

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicsciences.com



Generalized anxiety disorder: a literature review

Inga Ruželytė¹, Titas Petruša¹, Miglė Sidaraitė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine*

Abstract

Today's life rhythms and demands are often challenging and require intense physical and psychological efforts. An individual reacts to mental and physical strain by activating interconnected neuroendocrine circuits. This response allows the body to deal with the challenge and re-establish homeostatic equilibrium. If the strain is too intense or its duration is too long, maladaptation may occur. In this case, the stress response does not resolve into a state of balance, neuroendocrine parameters remain altered, and illness may ensue. Stress causes both physical and psychological symptoms. Physical symptoms include high heart rate, perspiration, chest pain, digestive problems, headache, muscle tension and pain. Psychological symptoms may be anger, lowered mood, apathy, low energy levels, irritability, problems while trying to concentrate, insomnia, lack of motivation. It is thought that response to stress depends on the individual perception of the stressor if he thinks he can control it. The way a person can anticipate a certain stressor and adapt, largely defines the resulting stress response. This implies that not all stimuli that induce strong neuroendocrine responses are a real stressor, but only those that exceed the individual's ability to change and adapt. Cortical centers in the brain sense a disturbing stimulus and respond by activating the sympathetic-adrenal-medullary axis, the renin-angiotensin systems, and later the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Adrenaline, other hormones and neuropeptides are produced and regulate cardiovascular and metabolic functions (for instance, increases in heart rate, breath frequency, glucose release) for a response to overcome the challenge. Therefore in today's life enriched with chronic stress anxiety disorders become a relevant topic. Generalized anxiety disorder is a disease, characterized by a generalized, non-related to an event or situation anxiety and persistent worrying that is hard to control. The disease includes psychological and somatic symptoms. Epidemiological studies of European countries representative samples have found a lifelong prevalence of generalized anxiety disorder of 4,3% to 5,9% of the population. Comorbidity with major depression and bipolar disorder has been observed in the majority of cases of generalized anxiety disorder. Treatment consists of pharmacological treatment, psychotherapy or both methods combined.

Keywords: generalized anxiety disorder, anxiety disorders, psychiatric disorders

Generalizuotas nerimo sutrikimas: literatūros apžvalga

Inga Ruželytė¹, Titas Petruša¹, Miglė Sidaraitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas

Santrauka. Šiuolaikiniame pasaulyje juntamas pagreitetes gyvenimo ritmas reikalauja vis didesnių psichologinių ir fizinių pastangų. Žmogaus kūnas į šį psichologinį bei fizinį krūvį atsako aktyvuodamas tarpusavyje susijusias endokrinines sistemas. Šis atsakas leidžia kūnui susidoroti su užklumpančiais iššūkiais ir atstatyti homeostatinę pusiausvyrą. Jeigu individą užklupęs krūvis yra pernelyg didelis ar jo trukmė yra pernelyg ilga, jam nebepavyksta su juo susidoroti ir įvyksta maladaptacija. Tokiu atveju, atsakas į stresą negražina homeostatinės pusiausvyros, neuroendokrininiai ištekčiai yra toliau naudojami ir tai gali sukelti ligą. Stresas sukelia fizinius ir psichologinius simptomus. Fiziniams simptomams priklauso padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, prakaitavimas, krūtinės skausmas, virškinimo problemos, galvos skausmas, raumenų įtampa ir skausmas. Psichologiniai simptomai gali būti tokie kaip pyktis, nuotaikos pažeminimas, apatija, energijos stoka, irzlumas, problemos susikoncentruoti, nemiga, motyvacijos stoka. Manoma, kad atsakas į stresą ir jo efektyvumas priklauso nuo žmogaus požiūrio į stresorių ir ar jis mano, kad gali tą stresorių įveikti. Tai, kaip žmogus prisitaiko prie esamos situacijos, t.y. adaptuojasi, nulemia ir atsako į stresą efektyvumą. Tačiau ne visi stresoriai, sukeltys stiprų neuroendokrininį atsaką, visada yra labai dideli, tiesiog jie peržengia individo galimybes adaptuotis prie esamos situacijos ir tai sukelia užsitęsusių stiprų atsaką į stresorių. Žieviniai centrai smegenyse reaguoja į stresorių ir aktyvuoja simpatinės sistemos- antinksčių- antinksčių širdies ašį (simpatoadrenalinė sistema), renino- angiotenzino sistemą ir, kiek vėliau, pagumburio- posmegeninės liaukos- antinksčių ašį. Adrenalinai, kiti hormonai ir neuropeptidai reguliuoja kardiovaskulines bei metaboles funkcijas (didina širdies susitraukimų dažnį, kvėpavimo dažnumą, skatina gliukozės koncentracijos kraujyje didėjimą) ir taip skatinamas atsakas į stresorių. Šiais laikais vyraujant ilgalaikiam stresui aktuali tema tampa nerimo sutrikimai. Generalizuotas nerimo sutrikimas- tai liga, pasireišianti bendriniais, į specifinius įvykius ar situacijas nenukreiptu nerimu. Jai būdingi psichologiniai bei somatiniai simptomai. Europoje generalizuotu nerimo sutrikimu serga 4,3-5,9% populiacijos, 2 kartus dažniau liga pasireiškia moterims nei vyrams. Ligai būdingas komorbidiškumas su depresija bei bipoliniu sutrikimu. Gydymas susideda iš farmakoterapijos, psichoterapijos arba abiejų šių metodų kombinacijos.

Raktiniai žodžiai: generalizuotas nerimo sutrikimas, nerimo sutrikimai, psichiatriniai sutrikimai

Įžanga

Generalizuotas nerimo sutrikimas dažnas nerimo sutrikimas, pasireiškiantis bendriniu, į specifinius įvykius ar situacijas nenukreiptu nerimu. Šis nerimo sutrikimas yra 2 kartus dažnesnis moterims nei vyrams [1]. Generalizuotas nerimo sutrikimas charakterizuojamas baime, jog gali nutikti kažkas blogo, neramumu, irzlumu, miego sutrikimais ir įtampa, kuri gali pasireikšti širdies plakimais, burnos džiūvimu bei prakaitavimu. Tačiau šie simptomai veikiau apibūdina nerimo sindromą nei patį generalizuoto nerimo sutrikimą.

Generalizuoto nerimo sutrikimas diagnozuojamas remiantis TLK-10 arba DSM-5 kriterijais. Kadangi Lietuvoje naudojama TLK-10 klasifikacinė sistema, toliau bus aptariami ten nurodomi diagnostiniai kriterijai. Generalizuoto nerimo sutrikimo simptomai gali būti suskirstyti į dvi grupes: psichologinius bei somatinius. Psichologiniams simptomams priskiriami: neramumas, negalėjimas atsipalaiduoti, labilios emocijos, perdėtas emocinis atsakas į sujaudinimą, sunkumas susikoncentruoti, miego sutrikimai, baimė prarasti kontrolę bei mirties baimė. Somatiniai simptomai pasireiškia padažnėjusiu širdies plakimu, prakaitavimu, tremoru, burnos džiūvimu, kąsnio jausmu gerklėje ar smaigimo pojūčiu, sunkumu kvėpuoti, svaigimu, karščio pylimais, raumenų įtampa. Generalizuoto nerimo sutrikimo metu turi būti nustatyti bent 4 būdingi simptomai, pasireikšti dažniau nei normali paciento būseną ir trukti bent 6 mėnesius.

Sutrikimą diferencijuoti nuo panikos sutrikimo, specifinių nerimo sutrikimų (fobijų), obsesinio – kompulsinio sutrikimo bei hipochondrijos. Taip pat reikia atmesti galimus somatinius sutrikimus, tokius kaip hipertiroidizmą, bei psichoaktyviųjų medžiagų vartojimą [2].

Epidemiologija ir komorbidiškumas

Epidemiologinės šalį reprezentuojančios studijos Jungtinėse Amerikos Valstijose nustatė, jog nors kartą gyvenime generalizuotas nerimo sutrikimas pasireiškia nuo 5,1% [3] iki 11,9% [4] populiacijos. Epidemiologinės studijos Europoje nustatė, jog per pastaruosius 12 mėnesių generalizuotas nerimo sutrikimas diagnozuotas nuo 1,7% iki 3,4% [5] populiacijos, o gyvenime nors kartą šis sutrikimas pasireiškia nuo 4,3% iki 5,9% populiacijos [6].

Generalizuotas nerimo sutrikimas beveik 2 kartus dažniau pasireiškia moterims nei vyrams [7]. Remiantis Vokietijoje atliktu epidemiologiniu tyrimu, šiuo sutrikimu dažniausiai susergama 18-34 metų amžiaus grupėje. 50-64 metų amžiaus grupėje ligos pasireiškimas mažėja [8], tačiau generalizuotas nerimo sutrikimas išlieka dažniausiai pasireiškiančiu nerimo sutrikimu senyvo amžiaus žmonėms [9].

Nacionalinės Komorbidiškumo Apklausos duomenys rodo, jog 67% sergančiųjų generalizuotu nerimo sutrikimu pasireiškia ir depresija, 17% pasireiškia bipolinis sutrikimas ir tik 16% sergančiųjų generalizuotu nerimo sutrikimu per gyvenimą neturi kitų psichiatrinų

sutrikimų [10]. Generalizuotas nerimo sutrikimas taip pat gali būti asocijuotas su psichoaktyviųjų medžiagų vartojimu [11], panikos sutrikimu [12], potrauminio streso bei obsesiniu-kompulsiniu sutrikimais [13].

Etiopatogenezė

1. Nerimo pasireiškimas bei jo stiprumas gali būti susijęs su tam tikrais gyvenimo būdo faktoriais: dažnas nikotino vartojimas, gausus kofeino bei alkoholio vartojimas (abstinencijos metu padidėja simpatinės nervų sistemos aktyvumas), psichotropinių medžiagų vartojimas (kanapių vartojimas padidina klajoklio nervo aktyvumą; amfetaminai didina simpatinės nervų sistemos aktyvumą), nereguliarus valgymas, kuris gali sukelti hipoglikemiją, nepakankamas fizinio aktyvumo kiekis, lėtinis ar ūmus nuovargis [14].

2. Genetiniai faktoriai predisponuoja nerimo sutrikimų pasireiškimą. Mokslininkai tyrę šeimas, kuriose vienas iš tėvų serga generalizuotu nerimo sutrikimu, nustatė, jog vaikams tikimybė susirgti šia liga išauga 3-5 kartus [15]. Klinikiniai genetiniai tyrimai rodo, kad nerimo sutrikimų paveldimumas yra 30-67%. Paveldimi nerimo sutrikimams jautrūs genai 5-HT1A, 5-HTT, MAO-A, COMT, CCK-B, ADORA2A, ACE nustatyti molekulinės genetikos tyrimuose. Šie genai turi įtakos vienas kitam, taip pat jų pasireiškimui turi įtakos aplinkos faktoriai ir tai nulemia ligos išsivystimą. Minėti genai turi reikšmės nerimo jautrumui (apie jautrumą nerimui plačiau parašyta 4 punkte) bei tokiems neurobiologiniams faktoriams kaip kortikolimbino aktyvumo disfunkcija emociniuose procesuose [16].

Glutamato dekarboksilazė yra fermentas dalyvaujantis glutaminės rūgšties vertime į gama-aminosviesto rūgštį. Šio fermento geno subtipai gali padidinti jautrumą nerimo sutrikimams, įskaitant ir generalizuoto nerimo sutrikimui [17].

3. Neuropsichologiniai faktoriai. Pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimo metu buvo tirti pacientai, sergantys generalizuotu nerimo sutrikimu. Tyrimas rodo padidėjusį gliukozės metabolizmą pakaušinėje, dešinėje užpakalinėje smilkininėje skiltyse, smegenėlėse bei dešiniame kaktiniame vingyje bei didelę gliukozės metabolizmo sumažėjimą bazaliniuose ganglijuose [18].

Sisteminės apžvalgos metu analizuota literatūra nuo 1978 m. iki 2008 m.. Nustatyta, jog didžiausią įtaką nerimo sutrikimų patofiziologijoje turi galvos smegenų migdolas, priekinis juostinis vingis bei sala [19].

PET tyrimo metu buvo tirtos 32 moterys sergančios generalizuotu nerimo sutrikimu. Tyrimas atliktas dalyvėms bandant sukelti baimę. Tyrimas rodo, jog individams, sergantiems generalizuotu nerimo sutrikimu, pasireiškia žymiai mažesnis ventromedialinės prefrontalinės žievės aktyvumas slopinant baimę. Taip pat pastebėtas padidėjęs galvos smegenų priekinės ir užpakalinės salos, priekinės juostinės smegenų žievės bei papildomos motorinės srities aktyvumas. Šie duomenys veikiau rodo baimės slopinimo disfunkciją negu padidėjusį atsaką į baimę serganties generalizuotu nerimo sutrikimu [20].

4. Sąsajos su psichologiniais faktoriais. Specifinis apibendrinimo tipas, vadinamas baimę

sukeliančių stimulų apibendrinimu, pasireiškia tuomet, kai asmuo asociuoja baimę, patirtą praityje, su dabar patiriamais įvykiais, situacijomis, žmonėmis ar objektais. Kai šis baimės apibendrinimas tampa neadekvatus, jis gali sukelti nerimo sutrikimus [21] ar potrauminio streso sindromą išsivystymą [22].

Kitas psichologinis faktorius artimai susijęs su generalizuotu nerimo sutrikimu yra jautrumas nerimui. Jautrumas nerimui yra apibūdinamas kaip baimė patirti nerimą, baimė patirti nerimo sukeltus fizinius pojūčius, tokius kaip padažnėjęs širdies plakimas, prakaitavimas, pykinimas ar kita. Šie fiziniai pojūčiai suvokiami kaip žalingi ir jų bijoma labiau nei pačio nerimo. Tad atsiranda uždaras ratas- baimė nerimauti, o tai sukelia dar didesnę nerimą. Padidėjęs jautrumas nerimui yra nustatytas generalizuotam nerimo sutrikimui, agorafobijai bei potrauminio streso sindromui [23].

Nerimo sutrikimams taip pat būdinga nežinomybės baimė. Nežinomybės baimė pasireiškia kaip baimė patirti naujas situacijas, imtis naujų projektų, pakliūti į naujas, nepatirtas socialines situacijas. Tokie žmonės linkę nuolat planuoti, apsvartyti galimas išeitis, kas gali vesti į situacijos vengimą, sunkumas priimti sprendimus, nuolatinis užtikrintumo siekimas artimųjų prašant padėti priimti sprendimą [24].

Gydymas

Pagrindinis generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo siekis- sumažinti ligos įtaką kasdieniam gyvenimui. Gydyje svarbu tiek kognityvinių, tiek somatinių simptomų mažinimas. Generalizuoto nerimo sutrikimo gydymui

taikomas medikamentinis gydymas, psichoterapija arba šie gydymo metodai kartu. Serotoninerginiai medikamentai (tokie kaip selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) bei serotonino-noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI)) yra pirmo pasirinkimo medikamentai. Nei vienas specifinis serotoninerginis medikamentas, remiantis esamais duomenimis, nėra efektyvesnis nei kiti. Vaisto pasirinkimas priklauso individualiai nuo paciento, jam pasireiškiančių šalutinių vaistų poveikių, sąveikos su kitais vaistais ar ankstesnio generalizuoto nerimo sutrikimo gydymo [25].

Kognityvinė elgesio terapija yra plačiausiai iširtas ir efektyviausias psichoterapijos metodas. Elgesio terapija, dažniausiai naudojama taikomoji relaksacija, taipogi efektyvi gydant generalizuotą nerimo sutrikimą, tačiau yra per mažai duomenų, jog būtų galima prilyginti jos efektyvumą kognityvinei elgesio terapijai. Pasirinkimas tarp medikamentinio ir psichoterapinio gydymo priklauso nuo gydymo prieinamumo ir paciento pageidavimo. Meta-analizių metu nustatyta, jog psichoterapinis ir medikamentinis gydymai yra panašaus efektyvumo [26].

Išvados

Generalizuotas nerimo sutrikimas - dažnas psichiatrinis sutrikimas. Jo diagnostikoje svarbi diferenciacija nuo kitų sutrikimų, galimo komorbidiškumo nustatymas, siekiant efektyvaus gydymo. Ligos etiopatogenezė susideda iš daugelio faktorių: gyvenimo būdo, psichologinių, genetinių ir neurologinių. Svarbu išsiaiškinti galimus gyvenimo būdo bei psichologinius faktorius, kadangi jie gali būti kontroliuojami ir palengvinti ligos eigą. Generalizuoto nerimo

sutrikimas gydomas farmakoterapija, psichoterapija ar šių metodų kombinacija, atsižvelgiant į individualiai į pacientą ir jo pageidavimus.

Literatūros šaltiniai

1. P. Tyrer, D. Baldwin, "Generalised anxiety disorder," *The Lancet*, vol. 368, no. 9553, pp. 2156-2166, 2006.
2. S. Barton, C. Karner, F. Salih, D. S. Baldwin, S. J. Edwards, "Clinical effectiveness of interventions for treatment-resistant anxiety in older people: a systematic review," *Health Technology Assessment*, vol. 18, no. 50, pp. 1-60, 2014.
3. R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler, R. Jin, K. R. Merikangas, E. E. Walters, "Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication," *Archives Of General Psychiatry*, vol. 62, no. 6, p. 593, 2005.
4. R. C. Kessler, M. Gruber, J. M. Hettema, I. Hwang, N. Simpson, K. A. Yonkers, "Comorbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up," *Psychological Medicine*, vol. 38, no. 3, pp. 365-374, 2008.
5. H. U. Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm, A. Gustavsson, M. Svensson et al., "The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 21, no. 9, pp. 655-679, 2011.
6. H. U. Wittchen, F. Jacobi, "Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 15, no. 4, p. 357, 2005.
7. B. Bandelow, S. Michaelis, "Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century," *Dialogues In Clinical Neuroscience*, vol. 17, no. 3, pp. 327-335, 2015.
8. F. Jacobi, M. Hofler, J. Strehle et al., "Mental disorders in the general population: Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health," *Der Nervenarzt*, vol. 85, no. 1, p. 77-87, 2014.
9. E. J. Lenze, D. J. Stein, E. Hollander, B. O. Rothbaum, "Anxiety disorders in the elderly," in *Textbook of Anxiety Disorders*, Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2010, p. 651.
10. L. L. Judd, R. C. Kessler, M. P. Paulus et al., "Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS)," *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, vol. 98, no. 393, pp. 6-11, 1998.
11. A. A. Alegria, D. S. Hasin, E. V. Nunes, S. M. Liu et al., "Comorbidity of Generalized Anxiety Disorder and Substance Use Disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 71, no. 9, pp. 1187-1195, 2010.
12. M. Turki, J. Ben Thabet, N. Charfi, M. Mezghanni et al., "Generalized anxiety disorder comorbidities: Panic and depressive disorder," *European Psychiatry*, vol. 41, p. 486, 2017.
13. D. Bladwin, M. B. Stein, R. Hermann, "Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis," <https://www.uptodate.com/contents/gener>

- alized-anxiety-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis, 2018.
14. L. M. Drummond, CBT for Adult: A practical guide for clinicians, Royal College of Psychiatrists, 2014.
 15. M. G. Gottschalk, "Genetics of generalized anxiety disorder and related traits," *Dialogues In Clinical Neuroscience*, vol. 19, no. 2, pp. 159-168, 2017.
 16. K. Domschke, E. Maron, "Genetic factors in anxiety disorders," *Modern Trends In Pharmacopsychiatry*, vol. 29, pp. 24-46, 2013.
 17. P. G. Unschuld, M. Ising, M. Specht, A. Erhardt et al., "Polymorphisms in the GAD2 gene-region are associated with susceptibility for unipolar depression and with a risk factor for anxiety disorders," *American Journal Of Medical Genetics. Part B, Neuropsychaitric Genetics*, vol. 150, no. 8, pp. 1100-1109, 2009.
 18. J. C. Wu, M. S. Buchsbaum, T. G. Hershey et al., "PET in generalized anxiety disorder," *Biological Psychiatry*, vol. 29, no. 12, pp. 1181-1199, 1991.
 19. C. Damsa, M. Kosel, J. Moussally, "Current status of brain imaging in anxiety disorders," *Current Opinion In Psychiatry*, vol. 22, no. 1, pp. 96-110, 2009.
 20. T. Greenberg, J. M. Carlson, G. Hajcak et al., "Ventromedial prefrontal cortex reactivity is altered in generalized anxiety disorder during fear generalization," *Depression and Anxiety*, vol. 30, no. 3, pp. 242-250, 2013.
 21. S. Dymond, J. SE. Dunsmoor, B. Vervliet et al., "Fear Generalization in Humans: Systematic Review and Implications for Anxiety Disorder Research," *Behavior Therapy*, vol. 46, no. 5, pp. 561-582, 2015.
 22. A. Besnard, A. Sahay, "Neuropsychopharmacology Reviews," *Neuropsychopharmacology*, vol. 41, pp. 24-44, 2016.
 23. K. Naragon-Gainey, "Meta-analysis of the relations of anxiety sensitivity to the depressive and anxiety disorders," *Psychological Bulletin*, vol. 136, no. 1, pp. 128-150, 2010.
 24. P. M. McEvoy, A. E. J. Mahoney, "To Be Sure, To Be Sure: Intolerance of Uncertainty Mediates Symptoms of Various Anxiety Disorders and Depression," *Behavior Therapy*, vol. 43, no. 3, pp. 533-545, 2012.
 25. M. Craske, M. B. Stein, R. Hermann, "Approach to treating generalized anxiety disorder in adults," 2019. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treating-generalized-anxiety-disorder-in-adults>.
 26. M. Craske, M. B. Stein, R. Hermann, "Psychotherapy for generalized anxiety disorder in adults," 2018. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/psychotherapy-for-generalized-anxiety-disorder-in-adults>.