



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## FARMAKOTERAPIJSKI PRISTUP KOD ANKSIOZNOSTI I NESANICE

***Prof. dr Vesna Mijatović Jovin***

Klinički farmakolog – klinički toksikolog

Medicinski fakultet Univerzitet u Novom Sadu



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Anksioznost

- anksioznost – emocija uobičajena u svakodnevnom životu pojedinca
- simptomi – psihološki, fizički ili oba
- Intervencija potrebna: izrazito uznemirujući ili onesposobljavajući simptomi, remete kvalitet života, ALI bez prisustva bilo kakve jasne spoljne pretnje



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Anksiozni poremećaji

- mogu biti:
  - ✓ primarni
  - ✓ udruženi sa psihijatrijskom bolesti (npr. sa depresijom)
  - ✓ posledica telesne bolesti (npr. u okviru tireotoksikoze)
  - ✓ indukovani lekovima/drogama



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Anksiozni poremećaji

- Generalizovani anksiozni poremećaj
- Panični poremećaj
- Posttraumatski stresni poremećaj
- Opsesivno-kompulzivni poremećaj
- Socijalna fobija
- Akutni stresni poremećaj



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Generalizovani anksiozni poremećaj

- prekomerna zabrinutost oko brojnih događaja (nevažni, trivijalni povodi) udružena sa izraženom napetošću
- najmanje 6 meseci
- u kombinaciji sa drugim simptomima/znacima: nemir, problemi sa koncentracijom, razdražljivost, napetost mišića, poremećaji spavanja...



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Generalizovani anksiozni poremećaj

- klinički značajan distres
- tok je hroničan sa egzacerbacijama koje su provocirane stresom (bitno zbog razlikovanja od paničnog poremećaja)
- diferencijalna dijagnoza: hipertireoidizam i prekomerna konzumacija kofeina
- problemi u funkcionisanju u društvenom, poslovnom životu...i drugim oblastima bitnim za pacijenta



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Generalizovani anksiozni poremećaj

### □ Klinička slika:

- prekomerna i nekontrolisana briga
- napetost u mišićima, nemir, razdražljivost
- somatski simptomi (npr. hiperventilacija, tahikardija, znojenje...)
  
- često udružen sa depresijom, paničnim poremećajem ili obsesivno-kompulzivnim poremećajem **kst**



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Generalizovani anksiozni poremećaj

Lek	Komentar
<b>Urgentno stanje</b>	
benzodiazepini	Pružaju brzo simptomatsko olakšanje kod akutnog napada anksioznosti, ali poseduju potencijal za razvoj zavisnosti i apstinencijalnog sindroma. Namereni za kratkotrajnu upotrebu: max 2-4 nedelje.
<b>Lekovi prvog izbora</b>	
SSRIs (do maksimalne dozvoljene doze)	Inicijalno mogu dovesti do egzacerbacije/pogoršanja simptoma. Preporučena je primena nižih početnih doza. Umereno poboljšanje se očekuje nakon 6 nedelja primene, sa tendencijom daljeg popravljivanja stanja tokom duže primene leka. Preporučeni predstavnici: fluoksetin – najbolji efekat i sertralin – najbolja podnošljivost.
SNRIs (do maksimalne dozvoljene doze)	Inicijalno mogu dovesti do egzacerbacije/pogoršanja simptoma. Preporučena je primena nižih početnih doza.
pregabalin 150–600mg/dan u podeljenim dozama	Povoljan terapijski odgovor se može očekivati u prvoj nedelji primene – početak delovanja komparabilan sa benzodiazepinima. Mogu dovesti do razvoja konvulzija ukoliko se naglo prestane sa primenom.





# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Terapijski pristup

- selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRIs)
- drugi SSRIs ili inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina-noradrenalina (SNRIs) – sporiji početak delovanja u poređenju sa benzodiazepinima, manja verovatnoća za razvoj zavisnosti i apstinencijalnog sindroma



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Terapijski pristup

- ako se kod pacijenta ne mogu primeniti SSRIs/SNRIs, razmotriti primenu pregabalina
- benzodiazepini (hronični karakter GAP, trajanje terapije, tolerancija, zavisnost, apstinencijalni sindrom)
- buspiron (slabije učinkovit u poređenju sa benzodiazepinima, ne dovodi do razvoja zavisnosti i apstinencijalnog sindroma, ne interaguje sa alkoholom, odložen poželjni anksiolitički efekat, kod benzodiazepini-naïve pacijenata)



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Terapijski pristup

- početi sa antidepressivom
- objasniti pacijentu da će očekivani efekti biti odloženi
- ukoliko nema adekvatnog odgovora – buspiron ili pregabalin
- benzodiazepini – kod rezistentnih slučajeva
- trajanje: 6-8-12 meseci, postepeno ukidanje leka



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Uobičajeni neželjeni efekti

Neželjena reakcija	imipramin	fluoksetin	sertralin	venlafaksin
sedacija	++	-	-	-
orotstatska hipotenzija	+++	-	-	-
poremećaji provođenja (srce)	+++	-	-	+
antiholinergički efekti	+++	-	-	-
mučnina/povraćanje	+	++	++	+++
seksualna disfunkcija	+	+++	+++	+++



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Panični poremećaj

- rekurentni, nepredvidivi, neočekivani napadi panike
- najmanje 2 neočekivana napada panike za postavljanje dijagnoze
- udruženi simptomi/znaci: osećaj preskakanja ili lupanja srca, preznojavanje, napadi vreline ili hladnoće, podrhtavanje, otežano disanje, bol u grudima, mučnina, dijareja, vrtoglavica, nesvestica



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Panični poremećaj

- prvi napad obično bez upozorenja, svaki sledeći uglavnom povezan sa nekom specifičnom situacijom
- diferencijalna dijagnoza: alkoholna apstinencija, prekomerna konzumacija kofeina, hipertireoidizam, feohromocitom (retko), kao i različite bolesti kardiovaskularnog, respiratornog, nervnog, gastrointestinalnog sistema zbog pratećih simptoma/znakova

*Literatura /ako je ima/*



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Panični poremećaj

### □ Klinička slika:

- iznenadne, nepredvidive epizode ozbiljne/teške anksioznosti, obično u trajanju 30-45 min
- otežano disanje („kratak dah“) i drugi simptomi od strane vegetativnog nervnog sistema
- strah od gušenja/umiranja
- izrazita želja za begom

*Literatura /ako je ima/*



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Terapijski pristup

- antidepressivi predstavljaju jedinu terapijsku opciju za dugotrajnu kontrolu paničnog poremećaja
- selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i triciklični antidepressivist





# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Terapijski pristup

- benzodiazepini: brzo regulišu frekvencu i težinu napada panike (brzo delujući predstavnici)
- prekid terapije – izraženiji simptomi anksioznosti i apstinencijalni sindrom
- antidepresivi – odložen početak delovanja, moguće povećanje učestalosti napada panike i anksioznosti prilikom uvođenja terapije (2-3 nedelje)
- doze kao za depresiju (često i više)



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



Lek	Komentar
<b>Urgentno stanje</b>	
benzodiazepini	Brz efekat, iako se simptomi vrate odmah nakon prestanka primene leka. NICE ih ne preporučuje.
<b>Lekovi prvog izbora</b>	
SSRIs (do maksimalne dozvoljene doze)	Terapijski učinci mogu biti odloženi (odnosi se na sve antidepresive) i može doći do egzacerbacije simptoma na početku primene leka.
SNRIs (venlafaksin 75–225 mg)	početi sa 37,5 mg tokom 7 dana
<b>Lekovi drugog izbora</b>	
TCA (klomipramin 25–250 mg/dan, dezipramin 50–300 mg/dan, imipramin 25–300 mg/dan)	Početi sa nižom dozom i povećavti dozu u skladu sa odgovorom i podnošljivošću.



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Socijalna fobija

- perzistentni strah ili zabrinutost zbog različitih društvenih situacija koji nije srazmeran težini situacije
- provocirajući momenti: susret sa ljudima, razgovor u grupi, započinjanje konverzacije, obraćanje nadležnima, uzimanje hrane u društvu, korišćenje javnih toaleta, obraćanje pred publikom...



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Socijalna fobija

### Klinička slika

- izraziti strah od socijalnih situacija, npr. obedovanje u javnosti ili javni nastup
- strah od poniženja, stid
- „izbegavajuće“ ponašanje, npr. izbegavanje obedovanja u restoranu
- nelagoda od „dolazeće“ situacije, npr. osećaj mučnine prilikom ulaska u restoran



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Socijalna fobija

- crvenilo, podrhtavanje, preznoјavanje, osećaj suvih usta tokom razgovora
- rani početak bolesti (13 godina)
- započinjanje terapije tek nakon 15-20 godina od početka bolesti
- neadekvatno prepoznat poremećaj u ustanovama primarne zdravstvene zaštite
- jedan od najupornijih anksioznih poremećaja



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Terapijski pristup

- SSRIs (sertralin, paroksetin, escitalopram)
- IMAO (fenelzin)
- RIMA (moklobemid)
- doze kao za depresiju
- pregabalin (doze više nego za depresiju)
- beta blokatori (bez dokazane efikasnosti, često korišćeni)
- trajanje terapije: kao kod depresije
- dugoročno lečenje

# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



Lek	Komentar
<b>Terapija prvog izbora</b>	
SSRIs (do najveće dozboljene doze)	Ako nema odgovora na prvi SSRI, isprobati alternativni.
SNRI (venlafaksin 75-225 mg/dan)	Početi sa 37,5 mg tokom 7 dana
<b>Terapija drugog izbora</b>	
fenzin (15–90 mg/day)	Izbegavati hranu bogatu tiraminom. Preporučeno od strane NICE.
moklobemid (600 mg/dan u podeljenim dozama)	Početi sa 300 mg/dan u podeljenim dozama. U UK odobren za terapiju socijalne fobije. Preporučeno od strane NICE.
pregabalin (150–600 mg/dan)	600 mg/dan je dokazano efikasan u poređenju sa placebom.
atenolol (25–100 mg/day)	Ublažava simptome i znake od strane autonomnog nervnog sistema.



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Posttraumatski stresni poremećaj

- iskusili ili bili svedoci traumatičnog događaja
- simptomi: 1. intruzivne misli (npr. uznemirujući snovi, „flešbek“...) 2. izbegavanje podsećanja (ljudi, mesta, aktivnosti...) 3. negativne misli i osećanja (npr. strah, ljutnja, krivica, stid...) 4. reaktivni simptomi (npr. izlivi besa, razdražljivost...)





# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Posttraumatski stresni poremećaj

### Klinička slika

- izloženost traumatičnom događaju
- emocionalna „utrnulost“
- nametljivi „flešbekovi“ ili živopisni snovi
- onesposobljavajući strah od ponovnog izlaganja uzrokuje izbegavanje sličnih situacija



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Terapijski pristup

- ne davati lekove sa ciljem prevencije (uključujući i benzodiazepine) posttraumatskog stresnog poremećaja
- razmotriti uvođenje venlafaksina ili SSRIs
- antipsihotici?

# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



Lek	Komentar
<b>Terapija prvog izbora</b>	
SSRIs (do najveće dozvoljene doze)	Paroksetin, sertralin ili fluoksetin su prvi izbor.
SNRI (venlafaksin 37,5–300 mg)	Početi sa 37,5 mg tokom 7 dana
<b>Terapija drugog izbora</b>	
antipsihotici (olanzapin 5-20 mg, risperidon 0,5-6 mg, kvetiapin 50-800 mg)	Antipsihotici su efikasni kod intruzivnih misli („flešbekovi“ i noćne more), ali ne i kod izbegavanja podsećanja i reaktivnih simptoma. Primenuju se ili kao monoterapija ili kao adjuvantna terapija. U kliničkim ispitivanjima se uglavnom istražuje učinkovitost risperidona, savetujući niže doze ovoga leka kao najefikasnije.



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Opsesivno-kompulzivni poremećaj

- rekurentne neželjene misli udružene sa ponavljajućim ponašanjem
- duže od 1 sata u toku dana
- prouzrokuju distres
- dovode do poremećaja u socijalnom životu i umanjenja radnog učinka



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Opsesivno-kompulzivni poremećaj

### Klinička slika

- obsesivne misli (npr. konstantno razmišljanje da su vrata ostala otključana)
- kompulzivno ponašanje (npr. povratak kući da se proverí da li su vrata zaključana)



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Obsesivno-kompulzivni poremećaj

Lek	Komentar
<b>Terapija prvog izbora</b>	
SSRIs (do maksimalne dozvoljene doze)	Ukoliko se prvo-izabrani SSRI ne podnosi dobro ili ukoliko ne daje adekvatan terapijski odgovor, razmotriti uvođenje alternativnog SSRI.
klomipramin (do 250 mg)	Zbog loše podnošljivosti ovoga leka preporuka je da se terapija ipak počne sa SSRI.



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Akutni stresni poremećaj

- anksioznost kao odgovor na skorašnji značajan stres
- benzodiazepini – kratkoročna primena (oksazepam – spor početak delovanja, ↓zavisnost i apstinencijalni sindrom)



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Osnovne karakteristike lekova

karakteristika	benzodiazepini	bupiron	pregabalin	SSRI/SNRI
početak delovanja	brz	srednje	srednje	spor
pogoršanje simptoma na početku terapije	ne	retko	ne	ponekad (panični napadi)
apstinencijalni sindrom - akutno	retko	ne	retko	ponekad
apstinencijalni sindrom - hronično	retko	ne	retko	ne
zloupotreba	da	ne	ne	ne
interakcija sa alkoholom	značajno	blago	blago	blago
sedacija	da	ne	ponekad	ne





# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Osnovne karakteristike lekova

karakteristika	benzodiazepini	bupiron	pregabalin	SSRI/SNRI
amnezija	ne	ne	ne	ne
KVS neželjena delovanja	ne	ne	ne	ponekad
GIT neželjena delovanja	ne	blaga	blaga	da, dijareja
poremećaj seksualne funkcije	ne	ne	ne	da, odložen orgazam
depresija	ponekad	ne	ne	ne
bezbednost kod predoziranja	da	da	da	da



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Nesanica

- Problemi započinjanja spavanja
- Problemi održavanja spavanja
- Prerano buđenje



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Precipitirajući faktori

- psihološki (npr. usled stresa)
- psihijatrijski (npr. kod depresije)
- farmakološki (npr. upotreba beta blokatora)
- fizički (npr. usled noćnog mokrenje)



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Terapijski pristup

- ukloniti precipitirajući faktor
- uspostaviti naivke/režim pre stupanja u san
- razmotriti uvođenje hipnotika



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Terapijski pristup

- Problemi započinjanja spavanja: brz početak delovanja, kratko trajanje (triazolam, midazolam)
- Problemi održavanja spavanja: (srednje dugo delovanje – oksazepam, temazepam, lorazepam)
- Prerano buđenje: (duži hipnotički efekat – flurazepam, nitrazepam)
- Kod primene nitrazepama zaostaju rezidualni efekti tokom dana; značajna kumulacija leka kod ponovljenih doza. Izbegavati primenu, posebno kod starijih. [tekst](#)



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Preporuke

- Benzodiazepine treba izbegavati kod starijih (veći rizik za nastanak ataksije i konfuzije, što prouzrokuje padove i povrede)
- Benzodiazepine izbegavati kod pacijenata:
  - ✓ sa teškom plućnom bolesti, respiratornom depresijom, obstruktivnom sleep apneom...
  - ✓ koji uzimaju druge hipnotike, (triciklične) antidepresive, antihistaminike, i opioide...



# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Preporuke

- Ako se lekar odluči za primenu/propisivanje benzodiazepina (nefarmakološki pristup bez uspeha, teška onesposobljavajuća nesаница која uzrokuje distres), primeniti benzodiazepine u najnižoj dozi najduže 2-4 nedelje.
- Kod pacijenata koji hronično koriste hipnotike, preispitati stvarnu potrebu za njima i pružiti im podršku u procesu prestanka primene.

# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



Hipnotik	Klasa leka	$t_{1/2}$	Doza	Doza kod starijih	Dužina primene
lorazepam	benzodiazepin	12 h	1-2 mg pre spavanja	0,5-1 mg	max 4 nedelje
temazepam	benzodiazepin	7-11 h	10-20 mg	10 mg	Nekoliko dana do 2 nedelje, max 4 nedelje uključujući i period postepenog smanjenja doze leka.
nitrazepam	benzodiazepin	24 h	5-10 mg	2,5-5 mg	Ne duže od 4 nedelje uz postepeno smanjivanje doze leka.
zolpidem	Z-drug	2,5 h	10 mg	5 mg	Terapija treba da bude što je kraće moguća i ne treba da traje duže od 4 nedelje uključujući i period postepenog smanjenja doze leka.





# XX VOJVOĐANSKI DANI OPŠTE MEDICINE



## Literatura

1. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology, 10<sup>th</sup> edition. Mc Graw Hill, 2006.
2. Bennet PN. Clinical Pharmacology, 11<sup>th</sup> edition. Churchill Livingstone, 2012.
3. Dipiro JT. Pharmacotherapy – A pathophysiologic approach, Mc Graw Hill, 2008.
4. Preston JD. Handbook of Clinical Psychopharmacology for Therapists, 7<sup>th</sup> edition. New Harbringer Publications, 2013.
5. Schatzberg AF. Manual of Clinical Psychopharmacology, 8<sup>th</sup> edition. American Psychiatric Publishing, 2015.