

# Lęk

Patofizjologia i leczenie  
zaburzeń lękowych

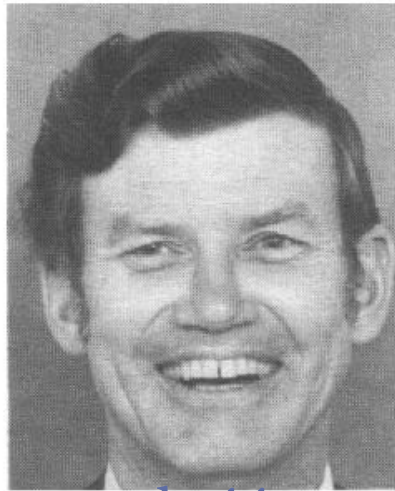
# Definicja

- **Lęk**: stan emocjonalny związany ze spodziewanym zagrożeniem.
- Zagrożenie jest słabo zdefiniowane lub odległe w czasie.
- Reakcja jest nieadekwatna i upośledza funkcjonowanie.
- Lęk jest różny od fizjologicznego **strachu**, adekwatnego do rzeczywistego zagrożenia.

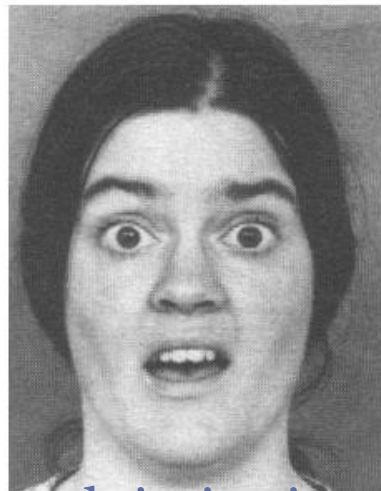
# Rodzaje lęku

- Lęk jako cecha (***trait anxiety***): zjawisko trwałe, podatność (*vulnerability*), neurotyczność, (*negative affectivity*)
- Stan lęku (***state anxiety***): reakcja przemijająca

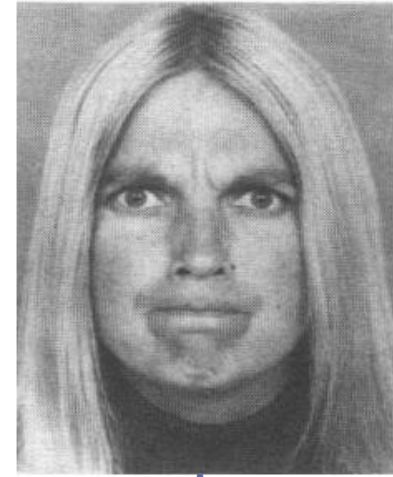
# Emocje podstawowe (*Evans 2002*)



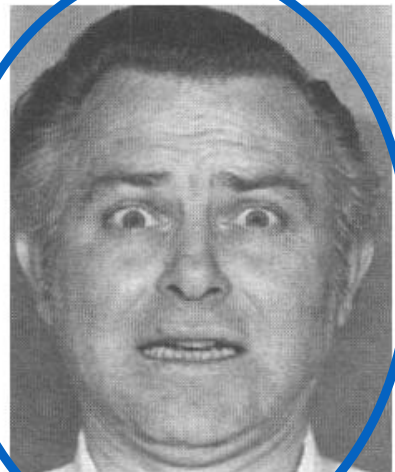
radość



zdziwienie



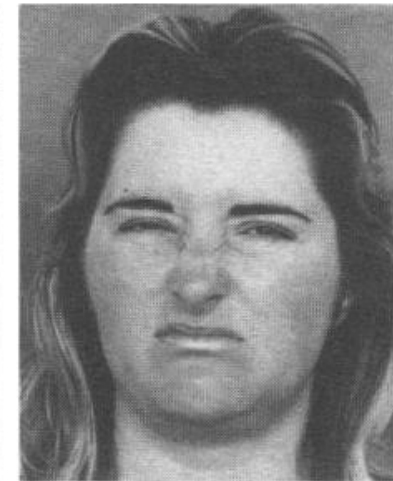
gniew



lęk



smutek



wstręt

# **Klasyfikacja zaburzeń lękowych w ICD-10**

Zaburzenia nerwicowe związane ze stresem i pod postacią somatyczną

**F40 Zaburzenia lękowe w postaci fobii (agorafobia, fobia społeczna)**

**F41 Inne zaburzenia lękowe (z napadami lęku, zaburzenia lękowe uogólnione)**

**F43 Reakcja na ciężki stres i zaburzenia adaptacyjne**

F42 Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (nerwica natręctw)

F44 Zaburzenia dysocjacyjne/konwersyjne

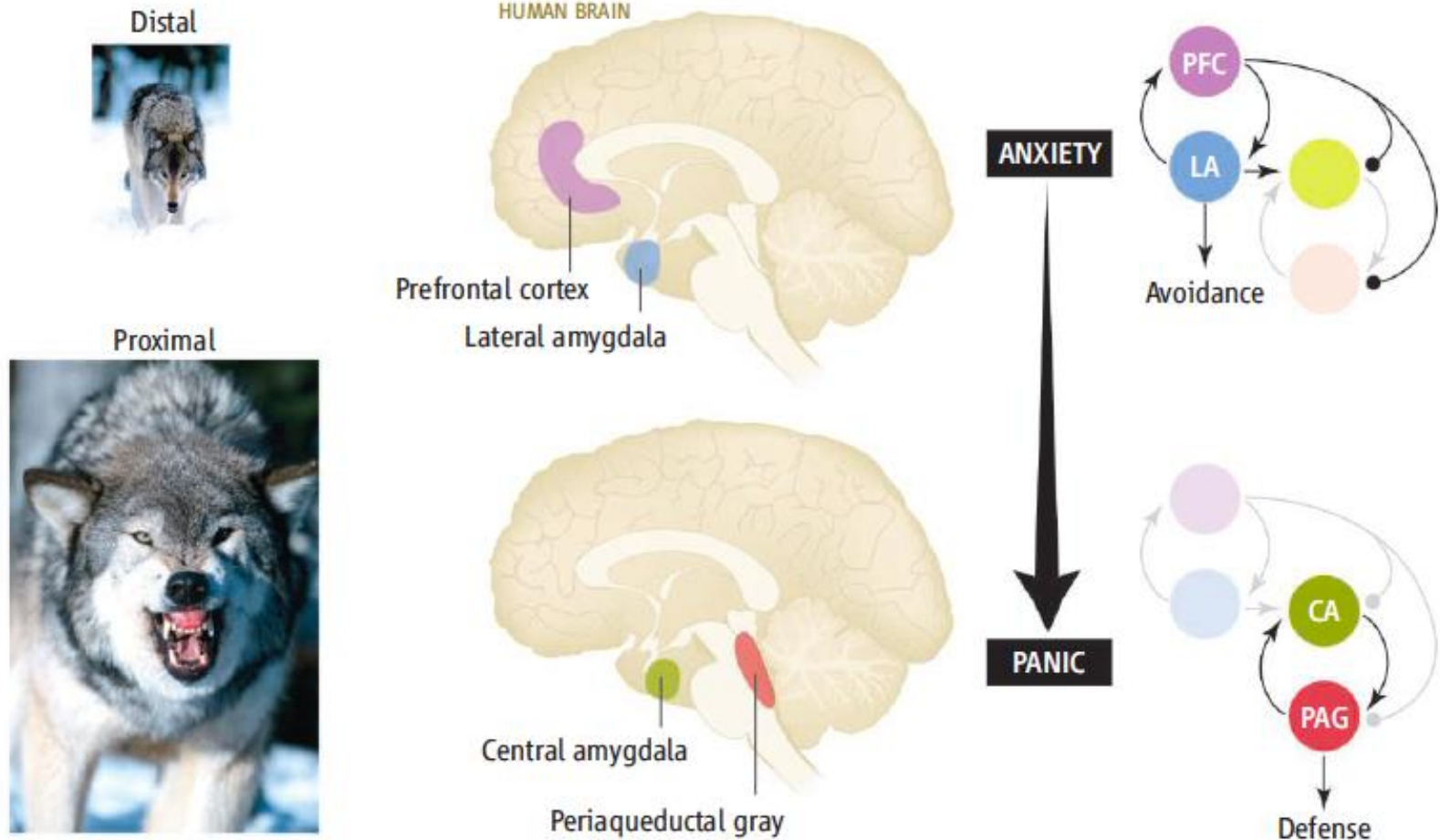
F45 Zaburzenia pod postacią somatyczną  
(*somatoform disorders*)

F48 Inne zaburzenia nerwicowe

*Tylko 3 pierwsze z uświadomianym lękiem*

# Nowe spojrzenie na lęk i strach

The Threatened Brain Maren S. Science 2007;317: 1043-1044



# Anatomiczne podłoże lęku napadowego (*strachu*)

*Badania u osób zdrowych i w zaburzeniach  
lękowych: nadmierna aktywacja ciała  
migdałowatego i wyspy*

- **ciało migdałowate**: ocena niebezpieczeństwa, nieświadome przetwarzanie emocji
- **wyspa**: monitorowanie homeostazy, wzbudzenie wegetatywne

# Anatomiczne podłoże lęku przewlekłego

From neural circuits to novel solutions? Etkin 2012

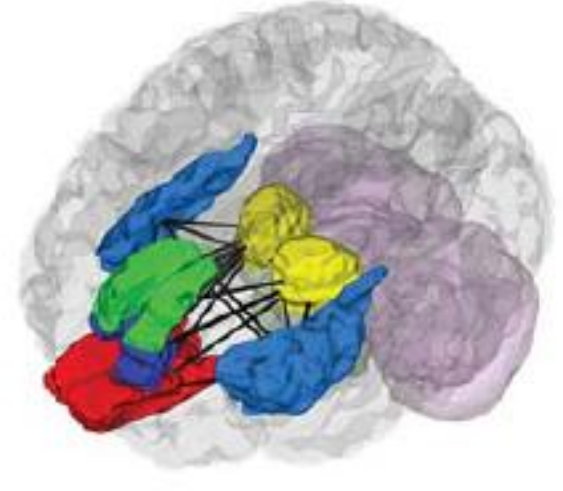
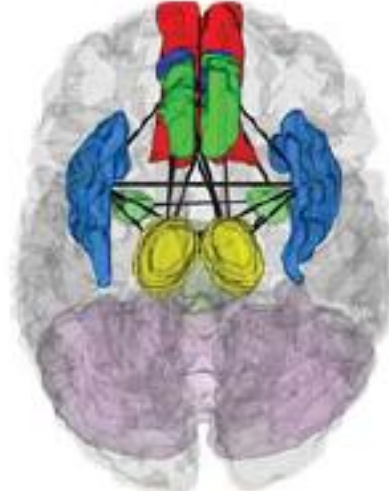
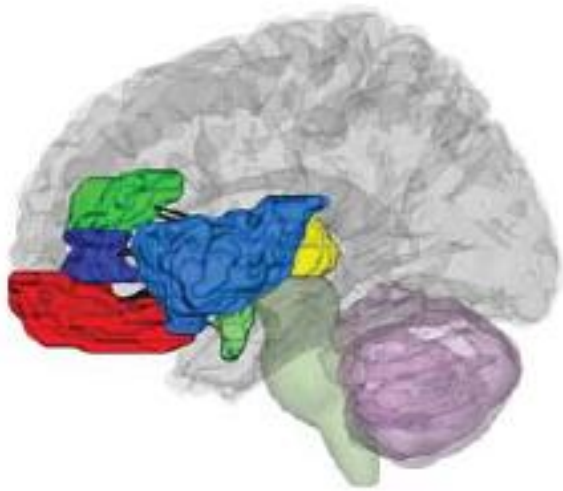
Chroniczne cierpienie z lękiem  
antycypacyjnym, np.  
(zaburzenia lękowe uogólnione  
GAD):

dysfunkcja przedniej części zakrętu  
obręczy i przyśrodkowej kory  
przedczołowej, jak w depresji



# Metaanaliza neuroobrazowania czynnościowego w zaburzeniach lękowych

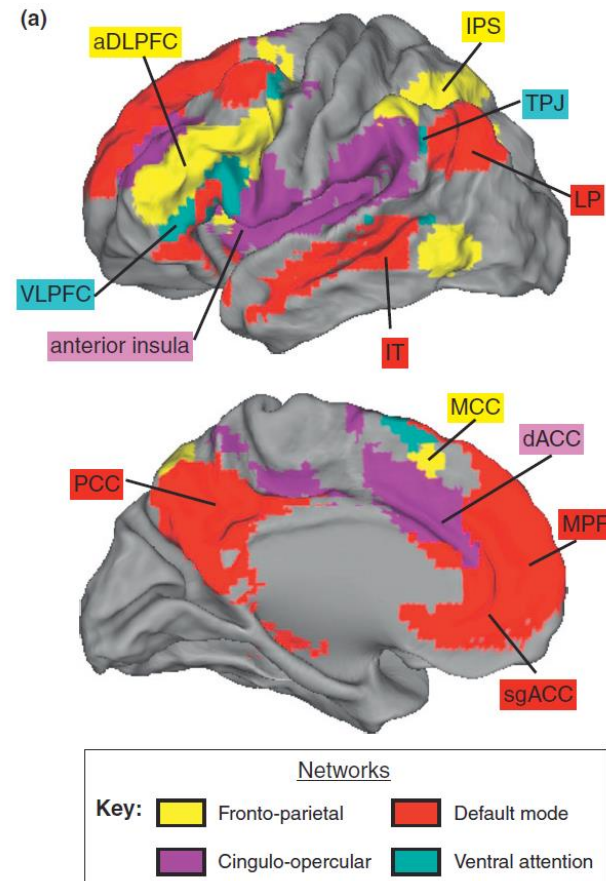
Etkin i wsp. Am J Psychiatry 2007;164: 1476-1488



# Anatomiczne podłoże zaburzeń lękowych (*trait anxiety*)

Sylwester i wsp., 2012

**aDLPFC** - kora przedczołowa grzbietowo-boczna, część przednia; **dACC** – część grzbietowa części przedniej zakrętu obręczy; **IPS** – bruzda śródcieniowa; **IT** – kora skroniowa; **LP** – kora ciemieniowa; **MCC** – środkowa część zakrętu obręczy; **PCC** – tylna część zakrętu obręczy; **sgACC** – pole podspoidłowe; **TPJ** – temporal parietal junction; **VLPFC** – kora przedczołowa brzuszno-boczna

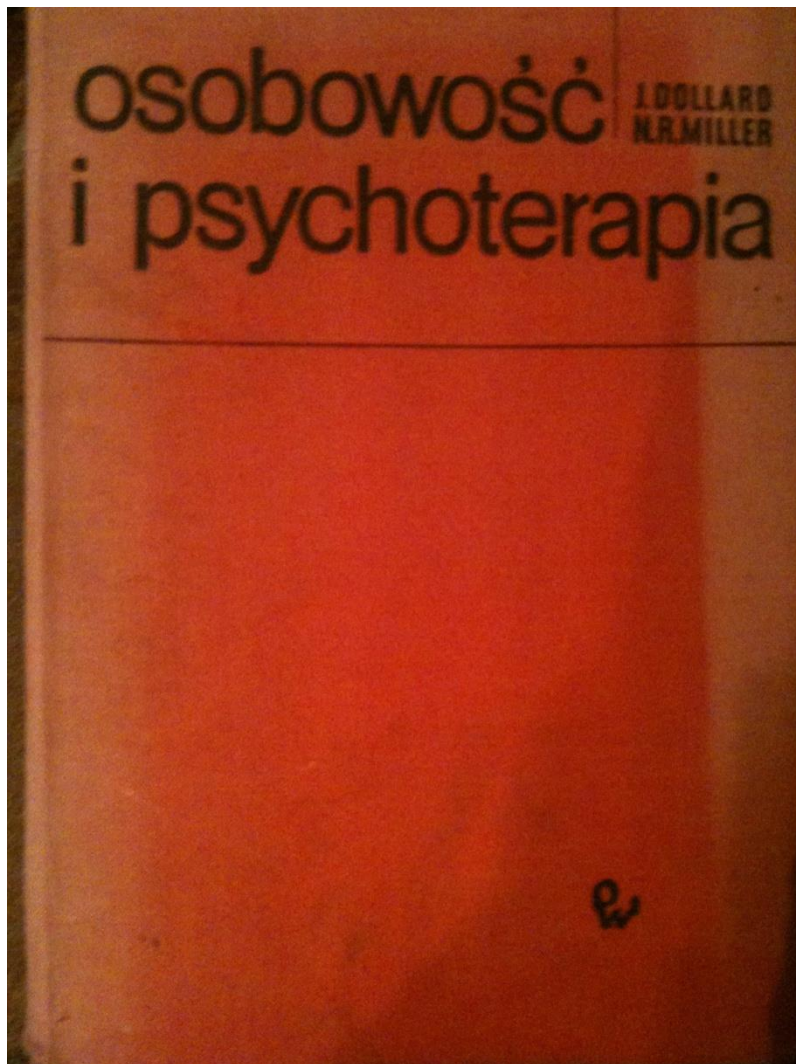


■ Sieć czynności utajonych

## Obraz kliniczny lęku (1)

# Objawy psychiczne:

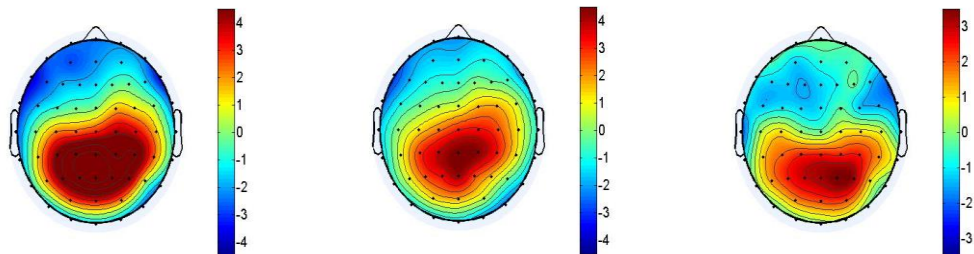
- zamartwianie się, ruminacje,  
katastroficzna ocena sytuacji
- derealizacja i depersonalizacja
- napięcie, niepokój, trwożliwe  
oczekiwanie
- zaburzenia poznawcze:  
koncentracji, pamięci



Powiedzieliśmy,  
że osoba  
neurotyczna jest  
**ogłupiona** w  
tych dziedzinach,  
w których jej  
emocje  
są ze sobą  
w konflikcie.

# ERP w zaburzeniach lękowych

## Załącznik P3b



*Po lewej: chorzy z zaburzeniami lękowymi, w środku – zdrowi, po prawej różnica. Mapy pokazują rozmiar i lokalizację zaangażowania mózgu w chwili rozwiązania testu, u osób z lękiem zaangażowanie jest większe, mimo że test zawierał tylko bodźce obojętne (Gmaj B. Badanie patofizjologii zaburzeń lękowych za pomocą endogennych potencjałów wywołanych. Rozprawa doktorska, 2012)*

## Objawy kliniczne lęku (2)

# Objawy behawioralne:

- niepokój manipulacyjny, lokomocyjny
- pobudzenie lub zahamowanie  
do stuporu włącznie

## Objawy kliniczne lęku (3)

# Objawy wegetatywne:

- z układu oddechowego - duszność, tachypnoe
- z układu pokarmowego - nudności, wymioty, biegunka, suchość w jamie ustnej, utrata wagi
- z układu krążenia - ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, tachykardia
- z układu nerwowego - bóle i zawroty głowy, parestezje, szum w uszach, rozszerzenie źrenic, drżenie
- inne - zmęczenie, bezsenność, utrata libido, poty, częstomocz, bóle mięśni

# Chorobowość roczna zaburzeń lękowych

Wittchen i wsp. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 655 - 679

Fobia specyficzna – 6,4 %

Fobia społeczna – 2,3 %

Agorafobia – 2 %

Napady paniki – 1,8 %

Lęk uogólniony 1,7 – 3,4 %

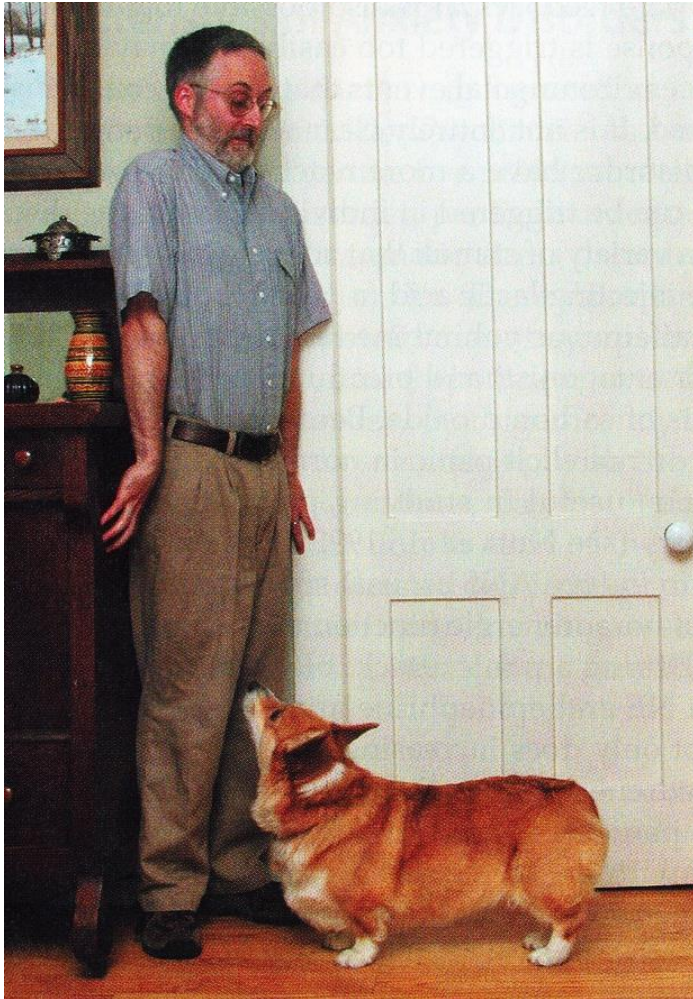
Zaburzenia stresowe pourazowe 1,1 – 2,9 %

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne – 0,7 %

**Zaburzenia lękowe razem – 14 %**



# F40.2 Specyficzne postacie fobii

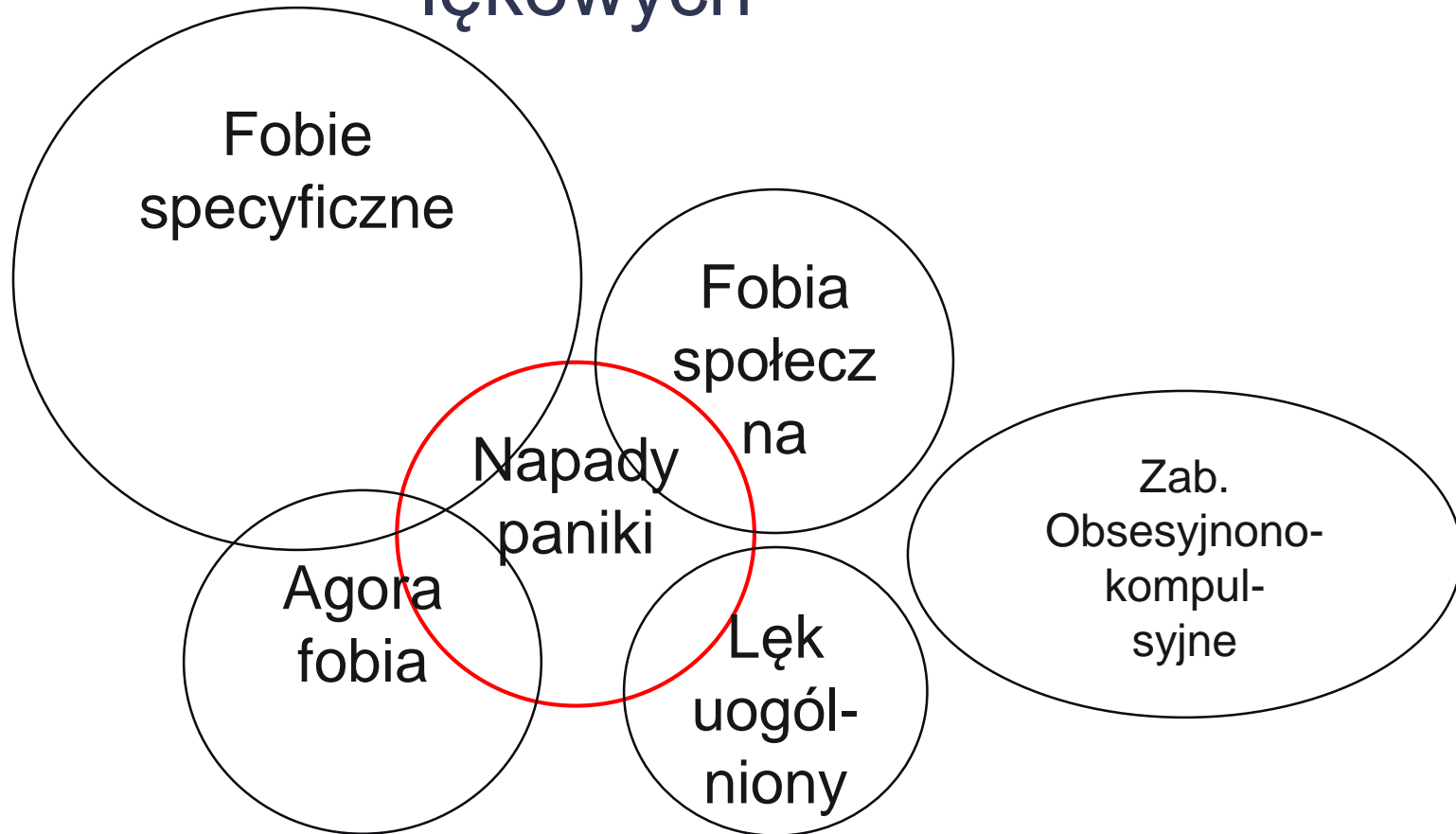


Lęki ograniczone  
do bardzo specyficznych  
sytuacji z tendencją do  
unikania tych sytuacji

Na przykład:

wysokość,  
szczury, pająki, burza  
z piorunami, ciemność,  
lot samolotem, otwarta przestrzeń,  
zamknięta przestrzeń, wystąpienia  
publiczne, korzystanie z  
publicznych toalet, jedzenie  
pewnych pokarmów, wizyta u  
dentysty, widok krwi czy ran.

# Współchorobowość w zaburzeniach lękowych



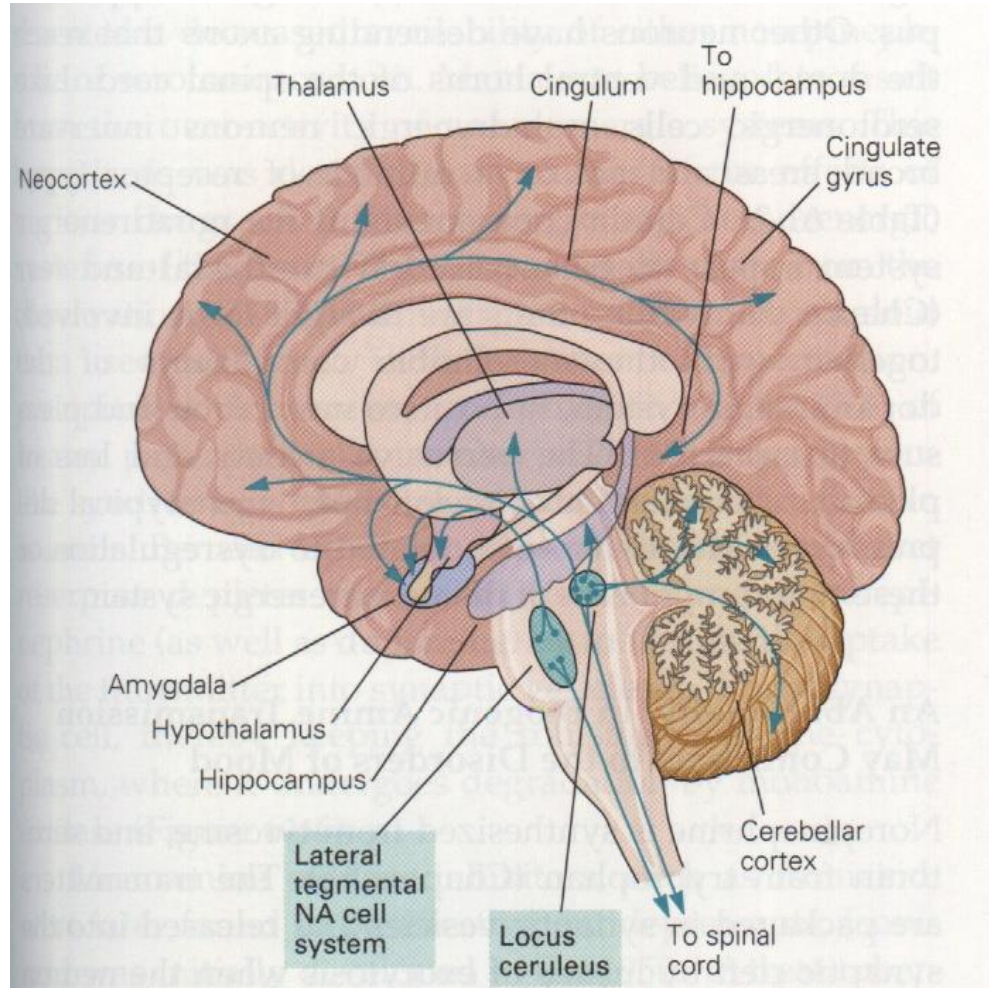
# Następstwa zaburzeń lękowych

- podwyższone ryzyko próby samobójczej
- podwyższone ryzyko śmiertelnej choroby wieńcowej

# Uwarunkowania genetyczne lęku

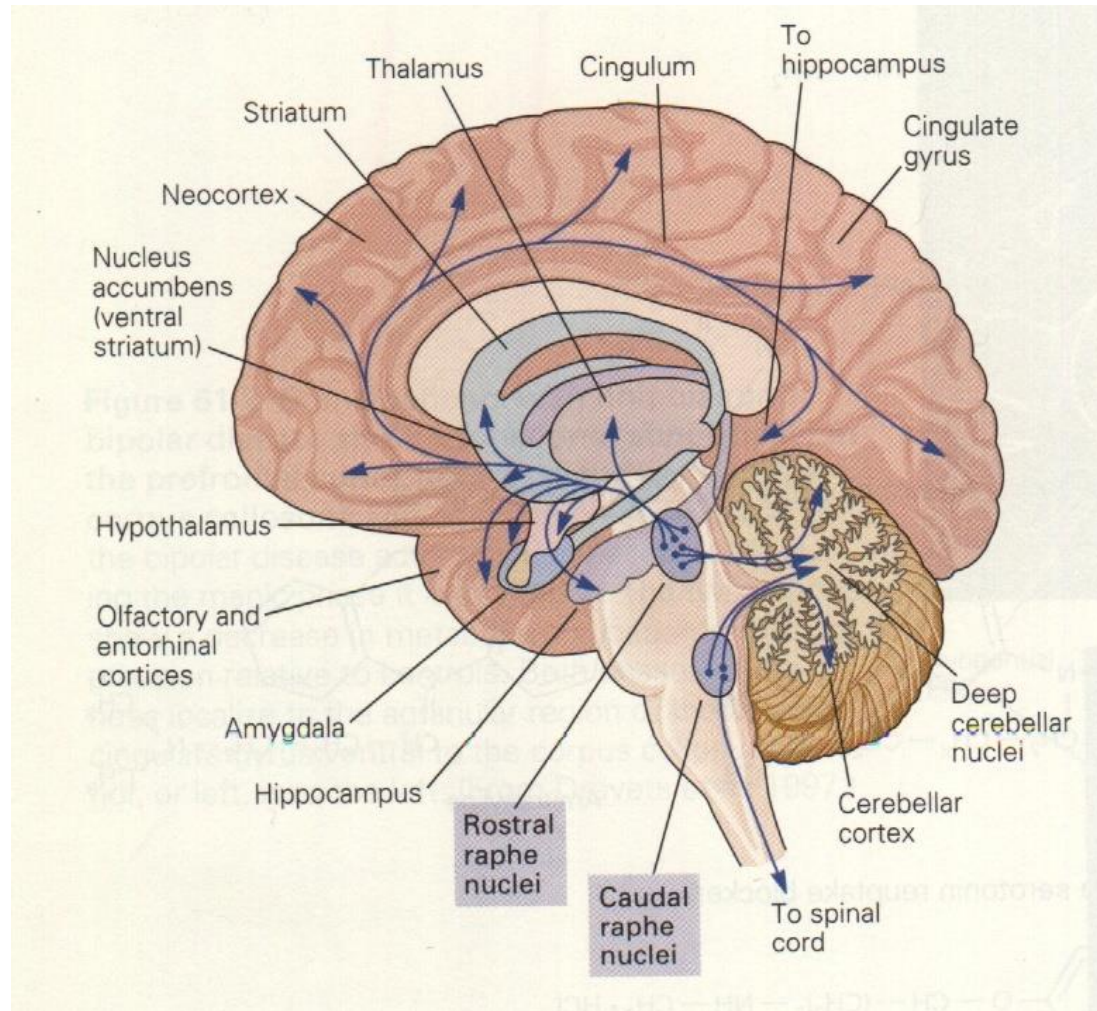
- ✦ Czynniki genetyczne odpowiadają w co najmniej 50% za pojawienie się predyspozycji do zachorowania.
- ✦ Chromozom *17q11*, gen transportera serotoniny (*5-HTTLPR*, *SLC6A4*)
- ✦ Geny transportera dopaminy
- ✦ Geny receptorów dopaminy: D2 (*DRD2*), D3 (*DRD3*), D4 (*DRD4*)

# Nadczynność układu noradrenergicznego powoduje lęk





# Niedoczynność układu serotonergicznego powoduje lęk



# Zaburzenia lękowe: podsumowanie

- znaczne rozpowszechnienie (chorobowość roczna 14 %)
- wgląd i poczucie rzeczywistości nienaruszone
- normy społeczne na ogół nienaruszone
- częsta współchorobowość:
  - z innymi zaburzeniami lękowymi
  - z depresją
  - z nadużywaniem substancji psychoaktywnych

# Metody leczenia zaburzeń lękowych

- Psychoterapia
- Farmakoterapia
  - leki przeciwdepresyjne
  - leki anksjolityczne



# Mechanizm działania farmakoterapii (ADM) i psychoterapii poznawczej (CT)

(DeRubeis i wsp., Nature Rev Neurosci 2008; 9: 788-796)

**a Before ADM or CT**  
Amygdala hyperactivity leads to decreased PFC function or efficiency

**b CT**  
Increases PFC functioning

Increased PFC function leads to decreased amygdala reactivity

**c ADM**  
Decreases amygdala hyperactivity directly

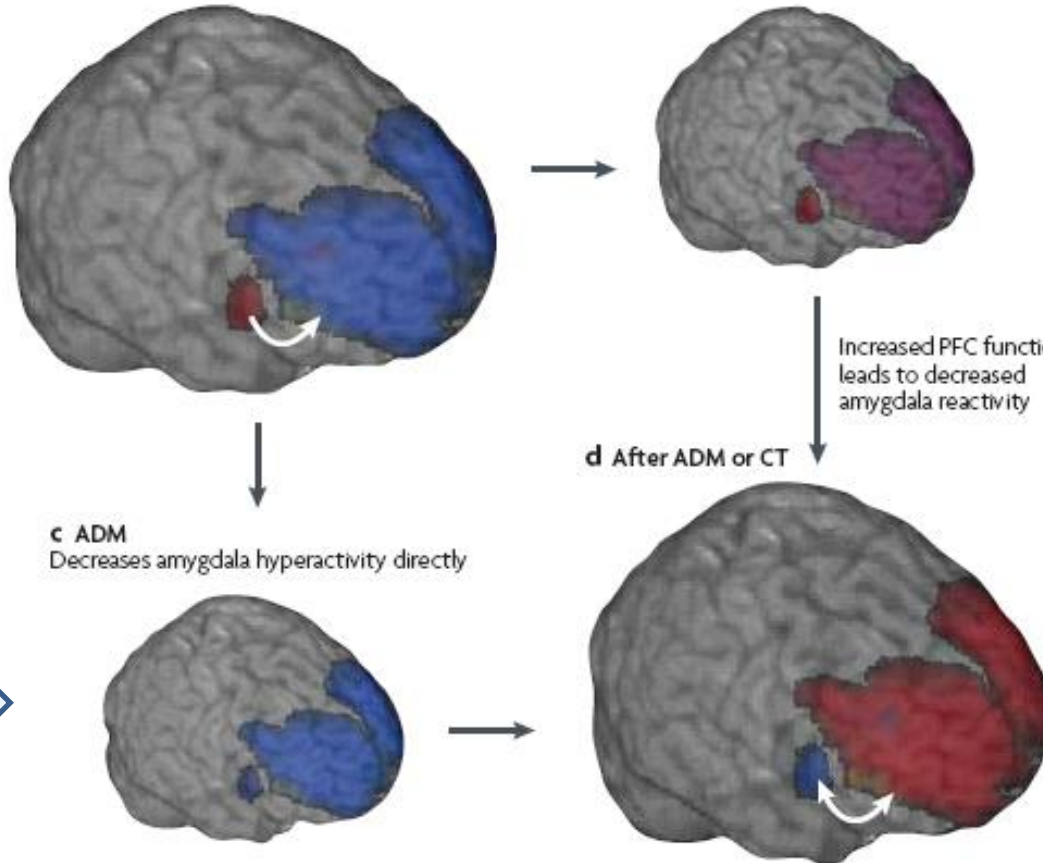
**d After ADM or CT**

depresja

psychoterapia  
poznawcza

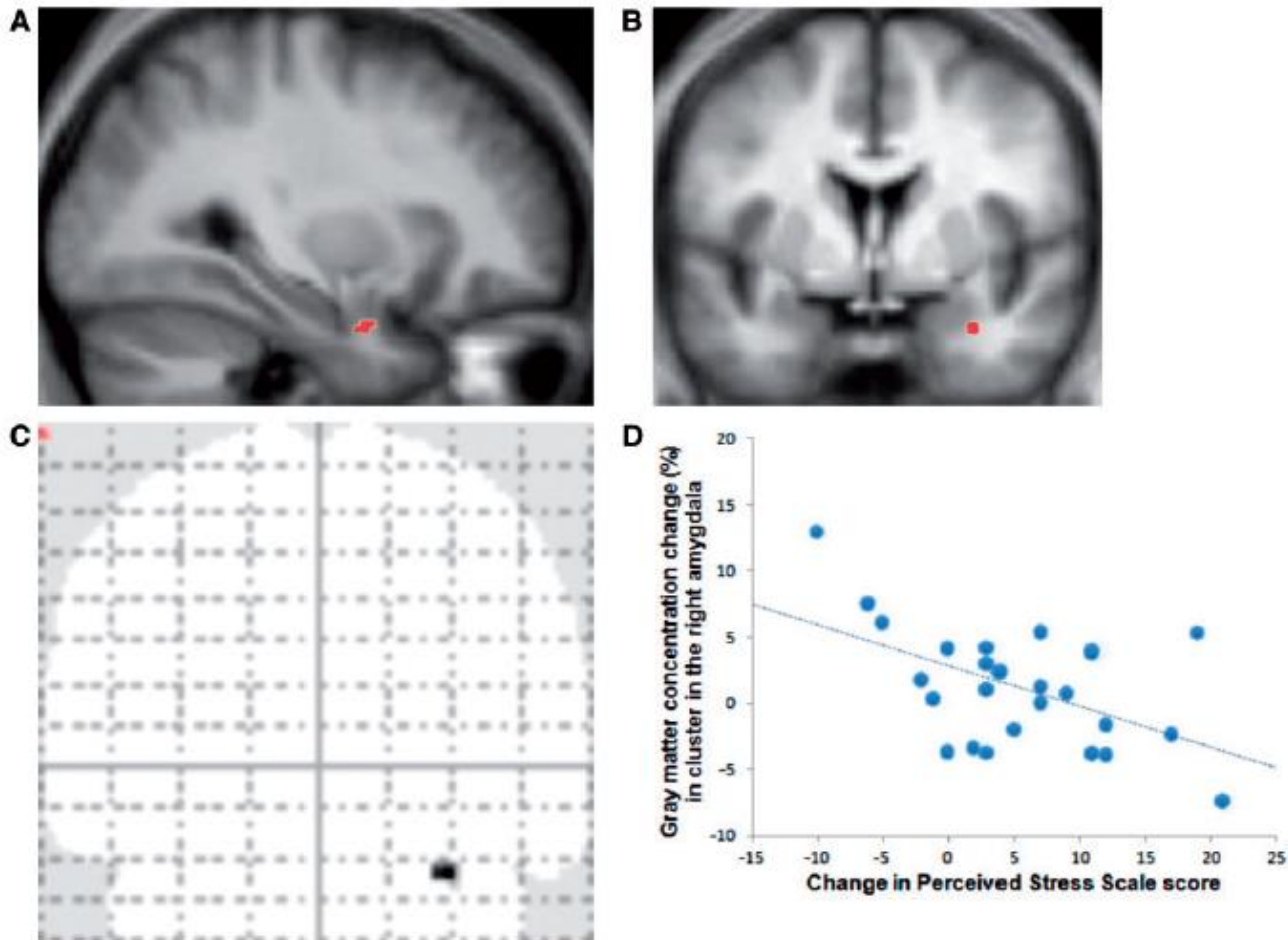
farmakoterapia

remisja



# Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala

Holzel B i wsp., Soc Cogn Affect Neurosci 2009



# Change the mind and you will change the brain: effects of cognitive behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia

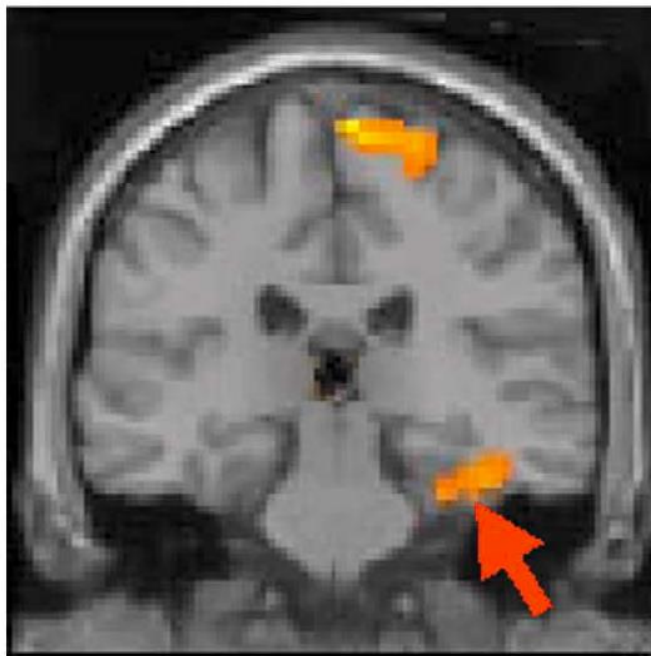
Paquette i wsp. Neuroimage 2003; 18: 401-409



minus



## Pre-treatment



Y = -27

## Post-treatment



Y = -27

# Roczne koszty psychoterapii i farmakoterapii

## Psychoterapia

2 x tydzień 100 zł

Koszt miesięczny = 800 zł

**Rocznie  $800 \times 12 = 9600$  zł**

## Farmakoterapia

Citalopram (Aurex)

1 tabl. dziennie

1 opak. a 20 tabl = 22,08 zł

Koszt miesięczny = 33,12 zł

**Rocznie  $33,12 \times 12 = 397,44$  zł**

# Ogólne zasady leczenia zaburzeń lękowych

1. Lek wybiera się na podstawie obrazu klinicznego i preferencji pacjenta
1. Konieczne jest nawiązanie kontaktu emocjonalnego, aby pacjent cierpliwie zniósł czas do zadziałania leku (2 – 4 tyg) i ewentualne wstępne objawy niepożądane
1. Jeżeli nie ma poprawy po 4 – 6 tygodniach zwiększamy dawkę leku
1. Jeżeli nie ma poprawy po następnych 2 tygodniach, zmieniamy lek
1. Jeżeli dobrze się lek przynoszący poprawę, konieczne jest kontynuowanie terapii przez 1 – 2 lata, a potem bardzo powolne odstawianie



# U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

[A to Z Index](#) | [Follow FDA](#) | [FDA Voice Blog](#)

SEARCH

Most Popular Searches

[Home](#)

[Food](#)

[Drugs](#)

[Medical Devices](#)

[Vaccines, Blood & Biologics](#)

[Animal & Veterinary](#)

[Cosmetics](#)

[Radiation-Emitting Products](#)

[Tobacco Products](#)

## Drugs

[Home](#) [Drugs](#)



Treatment approved for **plague**

**Rare but deadly infections attack body systems**  
Antibacterial agent also reduces risk after exposure

1 2 3 4

### Spotlight

- [Drug Shortages](#)
- [Drug Information \(Drugs@FDA\)](#)
- [Orange Book Search](#)
- [National Drug Code Directory](#)
- [Natural Disaster Response](#)

### Drugs Topics

#### Emergency Preparedness

Bioterrorism, drug preparedness and natural disaster response

#### Drug Approvals and Databases

Drug-Related Databases from FDA; Information on Drug Approvals

#### Drug Safety and Availability

Medication Guides, Drug Shortages, Drug Safety Communications and Other Safety Announcements

#### Guidance, Compliance & Regulatory Information

Guidance for Industry, Warning Letters, Postmarket Surveillance Programs

#### News & Events

What's New on This Site, Drug Approval Listing, Meetings and Conferences

#### Science & Research (Drugs)

Research by FDA Staff to Evaluate and Enhance the Safety of Drug Products

### Recalls & Alerts

- [Drug Recalls](#)
- [MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program](#)
- [Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts](#)



# Przykład ostrzeżenia wydanego przez FDI

The FDA Safety  
and Adverse Event  
Program

Information

Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

Safety Alerts for Human  
Products

## Celexa (citalopram hydrobromide) - Drug Safety Communication: Revised Recommendations, Potential Risk of Abnormal Heart Rhythms

[Posted 03/28/2012]

AUDIENCE: Psychiatry, Cardiology

ISSUE: FDA is clarifying dosing and warning recommendations for the antidepressant Celexa (citalopram hydrobromide; also available in generic form). In August 2011, FDA issued a Drug Safety Communication (DSC) stating that citalopram should no longer be used at doses greater than 40 mg per day because it could cause potentially dangerous abnormalities in the electrical activity of the heart. Citalopram use at any dose is discouraged in patients with certain conditions because of the risk of QT prolongation, but because it may be important for some of those patients to use citalopram, the drug label has been changed to describe the particular caution that needs to be taken when citalopram is used in such patients. The revised drug label also describes lower doses that should be used in patients over 60 years of age.

Read the FDA Drug Safety Communication for additional information.

BACKGROUND: Celexa (citalopram hydrobromide; also available in generic form) is in a class of antidepressants called selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

RECOMMENDATIONS:

- Citalopram is not recommended for use at doses greater than 40 mg per day because such doses cause too large an effect on the QT interval and confer no additional benefit.
- Citalopram is not recommended for use in patients with congenital long QT syndrome, bradycardia, hypokalemia, or hypomagnesemia, recent acute myocardial infarction, or uncompensated heart failure.
- Citalopram use is also not recommended in patients who are taking other drugs that prolong the QT interval.
- The maximum recommended dose of citalopram is 20 mg per day for patients with hepatic impairment, patients who are older than 60 years of age, patients who are CYP 2C19 poor metabolizers, or patients who are taking concomitant cimetidine (Tagamet) or another CYP2C19 inhibitor, because these factors lead to increased blood levels of citalopram, increasing the risk of QT interval prolongation and Torsade de Pointes.

National Institute for Health and Clinical Excellence - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

National Institute for Health and Clinical Exc... +

www.nice.org.uk

Most Visited Getting Started Latest Headlines Kaplan & Sadock's Co... MobileMe iDisk - Home PsychiatryOnline - Ho... European Sleep Rese... LOW RESOLUTION BR... FDA U S Food and Drug Ad...

**NHS**  
National Institute for Health and Clinical Excellence

Sign In | Register

Home News Get involved About NICE

Find guidance NICE Pathways Quality standards Into practice QOF

## Branch out: apply now for 2013 NICE Fellowships and Scholarships

Applications are now open for NICE Fellowships and Scholarships starting in April 2013.

Health and social care professionals can apply today for unique opportunities to get involved with NICE and improve evidence-based practice at a regional level

About NICE News and comment NICE Guidance NICE Pathways Into practice NHS Evidence

### Patients and the public

Putting patients at the centre of NICE's work

### Medicines and prescribing

Safety, efficiency and effectiveness in the use of medicines

### Consultations

Guidance in development

Start

Wyszukaj na pulpicie 08:08



# Leki serotoninerгіczne (SSRI)

dawka dobowa w mg

- citalopram  
20  
Cipramil, Cital, Aurex, Citabax
- escitalopram  
10  
Lexapro, Depralin, Elicea
- fluoksetyna  
20  
Prozac, Bioxetin, Seronil, Andepin
- fluwoksamina  
200  
Fevarin
- sertralina  
100  
Zoloft, Asentra, Asertin, Luxeta
- paroksetyna  
Serostat, Rexetin, Paxtin

# Klasyczne nieselektywne leki trójpierścieniowe

dawka dobowa w mg

- amitryptylina Amitriptylinum

150

- ~~dezypramina Petylyl~~

~~150~~

- ~~dibenzepina Noveril~~

~~480~~

- doksepina Sinequan

100

- ~~imipramina Imipramin~~

~~150~~

# Leki o podwójnym działaniu (SNRI)

—  
\_dawka dobowa w mg

● wenlafaksyna **Efectin** (↑serotoninowy) **150**

● ~~milnacipran~~ ~~**Ixel**~~ (↑noradrenergiczny) ~~**100**~~

miesięczny koszt kuracji = 149,82

● duloksetyna **Cymbalta**

**60**

miesięczny koszt leczenia =

200,62 zł

● ● ●

● mirtazapina **Remeron Mirzaten** **30**

miesięczny koszt leczenia = Remeron 228,61 zł; Mirzaten 59,93 zł

# Anksjolityki benzodiazepinowe

## Leki nadużywane!!!

- alprazolam +++
- bromazepam +++
- chlordiazepoksyd
- Diazepam ++
- estazolam
- flunitrazepam +++
- klorazepat +-
- klonazepam +++
- lorazepam +++
- lormetazepam
- midazolam +++
- Nitrazepam ++
- oksazepam ++
- temazepam ++

długo działające (> 24 h)

o czasie działania pośrednim (6-24 h)

krótko działające (< 6 h)

Duża siła wiązania z receptorem +++

# Leczenie napadów paniki

(Kolorem oznaczono leki zaaprobowane przez FDI)

**1) Zalecana jest psychoterapia (CBT)**

**2) Leczenie farmakologiczne (SSRI):**

citalopram -	20 mg
escitalopram –	10 mg
<b>fluoksetyna -</b>	<b>20 mg</b>
fluwoksamina -	200 mg
<b>paroksetyna –</b>	<b>20 mg</b>
<b>sertralina -</b>	<b>100 mg</b>

**3) Silnie działający lek benzodiazepinowy  
do przerwania napadu paniki:**

alprazolam -	2 mg
lorazepam -	2,5 mg

# Leczenie lęku uogólnionego

(Kolorem oznaczono leki zaaprobowane przez FDI)

1) Zalecana jest psychoterapia (CBT)

2) Leczenie farmakologiczne (SSRI, SNRI):

citalopram -	20 mg
<b>escitalopram –</b>	<b>10 – 20 mg</b>
fluoksetyna -	20 mg
<b>paroksetyna –</b>	<b>20 -50 mg</b>
sertralina -	100 mg
<b>wenlafaksyna -</b>	<b>75 – 225 mg</b>
<b>duloksetyna -</b>	<b>60 – 120 mg</b>

3) Czasem na początku zaleca się długo działający lek benzodiazepinowy celem przyspieszenia poprawy:

klorazepat -	10 mg
--------------	-------

# Leczenie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych

(Kolorem oznaczono leki zaaprobowane przez FDI)

**1) W łagodnych postaciach preferuje się psychoterapię (CBT)**

**2) Leczenie farmakologiczne (SSRI):**

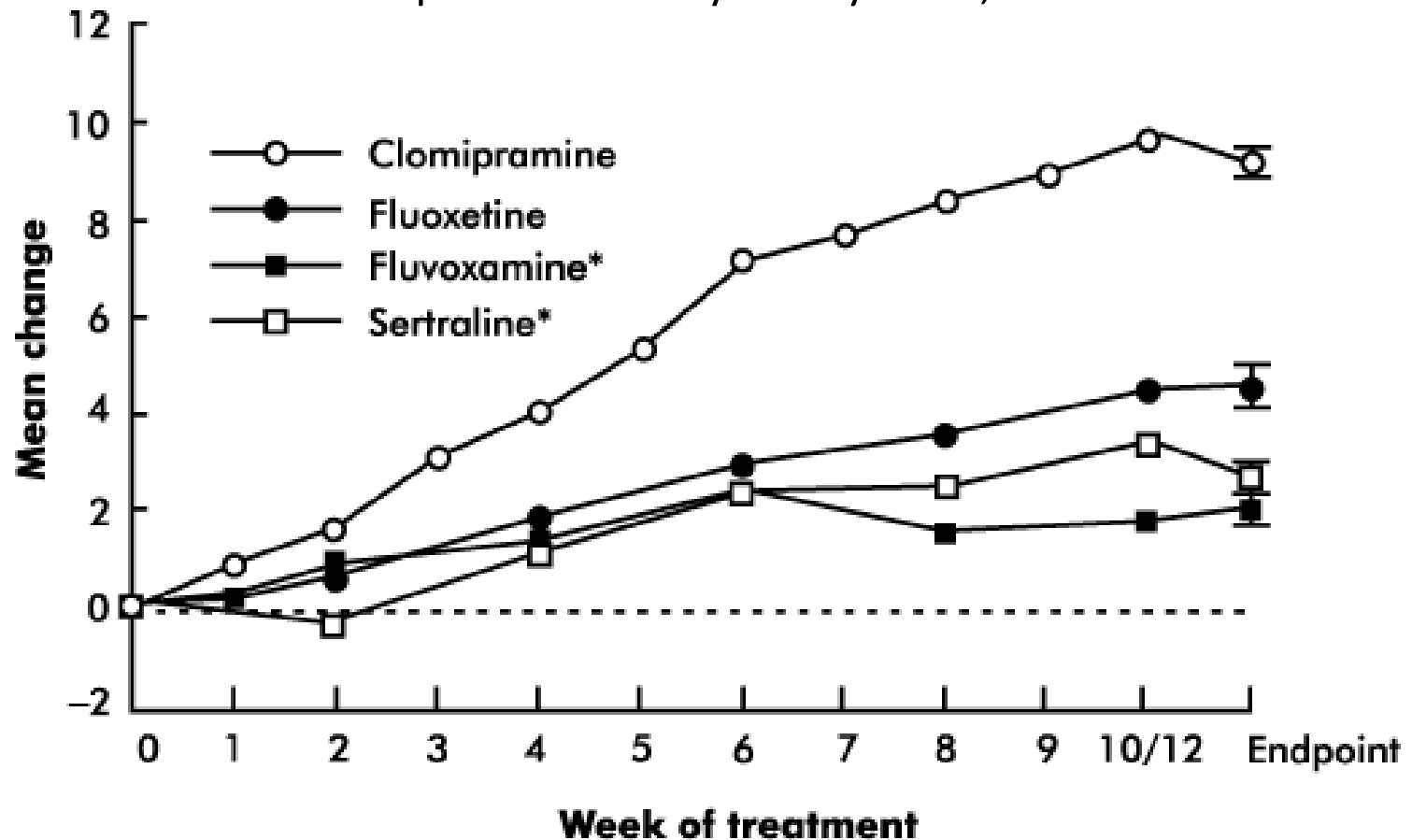
<b>paroksetyna –</b>	<b>40 mg</b>
<b>sertralina -</b>	<b>100 – 200 mg</b>
<b>fluvoxamina -</b>	<b>300 mg</b>
<b>fluoksetyna –</b>	<b>40 – 60 mg</b>
<b>escitalopram –</b>	<b>20 mg</b>
<b>klomipramina –</b>	<b>150 – 250 mg</b>

**3) Czasem dodaje się leki przeciwpsychotyczne:**

<b>risperidon -</b>	<b>3 mg</b>
<b>haloperidol -</b>	<b>2 mg</b>

# Efficacy and Tolerability of Serotonin Transport Inhibitors in Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis

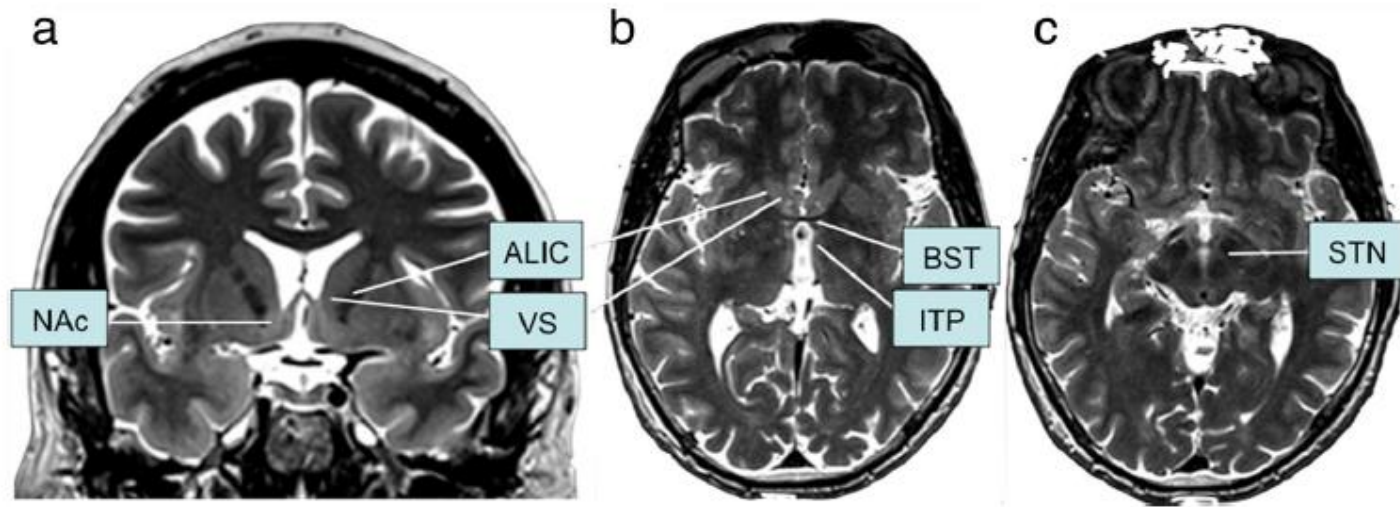
Greist i wsp. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 53-60





# Deep Brain Stimulation for Treatment-Refractory Obsessive Compulsive Disorder: A Systematic Review

Kohl S. et al. BMC Psychiatry. 2014;14:214



**Figure 2 Target locations.** Reconstructed targets onto coronal (a) and horizontal (b, c) sections. NAc: Nucleus accumbens; ALIC: Anterior limb of the internal capsule; VS: ventral striatum; BST: Bed nucleus of the stria terminalis; ITP: Inferior thalamic peduncle; STN: subthalamic nucleus.

# Podsumowanie terapii zaburzeń lękowych

- ✓ **Agorafobia** – SSRI, czasem terapia behawioralna
- ✓ **Fobie społeczne** – SSRI, wenlafaksyna
- ✓ **Specyficzne postacie fobii** – terapia behawioralna, SSRI
- ✓ **Napady paniki** – SSRI, doraźnie benzodiazepiny
- ✓ **Zaburzenia lękowe uogólnione** – SSRI, wenlafaksyna, techniki relaksacyjne
- ✓ **Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne** – SSRI, wenlafaksyna, klomipramina (wysokie dawki), terapia behawioralna
- ✓ **Reakcja na ciężki stres i zaburzenia adaptacyjne** – SSRI, różne formy psychoterapii

Jeżeli dobierze się lek przynoszący poprawę, konieczne jest kontynuowanie terapii przez 1 – 2 lata, a potem bardzo powolne odstawianie.