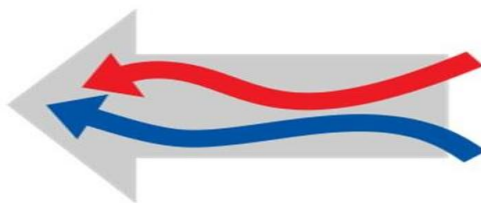


**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των
Διαταραχών Άγχους σε ενήλικους**



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Πέτρος Σκαπινάκης, Στέφανος Μπέλλος, Μυρτώ Σαμαρά, Βενετσάνος Μαυρέας
Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

Πέτρος Σκαπινάκης

Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής

Πανεπιστημιούπολη Ιωαννίνων, Ιωάννινα 45110,

τηλ. 2651007748, email: p.skapinakis@gmail.com



Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Εκτεταμένη Περίληψη.....	4
Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων	6
1. Εισαγωγή	7
1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής.....	7
1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα - Συννοσηρότητα	7
1.1.2 Επιδημιολογία.....	9
1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση.....	10
1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής	10
1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας	11
1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές.....	11
1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας.....	11
2. Μεθοδολογία	12
2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων.....	12
2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων	12
2.3 Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων	13
2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης.....	16
3. Αποτελέσματα	16
3.1 Περιγραφή των Τεκμηρίων	16
3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα στη ΔΓΑ.....	20
3.2.1 Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs).....	21
3.2.2 Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)	21
3.2.3 Άλλα αντικαταθλιπτικά.....	22
3.2.4 Βενζοδιαζεπίνες	22
3.2.5 Άτυπα αντιψυχωτικά	22
3.2.6 Αντιεπιληπτικά.....	22
3.2.7 Άλλα Φάρμακα.....	23
3.3 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία της ΔΓΑ	23
3.4 Ανθεκτικές Περιπτώσεις ΔΓΑ	23
3.5 Κλινική Αποτελεσματικότητα στη ΔΚΑ	24
3.5.1 Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs).....	25
3.5.2 Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)	25
3.5.3 Άλλα αντικαταθλιπτικά	26

3.5.4 Βενζοδιαζεπίνες	26
3.5.5 Άτυπα αντιψυχωτικά	26
3.5.6 Αντιεπιληπτικά	26
3.5.7 Άλλα Φάρμακα.....	27
3.6 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία της ΔΚΑ.....	27
3.7 Ανθεκτικές Περιπτώσεις ΔΚΑ	27
3.8 Κλινική Αποτελεσματικότητα στη Διαταραχή Πανικού	27
3.8.1 Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά	28
3.8.2 Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs).....	29
3.8.3 Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νοραδρεναλίνης (SNRIs).....	29
3.8.4 Βενζοδιαζεπίνες	29
3.8.5 Άλλα φάρμακα	30
3.9 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία της ΔΠ.....	30
3.10 Ανθεκτικές Περιπτώσεις ΔΠ.....	31
3.11 Δοσολογικό Εύρος - Ασφάλεια / Ανοχή.....	31
3.12 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων	35
4. Συζήτηση - Συμπεράσματα	36
4.1 Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων - Συστάσεις	36
4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί	40
4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων	40
4.4 Τελικά Συμπεράσματα	40
Βιβλιογραφία	41

Περίληψη

Εισαγωγή. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η ανάπτυξη πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους (Διαταραχής Γενικευμένου Άγχους – ΔΓΑ, Διαταραχής Κοινωνικού Άγχους – ΔΚΑ, Διαταραχής Πανικού – ΔΠ) στους ενήλικους, με κύρια έμφαση τις φαρμακευτικές θεραπείες που διατίθενται στην Ελλάδα.

Μέθοδος. Έγινε συστηματική αναζήτηση στη βιβλιογραφία (MEDLINE, Cochrane Library, Διεθνείς Επιστημονικές Εταιρίες και άλλες πηγές) όλων των προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών, που έχουν δημοσιευθεί στην Αγγλική γλώσσα, από το 2004 έως το 2014. Επιπρόσθετες πρόσφατες μετα-αναλύσεις ή συστηματικές ανασκοπήσεις και μεμονωμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση, ιδιαίτερα εάν τα αποτελέσματά τους έρχονταν σε αντίθεση ή συμπλήρωναν τις δημοσιευμένες οδηγίες. Το τελικό κείμενο των οδηγιών αξιολογήθηκε κριτικά από ομάδα ειδικών εμπειρογνομόνων, ενώ οι διαφωνίες επιλύθηκαν με τη διαδικασία κοινής συναίνεσης. Για την ταξινόμηση των φαρμακευτικών ουσιών σε κατηγορίες τεκμηρίωσης και των παρεμβάσεων σε επίπεδα συστάσεων χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία του World Federation of Societies of Biological Psychiatry, κατάλληλα τροποποιημένη.

Αποτελέσματα. Γίνεται αναλυτική περιγραφή των κυριότερων παρεμβάσεων που χρησιμοποιούνται στη βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της ΔΓΑ, ΔΚΑ και ΔΠ, ανά φαρμακευτική κατηγορία και ουσία, και ταξινομείται η αποτελεσματικότητα σε κατηγορίες τεκμηρίωσης. Αξιολογείται επίσης η ανοχή, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και η αντιμετώπιση των ανθεκτικών περιπτώσεων.

Συμπεράσματα. Για την φαρμακευτική αντιμετώπιση όλων των διαταραχών Άγχους προτείνονται συγκεκριμένα βήματα τα οποία έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους και για τα οποία υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία. Οι διαταραχές άγχους είναι συνήθως χρόνιες και ποικιλόμορφες διαταραχές και οι ειδικοί πέραν των αποτελεσματικών φαρμακευτικών θεραπειών θα πρέπει να λάβουν επίσης υπόψη όλες τις άλλες διαθέσιμες θεραπείες και ιδιαίτερα τις συμπεριφορικές ή γνωσιακές-συμπεριφορικές θεραπείες, που έχουν επίσης τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους.

Εκτεταμένη Περίληψη

Εισαγωγή. Οι διαταραχές άγχους που καλύπτονται σε αυτό το κείμενο οδηγιών περιλαμβάνουν τη Διαταραχή Γενικευμένου Άγχους (F41.1), την Κοινωνική Φοβία ή Διαταραχή Κοινωνικού Άγχους (F40.1) και τη Διαταραχή Πανικού (F41.0). Σε άλλο κείμενο θα καλυφθεί ξεχωριστά η Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή, καθώς υπάρχουν στοιχεία που τη διαφοροποιούν από τις άλλες αγχώδεις διαταραχές. Οι αγχώδεις διαταραχές είναι πολύ συχνές στο γενικό πληθυσμό με επιπολασμό μηνός που μπορεί να ξεπερνά το 5%, με συχνή συννοσηρότητα με κατάθλιψη και άλλες ψυχικές διαταραχές, με έναρξη από την εφηβεία ή τη νεαρή ενήλικη ζωή και συχνή χρονιότητα. Χωρίς θεραπεία μπορούν να οδηγήσει σε σημαντική λειτουργική έκπτωση και επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η ανάπτυξη πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους στους ενήλικους, με κύρια έμφαση τις φαρμακευτικές θεραπείες που είναι διαθέσιμες στην Ελλάδα.

Μέθοδος. Έγινε συστηματική αναζήτηση στη βιβλιογραφία (MEDLINE, Cochrane Library, Διεθνείς Επιστημονικές Εταιρίες και άλλες πηγές) όλων των προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών, που έχουν δημοσιευθεί στην Αγγλική γλώσσα, από το 2004 έως το 2014. Επιπρόσθετες πρόσφατες μετα-αναλύσεις ή συστηματικές ανασκοπήσεις και μεμονωμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκαν κατά περίπτωση, ιδιαίτερα εάν τα αποτελέσματά τους έρχονταν σε αντίθεση με

τις δημοσιευμένες οδηγίες. Το τελικό κείμενο των οδηγιών αξιολογήθηκε κριτικά από ομάδα ειδικών εμπειρογνομόνων και οι όποιες διαφωνίες προέκυψαν λύθηκαν με διαδικασία κοινής συναίνεσης. Για την ταξινόμηση των ουσιών σε κατηγορίες τεκμηρίωσης και των παρεμβάσεων σε επίπεδα συστάσεων χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία του World Federation of Societies of Biological Psychiatry, κατάλληλα τροποποιημένη. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν έξι κατηγορίες βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης και πέντε επίπεδα συστάσεων. Μετά την ολοκλήρωση της συγγραφής των οδηγιών ακολουθήθηκε διαδικασία κριτικής ανάγνωσης και αξιολόγησης του κειμένου από ομάδα εμπειρογνομόνων κλινικών ψυχιάτρων και μελών ΔΕΠ Ελληνικών Πανεπιστημίων. Διαφωνίες που προέκυψαν επιλύθηκαν με διαδικασία κοινής συναίνεσης.

Αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα αναλύονται ανά διαταραχή. Υπάρχουν πολλά φάρμακα τα οποία έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους με Κατηγορία Τεκμηρίωσης (KT): (A). Για όλες τις διαταραχές, οι περισσότεροι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και η βενλαφαξίνη έχουν KT: (A), ενώ στην ίδια κατηγορία ανήκουν επίσης και η ντουλοξετίνη, πρεγκαμπαλίνη και βουσπιρόνη για τη ΔΓΑ. Επόμενα βήματα στη φαρμακοθεραπεία των διαταραχών άγχους υποστηρίζονται από πολλά βιβλιογραφικά τεκμήρια και αναλύονται για κάθε διαταραχή. Σε περίπτωση αρχικής απάντησης η συνέχιση της αγωγής για 6-12 μήνες υποστηρίζεται βιβλιογραφικά. Τα φάρμακα διαφέρουν ως προς την ανοχή και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών και αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην εξατομικευμένη φροντίδα.

Συμπεράσματα. Με βάση την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και την τρέχουσα κλινική εμπειρία προτείνονται συγκεκριμένα βήματα για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους σε ενήλικους. Καθώς οι διαταραχές αυτές είναι πολύπλοκες και συχνά χρόνιες οι ειδικοί, πέραν των φαρμακευτικών θεραπειών, θα πρέπει να λάβουν επίσης υπόψη όλες τις άλλες διαθέσιμες θεραπείες και ιδιαίτερα τις συμπεριφορικές ή γνωσιακές-συμπεριφορικές θεραπείες, που έχουν επίσης τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους. Η ανάγκη αυτή είναι ακόμη μεγαλύτερη σε ασθενείς με ανθεκτική συμπτωματολογία. Διάφορα τοπικά εμπόδια θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την εφαρμογή των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων και την αντιμετώπιση των ανθεκτικών περιστατικών.

Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων

Οι συγγραφείς των οδηγιών επιθυμούν να δηλώσουν τα εξής αναφορικά με πιθανή σύγκρουση συμφερόντων:

Ο **Πέτρος Σκαπινάκης** έχει λάβει μη οικονομική υποστήριξη για συμμετοχή σε επιστημονικά συνέδρια στην Ελλάδα ή το Εξωτερικό από τις εταιρείες, Astra Zeneca, Janssen, GSK, Lilly, Lundbeck και Wyeth. Επίσης, ερευνητικό πρόγραμμα για την προαγωγή της Ψυχικής Υγείας μέσω του διαδικτύου στο οποίο ήταν υπεύθυνος επιχορηγήθηκε μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας (ΕΛΚΕ) του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων από την εταιρία Lundbeck. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας (συμπεριλαμβανομένων μετοχών κλπ).

Ο **Στέφανος Μπέλλος** έχει λάβει υποστήριξη για τη συμμετοχή του σε μεταπτυχιακό σεμινάριο στην Μ. Βρετανία στα πλαίσια προγράμματος προαγωγή της Ψυχικής Υγείας μέσω του διαδικτύου, που χρηματοδοτήθηκε από την εταιρία Lundbeck μέσω του Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας (ΕΛΚΕ) του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας (συμπεριλαμβανομένων μετοχών κλπ).

Η **Μυρτώ Σαμαρά** δηλώνει ότι δεν έχει να αναφέρει κάποια σύγκρουση συμφερόντων.

Ο **Βενετσάνος Μαυρέας** έχει λάβει επιχορηγήσεις για έρευνες, συμμετοχή σε συμβουλευτικές επιτροπές και ομιλίες σε δορυφορικές διαλέξεις και συμπόσια και μη οικονομική υποστήριξη για συμμετοχή σε συνέδρια από τις φαρμακευτικές εταιρίες: Astra-Zeneca, GSK, Jansen, Lilly, Lundbeck, Pfizer, Servier, Wyeth. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία κάποιας εταιρείας (συμπεριλαμβανομένων μετοχών κλπ).

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική Περιγραφή της Διαταραχής

Οι διαταραχές άγχους, που καλύπτονται σε αυτό το κείμενο οδηγιών, περιλαμβάνουν τη Διαταραχή Πανικού (F41.0), τη Διαταραχή Γενικευμένου Άγχους (F41.1) και την Κοινωνική Φοβία ή Διαταραχή Κοινωνικού Άγχους (F40.1). Σε άλλο κείμενο θα καλυφθεί ξεχωριστά η Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή, καθώς υπάρχουν στοιχεία που τη διαφοροποιούν από τις άλλες αγχώδεις διαταραχές και, ήδη, η καινούρια έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2013) την ταξινομεί σε ιδιαίτερο κεφάλαιο.

Το κύριο ψυχοπαθολογικό χαρακτηριστικό της διαταραχής γενικευμένου άγχους (ΔΓΑ) είναι η ανησυχία (worry) η οποία είναι επίμονη, υπερβολική, σύντονη προς το εγώ, αλλά δύσκολα ελεγχόμενη από το άτομο, που την βιώνει και η οποία συνοδεύεται από ποικίλα σωματικά συμπτώματα άγχους. Η ανησυχία συνήθως λαμβάνει τη μορφή μιας αλυσίδας αρνητικών σκέψεων, που εκφράζονται λεκτικά, ενώ θεματικά συνδέεται με τυπικές δραστηριότητες του ατόμου, που σχετίζονται με τις προσωπικές, οικογενειακές ή επαγγελματικές του επιδιώξεις ή με θέματα υγείας και ασθένειας (Newman et al. 2013).

Η διαταραχή πανικού (ΔΠ) είναι μια σχετικά συχνή διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ξαφνικών και απροσδόκητων κρίσεων πανικού οι οποίες κορυφώνονται μέσα σε λίγα λεπτά. Εκτός από τις κρίσεις πανικού (οι οποίες μπορεί να εμφανίζονται και σε άλλες διαταραχές αλλά με πιο προβλέψιμο τρόπο, π.χ. στις ειδικές φοβίες επί παρουσίας του φοβογόνου αντικειμένου, ή στην κοινωνική φοβία) χαρακτηριστικό της διαταραχής αποτελεί η επίμονη ανησυχία του πάσχοντα για την πιθανότητα εμφάνισης επιπρόσθετων κρίσεων στο μέλλον (“anticipatory anxiety”), αλλά και για τις συνέπειες των κρίσεων στην υγεία του (σωματική και ψυχική) ή την λειτουργικότητά του (Roy-Byrne et al. 2006).

Το κύριο χαρακτηριστικό όλων των φοβιών είναι το έντονο άγχος που προκαλείται, όταν το άτομο εκτεθεί σε αυτό που φοβάται. Το άγχος συνήθως αντιμετωπίζεται ή προλαμβάνεται με την αποφυγή των φοβογόνων ερεθισμάτων, αλλά η συμπεριφορά αυτή μπορεί να οδηγήσει τον πάσχοντα σε λειτουργική έκπτωση. Στην κοινωνική φοβία ή Διαταραχή Κοινωνικού Άγχους (ΔΚΑ), οι πάσχοντες συνήθως φοβούνται την έκθεση σε καταστάσεις οι οποίες εμπλέκουν και άλλα άγνωστα ή μη οικεία άτομα ή καταστάσεις στις οποίες ο πάσχων πρέπει να κάνει κάτι μπροστά σε άλλους, όπως να μιλήσει δημόσια, να προσεγγίσει άτομα του άλλου φύλου, να συμμετέχει σε κοινωνικές εκδηλώσεις, να φάει ή να γράψει μπροστά σε άλλους, να χρησιμοποιήσει δημόσιες τουαλέτες, να εκφράσει τη διαφωνία του με άλλους, να διεκδικήσει βασικά του δικαιώματα κ.λ.π. (Stein & Stein 2008, APA 2013). Οι πάσχοντες συχνά έχουν ιδέες ανεπάρκειας ή κατωτερότητας που σχετίζονται με τις συγκεκριμένες κοινωνικές δεξιότητες (ή μπορεί να έχουν μειωμένη αυτο-εκτίμηση γενικότερα). Εφόσον εκτεθούν στις καταστάσεις που φοβούνται μπορεί να εμφανίσουν σωματικά συμπτώματα δηλωτικά του άγχους τους ή της αμηχανίας τους, όπως ερυθρότητα προσώπου, εφίδρωση, τάση για έμετο, τρόμο ή ταχυκαρδία (APA 2013). Η κύρια ανησυχία του ατόμου με κοινωνική φοβία είναι ότι στις καταστάσεις που φοβάται θα δράσει με τέτοιο τρόπο που θα τον φέρει σε μεγάλη αμηχανία ή θα τον ταπεινώσει με αποτέλεσμα την αρνητική αξιολόγηση από τους άλλους.

1.1.1 Διαγνωστική Ταξινόμηση / Κλινική Εικόνα - Συννοσηρότητα

α) Διαταραχή Γενικευμένου Άγχους (ΔΓΑ)

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2013), η διάγνωση της ΔΓΑ προϋποθέτει την παρουσία δύο κύριων συμπτωμάτων (υπερβολικό άγχος και ανησυχία για ένα σύνολο καταστάσεων και δραστηριοτήτων, καθώς και δυσκολία ελέγχου της

ανησυχίας) και τουλάχιστον τριών μη ειδικών συμπτωμάτων (όπως κόπωση, διαταραχές συγκέντρωσης, διαταραχές ύπνου, ευερεθιστότητα, μυϊκή τάση, νευρικότητα). Για να τεθεί η διάγνωση, τα συμπτώματα πρέπει να διαρκούν τουλάχιστον για 6 μήνες και να προκαλούν κλινικά σημαντική δυσφορία ή έκπτωση της λειτουργικότητας σε σημαντικούς τομείς (πχ κοινωνικό, επαγγελματικό). Η πρόσφατη αναθεώρηση του DSM δεν περιελάμβανε αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής. Με παρόμοιο τρόπο ορίζεται η ΔΓΑ και από τον Π.Ο.Υ. Σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση ICD-10 (WHO 1993), το άγχος στα πλαίσια της ΔΓΑ είναι γενικευμένο και επίμονο και δεν περιορίζεται ούτε προεξάρχει σε κάποια συγκεκριμένη περιβαλλοντική κατάσταση (“free-floating”). Η ανησυχία και το άγχος είναι δυσανάλογα των καταστάσεων και, αν και δεν συνδέονται με πρόσφατα ψυχοπιεστικά γεγονότα, μπορούν να επιδεινωθούν σημαντικά στα πλαίσια συγκεκριμένων καταστάσεων.

Οι πάσχοντες από ΔΓΑ χαρακτηρίζονται από μία διαστρεβλωμένη και διογκωμένη αντίληψη των κινδύνων και απειλών της καθημερινότητας, κυρίως αυτών που αφορούν την υγεία, την ασφάλεια και την ευημερία των ιδίων ή των οικείων τους. Συχνά οι πάσχοντες εκφράζουν φόβο για πιθανή νόσο ή για ατύχημα των ιδίων ή συγγενών τους, ενώ χαρακτηριστική είναι και η χαμηλή ανοχή στην αβεβαιότητα που παρουσιάζουν. Τα συμπτώματα της σωματικής δυσφορίας, που συχνά εκδηλώνονται, γίνονται αντιληπτά από τους ίδιους τους πάσχοντες ως παράγωγα του άγχους παρά ως συμπτώματα σωματικών νόσων (Newman et al. 2013).

Η ΔΓΑ εμφανίζει υψηλή συννοσηρότητα με τις συναισθηματικές διαταραχές (κυρίως με τη μείζονα κατάθλιψη και τη δυσθυμία), τις διαταραχές χρήσης ουσιών και κυρίως την κατάχρηση αλκοόλ (Grant 2004) και τις άλλες αγχώδεις διαταραχές (κυρίως διαταραχή πανικού, κοινωνική φοβία και ειδικές φοβίες) με ποσοστό συννοσηρότητας που κυμαίνεται μεταξύ 68% και 93% στις σχετικές μελέτες ενώ ειδικά για την κατάθλιψη υπολογίζεται περίπου στο 45% (Hunt et al. 2002, Grant et al. 2005, Kessler et al. 2005, Alonso et al. 2007, Wittchen et al. 2011). Η συννοσηρότητα της ΔΓΑ με άλλες κοινές διαταραχές είναι αρκετά μεγάλη, τόσο στην Ελλάδα, όπου το 53% των περιπτώσεων αφορούσαν μορφές με συννοσηρότητα (Skaridakis et al 2013), όσο και σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες στον κόσμο (Tyrrer & Baldwin 2006). Επίσης, η ΔΓΑ συσχετίζεται ισχυρά με την παρουσία σωματικών προβλημάτων υγείας, όπως το άσθμα (Scott et al., 2007), τα νοσήματα του γαστρεντερικού (Harter et al. 2003, Sareen et al. 2005), την κεφαλαλγία (Harter et al. 2003) και τον χρόνιο πόνο (Beesdo et al. 2009). Στις περιπτώσεις αυτές η ΔΓΑ οδηγεί στην περαιτέρω έκπτωση της λειτουργικότητας, που προκαλείται από το σωματικό πρόβλημα (Sareen et al. 2005, Roy-Byrne et al. 2008). Είναι σημαντικό για τον καλύτερο θεραπευτικό σχεδιασμό, κατά την διαγνωστική αξιολόγηση ασθενών με ΔΓΑ να λαμβάνονται υπόψη οι συννοσηρές καταστάσεις, η αλληλεπίδραση μεταξύ τους και ο βαθμός έκπτωσης της λειτουργικότητας που καθεμία προκαλεί (NICE 2013).

6) Διαταραχή Πανικού

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2103), η διαταραχή πανικού χαρακτηρίζεται από την παρουσία επαναλαμβανόμενων και απροσδόκητων κρίσεων πανικού. Μεταξύ των κρίσεων ο πάσχων αναπτύσσει έντονη ανησυχία για το ενδεχόμενο να πάθει νέες κρίσεις πανικού, καθώς και για τις συνέπειες που μπορεί να έχουν οι κρίσεις στη σωματική και ψυχική υγεία του. Επίσης, μπορεί να αναπτύσσει δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές σε σχέση με τις κρίσεις πανικού (π.χ. αγοραφοβική συμπεριφορά). Αν και η διαταραχή πανικού μπορεί να εμφανίζει συννοσηρότητα με άλλες φοβικές διαταραχές, υπονοείται ότι στην περίπτωση αυτή οι απροσδόκητες κρίσεις πανικού προεξάρχουν στην συμπτωματολογία, ενώ στις φοβικές διαταραχές προεξάρχει η φοβία και η κρίση πανικού σχετίζεται άμεσα με το φοβογόνο αντικείμενο ή κατάσταση (Roy-Byrne et al. 2006).

Τόσο ο Π.Ο.Υ., στο ICD-10 (WHO 1993), όσο και η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρία στην καινούρια έκδοση του DSM-V δεν συνδέουν άμεσα την αγοραφοβία με την διαταραχή πανικού, αλλά την ταξινομούν ως ξεχωριστή διαταραχή. Γίνεται ωστόσο δεκτό ότι, αρκετά συχνά, η αγοραφοβία

μπορεί να αποτελεί επιπλοκή της ΔΠ και να οδηγεί σε περαιτέρω λειτουργική έκπτωση (Skaripakis et al. 2011).

Η διαταραχή πανικού συνυπάρχει πολύ συχνά (45%-50%) με άλλες αγχώδεις διαταραχές ή κατάθλιψη, ενώ όταν επιπλέκεται με αγοραφοβία ή συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές ξεπερνά το 80% (Roy-Byrne et al. 2006, Skaripakis et al. 2011). Είναι ενδεικτικό ότι στην Ελληνική επιδημιολογική μελέτη στο γενικό πληθυσμό η ΔΠ ήταν σπάνια ως "καθαρή" (μη-συννοσηρή) διαταραχή (Skaripakis et al. 2013). Η διαταραχή πανικού παρουσιάζει επίσης σημαντική συννοσηρότητα με διαταραχές σχετιζόμενες με χρήση ουσιών (αλκοόλ, κάπνισμα). Αν και δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένο, η κατάθλιψη και η επιβλαβής χρήση αλκοόλ συχνά μπορούν να θεωρηθούν επιπλοκή της διαταραχής πανικού, ενώ για το κάπνισμα έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μπορεί να ενέχεται στην αιτιολογία της διαταραχής πανικού (Goodwin et al. 2005). Οι ασθενείς με διαταραχή πανικού και ιδιαίτερα εκείνοι που παρουσιάζουν επιπρόσθετα αγοραφοβία, είναι πιο πιθανό να αποπειραθούν να αυτοκτονήσουν (Sareen et al. 2005, Neron et al. 2010).

γ) Διαταραχή Κοινωνικού Άγχους (ΔΚΑ)

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρίας (DSM-V, APA 2013), η ΔΚΑ χαρακτηρίζεται από έντονη και επίμονη φοβία μιας ή περισσότερων κοινωνικών καταστάσεων ή καταστάσεων, στις οποίες το άτομο πρέπει να επιτελέσει κάτι. Στις καταστάσεις αυτές, το άτομο εκτίθεται σε ανθρώπους που δεν είναι οικείοι του και υπάρχει η πιθανότητα εξουχιστικής και λεπτομερούς εξέτασης εκ μέρους των άλλων. Ο πάσχων φοβάται ότι θα δράσει με τέτοιο τρόπο (ή θα δείξει σημάδια άγχους) με αποτέλεσμα τη δημόσια ταπείνωσή του ή την έκδηλη αμηχανία του. Σε κάθε περίπτωση υπάρχει έντονος φόβος αρνητικής αξιολόγησης από τους άλλους και αποκάλυψης των προσωπικών αδυναμιών. Λόγω αυτών των συμπτωμάτων το άτομο τείνει να αποφεύγει την έκθεση σε τέτοιες καταστάσεις. Εάν δεν μπορεί να τις αποφύγει τότε η έκθεσή του θα οδηγήσει σε έντονα συμπτώματα άγχους που μπορεί να φτάσουν και σε κρίση πανικού. Καθώς ήπια συμπτώματα κοινωνικού άγχους είναι πολύ διαδεδομένα στο γενικό πληθυσμό, η κλινική διαταραχή προϋποθέτει τη σημαντική λειτουργική έκπτωση του πάσχοντα.

Χρήσιμη είναι η διάκριση μεταξύ πιο εστιασμένων μορφών (π.χ. σε κοινωνικές καταστάσεις που το άτομο πρέπει να επιτελέσει κάτι, όπως να μιλήσει) και πιο γενικευμένων μορφών κοινωνικού άγχους (όπου ο πάσχων μπορεί να έχει άγχος ακόμη και να παρευρίσκεται μεταξύ άλλων).

Η συννοσηρότητα με την κατάθλιψη και άλλες αγχώδεις διαταραχές είναι πολύ συχνή (πάνω από τις μισές περιπτώσεις) (McGinn & Newman 2013). Σημαντική είναι επίσης και η συννοσηρότητα με την εξάρτηση ή κατάχρηση αλκοόλ (περίπου 10-15%), καθώς αρκετοί πάσχοντες χρησιμοποιούν το αλκοόλ σαν αυτο-θεραπεία για τις αγχολυτικές του ιδιότητες (Stein & Stein 2008).

1.1.2 Επιδημιολογία

Η περιγραφική επιδημιολογία των διαταραχών άγχους έχει πρόσφατα ανασκοπηθεί στην Ευρώπη από τους Wittchen et al. (2011). Από τις διάφορες κοινοτικές μελέτες που συμπεριελήφθησαν υπολογίστηκε η διάμεση τιμή του επιπολασμού έτους (12 μηνών) που κυμάνθηκε στο 2% για την ΔΓΑ και την ΔΚΑ ΚΑΙ 1,2% για τη ΔΠ. Στην Ελληνική επιδημιολογική μελέτη (Skaripakis et al. 2013) εκτιμήθηκε ο επιπολασμός μηνός και οι εκτιμήσεις είναι αρκετά κοντά στις Ευρωπαϊκές εκτιμήσεις, λαμβανομένων υπόψη των διαφορών στη μεθοδολογία, με τη ΔΓΑ ωστόσο να δείχνει μια τάση για μεγαλύτερο επιπολασμό (της τάξης του 4% στο μήνα). Σε όλες τις περιπτώσεις ο επιπολασμός είναι κατά μέσον όρο διπλάσιος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Από την Ελληνική επιδημιολογική μελέτη, όλες οι αγχώδεις διαταραχές είναι αυξημένες στους διαζευγμένους και σε εκείνους που πάσχουν από χρόνιες σωματικές διαταραχές, ενώ είναι λιγότερο συχνές στους οικονομικά αδρανείς και ιδιαίτερα σε εκείνους που φροντίζουν το σπίτι (Skaripakis et al. 2013).

1.1.3 Φυσική Ιστορία / Πρόγνωση

Η ΔΓΑ θεωρείται μια χρόνια νόσος με υφέσεις και εξάρσεις, που έχει την έναρξή της, συνήθως, στην πρώιμη ενήλικη ζωή (Kessler et al. 2005). Συχνά, πριν την πλήρη εκδήλωση του συνδρόμου προηγούνται υπο-ουδικές/υπο-κλινικές μορφές της νόσου (Angst et al. 2009), ενώ η μικρότερη ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Η αθροιστική πιθανότητα πλήρους ύφεσης των συμπτωμάτων σε κλινικά δείγματα σε βάθος 12 ετών παρακολούθησης υπολογίζεται περίπου στο 60%, ενώ αντίστοιχα η αθροιστική πιθανότητα υποτροπής υπολογίζεται σε περίπου 40% (Bruce et al. 2005), με τους άνδρες να εμφανίζουν ελαφρώς μεγαλύτερη πιθανότητα τόσο πλήρους ύφεσης όσο και υποτροπής των συμπτωμάτων σε σχέση με τις γυναίκες (Yonkers et al. 2003). Τα παρατηρούμενα ποσοστά ύφεσης συμπτωμάτων στην κοινότητα είναι λίγο καλύτερα από ότι στα κλινικά δείγματα με το 80% των αρχικά πασχόντων να παρουσιάζει υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από 22 έτη παρακολούθησης (Angst et al. 2009). Μειωμένη πιθανότητα πλήρους ύφεσης συμπτωμάτων συσχετίστηκε με την παρουσία κατάθλιψης ή διαταραχής χρήσης ουσιών (Tyrrer et al., 2004, Bruce et al. 2005), τη χαμηλότερη συνολική λειτουργικότητα και ικανοποίηση από την ζωή, τις κακές διαπροσωπικές σχέσεις και τη συνύπαρξη με διαταραχές προσωπικότητας (Yonkers et al. 2000, Rodriguez et al. 2005).

Η ΔΠ έχει πιο συχνή έναρξη μεταξύ των ηλικιών 18-25 και υπάρχουν ασθενείς ενδείξεις ότι στους άνδρες εμφανίζεται μια μικρή κορύφωση ξανά κατά τη μέση ηλικία (>40-45 έτη) (Goodwin et al. 2005). Μελέτες σε κλινικά δείγματα (Yonkers et al. 2003, Goodwin et al. 2005) δείχνουν ότι η πλήρης ύφεση στα πρώτα 2 έτη είναι πολύ πιθανή για το 60% περίπου των ασθενών χωρίς διαφορές στα 2 φύλα. Η πρόγνωση ωστόσο είναι χειρότερη σε συνύπαρξη αγοραφοβίας (περίπου 20% ύφεση στα πρώτα 2 έτη). Οι υποτροπές μέσα στα πρώτα 2 έτη (μεταξύ αυτών που είχαν ύφεση) είναι πιο συχνές στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (33% έναντι 14%), αν και αυτή η διαφορά μεταξύ των 2 φύλων μειώνεται σε συνύπαρξη αγοραφοβίας (29% έναντι 26%) (Yonkers et al. 2003). Καθώς οι μελέτες αυτές έχουν γίνει σε κλινικά δείγματα είναι πιθανό η πρόγνωση σε μη επιλεγμένα δείγματα που διαβιούν στην κοινότητα να είναι καλύτερη.

Η μελέτη των Yonkers et al. (2003) στην κοόρτη του Harvard/Brown συμπεριέλαβε και 162 ασθενείς με ΔΚΑ. Η μέση ηλικία έναρξης ήταν 16 (τυπική απόκλιση: 9) για τους άνδρες και 14 (8) για τις γυναίκες. Ύφεση στα 2 έτη παρατηρήθηκε μόλις στο 18% των γυναικών και στο 15% των ανδρών, ενώ στα 8 έτη παρακολούθησης ήταν 31% και για τα δύο φύλα. Τα ποσοστά αυτά ύφεσης είναι τα μικρότερα από τις άλλες 2 αγχώδεις διαταραχές που συμπεριέλαβαν και είναι μικρότερα ακόμη και από την ΔΠ με συνυπάρχουσα αγοραφοβία. Τα ποσοστά υποτροπής σε άτομα που βρίσκονταν σε ύφεση, ήταν στα 2 έτη 19% στις γυναίκες και 16% στους άνδρες.

1.1.4 Επίδραση στην ποιότητα ζωής

Οι πάσχοντες από ΔΓΑ παρουσιάζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής (Stein et al. 2004, Olatunji et al. 2007), μικρότερη ικανοποίηση από τη ζωή τους, καθώς και έκπτωση στην ικανότητά τους να ανταποκρίνονται σε καθημερινούς ρόλους (Mendlowicz & Stein, 2000). Η ΔΓΑ προκαλεί έκπτωση στη λειτουργικότητα συγκρίσιμη με αυτή που προκαλείται από την μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Wittchen et al., 2000) και μια σειρά από άλλες σωματικές παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το πεπτικό έλκος και το άσθμα (Maier et al. 2000). Η συννοσηρότητα της ΔΓΑ με άλλη ψυχική διαταραχή ή διαταραχή προσωπικότητας σχετίζεται με μεγαλύτερη έκπτωση της λειτουργικότητας στον κοινωνικό και εργασιακό τομέα (Simon et al. 1995, Yonkers et al. 2000, Tyrrer et al. 2004, Knerer et al. 2005, Bereza et al. 2009) και μεγαλύτερη χρήση των υπηρεσιών υγείας (Hamalainen et al. 2008) σε σχέση με ΔΓΑ χωρίς συννοσηρότητα. Επίσης, η ΔΓΑ μπορεί να αυξήσει προοπτικά την πιθανότητα νόσου ή αρνητικών εκβάσεων από σωματικά προβλήματα π.χ. καρδιαγγειακά (Huang et al 2009, Martens et al. 2010, Tully et al. 2013) και διαβήτη τύπου-2 (Engum 2007).

Η ΔΠ σχετίζεται με σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής, ιδιαίτερα όταν παρατηρείται συννοσηρότητα με κατάθλιψη ή αγοραφοβία (Skaripnakis et al. 2011, Skaripnakis et al. 2013). Είναι χαρακτηριστικό, ότι η ΔΠ με αγοραφοβία σχετίζεται με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας σε όλες τις διαστάσεις της ποιότητας ζωής, σωματικές και ψυχολογικές, ακόμη και συγκρινόμενη με χρόνια νοσήματα όπως ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (Skaripnakis et al. 2011).

Η ΔΚΑ σχετίζεται με σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας η οποία είναι συγκρίσιμη με τις άλλες αγχώδεις διαταραχές και την κατάθλιψη (Fehm et al. 2005). Η έκπτωση στη λειτουργικότητα δεν περιορίζεται μόνο στον τομέα των κοινωνικών ή διαπροσωπικών σχέσεων, αλλά επεκτείνεται στον ακαδημαϊκό και επαγγελματικό τομέα (Moitra et al. 2011).

1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Η κύρια θεραπευτική επιλογή, η οποία παρέχεται από το σύστημα υγείας στην Ελλάδα για τις διαταραχές άγχους, είναι η φαρμακευτική αντιμετώπιση και η μη ειδική υποστηρικτική παρακολούθηση σε δευτεροβάθμιο ή τριτοβάθμιο επίπεδο. Η παροχή θεραπείας σε πρωτοβάθμιο επίπεδο είναι γενικά περιορισμένη, είτε λόγω χαμηλής αναζήτησης φροντίδας από την πλευρά των ασθενών είτε λόγω χαμηλής αναγνώρισης από την πλευρά των ιατρών και συχνά μη ειδική (με χρήση π.χ. βενζοδιαζεπινών). Καθώς, όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι διαταραχές άγχους παρουσιάζουν σημαντική συννοσηρότητα με την κατάθλιψη, είναι αρκετά πιθανό περιπτώσεις με συνυπάρχουσα κατάθλιψη να αντιμετωπιστούν σε πρωτοβάθμιο επίπεδο για την κατάθλιψη αλλά όχι και για την υποκείμενη αγχώδη διαταραχή.

Στο κρατικό σύστημα υγείας (Γενικά Νοσοκομεία, Ειδικά Νοσοκομεία, Κέντρα Ψυχικής Υγείας) δίνεται η δυνατότητα διάγνωσης και αντιμετώπισης σε εξωτερική βάση και για τις βαρύτερες περιπτώσεις (π.χ. παρουσία αυτοκτονικότητας, συννοσηρότητα με κατάθλιψη ή αλκοολισμό) και σε εσωτερική βάση (κυρίως σε κλίνες γενικών νοσοκομείων). Σε εξωτερική βάση γίνεται κυρίως φαρμακευτική αντιμετώπιση και τακτική παρακολούθηση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ψυχοθεραπευτική παρακολούθηση ασθενών με διαταραχές άγχους στο κρατικό σύστημα υγείας, αλλά η χρησιμοποίηση ειδικών ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων που έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους αναμένεται να είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Στο ιδιωτικό σύστημα ψυχικής υγείας (ιδιωτικά ιατρεία δευτεροβάθμιας φροντίδας, γραφεία κλινικών ψυχολόγων) παρέχεται ένα σημαντικό ποσοστό της φροντίδας ασθενών με διαταραχές άγχους, ενώ η χρήση και άλλων παρεμβάσεων, πέραν των φαρμακευτικών μεθόδων, αναμένεται υψηλότερη από ότι στο κρατικό σύστημα. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν σχετικά στοιχεία στην Ελλάδα. Στη μελέτη των Skaripnakis et al. (2013) στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας, οι αγχώδεις διαταραχές είχαν γενικά μέτρια πιθανότητα αναζήτησης βοήθειας από ειδικό ψυχικής υγείας (από 30 - 40% περίπου) με τη συννοσηρότητα να μην παίζει μεγάλο ρόλο πλην της ΔΓΑ. Από τις αγχώδεις διαταραχές, η ΔΠ φαίνεται να σχετίζεται με λίγο πιο αυξημένη πιθανότητα αναζήτησης φροντίδας που μπορεί να φτάνει και στο 45% (Skaripnakis et al. 2013).

1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Δύο είναι τα κυριότερα προβλήματα στην παροχή φροντίδας των ασθενών με αγχώδεις διαταραχές στην Ελλάδα:

α) Απουσία εξειδικευμένων κέντρων που να παρέχουν υψηλού επιπέδου φροντίδα υγείας (διάγνωση - παρακολούθηση - αντιμετώπιση με συνδυασμό έγκυρων φαρμακευτικών και ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων) σε ασθενείς με διαταραχές άγχους. Η χρονιότητα των διαταραχών αυτών, η συχνή συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές και η ειδική γνώση που

απαιτείται για την εφαρμογή κάποιων από τις παρεμβάσεις με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα (π.χ. Γνωστική - συμπεριφορική θεραπεία), καθώς και οι ανάγκες εκπαίδευσης των ειδικών είναι οι κυριότεροι λόγοι για την αναγκαιότητα τέτοιων κέντρων, που έχουν δημιουργηθεί σε άλλα πιο προηγμένα συστήματα υγείας,

β) η αδυναμία εξεύρεσης θεραπευτών που να έχουν πιστοποιηθεί στην αντιμετώπιση διαταραχών άγχους με Γνωστική - συμπεριφορική ψυχοθεραπεία. Αν και οι διαθέσιμοι θεραπευτές έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα, ωστόσο στον τομέα αυτό επικρατεί ακόμη έλλειψη επαρκούς πιστοποίησης και αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού έργου, ενώ οι περισσότεροι θεραπευτές εργάζονται στο ιδιωτικό σύστημα υγείας.

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις οι οποίες εξετάζονται σε αυτές τις οδηγίες, αφορούν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες είναι διαθέσιμες στους κλινικούς για την αντιμετώπιση της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Δεν θα καλυφθούν άλλες διαθέσιμες βιολογικές παρεμβάσεις (π.χ. ηλεκτροσπασμοθεραπεία).

Οι οδηγίες αυτές επί του παρόντος δεν καλύπτουν τις διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους. Η επιστημονική ομάδα σύνταξης των παρόντων οδηγιών θεωρεί αυτές τις παρεμβάσεις απαραίτητες για την ολιστική (με βάση τη βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση) αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών και ειδικά για τις διαταραχές άγχους επισημαίνει ότι κάποιες από τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι εξίσου ή πιο αποτελεσματικές από τις φαρμακευτικές. Τις περισσότερες φορές η ιδανική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνήθως συνδυασμό των διαθέσιμων θεραπειών, ενώ στην εξατομικευμένη φροντίδα σημαντικό ρόλο παίζει επίσης, η προτίμηση του ασθενή και η τοπική διαθεσιμότητα των θεραπειών. Η εστίαση αυτών των οδηγιών στις φαρμακευτικές κυρίως παρεμβάσεις οφείλεται στην καθολική, εντός του συστήματος φροντίδας υγείας, διαθεσιμότητα των αντίστοιχων θεραπειών. Όπως αναφέρεται σε προηγούμενη ενότητα (1.2.2), η διαθεσιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην Ελλάδα για τις διαταραχές άγχους είναι περιορισμένη εντός του δημόσιου συστήματος και αρκετά συχνά και εντός του ιδιωτικού συστήματος, ιδιαίτερα όσο κανείς απομακρύνεται από τα μεγάλα αστικά κέντρα. Για το λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη μελέτη για τη δυνατότητα τοπικής εφαρμογής οδηγιών για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στην χώρα μας, η οποία δεν έχει ακόμη διεξαχθεί.

2.2 Αναζήτηση Τεκμηρίων

Έγινε αναζήτηση στο Pubmed και σε ιστότοπους επιστημονικών εταιριών και άλλων οργανισμών (όπως οργανισμός Cochrane) προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών και μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων μελετών, σχετικών με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις. Μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες επίσης ανακτήθηκαν όταν α) ήταν πιο πρόσφατες από τις δημοσιευμένες οδηγίες και τα αποτελέσματά τους επέφεραν κάποια αλλαγή στην τεκμηρίωση, β) σε περιπτώσεις εξειδικευμένων περιπτώσεων, όπως οι ανθεκτικές περιπτώσεις ή ειδικών υπο-ομάδων ασθενών που μπορεί να μην καλύπτονται από τις προηγούμενες οδηγίες. Η αναζήτηση των οδηγιών περιορίστηκε στα τελευταία 10 έτη (2004 - 2014) και στην Αγγλική γλώσσα (ανεξάρτητα από την χώρα προέλευσης).

2.3 Μεθοδολογία αξιολόγησης/επιλογής τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Η ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε Κατηγορίες (Category of Evidence) και η ιεράρχηση των συστάσεων σε Επίπεδα (Grade of Recommendation) έγινε σύμφωνα με το πρότυπο του World Federation of Societies of Biological Psychiatry - WFSBP (Bandelow et al. 2008) με μικρή τροποποίηση, καθώς η επιστημονική επιτροπή σύνταξης των παρόντων οδηγιών έκρινε ότι είναι πρακτική και εύκολη στην χρήση της. Συνοπτικά οι Κατηγορίες Τεκμηρίωσης φαίνεται στον **Πίνακα 2.1**, ενώ η ταξινόμηση των Επιπέδων Σύστασης φαίνεται στον **Πίνακα 2.2**

Πίνακας 2.1 Κατηγορίες Τεκμηρίωσης των μελετών και Επίπεδα Σύστασης (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)

Κατηγορία Τεκμηρίωσης Μελετών (Category of Evidence) *	
Περιγραφή	Κατηγορία
<p>Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 2 ή περισσότερες θετικές RCTs έναντι placebo ΚΑΙ 1 τουλάχιστον RCT ισοδύναμης σύγκρισης (non-inferiority) με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη.</p>	A
<p>Περιορισμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 1 τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo Ή μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση ΚΑΙ απουσία αρνητικών μελετών ΚΑΙ ανάλογη κλινική εμπειρία.</p>	B (βλ. κείμενο για κατηγορία B-)
<p>Στοιχεία μόνο από μη τυχαιοποιημένες ή ανοικτές μελέτες χωρίς συγκριτικά δείγματα Βιβλιογραφικά τεκμήρια τουλάχιστον από προοπτικές σειρές ασθενών (prospective case series) με ικανό αριθμό ασθενών (10 ή περισσότεροι) και μεθοδολογία που κρίνεται δόκιμη για την εκτίμηση της έκβασης (Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο). Ή συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές.</p>	Γ
<p>Αντικρουόμενα Αποτελέσματα από RCTs RCTs με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην περίπτωση τέτοιων αποτελεσμάτων μπορεί να γίνουν δεκτά τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων (ιδιαίτερα εάν οι μεμονωμένες μελέτες έχουν μικρά δείγματα). Εάν ωστόσο υπάρχουν μόνο δύο μελέτες (μία αρνητική και μία θετική) ή υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής ετερογένειας που καθιστούν την ερμηνεία της μετα-ανάλυσης προβληματική, τότε η παρέμβαση μπορεί επίσης να ταξινομηθεί στην Κατηγορία Δ. Επισημαίνεται ότι φάρμακα που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία έχουν πολύ περισσότερες βιβλιογραφικές ενδείξεις από την κατηγορία Γ, αλλά επί του παρόντος δεν είναι δυνατό να αποφασιστεί εάν</p>	Δ

μπορούν να συσταθούν ή όχι.	
Δεν συστήνονται Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που με αρνητικό αποτέλεσμα χωρίς σημαντική ετερογένεια. Τα φάρμακα της κατηγορίας E δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη	E
Έλλειψη Βιβλιογραφικών Τεκμηρίων Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης (μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ταξινομούνται εδώ).	ΣΤ

* Περισσότερες λεπτομέρειες για την ακριβή περιγραφή της κατηγορίας δίνονται στην ενότητα 2.3 της μεθοδολογίας

Πίνακας 2.2 Επίπεδα Σύστασης (Grade of Recommendation) (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)

Κατηγοριοποίηση των συστάσεων (Grade of Recommendation)*	
Περιγραφή Σύστασης	Επίπεδο Σύστασης
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] ΚΑΙ καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	1
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] ΚΑΙ μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	2
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B]	3
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή [Γ]	4
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [Δ]	5

* Περισσότερες λεπτομέρειες για την ακριβή περιγραφή της κατηγορίας δίνονται στην ενότητα 2.3 της μεθοδολογίας

Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή (Bandelow et al. 2008), όπως τροποποιήθηκε από την επιτροπή των παρόντων οδηγιών, τα **βιβλιογραφικά τεκμήρια** μπορούν να **ταξινομηθούν** στις εξής **Κατηγορίες Τεκμηρίωσης** (Category of Evidence):

Κατηγορία A: Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials - RCTs). Το κριτήριο αυτό ικανοποιείται με την ύπαρξη **2 ή περισσότερων** θετικών **RCTs** έναντι **placebo** ΚΑΙ μιας τουλάχιστον ισοδύναμης σύγκρισης με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη. Μπορεί να υπάρχουν αρνητικές μελέτες (π.χ. με placebo), αλλά στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπάρχει μετα-ανάλυση όλων των μελετών που να δείχνει υπεροχή της εν λόγω παρέμβασης σε σύγκριση τουλάχιστον με το placebo

Κατηγορία B: Υπάρχει μία τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo ή μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση ΚΑΙ απουσία αρνητικών μελετών ΚΑΙ ανάλογη κλινική εμπειρία. Αν δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία η επιτροπή προτείνει την ταξινόμηση στην κατηγορία Δ. Η επιτροπή των παρόντων οδηγιών πρότεινε ότι στην περίπτωση που υπάρχει μία μόνο μελέτη έναντι placebo και καμιά άλλη τεκμηρίωση (αλλά θετική κλινική εμπειρία) να γίνει η σήμανση B- (πλην), εκτός εάν πρόκειται για μελέτη με πολύ μεγάλο δείγμα

(συνήθως πάνω από 100 ασθενείς) και απώλειες στην παρακολούθηση (follow-up) <25%, οπότε μπορεί να διατηρηθεί στο Β. Ανάλογο κριτήριο εφαρμόστηκε και για τις μοναδικές μελέτες ισοδυναμίας. Στην κατηγορία Β- η επιτροπή προτείνει επίσης την ταξινόμηση μεμονωμένων RCTs άλλου σχεδίου (π.χ. μία μόνο μελέτη πρόληψης της υποτροπής χωρίς άλλες RCTs έναντι placebo ή έναντι άλλου πρότυπου φαρμάκου)

Κατηγορία Γ: Υπάρχουν βιβλιογραφικά τεκμήρια τουλάχιστον από προοπτικές σειρές ασθενών (prospective case series) με ικανό αριθμό ασθενών (10 ή περισσότεροι) και μεθοδολογία που κρίνεται δόκιμη για την εκτίμηση της έκβασης ή από συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές. Δεν θα πρέπει να υπάρχουν αρνητικές RCTs ή αρνητικές μελέτες με ομάδα ελέγχου ακόμη και χωρίς τυχαιοποίηση. Επίσης, θα πρέπει να υπάρχει σύμφωνα με την γνώμη των ειδικών σημαντική κλινική εμπειρία για την χρήση αυτής της παρέμβασης (εάν δεν υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία τότε θα πρέπει να θεωρείται αβέβαιη η χρήση και να γίνεται με ευθύνη του κλινικού- Κατηγορία ΣΤ). Να σημειωθεί ότι μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο.

Κατηγορία Δ: Υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην περίπτωση τέτοιων αποτελεσμάτων μπορεί να γίνονται δεκτά τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων (ιδιαίτερα εάν οι μεμονωμένες μελέτες έχουν μικρά δείγματα). Εάν ωστόσο υπάρχουν μόνο δύο μελέτες (μία αρνητική και μία θετική) ή υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής ετερογένειας που καθιστούν την ερμηνεία της μετα-ανάλυσης προβληματική, τότε η παρέμβαση μπορεί επίσης να ταξινομηθεί στην Κατηγορία Δ. Επισημαίνεται ότι φάρμακα που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία έχουν πολύ περισσότερες βιβλιογραφικές ενδείξεις από την κατηγορία Γ, αλλά επί του παρόντος δεν είναι δυνατό να αποφασιστεί εάν μπορούν να συσταθούν ή όχι.

Κατηγορία Ε: Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που βγαίνει αρνητική χωρίς ετερογένεια. Εάν υπάρχει μόνο μία αρνητική μελέτη με placebo, σε περίπτωση που υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία με θετικό αποτέλεσμα μπορεί να γίνει προσωρινή ταξινόμηση στην κατηγορία ΣΤ. Τα φάρμακα της κατηγορίας Ε δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη

Κατηγορία ΣΤ: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης. Να σημειωθεί ότι σε αυτή την κατηγορία εμπίπτουν παρεμβάσεις μόνο με μεμονωμένες αναφορές περιστατικών.

Με βάση την ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων, η επιτροπή προτείνει την ταξινόμηση των συστάσεων στα εξής **Επίπεδα Συστάσεων (Grade of Recommendation)**:

Σύσταση Επιπέδου 1: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Α ΚΑΙ καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

Σύσταση Επιπέδου 2: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Α ΚΑΙ μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

Σύσταση Επιπέδου 3: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Β

Σύσταση Επιπέδου 4: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [Β-] ή Γ

Σύσταση Επιπέδου 5: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Δ

2.4 Διαδικασία τελικής συναίνεσης

Το κείμενο των τελικών οδηγιών συντάχθηκε από την ειδική ομάδα συγγραφής και στη συνέχεια στάλθηκε για κριτική αξιολόγηση από τα μέλη των ομάδων συγγραφής των οδηγιών των υπόλοιπων διαγνωστικών κατηγοριών. Σχόλια και παρατηρήσεις ενσωματώθηκαν στο τελικό κείμενο. Σε περίπτωση διαφωνίας το θέμα συζητήθηκε μεταξύ των υπευθύνων όλων των ομάδων και υπήρξε διαδικασία συναίνεσης μεταξύ τους.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή των Τεκμηρίων

Στον Πίνακα 3.1 αναφέρονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια τα οποία ελήφθησαν υπόψη για την σύνταξη των κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν τις διαταραχές άγχους. Πιο συγκεκριμένα:

α) **Δημοσιευμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες:** Οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες προέρχονται από την Βρετανική Εταιρία Ψυχοφαρμακολογίας (Baldwin et al. 2014), η οποία αναθεώρησε τις παλιότερες οδηγίες της για τις αγχώδεις διαταραχές (Baldwin et al. 2005). Η Ιατρική Εταιρία του Καναδά επίσης δημοσίευσε πρόσφατα αντίστοιχες οδηγίες για όλες τις κοινές αγχώδεις διαταραχές (Katzman et al. 2014). Η Παγκόσμια Ομοσπονδία των επιστημονικών Εταιριών Βιολογικής Ψυχιατρικής (WFSBP) δημοσίευσε το 2008 σχετικές οδηγίες για όλες τις αγχώδεις διαταραχές (Bandelow et al. 2008). Ο Βρετανικός οργανισμός NICE έχει δημοσιεύσει πολύ λεπτομερειακή και περιεκτική συστηματική ανασκόπηση και αντίστοιχες οδηγίες για την ΔΓΑ και τη ΔΠ (NICE 2011) και πιο πρόσφατα για τη ΔΚΑ (NICE 2013). Η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρία έχει δημοσιεύσει λεπτομερείς οδηγίες για την διαταραχή πανικού το 2009 (APA Work Group on Panic Disorder). Άλλες οδηγίες αναφέρονται στον πίνακα 3.1

β) Διάφορες **μετα-αναλύσεις** και **συστηματικές ανασκοπήσεις** οι οποίες αναφέρονται στον Πίνακα 3.1 έχουν επίσης ληφθεί υπόψη στην σύνταξη αυτών των οδηγιών, ιδιαίτερα όταν αναφέρονταν σε πιο εξειδικευμένα θέματα. Επισημαίνεται ιδιαίτερα η μετα-ανάλυση δικτύων (network meta-analysis) των Baldwin et al. (2011) για τη ΔΓΑ και η αντίστοιχη μετα-ανάλυση δικτύων για τη ΔΚΑ (Mayo-Wilson et al. 2014), που συνοψίζει τα αποτελέσματα της περιεκτικής ανάλυσης που περιέχεται στην συστηματική ανασκόπηση του οργανισμού NICE (2013).

γ) Καθώς υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν δημοσιευθεί πολύ πρόσφατα δεν έγινε χρήση άλλων πιο μεμονωμένων μελετών. Εξαιρούμε εδώ μια μελέτη στην οποία η ερευνητική μας ομάδα εμπλέκεται άμεσα και η οποία χρησιμοποιεί μετα-ανάλυση δικτύων μελετών (network meta-analysis) για την σύνθεση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης, τα οποία πρόκειται να παρουσιαστούν σε προσεχές συνέδριο, θα αναφερθούν συνοπτικά συμπληρωματικά στο κείμενο.

Πίνακας 3.1 Τεκμήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την σύνταξη των οδηγιών

Είδος	Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Οργανισμός	Τίτλος	Σχετική Δημοσίευση
Κατευθυντήριες Οδηγίες						
1.	Baldwin et al.	2014	UK	British Association for Psychopharmacology	Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology	J Psychopharmacol. 2014 May; 28:403-39 (http://www.bap.org.uk/pdfs/AnxietyGuidelines2014.pdf)
2.	Katzman et al.	2014	Canada	Anxiety Disorders Association of Canada	Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders	BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1 (http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1)
3.	Bandelow et al.	2008	World	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	Bandelow et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision.	World J Biol Psychiatry. 2008;9(4):248-312. (http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/15622970802465807)
4.	Working Group for the Treatment of Patients with Anxiety Disorders in Primary Care	2008	Spain	Ministry of Health and Consumer Affairs of Spain	Clinical Practice Guideline for Treatment of Patients with Anxiety Disorders in Primary Care	http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_430_Anxiety_Lain_Entr_compl_en.pdf
5.	Psychotropic Drugs Committee	2008	Australia	Western Australian Therapeutics Advisory Group	Anxiety Disorders Drug Treatment Guidelines	http://www.jpshhealth.net.org/uploadedFiles/For_Medical_Professionals/Behavioral_Health/Research_Library/A

						xiety_Disorders/Anxiety%20Disorder%20Psychotropic%20Guidelines.pdf
6.	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2011	UK	NICE / Royal College of Psychiatrists / British Psychological Society	National Clinical Practice Guideline Number 113: Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults	http://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/guidance-generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-with-or-without-agoraphobia-in-adults-pdf
7.	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2013	UK	NICE / Royal College of Psychiatrists / British Psychological Society	National Clinical Practice Guideline Number 159: Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment	http://www.nice.org.uk/guidance/cg159/resources/guidance-social-anxiety-disorder-recognition-assessment-and-treatment-pdf
8.	APA Work Group on Panic Disorder	2009	US	American Psychiatric Association	Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder	http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf
Συστηματικές Ανασκοπήσεις / Μετα-αναλύσεις						
1.	Mayo-Wilson E, et al	2014	UK	University of London, University of Bristol, University of Oxford	Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis	The Lancet Psychiatry, 1(5), 368-376)
2.	Davis M et al	2014	USA	Boston University	Update on the efficacy of pharmacotherapy for social anxiety disorder: a meta-analysis	Expert opinion on pharmacotherapy, 15(16), 2281-2291.
3.	Baldwin D, et al	2011	UK	University of Southampton	Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review	BMJ, 342. (http://www.bmj.com/content/342/bmj.d1199)

					and meta-analysis	
4.	Canton j et al	2012	New Zealand	Dunedin School of Medicine,	Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis	Neuropsychiatric disease and treatment, 8, 203.
5.	Offidani E et al	2013	Italy	University of Bologna,	Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis	Psychotherapy and psychosomatics, 82(6), 355-362.
6.	Martin JLR et al	2007	Spain	Castile-La Mancha Health Research Foundation (FISCAM)	Review: benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials	Journal of Psychopharmacology, 21(7), 774-782
7.	Donovan MR et al.,.	2010	USA	The City University of New York	Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders—a meta-analysis	Journal of affective disorders, 123(1), 9-16
8.	Depping AM et al	2010	World	Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group	Second-generation antipsychotics for anxiety disorders	Cochrane Database Syst Rev 2010, 12, CD008120
9.	LaLonde CD & Van Lieshout RJ	2011	Canada	McMaster University, Hamilton, Ontario,	Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis.	J Clin Psychopharmacol 2011, 31:326-333

3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα στη ΔΓΑ

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΔΓΑ. Συνοπτικά τα αποτελέσματα για κάθε φάρμακο και η αντίστοιχη κατηγορία τεκμηρίωσης αναφέρονται στον **Πίνακα 3.2**

Πίνακας 3.2 Κατηγορία Τεκμηρίωσης για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΓΑ

Μονοθεραπεία			
SSRIs	Κατηγορία Τεκμηρίωσης	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ.)	Συνήθης δόση (mg/ημ.)
Escitalopram	A	10 - 20	10
Fluoxetine	A	20 - 60	20
Paroxetine	A	20 - 60	20
Sertraline	A	50 - 200	100
Citalopram	Γ	20 - 40	20
SNRIs			
Venlafaxine XR	A	75 - 375	150
Duloxetine	A	30 - 120	60
Αντιεπιληπτικά			
Pregabalin	A	150-600	300
Sodium Valproate	B-	1000 - 2000	1500
Βενζοδιαζεπίνες			
Alprazolam	A	0,5 - 3	1
Bromazepam	A	1,5 - 6	3
Diazepam	A	5-20	10
Lorazepam	A	1-5	2,5
Άλλα Αντικαταθλιπτικά			
Agomelatine	A	25 - 50	25
Bupropion	B-	150-300	150
Mirtazapine	B-	30 - 60	30
Trazodone	B-	100 - 400	200
Άλλα Φάρμακα			
Buspirone	A	10 - 30	15
Hydroxyzine	A	50 - 100	50
Quetiapine	A	50 - 300	150
Συμπληρωματική - Ενισχυτική Θεραπεία Ανθεκτικών Περιπτώσεων			
Άτυπα Αντιψυχωτικά			
Risperidone	Δ	1 - 3	1,5
Quetiapine	Δ	50 - 300	150
Olanzapine	Δ	2,5 -10	5
Aripiprazole	Γ	10-30	10
Αντιεπιληπτικά			
Pregabalin	B	150-600	300

3.2.1 Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)

Οι περισσότεροι γνωστοί SSRIs έχουν δοκιμαστεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και έχουν βρεθεί να είναι αποτελεσματικοί έναντι του placebo για την αντιμετώπιση της ΔΓΑ (Baldwin et al. 2014, Katzman et al. 2014). Περισσότερες θετικές μελέτες αναφέρονται για την **Εσκιταλοπράμη, Σερτραλίνη, Φλουοξετίνη και Παροξετίνη (Κατηγορία τεκμηρίωσης Α για όλα)**.

Η γενική άποψη είναι ότι οι διαφορές μεταξύ των SSRIs, ως προς την αποτελεσματικότητά τους, είναι μικρές και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύων (Baldwin et al. 2011) διαπίστωσε μια μικρή υπεροχή της φλουοξετίνης έναντι των άλλων τόσο στην ύφεση όσο και στην ανταπόκριση. Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί ότι τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη και η φλουοξετίνη έχει μία μόνο μελέτη, οπότε δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα από την ανάλυση αυτή.

Για την **εσκιταλοπράμη** τα αποτελέσματα στηρίχθηκαν σε 4 μελέτες σύγκρισης με εικονικό φάρμακο, στις οποίες βρέθηκε να υπερτερεί, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, για την **σερτραλίνη**, σε 3 μελέτες (εκ των οποίων ή μία σε παιδιά με δόσεις <50mg), που επίσης δείχνουν υπεροχή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, και για την **παροξετίνη** σε 4 μελέτες, από τις οποίες οι 2 δείχνουν στατιστικά σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την εικονική θεραπεία και οι 2 μια ελαφρά -μη στατιστικά σημαντική- υπεροχή της παροξετίνης σε ό,τι αφορά την ανταπόκριση στην θεραπεία χωρίς διαφορές σε σχέση με την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Υπάρχουν, επίσης, 2 μελέτες απευθείας σύγκρισης **παροξετίνης-εσκιταλοπράμης**, στις οποίες βρέθηκε μια μικρή υπεροχή της εσκιταλοπράμης έναντι της παροξετίνης και 1 **παροξετίνης-σερτραλίνης**, στην οποία δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των μελετούμενων φαρμάκων, ενώ δεν υπάρχουν μελέτες απευθείας σύγκρισης **εσκιταλοπράμης-σερτραλίνης**.

Όλες οι παραπάνω μελέτες είναι διάρκειας 8-12 εβδομάδων (με εξαίρεση τη μελέτη σύγκρισης παροξετίνης-εσκιταλοπράμης που διήρκεσε 24 εβδομάδες).

Τέλος για την **σιταλοπράμη** υπάρχουν θετικά δεδομένα από μια μικρές μελέτες παρατήρησης χωρίς ομάδα ελέγχου (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**).

3.2.2 Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της **βενλαφαξίνης** έναντι του placebo στη ΔΓΑ από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (Baldwin et al. 2011, Wan et al. 2006) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**), ενώ φαίνεται ότι οι μικρότερης διάρκειας μελέτες (8 εβδομάδων) δείχνουν χαμηλότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τις μεγαλύτερης διάρκειας (24 εβδομάδων) μελέτες. Υπάρχουν 2 μελέτες απευθείας ή ταυτόχρονης σύγκρισης με το εικονικό φάρμακο με την πρεγκαμπαλίνη και με την ντουλοξετίνη και από 1 με την φλουοξετίνη και με την βουσπιρόνη, όπου όλες δείχνουν μη-στατιστικά σημαντική υψηλότερη ή ισοδύναμη αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης στα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία σε σχέση με τις θεραπείες αυτές. Πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύων (Baldwin et al. 2011) την κατατάσσει στην 3^η θέση (μετά τη φλουοξετίνη και την εσκιταλοπράμη) με βάση τα ποσοστά ύφεσης συμπτωμάτων και στην 7^η θέση με βάση τα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία, αλλά όλα τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη και κανείς πρέπει να είναι επιφυλακτικός ως προς την ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων.

Σχετικά με την **ντουλοξετίνη**, υπάρχουν δεδομένα από 4 τυχαιοποιημένες μελέτες διάρκειας 10-12 εβδομάδων. Σε όλες βρέθηκε πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με το placebo στην (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**), ενώ σε 2 από αυτές τις μελέτες παρουσίαζε αποτελεσματικότητα ισοδύναμη με αυτή της βενλαφαξίνης (Baldwin et al. 2014).

3.2.3 Άλλα αντικαταθλιπτικά

Το μελατονινεργικό αντικαταθλιπτικό **Αγομελατίνη** σε 2 κλινικές δοκιμές 12 εβδομάδων βρέθηκε πιο αποτελεσματικό από το placebo και σε μία από αυτές εξίσου αποτελεσματικό με την εσκιταλοπράμη (Baldwin et al., 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης A**). Τονίζεται ωστόσο ότι η πρακτική κλινική εμπειρία από την χρήση της Αγομελατίνης σε ασθενείς με ΔΓΑ είναι περιορισμένη στην Ελλάδα.

Η **Ιμιπραμίνη** εμφανίζεται πιο αποτελεσματική του placebo στη θεραπεία της ΔΓΑ σε 3 κλινικές δοκιμές και εξίσου αποτελεσματική με την χορήγηση βενζοδιαζεπινών (σε 2 από τις μελέτες αυτές) και την χορήγηση παροξετίνης (σε 1 από αυτές) (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης A**). Σημειώνεται ότι η ιμιπραμίνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Η **Τραζοδόνη** σε μία διπλή τυφλή κλινική δοκιμή (Rickels et al. 1993) έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με το placebo στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων ΔΓΑ και αντίστοιχη αποτελεσματικότητα με την ιμιπραμίνη και τα βενζοδιαζεπίνες (**Κατηγορία τεκμηρίωσης B-**).

Για τη **Βουπροπιόνη** υπάρχει 1 τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων στην οποία βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική με την εσκιταλοπράμη (**Κατηγορία τεκμηρίωσης B-**) (Katzman et al., 2014).

Η **Μιρταζαπίνη** έδειξε αποτελεσματικότητα σε μη τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη (Gambi et al., 2005) [**Κατηγορία τεκμηρίωσης B-**].

3.2.4 Βενζοδιαζεπίνες

Μετα-ανάλυση κλινικών δοκιμών έδειξε αποτελεσματικότητα των βενζοδιαζεπινών (αλπραζολάμη, βρωμαζεπάμη, λοραζεπάμη, διαζεπάμη) στη μείωση των συμπτωμάτων, σε σχέση με το placebo (Κατηγορία τεκμηρίωσης A), αποτελέσματα, τα οποία παρουσιάζουν αρκετή ετερογένεια, με τις νεώτερες μελέτες να είναι πιο συντηρητικές σε ό,τι αφορά τα αποτελέσματα αυτά σε σχέση με τις παλαιότερες (Martin et al. 2007). Λόγω της πιθανότητας ανοχής και εξάρτησης, οι βενζοδιαζεπίνες πρέπει να χορηγούνται μόνο για μικρά διαστήματα, ή ως ενισχυτικά της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά, ή για την αντιμετώπιση των κρίσεων, ή σε περιπτώσεις που κρίνεται σκόπιμη η άμεση ύφεση των συμπτωμάτων μέχρι την επίτευξη ανταπόκρισης σε άλλες θεραπείες (Katzman et al. 2014). Σε κάθε περίπτωση η συστηματικότερη χορήγησή τους πρέπει να επιλέγεται σε ασθενείς με ΔΓΑ που παρουσιάζουν έντονα συμπτώματα και σοβαρή έκπτωση στην λειτουργικότητα και δεν έχουν ανταποκριθεί σε άλλες θεραπείες (Baldwin & Talat, 2012).

3.2.5 Άτυπα αντιψυχωτικά

Για την κουετιαπίνη υπάρχουν 2 μετα-αναλύσεις τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών (Derring et al. 2010, LaLonde et al. 2011) που δείχνουν στατιστικά σημαντική υπεροχή της κουετιαπίνης ως μονοθεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου και ισοδυναμία σε σύγκριση με τα νεώτερα αντικαταθλιπτικά σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα της (Merideth et al. 2008, Bandelow et al. 2010, Katzman et al. 2014). (Κατηγορία τεκμηρίωσης A). Σημειώνεται ότι η πρακτική κλινική εμπειρία χρήσης της κουετιαπίνης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ΔΓΑ είναι περιορισμένη στην Ελλάδα.

3.2.6 Αντιεπιληπτικά

Η **Πρεγκαμπαλίνη** έχει τεκμηριώσει σε 6 κλινικές μελέτες 6 - 8 εβδομάδων ότι είναι πιο αποτελεσματική από το placebo (Katzman et al., 2014) και εξίσου αποτελεσματική με τις βενζοδιαζεπίνες για την αντιμετώπιση της ΔΓΑ (Feltner et al. 2003, Rickels et al. 2005, Lydiard et al.

2010) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Είναι πιθανό το αποτέλεσμα να είναι δόσο-εξαρτώμενο (Bech et al. 2007). Σε σχέση με την βενλαφαξίνη υπάρχει μία μελέτη στην οποία η πρεγκαμπαλίνη εμφανίζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (Kasper et al. 2009) και άλλη μία μελέτη όπου εμφανίζεται λιγότερο αποτελεσματική από την βενλαφαξίνη (Montgomery et al., 2006).

Το αντιεπιληπτικό **Βαλπροϊκό** έχει δείξει αποτελεσματικότητα έναντι του placebo σε μια μικρή κλινική μελέτη (Aliyev et al., 2008) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β-**).

3.2.7 Άλλα Φάρμακα

Η **βουσπιρόνη** είναι πιο αποτελεσματική από το placebo και εξίσου αποτελεσματική με τις βενζοδιαζεπίνες (Katzman et al., 2014). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Σε μία κλινική δοκιμή σύγκρισης με την βενλαφαξίνη, η βουσπιρόνη βρέθηκε λιγότερο αποτελεσματική (Davidson et al., 1999) και σε μια άλλη εξίσου αποτελεσματική με την σερτραλίνη (Mokhber et al., 2010).

Το αντισταμινικό **υδροξυζίνη** έχει βρεθεί αποτελεσματικό σε σύγκριση με το placebo και ισοδύναμα αποτελεσματικό και ανεκτό σε σύγκριση με τις βενζοδιαζεπίνες και την βουσπιρόνη σε 1 μετανάλυση κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ΔΓΑ (Guaiana et al., 2010). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**)

Η χρήση βήτα αναστολέων (προπρανολόλη) και μεμαντίνης δεν συστήνονται για την θεραπεία της ΔΓΑ (Baldwin et al. 2014, Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**).

3.3 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία της ΔΓΑ

Καθώς η ΔΓΑ είναι συνήθως μια χρόνια διαταραχή με υφέσεις και εξάρσεις (Angst et al. 2009) μπορεί να είναι χρήσιμη η διατήρηση της φαρμακευτικής αγωγής στην δόση, με την οποία επετεύχθη το βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα για χρονικό διάστημα από 6 έως 18 μήνες (NICE 2011, Katzman et al. 2014).

Υπάρχουν μελέτες που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της συνεχιζόμενης φαρμακοθεραπείας στην πρόληψη υποτροπών της ΔΓΑ για την **εσκιταλοπράμη** (Allgulander et al. 2006), την **παροξετίνη** (Stocchi et al. 2003), την **πρεγκαμπαλίνη** (Feltner et al. 2008), την **ντουλοξετίνη** (Davidson et al. 2008), την **κουετιαπίνη** (Katzman et al. 2011) και την **βενλαφαξίνη** (Rickels et al. 2010, Hackett et al. 2000).

Αν και οι περισσότερες από τις μελέτες «οξείας φάσης» είναι διάρκειας 8-12 εβδομάδων, υπάρχουν δεδομένα ότι η επέκταση της θεραπείας από τις 8 στις 24 εβδομάδες με την εσκιταλοπράμη ή την παροξετίνη (Bielski et al. 2005) και από τις 4 στις 12 εβδομάδες με την σερτραλίνη (Allgulander et al. 2004a) δίνει καλύτερα αποτελέσματα ενώ η βελτίωση με την βενλαφαξίνη μπορεί να συνεχίζεται έως και 6 μήνες μετά την έναρξη χορήγησης της (Allgulander et al. 2001, Gelenberg et al. 2000, Montgomery et al. 2002).

3.4 Ανθεκτικές Περιπτώσεις ΔΓΑ

Σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης σε μια αρχική θεραπεία η **αλλαγή (switch)** σε μια άλλη, αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς θεραπεία (ψυχολογική ή φαρμακευτική), είναι μια συνήθης κλινική πρακτική, που υποστηρίζεται από το NICE (NICE 2011). Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της στρατηγικής αυτής σε ασθενείς με ΔΓΑ.

Αντιθέτως, η **επαύξηση (augmentation)** της δράσης των SSRIs με **αντιψυχωτικά** σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης, έχει μελετηθεί πιο διεξοδικά (Lalonde et al. 2011).

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της προσθήκης **Κουετιαπίνης** σε ασθενείς, που δεν ανταποκρίθηκαν αρχικά σε SSRI/SNRI, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα με κάποιες μελέτες να μην δείχνουν όφελος από την προσθήκη Κουετιαπίνης έναντι της προσθήκης placebo (Simon et al., 2008; Chen et al., 2012) και κάποιες το αντίθετο (Altamura et al., 2011), ενώ άλλες που δείχνουν θετικά αποτελέσματα με την προσθήκη **Κουετιαπίνης** να αφορούν πληθυσμό με συννοσηρότητα ΔΓΑ και Κατάθλιψη (McIntyre et al., 2007) ή να είναι μελέτες που δεν είναι τυφλές (Katzman et al., 2008). (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**).

Για την **Ολανζαπίνη** υπάρχει μία θετική μελέτη, για την αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς με ΔΓΑ που δεν ανταποκρίθηκαν ύστερα από 6 εβδομάδες θεραπείας με φλουοξετίνη (Pollack et al., 2006), αλλά υπάρχει δυσκολία αξιολόγησης λόγω του μικρού δείγματος και της μικρής διάρκειας αρχικής θεραπείας με την φλουοξετίνη (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**).

Σε παρόμοια ομάδα ανθεκτικών σε άλλα αγχολυτικά ασθενών με ΔΓΑ, η προσθήκη **ρισπεριδόνης** δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στις κύριες εκβάσεις, αλλά μόνο σε κάποιες δευτερεύουσες είχε θετικά αποτελέσματα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 2 μελέτες (Brawman-Mintzer et al. 2005, Pandina et al. 2007) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). Για την **Αριπιπραζόλη**, υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου (προοπτικές ομάδες ασθενών), που δείχνουν θετικά αποτελέσματα με την προσθήκη της σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής αντιμετώπισης ασθενών με ΔΓΑ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**). Λόγω της απουσίας ομάδας ελέγχου, αυτές οι μελέτες είναι δύσκολο να αξιολογηθούν.

Για την πρεγκαμπαλίνη υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την υπεροχή της προσθήκης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε περιπτώσεις μερικής ανταπόκρισης σε SSRI ή SNRI σε ασθενείς με ΔΓΑ (Rickels et al. 2012) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Β**).

3.5 Κλινική Αποτελεσματικότητα στη ΔΚΑ

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΔΚΑ. Συνοπτικά τα αποτελέσματα για κάθε φάρμακο και η αντίστοιχη κατηγορία τεκμηρίωσης αναφέρονται στον **Πίνακα 3.3**

Πίνακας 3.3 Κατηγορία Τεκμηρίωσης για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΚΑ

Μονοθεραπεία			
SSRIs	Κατηγορία Τεκμηρίωσης	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ.)	Συνήθης δόση (mg/ημ.)
Escitalopram	A	10 - 20	10
Fluoxetine	A	20 - 60	20
Fluvoxamine	A	50 - 300	200
Paroxetine	A	20 - 60	20
Sertraline	A	50 - 200	100
Citalopram	B-	20 - 40	20
SNRIs			
Venlafaxine XR	A	75 - 375	150
Duloxetine	ΣΤ	30 - 120	60
TCAs (Τρικυκλικά)			
Clomipramine	Γ	75 - 300	150
Άλλα Αντικαταθλιπτικά			
Moclobemide	A	150 - 450	300
Bupropion	Γ	150 - 300	150
Mirtazapine	Δ	30 - 60	30
Βενζοδιαζεπίνες			

Clonazepam	A	0,5 - 3	1
Alprazolam	Δ	0,5 - 4	1,5
Bromazepam	Δ	1,5 - 6	3
Αντιεπιληπτικά			
Pregabalin	A	150 - 600	600
Gabapentin	Δ	900 - 3600	1800
Sodium Valproate	Γ	1000 – 2000	1500
Tiagabine	Γ	4 - 16	12
Topiramate	Γ	50 - 400	100
Άτυπα Αντιψυχωτικά			
Quetiapine	ΣΤ	50 - 300	150
Olanzapine	ΣΤ	2,5 -10	5

3.5.1 Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)

Όλοι σχεδόν οι SSRIs έχουν δοκιμαστεί σε 26 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και έχουν βρεθεί να είναι αποτελεσματικοί έναντι του placebo για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΔΚΑ (Baldwin et al. 2014, Katzman et al. 2014, Mayo-Wilson et al. 2014). Περισσότερες θετικές μελέτες αναφέρονται για την Παροξετίνη (9 μελέτες σύγκρισης με το Placebo, 2 με την Βενλαφαζίνη, 1 με την Εσκιταλοπράμη), Φλουβοξαμίνη (5 μελέτες σύγκρισης με το Placebo), Σερτραλίνη (4 μελέτες σύγκρισης με το Placebo), Εσκιταλοπράμη (2 μελέτες σύγκρισης με το Placebo, εκ των οποίων η μία επίσης συνέκρινε και με παροξετίνη) (Katzman et al., 2014, Canton et al., 2012) και τη Φλουοξετίνη (3 μελέτες σύγκρισης με το placebo). (Κατηγορία τεκμηρίωσης A, για όλα). Τα δεδομένα για τη Σιταλοπράμη είναι λιγότερα (Katzman et al., 2014, Mayo-Wilson et al., 2014) (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης B-**).

Πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύων που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα όλων των διαθέσιμων θεραπειών για την ΔΚΑ δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των SSRIs, αν και η παροξετίνη έδειξε μια μη στατιστικά σημαντική τάση για μεγαλύτερο μέγεθος του αποτελέσματος (Mayo-Wilson et al. 2014).

Σε γενικές γραμμές, τα SSRIs αρχίζουν να δείχνουν διαφορά από το εικονικό φάρμακο από την 4η εβδομάδα και η αποτελεσματικότητά τους έχει την τάση να αυξάνεται έως και τη 12η εβδομάδα θεραπείας (Canton et al., 2012). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα των SSRIs δεν εμφανίζεται δοσοεξαρτώμενο στις λίγες μελέτες που έλεγξαν με πειραματικό τρόπο διαφορές στην αποτελεσματικότητα σε διαφορετικές δόσεις (Baldwin et al. 2014).

3.5.2 Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της **Βενλαφαζίνης** έναντι του placebo στην ΔΚΑ από 4 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Katzman et al. 2014, Mayo-Wilson et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης A**). Στην μόνη μελέτη που αναζήτησε τις διαφορές ανάλογα με την χορηγούμενη δόση Βενλαφαζίνης δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ στα 75mg και στα 150-225mg (Stein et al., 2005). Για την **Ντουλοξετίνη** υπάρχει μία μικρή ανοικτή μελέτη και η επιτροπή των οδηγιών θεωρεί ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της στην ΔΚΑ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**).

Πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύων έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα μεταξύ της βενλαφαζίνης και των SSRIs στην αντιμετώπιση των ΔΚΑ (Mayo-Wilson et al. 2014).

3.5.3 Άλλα αντικαταθλιπτικά

Για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης με εικονικό φάρμακο. Η Κλομιπραμίνη έχει δύο παλιές πειραματικές μελέτες χωρίς συγκριτικό δείγμα (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**).

Για την Μιρταζαπίνη υπάρχουν 2 τυχαιοποιημένες μελέτες (η μία μόνο σε γυναίκες), που δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητά της στην ΔΚΑ [Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ]. Για την Βουπροπιόνη υπάρχει μία μικρή μελέτη χωρίς συγκριτικό δείγμα η οποία έδειξε θετικά αποτελέσματα (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**) (Katzman et al. 2014).

Τέλος υπάρχουν δεδομένα υπέρ της αποτελεσματικότητας των αναστολέων ΜΑΟ (Μοκλοβεμίδη και Φενελζίνη) (Davies et al., 2014, Katzman et al. 2014, Mayo-Wilson et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α** και για τα δύο). Από αυτά τα δύο, στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο η μοκλοβεμίδη, αλλά η πρακτική κλινική εμπειρία είναι σχετικά περιορισμένη στην Ελλάδα σε ασθενείς με ΔΚΑ.

3.5.4 Βενζοδιαζεπίνες

Παρά τη διαδεδομένη χρήση των βενζοδιαζεπινών στις αγχώδεις διαταραχές, η πειραματική μελέτη της αποτελεσματικότητάς τους στην ΔΚΑ ως μονοθεραπεία είναι σχετικά περιορισμένη. Για την **Κλοναζεπάμη** υπάρχουν 3 τυχαιοποιημένες μελέτες που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της, 2 έναντι του εικονικού φαρμάκου και 1 σε σύγκριση με την Γνωσιακή-Συμπεριφορική ψυχοθεραπεία (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**), ενώ από 1 μελέτη σύγκρισης με το εικονικό φάρμακο υπάρχουν για την Βρωμαζεπάμη και την Αλπραζολάμη με περιορισμένη όμως κλινική εμπειρία ως μονοθεραπεία (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**) (Katzman et al 2014). 1 Μετα-ανάλυση δικτύων υποστηρίζει την παρόμοια αποτελεσματικότητα της κλοναζεπάμης με τα SSRIs και τη βενλαφαξίνη (Mayo-Wilson et al., 2014), αλλά με τα γνωστά προβλήματα ανοχής σε μακροχρόνια χορήγηση που κάνει την επιλογή της πιο δύσκολη. Σημειώνεται ότι υπάρχει μία μόνο μελέτη πρόληψης της υποτροπής για την κλοναζεπάμη, όπου η συνέχιση της χορήγησής της για 6 μήνες υπερτερεί έναντι της σταδιακής διακοπής της (Canton et al. 2012).

3.5.5 Άτυπα αντιψυχωτικά

Για την Ολανζαπίνη, υπάρχει μια μικρή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη πιλοτικής μορφής που έδειξε κάποια θετικά στοιχεία, ωστόσο, λόγω του μικρού δείγματος-πιλότου, η αποτελεσματικότητα παραμένει αβέβαιη (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**). Για την **Κουετιαπίνη**, υπάρχει, επίσης, μια μικρή κλινική μελέτη σύγκρισης με εικονικό φάρμακο με αβέβαια αποτελέσματα (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**)(Katzman et al. 2014).

3.5.6 Αντιεπιληπτικά

Το αντιεπιληπτικό **Πρεγκαμπαλίνη** έχει τεκμηριώσει σε 2 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες 11 εβδομάδων ότι είναι πιο αποτελεσματικό από το εικονικό φάρμακο σε υψηλές δόσεις (600 mg/ημέρα), ενώ μικρότερες δόσεις δεν ξεχώρισαν από το εικονικό φάρμακο (Katzman et al. 2014, Davies et al. 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Α**). Στη μετα-ανάλυση δικτύων (Mayo-Wilson et al. 2014), η πρεγκαμπαλίνη είχε μικρότερο μέγεθος αποτελέσματος συγκριτικά με την βενλαφαξίνη, την παροξετίνη και άλλα SSRIs, αλλά υπάρχει επικάλυψη των 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης. Επίσης, για την **Γκαμπαπεντίνη** υπάρχει μια θετική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έναντι του placebo, η οποία όμως είναι σχετικά μικρή, ενώ η κλινική εμπειρία στην ΔΚΑ είναι σχετικά περιορισμένη στην Ελλάδα (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Δ**). (Katzman et al., 2014, Davies et al., 2014, Canton et al., 2012).

Τα αντιεπιληπτικά **Βαλπροϊκό, Τιαγκαμπίνη** και **Τοπιραμάτη** έχουν περιορισμένα δεδομένα από μία ανοικτή μελέτη το καθένα χωρίς ομάδα ελέγχου (Katzman et al., 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Γ**). Τέλος, το αντιεπιληπτικό **Λεβετιρακετάμη** έχει μια αρνητική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έναντι του placebo και μια άλλη, επίσης, αρνητική πιλοτικής μορφής μελέτη, έτσι δεν συστήνεται για την θεραπεία της ΔΚΑ (Katzman et al., 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**).

3.5.7 Άλλα Φάρμακα

Η **Βουσπιρόνη** δεν ήταν πιο αποτελεσματική από το placebo σε 2 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η μία εκ των οποίων αφορούσε το «άγχος απόδοσης» (Katzman et al., 2014), οπότε δεν συστήνεται στην ΔΚΑ (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**). Επίσης, η Ατενολόλη έχει 2 αρνητικές μελέτες και δεν συστήνεται (Katzman et al., 2014) (**Κατηγορία τεκμηρίωσης Ε**). Η Υπερικίνη δεν παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ΔΚΑ σε μία μικρή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Kobak et al. 2005), αλλά λόγω του μικρού δείγματος παραμένει στην αβέβαιη κατηγορία (**Κατηγορία τεκμηρίωσης ΣΤ**).

3.6 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία της ΔΚΑ

Υπάρχουν δεδομένα από 4 τυχαιοποιημένες μελέτες πρόληψης της υποτροπής σε ασθενείς με ΔΚΑ από τα οποία υποστηρίζεται η αποτελεσματικότητα της συνέχισης της θεραπείας με **SSRIs** έναντι του placebo για διάστημα 3 έως 6 μηνών (Donovan et al., 2010). Η **Πρεγκαμπαλίνη**, επίσης, έχει μια θετική κλινική μελέτη πρόληψης της υποτροπής έναντι του εικονικού φαρμάκου για διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών (Greist et al., 2011).

3.7 Ανθεκτικές Περιπτώσεις ΔΚΑ

Διάφορες στρατηγικές ενίσχυσης της θεραπείας έχουν δοκιμαστεί για την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία συνήθως με SSRIs. Οι περισσότερες μελέτες ωστόσο είναι μικρές και χωρίς συγκριτικά δείγματα και τα αποτελέσματά τους είναι δύσκολο να ελεγχθούν ως προς την εγκυρότητά τους. Τέτοιες μελέτες έχουν γίνει για διάφορα αντιψυχωτικά (Αριπιπραζόλη, Ρισπεριδόνη), και Βουσπιρόνη, ενώ σε μια μελέτη έγινε προσθήκη παροξετίνης σε ανθεκτικούς σε μιρταζαπίνη ασθενείς (Katzman et al. 2014).

Σε κάθε περίπτωση η ενίσχυση της αρχικής φαρμακοθεραπείας με Γνωσιακή-Συμπεριφορική θεραπεία προτείνεται από τον οργανισμό NICE (NICE, 2013) σαν λύση πρώτης επιλογής σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην αρχική φαρμακοθεραπεία, αν και τα δεδομένα για την σύγκριση της αποτελεσματικότητας της συνδυαστικής φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας της μονοθεραπείας δεν είναι σίγουρο ότι είναι καλύτερα από τη μονοθεραπεία με παρεμβάσεις ψυχοκοινωνικού τύπου.

3.8 Κλινική Αποτελεσματικότητα στη Διαταραχή Πανικού

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ΔΓΑ. Συνοπτικά τα αποτελέσματα για κάθε φάρμακο και η αντίστοιχη κατηγορία τεκμηρίωσης αναφέρονται στον **Πίνακα 3.4**

Πίνακας 3.4 Κατηγορία Τεκμηρίωσης για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΠ

Μονοθεραπεία			
SSRIs	Κατηγορία Τεκμηρίωσης	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ.)	Συνήθης δόση (mg/ημ.)
Citalopram	A	20 - 40	20-40
Fluoxetine	A	20 - 80	20-40
Fluvoxamine	A	50 - 300	100-200
Paroxetine	A	20 - 60	20-40
Sertraline	A	50 - 200	100
Escitalopram	B	10 - 20	10-20
SNRIs			
Venlafaxine XR	A	75 - 375	75-150
Duloxetine	Γ	30 – 120	60
TCAs (Τρικυκλικά)			
Clomipramine	A	50 – 300	50-100
Βενζοδιαζεπίνες			
Alprazolam	A	1 - 4	2
Clonazepam	A	0,5 - 3	1
Diazepam	A	5-20	10
Lorazepam	B	1-5	2,5
Άλλα Φάρμακα			
Mirtazapine	Γ	30 - 60	30

3.8.1 Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά

Τα δυο πιο μελετημένα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά για την διαταραχή πανικού είναι η ιμιπραμίνη και η κλομιπραμίνη (Wilkinson et al. 1991, Katzman et al. 2014). Και τα δυο φάρμακα αναστέλλουν ισχυρά την επαναπρόσληψη τόσο της νορεπινεφρίνης όσο και της σεροτονίνης, αλλά η κλομιπραμίνη αναστέλλει πιο ισχυρά από την ιμιπραμίνη την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης.

Ο Klein, κατά την δεκαετία του 1960, ήταν ο πρώτος που παρατήρησε ότι ασθενείς με πανικό μπορούσαν να βοηθηθούν από την ιμιπραμίνη (Klein 1964). Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Bakker et al. (2002), μέχρι και τα τέλη της δεκαετίας του 1990, η ιμιπραμίνη χρησιμοποιήθηκε σε 21 μελέτες, οι περισσότερες τυχαιοποιημένες, και τεκμηρίωσε την αποτελεσματικότητά της έναντι του placebo με μεγάλο σχετικά μέσο μέγεθος του αποτελέσματος (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης A**). Επισημαίνεται ότι η ιμιπραμίνη δεν διατίθεται στην Ελλάδα.

Αναφορές για την πιθανή αποτελεσματικότητα της κλομιπραμίνης στην διαταραχή πανικού ήδη δημοσιεύονται από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 ενώ η πρώτη διπλή τυφλή μελέτη σε σύγκριση με placebo γίνεται το 1988 από τους Johnston et al. (1988). Στην μετα-ανάλυση των Bakker et al. (2002), αναφέρονται επτά τυχαιοποιημένες μελέτες της κλομιπραμίνης με μέσο μέγεθος του αποτελέσματος αρκετά μεγάλο και συγκρίσιμο με την ιμιπραμίνη (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης A**). Η δοσολογία της κλομιπραμίνης, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες, είναι μεταξύ 50 – 150 mg, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν δόση ίση ή μικρότερη των 100mg. Στη μεγάλη μελέτη των Lecrubier et al. (1997), στην οποία έγινε σύγκριση μεταξύ παροξετίνης, κλομιπραμίνης

και placebo, το ένα τρίτο των ασθενών που τυχαιοποιήθηκε στην κλομιπραμίνη έλαβε τελική δόση 50mg, το ένα τρίτο 100mg και μόλις το ένα τέταρτο 150 mg. Μία άλλη μελέτη από την Γαλλία σε 158 ασθενείς σύγκρινε απευθείας την δόση των 50mg έναντι της υψηλότερης δόσης των 150mg και συμπέρανε ότι η χαμηλότερη δόση είναι εφάμιλλη σε αποτελεσματικότητα και καλύτερη σε ανοχή και ασφάλεια (Caillard et al. 1999).

3.8.2 Εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)

Η αποτελεσματικότητα των SSRIs τουλάχιστον στην βραχυπρόθεσμη (10-12 εβδομάδες) αντιμετώπιση της διαταραχής πανικού έχει τεκμηριωθεί σε πολυάριθμες μελέτες που διενεργήθηκαν κυρίως στην δεκαετία 1990 – 2000. Οι περισσότερες από αυτές έχουν ανασκοπηθεί στις μετα-αναλύσεις των Otto et al. (2001) και Bakker et al. (2002). Στην μελέτη των Bakker et al (2002) συμπεριελήφθησαν 8 μελέτες της **Φλουβοξαμίνης**, έξι μελέτες της **Φλουοξετίνης**, 4 της **Παροξετίνης**, 3 της **Σιταλοπράμης** και 2 της **Σερτραλίνης** (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Α** για όλα). Το θεραπευτικά δραστικό ισομερές του ρακεμικού μίγματος της σιταλοπράμης, η **Εσκιταλοπράμη** (S-εναντιομερές), έχει επίσης τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά της στην πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη των Stahl et al. (2003) (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Β**). Σε γενικές γραμμές, όλα τα SSRIs θεωρούνται ισοδύναμης αποτελεσματικότητας αλλά μπορεί να διαφέρουν ως προς την ανοχή και την ασφάλειά τους (Katzman et al. 2014). Από τις μελέτες, εξάγεται ότι περίπου 50% των ασθενών, που παίρνουν SSRI, αναμένεται να είναι ελεύθερο κρίσεων πανικού μετά από 10-12 εβδομάδες έναντι περίπου 30% που παρατηρείται στο εικονικό φάρμακο (αλλά υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών). Υψηλότερα ποσοστά ασθενών αναμένεται να έχουν μείωση τουλάχιστον κατά 50% στην συχνότητα των κρίσεων πανικού (π.χ. 80% έναντι 60%).

3.8.3 Αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νοραδρεναλίνης (SNRIs)

Η **Βενλαφαξίνη** έχει μελετηθεί σε 3 τυχαιοποιημένες μελέτες, οι 2 σε σύγκριση με placebo και η τρίτη σε σύγκριση με παροξετίνη και placebo (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Α**). Όσον αφορά την δοσολογία, στις δυο πρώτες μελέτες το δοσολογικό σχήμα ήταν ευέλικτο με εύρος τα 75-225 mg. Στην τρίτη μελέτη δοκιμάστηκαν δυο σταθερά δοσολογικά σχήματα, 75 mg και 150 mg χωρίς να αναδεικνύονται διαφορές μεταξύ τους ή με την παροξετίνη στα 40 mg (Pollack et al. 2007). Με βάση αυτές τις μελέτες η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι τα 37.5 mg και η συνήθης θεραπευτική δόση τα 75-150 mg.

Η Ντουλοξετίνη έχει δοκιμαστεί σε μια μικρή ανοικτή μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου με θετικά αποτελέσματα (Katzman et al. 2014) (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Γ**).

3.8.4 Βενζοδιαζεπίνες

Η **Αλπραζολάμη** και η **Κλοναζεπάμη** αποτελούν τις δυο καλύτερα μελετημένες υψηλής ισχύος βενζοδιαζεπίνες για την βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της διαταραχής πανικού (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Α** και για τις δύο). Η αλπραζολάμη έχει τουλάχιστον οκτώ τυχαιοποιημένες μελέτες και η κλοναζεπάμη τουλάχιστον τρεις (APA Work Group on Panic Disorder 2009). Η κυριότερη μελέτη της αλπραζολάμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν αυτή των Ballenger et al. (1988) διάρκειας 4 εβδομάδων. Σχετικά με την κλοναζεπάμη, η κύρια μελέτη έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν αυτή των Moroz & Rosenbaum (1999) διάρκειας 6 εβδομάδων. Αν και η δόση είναι καλύτερο να εξατομικεύεται, σε γενικές γραμμές, για την αλπραζολάμη η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0.75 – 1.0 mg και η συνήθης θεραπευτική δόση 2 – 4 mg, ενώ για την κλοναζεπάμη είναι περίπου η μισή της αλπραζολάμης. Εκτός των δυο αυτών βενζοδιαζεπινών και άλλες βενζοδιαζεπίνες, όπως η **Διαζεπάμη** (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Α**) και η **Λοραζεπάμη** (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Β**) (Katzman et al. 2014) έχουν δοκιμαστεί ενώ μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2011 (Moulan et al. 2011) δεν μπόρεσε να τεκμηριώσει την υπεροχή κάποιας βενζοδιαζεπίνης έναντι

κάποιας άλλης, έτσι ώστε η υπεροχή των δυο πιο συχνά χρησιμοποιούμενων δεν πρέπει να θεωρείται βέβαιη. Η χρήση των βενζοδιαζεπινών στην αντιμετώπιση της ΔΠ θα πρέπει να συνεκτιμήσει την πιθανότητα ανοχής με τη μακροχρόνια χρήση. Παρόλα αυτά, η κλινική εμπειρία δείχνει ότι ασθενείς με ΔΠ συχνά λαμβάνουν σταθερές δόσεις βενζοδιαζεπινών με θετικά αποτελέσματα για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, χωρίς να δημιουργούνται προβλήματα ανοχής (π.χ. ανάγκη για αύξηση της δόσης) ή εθισμού (APA Work Group on Panic Disorder 2009).

3.8.5 Άλλα φάρμακα

Η **Μιρταζαπίνη** έχει τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά της στην κατάθλιψη, αλλά η αποτελεσματικότητά της στην διαταραχή πανικού δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Υπάρχει μόνο μια μικρή τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη που συνέκρινε την μιρταζαπίνη με την φλουοξετίνη, αλλά το μέγεθος του δείγματος (27 ασθενείς συνολικά εκ των οποίων 22 μόνο ολοκλήρωσαν την μελέτη) καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση των ευρημάτων. Υπάρχουν επίσης 2 μικρές ανοικτές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Γ**).

Η **Βουσπιρόνη**, ένας μερικός αγωνιστής των 5-HT_{1A} υποδοχέων, έχει χρησιμοποιηθεί σε δυο τυχαιοποιημένες μελέτες συγκριτικά με placebo αλλά τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά (APA Work Group on Panic Disorder 2009). Για τον λόγο αυτό, η βουσπιρόνη δεν συστήνεται για την θεραπεία της διαταραχής πανικού ως μονοθεραπεία (**Κατηγορία Τεκμηρίωσης Ε**).

3.9 Θεραπεία Συντήρησης - Μακροπρόθεσμη Φαρμακοθεραπεία της ΔΠ

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η συνέχιση για 6 μήνες έως 2 χρόνια της θεραπείας, που ήταν αποτελεσματική βραχυπρόθεσμα, μπορεί να είναι ωφέλιμη και σε γενικές γραμμές συστήνεται από όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες (APA Work Group on Panic Disorder 2009, Katzman et al. 2014). Τέτοιες μελέτες υπάρχουν για όλες τις φαρμακευτικές τάξεις που έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητά τους στην οξεία φάση.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετών πρόληψης της υποτροπής (Donovan et al. 2010), συμπεριελήφθησαν 6 μελέτες για τη ΔΠ (δυο για την σερτραλίνη και από μία για τις φλουοξετίνη, παροξετίνη, ιμιπραμίνη και βενλαφαξίνη). Η διάρκεια, στις περισσότερες μελέτες αυτού του τύπου, κυμαίνεται μεταξύ 6 και 12 μηνών. Η πιθανότητα υποτροπής για τους ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο, ήταν περίπου 2,5 φορές υψηλότερη από τους ασθενείς που έλαβαν δραστικό φάρμακο. Κατά μέσο όρο για να προβλεφθεί μια παραπάνω υποτροπή πρέπει να συνεχίσουν το δραστικό φάρμακο 6 ασθενείς, αριθμός που θεωρείται ικανοποιητικός από κλινική σκοπιά.

Από τα παραπάνω ευρήματα, γίνεται φανερό ότι η συνέχιση της αγωγής για ικανό χρονικό διάστημα, περίπου 12 μήνες, θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική. Στην πράξη πολλοί κλινικοί συχνά συστήνουν συνέχιση της θεραπείας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (2 έτη). Με δεδομένη την έλλειψη σχετικών μελετών, η απόφαση για συνέχιση ή διακοπή της θεραπείας θα εξαρτηθεί από διάφορους παράγοντες όπως: η προτίμηση του ίδιου του ασθενή, η ανοχή στην φαρμακευτική αγωγή και η απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών, η ύφεση της συμπτωματολογίας για ικανό χρονικό διάστημα, η ηλικία, η παρουσία ή το ιστορικό κατάθλιψης ή άλλων ψυχιατρικών διαταραχών. Κατά την διάρκεια της διακοπής μπορεί να είναι απαραίτητη η ψυχοθεραπευτική υποστήριξη του ασθενή, ενώ η διακοπή συστήνεται να γίνεται με αργό ρυθμό.

3.10 Ανθεκτικές Περιπτώσεις ΔΠ

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής της διαταραχής πανικού μπορεί να επιφέρει πλήρη ύφεση της συμπτωματολογίας σε ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται μεταξύ 40% - 60%, ανάλογα με την μελέτη. Το ποσοστό ανταπόκρισης αλλά όχι πλήρους ύφεσης (συνήθως εκτιμώμενο ως μείωση κατά 50% περίπου του αριθμού των κρίσεων πανικού) είναι ακόμη μεγαλύτερο (60-80%). Ωστόσο, ένας αριθμός ασθενών μπορεί να παραμένει με συμπτωματολογία ή να μην ανταποκρίνεται στην θεραπεία.

Στις ανθεκτικές περιπτώσεις, ο κλινικός θα πρέπει πρώτα απ' όλα να προσπαθεί να αποσαφηνίσει τις αιτίες της πτωχής έκβασης πριν την αποδώσει σε ελλιπή αποτελεσματικότητα του επιλεγέντος σκεύασματος. Εκτός της βαρύτητας της αρχικής συμπτωματολογίας, άλλοι παράγοντες που πρέπει να συνεκτιμηθούν για την θεραπευτική αποτυχία είναι η παρουσία συννοσηρότητας με διαταραχές συναισθήματος ή διαταραχές προσωπικότητας και η συνεργασία του ασθενή στη σωστή λήψη της αγωγής. Τονίζεται ιδιαίτερα, η παρουσία αστάθειας του συναισθήματος, η οποία μπορεί να υποδηλώνει συννοσηρότητα με διπολική τύπου I ή II η οποία να απαιτεί αγωγή με σταθεροποιητικό, όπως το βαλπροϊκό οξύ (Perugi et al. 2010, Katzman et al. 2014).

Οι δυνατότητες που υπάρχουν, για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη συνήθη θεραπεία διαταραχή πανικού περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων (APA Work Group on Panic Disorder 2009) : την αναμονή στην ίδια δόση για περισσότερες εβδομάδες (συνολικά 12 εβδομάδες), καθώς κάποιοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται περισσότερο χρόνο, την αύξηση της δόσης του ίδιου φαρμάκου και αναμονή για άλλες 4-6 εβδομάδες, την αλλαγή του φαρμάκου με άλλο σκεύασμα είτε της ίδιας είτε άλλης φαρμακευτικής τάξης, την επαύξηση της δράσης του αρχικού φαρμάκου με την προσθήκη και άλλου φαρμάκου άλλης τάξης (π.χ. προσθήκη βενζοδιαζεπίνης σε SSRI) και την παραπομπή του ασθενή για Γνωσιακή-συμπεριφορική ψυχοθεραπεία. Άλλες επιλογές, όπως άτυπα αντιψυχωτικά (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, αριπιπραζόλη), έχουν πολύ λίγα δεδομένα για να μπορούν να συστηθούν, αν και στην πράξη αρκετοί κλινικοί μπορεί να τις χρησιμοποιούν ανάλογα με την ένδειξη.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα κάποιων από τις συνιστώμενες επιλογές σε ασθενείς με διαταραχή πανικού που δεν πληρούσαν τα κριτήρια της ύφεσης μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας με σερτραλίνη ή εσκιταλοπράμη (Simon et al. 2009). Στη δεύτερη φάση, οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν με διπλό τυφλό τρόπο είτε σε αύξηση της δόσης του SSRI είτε σε προσθήκη placebo (δηλαδή παραμονή στην ίδια δόση). Τα ποσοστά ύφεσης που επιτεύχθηκαν, μετά από άλλες έξι εβδομάδες θεραπείας, ήταν τα ίδια και στις δυο περιπτώσεις και έτσι δεν επιβεβαιώθηκε ότι η αύξηση της δόσης είναι αναγκαία. Τέλος, στην τρίτη φάση ασθενείς που δεν ήταν ακόμη σε ύφεση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με SSRI τυχαιοποιήθηκαν είτε σε προσθήκη κλοναζεπάμης είτε σε επιπρόσθετη γνωσιακή-συμπεριφορική ψυχοθεραπεία για άλλες 12 εβδομάδες. Και σε αυτή την φάση, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των δυο παρεμβάσεων αλλά περίπου το 10% των ανθεκτικών αυτών ασθενών παρουσίασε τελικά ύφεση των συμπτωμάτων του. Από την μελέτη αυτή, συμπεραίνεται ότι όλες αυτές οι επιλογές μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ανθεκτικές περιπτώσεις, αλλά επισημαίνεται η δυσκολία επίτευξης ύφεσης, εφόσον αυτή δεν επιτευχθεί μετά την πάροδο 3 μηνών θεραπείας με έναν SSRI ή 6 μηνών με συνδυασμό διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων ή και ψυχοθεραπείας.

3.11 Δοσολογικό Εύρος - Ασφάλεια / Ανοχή

Τα προτεινόμενα δοσολογικά εύρη αναφέρονται στους Πίνακες 3.2, 3.3, και 3.4 για την ΔΓΑ, ΔΚΑ και ΔΠ αντίστοιχα. όλα τα φάρμακα. Ο Πίνακας 3.5 συνοψίζει τις βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των χρησιμοποιούμενων αντικαταθλιπτικών, ενώ ο Πίνακας 3.6 συνοψίζει τις βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που ανήκουν στις υπόλοιπες κατηγορίες.

Πίνακας 3.5 Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ) αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους

Κοινή ονομασία	Αντιχολινεργικές	Ναυτία / γαστρ/κές	Καταστολή	Αϋπνία / ανησυχία	Σεξουαλική δυσλειτουργία	Ορθοστατική υπόταση	Αύξηση βάρους	Ειδικές ΑΕ	Θνητότητα σε υπερδοσολόγηση
SSRIs									
Citalopram	-	++	-	++	++	-	-	Παράταση QT σε υψηλότερες δόσεις	Χαμηλή
Escitalopram	-	++	-	++	++	-	-	Παράταση QT σε υψηλότερες δόσεις	Χαμηλή
Fluoxetine	-	++	-	+	+	-	-	Τρόμος, σπάνια αιματολογικές δυσκρασίες, υπονατρίαζα	Χαμηλή
Fluvoxamine	+	+++	-	+	+	-	-	σπάνια αύξηση ηπατικών ενζύμων	Χαμηλή
Paroxetine	+	++	-	++	++	-	+	Ανασταλτική δράση στο CYP2D6	Χαμηλή
Sertraline	-	++	-	++	++	-	-	Σπάνια ανωμαλίες εμμήνου ρύσης, υπερπρολακτιναιμία, γαλακτόρροια, αιματολογικές δυσκρασίες, υπονατρίαζα	Χαμηλή
SNRIs									
Venlafaxine XR	-	++	-	++	++	-	-	Εφίδρωση, οπτικές διαταραχές, παροδική αύξηση τρανσαμινασών, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση σε υψηλότερες δόσεις	Χαμηλή
Duloxetine	-	++	-	++	+	-	-	Εφίδρωση, δίψα, κνησμός	Χαμηλή
TCAς (Τρικυκλικά)									

Clomipramine	++	+	++	-	++	++	++	ΗΚΓ αρρυθμίες, μείωση επιληπτικού ουδού, σπάνια θρομβοπενία, εξάνθημα, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία	Μέση
Άλλα Αντικαταθλιπτικά									
Agomelatine	-	+	+	-	-	-	-	αύξηση του επιπέδου των τρανσαμινασών, εφίδρωση, σπανιότερα κνησμός, εξάνθημα, παραισθησίες, ίκτερος, επιληπτικές κρίσεις σε υψηλότερες δόσεις	Χαμηλή
Bupropion	-	+	-	+	-	-	-	Σπανιότερα εξάνθημα, κνησμός, εφίδρωση, διαταραχές της γεύσης	Μέση
Mirtazapine	-	-	++	-	-	+	++	Σπάνια τρόμος, μυαλγίες, αύξηση του επιπέδου των τρανσαμινασών, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και ακοκκιοκυτταραιμία	Χαμηλή
Moclobemide	-	+	-	+	-	-	-	Σπάνια αύξηση των ηπατικών ενζύμων, οπτικές διαταραχές, οίδημα	Χαμηλή
Trazodone	-	-	++	-	+	++		Πριαπισμός (σπάνια), ΗΚΓ αρρυθμίες	Μέση

Πίνακας 3.6 Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΑΕ) άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους

Φάρμακα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)
Άτυπα Αντιψυχωτικά	<p>Δυσλιπιδαιμία, μικρή ανοχή στη γλυκόζη και κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ, πρόσληψη βάρους, πτώσεις, καταστολή, ορθοστατική υπόταση, υψηλός κίνδυνος ΑΕΕ και αγγειακών συμβαμάτων, πνευμονία, θάνατος</p> <p>Λιγότερο συχνά: δ/χές στην καρδιακή αγωγιμότητα, αντιχολινεργική δράση, εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακαθισία, παρκινσονισμός, όψιμη δυσκινησία, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, delirium</p> <p>Ολανζαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, δυσλιπιδαιμία, αντιχολινεργική δράση, περιφερικό οίδημα, παροδική αύξηση τρανσαμινασών</p> <p>Ρισπεριδόνη: σε υψηλότερες δόσεις μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ορθοστατικής υπότασης, καταστολής, σπανιότερα κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, ρινίτιδα, εξάνθημα</p> <p>Κουετιαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, καταστολή, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, σπανιότερα λευκοπενία, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία, αύξηση ηπατικών ενζύμων, λιπιδίων, μείωση επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών, ιδίως της T4, ενίοτε αύξηση του διαστήματος QT</p> <p>Αριπιπραζόλη: Ναυτία και έμετος (ιδιαίτερα κατά την έναρξη), σε υψηλότερες δόσεις μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, σπανιότερα ταχυκαρδία, υπόταση, μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης μεταβολικών παρενεργειών</p>
Αντιεπιληπτικά	<p>Πρεγκαμπαλίνη: Ζάλη, υπνηλία, αταξία, δυσαρθρία, διαταραχές μνήμης, παραισθησίες, ευφορική διάθεση, ευερεθιστότητα, μειωμένη libido, θαμπή όραση, διπλωπία, ίλιγγος, έμετοι, δυσκοιλιότητα, οιδήματα, μετεωρισμός, ξηροστομία</p> <p>Βαλπροϊκό οξύ: Γαστρικός ερεθισμός, ναυτία, έμετοι. Σπανιότερα υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη, τρόμος, αταξία, δυσαρθρία, παροδική αλωπεκία, θρομβοπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία. Σοβαρή ηπατική βλάβη πολύ σπάνια, παγκρεατίτιδα, διαταραχές κύκλου ή αμηνόρροια.</p> <p>Γκαμπαπεντίνη: Υπνηλία, ζάλη, αταξία, σπασμοί, αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία, νυσταγμός, διπλωπία, ναυτία, έμετος, οίδημα προσώπου, ίλιγγος, τρόμος, νευρική κατάσταση, ανορεξία, δυσπεψία, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, εξάνθημα, δυσαρθρία, αμβλυωπία, πόνοι στο θώρακα, βήχας, διαταραχές μνήμης, σπανίως αύξηση τιμών ηπατικών ενζύμων</p> <p>Τοπιραμάτη: Σύγχυση, ζάλη, υπνηλία, νευρική κατάσταση, αταξία, διαταραχές λόγου, ψυχοκινητική επιβράδυνση, παραισθησία, διαταραχές συγκέντρωσης και μνήμης, προβλήματα ομιλίας και διάθεσης, κατάθλιψη, παραισθησίες, κόπωση, αδυναμία, διαταραχές όρασης, διπλωπία, νυσταγμός, διαταραχές γεύσης, πεπτικές διαταραχές, ανορεξία και ελάττωση βάρους, λευκοπενία</p>
Βενζοδιαζεπίνες	<p>Ανάπτυξη ανοχής, συμπτώματα απόσυρσης κατά τη διακοπή, ημερήσια υπνηλία, έντονη αϋπνία ως φαινόμενο ανάδρασης, καταστολή, αταξία, επιδείνωση νοητικών λειτουργιών, σύγχυση, άρση αναστολών, πτώσεις, delirium</p>
Βουσπιρόνη	<p>Κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη, διαταραχές συγκέντρωσης</p>

3.12 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Διάφορες μετα-αναλύσεις έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα της Γνωσιακής – συμπεριφορικής ψυχοθεραπείας στην αντιμετώπιση της ΔΚΑ (Mayo-Wilson et al. 2014), της ΔΠ (Norton & Price 2007) και της ΔΓΑ (Norton & Price 2007). Η θεραπεία μπορεί να διαφέρει σε ένταση και μπορεί να είναι είτε ατομική είτε ομαδική (Katzman et al. 2014). Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν αυτές τις τεχνικές από το πρώτο επίπεδο ειδικά εάν είναι τοπικά διαθέσιμες και οι ασθενείς τις προτιμούν (NICE 2013, APA Work Group on Panic 2009, NICE 2011, Katzman et al. 2014). Είναι ακόμη αβέβαιο κατά πόσον οι ψυχοθεραπείες αυτές είναι πιο αποτελεσματικές από την φαρμακοθεραπεία (αν και για τη ΔΚΑ η μετα-ανάλυση έδειξε σχετική υπεροχή), ενώ επίσης υπάρχει αβεβαιότητα για την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των δύο θεραπειών (συγκριτικά με τη μονοθεραπεία). Ο οργανισμός NICE (NICE 2011, 2013) προτείνει ένα μοντέλο διαβαθμιζόμενης έντασης ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων, όπου πρώτα δοκιμάζονται οι λιγότερο επεμβατικές θεραπείες και οι θεραπείες με μεγαλύτερο κόστος, δυσκολίες εφαρμογής ή παρενέργειες φυλάσσονται για ανθεκτικότερες μορφές των προβλημάτων ή για περιπτώσεις που μπορεί με σχετική βεβαιότητα να προβλεφθεί ότι οι λιγότερο επεμβατικές θεραπείες δεν θα είναι αποτελεσματικές.

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Σύνοψη των κυριοτέρων ευρημάτων - Συστάσεις

Με βάση την αναλυτική περιγραφή, που έγινε στην 3η ενότητα, και την ταξινόμηση των φαρμακευτικών ουσιών σε κατηγορίες τεκμηρίωσης (πίνακες 3.2, 3.3 και 3.4), στους πίνακες 4.1, 4.3 και 4.5, παρουσιάζονται τα επίπεδα συστάσεως για όλες τις προτεινόμενες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ΔΓΑ, ΔΚΑ και ΔΠ αντίστοιχα και στους πίνακες 4.2, 4.4 και 4.6 τα προτεινόμενα βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση.

Πίνακας 4.1 Επίπεδα Συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της Διαταραχής Γενικευμένου Άγχους (ΔΓΑ)

Μονοθεραπεία		
Φαρμακευτική Ουσία	Φαρμακευτική Τάξη	Επίπεδο Σύστασης (Κατηγορία Τεκμηρίωσης)
Escitalopram	SSRIs	1 (Α)
Fluoxetine	SSRIs	1 (Α)
Paroxetine	SSRIs	1 (Α)
Sertraline	SSRIs	1 (Α)
Duloxetine	SNRIs	1 (Α)
Venlafaxine	SNRIs	1 (Α)
Buspirone	Άλλα Φάρμακα	1 (Α)
Pregabalin	Αντιεπιληπτικά	1 (Α)
Alprazolam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (Α)
Bromazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (Α)
Diazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (Α)
Lorazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (Α)
Agomelatine	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	2 (Α)
Hydroxyzine	Άλλα Φάρμακα	2 (Α)
Quetiapine	Άλλα Φάρμακα	2 (Α)
Citalopram	SSRIs	4 (Γ)
Bupropion	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	4 (B-)
Mirtazapine	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	4 (B-)
Trazodone	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	4 (B-)
Sodium Valproate	Αντιεπιληπτικά	4 (B-)
Συμπληρωματική - Ενισχυτική Θεραπεία Ανθεκτικών Περιπτώσεων		
Pregabalin	Αντιεπιληπτικά	3 (B)
Aripiprazole	Άτυπα Αντιψυχωτικά	4 (Γ)
Quetiapine	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Olanzapine	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)
Risperidone	Άτυπα Αντιψυχωτικά	5 (Δ)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα τεκμήρια που αναφέρθηκαν στον πίνακα 4.1 και την κλινική εμπειρία της ομάδας σύνταξης των οδηγιών, προτείνουμε ως λογικά βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΓΑ τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.2 Βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΓΑ

Βήμα Πρώτο	<ul style="list-style-type: none"> Επιλογή οποιουδήποτε SSRI ή SNRI με επίπεδο σύστασης 1(A) ή βουσπιρόνης ή πρεγκαμπαλίνης μέχρι το μέγιστο της συνιστώμενης δόσης ή ανάλογα με την ανοχή. Διάρκεια αρχικής θεραπείας τουλάχιστον 8 εβδομάδες (αλλά επιθυμητό 12 εβδομάδες) Εφόσον υπάρχει καλή ανταπόκριση συνέχιση θεραπείας τουλάχιστον για 6-12 μήνες και επανεκτίμηση
Βήμα Δεύτερο (σε περίπτωση μικρής ανταπόκρισης ή σε απουσία ανταπόκρισης ή σε δυσανεξία στην επιλογή του πρώτου βήματος)	<ul style="list-style-type: none"> Αλλαγή σε άλλο φάρμακο ή σε άλλη κατηγορία από αυτά του πρώτου βήματος Το βήμα αυτό μπορεί να επαναληφθεί
Βήμα Τρίτο (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> Δοκιμή μονοθεραπείας με φάρμακο 2(A): Αγομελατίνη ή Υδροξυζίνη Ενίσχυση υπάρχουσας θεραπείας SSRI με μιρταζαπίνη ή βουπροπιόνη ή συνδυασμός SSRI/SNRI με πρεγκαμπαλίνη
Βήμα Τέταρτο (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> Συνδυασμός φαρμάκου από το 1^ο ή το 2^ο βήμα με βενζοδιαζεπίνη Δοκιμή μονοθεραπείας με κουετιαπίνη ή ενίσχυση υπάρχουσας με κουετιαπίνη Ενίσχυση υπάρχουσας θεραπείας με αριπιπραζόλη ή άλλο άτυπο αντιψυχωτικό από τον πίνακα 4.1 Δοκιμή μονοθεραπείας με φάρμακο 4(B-)
Σημείωση:	Σε οποιοδήποτε από τα βήματα η προσθήκη συμπεριφορικής ή γνωσιακής - συμπεριφορικής θεραπείας κρίνεται ωφέλιμη, ενώ στον ασθενή με μικρή ανταπόκριση απαραίτητη

Τα επίπεδα συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΚΑ είναι τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.3 Επίπεδα Συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της Διαταραχής Κοινωνικού Άγχους (ΔΚΑ)

Μονοθεραπεία		
Φαρμακευτική Ουσία	Φαρμακευτική Τάξη	Επίπεδο Σύστασης (Κατηγορία Τεκμηρίωσης)
Escitalopram	SSRIs	1 (A)
Fluoxetine	SSRIs	1 (A)
Fluvoxamine	SSRIs	1 (A)
Paroxetine	SSRIs	1 (A)
Sertraline	SSRIs	1 (A)
Venlafaxine	SNRIs	1 (A)
Clonazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (A)
Moclobemide	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	2 (A)

Pregabalin	Αντιεπιληπτικά	2 (Α)
Citalopram	SSRIs	4 (Β-)
Bupropion	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	4 (Γ)
Clomipramine	Τρικυκλικά	4 (Γ)
Sodium Valproate	Αντιεπιληπτικά	4 (Γ)
Tiagabine	Αντιεπιληπτικά	4 (Γ)
Topiramate	Αντιεπιληπτικά	4 (Γ)
Mirtazapine	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	5 (Δ)
Alprazolam	Βενζοδιαζεπίνες	5 (Δ)
Bromazepam	Βενζοδιαζεπίνες	5 (Δ)
Gabapentin	Αντιεπιληπτικά	5 (Δ)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα τεκμήρια που αναφέρθηκαν στον πίνακα 4.3 και την κλινική εμπειρία της ομάδας σύνταξης των οδηγιών, προτείνουμε ως λογικά βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΚΑ τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.4 Βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΚΑ

Βήμα Πρώτο	<ul style="list-style-type: none"> Επιλογή οποιουδήποτε SSRI με επίπεδο σύστασης 1(A) ή βενλαφαξίνης μέχρι το μέγιστο της συνιστώμενης δόσης ή ανάλογα με την ανοχή. Διάρκεια αρχικής θεραπείας τουλάχιστον 8 εβδομάδες (αλλά επιθυμητό 12 εβδομάδες) Εφόσον υπάρχει καλή ανταπόκριση συνέχιση θεραπείας τουλάχιστον για 6-12 μήνες και επανεκτίμηση
Βήμα Δεύτερο (σε περίπτωση μικρής ανταπόκρισης ή σε απουσία ανταπόκρισης ή σε δυσανεξία στην επιλογή του πρώτου βήματος)	<ul style="list-style-type: none"> Αλλαγή σε άλλο SSRI Αλλαγή SSRI σε βενλαφαξίνη ή αντίστροφα Δοκιμή μοκλοβεμίδης ως μονοθεραπεία Δοκιμή πρεγκαμπαλίνης ως μονοθεραπεία <p>Το βήμα αυτό μπορεί να επαναληφθεί</p>
Βήμα Τρίτο (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> Προσθήκη κλοναζεπάμης στη θεραπεία του 1^{ου} ή 2^{ου} βήματος Προσθήκη πρεγκαμπαλίνης στη θεραπεία του 1^{ου} ή 2^{ου} βήματος Επαύξηση SSRI με μιρταζαπίνη ή βουπροπιόνη Επαύξηση της θεραπείας του 1^{ου} ή 2^{ου} βήματος με αντιεπιληπτικό του πίνακα 4.2
Σημείωση:	Σε οποιοδήποτε από τα βήματα η προσθήκη συμπεριφορικής ή γνωσιακής - συμπεριφορικής θεραπείας κρίνεται ωφέλιμη, ενώ στον ασθενή με μικρή ανταπόκριση απαραίτητη

Τα επίπεδα συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΠ είναι τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.5 Επίπεδα Συστάσεων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της Διαταραχής Πανικού (ΔΠ)

Μονοθεραπεία		
Φαρμακευτική Ουσία	Φαρμακευτική Τάξη	Επίπεδο Σύστασης (Κατηγορία Τεκμηρίωσης)
Citalopram	SSRIs	1 (A)
Fluoxetine	SSRIs	1 (A)
Fluvoxamine	SSRIs	1 (A)
Paroxetine	SSRIs	1 (A)
Sertraline	SSRIs	1 (A)
Venlafaxine	SNRIs	1(A)
Clomipramine	Τρικυκλικά	2 (A)
Alprazolam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (A)
Clonazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (A)
Diazepam	Βενζοδιαζεπίνες	2 (A)
Escitalopram	SSRIs	3 (B)
Lorazepam	Βενζοδιαζεπίνες	3 (B)
Duloxetine	SNRIs	4 (Γ)
Mirtazapine	Άλλα Αντικαταθλιπτικά	4 (Γ)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα τεκμήρια που αναφέρθηκαν στον πίνακα 4.5 και την κλινική εμπειρία της ομάδας σύνταξης των οδηγιών, προτείνουμε ως λογικά βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΠ τα ακόλουθα:

Πίνακας 4.6 Βήματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΠ

Βήμα Πρώτο	<ul style="list-style-type: none"> Επιλογή οποιουδήποτε SSRI με επίπεδο σύστασης 1(A) ή βενλαφαξίνης μέχρι το μέγιστο της συνιστώμενης δόσης ή ανάλογα με την ανοχή. Διάρκεια αρχικής θεραπείας τουλάχιστον 8 εβδομάδες (αλλά επιθυμητό 12 εβδομάδες) Εφόσον υπάρχει καλή ανταπόκριση συνέχιση θεραπείας τουλάχιστον για 6-12 μήνες και επανεκτίμηση <p>Σημείωση: Στο πρώτο βήμα μπορεί να γίνει συστηματική βραχυπρόθεσμη χρήση βενζοδιαζεπίνης για τις πρώτες 4 εβδομάδες και στην συνέχεια να γίνει σταδιακή διακοπή (με προτιμότερες τις βενζοδιαζεπίνες με μακρότερο χρόνο ημιζωής). Επίσης μπορεί να γίνει περιστασιακή (όχι συστηματικά) χρήση βενζοδιαζεπίνης</p>
Βήμα Δεύτερο (σε περίπτωση μικρής ανταπόκρισης ή σε απουσία ανταπόκρισης ή σε δυσανεξία στην επιλογή του πρώτου βήματος)	<ul style="list-style-type: none"> Αλλαγή σε άλλο SSRI ή σε βενλαφαξίνη και αντίστροφα Αλλαγή σε κλομιπραμίνη <p>Το βήμα αυτό μπορεί να επαναληφθεί</p>
Βήμα Τρίτο (σε περίπτωση ανθεκτικής περίπτωσης, όταν τα προηγούμενα βήματα έχουν αποτύχει)	<ul style="list-style-type: none"> Δοκιμή Ντουλοξετίνης Συστηματική ενίσχυση θεραπείας 1^{ου} ή 2^{ου} βήματος με βενζοδιαζεπίνη μακράς δράσης (π.χ. κλοναζεπάμης) Επαύξηση SSRI με μιρταζαπίνη
Σημείωση:	Σε οποιοδήποτε από τα βήματα η προσθήκη συμπεριφορικής ή γνωσιακής - συμπεριφορικής θεραπείας κρίνεται ωφέλιμη, ενώ στον ασθενή με μικρή ανταπόκριση απαραίτητη

4.2 Μεθοδολογικοί Περιορισμοί

Ίσως ο σημαντικότερος περιορισμός των τεκμηρίων, στις οποίες βασίζονται αυτές οι οδηγίες, είναι η σχετική απουσία μελετών, που να τεκμηριώνουν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των διαφόρων θεραπειών. Αν και σε γενικές γραμμές, οι βιβλιογραφικές ενδείξεις, αλλά και η κλινική εμπειρία δικαιολογούν τη συνέχιση της θεραπείας για μεγαλύτερα διαστήματα, ωστόσο ο κλινικός στην απόφασή του για τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις προτιμήσεις του ασθενή, τα πιθανά συνυπάρχοντα νοσήματα (ψυχιατρικά και παθολογικά) και την παρουσία ή όχι υπολειμματικών συμπτωμάτων. Επισημαίνεται ιδιαίτερα ότι στις περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες αποκλείονται, συνήθως, ασθενείς με χρόνια σωματικά νοσήματα (όπως διαβήτης, στεφανιαία νόσος, άσθμα, υπέρταση κ.λ.π.), ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με σοβαρή συννοσηρή κατάθλιψη ή αυτοκτονικότητα, οπότε οι κλινικοί πρέπει να είναι πιο προσεκτικοί σε θέματα ασφάλειας και ανοχής σε τέτοιους ασθενείς. Στις περιπτώσεις ανθεκτικών περιπτώσεων, ο κλινικός θα πρέπει να γνωρίζει ότι οι προτεινόμενες παρεμβάσεις δεν έχουν το ίδιο επίπεδο τεκμηρίωσης, όπως και το πρώτο ή το δεύτερο βήμα. Στις περιπτώσεις αυτές, η εξασφάλιση καλής ανοχής είναι το ίδιο σημαντική όσο και η καλή αποτελεσματικότητα.

4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Τα περισσότερα από τα φάρμακα που περιγράφονται σε αυτές τις οδηγίες είναι ευρέως διαθέσιμα και σχετικά χαμηλού κόστους (ιδιαίτερα αυτά που αφορούν τη μονοθεραπεία). Υπάρχει επίσης σημαντική εμπειρία των ιατρών από την χρήση τους σε άλλες ενδείξεις και κυρίως στην κατάθλιψη. Έτσι, η επιτροπή των οδηγιών δεν θεωρεί ότι υπάρχουν σημαντικά εμπόδια για την τοπική εφαρμογή. Η μικρή εμπειρία ωστόσο στην εφαρμογή ειδικών ψυχοθεραπειών (συμπεριφορικού ή γνωσιακού - συμπεριφορικού τύπου) επισημαίνεται ιδιαίτερα και θα πρέπει να γίνουν κατάλληλα βήματα ώστε να αντιμετωπιστούν (κατάλληλη εκπαίδευση, δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους και ιδιαίτερα των ανθεκτικών περιπτώσεων).

4.4 Τελικά Συμπεράσματα

Οι αγχώδεις διαταραχές είναι πολύ συχνές στο γενικό πληθυσμό και χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική επιδείνωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του πάσχοντα και των οικείων του. Συχνά, αφορούν νέους ανθρώπους και η μη έγκαιρη ανίχνευση ή αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές ακαδημαϊκές ή επαγγελματικές δυσκολίες. Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές, που έχουν τεκμηριώσει τη βραχυπρόθεσμη, τουλάχιστον, αποτελεσματικότητα με καλό προφίλ ασφαλείας. Πέρα από τη φαρμακευτική αντιμετώπιση, οι ιατροί θα πρέπει να σκεφτούν την προσθήκη ειδικών ψυχοθεραπειών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μερικής ύφεσης ή όταν οι ίδιοι οι ασθενείς το επιθυμούν. Επισημαίνεται ιδιαίτερα ότι η γνωσιακή-συμπεριφορική ψυχοθεραπεία έχει πολύ καλή τεκμηρίωση για όλες τις αγχώδεις διαταραχές, ακόμη και ως θεραπεία πρώτου επιπέδου. Για την αντιμετώπιση ανθεκτικών περιπτώσεων, μπορεί να χρειαστεί συνεργασία διαφόρων επαγγελματιών ψυχικής υγείας και ο συνδυασμός φαρμακευτικών και ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων είναι συνήθης, όπως και η παραπομπή σε εξειδικευμένους θεραπευτές. Υπάρχει ανάγκη στην Ελλάδα για τη δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων για την αντιμετώπιση των διαταραχών άγχους αλλά και για την καλύτερη εκπαίδευση των ιατρών στην πολύπλευρη αντιμετώπισή τους.

Βιβλιογραφία

1. Aliyev NA, Aliyev ZN: Valproate (depakine-chrono) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Psychiatry* 2008, 23:109-114.
2. 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.
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martínez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacín C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA MeD/MHEDEA 2000 Investigators. 12-month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.2004;109 (Suppl. 420):28–37.
4. Alonso J, Lépine JP, ESEMeD/MHEDEA 2000 Scientific Committee Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 Suppl 2():3-9.
5. Altamura AC, Serati M, Buoli M, Dell'Osso B. Augmentative quetiapine in partial/nonresponders with generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(4):201-205
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013
7. Andlin-Sobocki P, Wittchen HU. Cost of anxiety disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12:39e44.
8. Angst J, Gamma A, Baldwin DS, Ajdacic-Gross V, Rössler W The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;259(1):37-45. Epub 2008 Jun 24
9. APA Work Group on Panic Disorder (January 2009). "APA Practice Guideline for the Treatment of Patients With Panic Disorder, Second Edition".
10. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Sep;106(3):163-7.
11. Baldwin DS, Talat B (2012) Should benzodiazepines still have a role in treating patients with anxiety disorders? *Hum Psychopharmacol* 27: 237–238.
12. Baldwin DS; Allgulander C, Bandelow B, Ferre F, Pallanti S. An international survey of reported prescribing practice in the treatment of patients with generalised anxiety disorder. *World J Biol Psychiatry* 2011; Nov 7
13. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, Lesser IM, Noyes R Jr, Pecknold JC, Rifkin A, Swinson RP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 May;45(5):413-22.
14. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder: data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(3):305-320
15. Bandelow, B., Seidler-Brandler, U., Becker, A., Wedekind, D., & Rüther, E. (2007). Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*, 8(3), 175-187.
16. Barlow D, Gorman J, Shear M, Woods S. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529–36

17. Batelaan NM, de Graaf R, Spijker J, Smit JH, van Balkom AJ, Vollebergh WA, Beekman AT. The course of panic attacks in individuals with panic disorder and subthreshold panic disorder: a population-based study. *J Affect Disord.* 2010 Feb;121(1-2):30-8.
18. Bebbington PE, Brugha TS, Meltzer H, Jenkins R, Ceresa C, Farrell M, Lewis G. Neurotic disorders and the receipt of psychiatric treatment. *Psychol Med* 2000;30:1369e76.
19. Bech P, (2007) Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 40: 163–168.
20. Beesdo K, Hoyer J, Jacobi F, Low NC, Höfler M, Wittchen HU Association between generalized anxiety levels and pain in a community sample: evidence for diagnostic specificity. *SOJ Anxiety Disord.* 2009 Jun;23(5):684-93. Epub 2009 Feb 14
21. Benítez, C. I. P., Smith, K., Vasile, R. G., Rende, R., Edelen, M. O., & Keller, M. B. (2008). Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(1), 5-13.
22. Bereza BG, Machado M, Einarson TR Systematic review and quality assessment of economic evaluations and quality-of-life studies related to generalized anxiety disorder. *Clin Ther.* 2009;31(6):1279
23. Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, et al. (2013) The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 16: 235–249.
24. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(10):1321-1325
25. Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, Eisen JL, Weisberg RB, Pagano M, Shea MT, Keller MB. 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 Jun;162(6):1179-87.
26. 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: 1179–87.
27. Butler, A. C., Chapman, J. E., Forman, E. M., & Beck, A. T. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical psychology review*, 26(1), 17-31.
28. Caillard V, Rouillon F, Viel JF, Markabi S. Comparative effects of low and high doses of clomipramine and placebo in panic disorder: a double-blind controlled study. French University Antidepressant Group. *Acta Psychiatr Scand.* 1999 Jan;99(1):51-8.
29. Chen, Y. C., Chen, C. K., & Wang, L. J. (2012). Quetiapine fumarate augmentation for patients with a primary anxiety disorder or a mood disorder: a pilot study. *BMC psychiatry*, 12(1), 162.
30. Cougle JR, Keough ME, Riccardi CJ, et al. Anxiety disorders and suicidality in the National Comorbidity Survey – replication. *Journal of Psychiatric Research.* 2009;43:825–829.
31. Covin, R., Ouimet, A. J., Seeds, P. M., & Dozois, D. J. (2008). A meta-analysis of CBT for pathological worry among clients with GAD. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(1), 108-116.
32. Dannon P, Gon-UsishkinM, Gelbert A, and others. Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:41–6.
33. Davidson J, Du Pont R, Hedges D, Haskins J: Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:528-535.
34. Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders - a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2010 Jun;123(1-3):9-16.

35. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res* 2007;62:31e8.
36. Feltner, D. E., Crockatt, J. G., Dubovsky, S. J., Cohn, C. K., Shrivastava, R. K., Targum, S. D., ... & Pande, A. C. (2003). A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 23(3), 240-249.
37. Gale CK, Millichamp J, Generalised anxiety disorder *Clin Evid (Online)* 2011; 2011: 1002
38. Gambi F, De Berardis D, Campanella D, Carano A, Sepede G, Salini G, Mezzano D, Cicconetti A, Penna L, Salerno RM, Ferro FM: Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study. *J Psychopharmacol* 2005, 19:483-487.
39. Gelenberg A, Lydiard R, Rudolph R, Aguiar L, Haskins J, Salinas E: Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 283:3082-3088
40. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, et al.: Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007, 146:775-786.
41. Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, Wittchen HU. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 1:435-43.
42. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, et al. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*. 2005;35:1747–1759.
43. Greist JH, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Feltner D: Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 26-week study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011, 26:243-251
44. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD006815.
45. Hamalainen J, Isometsa E, Sihvo S, Pirkola S, Kiviruusu O (2008) Use of health services for major depressive and anxiety disorders in Finland. *Depress Anxiety* 25(1):27–37
46. Harter MC, Conway KP, Merikangas KR (2003) Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253(6):313–320
47. Hofmann SG, Sawyer AT, Korte KJ, Smits JA: Is it beneficial to add pharmacotherapy to cognitive-behavioral therapy when treating anxiety disorders? a meta-analytic review. *Int J Cogn Ther* 2009, 2:160-175.
48. Hofmann, S. G., & Smits, J. A. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry*, 69(4), 621.
49. Huang KL, Su TP, Chen TJ, Chou YH, Bai YM. Comorbidity of cardiovascular diseases with mood and anxiety disorder: a population based 4-year study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:401e9.
50. Hunot, V., Churchill, R., Silva de Lima, M., & Teixeira, V. (2007). Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.
51. Hunt C, Issakidis C, Andrews G. DSM-IV Generalized anxiety disorder in the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychological Medicine*. 2002;32:649–659.
52. Johnston DG, Troyer IE, Whitsett SF. Clomipramine treatment of agoraphobic women. An eight-week controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 May;45(5):453-9.
53. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, Cunningham F, Schneider LS, Blow FC: Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012, 169:71-79.

54. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, Baldinetti F, Bandelow B: Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009, 24:87-96.
55. Kessler R, Du Pont R, Berglund P, Wittchen H. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1915–23
56. Kessler RC, Brandenburg N, Lane M, Roy-Byrne P, Stang PD, Stein DJ, Wittchen H. Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine* (2005), 35: 1073-1082
57. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, and others. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617–27
58. Kessler RD, Wittchen HU. Patterns and correlates of generalized anxiety disorder in community samples. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 8):4–10.
59. Khan A, Leventhal RM, Khan S, Brown WA. Suicide risk in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of the FDA database. *J Affect Disord* 2002;68:183–90.
60. King M, Nazareth I, Lampe F, and others. Impact of participant and physician intervention preferences on randomized trials: a systematic review. *JAMA* 2005;293:1089–99.
61. Klein DF. Delineation of Two Drug-Responsive Anxiety Syndromes *Psychopharmacologia*. 1964 Jun 8;5:397-408.
62. Knerer G, Byford S, Johnson T, Seivewright H, Tyrer P. The Nottingham Study of Neurotic Disorder: predictors of 12 years costs. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 224–32.
63. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Lowe B. The Patient Health Questionnaire somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *General Hospital psychiatry* 32 (2010) 345-359
64. Lader M, Stender K, Burger V, et al. (2004) Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: Randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 19: 241–248.
65. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Feb;95(2):145-52.
66. Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15:445–452
67. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE: Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010, 13:229-241.
68. Maier, W., Gänsicke, M., Freyberger, H. J., Linz, M., Heun, R., & Lecrubier, Y. (2000). Generalized anxiety disorder (ICD-10) in primary care from a cross-cultural perspective: a valid diagnostic entity?. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(1), 29-36.
69. Martens, E. J., de Jonge, P., Na, B., Cohen, B. E., Lett, H., & Whooley, M. A. (2010). Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Archives of General Psychiatry*, 67(7), 750-758.
70. Mattick RP, Andrews G, Hadzi-Pavlovic D, Christensen H. Treatment of panic and agoraphobia. An integrative review. *J Nerv Ment Dis*. 1990 Sep;178(9):567-76
71. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety*. 2007;24(7):487-494

72. McManus S et al. Adult psychiatric morbidity in England, 2007, results of a household survey. January 2009.
73. Mendlowicz MV, Stein MB Quality of life in individuals with anxiety disorders., *Am J Psychiatry*. 2000 May; 157(5):669-82.
74. Merideth C, Cutler A, Neijber A, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the treatment of GAD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:(suppl 4) S499-S500
75. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Aug;12(4):251-61.
76. Moffit TR, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory A, Poulton R. Depression and Generalized Anxiety Disorder. Cumulative and Sequential Co-morbidity in a Birth Cohort Followed Prospectively to Age 32 Years. *Arch Gen Psychiatry*, Vol. 64, June 2007
77. Mokhber N, Azarpazhooh MR, Khajehdaloue M, Velayati A, Hopwood M: Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010, 64:128-133.
78. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC: Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:771-782.
79. Moylan S, Staples J, Ward SA, Rogerson J, Stein DJ, Berk M. The efficacy and safety of alprazolam versus other benzodiazepines in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Oct;31(5):647-52.
80. Newman, M. G., Erickson, T., Przeworski, A., & Dzus, E. (2003). Self-help and minimal-contact therapies for anxiety disorders: Is human contact necessary for therapeutic efficacy?. *Journal of clinical psychology*, 59(3), 251-274.
81. Olatunji, B. O., Cisler, J. M., & Tolin, D. F. (2007). Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. *Clinical psychology review*, 27(5), 572-581.
82. Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RY, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 Dec;158(12):1989-92
83. Pandina GJ, Canuso CM, Turkoz I, Kujawa M, Mahmoud RA. Adjunctive risperidone in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Psychopharmacol Bull*. 2007;40(3):41-57
84. Perugi G, Frare F, Toni C, Tusini G, Vannucchi G, Akiskal HS. Adjunctive valproate in panic disorder patients with comorbid bipolar disorder or otherwise resistant to standard antidepressants: a 3-year "open" follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Oct;260(7):553-60.
85. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Cummings M, Richardson J Acupuncture for anxiety and anxiety disorders--a systematic literature review. *Acupunct Med*. 2007;25(1-2):1.
86. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, Tzanis E, Salinas E, Whitaker T, Gao B. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety*. 2007;24(1):1-14.
87. Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):211-215
88. Prins, M. A., Verhaak, P. F., Smolders, M., Laurant, M. G., van der Meer, K., Spreeuwenberg, P., ... & Bensing, J. M. (2010). Patient factors associated with guideline-concordant treatment of anxiety and depression in primary care. *Journal of general internal medicine*, 25(7), 648-655.

89. Revicki DA, Travers K, Wyrwich KW, Svendsäter H, Locklear J, Mattera MS, Sheehan DV, et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe. *J Affect Disord* 2011; Dec 8
90. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, Tobias K, Brock JD, Zornberg GL, Pande AC: Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62:1022-1030
91. Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, et al. (2012) Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 27: 142–150.
92. Rickels, K, Downing, R, Schweizer, E, Hassman, H (1993). Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Archives of General Psychiatry* 50, 884–895
93. Rickels, K., Etemad, B., Khalid-Khan, S., Lohoff, F. W., Rynn, M. A., & Gallop, R. J. (2010). Time to relapse after 6 and 12 months' treatment of generalized anxiety disorder with venlafaxine extended release. *Archives of general psychiatry*, 67(12), 1274-1281.
94. Rodríguez, B. F., Bruce, S. E., Pagano, M. E., & Keller, M. B. (2005). Relationships among psychosocial functioning, diagnostic comorbidity, and the recurrence of generalized anxiety disorder, panic disorder, and major depression. *Journal of anxiety disorders*, 19(7), 752-766.
95. Rogers MP, Warshaw MG, Goisman RM, et al. Comparing primary and secondary generalized anxiety disorder in a long-term naturalistic study of anxiety disorders. *Depress Anxiety* 1999; 10: 01–07. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11–53
96. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. *Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1023-32.
97. Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC, et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *General Hospital Psychiatry*. 2008;30:208–225.
98. Ruscio, A. M., Chiu, W. T., Roy-Byrne, P., Stang, P. E., Stein, D. J., Wittchen, H. U., & Kessler, R. C. (2007). Broadening the definition of generalized anxiety disorder: effects on prevalence and associations with other disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Journal of anxiety disorders*, 21(5), 662-676.
99. Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, deGraaf R, Asmundson G, ten Have M, Stein M. Anxiety Disorders and Risk for Suicidal Ideation and Suicide Attempts A Population-Based Longitudinal Study of Adults. *Arch Gen Psychiatry*. Vol. 62, November 2005 (a).
100. Sareen J, Houlahan T, Cox BJ, Asmundsson GJG. Anxiety disorders associated with suicidal ideation and suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 450–54 (b)
101. Scott, K. M., Von Korff, M., Ormel, J., Zhang, M. Y., Bruffaerts, R., Alonso, J., ... & Haro, J. M. (2007). Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *General hospital psychiatry*, 29(2), 123-133.
102. Shafran, R., Clark, D. M., Fairburn, C. G., Arntz, A., Barlow, D. H., Ehlers, A., ... & Wilson, G. T. (2009). Mind the gap: Improving the dissemination of CBT. *Behaviour Research and Therapy*, 47(11), 902-909.
103. Shores MM, Glubin T, Cowley DS, Dager SR, Roy-Byrne PP, Dunner D, The relationship between anxiety and depression: a clinical comparison of generalized anxiety disorder, dysthymic disorder, panic disorder, and major depressive disorder, *Compr Psychiatry*. 1992 Jul;33(4):237-44
104. Silverstone PH, Salinas E Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol 62(7), Jul 2001, 523-529.

105. Simon NM, Connor KM, LeBeau RT, et al. Quetiapine augmentation of paroxetine CR for the treatment of refractory generalized anxiety disorder: preliminary findings. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197(4):675-681
106. Simon NM, Otto MW, Worthington JJ, Hoge EA, Thompson EH, Lebeau RT, Moshier SJ, Zalta AK, Pollack MH. Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: a 3-phase randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 Nov;70(11):1563-70.
107. Skapinakis P, Lewis G, Davies S, Brugha T, Prince M, Singleton N. Panic disorder and subthreshold panic in the UK general population: epidemiology, comorbidity and functional limitation. *Eur Psychiatry*. 2011 Sep;26(6):354-62
108. Stahl SM, Ahmed S, Haudiquet V. Analysis of the rate of improvement of specific psychic and somatic symptoms of general anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine ER CNS Spectr. 2007;12(9):703
109. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003 Nov;64(11):1322-7.
110. Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, et al. (2008) Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: A pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 18: 422–430.
111. Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology*. 2005;177(3):280–288.
112. Stein MB, Sherbourne CD, CraskeMG, and others. Quality of care for primary care patients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161:2230–7.
113. Stewart RE, Chambless DL. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders in clinical practice: a meta-analysis of effectiveness studies. *J Consult Clin Psychol*. 2009;77:595-606
114. Toft T, Fink P, Oernboel E, and others. Mental disorders in primary care: prevalence and comorbidity among disorders. Results from the functional illness in primary care (FIP) study. *Psychol Med* 2005;35:1175–84.
115. Tolin, DF. (2010). Is cognitive–behavioral therapy more effective than other therapies?: a meta-analytic review. *Clinical psychology review*, 30(6), 710-720.
116. Tully PJ, Cosh SM, Baune BT A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychol Health Med*. 2013;18(6):627
117. Tyrer P, Baldwin DS. Generalised anxiety disorder. *Lancet*. 2006;368: 2156–2166.
118. Tyrer P, Seivewright H, Johnson T. The Nottingham study of neurotic disorder: predictors of 12-year outcome of dysthymia, panic disorder and generalized anxiety disorder. *Psychological Medicine*. 2004;34:1385–1394.
119. Uchida, H., Suzuki, T., Mamo, D. C., Mulsant, B. H., Kikuchi, T., Takeuchi, H., ... & Kashima, H. (2009). Benzodiazepine and antidepressant use in elderly patients with anxiety disorders: a survey of 796 outpatients in Japan. *Journal of anxiety disorders*, 23(4), 477-481.
120. Vasile, R. G., Bruce, S. E., Goisman, R. M., Pagano, M., & Keller, M. B. (2005). Results of a naturalistic longitudinal study of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder and social phobia. *Depression and anxiety*, 22(2), 59-67.
121. Volavka J, Fugen Neziroglu F, Yaryura-Tobias JA Clomipramine and imipramine in obsessive-compulsive disorder *Psychiatry Research* 1985, 14 (1): 85–93.
122. Wang PS, Berglund P, Olfson M, and others. Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:603–13.

123. Weiller E, Bisslerbe JC, Maier W, Lecrubier Y. Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings. A report from the WHO study on psychological problems in general health care. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;34:18e23.
124. Wilkinson G, Balestrieri M, Ruggeri M, Bellantuono C. Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders. *Psychol Med*. 1991 Nov;21(4):991-8.
125. Wittchen HU, Carter RM, Pfister H, Montgomery SA, Kessler RC 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.
126. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;21(9):655-79.
127. Wittchen H-U, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe: a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15:357–376.
128. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J, Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 8:24.
129. World Health Organization. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines (Vol. 1). World Health Organization.
130. Yonkers, K. A., Bruce, S. E., Dyck, I. R., & Keller, M. B. (2003). Chronicity, relapse, and illness—course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: Findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depression and anxiety*, 17(3), 173-179.
131. Yonkers, K. A., Warshaw, M. G., Massion, A. O., & Keller, M. B. (1996). Phenomenology and course of generalised anxiety disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 168(3), 308-313.
132. Yonkers, KA, Dyck, IR, Warshaw, M, Keller, MB (2000) Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 176: 544–549.
133. Zimmerman M, Chelminski I. Generalized anxiety disorder in patients with major depression: is DSM-IV's hierarchy correct? *Am J Psychiatry* 2003; 160: 504–12