

# Sindromi psichiatriche di interesse del MMG: disturbi d'ansia (Parte 1)

*Questo articolo é il primo di 2 appuntamenti dedicati alle sindromi psichiatriche di interesse del Medico di Medicina Generale. In particolare verranno trattate le sindromi ansioso-depressive. Il primo articolo, ovvero quello che andrete a leggere ora, è una revisione delle principali sindromi ansiose, incentrato su diagnosi e cura. Nonostante la relativa sicurezza della maggior parte degli antidepressivi e ansiolitici comunemente usati, il loro utilizzo ottimale richiede una chiara comprensione del meccanismo d'azione, della farmacocinetica, delle potenziali interazioni con altri farmaci e della diagnosi differenziale delle malattie psichiatriche.*

*Buona lettura*

## **La patologia**

I disturbi d'ansia sono comuni disturbi psichiatrici. I pazienti con questa diagnosi vivono disagio ed esperienze emotive molto forti che li conducono a chiedere aiuto al Medico di Famiglia. Nonostante l'alta incidenza, la patologia risulta spesso poco diagnosticata e rimane quindi non trattata. In accordo con il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Quinta Edizione (DSM-5), i disturbi d'ansia includono vere e proprie patologie accomunate da paura, ansia e sensazioni di disturbo nei confronti dell'ambiente circostante. Queste sindromi sembrano essere causate da interazioni tra fattori biopsicosociali, sono quindi legate a stress, traumi ma anche ad una certa vulnerabilità genetica.

# Ansia, varianti e terapia

*L'ansia è un'emozione umana normale che, secondo una prospettiva psicobiologica, svolge una **funzione adattativa**. Tuttavia, in ambito psichiatrico, le sensazioni di paura o timore che non sono focalizzate (per es. l'ansia generalizzata) o sono sproporzionate rispetto al pericolo percepito ( per es. fobie specifiche) spesso richiedono un trattamento. Vediamole una ad una...*

## 1) DISTURBO D'ANSIA GENERALIZZATA (GAD)



Questo disturbo è caratterizzato dall'eccessiva presenza di ansia e preoccupazione, entrambi sintomi difficilmente controllabili. E' caratterizzato da una preoccupazione ingiustificata che si manifesta per tempi lunghi (il DSM-5 individua come **6 mesi il cut off per porre diagnosi di GAD**) associata a tensione motoria, iperattività simpatica ed eccessiva vigilanza. Per definire il disturbo, ansia e preoccupazione devono essere associate **almeno a 3 dei seguenti sintomi**:

- Irrequietezza
- Facile faticabilità
- Difficoltà a concentrarsi o sensazione di mente vuota
- Irritabilità
- Tensione muscolare
- Disturbi del sonno

**NB:** anche se non è un parametro diagnostico, l'ideazione suicidaria è risultato associato con il disturbo di ansia generalizzato, ed è un elemento da tenere ben presente.

**TH\*\*\*:**

(verrà trattata assieme a quella dei ''disturbi da attacco di panico'', vedi paragrafo successivo)

## 2) DISTURBI DA ATTACCO DI PANICO (DAP)



È un disturbo caratterizzato da episodi di ansia molto intensa associati a sintomi somatici quali tachicardia, tachipnea e vertigini. Questi pazienti spesso si presentano direttamente in pronto soccorso per dispnea, dolore toracico e senso di morte imminente. Tipicamente riferiscono insorgenza spontanea di paura che raggiunge il picco entro 10 minuti. Gli attacchi sono associati con una vera e propria costellazione di sintomi quali:

- Palpitazioni
- Sudorazione
- Tremore
- Sensazione di fiato corto
- Sensazione di svenimento
- Dolore o peso toracico
- Nausea e algia addominale
- Depersonalizzazione
- Paura di impazzire o perdere il controllo
- Paura di morire
- Parestesie
- Brividi

**Secondo il DSM-5 la diagnosi è posta se:**

1) gli attacchi di panico sono associati alla preoccupazione di riaverne un altro o alle conseguenze che questo può portare (per almeno 1 mese)

Oppure

2) Si manifestano cambiamenti comportamentali in relazione agli attacchi in assenza di uso di sostanze o in presenza di malattie organiche

Durante gli episodi, il paziente ha l'urgenza di fuggire o

scappare con senso di morte imminente. Altri sintomi possono includere cefalea, mani fredde, diarrea, insonnia, fatigue, pensieri intrusivi. I pazienti con questo disturbo hanno paura di rivivere l'ennesimo attacco e questo li porta a modificare il loro stile di vita e carattere.

**NB:** é sempre bene escludere il consumo o l'abuso di alcol, caffeina, teofillina, simpaticomimetici, anticolinergici oppure droghe (cocaina, anfetamina, LSD, ecstasy ecc) e cannabis.

### **TH\*\*\*:**

Il trattamento con l'antidepressivo triciclico Clorimipramina è stato il primo ad essere approvato in Europa, tuttavia l'elevata incidenza di reazioni avverse osservata durante terapia con questo farmaco ha portato ad una elevata percentuale di pazienti (45%) ad interrompere la terapia prima della comparsa della remissione. **Le sempre piú numerose evidenze del coinvolgimento della serotonina nell'eziologia dei disturbi di ansia** ha suggerito il piú recente utilizzo di farmaci ad azione serotoninergica piú selettivi rispetto agli antidepressivi triciclici.

**La scelta di instaurare una terapia farmacologica, cognitivo/comportamentale o entrambe si basa sulla compliance del paziente rispetto alla terapia proposta. Nei casi piú complessi la doppia terapia farmacologica e cognitivo/comportamentale è quella che ha dato maggiori benefici.** Per i soggetti che preferiscono la terapia farmacologica si suggerisce come prima linea di trattamento un SRI (che questo sia un inibitore selettivo della serotonina SSRI oppure un inibitore del reuptake della serotonina e noradrenalina SNRI). **SSRI e SNRI offrono la migliore combinazione tra efficacia e sicurezza evitando alcuni degli effetti avversi piú pericolosi tipici degli antidepressivi triciclici e delle benzodiazepine.** In sostanza nessuna singola molecola ha dimostrato efficacia significativa superiore ad

**altre in queste patologie.** La scelta va quindi **personalizzata sul profilo di effetti avversi, sulle interazioni e sulla storia del paziente stesso.** La dose terapeutica è approssimativamente la stessa usata per il trattamento della depressione. La dose di partenza dovrebbe sempre essere bassa per poi crescere gradualmente fino a beneficio clinico raggiunto (evidente dopo almeno 4 settimane) ed è la piú bassa indicata.

Ecco alcune molecole da poter utilizzare:

### **I LINEA DI TERAPIA:**

**ATTENZIONE!!!** E' buona norma effettuare un ECG con calcolo QTc prima di cominciare la terapia anche se si intendono dare farmaci non interagenti a questo livello, strategia utile nel caso di switch futuro su altre molecole.

**Fluoxetina (SSRI):** puó essere usata in particolare nei soggetti con disturbi di panico associati a depressione. Purtroppo ad inizio terapia i pazienti tendono a tollerarla malamente poiché a volte puó aumentare temporaneamente l'ansia e l'insonnia (**meglio** quindi la **somministrazione al mattino** visto il possibile effetto attivante). Questo ''effetto avverso'' è mitigato se si inizia a dosi molto basse e si aumenta gradualmente e molto lentamente. **La Fluoxetina ha un'emivita lunga, il che la rende una buona scelta nei pazienti scarsamente complianti ma aumenta notevolmente il tempo necessario per raggiungere livelli adeguati nel plasma (settimane).** Da ricordare come questa alteri il metabolismo del citocromo **P-450 2D6, 2C9 piú altri minori.** (a questo [LINK](#) trovate i principali farmaci inibitori ed induttori dei citocromi ). **Tende a non dare astinenza anche se sospeso senza scalare.**

**DOSE:** 20-60 mg/die durante i pasti. Dose di partenza 20 mg. Se la dose totale supera i 20 mg si consiglia somministrazione BID.

**NB:** attualmente la gran parte dei farmaci registrati con questo principio attivo hanno come indicazione depressione, disturbi ossessivo compulsivi e bulimia nervosa, ne consegue che la somministrazione di Fluoxetina per ansia e disturbi da attacchi di panico sia **Off-label**.

**Non usare in caso di:** terapia concomitante con IMAO, tioridazina (aritmie), pimozide (prolungamento Qtc e aritmie) tamoxifene.

Può incrementare il rischio di rabdomiolisi se usata in concomitanza ad inibitori della HMG-CoA reduttasi (soprattutto simvastatina, atorvastatina, lovastatina)

**Paroxetina (SSRI):** rappresenta un SSRI con effetto **parzialmente sedante**, effetto collaterale che può essere saggiamente utilizzato nei pazienti che lo necessitano. Anche questo farmaco inibisce il citocromo **P450 2D6**.

Alcune **raccomandazione pratiche sulla Paroxetina :**

1. Somministrare una volta al giorno di solito prima di coricarsi, comunque in base alla tollerabilità del singolo paziente
2. Incrementare la dose del 50% ad ogni step **la Paroxetina inibisce il suo stesso metabolismo** pertanto quando si aumenta il dosaggio del 50% le sue concentrazioni plasmatiche possono raddoppiare.
3. Scalare il dosaggio per evitare effetti da sospensione, tali effetti possono essere più gravi rispetto ad altri SSRI
4. Può causare raramente sanguinamenti ed iponatremia (soprattutto nei pazienti anziani e reversibile con la sospensione)

**DOSE Attacchi di Panico:** 40 mg/die. Si inizia da una dose iniziale 10 mg aumentando gradualmente di 10 mg per volta in base alla risposta clinica ed ai tempi del singolo paziente.

**DOSE Ansia Generalizzata:** 20 mg/die e assunzione con le modalità descritte per l'attacco di panico (fino a 50 mg/die).

**Non usare in caso di:** terapia concomitante con IMAO, tioridazina, pimozide, tamoxifene

**Citalopram (SSRI):** tende ad aumentare il QT proporzionalmente alla dose somministrata. Visto il rischio concreto di aumento del QT, questa molecola è controindicata negli individui con sindrome del QT lungo (necessario ECG con calcolo QTc se non noto).

**DOSE** per ambedue le patologie: 10 mg/die con aumento a 20 mg/die generalmente dopo una settimana. Il dosaggio giornaliero ottimale è di 20/30 mg somministrati in una dose unica, tendenzialmente la sera.

**NB:**La dose non dovrebbe superare i 40 mg/die. Nei pazienti che hanno in terapia anche inibitori di citocromo P2C19 (principalmente cimetidina, fluconazolo e omeprazolo ma vedi il [LINK](#)) e 3A4, la dose non dovrebbe superare i 20 mg/die.

**Non usare in caso di:** terapia concomitante con IMAO, tioridazina, pimozide.

**Escitalopram (SSRI):** è noto avere meno interazioni epatiche ed è quindi la scelta appropriata per coloro che hanno un regime farmacologico complesso. Questa molecola inoltre è risultata particolarmente tollerata secondo diversi studi preliminari. Il principale discriminante è il costo, ben superiore al Citalopram pur non avendo un'efficacia o una tollerabilità così superiore da giustificare il prezzo. (in alcune formulazioni anche 4-5 volte superiore)

**DOSE:** 10 mg/die aumentabili a 20 mg/die in base alla risposta clinica.

**Non usare in caso di:** terapia concomitante con IMAO, pimozide

**Sertralina (SSRI):** rappresenta una opzione valida. Da

ricordare le sue possibili interazioni con il citocromo **P450 3A4, 2D6**. Ha frequenza piuttosto alta rispetto alle altre molecole di manifestare **diarrea o disturbi gastrointestinali**.

**DOSE:** 50-150 mg/die, con dose di partenza 25 mg/die in unica somministrazione giornaliera preferibilmente al mattino per la sua azione attivante, comunque in base alla tollerabilità del paziente.

**NB:** E' l'antidepressivo per cui è stata documentata meglio la **sicurezza cardiovascolare, dimostrato nei pazienti depressi con angina o infarto miocardico recente**.

**Duloxetina e Venlafaxina:** hanno un'ottima efficacia **quando concomitano sintomi depressivi**. Molto utili nel caso sia presente **dolore, in particolare neuropatico**. La **Venlafaxina ha minore interazioni farmacologiche ma tende a causare picchi ipertensivi (primariamente diastolici)**.

**DOSE:** Duloxetina 60-120 mg con dose iniziale 30 mg, Venlafaxina 75-225 mg con dose iniziale 75 mg.

**ATTENZIONE!!!** Secondo l'opera "le basi farmacologiche della terapia: il manuale" Goodman&Gilman, la **Venlafaxina** viste le sue deboli capacità di influire sul citocromo 2D6 sarebbe considerato **il farmaco ideale, ove necessario, in caso di terapia con Tamoxifene!**

**Mirtazapina (NASSA):** ha un **importante effetto sedativo particolarmente indicato quando concomitano ansia ed insonnia**, tali azioni possono manifestarsi già poco dopo l'inizio del trattamento. Appartiene ai **NASSA** (antidepressivi serotonergici specifici e noradrenergici). Generalmente può aggravare l'ansia, almeno in una fase iniziale. Questa molecola agisce distintamente su:

1. recettori alfa2 agonisti , incrementando la noradrenalina sinaptica e serotonina
2. blocca alcuni recettori postsinaptici che concettualmente mediano l'eccessiva ansia quando



stimolati dalla serotonina stessa.

La Mirtazapina può causare **sedazione residua al mattino** la quale spesso aumenta se la terapia è protratta nel tempo. Un altro effetto avverso da tenere presente è l'**effetto oressizzante** il quale tende a causare aumento di appetito e, di conseguenza, di peso (ciò può essere saggiamente sfruttato in particolari situazioni cliniche).

**DOSE:** 15-60 mg/die, dose iniziale 15 mg la molecola esercita la sua efficacia dopo circa 2 settimane.

**NB:** La Mirtazapina è registrata con l'indicazione per la depressione maggiore, di conseguenza la prescrizione per l'ansia è **Off-label**. **Influenza debolmente il sistema dei citocromi** e dunque può essere **preferibile in pazienti** che necessitano di **terapie concomitanti**.

### **ATTENZIONE!!!**

**Gli antidepressivi con attività sedatativa come Paroxetina, Mirtazapina e altri Antidepressivi Triciclici sono solitamente prescritti solo di notte prima di andare a letto** in modo da migliorare il sonno ma dovrebbero essere accompagnati dall'avvertimento di non guidare subito dopo la dose o la mattina successiva se in presenza di sonnolenza.

L'iniziale assunzione di SRI o Antidepressivi Triciclici può causare, come già detto, un temporaneo peggioramento della sintomatologia ansiosa. Questo fenomeno è stato chiamato da Sinclair et al. "**jitteriness/anxiety syndrome**" e non differisce in base al tipo di assunzione del farmaco. L'incidenza è molto variabile in base ai dati di letteratura essendo l'ansia qualcosa di molto soggettivo (4-65%). **Si raccomanda quindi particolare attenzione al paziente in queste prime fasi di terapia, dato che sarebbe in grado di inficiare la compliance stessa.**

**Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale:** la Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale può essere usata da sola o in

aggiunta alla terapia farmacologica. La combinazione delle due garantisce un risultato superiore nella gran parte dei casi rispetto all'uso singolo di una delle due strategie terapeutiche. La terapia cognitiva aiuta i pazienti a capire come pensieri automatici e false credenze/distorsioni si associno a risposte emotive esagerate ed eccessive, come l'ansia, che possono portare a conseguenze comportamentali secondarie. La terapia comportamentale include esposizioni sequenziali sempre maggiori a stimoli ansiogeni in modo da desensitizzare il paziente.

Le linee guida APA 2011 descrivono l'importanza del monitoraggio dei cambiamenti in termini di frequenza degli eventi in esame dopo che il trattamento è iniziato. Se non si ha una diminuzione o un beneficio nel medio termine è necessario riconsiderare la terapia, qualsiasi essa sia.

## **II LINEA DI TERAPIA:**

Se alla prima linea di terapia si ha risposta parziale o nulla si consiglia in ordine di priorità:

- Instaurare, se non già in uso, Terapia Cognitivo-Comportamentale
- Aumentare dose del farmaco fino alla massima dose terapeutica tollerata
- Cambiare molecola fra quelle precedentemente elencate oppure introdurre in aggiunta al farmaco in corso **PREGABILIN** a dose iniziale 50 mg diviso in due somministrazioni, poi 50-300 mg diviso in 2-3 somministrazioni/die (attenzione alla funzionalità renale)

## **III LINEA DI TERAPIA (ma non sempre...):**

**Benzodiazepine:** Somministrazioni endovenose o orali di Benzodiazepine possono essere talvolta usate. L'Alprazolam è ampiamente usato per i disturbi da attacco di panico, ma è attualmente in parte criticato per il suo alto rischio di

dipendenza. L'Alprazolam ha emivita breve/intermedia, il che lo rende particolarmente pronò ad ansia di rimbalzo e dipendenza psicologica. Per questo motivo ultimamente si preferiscono Benzodiazepine con un'emivita piú lunga (es. Clonazepam). Di seguito si riportano le emivite delle principali BDZ.

Ecco un elenco dei parametri farmacocinetici di alcune Benzodiazepine usate per insonnia/ansia:

Benzodiazepine a **breve durata d'azione**:

**Triazolam** : emivita 1,5-5,5 h, picco plasmatico 0,5-2 h . DOSE standard: 125-250 mcg

**Brotizolam**: emivita 3-8 h, picco plasmatico 45 min. DOSE standard: 0,25 mg.

Tra le **molecole con emivita intermedia** troviamo:

**Alprazolam**: emivita 11h, picco plasmatico 1-2h. DOSE standard: 3-6 mg

**Lormetazepam**: emivita 10-12 h, picco plasmatico 2,4 h. DOSE standard: 1-2 mg

**Temazepam**: emivita 9,5-12,4 h, picco plasmatico 2-3 h. DOSE standard: 10-20 mg

**Estazolam**: emivita 10-24 h, picco plasmatico 0,5-1,6 h. DOSE standard: 0,5-2 mg

**Lorazepam**: emivita 14 h, picco plasmatico 2 h. DOSE standard: 1-2,5 mg

**Bromazepam**: emivita 20,1 h, picco plasmatico 1,2 h. DOSE standard: 1,5- 3 mg.

Tra le molecole con **emivita lunga** troviamo:

**Diazepam**: emivita 20-70 h, picco plasmatico 30-90 min. DOSE standard: 2-5 mg.

**Flurazepam**: emivita 48-120 h, picco plasmatico 0,5-3 h . DOSE standard: 15-60 mgdt

**Nitrazepam**: emivita 25-300 h, picco plasmatico 40-80 min .

DOSE standard: 5 mg

**Flunitrazepam:** emivita 15-30 h, picco plasmatico 0,75-2 h .

DOSE standard: 0,5-1 mg

**Delorazepam:** emivita 100 h, picco plasmatico 45-min1,5 h. DOSE standard: 0,5-1 mg

**Clobazam:** emivita >42h, picco plasmatico 0,5-4h. DOSE standard: 10 mg

**Ketazolam:** emivita 48h, picco plasmatici 3h. DOSE standard: 15-75 mg

**Clonazepam:** emivita 17-60 h, picco plasmatico 1-4h con steady state a 5/7 gg. DOSE standard: 4-8 mg.

La maggior parte di queste molecole ad eccezione di alcune (come **Lorazepam e Temazepam**) sono metabolizzate totalmente o in parte a livello del **CYP3A4**.

**Le Benzodiazepine rappresentano un farmaco abusato per queste patologie. Agiscono in fretta ma causano labilità psicologica e importante dipendenza, oltre che tolleranza.** Ha senso utilizzarle come iniziale **coadiuvante** in attesa della titolazione degli inibitori della ricaptazione della serotonina, e possono essere scalate in 4-12 settimana quando la terapia è a pieno regime. Questo approccio tende a migliorare la tollerabilità a breve termine della cura, anche se potrebbe aumentare il rischio di sedazione, eventualità che va monitorata e resa nota. **Nonostante sia un riscontro comune, l'uso di Benzodiazepine sul lungo termine dovrebbe essere evitato.** Nonostante abbiano un buon effetto di controllo anche a distanza di tempo, **l'indicazione dovrebbe essere riservata come linea di salvataggio in pazienti con disturbi da attacchi di panico refrattari a terapia.**

**ATTENZIONE!!!** Sarebbe meglio evitare l'uso di benzodiazepine nei pazienti >65 anni a causa del probabile effetto paradossale; frequenti anche la confusione, e le cadute accidentali causate da eccessiva sedazione.

### 3) ANXIETY DISORDER (SAD) O FOBIA SOCIALE



Una persona affetta da fobia sociale tipicamente riporterá una marcata e persistente paura di tutto ciò che è "sociale" e delle situazioni in cui è necessario eseguire una "performance". **Spesso infatti le abilità e le capacità del soggetto sono compromesse o alterate sia nella vita scolastica che lavorativa.** La tendenza è ad evitare qualsiasi tipo di test oppure a viverlo con intensa ansia e fatica. In questi casi è sempre bene chiedere se il paziente ha difficoltà a parlare in pubblico, a mangiare nei ristoranti ad usare toilet pubbliche o a socializzare.

**NB:** la paura del giudizio o di essere umiliati è comunemente descritta da soggetti con questa patologia.

#### **TH:**

Entrambi **psicoterapia** e **farmacoterapia** sono trattamenti efficaci nella fobia sociale. **L'autoesposizione allo stimolo** come monoterapia è risultata efficace ed utile, risulta quindi raccomandata. Soprattutto se associata a tecniche di rielaborazione cognitiva del proprio vissuto in modo da modificare il sistema cognitivo alla base di questa patologia (ipervalutazione del giudizio altrui e scarsa tolleranza alla frustrazioni ed ai commenti negativi)

Questa patologia risponde tipicamente agli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) o agli inibitori di monoamine-ossidasi (IMAO). **Si raccomanda comunque l'uso di SSRI come I LINEA a dosi crescenti mantenendo la minima dose efficace.**

Tra gli SSRI approvati per la fobia sociale troviamo la **Paroxetina** e la **Sertralina** (vedi profilo farmacocinetico nel paragrafo "Th Ansia generalizzata ed attacchi di panico" ). Anche la **Fluvoxamina** si è dimostrata efficace anche se oggi ha

solo indicazione per Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC) e Depressione maggiore. Da sottolineare come questa molecola abbia pesanti influenze a livello dei citocromi.

**DOSE Fluvoxamina:** 50-300 mg/die con dose iniziale 50 mg/die (Off -label)

**DOSE Paroxetina** 20 mg/die con dose iniziale di 10 mg. Se dopo alcune settimane si riscontra inefficacia i pazienti hanno dimostrato beneficio con aumenti di 10 mg per volta fino ad un massimo di 50 mg/die.

**DOSE Sertralina** 50 mg/die, con dose di partenza 25 mg/die in unica somministrazione giornaliera.

La dose di inibitori della ricaptazione della serotonina può essere aumentata se la risposta risulta parziale o assente dopo 6 settimane, e può essere aumentata ogni 2 settimane fino a raggiungere la dose massima. Se questo tipo di terapia fallisce, i pazienti a volte rispondono a terapia con Benzodiazepine. Trattamenti a lungo termine con **Clonazepam** sono limitati ma supportano l'ipotesi della sua efficacia. **Betabloccanti, Clonidina e Buspirone** (revocato in Italia) sono solitamente **inutili** per il trattamento a **lungo termine** anche se sui betabloccanti va aperta una parentesi. **L'Atenololo, il Nadololo e il Propanololo** partendo dalle minime dosi disponibili sul mercato ed aumentando se non presente risposta terapeutica potrebbero essere utili nel trattamento circoscritto dell'ansia situazionale o da performance.

La terapia va scalata gradualmente e poi sospesa dopo 6-12 mesi di piena risposta. Se i sintomi recidivano, ri-iniziare terapia e continuarla a tempo indefinito.

#### 4) FOBIA SPECIFICA O SEMPLICE



Se é sospettata la fobia semplice, vanno eseguite domande selettive riguardo la manifestazione spropositata di paura rispetto a situazioni particolari (es. animali, insetti, sangue, aghi, api,

altezza). Questa fobia può essere molto disabilitante e causare stress emotivo portando in alcuni casi anche a sviluppare altri disturbi di ansia maggiori, depressione, ideazione suicidaria e disturbi sostanza-correlati, in particolar modo abuso o dipendenza da alcol.

### TH:

Questa patologia risponde molto bene alla Terapia Cognitivo-Comportamentale. La graduale **desensitizzazione è il trattamento più usato**. Esposizioni prolungate e ripetute determineranno la riduzione dei sintomi. Trial randomizzati e controllati indicano che la fobia semplice/specifica risponde alla terapia espositiva, sia che questa sia reale sia tramite realtà virtuale. **Attualmente nessuno studio importante ha dimostrato l'efficacia dell'intervento combinato psicofarmacologico in questo tipo di patologia.**

## 5) AGORAFOBIA



Intensa ansia che si manifesta quando il paziente é esposto a specifiche situazioni quali altezze, animali, piccoli spazi o temporali. La paura è anche spesso associata al timore di rimanere intrappolati senza via di fuga ( es. rimanere fuori di casa da soli; in una folla di persone non familiari, su un ponte; in un tunnel; in un veicolo in movimento).

### TH:

L'Agorafobia molto spesso **risponde al trattamento con SSRI**. La

terapia dovrebbe essere iniziata a dosi molto basse (vedi il paragrafo “Th di ansia generalizzata e attacchi di panico”) e aumentata fino a raggiungere la minima dose efficace in grado di controllare il panico del paziente. Le **Benzodiazepine** possono essere usate sia come **adiuvante** alla terapia **sia come trattamento primario, non rappresentano in ogni caso il farmaco di prima linea a causa dei potenziali abusi**. Se il paziente ha frequenti attacchi di panico e **NON ha storia di abuso di sostanze**, l'utilizzo di Benzodiazepine può essere considerato utile in attesa che la terapia con inibitori della ricaptazione della serotonina faccia effetto.

**NB:** Le Benzodiazepine a lunga durata di azione (Diazepam, Clonazepam ecc ecc) **usate a orari prefissati e non al bisogno, visto anche l'andamento farmacocinetico lento e graduale, hanno dimostrato una minor dipendenza e un minor rischio di abuso**. La dose di queste BDZ può essere aumentata ogni 2-3 giorni fino a quando i sintomi non sono controllati. L'uso di Benzodiazepine a breve emivita va considerato nella gestione e nel controllo del sintomo acuto da attacco di panico.

Se la risposta è minima o assente dopo 6 settimane, il SSRI dovrebbe essere aumentato ogni 2 settimane fino a risposta clinica o a raggiungimento della dose massima.

**Risposte parziali o assenti al dosaggio massimo suggeriscono di:**

1. Cambiare **SSRI**,
2. Cambiare classe e optare verso **Venlafaxina** (dose 75 mg/die a rilascio prolungato, dose di partenza 37,5 mg/die) o **Duloxetina** (Dose 30 mg/die monosomministrazione aumentabile a 60mg/die, Off-label per Agorafobia, registrato in Italia anche per il disturbo d'ansia generalizzato)
3. Optare per Antidepressivi triciclici come Amitriptilina o Imipramina (talvolta tollerati alle dosi terapeutiche)



o IMAO (restrizioni dietetiche e frequenti interazioni farmacologiche). Molte di questi molecole sono Off-label in Italia.

Per i pazienti con buona risposta, il trattamento dovrebbe essere protratto per 9/12 mesi prima di considerare un lento tapering fino alla sospensione. Se i sintomi ricorrono alla sospensione, il trattamento dovrebbe essere ripristinato e continuato fino a tempo indefinito.

**NB:** Indicate anche le Tecniche Cognitivo-Comportamentali, con sessioni specifiche per le condotte agorafobiche (tecniche di esposizione).

## 6) DISTURBO DA STRESS POST TRAUMATICO (PTSD)



Si manifesta dopo un evento traumatico importante ed è caratterizzato da un intorpidimento generale, eccessiva reazione agli stimoli improvvisi e da incubi durante il sonno. Rappresenta una reazione patologica protratta ad un fatto gravemente traumatico per l'individuo. Le caratteristiche essenziali sono:

- Rivivere con la stessa intensità emotiva il trauma o parti di esso
- Messa in atto di comportamenti di eviamento volti ad eludere situazioni, oggetti o persone che possano correlarsi all'evento traumatico
- Alterazioni di pensiero e umore (ottundimento emozionale: incapacità di ricordare aspetti legati all'evento traumatico, riduzione dell'interesse e della progettualità ecc)

- Iperarousal neurovegetativo (sensazione di tensione continua, ipervigilanza, sensazione di essere "sul filo del rasoio")

**La diagnosi** è fatta quando i **sintomi** persistono **per un periodo di almeno quattro settimane** dopo l'evento traumatico

**ATTENZIONE!!!** Il PTSD predispone a due tipi di complicanze: abuso di sostanze psicoattive e depressione. E' importante riconoscerlo anche perché è **correlato ad un elevato rischio suicidario**.

### **TH:**

La terapia del PTSD di solito prevede un approccio combinato: farmacoterapia e Psicoterapia Cognitivo-Comportamentale.

Per quanto riguarda la **farmacoterapia**, è raccomandato l'utilizzo di **SSRI (es Paroxetina, Sertralina, Fluoxetina) o SNRI (es Venlafaxina)** a dosaggio pieno (con i dosaggi e le modalità spiegate precedentemente), per un periodo di almeno 6 settimane prima di decidere di cambiare farmaco

Uno specifico intervento recentemente proposto e che sembra altamente efficace è l'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing): si tratta di una tecnica articolata sulla contemporanea focalizzazione sull'esperienza traumatica e sui movimenti oculari che facilitano la riorganizzazione di una cognitività positiva.

**NB:** Le benzodiazepine sono usate molto di frequente, soprattutto per trattare i sintomi di iperarousal e insonnia, nonostante ciò, non ci sono evidenze che supportano l'utilizzo di tali farmaci, soprattutto in cronico.

## **Quali esami eseguire nel paziente con nuovo riscontro di Sindrome Ansiosa?**

Quando il sospetto che l'ansia non sia generata da disturbi

medici veri e proprio, come nel caso di mancanza di obiettività clinica, giovane età e tipica presentazione del disturbo, gli esami **ematochimici** iniziali possono essere limitati ai seguenti:

- **Emocromo**
- **Funzionalità tiroidea**
- **Analisi delle urine**
- **Screening di sostanza stupefacenti nelle urine**  
(Benzodiazepine, Barbiturici, Cannabis, Cocaina sono le sostanze più comunemente richieste in prima battuta anche nei reparti di psichiatria, ne consegue che a meno di avere storia anamnestica, la gran parte delle nuove sostanze stupefacenti non vengano testate ''di default'')

**Nei casi di presentazione fosse atipica o di riscontro in pazienti anziani** è sempre bene indagare in modo più approfondito le cause organiche legate a questa patologia eseguendo in base ai sintomi specifici caso per caso uno o più dei seguenti accertamenti:

- ECG (aritmie, prolasso valvola mitrale ecc.)
- Emogas (disturbi acido/base)
- Rx torace (embolia polmonare ecc)
- Elettroencefalogramma (per escludere sospetto di ettacchi epilettici che possono mimare crisi di ansia) fino ad arrivare nei casi più gravi in III linea diagnostica all'imaging encefalico.

## **ATTENZIONE!**

Come indicazione generale per tutte le categorie descritte, negli **anziani** la **dose** target come primo tentativo deve essere **dimezzata** rispetto alla popolazione generale.

## **CURIOSITA' SULLA FISIOPATOLOGIA**

Nel Sistema nervoso centrale (SNC), i maggiori mediatori

dell'ansia sembrano essere la norepinefrina, la serotonina, la dopamina e il GABA (acido gamma-aminobutirrico). Altri neurotrasmettitori e peptidi come il CRF (Fattore rilasciante corticotropina) potrebbero essere coinvolti. A livello periferico, il sistema nervoso autonomo (SNA), specialmente quello simpatico, media diversi sintomi caratteristici della sindrome. Interessante notare che alla PET sono stati dimostrati aumenti di flusso nella regione paraippocampale destra e ridotti livelli di recettori della serotonina tipo 1A nel cingolato anteriore e posteriore e nel rafe dei pazienti con disturbi da attacchi di panico. La risonanza magnetica encefalica ha spesso evidenziato in questi pazienti un ridotto volume del lobo temporale e un ippocampo di dimensioni conservate. Alcuni studi hanno anche evidenziato elevati livelli di orexina, che si pensa possa avere un ruolo importante nella patogenesi. Tutti questi fattori per adesso ha prevalentemente un ruolo descrittivo e non hanno ancora una struttura razionale che li colleghi in modo organico alla patologia.

### ***CURIOSITÀ SULLA DIETA...***

I prodotti contenenti caffeina quali caffè, tè, coca-cola dovrebbe essere sospesi o ridotti a livelli ragionevole. Preparazioni da banco come erbe medicinali dovrebbero essere ben analizzate dato che l'efedrina ed altri rimedi a base di erbe possono precipitare i sintomi.

### ***Daniele Angioni***

*Un ringraziamento speciale al Dott.ssa Camilla Vecchi (spec.nda Psichiatria) che ha contribuito alla revisione di questo articolo in nome della sinergia tra specialisti e medici di medicina generale, preziosi alleati per la gestione e la cura ottimale del paziente.*

## BIBLIOGRAFIA

1. UpToDate 2016: Approach to treating generalized anxiety disorder in adults Michelle Craske et al.
2. Le basi farmacologiche della terapia: il Manuale. Goodman&Gilman II ed. Laurence L Bruton, Randa Hilal-Dandan
3. Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche, edizione minerva medica, F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi
4. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, DSM-V.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: APA Press; 2013.
6. Martinez RC, Ribeiro de Oliveira A, Brandão ML. Serotonergic mechanisms in the basolateral amygdala differentially regulate the conditioned and unconditioned fear organized in the periaqueductal gray. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Nov. 17(11):717-24. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
7. Keeton CP, Kolos AC, Walkup JT. Pediatric generalized anxiety disorder: epidemiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs*. 2009. 11(3):171-83. [\[Medline\]](#).
8. Freitas-Ferrari MC, Hallak JE, Trzesniak C, Filho AS, Machado-de-Sousa JP, Chagas MH. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 May 30. 34(4):565-80. [\[Medline\]](#).
9. Katerndahl DA, Talamantes M. A comparison of persons with early-versus late-onset panic attacks. *J Clin Psychiatry*. 2000 Jun. 61(6):422-7. [\[Medline\]](#).
10. Vythilingam M, Anderson ER, Goddard A, Woods SW, Staib LH, Charney DS. Temporal lobe volume in panic disorder—a quantitative magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res*. 2000 Aug 28. 99(2):75-82. [\[Medline\]](#).

11. Johnson PL, Truitt W, Fitz SD, Minick PE, Dietrich A, Sanghani S. A key role for orexin in panic anxiety. *Nat Med*. 2010 Jan. 16(1):111-5. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
12. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jan. 52(1):53-60. [\[Medline\]](#).
13. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Henk HJ. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Apr. 136(3):205-16. [\[Medline\]](#).
14. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2006 Jul. 11(7):622-32. [\[Medline\]](#).
15. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Sep. 49(9):681-9. [\[Medline\]](#).
16. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx*. 2006 Jan. 3(1):69-81. [\[Medline\]](#).
17. Tambs K, Czajkowsky N, Røysamb E, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T, Aggen SH. Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-IV anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2009 Oct. 195(4):301-7. [\[Medline\]](#).
18. Zwanzger P, Eser D, Nothdurfter C, Baghai TC, Möller HJ, Padberg F, et al. Effects of the GABA-reuptake inhibitor tiagabine on panic and anxiety in patients with panic disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2009 Nov. 42(6):266-9. [\[Medline\]](#).

19. Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, R  ther E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder.*J Neural Transm*. 2000. 107(7):831-7. [\[Medline\]](#).
20. Neumeister A, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder.*J Neurosci*. 2004 Jan 21. 24(3):589-91. [\[Medline\]](#).
21. Lonsdorf TB, R  ck C, Bergström J, Andersson G, Ohman A, Schalling M, et al. The symptomatic profile of panic disorder is shaped by the 5-HTTLPR polymorphism.*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13. 33(8):1479-83. [\[Medline\]](#).
22. Strug LJ, Suresh R, Fyer AJ, Talati A, Adams PB, Li W, et al. Panic disorder is associated with the serotonin transporter gene (SLC6A4) but not the promoter region (5-HTTLPR).*Mol Psychiatry*. 2010 Feb. 15(2):166-76. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
23. Johnson MR, Lydiard RB, Ballenger JC. Panic disorder. Pathophysiology and drug treatment.*Drugs*. 1995 Mar. 49(3):328-44. [\[Medline\]](#).
24. Maron E, Hettema JM, Shlik J. Advances in molecular genetics of panic disorder.*Mol Psychiatry*. 2010 Jul. 15(7):681-701. [\[Medline\]](#).
25. Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study.*Hum Psychopharmacol*. 2004 Mar. 19(2):97-101. [\[Medline\]](#).
26. Schifano F, Di Furia L, Forza G, et al. MDMA (''ecstasy'') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients.*Drug Alcohol Depend*. Sep.
27. González-Berr  os N. Sertraline-induced panic attack.*Bolet Asoc Med P R*. 2009 Jan-Mar. 101(1):59-60. [\[Medline\]](#).
28. Molosh AI, Johnson PL, Fitz SD, Dimicco JA, Herman JP, Shekhar A. Changes in central sodium and not osmolarity or lactate induce panic-like responses in a model of panic disorder.*Neuropsychopharmacology*. 2010 May.

- 35(6):1333-47. [\[Medline\]](#).
29. Dratcu L. Panic, hyperventilation and perpetuation of anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000 Oct. 24(7):1069-89. [\[Medline\]](#).
  30. Esquivel G, Fernández-Torre O, Schruers KR, Wijnhoven LL, Griez EJ. The effects of opioid receptor blockade on experimental panic provocation with CO<sub>2</sub>. *J Psychopharmacol*. 2009 Nov. 23(8):975-8. [\[Medline\]](#).
  31. Knuts IJ, Cosci F, Esquivel G, Goossens L, van Duinen M, Bareman M, et al. Cigarette smoking and 35% CO<sub>2</sub> induced panic in panic disorder patients. *J Affect Disord*. 2010 Jul. 124(1-2):215-8. [\[Medline\]](#).
  32. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychol Med*. 1999 May. 29(3):539-53. [\[Medline\]](#).
  33. Fyer AJ, Mannuzza S, Chapman TF, Liebowitz MR, Klein DF. A direct interview family study of social phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Apr. 50(4):286-93. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
  34. van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet*. 2005 Oct. 8(5):450-8. [\[Medline\]](#).
  35. Carey G, Gottesman I. Twin and family studies of anxiety, phobic, and obsessive disorders. In: Klein DF, Rabkin JG. *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. New York: Raven Press; 2000.
  36. Lochner C, Mogotsi M, du Toit PL, Kaminer D, Niehaus DJ, Stein DJ. Quality of life in anxiety disorders: a comparison of obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder, and panic disorder. *Psychopathology*. 2003 Sep-Oct. 36(5):255-62. [\[Medline\]](#).
  37. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul. 63(7):769-76. [\[Medline\]](#).
  38. Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Westenberg H. Association between the dopamine D2 receptor TaqI A2



- allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males.*Eur Neuropsychopharmacol*. 2006 Aug. 16(6):446-50. [\[Medline\]](#).
39. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder.*Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul. 63(7):778-85. [\[Medline\]](#).
40. Lin PY. Meta-analysis of the association of serotonin transporter gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder.*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Apr 13. 31(3):683-9. [\[Medline\]](#).
41. Deykin EY. Posttraumatic Stress Disorder in Childhood and Adolescence: A Review.*Medscape Mental Health [online]*. 1999. [\[Full Text\]](#).
42. Marshall RD, Pierce D. Implications of recent findings in posttraumatic stress disorder and the role of pharmacotherapy.*Harv Rev Psychiatry*. 2000 Jan-Feb. 7(5):247-56. [\[Medline\]](#).
43. Milad MR, Orr SP, Lasko NB, Chang Y, Rauch SL, Pitman RK. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study.*J Psychiatr Res*. 2008 Jun. 42(7):515-20. [\[Medline\]](#).
44. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder.*Lancet*. 2008 Mar 29. 371(9618):1115-25. [\[Medline\]](#).
45. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities.*Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec. 45(12):1094-9. [\[Medline\]](#).
46. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey.*Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jan. 51(1):8-19. [\[Medline\]](#).
47. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey.*Arch Gen Psychiatry*. 1996

- Feb. 53(2):159-68. [\[Medline\]](#).
48. Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology, patterns of comorbidity, and associated disabilities of social phobia. *Psychiatr Clin North Am.* 2001 Dec. 24(4):617-41. [\[Medline\]](#).
  49. Schneier FR, Heckelman LR, Garfinkel R, Campeas R, Fallon BA, Gitow A. Functional impairment in social phobia. *J Clin Psychiatry.* 1994 Aug. 55(8):322-31. [\[Medline\]](#).
  50. Lochner C, Mogotsi M, du Toit PL, Kaminer D, Niehaus DJ, Stein DJ. Quality of life in anxiety disorders: a comparison of obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder, and panic disorder. *Psychopathology.* 2003 Sep-Oct. 36(5):255-62. [\[Medline\]](#).
  51. Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, de Graaf R, Asmundson GJ, ten Have M. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Nov. 62(11):1249-57. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
  52. Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Aug. 60(8):817-26. [\[Full Text\]](#).
  53. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2000.
  54. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Nov. 46(11):1006-11. [\[Medline\]](#).
  55. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders*. Patient Edition (SCID-I/P, 11/2002 revision). New York:

Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; November 2002.

56. Helping Children and Adolescents Cope with Violence and Disasters. *National Institute of Mental Health*. NIH Publication No. 01-3518. Bethesda, Md: National Institute of Mental Health; 2001.
57. Dickie EW, Brunet A, Akerib V, Armony JL. An fMRI investigation of memory encoding in PTSD: influence of symptom severity. *Neuropsychologia*. 2008 Apr. 46(5):1522-31. [\[Medline\]](#).
58. Kluge M, Schüssler P, Steiger A. Persistent generalized anxiety after brief exposure to the dopamine antagonist metoclopramide. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 Apr. 61(2):193-5. [\[Medline\]](#).
59. Cha C, Nock M. Emotional intelligence is a protective factor for suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Apr. 48(4):422-30. [\[Medline\]](#).
60. Nitschke JB, Sarinopoulos I, Oathes DJ, Johnstone T, Whalen PJ, Davidson RJ. Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *Am J Psychiatry*. 2009 Mar. 166(3):302-10. [\[Medline\]](#).
61. Germain A, Shear MK, Hall M, Buysse DJ. Effects of a brief behavioral treatment for PTSD-related sleep disturbances: a pilot study. *Behav Res Ther*. 2007 Mar. 45(3):627-32. [\[Medline\]](#).
62. Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, Hart KL, Holmes HA, Warren D. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Apr 15. 61(8):928-34. [\[Medline\]](#).
63. de Beurs E, van Balkom AJ, Van Dyck R, Lange A. Long-term outcome of pharmacological and psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a 2-year naturalistic follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Jan. 99(1):59-67. [\[Medline\]](#).
64. Shear MK, Beidel DC. Psychotherapy in the overall

- management strategy for social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998. 59 Suppl 17:39-46. [\[Medline\]](#).
65. [Guideline] Mayor S. NICE advocates computerised CBT. *BMJ*. 2006 Mar 4. 332(7540):504. [\[Medline\]](#).
  66. Hunot V, Churchill R, Silva de Lima M, Teixeira V. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. (1):CD001848. [\[Medline\]](#).
  67. Ipser JC, Carey P, Dhansay Y, Fakier N, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18. CD005473. [\[Medline\]](#).
  68. Walkup J, Labellarte M, Riddle MA, Pine DS, Greenhill L, Fairbanks J, et al. Treatment of pediatric anxiety disorders: an open-label extension of the research units on pediatric psychopharmacology anxiety study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002 Fall. 12(3):175-88. [\[Medline\]](#).
  69. Toneatto T, Nguyen L. Does mindfulness meditation improve anxiety and mood symptoms? A review of the controlled research. *Can J Psychiatry*. 2007 Apr. 52(4):260-6. [\[Medline\]](#).
  70. [Guideline] American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2nd ed. Washington (DC): American Psychiatric Association (APA); 2009 Jan. Available from the PsychiatryOnline website. Available at <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28&sectionid=1680635>. Accessed: June 15, 2011.
  71. Celexa (citalopram hydrobromide) [package insert]. St. Louis, Missouri: Forest Pharmaceuticals, Inc. August, 2011. Available at [\[Full Text\]](#).
  72. US Food and Drug Administration. Celexa (citalopram hydrobromide): Drug safety communication – abnormal heart rhythms associated with high doses. [\[Full Text\]](#).
  73. Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric

- disorders.*CNS Drugs*. 2009. 23(5):427-52. [\[Medline\]](#).
74. Kim JE, Yoon SJ, Kim J, Jung JY, Jeong HS, Cho HB, et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine in treating major depressive disorder with anxiety symptoms: an 8-week open-label randomised paroxetine-controlled trial.*Int J Clin Pract*. 2011 Mar. 65(3):323-9. [\[Medline\]](#).
75. Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, Potokar JP, Robertson A, Isaac A. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review.*Br J Psychiatry*. 2009 Jun. 194(6):483-90. [\[Medline\]](#).
76. Rodriguez BF, Weisberg RB, Pagano ME, Machan JT, Culpepper L, Keller MB. Mental health treatment received by primary care patients with posttraumatic stress disorder.*J Clin Psychiatry*. 2003 Oct. 64(10):1230-6. [\[Medline\]](#).
77. Högberg G, Pagani M, Sundin O, Soares J, Aberg-Wistedt A, Tärnell B. Treatment of post-traumatic stress disorder with eye movement desensitization and reprocessing: outcome is stable in 35-month follow-up.*Psychiatry Res*. 2008 May 30. 159(1-2):101-8. [\[Medline\]](#).
78. Ponniah K, Hollon SD. Empirically supported psychological treatments for adult acute stress disorder and posttraumatic stress disorder: a review.*Depress Anxiety*. 2009. 26(12):1086-109. [\[Medline\]](#).
79. Litz BT, Engel CC, Bryant RA, Papa A. A randomized, controlled proof-of-concept trial of an Internet-based, therapist-assisted self-management treatment for posttraumatic stress disorder.*Am J Psychiatry*. 2007 Nov. 164(11):1676-83. [\[Medline\]](#).
80. Foa EB, Wilson R. *Stop Obsessing!: How to Overcome Your Obsessions and Compulsions*. Revis ed. New York: Bantam Dell; 2001.
81. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an

- open-label trial. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 1. 58(5):424-8. [\[Medline\]](#).
82. Greenberg WM, Benedict MM, Doerfer J, Perrin M, Panek L, Cleveland WL. Adjunctive glycine in the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Psychiatr Res*. 2009 Mar. 43(6):664-70. [\[Medline\]](#).
83. Grayson J. *Freedom From Obsessive Compulsive Disorder: A Personalized Recovery Program for Living With Uncertainty*. New York: Berkley Publishing Group; 2004.
84. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul. 164(7 Suppl):5-53. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
85. Jung HH, Kim CH, Chang JH, Park YG, Chung SS, Chang JW. Bilateral anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: Long-term follow-up results. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006. 84(4):184-9. [\[Medline\]](#).
86. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Nov. 31(11):2384-93. [\[Medline\]](#).
87. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13. 359(20):2121-34. [\[Medline\]](#).
88. Barlow JH, Ellard DR, Hainsworth JM, Jones FR, Fisher A. A review of self-management interventions for panic disorders, phobias and obsessive-compulsive disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Apr. 111(4):272-85. [\[Medline\]](#).
89. Lewis C, Pearce J, Bisson JI. Efficacy, cost-effectiveness and acceptability of self-help interventions for anxiety disorders: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2012 Jan. 200:15-21. [\[Medline\]](#).
90. Lydiard RB. The role of drug therapy in social phobia. *J*



- Affect Disord.* 1998 Sep. 50 Suppl 1:S35-9. [\[Medline\]](#).
91. Van Ameringen M, Allgulander C, Bandelow B, Greist JH, Hollander E, Montgomery SA, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of social phobia. *CNS Spectr.* 2003 Aug. 8(8 Suppl 1):40-52. [\[Medline\]](#).
  92. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Dec. 55(12):1133-41. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
  93. Allgulander C. Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* 1999 Sep. 100(3):193-8. [\[Medline\]](#).
  94. Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 1999 May. 156(5):756-60. [\[Medline\]](#).
  95. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2006 Apr. 188:305-12. [\[Medline\]](#).
  96. Ayala ES, Meuret AE, Ritz T. Treatments for blood-injury-injection phobia: a critical review of current evidence. *J Psychiatr Res.* 2009 Oct. 43(15):1235-42. [\[Medline\]](#).
  97. Rothbaum BO, Anderson P, Zimand E, Hodges L, Lang D, Wilson J. Virtual reality exposure therapy and standard (in vivo) exposure therapy in the treatment of fear of flying. *Behav Ther.* 2006 Mar. 37(1):80-90. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
  98. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* 1998 May. 155(5 Suppl):1-34. [\[Medline\]](#).
  99. Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry.* 1998 Sep.

- 155(9):1189-95. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
100. Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, Tamura RN, Hoog SL, Tepner R, et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry*. 1998 Nov. 155(11):1570-7. [\[Medline\]](#).
101. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: VI. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders, 1992-1997. *Depress Anxiety*. 9(3):107-16. [\[Medline\]](#).
102. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Morales-Valdéz M, García-Valencia CE, Tortoriello J. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from *Galphimia glauca* on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind clinical trial controlled with lorazepam. *Planta Med*. 2007 Jul. 73(8):713-7. [\[Medline\]](#).
103. Komossa K, Depping AM, Meyer M, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8. 12:CD008141. [\[Medline\]](#).
104. Advisory Committee FDA. SEROQUEL XR for the Treatment of Patients with either Major Depressive Disorder or Generalized Anxiety Disorder. FDA. Available at <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM161963.pdf>.
105. Cuijpers P, Donker T, Weissman MM, Ravitz P, Cristea IA. Interpersonal Psychotherapy for Mental Health Problems: A Comprehensive Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Apr 1. appiajp201515091141. [\[Medline\]](#).
106. Stahl "psicofarmacologia essenziale: guida alla prescrizione"
107. "Elementi di psichiatria" – F. Bogetto, G. Maina- U.



Albert

108. uptodate "pharmacotherapy for post traumatic stress disorder in adults
109. "Elementi di psichiatria" – F. Bogetto, G. Maina- U. Albert

Link immagini :

- <http://theresponsechurch.com/anxiety-panic-attacks-and-the-gospel/>
- <http://www.ipsico.it/wp-content/uploads/2013/11/Fobia-sociale-e1383748037419.jpg>
- <http://www.firenze-psicologo.it/img/fobia-o-sempllice-paura.jpg>
- [http://www.medicitalia.it/public/uploadedfiles/minforma/danieleterriaca\\_agorafobia-psicologia-1.jpg](http://www.medicitalia.it/public/uploadedfiles/minforma/danieleterriaca_agorafobia-psicologia-1.jpg)
- <http://www.psicologicamenteok.com/wp-content/uploads/2014/01/PTSD-300x240.jpg>
- <http://www.stateofmind.it/2012/11/disputing-ansia-generalizzata/>
- <http://www.cristinaselvi.it/wp-content/uploads/2012/12/disturbo-attacco-di-panico-psicologia-studio-psichiatria-integrata.jpg>