

# Generalizirani anksiozni poremećaj

---

**Dunatov, Maša**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:971501>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Maša Dunatov  
GENERALIZIRANI ANKSIOZNI POREMEĆAJ  
Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Maša Dunatov  
GENERALIZIRANI ANKSIOZNI POREMEĆAJ  
Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Ika Rončević- Gržeta, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof .dr.sc. Marina Letica Crepulja, dr.med. (predsjednica povjerenstva)

2. izv. prof .dr.sc. Ivana Ljubčić Bistrović, dr.med.

3. doc. dr. sc. Tanja Grahovac Juretić, dr.med.

Rad sadrži 36 stranica i 68 literaturnih navoda.

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv.prof.dr.sc.Iki Rončević-Gržeti,dr.med. na pristupačnosti, stručnom vodstvu, strpljenju i podršci pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se obitelji i prijateljima na razumijevanju, podršci i pomoći tijekom studiranja.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	3
3.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	3
3.2. ETIOPATOGENEZA .....	3
3.3. KLINIČKA OBILJEŽJA I TIJEK BOLESTI .....	7
3.4. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE .....	9
3.5. KOMORBIDITETI.....	17
3.6. LIJEČENJE .....	19
3.6.1. Farmakološko liječenje .....	19
3.6.2. Psihoterapija.....	23
4. RASPRAVA.....	25
5. ZAKLJUČCI .....	26
6. SAŽETAK.....	27
7. SUMMARY .....	28
8. LITERATURA .....	29
9. ŽIVOTOPIS.....	36

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

DSM-5- Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, 5.izdanje

MKB-11 – Međunarodna klasifikacija bolesti, 11. izdanje

GAP – generalizirani anksiozni poremećaj

GAP-7 ljestvica - 7-stupnjeva ljestvica za procjenu simptoma generaliziranog anksioznog poremećaja

SSRI - selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

SNRI - inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

GABA - gama-aminomaslačna kiselina

5-HT1A – serotoninski 1A receptor

## 1. UVOD

Generalizirani anksiozni poremećaj (GAP) pripada grupi anksioznih poremećaja. Anksiozni poremećaji su poremećaji mentalnog zdravlja karakterizirani pretjeranim strahom i tjeskobom i povezanim poremećajima ponašanja, sa simptomima koji su dovoljno jaki da rezultiraju značajnim stresom i oštećenjem svakodnevnog funkcioniranja. Osim GAP-a, u tu grupu ubrajamo i panični poremećaj, agorafobiju, specifične fobije, socijalni anksiozni poremećaj, separacijski anksiozni poremećaj, selektivni mutizam te druge specifične poremećaje povezane s tjeskobom ili strahom (1).

Generalizirani anksiozni poremećaj, prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-11), karakterizira pretjerana i perzistentna zabrinutost koju je teško kontrolirati, koja uzrokuje značajnu uznemirenost i poteškoće u funkcioniranju te se javlja više dana nego ne tijekom nekoliko mjeseci. Obilježavaju ga izraženi simptomi tjeskobe koji se manifestiraju općom strepnjom (tj. „slobodno lebdećom tjeskobom“) ili pretjeranom zabrinutošću usmjerenom na više svakodnevnih događaja, najčešće u vezi s obitelji, zdravljem, financijama te školom ili poslom. Druge značajke uključuju psihološke simptome kao što su razdražljivost, subjektivni doživljaj nerveze, poteškoće u održavanju koncentracije, poremećaj sna. Prisutni su i fizički (somatski) simptomi kao što su mišićna napetost ili motorički nemir, povećani umor, pretjerana simpatička autonomna aktivnost. Simptomi rezultiraju značajnim oštećenjem u osobnim, obiteljskim, društvenim, obrazovnim, profesionalnim ili drugim važnim područjima funkcioniranja. Simptomi nisu manifestacija drugog zdravstvenog stanja i nisu posljedica učinaka tvari ili lijekova na središnji živčani sustav (1). Nema značajnih razlika u definiciji GAP-a prema DSM-5 klasifikaciji Američkog psihijatrijskog društva osim što je naglašeno da se pretjerana tjeskoba i zabrinutost javljaju više dana nego ne tijekom najmanje 6 mjeseci (2).



## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog preglednog rada je prikazati GAP uz osvrt na njegovu epidemiologiju, etiopatogenezu, kliničku sliku i tijek, pristup postavljanju dijagnoze te povezati ga s brojnim mogućim komorbiditetima. Poznavanje i razumijevanje navedenog omogućuju pravovremeno i ispravno prepoznavanje što dovodi do ranijeg liječenja ovog poremećaja koji ima značajan negativni utjecaj na svakodnevni život pacijenata.

### **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

#### **3.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Procjenjuje se da 4,05% svjetske populacije ima anksiozni poremećaj. U periodu od 1990. do 2019. broj oboljelih porastao je za više od 55%. Mjerni podaci o anksioznom poremećaju pokazuju kontinuirani porast prevalencije i incidencije. Prevalencija je veća u regijama s visokim prihodima. Žene imaju 1,66 puta veću vjerojatnost da će oboljeti od anksioznih poremećaja nego muškarci (3).

Epidemiološke studije nacionalno reprezentativnih uzoraka u Sjedinjenim Američkim Državama pokazuju da je prevalencija GAP-a 3,1%, a životna prevalencija 5.7% i to kod žena 7.1%, a muškaraca 4.2% (4). Pregledom epidemioloških studija u Europi utvrđena je prevalencija od 1,7 do 3,4%, a doživotna prevalencija od 2,8 do 6,2% (5). U općoj populacijskoj anketi na približno 150 000 odraslih osoba u 26 zemalja, GAP ima kombiniranu doživotnu prevalenciju od 3,7% te 12-mjesečnu prevalenciju od 1,8%. Poremećaj je znatno rašireniji i štetniji u zemljama s visokim dohotkom nego u zemljama s niskim ili srednjim dohotkom (6). Žene će dvostruko vjerojatnije razviti poremećaj u odnosu na muškarce (7).

#### **3.2. ETIOPATOGENEZA**

Genetski čimbenici predisponiraju pojedince za razvoj GAP-a. Istraživanja su pokazala nasljednost od 30% (8). Pokazana je i genetska korelacija između GAP-a i velikog depresivnog poremećaja kao i genetska korelacija s crtom ličnosti neuroticizma (9,10). Pregled objavljenih studija pokazuje povezanost između deset polimorfničkih varijanti devet gena (geni za neuropeptid Y, neurotrofični faktor iz moždanog tkiva, gen za protein B-staničnog limfoma 2, gen za dopaminski 2 receptor, regulator signaliziranja G-proteina 2, gen za hidrokstriptamin receptor

1A, gen za monoaminooksidazu A, gen za transkripcijski faktor senzora odgovora etilena 2 i gen za transporter serotonina) i razvoja GAP-a. Međutim, veličina uzoraka u objavljenim studijama pokazuje velike varijacije. Također, u većini studija kontrole daleko premašuju broj slučajeva, što također ograničava valjanost rezultata. Potrebne su veće i kvalitetnije studije za potvrdu rezultata (11).

Osim važnosti pojedinih gena, ispitivana je i važnost utjecaja psihosocijalnih čimbenika. Osobe s GAP-om imaju poteškoća s točnim tumačenjem prijetnji. Iskustva ili interakcije koje se većini ljudi mogu činiti bezopasnima, mogu se činiti emocionalno prijetećima, opasnima i stvarati tjeskobu za osobu sa GAP-om. To se može povezati s istraživanjima koja su pokazala kako životni događaji koji rezultiraju specifičnim osjećajima gubitka, poniženja, zarobljenosti i opasnosti pouzdano mogu predvidjeti razvoj GAP-a (12). Dokazana je važnost rane razvojne traume i nedavnih stresnih životnih događaja te njihova interakcija s genetskim markerima u razvoju GAP-a i osjetljivosti na anksioznost (8). Općenito, GAP u odraslih je povezan s većim od prosjeka brojem traumatskih iskustava i drugih nepoželjnih životnih događaja u djetinjstvu, u usporedbi s osobama bez GAP-a (13). Biološki aktivne tvari koje se oslobađaju tijekom stresa ili razdoblja dugotrajne anksioznosti mogu rezultirati kroničnim promjenama niza neurobioloških sustava. Na temelju pretkliničkih i kliničkih modela anksioznosti, postoje dokazi da izloženost stresorima ili traumama u ranom životu može rezultirati predispozicijom za razvoj anksioznih poremećaja kasnije u životu, promjenama u neuroendokrinom sustavu ili možda izravnim neurotoksičnim učincima (14). Čimbenici koji su povezani sa razvojem anksioznog poremećaja kod žena su strah od partnera ili bivšeg partnera i ponižavanje od strane partnera (12). Razvoj anksioznih poremećaja kod adolescenata povezan je s niskim obiteljskim socioekonomskim statusom kao i s prisutnošću mentalnih poremećaja kod roditelja. Roditelji s anksioznošću i depresijom mogu imati ograničene socijalne resurse i, kao rezultat toga, smanjenu sposobnost da pomognu djeci nositi se sa stresnim društvenim situacijama, što pak može povećati rizik od anksioznih poremećaja (15). Neki

bihevioralni znanstvenici vjeruju kako je anksioznost naučeno ponašanje, sugerirajući da ukoliko osoba ima roditelja ili skrbnika koji pokazuje anksiozno ponašanje, oni mogu biti skloni odražavati to isto anksiozno ponašanje. Djeca uče kako se nositi s izazovnim, stresnim situacijama od skrbnika i drugih važnih osoba koje su im bliske. Kada oni prezentiraju manje učinkovite metode nošenja sa stresom, djeca obično čine isto. Ova rana iskustva socijalnog učenja mogu utjecati na razvoj dugotrajne anksioznosti (16).

Osim istraživanja o utjecaju genetskih i psihosocijalnih čimbenika na razvoj GAP-a, provedena su i brojna istraživanja o razlikama u anatomiji i funkciji pojedinih regija mozga koje su prisutne kod osoba sa razvijenom kliničkom slikom GAP-a. Važnu ulogu u anksioznim poremećajima ima amigdala kao dio mozga odgovoran za emocionalnu obradu, uključujući obradu i konsolidaciju straha. Prethodna istraživanja su pokazala da veze između pojedinih regija amigdale obrađuju senzorne informacije i šalju te informacije u hipotalamus, koji zatim proizvodi bihevioralne i autonomne reakcije (17). Uspoređujući snimke pacijenata s GAP-om s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika, identificirane su značajne razlike u obrascima povezivanja bazolateralne amigdale i centromedijalne amigdale. U kontrolnoj skupini, bazolateralna amigdala i centromedijalna amigdala imale su izražene i jasne veze s drugim dijelovima mozga, dok je u pacijenata s GAP-om razdvajanje između njihovih putova bilo je manje jasno (18). Ove razlike upućuju na oštećenje sposobnosti amigdale da izmjenjuje informacije s hipotalamusom, što bi moglo uzrokovati razlike u fizičkim i bihevioralnim reakcijama. Osim toga, u ispitanika s GAP-om otkrivena je povećana količina sive tvari u centromedijalnoj amigdali (18). Ove abnormalnosti unutar amigdale mogu objasniti neke od simptoma anksioznih poremećaja povezanih s emocionalnom obradom, kao što je pretjerana zabrinutost. Zanimljivo je i istraživanje u kojem je pomoću funkcionalne magnetske rezonance promatrana regulacija emocionalnog sukoba. U usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom, subjekti s GAP-om nisu bili u mogućnosti aktivirati prednji dio cingularne vijuge na način koji bi prigušio aktivnost amigdale, što je ograničilo njihovu

sposobnost reguliranja emocionalnog sukoba (19). To ukazuje na nedostatke u spontanoj emocionalnoj obradi, što je u korelaciji s uobičajenim simptomima anksioznosti. Zajedno, ove studije pokazuju da su kod pacijenata s GAP-om prisutni poremećaji u građi, povezanosti i funkciji amigdale.

Nadalje, uz pomoć funkcionalne magnetske rezonance istražena je i funkcija prefrontalnog korteksa te je otkriveno da su adolescenti s GAP-om, kao odgovor na emocionalne slike, imali povećanu aktivaciju lijevog medijalnog prefrontalnog korteksa i desnog ventrolateralnog prefrontalnog korteksa. Nadalje, u subjekata s GAP-om povezanost između desnog ventrolateralnog prefrontalnog korteksa i bilateralnog medijalnog prefrontalnog korteksa bila je smanjena u usporedbi sa zdravim kontrolnim subjektima. Te abnormalnosti utječu na sposobnost pojedinca da regulira emocije te na proces mentalizacije, što je u korelaciji s poznatim simptomima kognitivne anksioznosti (20).

Još jedna od dokazanih anatomskih promjena jesu lokalizirane morfološke promjene u volumenu bijele tvari. U jednoj kohortnoj studiji, magnetska rezonanca 22 osobe s GAP-om uspoređena je s rezultatima magnetske rezonance 22 zdrave kontrolne osobe. Dijagnoza GAP-a bila je povezana sa smanjenim volumenom bijele tvari u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, prednjem dijelu unutarnje kapsule i srednjem mozgu (21). Također, dokazana je negativna korelacija između težine simptoma mjerenih sa 7-stupnjevnom ljestvicom za procjenu simptoma generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP-7 ljestvica) i trajanja bolesti sa volumenom bijele tvari u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu koji je uključen u funkcije kao što su pažnja i regulacija emocionalnog odgovora.

### 3.3. KLINIČKA OBILJEŽJA I TIJEK BOLESTI

Osobe s GAP-om kao karakteristične simptome doživljavaju pretjeranu brigu ili tjeskobu u vezi sa zdravljem, poslom, međuljudskim odnosima ili drugim životnim događanjima ili okolnostima. Općenito, te se brige čine realnima; međutim, obično su nesrazmjerne utjecaju očekivanog događaja ili predmeta brige. To uzrokuje uznemirenost i oštećenje psihosocijalnog funkcioniranja. Nadalje, osobe s GAP-om prijavljuju veću brigu oko manjih stvari (npr. kućanski poslovi, popravci automobila, kašnjenje na dogovoreni sastanak) od kontrolne skupine (22). Osim navedene brige, mogući emocionalni i kognitivni simptomi GAP-a uključuju nesposobnost suočavanja s neizvjesnošću budućnosti, nametljive misli, pretjerano planiranje i razmišljanje o mogućim rješenjima problema, poteškoće u donošenju odluka i strah od donošenja "pogrešne" odluke, probleme s koncentracijom i nemogućnost opuštanja. Tipična su i neka ponašanja kao što je nesposobnost da se osoba opusti ili provede "mirno" vrijeme sama, prebacivanje između zadataka ili nedovršavanje zadataka zbog teškoće koncentracije, trošenje prekomjerne količine vremena na obavljanje jednostavnih zadataka, ponavljanje zadataka jer nisu "savršeno izvršeni", izbjegavanje situacija koje izazivaju tjeskobu, izostanak iz škole ili posla zbog umora, straha ili drugih simptoma (23).

Ostali prisutni simptomi mogu uključivati nemir ili pretjerano uzbuđenje, umor, razdražljivost, lupanje srca, pretjerano znojenje, učestalo mokrenje, poremećaj spavanja i napetost mišića. Veća ili manja izraženost pojedinih simptoma je individualna. Mogu biti i manje odnosno više izraženi u pojedinim razdobljima. Simptomi su često kronični i ostaju fizički neobjašnjivi unatoč ponavljanim pregledima kod liječnika i provedenim dijagnostičkim postupcima (14).

Iako je raspon širok, GAP se tipično javlja između 30. i 40. godine života, s prosječnom dobi pojavljivanja od 34,9 godina. Blaži simptomi anksioznosti česti su prije dobi od 20 godina, no potpuni sindromalni poremećaj obično se javlja kasnije. Dob nastupanja potpuno razvijene

kliničke slike je kasnija u odnosu na sve ostale anksiozne poremećaje (npr. opsesivno-kompulzivni poremećaj, fobije, panični poremećaj) (24). Istraživanja su pokazala kako je raniji nastup GAP-a povezan s težom kliničkom slikom. Ukoliko se razvije prije 25. godine, izraženiji su kognitivni simptomi, češća i teža anksioznost te depresivno raspoloženje u odnosu na GAP koji nastupi kasnije (25). Postoje i oprečna istraživanja koja pokazuju kako je raniji nastup GAP-a češći kod žena, osoba s višim stupnjem obrazovanja te pozitivnom obiteljskom anamnezom anksioznih i depresivnih poremećaja, no prema tim istraživanjima raniji GAP ne predstavlja klinički teži podtip (26).

Generalizirani anksiozni poremećaj je najčešći anksiozni poremećaj među starijim odraslim populacijama (27). U istraživanju zajednice koje je uključivalo 1974 odrasle osobe u dobi od  $\geq 65$  godina, gotovo 25% je prijavilo kasnu pojavu simptoma generalizirane anksioznosti (28). Čimbenici povezani s kasnim nastankom GAP-a uključuju ženski spol, kronične fizičke bolesti (npr. respiratorne, kardiovaskularne, kognitivne), nedavne nepovoljne životne događaje, negativne događaje iz djetinjstva (npr. gubitak ili razdvajanje roditelja, problemi mentalnog zdravlja roditelja), financijske poteškoće i prošlost GAP-a (29).

Generalizirani anksiozni poremećaj je kronična bolest s promjenjivom težinom simptoma. U jednoj prospektivnoj studiji izvedenoj na 179 osoba s GAP-om, približno 60% pacijenata se oporavilo tijekom 12 godina (tj. imali su samo zaostale blaže simptome), ali otprilike jedna polovica oporavljenih pacijenata kasnije je tijekom 12-godišnjeg razdoblja imala recidiv (30).

Generalizirani anksiozni poremećaj povezan je sa značajnim psihosocijalnim oštećenjem u nekoliko životnih domena, uključujući profesionalno i društveno funkcioniranje te funkcioniranje u kućanstvu (31). U nacionalnom epidemiološkom istraživanju mentalnog zdravlja odraslih u Njemačkoj (n = 4181), procijenjen je utjecaj psihijatrijskih simptoma na svakodnevno funkcioniranje i percipiranu kvalitetu života (32). Veći postotak ispitanika s dijagnozom GAP-a prijavio je šest ili više dana s oštećenjem (definirano kao nesposobnost za

rad ili obavljanje svakodnevnih aktivnosti) tijekom prošlog mjeseca u odnosu na postotak ispitanika s velikom depresijom ili bez dijagnoze (34% ispitanika s dijagnozom GAP, 21% s dijagnozom velikog depresivnog poremećaja, 2% ispitanika bez dijagnoze). Nadalje, u mjerama kvalitete života (uključujući opće zdravstveno stanje, fizičko funkcioniranje, društvenu domenu, bol, vitalnost i mentalno zdravlje) kod pojedinaca s GAP-om utvrđeni su statistički značajno niži rezultati u odnosu na osobe bez dijagnoze. Također, prisutnost komorbidnih poremećaja, kao što je velika depresija, povezani su s težim i produljenim tijekom bolesti i većim funkcionalnim oštećenjem. Veći postotak pojedinaca s GAP-om i velikom depresijom izvijestio je o šest ili više dana oštećenja u proteklom mjesecu u odnosu na postotak pojedinaca samo s GAP-om (48% naspram 34%). Dodatno, anketa je pokazala da je veći postotak pojedinaca s dijagnozom oba poremećaja imao više od 50% smanjenja izvršenih aktivnosti u periodu od mjesec dana od pojedinaca samo s GAP-om (23% naspram 11%) (32).

### **3.4. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE**

Kod procjene pacijenta koji se prezentira anksioznošću, primarni ciljevi uključuju razlikovanje anksioznosti uzrokovane GAP-om od anksioznosti koja može biti uzrokovana drugim uzrocima, određivanje zadovoljava li pacijent kriterije za postavljanje dijagnoze GAP-a te određivanje zahtijeva li pacijentovo psihičko stanje liječenje ili ne. Procjena se provodi prvenstveno na temelju psihijatrijskog intervjua u sklopu kojeg se utvrđuje razlog dolaska pacijenta, osobna i obiteljska anamneza, utvrđuju se psihički status i informacije o sadašnjoj bolesti (okolnosti, trajanje, simptomi) (33).

Bitno je utvrditi učestalost, karakter i ozbiljnost simptoma kako bismo potvrdili ili isključili sumnju da je riječ o GAP-u. To se utvrđuje postavljanjem pitanja pacijentu o trajanju simptoma (koliko mjeseci su prisutni, jesu li prisutni više dana nego ne), je li im anksioznost teško kontrolirati, odnosi li se anksioznost na svakodnevne ili rutinske okolnosti ili događaje te imaju



li povezane simptome kao što su nemir, problemi s koncentracijom, razdražljivost i umor. Također bitan element koji treba utvrditi kroz razgovor s pacijentom je uzrokuju li mu simptomi značajne probleme i subjektivnu trpnju i postoji li oštećenje u društvenim, profesionalnim ili drugim područjima funkcioniranja kao rezultat anksioznosti. Pojedinci koji odgovore negativno na neko od navedenih pitanja vjerojatno ne zadovoljavaju kriterije Američkog psihijatrijskog udruženja za dijagnostiku i statistiku mentalnih poremećaja za GAP (2).

Težina simptoma se može kvantificirati korištenjem ljestvica kao što je GAP-7 ljestvica. Ona je jednostavna za korištenje te se primjenjuje kod svih osoba sa simptomima koji upućuju na GAP kao sredstvo za mjerenje razine anksioznosti (34). Ista ljestvica je korisna i koristi se za praćenje simptoma i procjenu odgovora na liječenje. Ljestvica se sastoji od sedam stavki koje mjere simptome zabrinutosti i anksioznosti. One uključuju pitanja koja se odnose na probleme s opuštanjem, je li pacijent toliko nemiran da ne može mirno sjediti, postaje li lako razdražljiv, je li prisutna nekontrolirana briga i osjećaj da bi se nešto strašno moglo dogoditi te osjeća li se tjeskobno ili na rubu. Svaka se stavka ocjenjuje na skali od četiri stupnja (0-3) s ukupnim rezultatima u rasponu od 0 do 21, pri čemu viši rezultati odražavaju veću ozbiljnost anksioznosti. Rezultati 8 i više mogu značiti da je anksiozni poremećaj prisutan i zahtijeva daljnje ispitivanje. U studiji u kojoj je 965 bolesnika podvrgnuto dijagnostičkim razgovorima kako bi se utvrdila prisutnost dijagnoze GAP-a utvrđeno je da je optimalna ravnoteža između osjetljivosti i specifičnosti za dijagnozu granična točka rezultat jednak i viši od 10. Većina pacijenata (89%) s GAP-om imala je na GAP-7 ljestvici rezultate od 10 ili više, dok je većina pacijenata (82%) bez GAP-a imala rezultate manje od 10. Navedena ljestvica je pokazala dobra psihometrijska svojstva, uključujući osjetljivost i specifičnost za dijagnosticiranje GAP-a (35). Psihometrijske procjene GAP-7 ljestvicom sugeriraju da je to pouzdana i važeća mjera simptoma GAP-a u psihijatrijskoj i općoj populaciji (36,37).

Osim utvrđivanja karaktera, učestalosti i ozbiljnosti simptoma, prilikom procjenjivanja pacijenta kod sumnje na anksiozni poremećaj, važno je isključiti medicinska stanja sa sličnim manifestacijama kao što su npr. endokrina stanja kao hipertireoza, feokromocitom ili hiperparatireoidizam; kardiopulmonalna stanja kao što su aritmije ili opstruktivne plućne bolesti; neurološke bolesti kao što je epilepsija povezana s temporalnim režnjem ili prolazni ishemijski napadi. Utvrđuje se i upotreba propisanih lijekova (npr. steroida, bronhodilatatora) jer oni mogu uzrokovati ili pogoršati anksioznost. Također postavljamo pitanja o konzumiranju alkohola i drugih supstanci ili o nedavnoj apstinenciji od alkohola ili drugih supstanci (33,38).

Za pojedince sa sumnjom na tjelesni uzrok anksioznosti (npr. osobe s gubitkom tjelesne težine, kognitivnim oštećenjem, nedostatkom daha) i u pojedinaca s kasnijom pojavom generalizirane tjeskobe (npr. stariji od 50 godina) izvrši se opći fizički pregled i laboratorijsko testiranje kako bi se otkrilo potencijalne podliježeće medicinske poremećaje. Provjerava se kompletna krvna slika, biokemijske analize krvi, serumski tireotropin, analiza urina, a kod pacijenata starijih od 40 godina s bolovima u prsima ili palpitacijama se može napraviti i kontrolni elektrokardiogram. U slučajevima sa sumnjom na temeljni tjelesni uzrok, pacijenta upućujemo odgovarajućem specijalistu radi daljnje obrade. Kod starijih osoba istovremena pojava dugotrajne tjelesne bolesti, kronične nesаницe, kognitivnog oštećenja i nuspojava propisanih lijekova može otežati dijagnozu (39).

Sljedeći korak u pristupu pacijentu sa sumnjom na GAP je ispitati prethodnu povijest mentalnih bolesti i isključiti druge dijagnoze mentalnih poremećaja koji se mogu prezentirati sličnim simptomima. To je i nužan korak za ispunjavanje zadanih dijagnostičkih kriterija. Anksioznost je prisutna kao simptom u mnogim mentalnim poremećajima, ali i stanjima koja nisu patološka kao što je anksioznost povezana sa stresom. U diferencijalnoj dijagnozi se ističu depresija, panični poremećaj, poremećaj prilagodbe, opsesivno-kompulzivni poremećaj, anksiozni poremećaj uzrokovan bolešću te anksioznost koja nije patološka (1,14).

Depresivni poremećaji su grupa poremećaja obilježena depresivnim raspoloženjem (osjećaj tuge, praznine) ili gubitkom zanimanja i uživanja u aktivnostima koje je praćeno drugim kognitivnim, bihevioralnim ili neurovegetativnim simptomima koji značajno utječu na sposobnost funkcioniranja pojedinca. U depresivne poremećaje spadaju veliki depresivni poremećaj, perzistentni depresivni poremećaj i drugi (1,33). I u bolesnika s depresivnim poremećajima i s GAP-om mogu se javiti simptomi kao što je kroničan umor, poteškoće s koncentracijom, poremećaji spavanja i psihomotorna agitacija. No, iako postoje navedena preklapanja riječ je o poremećajima sa znatnim razlikama. Općenito govoreći, kod depresivnih poremećaja raspoloženje će biti potisnuto, dok će u slučaju GAP-a neke emocije i reakcije biti pojačane. Depresija dovodi do općeg usporavanja svih fizičkih funkcija. Smanjena je energija za kretanje i generalno kontrakcije mišića što uključuje i mimične mišiće lica koji onda smanjeno pokazuju ekspresiju. Od fizičkih simptoma mogu biti prisutni i bolovi i izrazita promjena apetita (stalna glad ili znatno smanjena potreba za hranom). Kod anksioznosti, fizički simptomi mogu uključivati pritisak ili težina u prsima, napetost mišića, znojenje, drhtanje, ubrzan rad srca. Razlika je i u raspoloženju i razmišljanju. Kod GAP-a je prisutno kontinuirano razmišljanje o problemima ili situacijama i briga o sadašnjim i budućim događajima i okolnostima. Kod depresivnih poremećaja je prisutan osjećaj bezvrijednosti, krivnje, suicidalne misli i tuga zbog trenutnog stanja stvari ili razmišljanje o prošlim događajima. Tipično nije izražen osjećaj brige za budućnost jer takve osobe nemaju nadu da će se životne prilike i stanje poboljšati (40).

Panični poremećaj također treba razmatrati pri postavljanju dijagnoze. Njega karakteriziraju ponavljajuće, neočekivane i samoograničavajuće epizode intenzivnog straha ili tjeskobe koje nisu ograničeni na određene podražaje ili situacije. Napadaji panike su vremenski ograničeni i prati ih brza i istodobna pojava nekoliko karakterističnih fizičkih simptoma. Osim toga, panični poremećaj karakterizira zabrinutost zbog ponavljanja ili značaja napadaja panike (1,14). Iako

kod oba mogu biti prisutni slični fizički simptomi, u paničnom poremećaju se javljaju epizodna, naglo nastupajuća i intenzivna razdoblja simptoma vremenski ograničena na 5-20 minuta, dok je kod GAP riječ o kroničnoj, nekontroliranoj, nespecifičnoj brizi i anksioznosti. Kod osoba s paničnim poremećajem treba u obzir uzeti dijagnozu GAP-a ukoliko se između napadaja panike javlja generalizirana tjeskoba i briga vezana za više različitih svakodnevnih životnih okolnosti i događaja, a ne samo briga, tjeskoba i strah od ponavljanja napada panike (1). Osobe s GAP-om mogu doživjeti napade panike koji su potaknuti određenim brigama. Ako osoba s GAP-om doživljava napade panike isključivo u kontekstu zabrinutosti zbog raznih svakodnevnih životnih događaja ili opće zabrinutosti, a bez prisutnosti neočekivanih napadaja panike, ne postavlja se dodatna dijagnoza paničnog poremećaja.

Još jedan poremećaj iz grupe anksioznih poremećaja kojeg pri postavljanju dijagnoze treba razgraničiti po simptomatologiji od GAP-a je socijalni anksiozni poremećaj. Kod socijalnog anksioznog poremećaja simptomi se javljaju kao odgovor na društvene situacije (npr. govorenje u javnosti, započinjanje razgovora), a primarni fokus straha je negativna procjena drugih. Pojedinci s GAP-om mogu se brinuti o implikacijama lošeg uspjeha ili društvene interakcije međutim nisu isključivo zabrinuti zbog mogućnosti da će ih drugi negativno doživjeti. Prepoznato je još poremećaja koje kao i socijalni anksiozni poremećaj karakterizira pojava simptoma koji mogu nalikovati na GAP, no vezani su uz specifičan fokus, a ne javljaju se kronična tjeskoba i zabrinutost usmjerena na mogućnosti neželjenih događaja u različitim životnim domenama (npr. zdravlje, financije, posao). To su primjerice posttraumatski stresni poremećaj, hipohondrija i poremećaji tjelesnog stresa. Osobe s posttraumatskim stresnim poremećajem razvijaju hipervigilanciju kao posljedicu izloženosti traumatskom stresoru i mogu postati zabrinute da bi oni ili drugi njima bliski mogli biti pod neposrednom prijetnjom, bilo u određenim situacijama ili općenito. Osobe s posttraumatskim stresnim poremećajem također mogu doživjeti tjeskobu potaknutu podsjetnicima na traumatski događaj (npr. strah i

izbjegavanje mjesta gdje je pojedinac napadnut). Kod hipohondrijaze i poremećaja tjelesnog stresa, pojedinci su zabrinuti zbog stvarnih ili percipiranih fizičkih simptoma i njihovog potencijalnog značaja za njihov zdravstveni status. Osobe s GAP-om doživljavaju somatske simptome povezane s anksioznošću i mogu se brinuti za svoje zdravlje, ali se njihova zabrinutost proteže i na druge aspekte svakodnevnog života (1,14).

Poremećaj prilagodbe uključuje neprilagođene reakcije na prepoznatljivi psihosocijalni stresor ili višestruke stresore karakterizirane preokupacijom stresorom ili njegovim posljedicama. Reakcije mogu uključivati pretjeranu brigu, ponovljene i uznemirujuće misli o stresoru ili stalno razmišljanje o njegovim implikacijama. Poremećaj prilagodbe usredotočuje se na prepoznatljiv stresor ili njegove posljedice, dok je kod GAP-a zabrinutost kronična, obično obuhvaća višestruka područja svakodnevnog života te može uključivati hipotetske brige (npr. da bi se mogao dogoditi negativan životni događaj). Za razliku od osoba s GAP-om, osobe s poremećajem prilagodbe obično normalno funkcioniraju prije pojave stresora. Simptomi poremećaja prilagodbe općenito nestaju unutar 6 mjeseci (1,14).

Osobe s GAP-om mogu manifestirati nametljive misli i ponašanja slična onima koja se vide kod opsesivno-kompulzivnog poremećaja. Međutim, kod opsesivno-kompulzivnog poremećaja fokus strepnje je na nametljivim i neželjenim mislima, porivima ili slikama (opsesije), dok je kod GAP-a fokus na svakodnevnim životnim događajima. Nadalje, kod opsesivno-kompulzivnog poremećaja kompulzije imaju tendenciju biti ritualne ili "rukovođene pravilima" (npr. moraju se učiniti na određeni način) i nisu povezane s ishodom od kojeg se strahuje (npr. izbjegavanje pukotina na pločniku kako bi se spriječila majčina smrt) ili su očito pretjerane. Ovo je u suprotnosti s GAP-om u kojem je provjera obično povezana s ishodom od kojeg se strahuje (npr. provjera brava radi sprječavanja provala) i obično ne oduzima toliko vremena niti šteti. Također, za razliku od opsesija u opsesivno-kompulzivnom poremećaju, koje se obično

doživljavaju kao neželjene i nametljive, osobe s GAP-om mogu doživjeti svoju zabrinutost kao korisnu strategiju u sprječavanju negativnih ishoda (1,14).

Anksioznost koja nije patološka razlikujemo od generalizirane anksioznosti prema učinku brige ili anksioznosti na pojedinca. U GAP-u, simptomi uzrokuju značajne probleme i subjektivnu trpnju ili oštećenje u društvenim, profesionalnim ili drugim područjima funkcioniranja. To je u suprotnosti s nepatološkom anksioznošću gdje postoji minimalan ili nikakav učinak na ova područja funkcioniranja. Subjektivnost među pojedincima može otežati ovu diferencijaciju. Kako bismo točno razlikovali GAP od nepatološke anksioznosti, posebnu pozornost se obraća na detalje anamneze, uključujući radnu i psihosocijalnu anamnezu za dokaze o uznemirenosti ili oštećenju sekundarnom u odnosu na anksioznost. Na primjer, kod pojedinca s anksioznošću koja ne uzrokuje promjene u funkcioniranju na poslu (bez propuštenih rokova, poteškoća u dovršavanju zadataka, kašnjenja ili problema s koncentracijom) i bez drugih psihosocijalnih promjena, ne bi bila postavljena dijagnoza GAP-a. U odgovarajućim slučajevima dobivamo kolateralne informacije od članova obitelji.

Ukoliko se uzimanjem anamneze, fizikalnim pregledom i drugim pretragama isključilo druge moguće uzroke simptoma te se postavila izrazita sumnja na dijagnozu GAP-a, potrebno je utvrditi ispunjava li pacijent sve kriterije za postavljanje dijagnoze.

Prema DSM-5 klasifikaciji Američkog psihijatrijskog društva, da bi se pacijentu postavila dijagnoza GAP-a pacijent mora ispunjavati sljedeće kriterije: prisutna pretjerana tjeskoba i zabrinutost koja se javlja više dana nego ne tijekom najmanje šest mjeseci, u vezi s nizom događaja ili aktivnosti (kao što je uspjeh na poslu ili u školi), da je pojedincu teško kontrolirati brigu te da anksioznost, zabrinutost ili fizički simptomi uzrokuju klinički značajnu subjektivnu trpnju ili oštećenje u društvenim, profesionalnim ili drugim važnim područjima funkcioniranja. Dalje, tjeskoba i zabrinutost moraju biti povezani s tri (ili više) od sljedećih šest simptoma: nemir ili osjećaj napetosti, lako umaranje, poteškoće s koncentracijom ili praznina uma,

razdražljivost, napetost mišića i poremećaj spavanja (poteškoće s uspavlivanjem ili zadržavanjem sna ili nemiran, nezadovoljavajući san). Zadnja dva kriterija prema DSM-5 klasifikaciji odnose se na isključivanje drugih mogućih uzroka, pa tako mora biti ispunjen i kriterij da se poremećaj ne može pripisati fiziološkim učincima tvari (npr. zlouporabe droge, lijeka) ili drugom zdravstvenom stanju (npr. hipertireoze). Zadnji navedeni kriterij koji mora biti ispunjen je da se poremećaj ne može bolje objasniti drugim mentalnim poremećajem (npr. panični poremećaj, socijalni anksiozni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj i drugi) te ih je potrebno isključiti prije postavljanja dijagnoze (2).

Prema MKB-11 za postavljanje dijagnoze postoji sličan niz kliničkih obilježja koji nužno moraju biti prisutni. Između ostalog, moraju biti prisutni izraziti simptomi anksioznosti koji se manifestiraju ili kao opća zabrinutost koja nije ograničena na neku posebnu okolinsku okolnost (tj. 'slobodno lebdeća tjeskoba') ili pretjerana zabrinutost usmjerena na više svakodnevnih događaja, najčešće u vezi s obitelji, zdravljem, financijama i školom ili poslom. Također, kriterij je da je anksioznost praćena dodatnim karakterističnim simptomima, kao što su: napetost mišića ili motorički nemir, pretjerana simpatička autonomna aktivnost što se očituje čestim gastrointestinalnim simptomima (mučnina i/ili bol u trbuhu, lupanje srca, znojenje, drhtanje, drhtavica i/ili suha usta), subjektivnim doživljajem nervoze, nemira ili "na rubu", poteškoćama s koncentracijom, razdražljivošću te poremećajem spavanja. Simptomi nisu prolazni i traju najmanje nekoliko mjeseci, više dana nego ne. Kao i u DSM-5, bitan kriterij je da se simptomi ne mogu bolje objasniti drugim mentalnim poremećajem i nisu manifestacija nekog drugog zdravstvenog stanja (npr. hipertireoza) ili posljedica učinaka tvari ili lijekova na središnji živčani sustav. Također kao i u DSM-5, kriterij je da simptomi rezultiraju značajnim oštećenjem u osobnim, obiteljskim, društvenim, obrazovnim, profesionalnim ili drugim važnim

područjima funkcioniranja. Ako se funkcioniranje održava, to je samo kroz značajan dodatni napor.

Jedina značajna razlika između nužno prisutnih kliničkih karakteristika u DSM-5 i MKB-11 klasifikacijama jest što DSM-5 navodi kako se pretjerana tjeskoba i zabrinutost javlja više dana nego ne tijekom najmanje šest mjeseci, dok MKB-11 ne definira točan broj mjeseci već kaže da simptomi moraju biti prisutni više dana nego ne tijekom nekoliko mjeseci.

U bolesnika koji ne zadovoljavaju navedene pragove ozbiljnosti ili trajanja, savjetuje se daljnji pregled, osobito u onih koji su značajno uznemireni ili oštećenog funkcioniranja.

### **3.5. KOMORBIDITETI**

Generalizirani anksiozni poremećaj često dolazi u komorbiditetu s velikim depresivnim poremećajem kao i s drugim anksioznim poremećajima. U velikoj opservacijskoj epidemiološkoj studiji provedenoj u 26 zemalja pokazana je prisutnost komorbiditeta u čak 82% pacijenata s GAP-om. To se osobito odnosi na komorbiditet s poremećajima raspoloženja (63% slučajeva) i nekim od anksioznih poremećaja (52% slučajeva). Najčešći mentalni poremećaj koji se javlja u komorbiditetu s GAP-om je veliki depresivni poremećaj (53% slučajeva). Prema spomenutoj studiji, drugi poremećaji za koje je utvrđeno da se istodobno javljaju kod osoba s GAP-om uključuju socijalnu fobiju (u 23% slučajeva), specifične fobije (26% slučajeva), panični poremećaj (u 12% slučajeva) i post-traumatski stres sindrom (u 21% slučajeva GAP-a) (43).

Komorbidni poremećaji mogu utjecati na klinički tijek GAP-a. Pokazano je kako prisutnost komorbidnih poremećaja znači težu kliničku sliku, izraženije oštećenje funkcije i lošiju prognozu (44,45).

Osim s mentalnim poremećajima, GAP je dokazano povezan i s drugim stanjima kao što je kronična bol. Analiza podataka iz nacionalno reprezentativnog uzorka od 3032 odrasle osobe u



dobi od 25 do 74 godine pokazala je da je GAP pronađen kod više osoba s artritismom, migrenom ili bolovima u leđima nego kod onih bez ovih bolnih stanja (43). Osobe s GAP-om imaju promijenjeno doživljavanje boli. Odgovor na bol pacijenata s tjeskobom je temelj njihovog odgovora na mnoga druga kronična medicinska stanja. Percepcija boli može se razlikovati ovisno o tome pristupa li osoba boli s tjeskobom ili strahom jer središnja obrada ove dvije emocije nije ista. Istraživanja sugeriraju da subjekti koji se boje boli pristupaju u nadolazeći bolni događaj sa sigurnošću što dovodi do smanjene osjetljivosti na bol ili hipoalgezije. Nasuprot tome, pojedinci koji imaju visoku razinu anksioznosti, poput onih s GAP-om, pristupaju percepciji boli iz perspektive neizvjesnosti, nepredvidljivosti i nekontroliranosti. Uz anksiozni pristup, pojedinci doživljavaju hiperalgeziju i postaju osjetljiviji na bol i oprezniji prema osjećaju boli. Čini se da je ovaj obrazac odgovora povezan s promjenama aktivnosti u kortikalnim i limbičkim područjima mozga (44).

U komorbiditetu s GAP-om dolaze i poremećaji gastrointestinalnog sustava kao što su ulkusna bolest i sindrom iritabilnog crijeva. Kod osoba s GAP-om dokazana je 3 puta veća učestalost peptičkih ulkusa u odnosu na pojedince bez GAP-a, a što se može povezati s utjecajima kortizola i povećanom aktivacijom simpatičkog sustava (45). Kod tih bolesnika s većom se učestalošću javlja i sindrom iritabilnog crijeva (46). Bolesti respiratornog sustava, kao što su astma i kronična opstruktivna bolest pluća, također su dokazano više prisutni u populaciji pacijenata koji boluju od anksioznih poremećaja (47,48).

Generalizirani anksiozni poremećaj često se javlja kod pacijenata s endokrinim poremećajima. Generalizirani anksiozni poremećaj je utvrđen kod čak 29% pacijenata s trenutnim ili prošlim endokrinim poremećajima (49). Gravesova bolest je endokrini poremećaj s povišenim stopama GAP-a čiji se simptomi često razvijaju prije same Gravesove bolesti, ali mehanizmi ove povezanosti nisu razjašnjeni (44). Bolesnici s dijabetesom imaju 21% životnu stopu prevalencije GAP-a (50). Predloženo je nekoliko mehanizama za ovu povezanost, ali je

provedeno vrlo malo izvornih istraživanja. Psihološki stres povezan sa samoliječenjem dijabetesa može utjecati na početak i održavanje GAP-a. Razvoj hipotalamičkih, neurohormonalnih i neurotransmiterskih abnormalnosti u GAP-u može utjecati na kontrolu dijabetesa i obrnuto (44).

### **3.6. LIJEČENJE**

Nakon postavljene dijagnoze GAP-a potrebno je pristupiti adekvatnom liječenju. Dva glavna pristupa liječenju su farmakoterapija te psihoterapija. Glavni cilj liječenja je smanjiti simptome i omogućiti svakodnevno funkcioniranje u društvenim, profesionalnim i drugim područjima.

Odabir metode liječenja je individualiziran te predstavlja zajedničku odluku liječnika i pacijenta. Pacijenti ponekad imaju snažnu sklonost jednom od pristupa. Neki pacijenti su zabrinuti zbog nuspojava lijekova i skloniji su psihoterapiji, dok drugi pokazuju veću preferencu farmakološkom pristupu zbog, primjerice, brige o nedostupnosti terapije ili količine vremena koju je potrebnu uložiti u psihoterapiju (14,33,51). Kod pacijenata s izraženom simptomatologijom, farmakološki pristup je nužan preduvjet kako bi pacijenti uspješno sudjelovali u psihoterapiji (51). Provedeno je nekoliko istraživanja koja su uspoređivala učinkovitost pojedinih pristupa liječenju, no malo njih je provedeno na odrasloj populaciji. Također, prisutne su razlike u metodologiji između uspoređivanja učinkovitosti lijekova i psihoterapije koje dovode u pitanje vrijednost dobivenih rezultata.

#### **3.6.1. Farmakološko liječenje**

U farmakološkom liječenju GAP-a kao lijekovi prve linije koriste se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Navedeni lijekovi su dokazano učinkoviti u liječenju GAP-a, a imaju manju sklonost

izazivanju sedacije ili kognitivnih nuspojava u odnosu na druge grupe antidepresiva (npr. triciklički antidepresivi) i manji rizik od ovisnosti od benzodiazepina (33,51).

Brojna klinička ispitivanja dokazala su učinkovitost lijekova iz SNRI i SSRI skupine u liječenju GAP-a. Ovdje će biti navedeni rezultati nekoliko njih. Najveće ispitivanje uspoređivalo je paroksetin u dvije fiksne doze (20 i 40 mg/dan) s placebo u 566 bolesnika s GAP-om (52). Nakon osam tjedana liječenja, paroksetin je rezultirao većim smanjenjem simptoma anksioznosti nego placebo (mjereno Hamiltonovom skalom ocjenjivanja anksioznosti). Osim toga, 62 i 68% skupine liječene paroksetinom imalo je pozitivan klinički odgovor na liječenje naspram 46% placebo skupine. U dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju u koje je bila uključena 541 osoba s dijagnozom GAP-a, uzimanje venlafaksina rezultiralo je većim poboljšanjem u odnosu na placebo nakon 8 i nakon 24 tjedna (53). U meta-analizi osam randomiziranih istraživanja koja su uključivala gotovo 2400 pojedinaca liječenih duloksetinom pokazalo se dokazano učinkovito u poboljšanju simptoma i psihičke i fizičke anksioznosti u odnosu u odnosu na placebo (54).

Iako su navedeni lijekovi, kao što je prikazano, dokazano učinkoviti, nije sasvim jasno na koji način postižu učinak. Složenost serotoninskog sustava uvelike doprinosi poteškoćama u razumijevanju njegove uloge u anksioznosti. Serotonin može djelovati na više od 14 podvrsta receptora, smještenih presinaptički ili postsinaptički, a u nekim slučajevima na oba mjesta. Štoviše, njihova aktivacija može proizvesti suprotne učinke. U posljednjem desetljeću istraživanja su dokazala da serotonin modulira normalne obrambene odgovore. No, modulacijski učinci serotonina na ponašanje povezano s anksioznošću ovisi o čimbenicima poput prirode prijetećeg podražaja, dostupnih obrambenih strategija i uključenih moždanih struktura. Jasno je dokazano da serotonin inhibira obrambene reakcije potaknute proksimalnim prijetnjama. Povećana dostupnost serotonina u strukturama mozga povezanih s ovim odgovorima, kao što su dijelovi amigdale, mogla bi pomoći u objašnjavanju dijela učinka SSRI

i SNRI u anksioznim poremećajima (55). Također, čini se da povećanje dostupnosti serotonina u hipokampusu aktivira postsinaptičke serotoninске 1A (5-HT1A) receptore. Stimulacija ovih receptora aktivira neurogenezu, što je barem djelomično odgovorno za anksiolitički učinak (56). Izbor između pojedinih lijekova ovih skupina temelji se na profilu nuspojava lijeka i/ili povijesti i preferencije pacijentovog liječenja. Na primjer, kod pojedinca koji je osjetljiv na debljanje izbjegavamo citalopram i biramo fluoksetin; kod pojedinca zabrinutog zbog seksualne disfunkcije poželjno je izbjegavati paroksetin i odabrati duloksetin (51).

Liječenje lijekovima SSRI i SNRI skupine započinje najnižom početnom dozom kako bi se izbjegla početna nesanica, uznemirenost ili druge rane nuspojave. Vrijeme početka klinički značajnog djelovanja varira od pacijenta do pacijenta, ali prosječno iznosi četiri tjedna. Ukoliko je prisutan zadovoljavajuć klinički odgovor, preporuča se uzimanje lijeka 6 do 12 mjeseci, a zatim postupno smanjivanje doze. Uobičajene nuspojave uključuju seksualnu disfunkciju, gastrointestinalne abnormalnosti (mučnina i proljev), nesanica, sedacija, debljanje, vrtoglavicu i znojenje. Rani štetni učinci liječenja uključuju agitaciju i nesanicu koji često mogu dovesti do prekida uzimanja lijeka prije nego što je prošlo dovoljno vremena za učinkovito liječenje. Kod pojedinaca bez povijesti zlorabe tvari ili poremećaja ovisnosti, spomenuti rani štetni učinci mogu se liječiti benzodiazepinima. Pri tome se koristi najmanju moguću djelotvornu dozu i nastavlja ih se uzimati 4 do 6 tjedana (14,51).

Izostanak odgovora odnosi se na minimalnu ili nikakvu promjenu simptoma tijekom liječenja. Za pojedince sa suboptimalnim odgovorom (npr. djelomičan ili nikakav odgovor) postoji nekoliko mogućih daljnjih opcija. Jedna od njih je zamjena danog lijeka s nekim drugim iz skupine SSRI ili SNRI. Također, može se dodati buspiron ili gabapentin uz odabrani lijek iz skupine SSRI ili SNRI. Buspiron djeluje kao djelomični agonist 5-HT1A receptora. Meta-analiza osam kliničkih ispitivanja na pacijentima s GAP-om pokazala je da buspiron smanjuje

simptome anksioznosti u usporedbi s placebo, pritom nudeći sličnu učinkovitost kao benzodiazepini bez opasnosti od ovisnosti (57). Uputno je predložiti pacijentu i psihoterapiju uz navedeno farmakološko liječenje. Ukoliko i nakon implementacije svega navedenog nema klinički značajnog poboljšanja, može se razmotriti upotreba mirtazapina, imipramina i antipsihotika (14,51).

Kod pojedinih pacijenata koji nisu imali pozitivan klinički odgovor na prethodno navedene lijekove, mogu se uvesti benzodiazepini kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Iako su nekada bili lijekovi prve linije u liječenju GAP-a, danas ih se pripisuje tek nakon što su druge opcije pokazale neučinkovite zbog rizika od tolerancije, mogućnosti zlorabe ili ovisnosti, sedativnih svojstava i potencijalnih dugoročnih učinaka na kogniciju i pamćenje (14,58).

Benzodiazepini su pozitivni alosterički modulatori podtipa A receptora za gama-aminomaslačna kiselinu (GABA) koji pojačavaju inhibicijsko djelovanje GABA-e na središnji živčani sustav. Vežući se za benzodiazepinsko vezno mjesto povećavaju afinitet vezanja GABA-e na receptor što dovodi do povećane učestalosti otvaranja kloridnog kanala i posljedične hiperpolarizacije neurona. GABA je primarni inhibitorni neurotransmiter za središnji živčani sustav koji djeluje na smanjenje neuronske ekscitabilnosti inhibicijom prijenosa signala na prethodno opisan način. Benzodiazepinski receptori klasificirani su u nekoliko tipova na temelju izoformi alfa podjedinice i kliničkih učinaka koji se odnose na svaki tip. Benzodiazepinski-1 receptor sadrži alfa-1 izoformu. On je visoko koncentriran u korteksu, talamusu i malom mozgu i odgovoran je za sedativne učinke ovih lijekova. Benzodiazepinski 2 receptori sadrže alfa-2 izoformu. Ovi receptori visoko su koncentrirani u područjima kao što su limbički sustav, motorni neuroni i dorzalni rog leđne moždine. Smatra se da su anksiolitički učinci benzodiazepina posredovani upravo preko benzodiazepinskih-2 receptora smještenih u

limbičkom sustavu, a miorelaksantna svojstva preko navedenih receptora u leđnoj moždini i motoričkim neuronima (59). Meta-analize i druga ispitivanja pokazala su da su benzodiazepini učinkoviti u liječenju GAP-a odnosno u kontroli i somatskih i psihičkih simptoma (60).

Primjena benzodiazepina obično započinje s niskim dozama, a zatim se titrira na temelju odgovora. Benzodiazepini izbora u liječenju GAP-a su diazepam i klonazepam zbog njihovog brzog početka i dugog poluvijeka. Trenutačne smjernice za propisivanje sugeriraju da bi terapija benzodiazepinima za odrasle trebala biti kratkotrajna (3-6 mjeseci) (61).

Nuspojave benzodiazepina načelno su rijetke i blage te se navode moguća mučnina, vrtoglavica opstipacija, suhoća usta. Kod bolesnika kod kojih se već razvila tolerancija na ove lijekove mogu se javiti paradoksalna agresivnost i dezinhibicija (33). Također su primijećene pojave slabljenja psihomotornih sposobnosti, amnezija, ovisnost, apstinencijski simptomi nakon dugotrajnog liječenja i ponovno javljanje anksioznosti nakon kratkotrajnog liječenja (62).

### **3.6.2. Psihoterapija**

Psihoterapija je psihološka metoda liječenja psihičkih poremećaja koja se, na osnovi postavljene dijagnoze i indikacije, primjenjuje planski i s određenom svrhom. Suvremeni znanstveno utemeljen pristup u psihoterapiji podrazumijeva integraciju suvremenih neuroznanstvenih, psiholoških i socijalnih čimbenika koji sudjeluju u nastanku psihičkih poremećaja. Danas je opisano više od 400 vrsta psihoterapija. Psihoterapija ima profilaktički učinak koji nedostaje lijekovima te su stope recidiva niže kada liječenje uključuje i psihoterapiju (33). Iako se u liječenju GAP-a primjenjuje više vrsta psihoterapija, ovdje će biti prezentirana kognitivno-bihevioralna terapija.

Kognitivno-bihevioralna terapija predočuje strukturirane, konkretne, specifične i na problem orijentirane psihološke postupke sa svrhom identifikacije problema, ispitivanja alternativa, prepoznavanja povezanosti emocija, misli i ponašanja te promjene kognitivnih i bihevioralnih

obrazaca (33). U meta-analizi psihoterapija za liječenje GAP-a, koja je obuhvatila 65 randomiziranih kliničkih studija s ukupno 5048 sudionika, i kognitivno-bihevioralna terapija i kognitivno-bihevioralna terapija “trećeg vala” pokazale su se kao najučinkovitije metode liječenja (63). To je samo jedna od brojnih studija na temelju kojih se kognitivno-bihevioralna terapija smatra zlatnim standardom u liječenju GAP-a. Središnji fokus kognitivno-bihevioralne terapije za GAP je podučavanje pacijenta skupu vještina kako bi učinkovito upravljali svojom anksioznošću. Razvijen je veći broj kognitivno-bihevioralnih modela koji objašnjavaju obrasce u podlozi GAP-a. U nastavku će biti navedena samo dva primjera takvih obrazaca i kako na njih cilja djelovati kognitivno-bihevioralna terapija. Treba imati na umu da točni protokoli i pristup ovise o podtipu kognitivno-bihevioralne terapije i njezinom modelu GAP-a. Pojedinci s GAP-om imaju pristranosti u prosudbi i pozornosti koje dovode do tumačenja dvosmislenih situacija na prijeteći način ili precjenjivanje vjerojatnosti negativnih događaja. Precjenjivanja negativnih događaja rješavaju se kroz kognitivno restrukturiranje koje radi na zamjeni ovih tjeskobnih procjena onim više utemeljenim na dokazima (64). Također, jedna od glavnih značajki GAP-a je i pretjerana zabrinutost. Briga može predstavljati ponašanje izbjegavanja, time dopuštajući osobi da izbjegne izrazito autonomno uzbuđenje i negativan učinak izloženosti negativnim događajima (65). Prema jednom od modela izbjegavanja, osobe s GAP-om izuzetno su osjetljive na intenziviranje negativnih emocija koje obično prati negativne događaje. Takve osobe mogu koristiti brigu kao mehanizam za izbjegavanje ovih naglih intenziviranja time što održavaju stalnu višu razinu negativnih misli. Kroz kognitivno-bihevioralnu terapiju s pacijentom se radi na poboljšanju samonadzora metodama opuštanja i na restrukturiranju na način da se pacijent navikne tolerirati negativne emocije (66). Trajanje kognitivno-bihevioralne terapije ovisi o ozbiljnosti simptoma, prisutnosti komorbiditeta, otporu pacijenta na liječenje, iskustvu terapeuta. U prosjeku traje 10 do 15 susreta. Pacijente se potiče da nastave koristiti stečene vještine kao oblik prevencija recidiva.

## 4. RASPRAVA

Generalizirani anksiozni poremećaj kronični je mentalni poremećaj koji rezultira individualnim, ekonomskim i društvenim opterećenjem. Svakodnevno funkcioniranje oboljelog je značajno otežano. Iako već sada postoje brojna istraživanja u tom području, razvoj genetike i tehnologija snimanja mozga omogućit će bolje razumijevanje neuronskih sklopova, sustava neurotransmitera i genetskih čimbenika koji leže u osnovi GAP-a. Razumijevanjem individualnih razlika u neurobiologiji GAP-a moguće je razviti personalizirane pristupe liječenju. Na primjer, specifični farmakološki tretmani mogu se prilagoditi na temelju neurokemijskog profila pojedinca ili se tehnike kognitivne bihevioralne terapije mogu modificirati na temelju kognitivnog funkcioniranja pojedinca ili obrazaca moždane aktivnosti. Druga linija kojom se može djelovati na liječenje pacijenata s GAP-om jest utjecaj na dostupnost pomoći te na povezanu stigmatu. Studije su pokazale kako su pacijenti koji boluju od GAP-a skloniji percipirati postojanje prepreka liječenju nego pacijenti s dijagnozom drugih anksioznih poremećaja. Kao prepreke traženju profesionalne pomoći najčešće su navodili želju da sami riješe problem, nedostupnost liječenja i percipiranu neučinkovitost liječenja (67). Štoviše, studija temeljena na epidemiološkim istraživanjima iz 23 zemlje pokazalo je da je samo 34,6% ispitanika koji su tijekom života imali GAP prijavilo da su ikad bili na liječenju (68). Iz navedenog se daje zaključiti kako ima još prostora za poboljšanje pristupa i kvalitetnije liječenje takvih pacijenata i sa strane boljeg razumijevanja neurobiološke podloge i sa strane širenja svjesnosti o mogućnostima liječenja, njihovoj učinkovitosti i dostupnosti.



## 5. ZAKLJUČCI

Generalizirani anksiozni poremećaj pripada grupi anksioznih poremećaja. Anksiozni poremećaji su poremećaji mentalnog zdravlja karakterizirani pretjeranim strahom i tjeskobom što rezultira značajnim stresom i negativnim utjecajem na svakodnevni život. Generalizirani anksiozni poremećaj obilježava pretjerana i perzistentna zabrinutost koju je teško kontrolirati, koja uzrokuje značajnu uznemirenost i poteškoće u funkcioniranju te se javlja više dana nego ne tijekom nekoliko mjeseci. Očituje se kognitivnim, psihičkim i fizičkim simptomima koji nisu posljedica uzimanja lijekova ili drugih medicinskih stanja. Ima značajnu prevalenciju, a na njegov razvoj dokazan utjecaj imaju genetski, kao i okolišni čimbenici, poput trauma u ranom djetinjstvu. Značajna je neurobiološka podloga poremećaja, osobito uloga amigdale i prefrontalnog korteksa. Bolest je kroničnog tijeka sa sklonošću ponovnog javljanja i nakon uspješno provedene terapije. Dijagnoza se postavlja utvrđivanjem ispunjava li pacijent kriterije prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti odnosno prema DSM-5. Pri tome je potrebno isključiti druge dijagnoze mentalnih poremećaja koji se mogu prezentirati sličnom simptomatologijom. Postoji veći broj mogućih načina liječenja kao što je farmakološko, psihoterapije ili kombinacije. Da bi liječenje bilo učinkovito, metoda liječenja mora biti prilagođena potrebama, kliničkoj slici, kao i sklonostima pacijenta pojedinoj metodi liječenja.

## 6. SAŽETAK

Generalizirani anksiozni poremećaj karakterizira pretjerana tjeskoba i zabrinutost koja se javlja više dana nego ne tijekom najmanje šest mjeseci, u vezi s nizom događaja ili aktivnosti. Anksioznost, zabrinutost i fizički simptomi uzrokuju klinički značajno oštećenje u društvenim, profesionalnim ili drugim važnim područjima funkcioniranja. U Europi je utvrđena doživotna prevalencija ovog mentalnog poremećaja od 2,8 do 6,2%. Genetski čimbenici predisponiraju pojedince za razvoj GAP-a. Istraživanja su pokazala nasljednost od 30%. Osim utjecaja pojedinih gena, ispitivana je i važnost okolišnih čimbenika, pa je tako pokazana važnost rane razvojne traume i nedavnih stresnih životnih događaja. Provedena su brojna istraživanja o razlikama u anatomiji i funkciji pojedinih regija mozga koje su prisutne kod osoba s razvijenom kliničkom slikom GAP-a. Važnu ulogu u anksioznim poremećajima imaju amigdala i prefrontalni korteks. Prilikom pregleda pacijenta utvrđuje se ispunjava li dijagnostičke kriterije. Također je bitno isključiti druga moguća stanja jer je anksioznost prisutna kao simptom u mnogim mentalnim poremećajima, ali i nepatološkim stanjima kao što je anksioznost povezana sa stresom. Generalizirani anksiozni poremećaj često dolazi u komorbiditetu s velikim depresivnim poremećajem kao i s drugim anksioznim poremećajima. Glavni pristupi liječenju su korištenje farmakoterapije, psihoterapije te njihova kombinacija. Odabir metode liječenja je individualiziran. Kao lijekove prve linije u farmakološkom liječenju koriste se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i inhibitori ponovne pohrane serotonina-noradrenalina. U psihoterapijskom pristupu najčešće se primjenjuje kognitivno-bihevioralna terapija.

Ključne riječi: generalizirani anksiozni poremećaj, anksioznost, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, kognitivno-bihevioralna terapija

## 7. SUMMARY

Generalized anxiety disorder is characterized by excessive anxiety and worry that occurs more days than not for at least six months, related to a series of events or activities. Anxiety, worry and physical symptoms cause significant impairment in social, occupational, or other areas of life. In Europe, the lifetime prevalence of this mental disorder has been determined to be from 2.8 to 6.2%. Genetic factors predispose individuals to generalized anxiety disorder. Research has shown a heritability of 30%. In addition to the influence of genes, the importance of environmental factors was also investigated, thus demonstrating the importance of early developmental trauma and recent stressful life events. Numerous studies have been conducted on the differences in the anatomy and function of certain brain regions that are present in people with a developed clinical picture of GAD. The amygdala and prefrontal cortex play an important role. During the examination of the patient the goal is to determine whether he meets the diagnostic criteria. It is also important to exclude other possible conditions because anxiety is present in many mental disorders, but also in non-pathological conditions such as stress-related anxiety. Generalized anxiety disorder often occurs in comorbidity with major depressive disorder as well as with other anxiety disorders. The main approaches to treatment are the use of pharmacotherapy, psychotherapy or both. The choice of treatment is individualized. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors are used as first-line drugs in pharmacological treatment. In the psychotherapy approach, cognitive-behavioral therapy is most often used.

Key words: generalized anxiety disorder, anxiety, selective serotonin reuptake inhibitors, cognitive-behavioral therapy

## 8. LITERATURA

1. ICD-11. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. WHO.int 2022 [ažurirano 01.01.2022.; citirano 10.08.2024.]. Dostupno na: <https://icd.who.int/en>
2. Američka Psihijatrijska Udruga. DSM-5 Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. Zagreb: Naklada Slap; 2014.
3. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, et al. Epidemiology of Anxiety Disorders: Global Burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatry*. 2023;30(44):1-11.
4. Kessler RC, Wang PS. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu Rev Public Health*. 2008;29(1):115–29.
5. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(9):655–79.
6. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CC, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(5):465-475.
7. Vesga-López O, Schneier FR, Wang S, Heimberg RG, et al. Gender differences in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(10):1606–16.
8. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):159–68.
9. Kendler KS. Major depression and generalised anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments - revisited. *Br J Psychiatry*. 1996;168(S30):68-75.
10. Hettema JM, Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental sources of covariation between generalized anxiety disorder and neuroticism. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1581–7.
11. Alves V de M, Moura EL de, Correia LTA, Nardi AE. Genetic Polymorphisms and Generalized Anxiety Disorder: a systematic review. *Med Express* [Internet]. 16.1.2017.

[citirano 14.8.2024.]; 2017;4(1):M170101. Dostupno na:

<https://www.scielo.br/j/medical/a/976C8y87sRkhYrLChLxgvqN/>

12. Tait L, Berrisford G. Generalised anxiety disorder: the importance of life context and social factors. *The British Journal of General Practice*. 2011;61(587):378-9.
13. Safren SA, Gershuny BS, Marzol P, et al. History of childhood abuse in panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190(7):453-6.
14. Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 10. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2017.
15. Narmandakh A, Roest AM, de Jonge P, Oldehinkel AJ. Psychosocial and biological risk factors of anxiety disorders in adolescents: A trails report. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;30(12):1969–82.
16. Meek W. Generalized Anxiety Disorder: Causes and Risk Factors [Internet]. Dotdash Meredith – Verywell Mind; 2024 [ažurirano 11.04.2024.; citirano 29.08.2024.]. Dostupno na: <https://www.verywellmind.com/gad-causes-risk-factors-1392982>
17. Jessee, LA. Anxiety Disorders: A Review of Neurobiological Structures, Neurocognitive Expressions, and Treatment Options. *Intuition: The BYU Undergraduate Journal of Psychology*. 2019;14(2):161-75.
18. Etkin A, Prater KE, Hoeft F, Menon V, Schatzberg AF. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(5):545–54.
19. Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF, Menon V, Greicius MD. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(12):1361-72.

20. Strawn JR, Bitter SM, Weber WA, Chu W-J, Whitsel RM, Adler C, et al. Neurocircuitry of generalized anxiety disorder in adolescents: A pilot functional neuroimaging and functional connectivity study. *Depress Anxiety*. 2012; 29(11):939–47.
21. Moon C-M, Jeong G-W. Alterations in white matter volume and its correlation with clinical characteristics in patients with generalized anxiety disorder. *Neuroradiology*. 2015;57(11):1127–34.
22. Roemer L, Molina S, Borkovec TD. An investigation of worry content among generally anxious individuals. *J Nerv Ment Dis*. 1997;185(5):314-9.
23. What is and how to treat generalized anxiety disorder (GAD)? [Internet]. MediLexicon International; 2023 [ažurirano 17.11.2023.; citirano 04.08.2024.]. Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/326416#symptoms>
24. Lijster JM, Dierckx B, Utens EM., Verhulst FC, Zieldorff C, Dieleman GC, Legerstee JS. The Age of Onset of Anxiety Disorders. *Can J Psychiatry*. 2017;62(4):237–46.
25. Shores MM, Glubin T, Cowley DS, Dager SR, Roy-Byrne PP, Dunner DL. The relationship between anxiety and depression: A clinical comparison of generalized anxiety disorder, dysthymic disorder, panic disorder, and major depressive disorder. *Compr Psychiatry*. 1992;33(4):237–44.
26. Rhebergen D, Aderka IM, van der Steenstraten IM, et al. Admixture analysis of age of onset in generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord*. 2017;50:47-51.
27. Beekman AT, Bremmer MA, Deeg DJ, van Balkom AJ, Smit JH, de Beurs E, van Dyck R, van Tilburg W. Anxiety disorders in later life: a report from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13(10):717-26.
28. Zhang X, Norton J, Carrière I, Ritchie K, Chaudieu I & Ancelin ML. Generalized anxiety in community-dwelling elderly: Prevalence and clinical characteristics. *J Affect Disord*. 2015;172:24–9.

29. Zhang X, Norton J, Carrière I, et al. Risk factors for late-onset generalized anxiety disorder: results from a 12-year prospective cohort (the ESPRIT study). *Transl Psychiatry*. 2015;5(3):e536.
30. Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, et al. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1179-87.
31. Naragon-Gainey K, Gallagher MW, Brown TA. A longitudinal examination of psychosocial impairment across the anxiety disorders. *Psychol Med*. 2014;44(8):1691-700.
32. Wittchen HU, Carter RM, Pfister H, et al. Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15(6):319-28.
33. Begić D. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2022.
34. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
35. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-7.
36. Kertz S, Bigda-Peyton J, Bjorgvinsson T. Validity of the Generalized Anxiety Disorder-7 scale in an acute psychiatric sample. *Clin Psychol Psychother*. 2013;20(5):456-64.
37. Löwe B, Decker O, Müller S, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care*. 2008;46(3):266-74.
38. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician*. 2015;91(9):617-24.
39. Subramanyam AA, Kedare J, Singh OP & Pinto C. Clinical practice guidelines for Geriatric Anxiety Disorders. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(S3):371–82.

40. Gaan Akers L. Generalized anxiety disorder vs. major depressive disorder [Internet]. Hillside Atlanta Foundation; 2017 [ažurirano 06.12.2017.; citirano 03.08.2024.]. Dostupno na: <https://hside.org/generalized-anxiety-disorder-vs-major-depressive-disorder>
41. Noyes R Jr. Comorbidity in generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2001;24(1):41-55.
42. Emmanuel J, Simmonds S, Tyrer P. Systematic review of the outcome of anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry.* 1998;34(S173):35–41.
43. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain.* 2004;111(1–2):77–83.
44. Culpepper L. Generalized anxiety disorder and medical illness. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(S2):20-4.
45. Goodwin RD, Stein MB. Generalized anxiety disorder and peptic ulcer disease among adults in the United States. *Psychosom Med.* 2002;64(6):862–6.
46. Gros DF, Antony MM, McCabe RE, Swinson RP. Frequency and severity of the symptoms of irritable bowel syndrome across the anxiety disorders and depression. *J Anxiety Disord.* 2009;23(2):290-6.
47. Muller JE, Koen L, Stein DJ. Anxiety and medical disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2005;7(4):245–51.
48. Goodwin RD. Asthma and anxiety disorders. *Adv Psychosom Med.* 2003;24:51–71.
49. Sonino N, Navarrini C, Ruini C, et al. Persistent psychological distress in patients treated for endocrine disease. *Psychother Psychosom.* 2004;73(2):78–83.
50. Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, et al. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *J Psychosom Res.* 2002;53(6):1053–60.



51. Craske M, Bystritsky A. Generalized anxiety disorder in adults: Management [Internet]. UpToDate; 2024 [ažurirano 28.03.2024.; citirano 15.08.2024.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/generalized-anxiety-disorder-in-adults-management>
52. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):749-756.
53. Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry*. 2001;179:15-22.
54. Li X, Zhu L, Zhou C, Liu J, Du H, Wang C, et al. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *PLOS ONE*. [Internet]. 20.3.2018. [citirano 14.8.2024.]; 2018;13(3):e0194501. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5860757/>
55. Zangrossi H, Del Ben CM, Graeff FG, Guimarães FS. Serotonin in panic and anxiety disorders. U: Müller, CP & Cunningham KA, eds. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Vol. 31. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 611–33.
56. Gordon JA, Hen R. The serotonergic system and anxiety. *Neuromolecular Med*. 2004;5(1):27-40.
57. Chessick CA, Allen MH, Thase M, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(3):CD00611.
58. Davidson JR. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(S11):46-50.
59. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *The Ochsner Journal*. 2013;13(2):214-23.

60. Beyer C, Currin CB, Williams T, Stein DJ. Meta-analysis of the comparative efficacy of benzodiazepines and antidepressants for psychic versus somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Compr Psychiatry*. 2024;132:152479.
61. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1057-70.
62. Rickels K, Lucki I, Schweizer E, et al. Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(2):107-13.
63. Papola D, Miguel C, Mazzaglia M, Franco P, Tedeschi F, Romero SA, et al. Psychotherapies for generalized anxiety disorder in adults. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(3):250-9.
64. Lang AJ. Treating generalized anxiety disorder with cognitive-behavioral therapy. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(S13):14-9.
65. Newman MG, Llera SJ. A novel theory of experiential avoidance in generalized anxiety disorder: a review and synthesis of research supporting a contrast avoidance model of worry. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(3):371-382.
66. Borza L. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):203-8.
67. Heinig I, Wittchen HU, Knappe S. Help-Seeking Behavior and Treatment Barriers in Anxiety Disorders: Results from a Representative German Community Survey. *Community Ment Health J*. 2021;57(8):1505-17.
68. Stein DJ, Kazdin AE, Ruscio AM, et al. Perceived helpfulness of treatment for generalized anxiety disorder: a World Mental Health Surveys report. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):392.

## 9. ŽIVOTOPIS

Maša Dunatov rođena je 28.07.1991. godine u Rijeci. Završila je Osnovnu školu „Rikard Katalinić Jeretov“ u Opatiji, a zatim opći gimnazijski smjer u Gimnaziji “Eugen Kumičić“ također u Opatiji, sve s odličnim uspjehom. 2010. godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od stranih jezika govori engleski jezik i talijanski jezik. U slobodno vrijeme je aktivna u brojnim udrugama kao što je Gradsko društvo Crvenog križa u Opatiji, Planinarsko društvo Opatija te Udruga za razvoj kulture mladih „Kulturni front“ u sklopu čega je stekla bogato iskustvo u vođenju projekata i djelovanju u zajednici.