

Małgorzata Rzewuska

Leczenie zaburzeń nerwicowych

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Współczesna klasyfikacja zaburzeń psychicznych (ICD-10) opiera się na założeniu, że podstawowym objawem nerwicy jest lęk. W zależności od rodzaju objawów i przebiegu wyodrębnia się kilka zaburzeń:

- fobie (unikanie określonych sytuacji w obawie przed pojawieniem się lęku), w tym:
 - agorafobie (często współistniejące z lękiem napadowym – unikanie miejsc publicznych, tłumu, podróży),
 - fobie społeczne (unikanie sytuacji społecznych wynikające z obawy przed oceną ludzi z otoczenia),
 - inne specyficzne fobie (lęk przed zetknięciem z konkretnymi przedmiotami, zwierzętami, sytuacjami),
- lęk napadowy (nawracające napady panicznego lęku, nie związanego z konkretną sytuacją i nie dającego się przewidzieć),
- lęk uogólniony (utrzymujący się przez co najmniej 6 miesięcy stan napięcia i obaw, występuje bez przyczyny somatycznej),
- zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (natrętne myśli – obsesje lub czynności – kompulsje),
- zaburzenia występujące pod postacią somatyczną (długotrwanie – co najmniej przez 2 lata – utrzymujące się skargi na liczne i zmienne dolegliwości somatyczne), w tym zaburzenia hipochondryczne.

Opisywana w poprzedniej klasyfikacji nerwica depresyjna jest obecnie – jako przewlekłe zaburzenie nastroju – klasyfikowana wśród zaburzeń afektywnych jako dystymia.

FOBIE

Jeśli fobie powodują znaczne zakłócenie funkcjonowania psychospołecznego celowe jest podjęcie leczenia, które polega na stosowaniu psychoterapii i leków. Spośród oddziaływań psychoterapeutycznych najwięcej danych przemawia za skutecznością terapii behawioralnej (konfrontacji z bodźcem lub sytuacją wywołującą lęk i desensytyzacji, np. poprzez stosowanie technik relaksacyjnych) i terapii poznawczej (restrukturyzacji).

Mało jest danych porównujących wyniki leczenia farmakologicznego fobii występujących jako jedyne zaburzenie lękowe. W lęku przed publicznym występowaniem („lęk sceniczny”, trema) zastosowane na 1,5–2 godziny przed występowaniem, beta-blokery (propranolol 10–40 mg, oxyprenolol 40–80 mg, nadolol 10–20 mg) redukują napięcie i objawy somatyczne lęku.

W fobiach społecznych wykazano poprawę w zakresie ogólnego poziomu lęku, reakcji unikania i nadwrażliwości na ocenę po leczeniu selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny (paroksetyną 20 mg/24 h (70), citalopramem 20–60 mg/24 h (2) i RIMA (moklobemidem 300–600 mg/24 h) (41,55).

Wykazano także w fobiach skuteczność klomipraminy, która jednak ze względu na objawy niepożądane nie jest lekiem preferowanym (71).

Chociaż wykazano, że benzodiazepiny w izolowanych fobiach znoszą lęk i fobijne unikanie, to jednak leki z tej grupy stosuje się tylko doraźnie. Wiąże się to nie tylko z ryzykiem uzależnienia, ale także z danymi o rychłym nawrocie objawów po (nawet powolnym i stopniowym) odstawieniu długotrwanie podawanych benzodiazepin (71).

NAPAD LĘKU I LĘK NAPADOWY

Napad lęku jest nieoczekiwanym, występującym bez znanej przyczyny, uczuciem silnego strachu połączonym z objawami wzbudzenia autonomicznego (takimi jak kołatanie serca, zlewne poty, dreszcze, omdlenie, zawroty głowy), z dolegliwościami somatycznymi (ucisk w żołądku, ból w klatce piersiowej, drętwienie kończyn, brak tchu, bóle głowy, zaburzenia trawienia), z poczuciem zagrożenia, lękiem przed śmiercią lub chorobą psychiczną.

Jeśli napady powtarzają się i co najmniej przez miesiąc utrzymuje się lęk przed kolejnymi napadami lub ich skutkami albo gdy zakłócają one zwykłe funkcjonowanie, wówczas zaburzenie określamy jako lęk napadowy.

Napady lęku występują u ponad 10% ludzi, najczęściej u osób młodych (przed 25 r.ż.). Ze względu na często odczuwane sensacje somatyczne chorzy najczęściej zgłaszają się do lekarza rodzinnego. Do momentu prawidłowego rozpoznania lęku napadowego chorzy odwiedzają zazwyczaj wielu lekarzy (neurologów, kardiologów, gastroenterologów, laryngologów) i mija w międzyczasie wiele lat (według danych amerykańskich przeciętnie pacjent zgłasza się 10 razy w ciągu 10 lat) (68). Wielu chorych poddawanych jest zbędnym badaniom angiograficznym, gastroenterologicznym, radiologicznym. Badania epidemiologiczne wskazują na to, że aż 1/2–2/3 napadowych zaburzeń lękowych jest błędnie rozpoznawanych jako choroba somatyczna (anemia, dusznica bolesna, arytmia, spastyczne schorzenie oskrzeli, niedotlenienie mózgu, nadczynność tarczycy, padaczka, choroba Cushinga, zaburzenie funkcji przytarczyc, pheochromocytoma). Zwłaszcza wtedy, gdy chory trafi do oddziału kardiologicznego w różnicowaniu rzadko uwzględniany jest lęk (24). Ale także znaczny jest odsetek chorych z lękiem napadowym wśród pacjentów leczonych

z powodu bólu głowy (kilkanaście procent) i z rozpoznaniem drażliwego jelita (29%) (7).

Pojedynczy napad lęku bardzo często jest zwiastunem lęku napadowego lub chorób afektywnych. U 1/4 osób z jednorazowym lękiem i u 40% chorych z powtarzającymi się napadami schorzenie przybiera przebieg przewlekły (4). Niemal połowa chorych z lękiem napadowym cierpi równocześnie na agorafobie. Objawy agorafobii są uważane często za wynik napadów lęku (7). U chorych z agorafobią częściej występują napady lęku wyzwalane sytuacyjnie – typowe sytuacje to podróżowanie w autobusie, metrze, przejazdy tunelem, oddalenie od domu.

Po kilku latach choroby ponad połowa chorych unika aktywności poza domem, a ponad 1/4 nie jest zdolna do pracy (42). Wielu chorych popada w uzależnienie od alkoholu, przyjmuje wiele zbędnych leków, „leczy się” u chiromantów, bioenergoterapeutów. Aż 1/4 chorych podejmuje próby samobójcze (48).

Dlatego też wszyscy lekarze, a zwłaszcza rodzinni i pogotowia, do których trafia większość osób cierpiących na lęk napadowy (3/4 chorych) (40) powinni dysponować wiedzą umożliwiającą prawidłowe postępowanie.

U pacjenta, który zgłasza się z powodu wystąpienia napadu lęku lekarz pierwszego kontaktu powinien przeprowadzić badanie obejmujące:

- wywiad ogólnolekarski, psychiatryczny, społeczny
- wywiad rodzinny
- ocenę stanu psychicznego
- podstawowe badania laboratoryjne.

W czasie badania należy:

- a) wykluczyć związek napadu lęku z używaniem alkoholu, kofeiny i leków działających prołękowo lub których odstawienie może powodować lęk (wykaz leków działających prołękowo przedstawia tabela 1),
- b) wykluczyć somatyczne przyczyny lęku (schorzenia somatyczne, którym towarzyszy lęk zawiera tabela 2), przeprowadzając w tym celu podstawowe, ale niezbyt szeroko zakrojone badania:
 - laboratoryjne (hematologiczne, próby czynności tarczycy),
 - badanie ekg (a przy uzasadnionym podejrzeniu wypadania płątka zastawki trójdzielnej – echo-ekg),
- c) ustalić, czy nie występują inne zaburzenia psychiczne (zwłaszcza depresyjne),
- d) ocenić funkcjonowanie zawodowe, społeczne i w środowisku rodzinnym (dokładniejsze omówienie, patrz Pużyński i in. 1993 – 22).

Lekarz powinien przeprowadzić psychoterapię podtrzymującą opartą na właściwej relacji pacjent–lekarz, obejmującą edukację w celu zmniejszenia obaw związanych z lękiem, nauczenie pacjenta stosowania prostych zadań służących do opanowania napadu lęku, a także prostych technik terapeutycznych (różne metody behawioralno-poznawcze kontrolowanie oddychania, trening autogenny, terapię poznawczą D. Clarka).

Tabela 1. Leki działające prołękowo

alkohol (odstawienie)	kwas walproinowy
amfetamina	lewodopa
aminofilina	lidokaina
antycholinergiczne	metylofenidat
benzodiazepiny (odstawienie)	monosodium glutamate
barbiturany (odstawienie)	neuroleptyki (akatyzja)
digitalis (przedawkowanie)	preparaty tyroidowe
dopamina	prokarbazyna
efedryna	pseudoepinefryna
epinefryna	przeciwgruźlicze (cykloseryna, izoniazyd)
fenylefryna	obniżające ciśnienie (rezerpina, hydralazyna)
fenylpropanolamid	salicylaty
kofeina	sterydy
kokaina	teofilina

Tabela 2. Schorzenia somatyczne, którym towarzyszy lęk

Zaburzenia z układu sercowo-naczyniowego: dusznica bolesna wady wrodzone serca zaburzenia rytmu hipowolemia zawał m. sercowego choroby zastawek, zwłaszcza wypadanie płotka zastawki mitralnej
Zaburzenia endokrynne: hipokaliemia, zaburzenia funkcji tarczycy, nadnerczy
Schorzenia immunologiczne: anafilaksja, lupus erythematoses
Schorzenia metaboliczne: anemia, hipoglikemia, hiponatremia, hiperkaliemia, hipertermia, porfiria
Zaburzenia neurologiczne: ataksja, drżenia samoistne, zespoły pourazowe, zespół niespokojnych nóg, schorzenia drgawkowe, zawroty głowy
Choroba wrzodowa
Nowotwory: carcinoid, insulinoma, pheochromocytoma
Zaburzenia z układu oddechowego: choroby spastyczne oskrzeli, zapalenie płuc, obrzęk i zator płuc, niewydolność oddechowa

W okresie po napadzie lęku, zwłaszcza w ciągu miesiąca po napadzie, należy ocenić stan zdrowia pacjenta, ze zwróceniem szczególnej uwagi na możliwość pojawienia się zaburzeń psychicznych.

U chorego z przebytych więcej niż jednym napadem lęku należy:

1. Ustalić rozpoznanie po wykluczeniu somatycznych przyczyn napadów lęku i innych niż lękowe zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresji.
2. Ocenic nasilenie i częstość napadów (celowe jest zastosowanie jednego ze standardowych narzędzi oceny, np. Panic Disorder Severity Scale) (11, 28, 67).

3. Ocenić wpływ zaburzeń lękowych na funkcjonowanie społeczne i samopoczucie.
4. Poinformować pacjenta o dostępnych formach leczenia psychoterapią i innych możliwościach leczenia.
5. Ocenić potrzebę leczenia specjalistycznego (psychiatrycznego) w przypadku współistnienia depresji lub innych zaburzeń i odpowiednio skierować pacjenta.
6. Zapewnić współpracę rodziny pacjenta.
7. Przeprowadzić leczenie farmakologiczne we współpracy z psychologiem po uzyskaniu konsultacji psychiatrycznej.
8. Zwracać uwagę na funkcjonowanie pacjenta po ustąpieniu zaburzeń lękowych i na ewentualne pojawianie się wczesnych objawów nawrotu zaburzeń.

Z przedstawionych zadań wynika, że szkolenie lekarzy pierwszego kontaktu (rodzinnych) powinno obejmować rozpoznawanie zaburzeń lękowych, różnicowanie zaburzeń psychicznych, a także podstawy psychoterapii.

Niezbędna jest także zmiana rozpowszechnionej praktyki długotrwałego stosowania leków anksjolitycznych, nadużywanych lub zalecanych często jako jedyna forma terapii zaburzeń lękowych.

Prawidłowe prowadzenie leczenia chorego z lękiem napadowym powinno opierać się na ocenie kilku czynników:

1. nasilenia i częstości napadów lęku,
2. obecności lęku antycypacyjnego (lęku przed lękiem),
3. występowania fobii (łącznie z agorafobią i fobii związanych z odczuwaniem własnego ciała),
4. samopoczucia pacjenta i subiektywnego odczuwania ciężkości choroby,
5. upośledzenia funkcjonowania rodzinnego, społecznego i zawodowego (9, 67).

Dopiero ustąpienie zaburzeń we wszystkich wymienionych pięciu sferach, trwające co najmniej 3 miesiące, pozwala przyjąć, że nastąpiła pełna remisja.

Celem leczenia objawowego („ostrej fazy”) w lęku napadowym jest:

1. przerywanie rozpoczynających się napadów,
2. obniżenie ogólnego poziomu lęku, lęku antycypacyjnego i fobijnego unikania,
3. zniesienie napadów lęku.

Celem terapii podtrzymującej jest zapobieganie nawrotowi zaburzeń. Celem terapii długotrwałej jest zniesienie mechanizmów psychologicznych generujących objawy.

Wybór metody leczenia musi uwzględniać to, jaki rodzaj zaburzeń dominuje u konkretnego chorego. Inne metody są bardziej przydatne wówczas, gdy występują napady nieumotywowanego lęku z poczuciem zagrożenia życia, lęk przed utratą kontroli, z pobudzeniem układu autonomicznego. Inne zaś, gdy zaburzenia są przeżywane jako powiązane z sytuacjami lub przedmiotami. Sposób leczenia zależy jednak bardziej od obecnego stylu życia pacjenta i poziomu funkcjonowania, niż od objawów.

Psychoterapia behawioralno-poznawcza w lęku napadowym

Psychoterapia behawioralno-poznawcza ukierunkowana na objawy obejmuje:

- psychoedukację,
- monitorowanie napadów,
- trening oddychania,
- przekształcenie poznawcze, uwzględniające korygowanie błędnych, katastroficznych interpretacji odczuć cielesnych,
- ekspozycję na działanie bodźca lękowego w warunkach naturalnych (*in vivo*) i w wyobraźni (*in vitro*).

Terapię zazwyczaj inicjuje kilka sesji edukacyjnych. Celem ich jest identyfikacja i określenie objawów, podjęcie bezpośredniego wyjaśnienia mechanizmu powstawania objawów i określenie planu leczenia. Zdarzające się w toku tych sesji objawy (jak np. hiperwentylacja) mogą posłużyć do omówienia czynników interoceptywnych w powstawaniu objawów.

Przerywaniu rozpoczynających się napadów służy zwiększenie stężenia dwutlenku węgla za pomocą ograniczenia dopływu powietrza, doraźne stosowanie leków anksjolitycznych przed ekspozycją na sytuacje lękorodne. Obniżeniu ogólnego poziomu lęku, lęku przed lękiem i zapobieganiu napadom służą metody behawioralne, ułatwiające kontrolę reakcji wegetatywnych – trening oddychania torem brzuszny, trening wyobraźniowy. W przypadku fobii stosuje się trening behawioralny, którego celem jest desenzytyzacja – rozerwanie związku pomiędzy sytuacją lękorodną a przeżywaniem lęku oraz powiązanie tej sytuacji z poczuciem przyjemności (osiągany poprzez relaksację, brak odczuwania lęku, satysfakcję z pokonania trudności).

Do technik behawioralnych często stosowanych w lęku napadowym należą (27):

1. *relaksacja stosowana*,
2. *techniki zanurzania*,
3. *ekspozycja na działanie bodźca zagrażającego*.

Relaksacja stosowana polega na uczeniu pacjenta obserwowania pierwszych objawów cielesnych lęku i równoczesnego stosowania technik relaksacyjnych w celu zapobieżenia rozwinięciu się napadu lęku. Wyuczzone zachowanie pacjent stosuje w sytuacji rozwijającego się napadu lęku (*in vivo*).

Techniki *zanurzenia* polegają na ekspozycji pacjenta na sytuacje wywołujące lęk.

Ekspozycja na działanie bodźca zagrażającego zmierza do zmniejszenia reakcji na podniecie. Stosuje się tę technikę działając na wyobraźnię, a także *in vivo*, w sytuacjach realnego zagrożenia. Istotnym elementem ekspozycji na działanie bodźca jest dostarczenie pacjentowi przez terapeutę informacji o tym, jakie zachowania w czasie wystawienia na działanie bodźca mogą zmniejszyć nasilenie lęku, np. dostarczenie sobie wzmocnień za powstrzymanie się od chęci ucieczki z zagrażającej sytuacji. Towarzystwo pacjentowi przez terapeutę w sytuacjach ekspozycji zwiększa możliwość osłabienia działania bodźca.

Technikom behawioralnym najczęściej towarzyszą oddziaływania oparte na psychoterapii poznawczej, służące poprawie umiejętności radzenia sobie ze stresem, uzyskaniu wglądu w sytuację stanowiącą źródło lęku i zaburzonych postaw. Tzw. „rekonstrukcja poznawcza” obejmuje identyfikację i przeciwstawienie się obawom związanym z odczuciami cielesnymi. Pacjentów lękowych cechuje nadmierne wyobrażanie sobie ujemnych następstw tych doznań, często katastroficzne. Ewidencjonowanie tych odczuć i zmiana informacji o ich znaczeniu pozwala na ich osłabienie.

Terapie poznawcze opierają się na zasadzie Piageta, w myśl której uczucie w miarę intelektualizacji słabnie. Zmiana uczuć i zachowań może nastąpić poprzez zmianę myślenia, interpretacji zdarzeń.

Do technik często stosowanych w celu zmiany katastroficznych interpretacji objawów fizycznych i psychicznych lęku należą:

- „Trening instruowania siebie” Meichenbauma – uczenie się zmiany myśli wywołujących lęk (poprzez stosowanie stwierdzeń) na myśli dotyczące sposobów radzenia sobie z lękiem.
- Trening rozwiązywania problemów – uczenie pacjenta umiejętności rozwiązywania sytuacji problemowych oraz zachowań asertywnych, a także sposobów podejmowania decyzji w sprawach dla niego trudnych i wywołujących lęk.
- Terapia racjonalno-emotywna Ellisa – uczenie pacjenta sprawdzania realności przekonań; zadaniem terapeuty jest pomoc pacjentowi w identyfikowaniu i przedyskutowaniu irracjonalnych przekonań.
- Terapia poznawcza Becka – stymulowanie pacjenta do sprawdzania swoich przekonań jako hipotez i traktowania własnych zachowań jako doświadczeń sprawdzających słuszność przekonań.

Trening asertywności (ćwiczenie się w umiejętności egzekwowania swoich praw bez zaburzenia dobrych kontaktów z innymi ludźmi) służy do zwiększenia samooceny i pewności siebie oraz poprawy relacji z otoczeniem.

Leczenie przyczynowe polega na uzyskaniu zmiany sposobu przeżywania przez pacjenta konfliktów, także wewnętrznych, i ukształtowaniu mechanizmów umożliwiających radzenie sobie w sytuacjach życiowych i efektywne rozwiązywanie problemów.

Stosowanie psychoterapii behawioralno-poznawczej zmierza do realizacji wszystkich celów stawianych terapii, dlatego też jest w lęku napadowym metodą z wyboru. Niekorzystnym efektem psychoterapii często bywa powstanie nadmiernego uzależnienia od terapeuty.

Rozpoczęcie leczenia od psychoterapii zapewnia prawidłową edukację chorego, służącą rozproszeniu obaw związanych z napadami lęku, jego przejawami i z rokowaniem. Pozwala też na nawiązanie związku terapeutycznego zapewniającego lepszą współpracę chorego w leczeniu i ułatwiającego włączenie w terapię członków rodziny.

Pacjenta należy w pełni poinformować o zaletach i wadach terapii behawioralno-poznawczej, leczenia farmakologicznego i innych dostępnych form

leczenia. Wybór metod leczenia zależy przede wszystkim od dostępnych form psychoterapii i od zdania pacjenta. Pacjent przed wyborem metody leczenia powinien uzyskać informacje nie tylko o celach i skuteczności różnych metod terapii, ale także o przewidywanym okresie leczenia, związanym z nim ryzykiem, objawach niepożądanych i kosztach. Według danych z piśmiennictwa 10–30% chorych nie decyduje się na psychoterapię (35).

Pomimo iż generalne zasady terapii behawioralno-poznawczej w lęku napadowym są określone (psychoedukacja, monitorowanie napadów lęku, wykształcenie umiejętności radzenia sobie z lękiem, przekształcenie poznawcze, ekspozycja *in vivo*), praktycznie terapia jest realizowana w bardzo różny sposób. Zależy to w dużej mierze od sytuacji, wykształcenia, doświadczenia i inicjatywy terapeuty.

„Ostra faza” leczenia obejmuje zazwyczaj 12 cotygodniowych sesji połączonych z codziennym treningiem domowym. Po tym okresie wielu terapeutów redukuje częstość sesji i stopniowo kończy leczenie. Dotychczas nie ma danych, które wskazywałyby na to, że przeprowadzenie drugiego cyklu psychoterapii poznawczo-behawioralnej lepiej zapobiega nawrotom napadów lęku.

W „ostrej fazie” leczenia można doraźnie stosować leki anksjolityczne. Jeśli w ciągu 6–8 tygodni psychoterapia nie przyniosła poprawy, należy przeprowadzić ponownie różnicowanie i ew. zmienić leczenie (intensywność lub rodzaj stosowanych dotąd technik psychoterapeutycznych) lub dołączyć leki.

Wielu chorych z lękiem napadowym nie tylko obawia się choroby somatycznej, ale jest przekonanych, że cierpi na jakąś chorobę. Często pacjenci mają długotrwałe związki z wieloma lekarzami różnych specjalności. Nierzadko uważają, że nie są rozumiani przez bliskich i że są pozostawieni własnemu losowi. Należy to uwzględnić od początku terapii, aby z jednej strony pozyskać do współpracy w leczeniu rodzinę chorego, a z drugiej strony, by uniknąć często frustrującego pacjentów wpływu uprzednio leczących ich lekarzy. Terapia behawioralna lęku napadowego wymaga konfrontacji pacjenta z sytuacjami, których się obawia. Może to prowadzić do nasilenia obaw i napadów lęku, co utrudnia współpracę pacjenta, sprawia, że nie wykonuje on zalecanych treningów, opuszcza sesje. Jeśli terapia odbywa się w atmosferze pełnej akceptacji pacjenta, a działania psychoedukacyjne i włączenie w proces leczenia osób bliskich pacjentowi nie wpływa na poprawę współpracy, należy rozważyć potrzebę innego rodzaju terapii (np. psychodynamicznej).

W trakcie terapii zarówno nasilenie, jak i rodzaj objawów często ulegają zmianie, co może przysporzyć choremu nowych problemów. W ich przezwyciężaniu pomocne jest prowadzenie przez pacjenta dzienniczka, w którym zapisuje wystąpienie objawów, ich związek z czynnikami emocjonalnymi i bodźcami zewnętrznymi (stosowaniem używek, określonymi sytuacjami, itp.).

Podczas terapii różne objawy ustępują w różnym czasie. Zazwyczaj najwcześniej ustępują napady lęku, dłużej utrzymuje się napięcie lękowe, obawy i lęk przed nawrotem napadów lęku. Zarówno nasilone unikanie sytuacji lękorodnych, jak i duży poziom lęku antycypacyjnego może, pomimo ustąpienia napadów lęku, znacznie upośledzać funkcjonowanie (chory np. unika jazdy

samochodem, wind, sklepów). Jeśli chory uprzednio przez długi czas wymagał stałej pomocy rodziny, to ustąpienie unikania związane z aktywnością poza domem, sprzeczne z dotychczasowymi zachowaniami pacjenta, może być przez jego bliskich nieaprobowane i przeżywane jako zagrażające dotychczasowej równowadze.

Podstawową techniką stosowaną w lęku napadowym jest ekspozycja na objawy somatyczne i zwykłe czynności będące sygnałem początku napadu lęku (np. wypicie kawy, wzburzenie, obejrzenie horroru, uprawianie sportu).

Terapia poznawczo-behawioralna wymaga odpowiedniego czasu i współpracy ze strony pacjenta. Musi on codziennie wykonywać ćwiczenia, akceptując konfrontację z sytuacjami budzącymi lęk. Około 10–30% pacjentów nie jest w stanie spełnić tych warunków.

Wyniki analiz stosowania terapii behawioralno-poznawczej przemawiają za tym, że skuteczność leczenia zależy od długości leczenia i dostosowania technik do sytuacji konkretnego chorego (35). Wykazały one także, że terapia ta wpływa korzystnie na fobie, jeśli chory wytrwa w programie przez kilka miesięcy. Jednak wielu pacjentów (od 0–70%, średnio 38% chorych) poza zaleceniami terapeutów przyjmowało także leki.

Terapię poznawczo-behawioralną w lęku napadowym najczęściej prowadzi się indywidualnie, chociaż publikowano także wyniki, które wskazują na skuteczność form terapii grupowej.

Podstawowa seria terapii behawioralno-poznawczej liczy 12–15 cotygodniowych sesji połączonych z codziennymi ćwiczeniami domowymi, ale niektórzy zalecają krótkotrwałą terapię (4 sesje). Odsetek pacjentów, którzy rezygnują w trakcie terapii z leczenia (6%) jest niższy (56) niż w grupach leczonych farmakologicznie.

Katamnezy po roku od przeprowadzonej terapii behawioralno-poznawczej wykazały, że 88% chorych nie zdradzało napadów lęku, ale po dwóch latach odsetek popraw był mniejszy, wynosił 50%, a dobrze funkcjonujących bez napadów lęku było 21% badanych (23). Lepsze wyniki notowano u chorych, u których oprócz lęku napadowego występowały fobie społeczne (14). Część danych katamnestycznych wskazuje na to, że stopień poprawy (długość okresu bez napadów lęku i unikania oraz poprawa funkcjonowania) jest większy u leczonych terapią behawioralno-poznawczą niż po farmakoterapii (49). Łączne stosowanie terapii poznawczo-behawioralnej i leków przynosi poprawę u dużego odsetka chorych, zwłaszcza w przypadku, gdy terapię poznawczo-behawioralną podjęto po farmakoterapii (35, 69). Jeśli po terapii poznawczo-behawioralnej stosuje się kurację lekiem trzeba liczyć się z wystąpieniem pogorszenia. Toteż po odstawieniu leku należy powrócić do terapii behawioralno-poznawczej (56).

Natomiast zestawienie wyników 43 badań i 78 porównań wskazuje na to, że odsetek chorych, u których po terapii poznawczo-behawioralnej ustąpiły napady lęku był podobny, jak po stosowaniu samych leków (tak benzodiazepin, jak i leków przeciwdepresyjnych) (56). W standardach Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (35, 75) terapia poznawczo-behawioralna jest

uważana za metodę uzupełniającą farmakoterapię lub alternatywną, albo też stosowaną po odstawieniu leku.

Psychoterapia dynamiczna w lęku napadowym

Metoda ta opiera się na założeniu, że objawy wynikają z nieświadomionych procesów psychicznych, których wydobyć może prowadzić do ustąpienia zaburzeń. Poznanie i rozładowanie podstawowych konfliktów prowadzi do zmniejszenia gotowości do reagowania panicznym lękiem.

Badanie porównujące skuteczność krótkotrwałej psychoterapii dynamicznej i terapii poznawczo-behawioralnej wykazało podobny efekt obu rodzajów terapii (67). Optymalny model leczenia łączy obie metody. Do takich należy leczenie „zogniskowane na emocjach” Milroda, obejmujące elementy terapii behawioralnej, poznawczej i eksperymentalnej (53).

W psychoterapii grupowej stosuje się metody terapii poznawczo-behawioralnej, grupowe medytacje, metody eklektyczne. Dotychczas nie ma badań porównujących wyniki leczenia uzyskane po terapii indywidualnej i grupowej. Wielu autorów podkreśla w profilaktyce nawrotów korzystny wpływ grup samopomocy, grup podtrzymania.

Farmakoterapia w lęku napadowym

W aktualnych polskich standardach, podobnie jak we wskazówkach terapii ekspertów amerykańskich i europejskich z wczesnych lat 90. (36, 49, 75), farmakoterapia jest uważana za metodę stosowaną w lęku napadowym wówczas, gdy psychoterapia zawiodła. Zasady sformułowane przez grupy zachodnich ekspertów w 1997 i 1998 roku (9, 35, 36, 75) stawiają farmakoterapię na równi z psychoterapią, jako formy alternatywnego leczenia lęku napadowego. Ta zmiana została spowodowana m. in. ukazaniem się licznych metaanaliz i prac porównujących wyniki stosowania obydwu rodzajów terapii.

Wskazują one głównie na to, że każda metoda leczenia znosi objawy u podobnego odsetka leczonych nawet wówczas, gdy (co wykazano u leczonych farmakologicznie) jest stosowana nieprawidłowo (u 77% leczonych farmakologicznie z grupy 252 badanych zbyt krótko lub w niedostatecznej dawce stosowano leki) (25). Ponadto minął dostatecznie długi czas od wprowadzenia do leczenia lęku napadowego silnie działających benzodiazepin i selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny, co pozwoliło na podsumowanie efektu ich stosowania. Gorsze wyniki leczenia pochodzące z wcześniejszych prac dotyczyły nieskutecznych słabych benzodiazepin lub leków trójpierścieniowych, często odrzucanych przez pacjentów z powodu objawów niepożądanych (przez 58% chorych) (25).

Idealny lek powinien szybko i skutecznie znosić napady lęku i unikanie, zredukować ogólny poziom lęku i napięcia (lęk antycypacyjny). Być dobrze znoszony i działać dostatecznie długo, aby można było stosować go raz dziennie. Nie powinien powodować po odstawieniu objawów z odbicia, ob-

jawów abstynencyjnych, ani wywoływać uzależnienia. Powinien skutecznie działać w stosunku do często współistniejących z lękiem objawów (m.in. depresji), a także zapobiegać nawrotowi zaburzeń (18). Obecnie stosowane są w leczeniu lęku napadowego równorzędnie oceniane trzy grupy leków:

- leki anksjolityczne (silnie działające benzodiazepiny),
- leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe,
- selektywne inhibitory wychwyty serotoniny.

Rzadziej, głównie ze względu na ograniczenia terapii, w USA stosowane są inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO). W Europie wprowadza się do leczenia lęku napadowego odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A (RIMA).

Wszystkie wymienione powyżej grupy leków w podobnym stopniu, u ok. 2/3 leczonych redukują nasilenie i częstość napadów lęku i reakcji unikania, obniżają poziom lęku. Lepsze wyniki przynosi farmakoterapia u chorych, u których napady lęku występują spontanicznie (bez przyczyny, np. w nocy).

Niezależnie od leku, rodzaju ani nasilenia objawów (także depresyjnych), od danych demograficznych (stanu cywilnego, płci, wykształcenia) badanych, u 13% chorych nie uzyskuje się efektu terapeutycznego po stosowaniu jednego leku, a u 5% po trzech kuracjach (11). W tej ostatniej grupie z lekoopornością korelował jedynie wczesny początek objawów lękowych oraz liczba przebytych uprzednio depresji.

Lekami współcześnie preferowanymi przez większość ekspertów są SSRI (selektywne inhibitory wychwyty serotoniny). Są one dobrze tolerowane w krótkotrwałym leczeniu przez 72–85% pacjentów, a w ciągu rocznego leczenia przez 70–76% (41). Odsetki chorych dobrze znoszących leki odpowiednio wynoszą w przypadku alprazolamu 75–89% i 70%, zaś leków trójpierścieniowych 50–80% i 45–58%.

Przedwcześnie przerywa przyjmowanie alprazolamu 3,4% leczonych (41), imipraminy 5,9%, paroksetyny 6% (27, 36).

Przeciętna długość remisji po leczeniu jest oceniona na ok. 9 miesięcy (61). Natomiast w okresie 1,6–6 lat po odstawieniu leków u 40% pacjentów występują napady lęku. Remisję (stan bez objawów) trwającą co najmniej dwa miesiące w ciągu roku po leczeniu zanotowano u 37% chorych; 80% ponownie powróciło do stosowania leków.

Porównanie badań katamnestycznych (63) wskazuje, że u większości chorych (niezależnie od tego jak częste i nasilone były napady przed leczeniem) utrzymuje się poprawa, ale niewielu pacjentów można uważać za wyleczonych. Po 20 latach od zachorowania objawy obecne są u 73–93% chorych (39). Wyniki te potwierdzają często prezentowany pogląd, że lęk napadowy jest schorzeniem przewlekłym i część chorych wymaga bardzo długiego, niemal bezterminowego leczenia.

Przed rozpoczęciem farmakoterapii ważne jest ustalenie:

1. co przemawia za wyborem leku (uwzględniając cel terapii i przeciwwskazania),
2. który z leków byłby najodpowiedniejszy (ryzyko objawów niepożądanych, łatwość stosowania, różnice farmakologiczne, interakcje),

Tabela 3. Właściwości leków stosowanych w leczeniu lęku napadowego (na podstawie opublikowanych wyników badań)

	SSRI					TLPD			benzodiazepiny		
	citalo- pram	fluokse- tyna	fluwo- ksamina	paro- ksetyna	sertra- lina	imipra- mina	klomi- pramina	alpra- zolam	loraze- pam	klona- zepam	
dowiedziona skuteczność (por. z placebo)	+++	+	++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	
ustąpienie napadów lęku badania krótkotrwałe długotrwałe	+++		++	+++		+++	+++	+++	+++	+++	
skuteczność w stosunku do innych zaburzeń w lęku napadowym			++	+++		+++	+++				
początek działania w tygodniach	4	4	4	4	4	6-8	1	1	1	1	
działanie przeciwdepresyjne	+++	+++	+++	+++	+++	+++	nie	nie	nie	nie	
działanie antyobsesyjne	+	+++	++	+++	+++		nie	nie	nie	nie	
dobra tolerancja	+++	+	++	+++	+		+++	+++	+++	+++	
bezpieczeństwo po przedawkowaniu		tak	tak	tak	tak		tak	tak	tak	tak	
brak wpływu na zdolność do kierowania pojazdami		tak		tak	tak		nie	nie	nie	nie	
ryzyko uzależnienia	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak	tak	tak	tak	
objawy odstawienia	±	±	±	±	±	±	tak	tak	tak	tak	
brak aktywnych metabolitów			tak	tak							
dawkowanie 1 x dziennie	tak	tak		tak	tak						
okres półtrwania ponad 24 h	tak	tak									

skuteczność – badania podwójnie ślepe, z doбором losowym w grupach leczących ponad 100 pacjentów

+++ badania podwójnie ślepe, z doбором losowym w grupach mniejszych niż 100 pacjentów

++ próby otwarte, pojedynczo ślepe próby

+ ± – mogą wystąpić objawy odstawienne, po przerwaniu leczenia zaleca się stopniową redukcję dawki

3. jak długi przewiduje się okres leczenia farmakologicznego.

Porównanie skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa leków stosowanych w lęku napadowym przedstawia tabela 3.

Pochodne benzodiazepiny

Silne benzodiazepiny (alprazolam, lorazepam) redukują napady lęku, lęk antycypacyjny (42), ułatwiają zasypianie. Charakteryzuje je szybki początek działania, toteż stosuje się je w nasilonym lęku najczęściej doraźnie lub krótkotrwale (do 4 tygodni), w sytuacjach, gdy niezbędne jest szybkie opanowanie lęku (np. gdy istnieje ryzyko utraty pracy lub gdy częste napady i znaczny lęk antycypacyjny uniemożliwiają chodzenie do szkoły).

Skutecznie w lęku napadowym działają silne benzodiazepiny (alprazolam, lorazepam) stosowane w stosunkowo dużych dawkach. Te cechy leku (silne, krótkotrwale działanie, duże dawki) wiążą się jednak nie tylko z częstym występowaniem objawów *rebound* (zespół odbicia) i odstawiennych po leczeniu, ale także z większym ryzykiem uzależnienia. Dlatego też decyzję o zaleceniu benzodiazepiny można podjąć dopiero po rozważeniu ryzyka. Zawsze należy stosować je w najmniejszej skutecznej dawce.

Pod względem skuteczności najlepiej zbadane zostało (u ponad 1 000 pacjentów) działanie alprazolamu, zarówno w porównaniu z placebo, jak i z imipraminą. Dowiedziono w nich lepszego niż placebo, porównywalnego z imipraminą wpływu leku na napady lęku i fobie (8, 26, 73). Wyniki badań porównujących skuteczność różnych benzodiazepin pozwoliły jedynie uznać, że równie skutecznie jak alprazolam działa lorazepam i klonazepam (57). Ze względu na to, że alprazolam i lorazepam działają krótko, nie tylko trzeba je podawać często w ciągu dnia, ale może pojawić się lęk pomiędzy dawkami. W związku z tym niekiedy eksperci zalecają stosowanie klonazepamu (62).

Benzodiazepiny są dość dobrze tolerowane, ale mogą powodować senność i nadmierne uspokojenie (u 38–75% leczonych alprazolamem), zmęczenie, ataksję, zamazanie mowy, zaburzenia pamięci (u 15%). Niekiedy występują bóle głowy, spadek ciśnienia tętniczego krwi, alergiczne reakcje skórne. Sporadycznie może wystąpić pobudzenie, reakcja psychotyczna („paradoksalna”). Potencjalizują działanie alkoholu.

Ponadto w odróżnieniu od innych leków stosowanych w lęku, benzodiazepiny nie działają przeciwdepresyjnie, toteż nie należy ich stosować u chorych depresyjnych (u 60% chorych z lękiem napadowym równocześnie występują depresje (62). Pojawiające się czasem w podręcznikach opinie, że „leki przeciwdepresyjne nie korygują nerwicowego obniżenia nastroju, a poprawę nastroju można uzyskać po podaniu leków zmniejszających niepokój i napięcie” (1) nie zostały potwierdzone w badaniach. Wyniki badań wskazują wyraźne działanie leków przeciwdepresyjnych na obniżony w zaburzeniach lękowych nastrój i brak działania przeciwdepresyjnego leków anksjolitycznych (20, 21, 57).

Nie ma przekonujących danych o tym, że po kilku miesiącach leczenia zachodzi potrzeba zwiększenia dawek, ale też nie ma badań obejmujących

dłuższy okres stosowania leków (6). Wiadomo jednak, że po kilku miesiącach leczenia (6–22 miesięcy) aż od 30 do 100% pacjentów nie jest w stanie zrezygnować z przyjmowania benzodiazepiny. Odstawienie, nawet powolne, powoduje wystąpienie lęku, i trudno jest określić czy są to objawy odstawienne, „reboud” czy nawrót lęku. Benzodiazepiny należy zawsze stosować jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce.

W tabeli 4 zestawiono dawki dobowe benzodiazepin zalecane przez producentów leków w lęku napadowym oraz dawki zalecane przez ekspertów.

Tabela 4. Benzodiazepiny, zalecane dawki w lęku napadowym (w mg)

Lek	Dawki w mg zalecane			
	przez producenta		przez ekspertów z APA*	
				polskich
alprazolam	Xanax	4–10	5–6	2–6
klonazepam	Rivotril	1– 2	1–5	1,5–4
lorazepam	Lorafen	7–21	2–6	1–3
diazepam	Relanium	5–40	20–60	20–30

* American Psychiatric Association

Dawkę benzodiazepin należy redukować powoli (zazwyczaj co tydzień o 1/4), zwłaszcza u pacjentów szczególnie narażonych na uzależnienie. Należą do tej grupy chorzy z lękiem napadowym, z zaburzeniami snu, z towarzyszącą depresją, pacjenci z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi, długo leczenia. Szczególne ryzyko istnieje u pacjentów, u których uprzednio powstało uzależnienie od alkoholu lub leków. U tych chorych okres redukcji dawek musi niekiedy być bardzo długi. W praktyce określenie sposobu odstawienia ułatwia skala Tyrera, wskazująca pożądany okres redukcji dawek (tabela 5).

Tabela 5. Skala uzależnienia Tyrera

Cecha	Ocena
Dawka leku – równa lub większa niż ekwiwalent 15 mg diazepam	2
Okres przyjmowania pochodnych benzodiazepiny – 3 miesiące lub dłuższy	2
Uzależnienie od leków lub alkoholu w przeszłości	2
Przyjmowanie pochodnej benzodiazepiny krótko działającej	1
Występowanie objawów tolerancji	2
Ocena skali	9
Liczba punktów w skali	Okres odstawiania leku w tygodniach
0	–
1–3	2–4
4–6	4–12
7–9	ponad 12

Objawy odstawienia (abstynencyjne) mogą się pojawić już w czasie leczenia (w okresach pomiędzy dawkami), ale zazwyczaj towarzyszą redukcji dawki leku lub występują w okresie kilku dni po zaprzestaniu stosowania benzodiazepiny. Najczęściej obejmują one lęk, zaburzenia snu, drażliwość, depresję, bóle i skurcze mięśni, drżenia mięśniowe, brak łaknienia, zlewne poty, zamazane widzenie, nadwrażliwość na dźwięki, światło, zapachy, dotyk, wrażenia cenestetyczne. Może wystąpić depersonalizacja, derealizacja, niekiedy napady drgawkowe, psychozy (zaburzenia świadomości, depresje, psychozy urojeniowe). Odstawieniu silnie działających benzodiazepin często towarzyszy zespół odbicia (*rebound*): trwający krótko (1–2 dni) stan niepokoju i bezsenności.

Objawy abstynencyjne zwykle utrzymują się przez kilka dni, ale zdarzają się też zespoły przewlekające się trwające kilka tygodni lub dłużej.

Ryzyko wystąpienia powyżej opisanych objawów jest przyczyną ostrożności w zalecaniu tych, najsilniej znoszących lęk, leków. Każdego chorego należy nie tylko poinformować o ryzyku uzależnienia od leku, ale także zawsze z góry określić czas leczenia, uprzedzić pacjenta o tym, aby samowolnie nie zwiększał dawek ani nie przerywał nagle leczenia.

Przeciwwskazaniem do stosowania benzodiazepin są:

- zatrucie lekami działającymi depresyjnie na o.u.n. lub alkoholem,
- myasthenia gravis,
- nadwrażliwość na pochodne benzodiazepiny,
- jaskra z wąskim kątem przesączania,
- ciąża (pierwszy trymestr) i okres karmienia piersią.

W mniejszych dawkach i ostrożnie należy stosować leki u osób starszych i u chorych z niewydolnością oddechową.

Najważniejsze interakcje pochodnych benzodiazepiny zestawiono w tabeli 6.

Przedawkowanie pochodnych benzodiazepiny prowadzi do senności, utraty świadomości i śpiączki, wprawdzie nie powoduje śmierci, jednak równoczesne spożycie alkoholu lub przyjęcie innych leków istotnie zwiększa ryzyko zgonu. W przedawkowaniu pochodnych benzodiazepiny stosuje się flumazenil dożylnie 0,1–0,2 mg (w ciągu minuty), dawkę można powtórzyć po 20 minutach. Nie należy przekraczać dawki 3 mg w ciągu godziny.

Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SSRI)

Ta grupa leków jest dla wielu pacjentów z lękiem napadowym najkorzystniejsza. SSRI nie upośledzają sprawności psychomotorycznej i ich stosowanie nie wpływa na zdolność do prowadzenia samochodu i obsługi urządzeń mechanicznych. Za wyjątkiem fluoksaminy mogą być stosowane raz dziennie. Stosowanie ich nie grozi uzależnieniem, nie jest obciążone uciążliwymi dla pacjenta objawami cholinolitycznymi. Leki tej grupy nie powodują działania kardiotoksycznego, w przypadku przedawkowania są znacznie bezpieczniejsze od leków trójpierścieniowych. Są bezpieczniejsze u chorych z towarzyszącymi schorzeniami somatycznymi, u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Podobnie, jak leki trójpierścieniowe, SSRI działają przeciwdepresyjnie, a także

Tabela 6. Najważniejsze interakcje pochodnych benzodiazepiny

Lek, substancja	Następstwa
Alkohol	potencjalizacja działania alkoholu i benzodiazepin
Cymetydyna	zwiększenie stężenia benzodiazepin we krwi metabolizowanych na drodze hydroksylacji (chlordiazepoksyd, diazepam, prazepam, nordazepam)
Digoksylna	zwiększenie stężenia digoksylny we krwi i jej działania
Disulfiram, izoniazyd, kwas walproinowy, fluoksetyna	wzmoczenie działania benzodiazepin, w tym objawów niepożądanych
Neuroleptyki	wzmoczenie działania neuroleptyków, zwiększenie działania depresyjnego na o.u.n.
Leki przeciwdepresyjne	zwiększenie działania depresyjnego na o.u.n., upośledzenie sprawności psychomotorycznej, zwiększenie stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych we krwi, nasilenie działania cholinolitycznego
Karbamazepina	zmniejszenie siły działania benzodiazepin (przyśpieszenie metabolizmu)
Ryfampicylna Teofilina	zmniejszenie stężenia benzodiazepin we krwi, zmniejszenie siły ich działania
Leki obniżające ciśnienie krwi	nasilenie działania hipotensyjnego
Zidowudyna	zwiększenie toksyczności zidowudyny
L-dopa	osłabienie działania lewodopy
Pochodne morfiny Barbiturany Klonidyna	zwiększenie działania hamującego na o.u.n.
Omeprazol Doustne środki antykoncepcyjne	zwiększenie stężenia pochodnych benzodiazepiny we krwi

wpływają na często współistniejące z napadami lęku fobie, natręctwa, zaburzenia odżywiania. Większość objawów niepożądanych występujących podczas stosowania SSRI ma charakter przejściowy i jeśli leczenie rozpoczyna się od małej dawki – nienasilony. Znacznie rzadziej, niż w przypadku leków trójpierścieniowych, objawy niepożądane powodują konieczność przerywania leczenia (u ok. 10% pacjentów). Najczęściej występują zaburzenia związane z przewodem pokarmowym: spadek łaknienia, objawy dyspeptyczne, biegunki oraz zaburzenia funkcji seksualnych (wydłużenie ejakulacji). Niekiedy mogą powodować senność, sedację, lęk, bezsenność, niepokój, akatyzę, dyskinezy, bóle głowy. Najpoważniejszym powikłaniem występującym rzadko, zwykle w przypadku łączenia SSRI z innymi lekami (IMAO, tryptofanem, klomipraminą, litem, wenlafaksyną), jest zespół serotoninowy. Obejmuje on zaburzenia świadomości, niepokój, mioklonie, drżenie mięśniowe, wzmoczenie odruchów, zaburzenie koordynacji ruchów, dreszcze, zlewne poty, hipertermię, drgawki.

Przeciwwskazania do stosowania leków z grupy SSRI obejmują: padaczkę, parkinsonizm, niewydolność wątroby i nerek, nadwrażliwość na lek, okres karmienia piersią, ciążę. Opis pogorszenia w przypadku chorego z zespołem drażliwego jelita przemawia przeciwko stosowaniu leków tej grupy u pacjentów z tym schorzeniem.

W przypadku zatrucia występuje senność, wymioty, nudności, zawroty głowy, brady- lub tachykardia, rozszerzenie źrenic, rzadko – drgawki (fluoksetyna).

Interakcje: SSRI są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450, co sprawia, że mogą wchodzić w interakcje z licznymi lekami, zwłaszcza psychotropowymi (tabele 7 i 8).

Tabela 7. Izoenzymy cytochromu P450: substraty (za 29)

CYP2D6	leki antyarytmiczne (encainid, flecazinid, propafenon, mexitilen) beta-blokery (bufarolol, metoprolol, propranolol) neuroleptyki: haloperidol, perfenazyna, tiorydazyna, zuklopentiksol opiaty: kodeina, etylmorfina SSRI: fluoksetyna, N-demetylocitalopram, norfluoksetyna, paroksetyna TLPD: amitryptylina, dezypramina, imipramina, klomipramina różne: amiflamina, guonoksan, amfetamina, indoramina, metoksyfenamina, fenformin, tomoksetyna
CYP1A2	amitryptylina, imipramina, klomipramina, klozapina, fenacetyna, paracetamol, propranolol, teofilina
CYP2C19	citalopram, diazepam, heksobarbital, imipramina, klomipramina, omeprazol, propranolol, teofilina
CYP3A4	antyarytmiczne: chinidyna, lidokaina, propafenon benzodiazepiny: midazolam, triazolam blokery kanału wapniowego: diltiazem, nifedypina, werapamil różne: cyklosporyna A, erytromycyna, kortyzol, tamoksifen

Tabela 8. Konsekwencje hamowania izoenzymów

	Leki	Konsekwencje
SSRI słabo hamujące enzymy CYP2D6 <i>in vivo</i> w zwykłej stosowanej w leczeniu dawce	citalopram fluwoksamina sertralina	<ul style="list-style-type: none"> leczenie przeciwdepresyjne nie upośledza funkcji CYP2D6 nie powodują zmiany klirensu leków i substancji metabolizowanych przez CYP2D6
SSRI w przeciętnej dawce silnie hamujące enzymy CYP2D6 <i>in vivo</i>	fluoksetyna jej metabolity norfluoksetyna, paroksetyna i jej metabolity	<ul style="list-style-type: none"> dawki stosowane w leczeniu nasilonej depresji hamują CYP2D6 upośledzenie klirensu leków, których metabolizm zależy od CYP2D6
silny inhibitor CYP1A2	fluwoksamina	<ul style="list-style-type: none"> możliwość interakcji z substratami CYP1A2, np. klozapiną

Interakcje SSRI wciąż nie są w pełni poznane. Interakcje z innymi lekami, np. TLPD, mogą być wykorzystywane do poprawienia efektów terapii, ale mogą też być przyczyną osłabienia wyników leczenia, a również nasilenia objawów niepożądanych, niekiedy poważnych.

Skuteczność wszystkich leków selektywnie hamujących wychwyt serotoniny w lęku napadowym została udokumentowana w wielu badaniach (12, 17, 20, 35, 65). Metaanaliza 27 badań (u 2348 pacjentów) i wiele innych porównań wskazują na to, że wyniki stosowania tej grupy leków w lęku napadowym przewyższają efekt stosowania placebo, maprotyliny, ritanseryny i że są co najmniej tak dobre, jak wyniki stosowania alprazolamu i imipraminy (2, 17, 19, 20, 32, 50, 62, 65, 70).

Trudno określić, który z leków tej grupy należy wybrać. Najwięcej danych (26) zebrano o skuteczności krótkotrwałego leczenia w lęku napadowym paroksetyną (700 pacjentów, 36–86% remisji), fluwoksaminą (125 pacjentów, 73% remisji) i citalopramem (475 pacjentów, 43–58% remisji), ale każdy z leków tej grupy może przynieść poprawę. Redukcja objawów lękowych (ocenianych w skali HAMA i CAS) była porównywalna po leczeniu paroksetyną, fluwoksaminą, sertralina i citalopramem (26). Najrzadziej stosuje się fluoksetynę ze względu na to, że najczęściej może spowodować niepokój, nerwowość i akatyzyę. Jedynym lekiem z tej grupy, na którego metabolizm nie wpływa wiek jest sertralina (29).

Leczenie przy użyciu SSRI należy rozpoczynać od małych dawek ze względu na częste w początkowym okresie nasilenie niepokoju i występowanie drżeń (dotyczy to zwłaszcza fluoksetyny). W początkowym okresie niekiedy zaleca się równoczesne, krótkotrwałe stosowanie benzodiazepin w celu zapobieżenia lub zniesienia niepokoju. Dawki początkowe SSRI stosowane w lęku napadowym i w fobiach zestawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SSRI). Dawki początkowe i terapeutyczne w lęku napadowym i fobiach

Lek (preparaty)	Dawki dobowe w mg	
	początkowa	terapeutyczna
fluoksetyna (Prozac, Bioxetin, Fluxin, Seronil, Deprexetin)	10	20–80
sertralina (Zoloft)	25	50–200
paroksetyna (Seroxat, Aropax)	10	20–40
fluwoksamina (Faverin, Fevarin, Floxytral)	50	150–300
citalopram (Cipram, Seropram, Cipramil)	10	20–60

U pacjentów z uszkodzoną wątrobą należy stosować niższe dawki (20–30 mg citalopramu, fluoksetyny lub paroksetyny, 50–150 mg fluwoksaminy, 50–100 mg sertraliny). Jeśli w ciągu 6–12 tygodni leczenia lęku napadowego objawy nie ustąpią, to równoległe z rewizją adekwatności stosowanej psychoterapii (ew. dołączenie, poszerzenie oddziaływań, intensyfikacja psychoterapii), należy zmienić lek na inny.

Po odstawieniu leków z grupy SSRI mogą niekiedy wystąpić (w ciągu 1–5 dni) objawy abstynencyjne: zaburzenie koordynacji ruchów, oszołomienie, bóle głowy, drażliwość, nudności (35).

U chorych, u których lek spowodował ustąpienie objawów, terapię podtrzymującą należy prowadzić przez rok lub dłużej (2 lata). Dawkę trzeba redukować stopniowo w ciągu 2–6 miesięcy. Leczenia nie powinno się przerywać u pacjentów, u których utrzymują się resztkowe objawy (np. fobie), gdy lękowi towarzyszy inne zaburzenie psychiczne, gdy zaburzenia były bardzo ciężkie w okresie nawrotów i w sytuacjach nasilonego stresu lub istotnych zmian życiowych.

Leki trójpierścieniowe – TLPD

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są stosowane w lęku napadowym od 1962 roku, kiedy to Klein i Fink donieśli o skuteczności imipraminy w stosunku do zaburzeń lękowych.

W największym badaniu przeprowadzonym u 1168 pacjentów wykazano ustąpienie napadów lęku u 70% leczonych imipraminą. Liczba pacjentów, u których ustąpiły objawy była istotnie większa niż u chorych otrzymujących placebo (u 50%) (18, 26).

Porównanie znoszącego lęk działania imipraminy i innych leków trójpierścieniowych wykazało równie dobry efekt w przypadku stosowania lofepraminy (23, 30) i lepsze wyniki pod względem redukcji napadów lęku i poziomu lęku antycypacyjnego po stosowaniu klomipraminy (20, 54). Działanie na objawy depresyjne (oceniane w skali HAMD) w zaburzeniach lękowych różnych leków (TLPD, SSRI, IMAO) było równie silne (20). Działanie klomipraminy i imipraminy na fobijne unikanie oceniono jako równe.

Porównania efektu wielomiesięcznego stosowania imipraminy z efektami stosowania innych leków wskazują na to, że kilku- lub kilkunastomiesięczne stosowanie imipraminy powoduje ustąpienie napadów u 72–75% chorych, a w tym samym czasie napadów nie obserwowano u 70% leczonych alprazolamem i u 85% przyjmujących paroksetynę (11, 19, 47). Porównując działanie paroksetyny i klomipraminy wskazywano na więcej przerwanych kuracji klomipraminą (16,9%, podczas gdy 7,3% chorych zrezygnowało z paroksetyny), chociaż obydwie leki równie skutecznie znosiły napady lęku (11).

Połowa chorych przyjmujących długotrwale leki trójpierścieniowe (przez rok do 2 lat) odstawia je z powodu objawów niepożądanych (57), zwłaszcza cholinergicznym, ortostatycznym spadków ciśnienia krwi, przyrostu masy ciała i potrzeby picia napojów gazowanych.

Bardzo często, głównie w początkowym okresie leczenia, występują objawy antycholinergiczne: suchość w jamie ustnej, zaburzenie ostrości widzenia, zatrzymanie moczu. Suchość w ustach łagodzi żucie gumy bez cukru, w przypadku trudności w oddawaniu moczu i zaburzeń seksualnych można stosować betanechol (arecholine w dawce 25–50 mg 3–4 × dziennie). Działanie

antycholinergiczne może zaostrzyć jaskrę, spowodować zatrzymanie moczu, ileus, majaczenie lub splątanie (ośrodkowy zespół antycholinergiczny).

Na początku leczenia często występują ortostatyczne spadki ciśnienia krwi, które grożą upadkiem. Leki trójpierścieniowe wydłużają czas przewodzenia w m. sercowym (wydłużenie QT), mogą powodować spłaszczenie załamka T i obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie. Działają też chininopodobnie, przy dużym stężeniu (np. po przedawkowaniu) powodują arytmie. Długotrwałe leczenie często powoduje przyrost masy ciała.

Leki trójpierścieniowe w początkowym okresie stosowania mogą nasilać zaburzenia lękowe. Na objawy lęku wpływają one dopiero po upływie kilku tygodni leczenia, toteż często chorzy odmawiają przyjmowania tych leków jeszcze zanim wystąpi korzystny efekt kliniczny ich działania.

W ostatnich latach długo panujący „złoty standard” zalecający stosowanie w lęku napadowym imipraminy, klomipraminy lub alprazolamu ustąpił zasadzie preferującej leki hamujące wychwyt serotoniny (paroksetyna, fluwoksamina, klomipramina).

Spośród leków trójpierścieniowych w lęku napadowym stosuje się obecnie najczęściej klomipraminę, rzadziej imipraminę, nortryptylinę, dezypraminę, amitryptylinę i doksepinę. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek (np. 10 mg imipraminy/24 h) i zwiększać je powoli. Za skuteczne dawki uważa się równoważne 2,25 mg/kg/24 h imipraminy. Przyjęto, że stężenie leków we krwi w okresie ustalonego dawkowania powinno mieścić się w granicach 100–150 ng/l (51).

Przeciwwskazaniem do stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych są:

- jaskra,
- zaburzenie rytmu serca,
- choroba niedokrwienności serca (okres po zawale mięśnia sercowego),
- znaczne nadciśnienie i niedociśnienie tętnicze,
- nadczynność tarczycy znacznego stopnia,
- choroba Adisona,
- uszkodzenie wątroby, nerek, układu krwiotwórczego,
- zatrucie lekami psychotropowymi, alkoholem, lekami działającymi cholinolitycznie albo adrenergicznie.

Interakcje leków przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych zestawiono w tabeli 10.

Przedawkowanie leków trójpierścieniowych może być przyczyną śmierci (toteż należy unikać stosowania TLPD u chorych z tendencjami samobójczymi). Chorego, który przedawkował TLPD należy umieścić w oddziale intensywnej terapii. Do objawów przedawkowania należy majaczenie, podniecenie, drgawki, wzmożenie odruchów ścięgnistych, porażenie jelit i pęcherza moczowego, zaburzenie regulacji temperatury i ciśnienia, rozszerzenie źrenic, śpiączka. Może dojść do zahamowania ośrodka oddechowego i wystąpienia niereagujących na leczenie zaburzeń rytmu serca.

Tabela 10. Najczęstsze interakcje trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych

Nazwa leku lub grupy leków	Następstwa kliniczne interakcji z TLPD
Alkohol, barbiturany, narkotyki, leki przeciwhistaminowe	nasilenie ośrodkowego działania alkoholu, barbituranów, leków przeciwhistaminowych
Aminy sympatykomimetyczne (metylfenidat, amfetamina)	nasilenie działania amin i TLPD, hipertermia, hipertonia
Estrogeny Kwas walproinowy	podwyższenie stężenia TLPD i ich działań niepożądanych
Hormony gruczołu tarczowego	zwiększenie ryzyka powikłań kardiotoksycznych i innych objawów niepożądanych TLPD
Leki beta-adrenolityczne	osłabienie działania przeciwdepresyjnego
Leki antyarytmiczne (chinidyna, prokainamid)	zwolnienie przewodzenia w mięśniu sercowym
Leki cholinolityczne (atropina, benzatropina, trójhksyfenidyl)	nasilenie objawów cholinolitycznych, większe ryzyko majaczenia
Leki hipotensyjne (metyldopa, klonidyna, guanetydyna, rezerpina)	osłabienie lub zniesienie działań obu stosowanych leków (hipotensyjnego i przeciwdepresyjnego)
Leki moczopędne	zwiększenie ryzyka obniżenia ciśnienia
Cymetydyna	zwiększenie stężenia TLPD
Fenytoina	zwiększenie stężenia fenytoiny
MAO	nasilenie objawów serotoninergicznych
Leki przeciwwzkrzepowe (dikumaryna)	nasilenie działania przeciwwzkrzepowego
Neuroleptyki	osłabienie metabolizmu TLPD, zwiększenie ich stężenia
Sukcynylocholina	ryzyko wydłużenia bezdechu (elektrowstrząsy)
Sole litu	potencjalizacja działania przeciwdepresyjnego
Disulfiram	zwiększenie stężenia TLPD
Palenie papierosów	zmniejszenie stężenia TLPD

Inne leki przeciwdepresyjne

Spośród innych leków przeciwdepresyjnych w lęku napadowym stosowane są jako leki kolejnego rzutu selektywne, odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy A (moklobemid w dawce dobowej 300–600 mg). Moklobemid jest także uważany (47) za lek z wyboru w fobiach społecznych (znaczną poprawę uzyskano u połowy spośród 193 pacjentów przyjmujących przez 8–12 tygodni 600 mg moklobemidu i u 45% spośród 191 chorych, którzy zażywali 300 mg moklobemidu).

W USA stosuje się klasyczne IMAO (fenelzynę w dawce początkowej 40–90 mg/24 h i przeciętnej 100–300 mg/24 h, tranylcypraminę 30–60 mg, 300–500 mg/24 h) oraz „atypowe” leki przeciwdepresyjne: wenlafaksynę (18,75 mg 2 × dz.) i nefazodon (50 mg 2 × dz.).

Za nieskuteczne w lęku napadowym uważane są buspiron, trazodon, mianseryna i amoksapina.

W przypadkach, gdy przynajmniej trzy kolejne kuracje lekami przeciwdepresyjnymi oraz intensywna psychoterapia nie przyniosą poprawy, próbuje się nietypowych kombinacji farmakoterapii. Należy do nich łączenie dwóch leków przeciwdepresyjnych, dołączenie do leku przeciwdepresyjnego kwasu walproinowego.

LEK UOGÓLNIONY

Leczenie farmakologiczne

Lęk uogólniony jest stanem długotrwałego (kilkumiesięcznego) niepokoju, zamartwiania się, obaw przed powszechnymi trudnościami. Często chorzy skarżą się na napięciowe bóle głowy (w okolicy czoła, skroni, potylicy), krzyża, mięśni kończyn, trudności w koncentracji uwagi, przewlekłe utrzymujące się biegunki, pocenie się, tachykardię, zaburzenia snu (bezsenna, koszmary senne). Pacjenci zwykle zgłaszają się do lekarzy ogólnych w obawie o własne życie i zdrowie, często są przekonani o istnieniu ciężkiej zagrażającej ich życiu choroby somatycznej. U połowy chorych objawy ustępują po krótkotrwałym leczeniu, pozostali wymagają dłużej trwającej terapii.

Leczeniem z wyboru w lęku uogólnionym jest buspiron. Jest to lek anksjolityczny nie powodujący uzależnienia, ale kliniczny efekt jego działania pojawia się po 7–14 dniach. Wynik stosowania buspironu jest lepszy u chorych, u których uprzednio nie stosowano benzodiazepin. Dlatego też zaleca się buspiron jako pierwszy lek w lęku uogólnionym, szczególnie gdy wśród objawów dominują psychiczne objawy lęku (obawy, troska o zdrowie, napięcie).

U pacjentów z nasilonymi objawami somatycznymi stosuje się zwykle benzodiazepiny. Benzodiazepiny należy zalecać na krótki, ograniczony czas, stosować w sposób przerywany (np. przez kilkanaście dni, następnie powoli odstawiać, w razie potrzeby ponownie włączyć na kilka dni) (66). Zwykle stosuje się pochodne słabo, średnio lub długo działające. Wykaz najczęściej stosowanych w lęku uogólnionym leków i dawki dobowe przedstawia tabela 11.

Tabela 11. Leki stosowane w lęku uogólnionym

Lek	Nazwa firmowa	Okres półtrwania w godzinach	Dawka dobowa w mg
buspiron	Spamilan, Mabuson	2–11	15–30
1,4 pochodne benzodiazepiny			
bromazepam	Lexomil	19–28	4–12
chlordiazepoksyd	Elenium	8–28	15–40
temazepam	Signopam	5–8	30–60
klorazepan	Tranxene	24–80	5–20
diazepam	Relanium	35–80	2–20
medazepam	Rudotel	5–80	10–30
klonazepam	Rivotril	20–40	0,5–6

U chorych wymagających długotrwałego stosowania leków (nawroty zaburzeń, chorzy w sytuacji obciążającej emocjonalnie, ze współistniejącą dystymią, z tendencją do uzależnień) lepiej zrezygnować z podawania leków anksjolitycznych. Chorym tym zaleca się małe dawki leków przeciwdepresyjnych (opipramolu, doksepiny, amitryptyliny) lub słabych neuroleptyków (chlordiazepoksydu, tiorydazyny, sulpirydu), a nawet niektóre neuroleptyki w postaci depot w bardzo małych dawkach – fluspirylen (Imap) 1,5 mg/tydzień lub flupentynol 0,5 ml (10 mg) na tydzień (76).

ZABURZENIA OBSESYJNO-KOMPULSYJNE

Natręctwa to nawracające myśli, impulsy i wyobrażenia (obsesje) oraz przymusowe czynności (kompulsje). Przyczyna występowania tych zaburzeń jest nieznaną, ale wyniki leczenia sugerują, że do ich powstawania przyczynia się deficyt przewodnictwa serotonergicznego. Niekiedy objawy obsesyjno-kompulsyjne powstają w wyniku uszkodzenia mózgu, w schorzeniach organicznych (w chorobie Parkinsona, w płasawicy Sydenhama), w chorobie Gil de la Tourette. Natręctwa występują także w przebiegu innych zaburzeń psychicznych: w depresjach i w schizofreniach.

Zespoły obsesyjno-kompulsyjne zaliczane do zaburzeń lękowych (bez znanej przyczyny, idiopatyczne), często są nieleczone przez wiele lat (średnio 17) (46). Chorzy ci często nie zgłaszają się do psychiatry, a lekarze rodzinni rzadko pytają o natręctwa. Eksperci uważają, że lekarze rodzinni powinni wszystkich pacjentów badanych w kierunku depresji i lęku pytać o natrętne myśli i czynności, a także, gdy pacjent potwierdza natręctwa, powinni ocenić nasilenie objawów w skali Y-BOCS (36, 46).

Często u chorych z idiopatycznymi natręctwami stwierdza się dysfunkcje neurologiczne (tiki, ruchy mimowolne, deficyty poznawcze: sensoryczne i koordynacji wzrokowo-przestrzennej), poszerzenie komór w badaniu CT, zaburzenia funkcjonalne w tomografii pozytonowej w okolicy kory czołowej i zwojów podstawy. W obrazie zaburzeń w nerwicy nad kompulsjami przeważają obsesje (36). Zaburzenia często pojawiają się wcześniej (przed 10 r.ż. u chłopców, nieco później u dziewcząt), ale zachorowanie może wystąpić później, nawet do 40 roku życia. Przebieg choroby zwykle jest powolny i postępujący. Zazwyczaj zaburzenia przyjmują przebieg przewlekły lub falujący z zaostrzeniami, które mogą precipitować szczególnie wydarzenia lub zaburzenia (np. urodzenie dziecka, depresje). Remisje spontaniczne są sporadyczne. Wtórne unikanie sytuacji i rytuały prowadzą często do znacznego upośledzenia funkcjonowania.

Psychoterapia

W natręctwach u młodzieży i w niezbyt nasilonych zespołach u dorosłych leczeniem z wyboru jest psychoterapia.

Ekspozycję i powstrzymywanie reakcji wprowadził do leczenia Victor Meyer w 1966 r. Leczenie przeprowadza się najczęściej w dwóch etapach, rozpoczynając od terapii poznawczej. W USA wydano podręczniki dla pacjentów do nauki technik behawioralnych służących do blokowania i kontrolowania myśli i powstrzymywania reakcji (6, 31), dostępne są też programy komputerowe z ćwiczeniami i treningami.

Za najlepszą metodę leczenia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych uważane jest połączenie *ekspozycji* (postawienie chorego w realnej lękorodnej sytuacji, wyzwolenie rytuału) z *powstrzymywaniem reakcji* (udaremnienie czynności, rytuałów wykonywanych w celu zmniejszenia napięcia i dyskomfortu). Wykazano wartość terapeutyczną takich form leczenia, jak *intencja paradoksalna*, *desenzytyzacja in vivo*, *terapia zanurzania*.

Stosując te metody kładzie się szczególny nacisk na usunięcie źródeł motywacji do utrzymywania kompulsyjnych rytuałów (np. poczucia winy, lęku) i jednocześnie dostarcza wzmocnionych sposobności do podejmowania zachowań alternatywnych, niekompulsyjnych. Dokonuje się to poprzez habituaację i wygaszanie wzmocnienia. *Habituaacja*, powstająca poprzez wielokrotną ekspozycję, prowadzi do zmniejszenia lęku związanego z lękorodną sytuacją, pozwala łatwiej zredukować unikanie bodźców wywołujących objawy.

Ekspozycja, zwykle prowadzona jest w formie stopniowo zwiększanego („gradacja ekspozycji”), rzadziej bardzo intensywnego („zanurzająca”), narażenia na bodźce lękorodne w trakcie kolejnych sesji. W przypadku myśli natrętnych często wykorzystywane jest tzw. *wyolbrzymianie*, polegające na werbalizacji objawu i wielokrotnym rozważaniu tego wątku w myślach lub na piśmie.

Powstrzymywanie reakcji jest treningiem blokowania unikania lub zachowań rytualnych, służącym do zniwelowania wzmocnienia, powstałego w efekcie wielokrotnego powtarzania czynności redukującej poziom lęku. W toku terapii ogranicza się czas rytuału, a wydłuża okres pomiędzy ekspozycją a kompulsją.

Blokowanie natrętnych myśli i wyobrażeń polega na nagłym, wielokrotnym przerywaniu objawu.

Przeformułowanie poznawcze określa zmianę rozumienia przez pacjenta roli i znaczenia obsesji i kompulsji (28).

U chorych z nasilonymi, złożonymi rytuałami za szczególnie przydatne uważane są techniki prowadzące do zmiany nawyków (*blokowanie, wizualizacja, wyprzedzanie odpowiedzi motorycznej, relaksacja*).

Terapia krótkoterminowa jest zazwyczaj prowadzona w sesjach cotygodniowych przez 2–3 miesiące. Gdy pacjent wymaga intensywnych psychoterapii, wówczas trwa ona 3 tygodnie, a sesje 2–3-godzinne mają miejsce kilka razy w tygodniu (tę formę najczęściej można realizować w warunkach leczenia szpitalnego). Pracy z psychoterapeutą muszą towarzyszyć codzienne ćwiczenia wykonywane przez pacjenta w domu (często przy pomocy kogoś z rodziny).

Przeciętnie po 12–20 sesjach uzyskuje się poprawę u 50–80% leczonych (46). Katamnezy wskazują na utrzymywanie się poprawy u 75–80% chorych, wyrażającej redukcję objawów o 60–70% po 2 latach od zakończenia terapii.

Około 25–50% pacjentów przedwcześnie rezygnuje z psychoterapii. U tych chorych, a także wówczas gdy objawy występują u dorosłych i są znacznie nasilone, od początku leczenia stosuje się leki. Jeśli leczenie prowadzono wyłącznie przy użyciu leków, to po ich odstawieniu warto nakłaniać pacjenta do podjęcia terapii behawioralno-poznawczej dla zapobiegania nawrotowi objawów.

Farmakoterapia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych

Wykazano, że poprawę przynoszą leki wpływające hamująco na wychwyt serotoniny – klomipramina lub SSRI: sertralina, fluwoksamina, paroksetyna i fluoksetyna (43, 103). Poprawa występuje po 3–4 tygodniach, a objawy ustępują po 8–10 tygodniach stosowania leku. Jednak tylko u ok. 20% pacjentów objawy ustępują całkowicie. Około 20% pacjentów wymaga leczenia drugim lekiem. Jeśli nie nastąpiła poprawa objawowa, lek zastępuje się innym, nie wcześniej niż po 6 tygodniach. W przypadku niepełnej poprawy, zmianę leku zwykle podejmuje się po 3 miesiącach. Leczenie rozpoczyna się od małych dawek, dawki optymalne należy stosować przez rok. Jednak chorzy, którzy przebyli więcej niż 2 ciężkie lub trzy mniej nasilone nawroty powinni przyjmować leki dłużej (niekiedy stale) (46).

W wypadku decyzji o zakończeniu farmakoterapii, dawkę leku należy redukować stopniowo, obniżając ją o 25% co 2 miesiące. Leki stosowane w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych zestawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Leki stosowane w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych

Lek	Preparat	Dawka początkowa	Zakres dawek	Dawka przeciętna	Okres półtrwania (u starszych)	Okres stosowania dawek maksymalnych
fluwoksamina	Fevarin	25–50	100–300	200	13–15 h (do 26)	jeśli brak poprawy przez 4–8 tygodni
fluoksetyna	Bioxetin	20	20–80	40–60	4–6 dni	
klomipramina	Anafranil	25–50	100–300	200	19–37 h	gdy poprawa niepełna przez 5–9 tygodni
sertralina	Zoloft	50	75–225	150	26 h	
paroksetyna	Seroxat	20	20–60	50	21 h	
citalopram	Cipramil	b. danych	20–60	50	b. danych	

Wybór leku zależy od doświadczenia leczącego, danych o efekcie poprzednio prowadzonej u pacjenta farmakoterapii, od objawów niepożądanych i możliwości finansowych pacjenta. Generalnie, leki z grupy SSRI są lepiej znoszone niż klomipramina. Wybór pomiędzy lekami w przypadku występowania uporczywych objawów niepożądanych przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Rodzaj objawów niepożądanych a leki stosowane w natręctwach (w grupie SSRI wymieniono w nawiasach leki najrzadziej lub najczęściej powodujące wymieniony objaw)

Objawy	Leki rzadko (rzadziej) powodujące objawy niepożądane	Leki często (częściej) powodujące objawy niepożądane
sercowo-naczyniowe sedacja, senność bezsenna	SSRI SSRI (fluoksetyna) klomipramina	klomipramina klomipramina SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina)
antycholinergiczne	SSRI (fluoksetyna, fluwoksamina)	klomipramina
przyrost masy ciała	SSRI (fluoksetyna – jadłowstręt)	klomipramina
zab. funkcji seksualnych	SSRI (fluwoksamina)	klomipramina
akatyza	klomipramina	SSRI
niepokój	SSRI	klomipramina
nudności/wymioty	klomipramina	SSRI (fluwoksamina)
biegunka	klomipramina	SSRI (sertralina)

Zarówno redukcja objawów (w skali YBOCS o 35%), jak i porównanie wyników leczenia dwoma preparatami wskazują na taką samą skuteczność sertraliny, paroksetyny, fluwoksaminy i fluoksetyny (34, 36, 60).

W przypadku konieczności dołączenia do SSRI benzodiazepiny z powodu niepokoju lub bezsenności, nie należy stosować leków, które są metabolizowane przy udziale izoenzymu cytochromu P450 3A4 (jak alprazolam, diazepam), lecz te, które ulegają glikorunizacji (np. lorazepam, oksazepam, temazepam). W przypadku wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych można stosować amantadynę (100–200 mg/24 h).

W przypadku braku lub niepełnej poprawy uważa się za celowe prowadzenie leczenia kolejno 3 lekami (w tym jedna kuracja klomipraminą). Jeśli pomimo trzech kuracji nie ustąpiły objawy, można próbować „uwrażliwienia” na lek przeciwdepresyjny, dołączając inne leki. Teoretycznie poprawę mogłoby zwiększyć dołączenie leków wpływających na funkcje serotonergiczne, takich jak buspiron, lit, tryptofan, klonazepan, L-tryptofan (33). Dotychczasowe dane jednak przeczą temu, by dołączenie litu lub buspironu powodowało zwiększenie poprawy (34, 45). Nie ma także danych na to, aby uznać, że efekt leczenia będzie lepszy po dołączeniu klonazepamu, haloperidolu, wenlafaksyny lub po dożylnym stosowaniu klomipraminy (45). Spośród wielu innych kombinacji leków (33), badanych w celu poprawienia efektywności terapii, żadna nie okazała się skuteczna (oceniano efekt dołączenia T3, oksytocyny, antyandrogenów, amfetaminy, klozapiny, fenfluraminy, pindololu, pimozydu, fenelzyny) (38).

U pacjentów z nasilonymi zaburzeniami ruchowymi, tikami i osobowością schizoidalną terapia często jest nieefektywna. Niekiedy można uzyskać poprawę dołączając do leku przeciwdepresyjnego risperidon (5).

U 10% chorych z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi leczenie zachowawcze nie jest skuteczne, u tych chorych, jeśli objawy są bardzo nasilone,

można rozważyć celowość wykonania zabiegu neurochirurgicznego (w USA wykonuje się kapsulotomię, cingulotomię, traktotomię) (38).

Dwuletnie badania wykazały, że u większości pacjentów (77–85%), którzy po 2–3 miesiącach farmakoterapii przestali brać leki występuje nawrót objawów. W grupie leczonych liczba nawrotów była znacznie mniejsza (25–40% pacjentów), zwłaszcza gdy stosowano niezmienione dawki leków (150 mg klomipraminy, 200–300 mg fluwoksaminy, 40 mg fluoksetyny).

Piśmiennictwo

1. Aleksandrowicz J.: Zaburzenia nerwicowe, PZWL, Warszawa, 1998
2. Ameringen van M., Mancin C., Streiner D.L.: Fluoxetine in social phobia. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 27–32
3. Angst J., Dobler-Mikola A., Binder J.: The Zurich study – a prospective epidemiological study of depressive, neurotic and psychosomatic syndroms. *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.*, 1984, 234, 13–20
4. Angst J.: Panic disorder: history and epidemiology. *Eur. Psychiatry*, 1998, 13 (suppl 2) 51–55
5. Ayd F.J.: Atypical neuroleptics in obsessive-compulsive disorder. *Int. Drug Ther. News*. 1998, Vol. 33, 6, 21–24
6. Baer L. *Getting Control*, Boston, Little, Brown 1991
7. Baldwin D.S.: Depression and panic: comorbidity. *Eur. Psychiatry*, 1998, 13, 52, 65S–70S
8. Balkom van A.J., Bakker A., Spinhoven P. i in.: A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1997, 185, 510–516
9. Ballenger J.C., Davidson J.R.T., Lecrubier Y., Nutt D.J. Baldwin D.S., den Boer J.A., Kasper S., Shear A.K.: Consensus Statement on Panic Disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59 (suppl. 8), 47–54
10. Ballenger J.C., Lydiard R.B.: Panic disorder: result of a patient survey. *Hum. Psychopharmacol.*, 1997, 12, 527–533
11. Ballenger J.C.: New treatments for panic. *Eur. Psychiatry*, 1998, 13 (suppl 2), 75–81
12. Ballenger J.C.: Panic disorder: efficacy of current treatments. *Psychopharmacology Bull.*, 1993, 29, 477–486
13. Ballenger J.C.: Pharmacotherapy of the panic disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1986, 47, suppl, 27–32
14. Barlow D.H.: Cognitive-behavioral therapy for panic disorder: current status. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 3, 131–138
15. Boer C.: Chest pain and breathlessness: relationship to psychiatric illness. *Am. J. Med.*, 1992, 92, suppl. 19, 12–17
16. Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington, DC, APA, 1990
17. Black D.W., Wesner R., Bowers W., Gabel J.: A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1993, 50, 44–50
18. Boer den J.A., Slaap B.R.: Review of current treatment in panic disorder, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1998, 13 (suppl 4), S25–S30
19. Boer den J.A., Westenberg H.G.M., Kamerbeek W.D.J. i in.: Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders; a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *In. Clin. Psychopharmacol*, 1987, 2, 21–32
20. Boer den J.A.: Pharmacotherapy of panic disorder: differential efficacy from a clinical viewpoint. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59 (suppl. 8), 30–36
21. Bowen R., South M., Hawkes J.: Mood swings patients with panic disorder. *Can. J. Psychiatry*, 1994, 39, 91–94

22. Boyer W.: Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10, 45–49
23. Brown T.A., Barlow D.H.: Long term outcome of cognitive behavioral treatment of panic disorder. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 1995, 63, 754–765
24. Chignon J.H., Lepine J.P., Ades J.: Panic disorder in cardiac outpatients. *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 780–785
25. Cowley D.S., Ha E.H., Roy-Byrne P.P.: Determinants of pharmacologic treatment failure in panic disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 555–561
26. Cox B.J., Endler N.S., Lee P.S. i in.: A meta-analysis of treatment for panic disorder with agoraphobia: imipramine, alprazolam, and in vivo exposure. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 1992, 23, 75–182
27. Czabała C., Brykczyńska C.: Psychologiczne metody leczenia lęku. *Lęk i Depresja*, 1998, 3, 2, 102–113
28. Emmelkamp P.M., Beens H.: Cognitive therapy with OCD, a comparative evaluation. *Behav. Res. Ther.*, 1991, 21, 293–300
29. European Psychopharmacology Consensus Meeting Relevant differences between the SSRIs, Rhodes, 1993
30. Fahy T.J., O'Rourke D., Brophy J. i in.: The Galway study of panic disorder. I: clomipramine and lofepramine in DSM-III-R panic disorder: a placebo-controlled trial. *J. Affect Disord.*, 1992, 25, 63–76
31. Foa E.: Stop obsessing, New York, Bontam Donbleday 1991
32. Fones C.S.L., Pollack M.H.: The pharmacotherapy of panic disorder. *CNS Drug*, 1997, 1, 4, 5–9
33. Goodman W.K., Mc Dougle C.J., Barr L.C., Aronson S.C., Price L.H.: Biological approaches to treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, (6 suppl), 16–26
34. Goodman W.K., Ward H., Kablinger A., Murphy T.: Fluvoxamine in the treatment of obsessive-compulsive disorder and related conditions. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, suppl. 5, 32–49
35. Gorman J., Shear K., Cowley D., Cross C.D., March J., Roth W., Shehi M. i in.: Practice Guideline for the treatment of patients with panic disorder. *APA Practice Guidelines 1998*, 155,5
36. Greist J.H.: Update on diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, Intercom. The Experts Converse, 1997, 7 Postgraduate Press.
37. Jefferson J.W.: Antidepressants in panic disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58 (suppl 2), 20–24
38. Jenike M.A., Rauch S.L.: Managing the patients with treatment-resistant OCD: current strategies. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55 (3 suppl), 11–17
39. Katon W.: Panic disorder in medical setting. *APA*, Washington DC, 1991
40. Katon W.Y., von Korff M., Lin E.: Panic disorder: relationship to high medical utilization. *Am. J. Med.* 1992, 92, suppl 1A, 7–11
41. Katschnig H., Stein M.B., Baller R.: Moclobemide in social phobia: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.*, 1997, 247, 71–80
42. Klerman G.L.: Overview of the Cross-National Collaborative Panic Study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988, 45, 407–412
43. Kobak K.A., Greist J.H., Jefferson J.W., Katzelnick D.J., Henk H.J.: Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology*, 1998, 136, 205–216
44. Kumar R.: Setting new standards for the pharmacological treatment of panic disorder. *Human Psychopharmacology*, 1997, vol. 12, S19–S26
45. Leonard H.L.: New developments in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58 (suppl 14), 39–45
46. March J.S., Frances A., Carpenter D., Kalm D.A.: Expert Consensus Guideline Series. Treatment of obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, Vol. 58, suppl. 4
47. Mardesi: Moclobemide in social phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur. Arch. Psychiatry, Clin. Neurosci*, 1997, 247, 71–80

48. Markowitz J.S., Weissman M.M., Queller R., Lish J.D., Klerman G.L.: Quality of life in panic disorder. *Arch. Gen Psychiatry*, 1989, 46, 984–992
49. Marks I.M., Swinson R.P., Bosoglu M.: Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. *Br. J. Psychiatry*, 1993, 162, 776–787
50. Marshall J.R.: Panic disorder: a treatment update. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 1, 36–42
51. Mavissakalian M.R., Perel J.M.: Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: dose ranging and plasma level-response relationships. *An. J. Psychiatry*, 1995, 152, 673–682
52. McDougle C.J.: Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58 (suppl. 12), 11–17
53. Milrod B., Busch F., Cooper A., Shapiro T.: *Manual of panic-focused psychodynamic psychotherapy*. Washington, APP, 1997
54. 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, 12, 251–261
55. Montgomery S.A.: *Packet reference to social phobia*. Sci Press, London 1995
56. Otto M.W.: Integrated treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 40–42
57. Pollack M.H.: Psychopharmacology update. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 1, 38–49
58. Rabe-Jabłońska J., Rzewuska M.: *Dystymia (w druku)*
59. Rabe-Jabłońska J.: Ataki paniki i zaburzenia paniczne. *Psychiatr. Pol.*, 1993, 2, 165–181
60. Ravizza L., Barzega G., Bellino S. i in.: Drug treatment of obsessive-compulsive disorder: long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacol Bull*, 1996, 32, 167–173
61. Rosenbaum J.F.: Panic disorder: making clinical sense of the latest research. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58, 3, 127–134
62. Rosenbaum J.F.: Treatment-resistant panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58 (suppl 2), 61–64
63. Roy-Byrne P.P., Cowley D.S.: Course and outcome in panic disorder: a review of recent follow-up studies. *Anxiety*, 1995, 1, 150–160
64. Rzewuska M.: Ograniczenia stosowania leków psychotropowych w okresie ciąży i karmienia piersią. *Farmakoter. Psych. Neurol.*, 1996, 4, 21–51
65. Schneider F.R., Liebowitz M.R., Davies S.O., Fairbanks J., Hollander E., Campeas R., Klein D.F.: Fluoxetine in panic disorder. *J. Clin. Psychopharmacol*, 1990, 10, 119–121
66. Schweizer E., Rickels K.: Strategies for treatment of generalized anxiety in the primary care setting. *J. Clin Psychiatry*, 1997, 58 (suppl 3) 27–31
67. Shear M.K., Clark D., Feske U.: The road to recovery in panic disorder: response, remission and relapse. *J. Clin Psychiatry*, 1998, 59 (suppl 8), 4–8
68. Sheehan D.V., Beh M.B., Ballenger J.C., Jacobsen G.: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondriacal symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980, 37, 51–59
69. Spiegel D.A., Burce T.J.: Benzodiazepines and exposure-based cognitive behavior therapies for panic disorder: conclusion from combined treatment trials. *Am. J. Psychiatry*, 1997, 154, 773–781
70. Stein M.B., Liebowitz M.D., Lydiard R.: Paroxetine treatment of generalised social phobia. *JAMA* 1998, 280, 708–713
71. Stein M.B.: Medication treatments for panic disorder and social phobia. *Depr. Anx.*, 1998, 7, 134–138
72. Uhlenhuth E.H.: Changes in recommendations for the treatment of panic disorder by an international expert panel of experts. *Eur. Psychiatry*, 1998, 13, 4, 151S
73. Westenberg H.G.M.: Panic disorder – a condition for life? Treatment issues. *Human Psychopharmacology*, 1997, vol. 12, S13–S17
74. WHO Rational Use of Benzodiazepines (Doc: WHO/PSA/96.11) Geneva, World Health Organization 1996
75. Wolfe B.E., Maser J.D.: *Treatment of panic disorder: A Consensus Development Conference*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1994
76. Wurthmann C., Klieser E., Lehmann E.: Differential pharmacotherapy in chronic generalized anxiety disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1997, 21, 4, 601–609