se povećanjem frekvence GABA-indukovanog otvaranja Cl⁻ kanala, što za posledicu ima povećanje konduktivnosti za Cl⁻ jone i smanjenje verovatnoće generisanja akcionog potencijala u odgovoru neurona na ekscitatorne stimulse.

Ubikvitarnost i verzatilnost GABA_A receptora u CNS-u diktiraju širinu farmakoloških efekata ove modulacije. Najprominentniji efekti su redukcija anksioznosti, sedacija, indukcija sna, smanjenje mišićnog tonusa, otežavanje motorne koordinacije, suzbijanje konvulzivne aktivnosti, anterogradna amnezija i razvoj zavisnosti (Charney i sar., 2006).

Farmakokinetika benzodiazepina

Početak i trajanje delovanja benzodiazepina određuju fizikohemijski atributi i metabolizam svakog od njih. Većina lekova iz ove klase se brzo apsorbuje i pojavljuje u krvi posle peroralnog unošenja. Najbrže prolaze kroz gastrointestinalnu mukozu visoko lipofilni preparati kao što su diazepam i lorazepam, koji dostižu najveću koncentraciju u plazmi za jedan sat. Alprazolam, lorazepam, hlordiazepoksid, halazepam i oksazepam se apsorbuju sporije, te najveću koncentraciju u krvi dostižu za 1-3 sata.

Benzodiazepini dati intravenski (diazepam, hlordiazepoksid, lorazepam) počinju da deluju vrlo brzo (30 sekundi do 2 minuta) zato što su dovoljno lipofilni za prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Dat intramuskularno lorazepam se najbrže apsorbuje u krv.

Posle primene jedne doze, lipofilniji oblici kao što je diazepam, imaju kraće psihofarmakološko delovanje, nego manje lipofilni kao što je lorazepam. Uzrok tome je brža redistribucija leka iz krvi i mozga u periferno masno tkivo. To čini da je efikasan poluživot diazepam kraći nego lorazepam, iako diazepam ima duži metabolički poluživot.

Kada se daju ponovljene doze benzodiazepina, brzina akumulacije leka i aktivnih metabolita do uspostavljanja stabilne ravnoteže („steady state”) zavisi, pre svega, od poluživota leka. Kod ponovljenog davanja, akumulacija benzodiazepina sa dugim poluživotom je velika i dostiže se dinamička ravnoteža već posle približno pet poluživota. Češća je pojava pospanosti, konfuzije i psihomotornih poremećaja kada se daju lekovi sa dužim, nego sa kraćim delovanjem. Treba voditi računa o opasnosti od povećanja neželjenih efekata zbog akumulacije benzodiazepina koji se sporije metabolišu, naročito u starih i hroničnih bolesnika.

Većina benzodiazepina se u visokom procentu vezuje za plazma-proteine (85-95%), što može značajno da ograniči efikasnost dijalize u slučaju trovanja ovim lekovima.

Benzodiazepini se metabolišu u jetri procesima dealkilacije, konjugacije, redukcije i oksidacije pomoću mikrozomalnog enzimskog sistema. U procesu metabolizacije neki od benzodiazepinskih preparata stvaraju aktivne metabolite (hlordiazepoksid, diazepam, hloragepat, prazepam, flurazepam, alprazolam), dok drugi ne (oksazepam, lorazepam, klonazepam).

Lekovi iz grupe 2-keto jedinjenja (diazepam, hlordiazepoksid, hloragepat, halazepam, prazepam) se metabolišu oksidacijom u jetri i pošto je taj proces relativno spor, ovi lekovi imaju relativno dugi poluživot. Lekovi iz ove grupe su često sami inaktivni, ali formiraju aktivne metabolite, koji još više produžavaju poluvreme eliminacije.

Triazolo jedinjenja (alprazolam, triazolam) takodje formiraju metabolite, ali su oni manje aktivni. Za razliku od njih 3-hidroksi jedinjenja (oksazepam, lorazepam) se metabolišu konjugacijom sa glukuronidnim radikalom, procesom koji je mnogo brži od oksidacije i ne stvaraju aktivne metabolite, pa samim tim imaju i kratak poluživot.

Najvećim delom benzodiazepini i njihovi metaboliti se izlučuju preko bubrega. Mnogi činioci mogu da poremete puteve biotransformacije i eliminacije (oboljenja jetre i bubrega, starost, istovremeno davanje nekih lekova kao npr. estrogena, disulfirama, izoniazida). Ova oštećenja metabolizma produžuju poluživot leka i mogu da povećaju neželjene efekte i toksičnost (Charney i sar., 2006).

Buspiron

Buspiron je parcijalni agonist 5-HT_{1A} receptora. U manjoj meri utiče i na dopaminergičku i noradrenergičku transmisiju u mozgu, što može da objasni blago euforizantno dejstvo buspirona.

Za razliku od benzodiazepina, buspiron deluje anksiolitički bez izražene sedacije i bez hipnotičkog, antikonvulzivnog i miorelaksantnog dejstva. Ne potencira efekt alkohola i drugih depresora CNS-a, ne razvija zavisnost i apstinencijalni sindrom kod dugotrajne primene. Ne utiče značajnije na psihomotorne sposobnosti; prilično je bezbedan kod predoziranja (Ugrešić, 2006)

Pokazao se efikasnim kod generalizovanog anksioznog poremećaja, ali kod drugih tipova anksioznih poremećaja nije dao ubedljive rezultate.

Efekti leka postaju vidljivi tek nakon više nedelja terapije, a postoje i dileme oko relapsa bolesti kod dugotrajne terapije.

Ukupno, buspiron spada u lekove druge linije terapije anksioznosti (Baldwin i sar., 2005).

Ostali lekovi

Antikonvulzivi

Pregabalin (generalizovani anksiozni poremećaj, i socijalni anksiozni poremećaj), gabapentin (socijalni anksiozni poremećaj) i lamotrigin (post-traumatski stresni poremećaj) pokazali su efikasnost u kratkotrajnim kontrolisanim studijama. Pošto nema podataka o njihovoj dugotrajnoj primeni, upotreba se ograničava na pacijente koji slabo odgovaraju ili loše tolerišu drugu terapiju (Baldwin i sar., 2005).

Antipsihotoci

Generalno, antipsihotoci se ne koriste kod anksioznih poremećaja. Međutim, pokazano je da risperidon i olanzapin mogu biti korisni u nekim slučajevima post-traumatskog stresa i opsesivno-kompulzivnog poremećaja sa psihotičnim tendencijama, kao i uz SSRI kada pacijent ne reaguje na monoterapiju. Efikasnost je ograničena na umereno stišavanje simptoma, a nema ni podataka o dugotrajnoj terapiji (Baeyens, 2007).

Beta blokatori

Poznato je da beta blokatori redukuju neke somatske i autonomne simptome anksioznosti (tremor, palpitacije), pa ih koriste muzičari, govornici, studenti i sportaši. Na bazi ovog iskustva ispitivani su i kod nekih anksioznih poremećaja (generalizovana i socijalna anksioznost), ali efikasnost nije prevazilazila placebo (Baldwin i sar., 2005).

Primena anksiolitika u specifičnim populacijama

Deca i adolescenti

I ovde, kao kod odraslih, lekovi prvog izbora su SSRI, a trebalo bi ograničiti primenu benzodiazepina i tricikličnih antidepresiva zbog potencijalnih neželjenih efekata.

Izvesnu zabunu izazvalo je ograničenje za primenu fluoksetina u terapiji depresije kod osoba mlađih od 18 godina zbog učestalijeg suicidalnog ponašanja, agresivnosti i besa.

Ova preporuka se ne odnosi i na lečenje anksioznih poremećaja, jer je ovde rizik od samopovređivanja manji, a terapijska korist veća.

Ukupno, farmakološki tretman je ograničen samo na mlade koji slabo odgovaraju na psihološki tretman, uz pažljiv terapijski monitoring.

Starije osobe

Terapija ista kao kod odraslih, uzimajući u obzir generalne preporuke vezana za ovu populaciju.

Srčani poremećaji

Triciklični antidepresivi mogu izazvati aritmije (i fatalne) i srčani blok pa njihovu primenu treba izbegavati kod srčanih poremećaja.

Kod kardiovaskularnih poremećaja (prethodni infarkt miokarda, hipertenzija) treba izbegavati primenu venlafaksina (SNRI).

SRSI imaju samo minimalan uticaj na srečanu funkciju.

Epilepsija

Antidepresivi mogu sniziti prag za konvulzivnu aktivnost. Pojava konvulzija uglavnom je vezana za triciklične i njima slične antidepresive, a prokonvulzivna aktivnost posebno je vezana za maprotilin.

Takođe, moguće su kinetičke interakcije jer antiepileptici (napr. karbamazepin) indukuju mikrozomalnu aktivnost u jetri i pojačavaju metabolizam istovremeno primenjenih lekova.

Trudnoća

Najveći broj podataka odnosi se na fluoksetin i triciklične antidepresive: dugotrajno prenatalno izlaganje ovim lekovima nije uticalo na kognitivne sposobosti, razvoj govora ili temperament.

Dojenje

Koncentracije leka u plazmi dojenčadi, čije su majke koristile SSRI, bile su nemerljivo male kod primene paroksetina i sertalina, a iznosile su oko 20% u odnosu na koncentraciju leka u plazmi majke kod primene fluoksetina i citaloprama.

Ne treba koristiti lekove sa snažnim depresivnim dejstvom (triciklični antidepresivi), kao ni mianserin, mirtazepin i trazodon (Baldwin i sar., 2005).

Sumarno

Tabela I Farmakoterapija anksioznih poremećaja; prema rezultatima dvostruko-Slepih placebo kontrolisanih studija (modifikovano prema Baeyens, 2007)

Anksiozni poremećaj terapija	Prva linija terapije	Alternativna terapija	Neefikasna
Generalizovani blokatori anksiozni (propranolol) poremećaj	SSRI (paroksetin, sertalin, escitalopram) SNRI (venlafaksin)	Benzodiazepini ¹ (alprazolam, diazepam) buspiron imipramin pregabalin ²	Beta
Socijalni blokatori anksiozni (pindolol) poremećaj	SSRI (paroksetin, sertalin, escitalopram, fluvoksamin) SNRI (venlafaksin)	Benzodiazepini ¹ (klonazepam, bromazepam) fenelzin pregabalin ² , gabapentin ² moklobemid ³	Beta (atenolol, buspiron
Panični blokatori poremećaj (propranolol)	SSRI (paroksetin, sertalin, escitalopram, fluvoksamin, fluoksetin)	Benzodiazepini ¹ (alprazolam, klonazepam, lorazepam) imipramin, klomipramin fenelzin venlafaksin ² , reboksetin ² moklobemid ³	Beta buspiron
Post-traumatski Benzodiazepini stresni poremećaj	SSRI (paroksetin, sertalin, fluoksetin)	fenelzin imipramin, amitriptilin venlafaksin ² , mirtazapin ² , nefazodon ² lamotrigin ² olanzapin ⁴ , risperidon ⁴	
Opsesivno-kompulzivni poremećaj	SSRI (paroksetin, sertalin, citalopram, fluvoksamin, fluoksetin)	klomipramin venlafaksin ³ olanzapin ⁴ , kvetiapin ⁴ risperidon ⁴	buspiron desipramin litijum

¹ Benzodiazepine koristiti u toku 2-4 nedelje zajedno sa lekovima Prve linije terapije

² Nema dovoljno studija (naročito dugotrajnih) za procenu mesta u terapiji

³ Rezultati studija nisu konzistentni

⁴ Za osnažavanje terapije u slučaju parcijalnog odgovora na SSRI

Literatura

1. Baeyens JM (2007) Pharmacology of Anxiety. In: Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics. From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application. Buschmann H et al (eds), Wiley-VCH, Weinheim, 895-922
35. Baldwin DS et al (2005) Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 19, 567-96
36. Charney DS et al (2006) Hypnotics and Sedatives. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., Brunton LL et al (eds), McGraw-Hill, New York, 401-14
37. Nutt DJ (2005) Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. *CNS Spectr* 10, 49-56
38. Rosenbaum FJ (2005) Attitudes toward benzodiazepines over the years. *J Clin Psychiatry* 66, Suppl 2, 4-8
39. Stevens JC, Pollack MH (2005) Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. *J Clin Psychiatry* 66, Suppl 2, 21-7
40. Ugrešić N ured (2006) Farmakoterapijski vodič. 3. izd, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd
41. Wittchen HU, Jacobi F (2005) Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15, 357-76