

**LIETUVOS SVEIKATOS MOKLSLŲ UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS AKADEMIJA**  
**ŠEIMOS MEDICINOS KLINIKA**

**ADAS GUDAITIS**

„Generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo ypatumai šeimos medicinos gydytojo darbe“

**Baigiamasis magistro mokslinis darbas**

**Biomedicinos mokslai**

**Medicina**

**Mokslinis vadovas:**  
**doc. dr. Rytis Leonavičius**

**KAUNAS**

**2020**

# TURINYS

1. SANTRAUKA .....	3
2. ABSTRACT .....	4
3. PADĖKA.....	5
4. INTERESŲ KONFLIKTAS .....	5
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	5
6. SANTRUMPOS .....	6
7. SAŲOKOS .....	7
8. ĮVADAS.....	8
9. DARBO TIKSLAS .....	9
10. DARBO UŽDAVINIAI .....	9
11. LITERATŪROS APŽVALGA .....	10
11.1 Farmakologinis gydymas .....	10
11.1.1 Selektiveji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai .....	10
11.1.2 Serotonino–norepinefrino rezorbcijos inhibitoriai .....	11
11.1.3 Benzodiazepinai .....	12
11.1.4 Pregabalinas .....	12
11.1.5 Buspironas.....	13
11.1.6 Tricikliai antidepresantai.....	13
11.1.7 Vaistų dozių lentelė.....	14
11.2 Psichoterapija .....	14
11.2.1 Kognityvinė elgesio terapija.....	14
11.2.2 Dėmesingu įsisaūmoninimu paremta streso mažinimo terapija.....	15
11.3 Galimos alternatyvos.....	15
11.3.1 Kanabidiolis .....	15
11.3.2 fizinė mankšta .....	16
12. LITERATŪROS PAIEŠKOS METODIKA .....	18
13. IŠVADOS.....	19
14. LITERATŪROS SAŲAŠAS.....	20

# 1. SANTRAUKA

**Autorius:** Adas Gudaitis

**Pavadinimas:** Generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo ypatumai šeimos medicinos gydytojo darbe.

**Darbo tikslas:** Atrinkti ir apžvelgti mokslines publikacijas, kuriose nagrinėjami generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo ypatumai.

**Uždaviniai:** 1. Apžvelgti farmakologines generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo ypatybės, atrenkant pirmo ir antro pasirinkimo vaistus. 2. Apžvelgti efektyviausias psichoterapijos galimybes, gydant generalizuotą nerimo sutrikimą. 3. Apžvelgti efektyviausias alternatyvias ir papildomas priemones, gydant generalizuotą nerimo sutrikimą.

**Tyrimo metodika:** Tyrimo tipas – literatūros apžvalga. Literatūros apžvalgai informacijos ieškota elektroninėje duomenų bazėje Google Scholar. Naudoti raktažodžiai yra “generalized anxiety disorder” OR “GAD” AND “primary care” OR “general practice” OR “family medicine” AND „treatment“. Paieškos laikotarpis 2009-2019 metai. Atrinkti tie straipsniai, kuriuose apžvelgiami farmakologiniai gydymo ypatumai, psichoterapijos gydymo ypatumai, alternatyvios gydymo galimybės. Atlikus atranką buvo atrinkti ir į literatūros apžvalgą įtraukti 27 straipsniai.

**Išvados:** 1. Apžvelgus farmakologines generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo galimybes, galima teigti, jog pirmo pasirinkimo vaistai turėtų būti SSRI ar SNRI grupių vaistai, prie jų pridėdant benzodiazepinus iki tol, kol pasireikš SSRI ar SNRI vaistų terapeutinis poveikis. Antro pasirinkimo vaistai gydant generalizuotą nerimo sutrikimą turėtų būti pregabalinas, buspironas, ar tricikliai antidepresantai. 2. Apžvelgus psichoterapijos generalizuoto nerimo gydymo galimybes, galima teigti, jog kognityvinė elgesio terapija ir dėmesingu įsisąmoninimu paremta streso mažinimo terapija yra efektyviausios psichoterapijos rūšys gydant šį sutrikimą. Šiuo metu nėra atlikta pakankamai tyrimų, kad galėtume sakyti, jog jos galėtų visiškai pakeisti farmakologinį tyrimą, todėl rekomenduojama šias psichoterapijos rūšis kombinuoti su farmakologiniu gydymu. 3. Apžvelgus alternatyvius gydymo būdus, siūlomus gydant generalizuotą nerimo sutrikimą, savo veiksmingumu išsiskyrė - kanabidiolis ir fizinis aktyvumas. Kanabidiolis yra naujas vaistas, savo veiksmingumu ateityje galintis pakeisti pirmo pasirinkimo farmakologinius preparatus, tačiau šiuo metu atlikti tyrimai pateikia tik trumpalaikio gydymo rezultatus, ilgalaikio gydymo rezultatų dar teks palaukti. Šiuo metu tiek kanabidiolis, tiek fizinis aktyvumas, yra rekomenduojami kaip papildomos priemonės, gydantis farmakologiniu ar psichoterapijos gydymu.

## 2. ABSTRACT

**Author:** Adas Gudaitis

**Title:** Peculiarities of Generalized Anxiety Disorder Treatment in General Medical Practice

**Aim of the review:** To select and review scientific publications that deal with the peculiarities of generalized anxiety disorder treatment.

**Objectives:** 1. To review the pharmacological treatment options for generalized anxiety disorder by selecting first and second choice drugs. 2. To review the most effective psychotherapy options for generalized anxiety disorder treatment. 3. To review the most effective alternative and complementary measures for generalized anxiety disorder treatment.

**Methods:** Research type - a literature review. Electronic database Google Scholar was used to search for information. The keywords used were “generalized anxiety disorder” OR “GAD” AND “primary care” OR “general practice” OR “family medicine” AND “treatment”. Search period was 2009-2019. Articles that review peculiarities in either pharmacological or psychotherapy based treatment and alternative treatment options have been selected. After the selection process, a total of 27 articles have been selected and included in the literature review.

**Conclusions:** 1. A review of the pharmacological options for generalized anxiety disorder treatment suggests that the first-line drugs should be SSRIs or SNRIs, with the addition of benzodiazepines, until the interactions of SSRIs or SNRIs become effective. The second-line treatment for generalized anxiety disorder should be pregabalin, buspirone, or tricyclic antidepressants. 2. After reviewing psychotherapy based generalized anxiety disorder treatment options, it can be stated that cognitive-behavioral therapy and mindfulness-based stress reduction are the most effective types of psychotherapy for the treatment of this disorder. There is currently not enough evidence to say that they can completely replace a pharmacological treatment, so it is recommended to combine a psychotherapy and pharmacology based treatments. 3. After reviewing alternative therapies for generalized anxiety disorder, cannabidiol and physical activity have been shown to be effective. Cannabidiol is a new drug that, given its efficacy, may replace first-line pharmacological agents in the future, but current studies provide only short-term treatment results, with long-term treatment results yet to be seen. At present, both cannabidiol and physical activity are recommended as adjunctive therapy in pharmacological or psychotherapeutic treatment.

### **3. PADĖKA**

Dėkoju darbo vadovui, dr. Ryčiui Leonavičiui, už patarimus ir pastabas, skirtą laiką ir kantrybę darbo rašymo metu.

### **4. INTERESŲ KONFLIKTAS**

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

### **5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS**

Darbas atliktas gavus LSMU bioetikos centro pritarimą nr. BEC-MF-371.

## **6. SANTRUMPOS**

GNS – Generalizuotas nerimo sutrikimas

TLK – Tarptautinė ligų klasifikacija

SSRI – Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

SNRI – Serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius

GABA – Gama-amino sviesto rūgštis

BZD – Benzodiazepinai

AD – Antidepresantai

TCA – Tricikliai antidepresantai

KET – Kognityvinė elgesio terapija

## 7. SAŲOKOS

Komorbidiškas – gretutinis sergamumas.

Anksiolitinis – poveikis, kuris mažina nerimo, streso, baimės pojūtį.

Titravimas – dozės koregavimas, pasiekiant maksimalų vaisto veikimą, išvengiant šalutinių poveikių.

Pusėjimo trukmė – laiko tarpas, po kurio vaisto koncentracija kraujyje sumažėja per pusę.

## 8. ĮVADAS

Sutrikimai, kurių gydymas jau daug metų nėra pakankamai gerai valdomas, yra nerimo sutrikimai. Daugybę metų benzodiazepinai buvo auksnis standartas gydant generalizuotą nerimo sutrikimą, todėl neretas šeimos gydytojas, net ir dabar, pasikeitus gydymo tendencijoms, nesusimąstydamas, kaip vienintelį gydymo būdą, skiria benzodiazepinus, taip tik dar labiau prisidėdamas prie pasaulį ištikusios benzodiazepinų krizės.

Generalizuotas nerimo sutrikimas, tarptautinės ligų klasifikacijos 10 leidime, yra koduojamas F41.1. Jo pagrindinis požymis yra generalizuotas ir nuolatinis nerimas, tačiau jis neapsiriboja ir nėra stipriai susijęs su jokiais konkrečiomis išorinėmis aplinkybėmis (t. y. jis yra „laisvai plaukiojantis“). Dominuojantys simptomai gali būti įvairūs, bet dažniausiai skundžiamasi nuolatinio nerimo, virpulių, raumenų įtampa, prakaitavimu, galvos svaigimu, širdies plakimu, silpnumu ir diskomfortu epigastriume. Dažnai baiminamasi, kad pats pacientas, ar jo artimieji, susirgs ar pateks į kokį nors nelaimingą atsitikimą [1].

Epidemiologiniai tyrimai rodo, jog generalizuoto nerimo ligotumas yra 2,9% [2], o sergamumas yra nuo 6,2% [2] iki 7,5% [3]. Moterims generalizuotas nerimo sutrikimas pasireiškia dažniau nei vyrams: moterų ligotumo santykis su vyrais yra 1,7, o sergamumas – 2,6 [2]. Tai yra dažniausias psichiatrinis sutrikimas, dėl kurio kreipiamasi pas šeimos gydytoją [4]. Generalizuoto nerimo pasireiškimo amžiaus mediana yra 31 metai [2]. Taip pat, statistikoje yra pastebėta, jog GNS yra komorbidiškas kitiems psichiatriniais sutrikimams, labiausiai didžiajai depresijai [5].

Pasak Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo 2019-04462, 14.10.85 skirsnį, šeimos gydytojas gali įtarti, diferencijuoti, diagnozuoti ir gydyti fobinius ir kitus nerimo sutrikimus, prireikus pasitelkdamas kitus asmens sveikatos priežiūros specialistus [6]. Tačiau Lietuvos Respublikos ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąrašė, nėra įtrauktas generalizuoto nerimo sutrikimas, kaip liga, kuriai skirtini vaistai [7]. Žinant, kad sutrikimas yra glaudžiai susijęs su didžiaja depresija, šeimos gydytojai yra priversti rašyti didžiosios depresijos diagnozę, kad galėtų gydyti generalizuoto nerimo sutrikimą vaistais.

Šio darbo tikslas yra apžvelgti generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo galimybes šeimos gydytojo darbe ne tik benzodiazepiniais ar skirtingais vaistais, bet ir psichoterapija bei alternatyviomis gydymo priemonėmis.



## **9. DARBO TIKSLAS**

Atrinkti ir apžvelgti mokslines publikacijas, kuriose nagrinėjami generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo ypatumai.

## **10. DARBO UŽDAVINIAI**

1. Apžvelgti farmakologines generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo ypatybės, atrenkant pirmo ir antro pasirinkimo vaistus.
2. Apžvelgti efektyviausias psichoterapijos galimybes, gydant generalizuotą nerimo sutrikimą.
3. Apžvelgti efektyviausias alternatyvias ir papildomas priemones, gydant generalizuotą nerimo sutrikimą.

# 11. LITERATŪROS APŽVALGA

## 11.1 Farmakologinis gydymas

### 11.1.1 Selektvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

Nors SSRI veikimo mechanizmas nėra pilnai supastas, yra manoma, jog antidepresinis ir anksiolitinis poveikis yra išreiškiamas inhibuojant serotonino reabsorbciją tarpinapsiniame plyšyje. Kalbant apie SSRI grupės vaistus, nėra pakankamai įrodymų, jog kuris nors šios grupės vaistas yra geresnis už kitą, tačiau daugiausiai studijuojami ir dažniausiai skiriami yra : sertralinas, paroksetinas, escitalopramas, fluoksetinas [8–12]. Jų veiksmingumas ir saugumas yra patvirtintas daugybėje tyrimų [10]. SSRI laikomi kaip pirmo pasirinkimo vaistai gydant generalizuotą nerimo sutrikimą, pasiekiant teigiamą gydymo efekta nuo 30% [9] iki 75% [13] žmonių, besigydančių šios grupės vaistais. Vieni šaltiniai teigia, jog terapeutinis efektas pasireiškia maždaug po 4-6 savaičių [9], kiti - po 2-4 savaičių [10]. Yra rekomenduojama, jog jei nepasireiškia norimas gydomasis efektas per 6-8 savaites, šeimos gydytojas turėtų siūsti pacientą psichiatro konsultacijai [8].

Nors SSRI yra pirmo pasirinkimo vaistai, kurie yra itin veiksmingi ir saugūs, jie taip pat turi ir nepageidaujamas reakcijas, ypač pradėjus gydymą ir dar nepasiekus gydomojo efekto [14]. Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškia pradėjus vartoti SSRI, yra : galvos skausmas, pykinimas, nerimastingas drebjimas, svaigimas, seksualinė disfunkcija, mieguistumas, svorio augimas [9,14]. Šie simptomai neturėtų būti vertinami, kaip generalizuoto nerimo sutrikimo būklės blogėjimas, todėl būtina įspėti pacientą apie juos, kad šis neprarastų motyvacijos gydytis [10].

Gydant generalizuotą nerimo sutrikimą, SSRI dozės yra tokios pačios, kaip ir gydant depresiją [9], tačiau kiti šaltiniai teigia, jog gali prireikti ir didesnių dozių nei kad gydant depresiją [14]. Norint išvengti nepageidaujamų reiškinių, vaistų dozės, pradedant gydymą, turėtų būti mažos ir lėtai titruojamos iki didesnių, rekomenduojamų dozių. Toks titravimo laikotarpis turėtų tęstis bent 4 savaites, kada pacientas turėtų pajauti reikšmingą nepageidaujamų simptomų palengvėjimą. Pasireiškus gydomajam poveikiui, suvaldžius GNS simptomus ir sumažėjus vaistų sukeltiems nepageidaujamiems simptomams, vaistas turėtų būti tęsiamas bent 6 mėnesius, o geriausia – vienerius metus, po kurių galima galvoti apie dozių mažinimą ir gydymo užbaigimą [11,14]. Tačiau kiti šaltiniai teigia, kad yra duomenų, jog ligos atkyris po 18 mėnesių vaistų vartojimo buvo 20%. Turint galvoje šią informaciją ir žinant generalizuoto nerimo sutrikimo lėtinę tendenciją, yra rekomenduojama gydymą tęsti kaip įmanoma ilgiau, geriausia – visą gyvenimą [11].

Planuojant apie gydymo užbaigimą, reikėtų turėti omenyje, jog SSRI gali sukelti nutraukimo sindromą. Literatūra byloja, jog SSRI nutraukimo sindromas gali būti panašus į benzodiazepinų nutraukimo sindromą. Simptomai pasireiškia praėjus kelioms dienoms po SSRI vartojimo nutraukimo ir gali išlikti nuo kelių dienų iki daugiau nei 6 savaičių [10,14]. Rekomenduojama mažinti dozę palaipsniui, per 12 savaičių, jei gydymas truko ilgiau nei 40 savaičių [12].

### **11.1.2 Serotonino–norepinefrino rezorbcijos inhibitoriai**

Serotonino–norepinefrino rezorbcijos inhibitoriai stabdo rezorbciją tiek serotonino, tiek norepinefrino, nors selektyvumas ir inhibicijos stiprumas varijuoja tarp skirtingų šios grupės vaistų [10]. Daugiausiai ištirti, patvirtinti ir dažniausiai skiriami SNRI grupės vaistai yra venlafaksinas ir duloksetinas [4,9,10,14]. Yra atlikta daugybė tyrimų, lyginančių SSRI ir SNRI veiksmingumą gydant GNS, tačiau nė vienas iš jų nėra pranašesnis už kitą [9,10]. Butent todėl, SNRI, kaip ir SSRI, yra priskiriami prie pirmo pasirinkimo vaistų, gydant generalizuotą nerimo sutrikimą [8,9].

Skiriamos vaistų dozės yra tokios pačios, kaip ir gydant depresiją [9], tačiau kiti šaltiniai teigia, jog gali prireikti ir didesnių dozių nei gydant depresiją [14]. Terapeutinis vaisto efektas pasireiškia tarp 2 [10] ir 6 [9] savaičių nuo vartojimo pradžios. Yra rekomenduojama, jog jei nepasireiškia norimas gydymasis efektas per 6–8 savaites, šeimos gydytojas turėtų siūsti pacientą psichiatro konsultacijai [8].

Nepageidaujamos reakcijos, ypač pradėjus gydymą ir dar nepasiekus gydomojo efekto, yra tokios pat, kaip ir SSRI, tačiau prisideda ortostatinė hipotenzija, padidėjęs kraujo spaudimas, prakaitavimas, todėl yra būtina monitoruoti kraujo spaudimą [4]. Šie simptomai neturėtų būti vertinami, kaip generalizuoto nerimo sutrikimo būklės blogėjimas, todėl būtina apie juos įspėti pacientą, kad šis neprarastų motyvacijos gydytis [10]. Norint išvengti nepageidaujamų reiškinių, vaistų dozės, pradedant gydymą, turėtų būti mažos ir lėtai titruojamos iki didesnių, rekomenduojamų dozių. Toks titravimo laikotarpis turėtų tęstis bent 4 savaites, kada pacientas turėtų pajauti reikšmingą nepageidaujamų simptomų palengvėjimą [11,14].

Pasireiškus gydomajam poveikiui, suvaldžius GNS simptomus ir sumažėjus vaistų sukeltiems nepageidaujamiems simptomams, vaistas turėtų būti tęsiamas bent 6 mėnesius, o geriausia – vienerius metus, po kurių galima galvoti apie dozių mažinimą ir gydymo užbaigimą [11,14]. Tačiau kiti šaltiniai teigia, kad yra duomenų, jog ligos atkyris po 18 mėnesių vaistų vartojimo buvo 20%. Turint galvoje šią informaciją ir žinant generalizuoto nerimo sutrikimo lėtinę tendenciją, yra rekomenduojama gydymą tęsti kaip įmanoma ilgiau, geriausia – visą gyvenimą [11].

Literatūra byloja, jog SNRI būdingas nutraukimo sindromas. Simptomai pasireiškia praėjus kelioms dienoms po SNRI vartojimo nutraukimo ir gali išlikti nuo kelių dienų iki daugiau nei 6 savaičių

[10,14]. Rekomenduojama mažinti dozę palaipsniui, per 12 savaičių, jei gydymas truko ilgiau nei 40 savaičių [12].

### **11.1.3 Benzodiazepinai**

Benzodiazepinų veikimo mechanizmas yra paremtas tuo, jog jis didina neuromediatoriaus GABA kiekį, kuris mažina nervų sistemos jautrumą, skatina raumenų relaksaciją ir mieguistumą [4,14]. Benzodiazepinai yra labai veiksmingi malšinant GNS simptomus dėl savo greito, pasireiškiančio per porą valandų, poveikio ir lengvai toleruojamų ar minimalių šalutinių poveikių [14], tačiau dėl fizinės priklausomybės, žmonių polinkio piknaudžiauti jais rekreaciniais tikslais, palaipsniui išsivystančia tolerancija, psichomotorinio sutrikimo, jie nėra rekomenduojami ilgam vartojimui, kas prieštarauja generalizuoto nerimo sutrikimo lėtinei eigai [4,8,9,13,14]. Istoriskai, benzodiazepinai buvo laikomi kaip auksinis standartas, gydant generalizuoto nerimo sutrikimą, tačiau, atsiradus antidepresantams SSRI ir SNRI, ši rolė pasikeitė [10].

Daugumoje gydymo gairių, BZD yra priskiriami kaip papildomas, pagalbinis vaistų pasirinkimas, todėl dabar, jie dažniausiai skiriami gydymo pradžioje, gydant SSRI ar SNRI. Taip daroma todėl, kad palengvinti periodą iki kada pradeda pareikšti SSRI ar SNRI terapeutinis poveikis, kuris yra 2–6 savaitės, bei sumažinti AD nepageidaujamus reiškinius [4,8–10,13,14]. Rekomenduojama vaistus pasirinkti ilgesnės pusėjimo trukmės: klonezapamą, diazepamą [8,9,14].

Yra šaltinių kurie teigia, jog šis benzodiazepinų skyrimo periodas gali tęstis iki 6 mėnesių [9] ar net ilgiau [10], tačiau tyrimų, lyginančių BZD ir AD naudos–žalos santykį, yra mažai, tad šiais duomenimis nereikėtų vadovautis [10,13]. Yra duomenų, jog benzodiazepinai galėtų būti skiriami ilgesniam laikotarpiui, jei pacientas visiskai netoleruoja gydymo antidepresantais, labiausiai atsižvelgiant į seksualinę disfunkciją [4,10]. Tokiais atvejais, reikia labai įdėmiai prižiūrėti, dėl besiformuojančios tolerancijos ir fizinės priklausomybės, nes staigiai nutraukus vartojimą pasireiškia nutraukimo sindromas [4].

### **11.1.4 Pregabalinas**

Tai vaistas priklausantis antiepileptinių vaistų grupei. Nors jis nėra patvirtintas JAV, Europoje jis yra patvirtintas kaip vaistas generalizuotam nerimo sutrikimui gydyti [13,14]. Pregabalinas yra laikomas kaip antro pasirinkimo vaistas gydant generalizuoto nerimo sutrikimą [4,12,14].

Nors pregabalinas yra cheminis GABA analogas, jis nedaro įtakos GABA receptoriams. Jis mažina glutamato ir norepinefrino išskyrimą neuronų zonose, kurios yra hipotetiškai siejamos su nerimo sutrikimais, todėl veikia anksiolitiškai [15]. Pregabalinas yra dažnai lyginamas su benzodiazepiniais, dėl jų greito poveikio, tačiau pregabalinas šiek tiek nusileidžia benzodiazepinų efektyvumui [10] ar yra panašus [13], tačiau jis gali būti skiriamas ir ilgam vartojimui, efektyvumu nenusileidžiantis SSRI ir SNRI grupės vaistams [10,13].

Dažniausi šalutiniai poveikiai yra: galvos svaigimas, mieguistumas ir svoro augimas. Yra duomenų, jog pregabalinui būdingas nutraukimo sindromas, todėl rekomenduojama baigiant gydymą mažinti dozes palaipsniui [4].

### **11.1.5 Bupironas**

Bupironas yra vienintelis azapironų klasės vaistas, kuris yra patvirtintas generalizuoto nerimo sutrikimo gydymui [4,14]. Jo veikimo mechanizmas paremtas 5HT1A daliniu agonizmu, kas didina serotonino ir ar norepinefrino kiekius [8]. Dėl ilgo pasireiškimo laikotarpio ir mažo antidepresinio poveikio komorbidinėms būklėms, bupironas laikomas kaip antro pasirinkimo vaistas [4,10].

Bupiriono efektyvumas yra įrodytas darant tyrimus, lyginančius juos su benzodiazepiniais. Šiuose tyrimuose buvo išsiaiškinta, jog bupironas neturi pavojingų sąveikų su alkoholiu ir yra mažiau veiksmingas nei BZD. Jam būdingi tokie negatyvūs simptomai kaip galvos svaigimas ir pykinimas, kas dažnai yra gerai toleruojami, taip pat jis nesukelia priklausomybės ir gali būti skirtas ilgesniam vartojimui [4,14]. Bupironas yra naudingas žmonėms, kurie negali toleruoti benzodiazepinų, tačiau reikia paminėti, jog terapeutinio efekto pasireiškimas būna maždaug po 2–3 savaitių [14].

### **11.1.6 Tricikliai antidepresantai**

Tai – viena seniausių vaistų klasių, naudota generalizuoto nerimo gydyme. Juos pakeitė nauji antidepresantai: SSRI ir SNRI – lengviau toleruojami ir mažiau toksiški perdozavus [10]. Didelis šios vaistų grupės trūkumas yra jų sukeltos nepageidaujamos reakcijos: ortostazė, burnos gleivinės džiūvimas, mieguistumas, vidurių užkietėjimas, seksualinė disfunkcija [10,14].

Dėl lėto gydomojo efekto pasireiškimo ir sunkiai toliaruojamų neageidaujamų simptomų, tricikliai antidepresantai yra rekomenduojami, kaip antro ar trečio pasirinkimo vaistai [4,14]. Generalizuoto nerimo sutrikimui gydyti yra rekomenduojamas imipraminas. Jis gali būti naudingas pacientams turintiems nemigą [4,10,14].

### 11.1.7 Vaistų dozių lentelė

Vaistas	Vaisto grupė	Pradinė dozė (mg/d)	Siektina dozė (mg/d)
Sertralinas	SSRI	25	50-200
Paroksetinas	SSRI	20	20-50
Escitalopramas	SSRI	5	10-20
Fluoksetinas	SSRI	20	20-60
Venlafaksinas	SNRI	37,5	75-225
Duloksetinas	SNRI	20	60-120
Diazepamas	BZD	2,5-5,0	5-10
Clonazepamas	BZD	0,25-0,50	1-4
Pregabalinas	Antiepileptiniai	150	150-600
Buspironas	5HT1A dalinis agonistas	10-20	20-60
Imipraminas	TCA	10	50-200

## 11.2 Psichoterapija

### 11.2.1 Kognityvinė elgesio terapija

Kognityvinė elgesio terapija yra laikoma pirmo pasirinkimo psichoterapijos rūšis gydant generalizuotą nerimą [9]. Jos veiksmingumas gerinant gyvenimo kokybę ir lengvinant simptomų sunkumą yra įrodytas daugybėje tyrimų [16–18].

Terapijos technikų yra daug, tačiau terapijos esmė yra paremta savęs monitoravimu. Pacientas yra mokomas įsivaizduoti nerimą sukeliančias situacijas ir stebėti savo, tiek kūno reakciją, tiek psichologinę reakciją. Terapijos tikslas yra anksti atpažinti šias užuominas, kad galima būtų su jomis susitvarkyti, kol nerimo simptomai neperėmė žmogaus kontrolės [14]. Kitos terapijos technikos taip pat padeda: relaksacijos pratimai, ekspozicijos terapija – moko pacientus, jog jų nerimavimas ir situacijų vengimas yra neproduktyvus.

Veiksmingai kognityvinei elgesio terapijai rekomenduojama 12 [9]– 24 [14] sesijų individualios terapijos su specialistu, trunkančios valandą laiko, ir 8–12 sesijų grupinės terapijos [9]. Yra atliktų tyrimų, jog mažesnis sesijų kiekis taip pat yra veiksmingas, tačiau ne taip, kaip pilna 12–24 sesijų terapijos trukmė. Didžiojoje Britanijoje pirminėje sveikatos priežiūros grandyje, šeimos klinikoje, yra atliekamos 6 sesijos [14].

Tyrimų, lyginančių farmakologinį ir kognityvinę elgesio terapijos veiksmingumą po gydymo, yra mažai, tačiau yra aišku, jog nutraukus gydymą vaistais yra tikėtinas atkrytis, o kognityvinės elgesio terapijos metu išmokti įgūdžiai, valdyti simptomų pasireiškimą, išlieka [9]. Taip pat yra rekomenduojama kognityvinę elgesio terapiją naudoti kaip pagalbini gydymą, gydant vaistais [9].

### **11.2.2 Dėmesingu įsisąmoninimu paremta streso mažinimo terapija**

Tai yra geriausiai žinoma ir geriausiai empiriškai paremta terapija. Dėmesingu įsisąmoninimo paremta streso mažinimo terapija yra specifiškai sukurta mažinti stresą ir generalizuoto nerimo sutrikimo simptomus [19]. Yra rekomenduojama naudoti šią terapiją kaip papildomą priemonę gydantis vaistais [20].

Gydymo programa susideda iš: savaitinės 2–2,5 valandų trukmės grupinės meditacijos su apmokytu mokytoju, kasdieninės garso vedamas namų užsiėmimas, trunkantis apie 45 minutes, vienos dienos trunkančios išvykos, skirtos tik dėmesingam įsisąmoninimui, kuri vyksta šeštą terapijos savaitę. Visas terapijos kursas trunka 8 savaites. Šios terapijos tikslas yra stebėti kūno pojūčius naudojant įvairias meditacines priemones: sėdimoji meditacija, kūno skanavimas, lengvi tempimo pratimai, joga [19].

Veiksmingumas, gydant generalizuotą nerimo sutrikimą dėmesingu įsisąmoninimu paremta streso mažinimo terapija, yra labai aukštas, patvirtintas daugybėje tyrimų. Yra teigiama, jog gydant GNS, šis gydymo būdas yra pranašesnis nei kognityvinė elgesio terapija [19–21]. Taip yra todėl, jog ši terapijos rūšis labai gerai padeda valdyti ne tik nerimo simptomus, bet ir komorbidiškus GNS susirgimus, ko negalima pasakyti apie kognityvinę elgesio terapiją [20]. Verta paminėti, kad veiksmingumas, kaip ir visose psichoterapijos rūšyse, labai priklauso nuo konkretaus sergančio žmogaus ir nuo žmogaus, kuris gydo [21].

## **11.3 Galimos alternatyvos**

### **11.3.1 Kanabidiolis**

Kanabidiolis yra saugus, nefarmakologinis preparatas, kilęs iš kanapės augalo. CBD yra kanabinoidas išgaunamas iš kanapės augalo aliejaus pavidalu. Kanabidiolis nesukelia psichoaktyvių efektų: atminties sutrikimas, sumišimo ar paaštrėjusio jautrumo išoriniams dirgikliams. CBD yra labai gerai toliaruojamas net ir vartojant dideles dozes, nesukeliant pripratimo [22,23]. Pasaulo sveikatos

organizacija yra patvirtinusi, jog nėra pagrindo manyti, jog CBD aliejumi galima piknaudžiauti ar prie jo priprasti [24].

Kanabidiolis turi daug skirtingų veikimo taikinių, veikia į skirtingus fermentus ir receptorius, todėl sukelia daug skirtingų poveikių : anksiolitinis, antinocicepcinis, antiemetinis, antiuždegiminis, antioksidacinis, neuroprotekcinis, antipsichotinis, antikonvulsinis [22,23]. Generalizuoto nerimo sutrikimo kontekste, veikimo mechanizmas yra paremtas endokanabinoidinės sistemos CB1, CB2 receptorių ir serotonino 5HT1A receptoriaus veikimu [25]. Šis veikimo mechanizmas yra gerai išstudijuotas daugybėje tyrimų [22,23,25]. CBD būdinga apversto varpo formos terapinis dozės veiksmingumas, tai reiškia, jog maža ir didelė dozės pasižymi mažu veiksmingumu, o vidutinė dozė – dideliu veiksmingumu [22].

Kanabidiolis veikia per CYP450 sistemą, todėl yra duomenų, jog jis inhibuoja CYP3A4 ir CYP2D6, šie fermentai metabolizuoja tokius vaistų grupes kaip: makrolidai, kalcio kanalų blokatoriai, antiretrovirusiniai vaistai, antidepresantai, antipsichotikai ir opioidai. Tai reiškia, kad šių vaistų koncentracija kraujo serume, naudojant kanabidiolį, bus didesnė [25].

Atliktuose tyrimuose, gydant generalizuotą nerimo sutrikimą, buvo stebėti labai geri rezultatai, su minimaliais ar be jokių pašalinių poveikių ir dideliu veiksmingumu, valdant nerimo simptomus [22,25]. Kadangi tai yra naujas preparatas, atlikti tyrimai ir jų rezultatai rodo tik trumpalaikio gydymo veiksmingumą, todėl ateityje bus daromi tyrimai ir dėl ilgalaikio gydymo kanabidioliu generalizuotą nerimo sutrikimą [22,23,25]. Reikėtų pabrėžti, jog šis vaistas, rašant šį straipsnį, yra vis dar nelegalus Lietuvoje.

### **11.3.2 fizinė mankšta**

Fizinis aktyvumas ir mankšta visada buvo siejami su gera sveikata ir fizinių ligų prevencija, psichinė sveikata ir generalizuotas nerimo sutrikimas nėra tam išimtis. Yra ištirta, jog fizinis aktyvumas daro teigiamą įtaką serotoninergeinei, noradrenergeinei, GABA sistemoms, glaudžiai susijusioms su generalizuoto nerimo fiziologija. Taip pat mankštinantis išsiskiria prieširdžių natriuretinis peptidas – hormonas, kuris daro anksiolitinį poveikį per pogumburį, kankorėžinę liauką ir antinksčius [26]. Sportuojant išsiskiria ir smegenų neurotropinis faktorius, kuris susijęs su neuroplastiškumu ir yra duomenų, kad padidėjęs šio faktoriaus kiekis mažina nerimo simptomatiką [27].

Sportavimas suteikia ir psichologinę pagalbą: yra pastebėta, jog sportavimas išugdo žmones geriau susidoroti su stresu ir nerimu, toks fenomenas yra vadinamas saviveiksmingumu. Prie psichologinės pagalbos prisideda ir dėmesio atitraukimas nuo kasdienybės ir nerimą keliančių faktorių [26,27]. Veikimo mechanizmų yra daug, tiek fiziologinės, tiek psichologinės, tačiau nėra vieningos



nuomonės, kuris veikimo mechanizmas yra veiksmingiausias, tačiau pritariama, jog fizinis aktyvumas veikia anksiolitiškai [27].

Kalbant apie nepageidaujamus reiškinius, yra pastebėta jog yra žmonių, kuriems tik pradėjus sportuoti, padidėja nerimas. Tai yra vaidinamas nerimo jautrumas. Tiriant šį fenomeną išsiaiškinta, jog tai yra tik trumpalaikis efektas. Ilgainiui žmogus pradeda toleruoti tai ir šis nepageidaujamas efektas išnyksta [26].

Fizinio aktyvumo ir mankštos yra daugybė rūšių, tačiau moksliniame kontekste jos skirstomos yra į didelio intensyvumo ir mažo intensyvumo. Atliktuose tyrimuose yra įrodyta, jog veiksmingi yra abu fizinio aktyvumo tipai, tačiau didelio intensyvumo fizinis aktyvumas duoda geresnius rezultatus, mažinant generalizuoto nerimo simptomus [27]. Šeimos gydytojui rekomenduojant šį gydymo būdą, reikėtų atsižvelgti į paciento norus ir galimybes, kad nesukelti nerimo jautrumo fenomeno. Rekomenduojama pradėti mažu intensyvumu ir tada intensyvumą didinti. Geriausia, jog kinezioterapeutas ar profesionalus sporto treneris sudarytų programą, atsižvelgiant į nerimo simptomatiką [26,27].

Nors veiksmingumas yra įrodytas, tačiau trūksta duomenų palyginančių veiksmingumus su jau esamais gydymo metodais: farmakologiniu gydymu ir psichoterapija, todėl trūksta duomenų pasakyti ar šis alternatyvus gydymo metodas gali pakeisti tradicinius gydymo metodus. Rekomenduojama, jog fizinis aktyvumas turėtų būti skiriamas, kaip papildomas gydymas [26,27].

## 12. LITERATŪROS PAIEŠKOS METODIKA

Tyrimo tipas – literatūros apžvalga. Literatūros apžvalgai, informacijos ieškota elektroninėje duomenų bazėje Google Scholar. Naudoti raktažodžiai yra “generalized anxiety disorder” OR “GAD” AND “primary care” OR “general practice” OR “family medicine” AND „treatment“. paieškos laikotarpis 2009–2019 metai. Atrinkti tie straipsniai, kuriuose apžvelgiami farmakologiniai gydymo ypatumai, psichoterapijos gydymo ypatumai, alternatyvios gydymo galimybės. Po atrankos etapų buvo atrinkti ir į literatūros apžvalgą įtraukti 27 straipsniai.

## 13. IŠVADOS

1. Apžvelgus farmakologines generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo galimybes, galima teigti, jog pirmo pasirinkimo vaistai turėtų būti SSRI ar SNRI grupių vaistai, prie jų pridedant benzodiazepinus iki tol, kol pasireikš SSRI ar SNRI vaistų terapeutinis poveikis. Antro pasirinkimo vaistai gydant generalizuotą nerimo sutrikimą turėtų būti pregabalinas, buspironas ar tricikliai antidepresantai.
2. Apžvelgus psichoterapijos generalizuoto nerimo gydymo galimybes, galima teigti, jog kognityvinė elgesio terapija ir dėmesingu įsisąmoninimu paremta streso mažinimo terapija yra efektyviausios psichoterapijos rūšys gydant šį sutrikimą. Šiuo metu nėra atlikta pakankamai tyrimų, kad galėtume sakyti, jog jos galėtų visiškai pakeisti farmakologinį tyrimą, todėl rekomenduojama šias psichoterapijos rūšis kombinuoti su farmakologiniu gydymu.
3. Apžvelgus alternatyvius gydymo būdus, siūlomus gydant generalizuotą nerimo sutrikimą, savo veiksmingumu išsiskyrė – kanabidiolis ir fizinis aktyvumas. Kanabidiolis yra naujas vaistas, savo veiksmingumu ateityje galintis pakeisti pirmo pasirinkimo farmakologinius preparatus, tačiau šiuo metu atlikti tyrimai pateikia tik trumpalaikio gydymo rezultatus, ilgalaikio gydymo rezultatų dar teks palaukti. Šiuo metu tiek kanabidiolis, tiek fizinis aktyvumas yra rekomenduojami kaip papildomos priemonės, gydantis farmakologiniu ar psichoterapijos gydymu.

## 14. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Pasaulio Sveikatos Organizacija. TLK-10-AM.
2. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;
3. Stein DJ, Scott KM, Jonge P De, Kessler RC. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. 2017;127–36.
4. Davidson JRT, Feltner DE, Dugar A. Management of generalized anxiety disorder in primary care: Identifying the challenges and unmet needs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;
5. Roberge P, Normand-Lauzière F, Raymond I, Luc M, Tanguay-Bernard MM, Duhoux A, et al. Generalized anxiety disorder in primary care: Mental health services use and treatment adequacy. *BMC Fam Pract*. 2015;
6. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Lietuvos medicinos normos MN 14:2019 „Šeimos gydytojas“. 2019.
7. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Dėl Kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo. 2020.
8. Posmontier B, Breiter D. Managing Generalized Anxiety Disorder in Primary Care. *J Nurse Pract*. 2012;8(4):268–74.
9. Stein MB, Sareen J. Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2059–68.
10. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: An update. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(11):1669–81.
11. Mochcovitch MD, da Rocha Freire RC, Garcia RF, Nardi AE. Can Long-Term Pharmacotherapy Prevent Relapses in Generalized Anxiety Disorder? A Systematic Review. *Clin Drug Investig*. 2017;37(8):737–43.
12. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(37):611–20.
13. Murrough JW, Yaqubi S, Sayed S, Charney DS. Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;
14. Metzler DH, Mahoney D, Freedy JR. Anxiety Disorders in Primary Care. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2016;43(2):245–61.
15. Murrough JW, Yaqubi S, Sayed S, Charney DS. Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015;20(3):393–406.
16. Health Quality Ontario. Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series. 2017.

17. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, Huibers M, Berking M, Andersson G. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2014;34(2):130–40.
18. Cuijpers P, Cristea IA, Karyotaki E, Reijnders M, Huibers MJH. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry.* 2016;15(3):245–58.
19. Hofmann SG, Gómez AF. Mindfulness-Based Interventions for Anxiety and Depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2017;40(4):739–49.
20. Hazlett-Stevens H. Generalized Anxiety Disorder Symptom Improvement Following Mindfulness-Based Stress Reduction in a General Hospital Setting. *J Med Psychol.* 2018;1–9.
21. Khoury B, Lecomte T, Fortin G, Masse M, Therien P, Bouchard V, et al. Mindfulness-based therapy: A comprehensive meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2013;33(6):763–71.
22. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):825–36.
23. Council E. Cannabidiol as a Treatment Alternative in Anxiety Disorders : A Narrative Review. 2019;1–8.
24. WHO. CANNABIDIOL ( CBD ) Critical Review Report. *Expert Comm Drug Depend.* 2018;(June):4–7.
25. Skelley JW, Deas CM, Curren Z, Ennis J. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. *J Am Pharm Assoc.* 2020;60(1):253–61.
26. Aylett E, Small N, Bower P. Exercise in the treatment of clinical anxiety in general practice - A systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):1–18.
27. Deboer LB, Powers MB, Utschig AC, Otto MW, Smits JAJ. Exploring exercise as an avenue for the treatment of anxiety disorders. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(8):1011–22.