

## **Związek pomiędzy zaburzeniem lękowym z napadami lęku a nadciśnieniem tętniczym. Przegląd piśmiennictwa**

### **The relationship between panic disorder and hypertension. A review of literature**

Maciej Bładowski<sup>1</sup>, Grzegorz Mazur<sup>1</sup>, Krzysztof Małyszczak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej

<sup>2</sup>Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra Psychiatrii, Zakład Psychoterapii i Chorób Psychosomatycznych

#### **Summary**

About 1/4 of the world's adult population suffers from hypertension. Due to the high prevalence of the disease, its impact on mortality and socio-economic costs, it is important to search for modifiable causes of its development. This review analyses studies in order to answer the question: Is there a higher prevalence of panic disorder in adults ( $\geq 18$  years of age) with hypertension, than in normotensive group?

There have been found 10 cross-sectional studies describing correlation between hypertension and panic disorder. Odds ratio for this two clinical entities ranged from OR = 3.31 (2.99–3.67) to OR = 1.19 (0.87–1.62). Moreover, frequency of coincidence of those two clinical entities was found between 4.2% and 18.75%. In the prospective studies there have been found a positive association between panic disorder and subsequent life-long development of hypertension OR= 1.7 (1.4–2.0). On the other hand, association between hypertension and subsequent development of panic disorder in the 12-months observation was OR = 3.23 (1.51–6.93), but in 3 years of observation it was insignificant OR = 1.12 (0.80–1.57).

Based on the literature review, due to the differences in methodology and the small number of prospective studies, it can only be suggested to clinicians that in some cases they should search for panic disorder in patients with hypertension, especially paroxysmal one.

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, zaburzenie lękowe z napadami lęku, zaburzenia lękowe

**Key words:** hypertension, panic disorder, anxiety disorders

## Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze to jedno z najczęściej występujących schorzeń na świecie. WHO [1] w 2015 roku oszacowała liczbę chorujących na około 1/4 światowej populacji dorosłych. Częstość występowania tej choroby różni się w zależności od kraju. W Polsce jest to około 10 milionów dorosłych, czyli w przybliżeniu 32% społeczeństwa [2]. Znaczna chorobowość nadciśnienia tętniczego wpływa również na koszty leczenia. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne [3] obliczyło, że w 2010 roku leczenie nadciśnienia tętniczego kosztowało budżet USA łącznie około 46 miliardów dolarów.

WHO w swoim raporcie [1] zaznacza, że nadciśnienie tętnicze jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności oraz trzecią najczęstszą przyczyną utraty lat życia spędzonych w zdrowiu (DALY – lata życia skorygowane niesprawnością) na świecie. Choroba ta odpowiada za około 40% zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych [3]. Ponadto Blacher i wsp. [4] wykazali zależność liniową między każdym wzrostem o 10 mmHg ciśnienia tętna a zwiększeniem o prawie 20% ryzyka wystąpienia ciężkiego powikłania choroby sercowo-naczyniowej i śmierci. Według American Heart Association [3] całkowity bezpośredni i pośredni koszt leczenia chorób sercowo-naczyniowych w 2010 roku w USA wyniósł około 315 miliardów dolarów. Ze względu na szerokie rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz jego wpływ na śmiertelność i powodowane koszty socjoekonomiczne ważne jest poszukiwanie modyfikowalnych przyczyn rozwoju tej choroby.

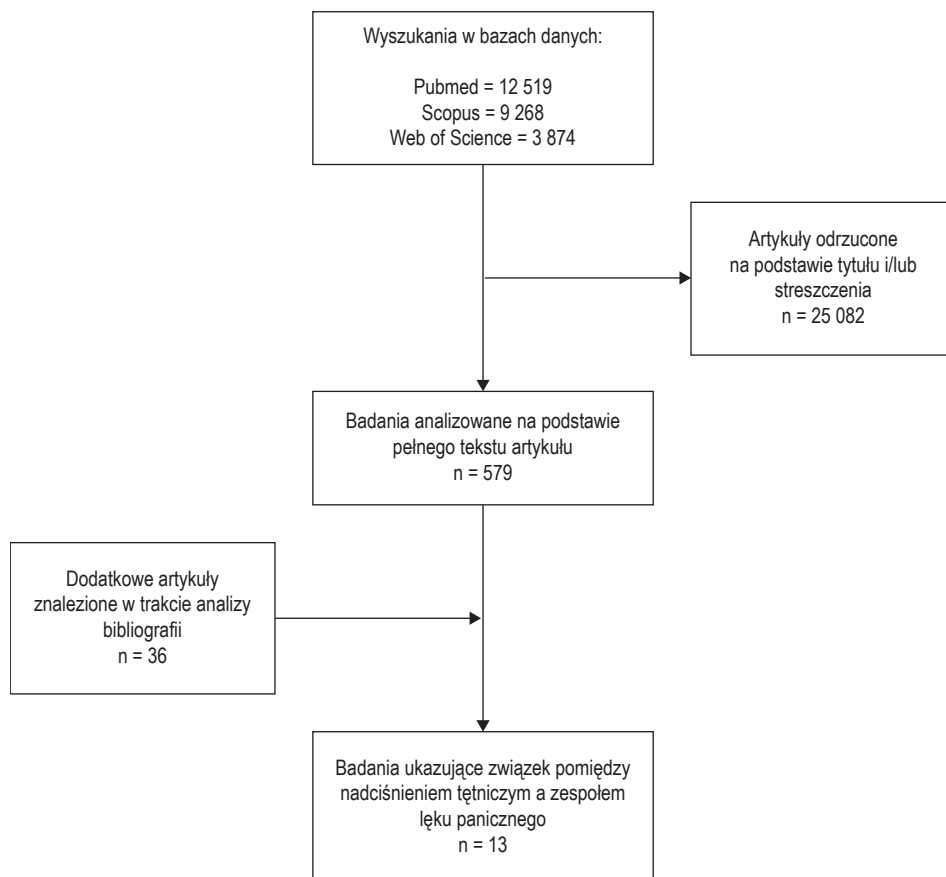
Przypuszczenie, że nadciśnienie tętnicze ma związek ze stresem psychicznym, sięga początku XX wieku, gdy Moschcowitz [5] opisał typ osobowości stresowej u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym. Zaburzenia psychiczne, podobnie jak nadciśnienie tętnicze, to również epidemia XXI wieku. Prawdopodobieństwo rozwinięcia się zaburzenia psychicznego w ciągu życia jednostki wynosi około 25%. Wśród najczęstszych schorzeń psychicznych znajdują się choroby afektywne i zaburzenia lękowe. Według raportu European Study of the Epidemiology of Mental Disorders [6] w ciągu życia około 13,5% ludzi doświadczy zaburzeń lękowych, u 13% wystąpią ataki paniki, wśród których 12,8% spełni kryteria rozpoznania zespołu lęku panicznego.

Powstały już prace [7, 8] opisujące związek między zaburzeniami depresyjnymi czy zaburzeniami lękowymi a nadciśnieniem tętniczym. Jednak sama zależność między zespołem lęku panicznego a nadciśnieniem tętniczym wydaje się wciąż niedostatecznie zbadana. Dlatego autorzy artykułu na podstawie przeglądu piśmiennictwa starają się odpowiedzieć na pytanie, czy w populacji dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  r.ż.) chorujących na nadciśnienie tętnicze częściej występuje zaburzenie lękowe z napadami lęku niż w populacji ogólnej oraz jakie jest ryzyko współchorobowości dla tych dwóch jednostek chorobowych.

## Metoda

### Strategia wyszukiwania

W bazach PubMed, Scopus i Web of Science znaleziono 25 661 artykułów zamieszczonych do 14 września 2019 roku, wyszukanych na podstawie konfiguracji haseł: „panic attack” lub „panic disorder”, „agoraphobia”, „anxiety disorders” oraz „hypertension” lub „high blood pressure”, „ambulatory blood pressure monitoring”, lub „cardiovascular disease”. Dwóch niezależnych badaczy (lekarz psychiatra i lekarz internista) dokonało manualnie selekcji artykułów, analizując prace napisane w języku angielskim opisujące populację osób dorosłych (> 18 r.ż.). Wyeliminowano 25 082 artykuły na podstawie ich tytułu lub streszczenia. Następnie po przeanalizowaniu pełnego tekstu 579 prac i przeglądu ich bibliografii wyselekcjonowano 13 badań opisanych w niniejszej publikacji.



Głównym powodem odrzucania prac był brak wyodrębnienia zespołu lęku panicznego spośród zaburzeń lękowych lub nadciśnienia tętniczego z chorób sercowo-naczyniowych w badaniach analizujących związek pomiędzy zaburzeniami psychicznymi a chorobami somatycznymi. Ponadto odrzucono badania, w których nie zostały wyodrębnione jasne kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego lub zaburzenia lękowego z napadami lęku. Z kilku artykułów opartych na tej samej bazie pacjentów wybrano te, które odpowiadały na pytanie badawcze podobne do postawionego w niniejszym przeglądzie literatury [9, 21]. Przy selekcji artykułów kwestie sporne rozstrzygano na wspólnym spotkaniu wszystkich autorów.

## Wyniki

### *Związek zaburzenia lękowego z napadami lęku i nadciśnienia tętniczego w badaniach przekrojowych*

Znaleziono 10 artykułów opisujących współwystępowanie zespołu lęku panicznego i nadciśnienia tętniczego w badaniach przekrojowych. Chen i wsp. [10] przeanalizowali bazę The Taiwan National Health Insurance Research Database, zawierającą dane 22 032 dorosłych. Na podstawie kodów według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób wpisanych do dokumentacji medycznej wyszukano łącznie 3672 pacjentów z rozpoznaniem zespołu lęku panicznego i 3001 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Autorzy wyliczyli ryzyko względne współwystępowania tych dwóch jednostek chorobowych jako  $OR = 3,31$  (2,99 – 3,67). Weissman i wsp. [11] w losowo wybranej grupie 5034 dorosłych w ramach programu The Epidemiology Catchment Area wykazali ryzyko współchorobowości nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego jako  $AOR = 1,91$  (1,04 – 3,51). Diagnozę zaburzenia lękowego z napadami lęku stawiano na podstawie formularza NIHM–DIS (National Institute of Mental Health – Diagnostic Interview Schedule), natomiast w przypadku nadciśnienia tętniczego badani samodzielnie w kwestionariuszu odpowiadali na pytanie: „Czy lekarz lub pracownik ochrony zdrowia kiedykolwiek powiedział Ci, że masz wysokie ciśnienie tętnicze?”.

Część badaczy wykryła związek między zespołem lęku panicznego a nadciśnieniem tętniczym, jednak nie był on istotny statystycznie. Tully i wsp. [12] wśród 4181 dorosłych badanych w ramach the German National Health Interview and Examination Survey znaleźli 770 przypadków nadciśnienia tętniczego oraz 121 pacjentów z zespołem lęku panicznego. Autorzy w diagnostyce zaburzenia lękowego z napadami lęku używali formularza CIDI (Composite International Diagnostic Interview) oraz wykonywali u badanych trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego. Jeżeli pacjent zażywał leki hipotensyjne lub w trzech pomiarach ciśnienia tętniczego utrzymywały się u niego wartości  $> 140/90$  mmHg, był kwalifikowany do grupy chorującej na nadciśnienie tętnicze. W badaniu wykazano ryzyko współchorobowości nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego jako  $OR = 2,04$  (1,13 – 3,68). Jednak po skorygowaniu ilorazu szans o wiek, płeć, niski przychód, wykształcenie i chorobę psychiczną rozpoznaną w ciągu ostatniego roku stracił on istotność statystyczną,  $AOR = 1,69$  (0,88 – 3,28).

Davies i wsp. [9] w analizie badania HUNT (The Nord-Trøndelag Health Study), które objęło 61 408 badanych w wieku > 20 roku życia wykazali, że związek zespołu lęku panicznego z ciśnieniem skurczowym krwi ma kształt litery U. Zaburzenie lękowe z napadami lęku rozpoznane na podstawie formularza HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) najrzadziej występowało u badanych, których ciśnienie skurczowe (SBP) wynosiło około 140 – 150 mmHg. Przy wartościach SBP  $\geq 180$  mmHg iloraz szans wynosił OR = 1,56 (0,86 – 2,84), natomiast przy SBP  $\leq 108$  mmHg OR = 1,14 (0,67 – 1,96). W diagnostyce nadciśnienia tętniczego pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano u badanych trzykrotnie w odstępach minutowych oraz wyciągano średnią z drugiego i trzeciego pomiaru. Wiltink i wsp. [13] w grupie 4661 losowo wybranych dorosłych w wieku od 35 do 74 lat w ramach programu The Gutenberg Heart Study wykazali ryzyko współchorobowości nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego jako AOR = 1,19 (0,87 – 1,62). Do rozpoznania zaburzenia lękowego z napadami lęku używano formularza PHQ Panic Module (Patient Health Questionnaire), do grupy badanych z nadciśnieniem tętniczym przypisywano pacjentów stosujących leki hipotensyjne lub mających ciśnienie skurczowe  $\geq 140$  mmHg i/lub rozkurczowe  $\geq 90$  mmHg zmierzone po 8 i 11 minutach w trakcie spoczynku.

Większość badań wykazała także procentowo częstsze występowanie zespołu lęku panicznego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Davies i wsp. [14] analizowali dane z poradni przyszpitalnej i stwierdzili zaburzenia lękowe z napadami lęku u 13% z 351 badanych z nadciśnieniem tętniczym, podczas gdy to rozpoznanie było obecne jedynie u 8% pacjentów normotensyjnych. Autorzy diagnozę psychiatryczną stawiali na podstawie formularza SCID (Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Pacjentów włączano do grupy z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, jeżeli podlegali oni leczeniu hipotensyjnemu lub u których według dokumentacji medycznej ostatni pomiar ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim wynosił > 160/90 mmHg. W innym badaniu Davies i wsp. [15] wykazali, że u 12% spośród 136 pacjentów z opornym i u 14% z 136 badanych z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym leczonych na oddziale nadciśnienia tętniczego postawiono również diagnozę zespołu lęku panicznego. Do rozpoznania zaburzenia psychicznego używano formularza HADS. Pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego włączano do badania na podstawie dokumentacji medycznej. Po-Han Chou i wsp. [16] na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 630 492 losowo wybranych badanych w wieku  $\geq 20$  lat z NHIRD (National Health Insurance Research Database) wykazali, że u 13,4% pacjentów z zespołem lęku panicznego współwystępowało nadciśnienie tętnicze, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 6,3%. Neal i wsp. [17] analizowali dane z poradni przyszpitalnej i wykazali, że nadciśnienie tętnicze rozpoznane na podstawie pomiarów ciśnienia tętniczego (ABPM – *ambulatory blood pressure monitoring* lub co najmniej dwukrotny pomiar ciśnienia tętniczego  $\geq 140/90$  mmHg) występuje u 18,75% spośród 123 Afroamerykanów z zespołem lęku panicznego (rozpoznanie na podstawie formularza Anxiety Disorder Interview Schedule – Revised). Batelaan i wsp. w ramach projektu The Netherlands Health Survey and Incidence Study–2 przeprowadzili badanie prospektywne na grupie losowo wybranych 5149 dorosłych z populacji ogólnej, oceniając wpływ zaburzeń

łękowych na rozwój choroby sercowo-naczyniowej. Autorzy wykazali, że w ciągu 3 lat obserwacji ryzyko rozwinięcia się nowej choroby sercowo-naczyniowej spośród 257 pacjentów z rozpoznaniem przy włączeniu do badania zespołem lęku panicznego lub napadami paniki wynosiło  $OR = 1,15 (0,45 - 2,93)$ . W projekcie nie analizowano ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego jako osobnej zmiennej spośród ogółu chorób sercowo-naczyniowych. Natomiast w chwili włączania do badania 4,2% pacjentów z napadami paniki lub z zespołem lęku panicznego miało już rozpoznane nadciśnienie tętnicze, podczas gdy w populacji ogólnej było to 8,3% (choroba somatyczna samodzielnie zgłoszona w kwestionariuszu, rozpoznanie psychiatryczne na podstawie formularza CIDI) [18].

*Związek zaburzenia lękowego z napadami lęku i nadciśnienia tętniczego  
w badaniach prospektywnych*

W trakcie przeszukiwania baz danych znaleziono 3 badania prospektywne opisujące związek zespołu lęku panicznego i nadciśnienia tętniczego. Grismun i wsp. [19] wśród 4351 pacjentów z bazy danych The Nationally-Representative Sample of South African Adults wykryli 767 przypadków nadciśnienia tętniczego samodzielnie zgłoszonego w kwestionariuszu i 37 badanych z rozpoznaniem w ciągu 12 miesięcy obserwacji zaburzeniem lękowym z napadami lęku na podstawie formularza CIDI. Ryzyko rozwinięcia się zespołu lęku panicznego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w ciągu 12 miesięcy wynosiło  $OR = 3,23 (1,51 - 6,93)$ . Chou i wsp. [20] przebadali 43 093 pacjentów powyżej 18. roku życia w ramach programu NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions). W badaniu używano dokumentacji medycznej, diagnoza zaburzenia psychicznego opierała się na klasyfikacji DSM-IV. Pacjenci samodzielnie zgłaszali w kwestionariuszu, czy w ciągu ostatnich 12 miesięcy pracownik ochrony zdrowia lub lekarz powiedział im, że mają wysokie ciśnienie tętnicze. Autorzy w swojej pracy wykazali ryzyko rozwinięcia się zespołu lęku panicznego u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym w ciągu 3 lat obserwacji, jednak związek ten nie był istotny statystycznie:  $OR = 1,12 (0,80 - 1,57)$ . Stein i wsp. [21] analizowali bazę danych The World Mental Health Survey, znajdując 52 095 osób w wieku  $\geq 21$  lat z zaburzeniami psychicznymi. Zespół lęku panicznego rozpoznawano na podstawie formularza CIDI, nadciśnienie tętnicze na podstawie samodzielnego zgłoszenia w kwestionariuszu („Czy lekarz lub pracownik ochrony zdrowia kiedykolwiek powiedział Ci, że masz wysokie ciśnienie tętnicze?”, wiek rozpoznania  $\geq 21$  lat). Autorzy w swojej pracy analizowali inną zależność niż w wyżej opisanych prospektywnych pracach. Udowodnili, że istnieje większe ryzyko rozwinięcia się nadciśnienia tętniczego (rozpoznanego w wieku powyżej 21 lat) w ciągu życia u pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku  $OR = 1,7 (1,4-2,0)$ .

Tabela 1. Porównanie wybranych badań przekrojowych opisujących współwystępowanie zespołu lęku panicznego i nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem ilorazu szans

Badanie	Diagnoza zespołu lęku panicznego	Diagnoza nadciśnienia tętniczego	Grupa badana	Wyniki
Chen i wsp. (2011) [10]	ICD-9, diagnoza powtarzająca się $\geq 3$ razy w dokumentacji medycznej	Na podstawie ICD-9 w dokumentacji medycznej	22 032 badanych $>18$ r.ż. z TNHIRD: 3 672 pacjentów z zespołem lęku panicznego, 3 001 z nadciśnieniem tętniczym	Ryzyko współchorobowości nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego OR=3,31 (2,99–3,67)
Weissman (1990) [11]	NIMH (DIS) na podstawie DSM-III	Samodzielne zgłoszenie w kwestionariuszu*	Losowa grupa 5034 badanych w wieku $\geq 18$ lat z programu The Epidemiology Catchment Area	Ryzyko współchorobowości nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego AOR*=1,91 (1,04–3,51)
Tully i wsp. (2013) [12]	CIDI na podstawie DSM-IV w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Trzy pomiary $>140/90$ mmHg lub zażywanie leków hipotensyjnych	4 181 badanych $\geq 18$ r.ż. i $\leq 65$ r.ż. z bazy danych GNHIES. 770 badanych z nadciśnieniem tętniczym, 121 z zespołem lęku panicznego	Ryzyko współchorobowości nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego OR=2,04 (1,13–3,68); AOR**=1,69 (0,88–3,28)
Davies i wsp. (2012) [9]	HADS	Trzykrotny pomiar skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) w odstępach minutowych. Wynik to średnia z drugiego i trzeciego pomiaru	61 408 badanych $\geq 20$ r.ż.: 15 717 miało SBP $>150$ mmHg; 2501 $\geq 2$ punktów w skali HADS	Związek zespołu lęku panicznego z SBP ma kształt litery U, wykryto najradszą współchorobowość przy SBP=140–150 mmHg, przy $\geq 180$ mmHg OR=1,56 (0,861–2,84); $\leq 108$ mmHg OR=1,14 (0,666–1,96)
Wiltink i wsp. (2011) [13]	$\geq 2/4$ odpowiedzi twierdzących w kwestionariuszu Brief PHQ Panic Module	Stosowanie leków hipotensyjnych lub ciśnienie skurczowe $\geq 140$ mmHg i/lub rozkurczowe $\geq 90$ mmHg w 8 i 11 minucie spoczynku	4661 losowo wybranych badanych w wieku od 35 do 74 lat w ramach the Gutenberg Heart Study, dopasowanych 1:1 względem płci, wieku i zamieszkania	Ryzyko współchorobowości nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego AOR**=1,19 (0,87 – 1,62)

ICD-9: Międzynarodowa klasyfikacja chorób-9; NIMH (DIS) – National Institute of Mental Health (Diagnostic Interview Schedule); CIDI – Composite International Diagnostic Interview; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; PHQ Panic Module – Patient Health Questionnaire;

Samodzielne zgłoszenie w kwestionariuszu\* – „Czy lekarz lub pracownik ochrony zdrowia kiedykolwiek powiedział Ci, że masz wysokie ciśnienie tętnicze?”; TNHIRD – The Taiwan National Health Insurance Research Database; GNHIES – German National Health Interview and Examination Survey; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; AOR\* – iloraz szans skorygowany o wiek, płeć, niski przychód, wykształcenie i chorobę psychiczną rozpoznaną w ciągu ostatniego roku; AOR\*\* – iloraz szans skorygowany o wiek, płeć, status socjalny, stan cywilny, nikotynizm, otyłość.

**Tabela 2. Porównanie wybranych badań przekrojowych opisujących współwystępowanie zespołu lęku panicznego i nadciśnienia tętniczego za pomocą wartości procentowych**

Badanie	Diagnoza zespołu lęku panicznego	Diagnoza nadciśnienia tętniczego	Grupa badana	Wyniki
Davies i wsp. (1999) [14]	SCID na podstawie DSM-III-R	Na podstawie dokumentacji medycznej. Chorzy w trakcie leczenia nadciśnienia tętniczego lub ostatni pomiar gabinetowy >160/90 mmHg	351 badanych z nadciśnieniem tętniczym w wieku $67 \pm 12$ lat. Dane pochodzą z jednej placówki podstawowej opieki zdrowotnej	Zespół lęku panicznego występował częściej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (13%) niż u pacjentów normotensyjnych (8%)
Davies i wsp. (1997) [15]	HADS	Na podstawie dokumentacji medycznej	136 badanych z opornym nadciśnieniem tętniczym (SBP >160 i/lub DBP >90 mmHg pomimo zażywania >3 leków hipotensyjnych w pełnych dawkach), 136 badanych z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym z oddziału leczenia nadciśnienia tętniczego w Sheffield	12% pacjentów z opornym i 14% z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym miało postawioną diagnozę zespołu lęku panicznego
Po-Han Chou i wsp. (2012) [16]	Na podstawie dokumentacji medycznej i kodów ICD-9	Na podstawie dokumentacji medycznej i kodów ICD-9	630 492 losowo wybranych badanych w wieku $\geq 20$ lat z NHIRD w Tajwanie, 1725 pacjentów z zespołem lęku panicznego	13,4% pacjentów z zespołem lęku panicznego miało rozpoznane również nadciśnienie tętnicze, w grupie kontrolnej 6,3%

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*



Neal (1994) [17]	Wywiad telefoniczny, ADIS-R na podstawie DSM-III-R	Na podstawie ABPM lub co najmniej dwukrotny pomiar ciśnienia tętniczego $\geq 140/90$ mmHg	123 Afroamerykanów w wieku 18–72 lat. Dane uzyskano z poradni przyszpitalnej	18,75% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym miało również rozpoznany zespół lęku panicznego
Batelaan NM i wsp. (2014) [18]	CIDI na podstawie DSM-IV, w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Samodzielne zgłoszenie w kwestionariuszu*. Choroba w ciągu ostatnich 12 miesięcy	5149 badanych w wieku od 18 do 64 lat, 257 z napadami paniki lub z zespołem lęku panicznego. Dane z NEMESIS-2 z 3-letnim czasem obserwacji	4,2% pacjentów z napadami paniki lub z zespołem lęku panicznego miało również rozpoznane nadciśnienie tętnicze

SCID for DSM – Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; ADIS-R – Anxiety Disorder Interview Schedule-Revised; Samodzielne zgłoszenie w kwestionariuszu\* – „Czy lekarz lub pracownik ochrony zdrowia kiedykolwiek powiedział Ci, że masz wysokie ciśnienie tętnicze?”; ABPM – Ambulatory Blood Pressure Monitoring; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; NHIRD – National Health Insurance Research Database; NEMESIS –2 – Netherlands Health Survey and Incidence Study–2.

**Tabela 3. Porównanie wybranych badań prospektywnych opisujących współwystępowanie zespołu lęku panicznego i nadciśnienia tętniczego**

Badanie	Diagnoza zespołu lęku panicznego	Diagnoza nadciśnienia tętniczego	Grupa badana	Wyniki
Grimsrud i wsp. (2009) [19]	CIDI na podstawie DSM-IV, w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Samodzielne zgłoszenie w kwestionariuszu*	4351 badanych >18 r.ż. z bazy danych The Nationally-Representative Sample of South African Adults. 767 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, 37 z zaburzeniem lękowym z napadami lęku	Ryzyko rozwinięcia się zespołu lęku panicznego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w ciągu 12 miesięcy OR=3,23 (1,51 – 6,93)
Chou i wsp. (2013) [20]	Wywiad lekarski, klasyfikacja DSM-IV	Samodzielne zgłoszenie w kwestionariuszu*. Choroba obecna w ciągu ostatnich 12 miesięcy	43 093 badanych $\geq 18$ r.ż. z bazy danych NESARC z 3-letnim czasem obserwacji	Ryzyko rozwinięcia się zespołu lęku panicznego w ciągu 3 lat obserwacji u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym OR=1,12 (0,80 – 1,57)

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Stein i wsp. (2014) [21]	CIDI 3.0 na podstawie DSM-IV	Samodzielne zgłoszenie w kwestionariuszu*	52 095 badanych w wieku $\geq 21$ r.ż. Dane z The World Mental Health Survey	Ryzyko rozwinięcia się w ciągu życia nadciśnienia tętniczego u pacjentów z zespołem lęku panicznego OR=1,7 (1,4 – 2,0)
-----------------------------	------------------------------	---	--	--

CIDI – Composite International Diagnostic Interview; DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Samodzielne zgłoszenie w kwestionariuszu\* – „Czy lekarz lub pracownik ochrony zdrowia kiedykolwiek powiedział Ci, że masz wysokie ciśnienie tętnicze?”; NESARC – National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Condition; OR – iloraz szans.

## Dyskusja

### *Fizjologiczne mechanizmy łączące zespół lęku panicznego z nadciśnieniem tętniczym*

W modelu zwierzęcym odruch walki lub ucieczki to naturalna odpowiedź organizmu na zagrażające życiu sytuacje zewnętrzne (atak drapieżników) i wewnętrzne (kwasica, uraz) [22]. Fizjologicznie reakcja ta podobna jest do występującego u ludzi napadu lęku panicznego. Traktujemy ją jako część normy, jeśli nie upośledza funkcjonowania jednostki i jest adekwatna do zaistniałych sytuacji. Bezpośrednią kontrolę nad odruchem walki lub ucieczki sprawują układy GABA-ergiczny i serotoninergetyczny, modulujące aktywność układu noradrenergicznego w miejscu sinawym mostu. Wydzielana w synapsach nerwowych noradrenalina wpływa na układ współczulny, wywołując zwiększenie stężenia katecholamin w surowicy krwi. W konsekwencji dochodzi do zatrzymywania wody i sodu przez nerki, zmniejszenia przepływu nerkowego krwi, dysfunkcji śródbłonna, skurczu, miażdżycy i większej sztywności naczyń oraz wzrostu częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi [22–27]. Dysregulacja autonomiczna u pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku charakteryzuje się nie tylko zwiększoną aktywnością układu współczulnego, ale również zmniejszoną układu przywspółczulnego. Obniżona parasympatykonia tłumia odruch z baroreceptorów oraz zmniejsza zmienność rytmu serca, co może być odpowiedzią przygotowującą organizm do reakcji o typie walki lub ucieczki [28, 29].

Hiperwentylacja jest kolejnym czynnikiem mogącym odpowiadać za współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego. Przy powtarzających się napadach paniki z hiperwentylacją dochodzi do przewlekłej utraty  $\text{CO}_2$  przez płuca, co prowadzi do wyrównawczego usuwania jonów wodorowęglanowych ( $\text{HCO}_3^-$ ) przez nerki. Wraz z postępem choroby atak paniki może zostać wywołany poprzez nagły wzrost stężenia w surowicy ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla ( $\text{pCO}_2$ ) i nasilenie kwasicy. Spadek pH krwi powoduje uwalnianie noradrenaliny w miejscu sinawym w moście mózgu, aktywację układu współczulnego i obwodowy wyrzut katecholamin. Jednak w trakcie kwasicy istnieje zmniejszona wrażliwość tkanek na działanie tych substancji i dopiero nagła hiperwentylacja oraz alkalozja hipokapniczna powodują spotęgowanie działania katecholamin i wzrost ciśnienia krwi [30]. Szczególnie w go-

dzinach nocnych, przy naturalnie zmniejszonej częstości oddychania, może dochodzić do kwasicy hiperkapnicznej. Powstaje wówczas fałszywy alarm uczucia duszności, koordynowany przez ośrodek oddechowy w mózgu. Następnie ten kondycjonowany strach prowadzi do hiperwentylacji, wzmożonej odpowiedzi współczulnej, skurczu naczyń, przejściowego, jak i przewlekłego podniesienia ciśnienia tętniczego. Odzyskanie równowagi kwasowo-zasadowej po epizodzie hiperwentylacji może trwać nawet do 7 dni. Częściowo potwierdzającym zależność hiperwentylacji i nadciśnienia tętniczego pozostaje fakt, że trening oddychania może pomóc w leczeniu niektórych pacjentów z zespołem lęku panicznego lub z nadciśnieniem tętniczym [31, 32].

Pacjenci z zaburzeniem lękowym z napadami lęku doświadczają ataków paniki nie tylko w trakcie dnia, ale również podczas snu. U 60–80% z nich można rozpoznać różnego typu zaburzenia snu [33]. Meng i wsp. [34] wykazali związek pomiędzy zaburzeniami snu, takimi jak skrócony czas snu, przerywany sen, wczesne budzenie się czy bezsenność, a rozwojem nadciśnienia tętniczego. Potwierdzili tę obserwację Li i wsp. [35], udowadniając, że benzodiazepiny, leki używane również w zaburzeniach lękowych, powodują trwały spadek skurczowego ( $10,5 \pm 3,9$  mmHg), jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego ( $8,1 \pm 3,6$  mmHg) u pacjentów leczonych z powodu bezsenności i nadciśnienia tętniczego.

Chorzy z zaburzeniem lękowym z napadami lęku mają zwiększone stężenie kortyzolu we krwi, co może być częściowo związane z występującymi u nich nocnymi atakami paniki i zaburzeniami snu [36]. Związek hiperkortyzolemii i zaburzeń snu potwierdza badanie Holsboera i wsp. [37], którzy zaobserwowali zaburzoną wolnofalową fazę snu (*nocturnal slow-wave sleep*) u zdrowych pacjentów w trakcie wlewu dożylnego CRH (*corticotropin-releasing hormone*). Ponadto Bandelow i wsp. [38] wykazali związek pomiędzy podwyższonym poziomem kortyzolu w nocnej zbiórce moczu a nasileniem objawów zespołu lęku panicznego. Natomiast sama hiperkortyzolemia wiąże się między innymi z retencją sodu i wody przez nerki, która może prowadzić do podwyższenia wartości ciśnienia tętniczego. Typowym przykładem tego zjawiska jest zespół Cushinga, jedna z przyczyn nadciśnienia tętniczego wtórnego. U 2/3 pacjentów z tej grupy chorych oprócz podwyższonego ciśnienia krwi opisuje się także występowanie uogólnionych zaburzeń lękowych lub zespołu lęku panicznego. Co ciekawe, częstość napadów paniki u chorych wzrasta po wycofaniu się hiperkortyzolemii. Jest to prawdopodobnie związane ze względnym niedoborem kortyzolu i pojawiającym się następnie niekontrolowanym wzrostem stężenia katecholamin [39]. Podobne wahania stężenia kortyzolu obserwuje się również u pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku. Shekhar i wsp. [40] udowodnili komplementarną skuteczność blokerów receptora dla CRF1 (*corticotropin-releasing factor 1*) i benzodiazepin w hamowaniu objawów związanych z napadem lęku. Natomiast Hamer i Steptoe [41] wykazali, że u 15,9% badanych, którzy odpowiedzieli podwyższeniem poziomu kortyzolu na bodziec stresowy w ciągu 3 lat rozwinię się nadciśnienie tętnicze  $OR=1,59$  ( $1,17 - 2,17$ ). Na rozwój nadciśnienia tętniczego u pacjentów z zespołem lęku panicznego wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Naturalnie występujący stopniowy wzrost wartości ciśnienia tętniczego od lat młodszych, szczyt w wieku produkcyjnym, a następnie spadek wraz z wiekiem pokrywa się z natężeniem narażenia na

stres w trakcie życia człowieka [42]. Na modelu zwierzęcym udowodniono zaś, że odczuwanie stresu jest zależne od czynników genetycznych, które mogą przyczyniać się do ujawnienia się nadreaktywności na nowe bodźce środowiskowe, a co za tym idzie na pojawienie się dysfunkcyjnych zachowań u osobnika, większego narażenia na stres i częstszego odczuwania strachu [43]. Korte i wsp. [44] sugerują, że nadciśnienie tętnicze, jak i inne choroby somatyczne mają związek z typem osobowości i adaptacją do stresu, która jest wyraźnie nieprawidłowa u pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku. O ile wydaje się, że ostry stres nie ma związku z nadciśnieniem tętniczym, to wyniki badań z the World Mental Health Survey [21] potwierdzają taką zależność z przewlekłym stresem, nieprawidłową reakcją na stres i doświadczeniem traumatycznych przeżyć w dzieciństwie. Ponadto pacjenci z zaburzeniami lękowymi, prowadząc niezdrowy styl życia (mała aktywność fizyczna, u mężczyzn uzależnienie od tytoniu i nieprawidłowa dieta), obciążeni są większym ryzykiem zachorowania na nadciśnienie tętnicze [45], a wielokrotne wizyty chorych z zaburzeniami psychicznymi u lekarzy prowadzą do wcześniejszego rozpoznania u nich współistniejących chorób somatycznych [46].

W niniejszym artykule opisano niektóre potencjalne mechanizmy mogące odpowiadać za współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i zaburzenia lękowego z napadami lęku, takie jak teoria dysbalansu autonomicznego, hiperwentylacji, zaburzeń snu, hiperkortyzolemii czy niezdrowego stylu życia. Sam napad lęku panicznego fizjologicznie jest niezmiernie podobny do naturalnej reakcji typu walka lub ucieczka. Chwilowy wzrost stężenia katecholamin, kortyzolu, podniesienie ciśnienia krwi i wyostrenie zmysłów pomagają przezwyciężyć realne lub fikcyjne zagrożenie. W wyniku powtarzających się ataków paniki rozwija się u chorego podejście lękowe, a plastyczne zmiany w mózgu silniej predysponują do kolejnych napadów lęku, w odpowiedzi na łagodne nawet sygnały somatyczne, co może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego [21, 44, 47].

#### *Ograniczenia w dotychczas przeprowadzonych badaniach*

W powyższym przeglądzie piśmiennictwa znaleziono łącznie 10 badań retrospektywnych i przekrojowych opisujących związek między zespołem lęku panicznego a nadciśnieniem tętniczym [9–18]. Niestety na podstawie tego typu badań nie można wnioskować o przyczynowości i/lub kierunkowości opisywanego związku.

W trzech analizowanych badaniach prospektywnych [19–21] rozpoznawano nadciśnienie tętnicze u badanych na podstawie ich odpowiedzi w kwestionariuszu na następujące pytanie: „Czy lekarz lub pracownik ochrony zdrowia kiedykolwiek powiedział Ci, że masz wysokie ciśnienie tętnicze?”. Jednak w związku z dużą zmiennością ciśnienia tętniczego w trakcie doby u chorych z zespołem lęku panicznego odpowiedź twierdząca na to pytanie nie zawsze jest tożsama z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego [48]. Nie tylko samodzielne zgłaszanie chorób somatycznych przez pacjentów stanowi ograniczenie dla przedstawionych badań. Przyporządkowanie chorych do grupy badanej z zespołem lęku panicznego na podstawie różnych formularzy (CIDI, SCID, HADS, ADIS-R, PHQ Panic Module, NIMH)

oraz klasyfikacji chorobowych (DSM–III, DSM–IV, ICD–9) stanowi trudność w porównywaniu powyższych badań. Co więcej, niektórzy autorzy badali ryzyko współchorobowości nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego u pacjentów w ciągu roku lub trzech lat obserwacji, podczas gdy inni badacze nie stosowali ram czasowych [12, 18, 19, 20].

### *Implikacje kliniczne i przyszłe kierunki badań*

W powyższym przeglądzie piśmiennictwa w większości badań przekrojowych i retrospektywnych wykazano częstsze występowanie zaburzeń lękowych z napadami lęku u dorosłych pacjentów (powyżej 18. roku życia) z nadciśnieniem tętniczym niż w populacji ogólnej. Również badania prospektywne [9–21] w większości wskazują na związek przyczynowy między zespołem lęku panicznego a rozwojem nadciśnienia tętniczego. Jednak ze względu na różnice w kryteriach selekcji grup badanych w opisanych artykułach należy wstrzymać się ze wskazaniami do aktywnego poszukiwania zespołu lęku panicznego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do czasu powstania większej ilości prac prospektywnych oraz takich, w których ujednolicono by kryterium włączenia do grupy badanej. Ponadto przyszłe badania powinny skoncentrować się na ocenie wpływu leczenia zaburzenia lękowego z napadami lęku na kontrolę leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów obciążonych obiema jednostkami chorobowymi. Co więcej, wciąż pozostaje nierozstrzygnięte, którego badania przesiewowego powinno używać się w diagnostyce zespołu lęku panicznego oraz w jakiej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym użycie takiego screeningu byłoby najbardziej korzystne.

Jednak z uwagi na niską rozpoznawalność i niedostateczną skuteczność leczenia pacjentów z zaburzeniami lękowymi w warunkach ambulatoryjnych lekarze pierwszego kontaktu powinni zwrócić szczególną uwagę na chorych podających w wywiadzie lekarskim występowanie okresowo wysokich wartości ciśnienia tętniczego, gdyż jest to jedna z cech zespołu lęku panicznego [48, 49]. Współwystępowanie przewlekłych zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych utrudnia prawidłowe leczenie obu tych schorzeń. Przy braku rozpoznania towarzyszącego zaburzenia psychicznego i przez to nieoptymalnego leczenia choroby somatycznej może dojść do progresji powikłań nadciśnienia tętniczego i wzrostu śmiertelności wśród pacjentów.

### **Wnioski**

Podsumowując, w powyższym przeglądzie piśmiennictwa większość badań może sugerować istnienie pozytywnego związku pomiędzy zaburzeniem lękowym z napadami lęku a nadciśnieniem tętniczym w grupie dorosłych badanych (powyżej 18. roku życia). W badaniach przekrojowych największą zależność pod postacią ilorazu szans wykazali Chen i wsp. [10]: OR = 3,31 (2,99 – 3,67), natomiast najmniejszą i nieistotną statystycznie Wiltink i wsp. [13]: AOR = 1,19 (0,87 – 1,62). Ponadto częstość współistnienia nadciśnienia tętniczego i zespołu lęku panicznego u badanych wahała się między 4,2% a 18,75% [17, 18]. W badaniach prospektywnych Stein i wsp. [21]

wykazali zależność między zaburzeniem lękowym z napadami lęku a następczym rozwinięciem się w ciągu życia jednostki nadciśnienia tętniczego jako  $OR = 1,7$  (1,4 – 2,0). Z drugiej strony Grimsrud i wsp. [19] wykazali związek między nadciśnieniem tętniczym a następczym rozwinięciem się zaburzenia lękowego z napadami lęku u badanych w ciągu 12 miesięcy:  $OR = 3,23$  (1,51 – 6,93), podobnie jak Chou i wsp. [20], którzy wykazali taki związek w trzyletnim okresie obserwacji, jednak nie był on istotny statystycznie:  $OR = 1,12$  (0,80 – 1,57).

Różnice w metodologii badań, używanie różnych skal do diagnostyki chorób psychicznych oraz samodzielne wypełnianie formularzy dotyczących chorób somatycznych przez pacjentów uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków z niniejszego przeglądu systematycznego. Znaleziono jedynie dwa badania, które opierały się na dokumentacji medycznej i rozpoznaniach z klasyfikacji ICD–9. Wykazano w nich częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z zespołem lęku panicznego niż w populacji ogólnej (13,4% vs 6,3%) [10] oraz większe ryzyko współchorobowości nadciśnienia tętniczego i zaburzenia lękowego z napadami lęku:  $OR = 3,31$  (2,99 – 3,67) [17]. Publikacje te, przed ukazaniem się większej ilości badań prospektywnych i opracowań opartych na międzynarodowych klasyfikacjach chorobowych, pozwalają jedynie zasugerować klinicystom, by w niektórych przypadkach poszukiwali zaburzeń lękowych z napadami lęku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dotyczy to szczególnie osób z niekontrolowanymi, krótkotrwałymi epizodami podwyższonego ciśnienia tętniczego [48, 49].

## Piśmiennictwo

1. World Health Organization. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf). Dostęp: 19.01.2015.
2. Suligowska K, Gajewska M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Bandosz P, Wojtyniak B i wsp. *Insufficient knowledge of adults in Poland on criteria of arterial hypertension and its complications – results of the NATPOL 2011 Survey*. *Nadciśnienie Tętnicze* 2014; 18(1): 9–18.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ i wsp. *Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update. A Report From the American Heart Association*. *Circulation* 2014; 129(3): e28–e292.
4. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Letal L i wsp. *Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients*. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(8): 1085–1089.
5. Moschcowitz E. *Hypertension: Its significance, relation to arteriosclerosis and nephritis and etiology*. *Am. J. Med. Sci.* 1919, 158: 668–684.
6. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H i wsp. *Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project*. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2004; (420): 21–27.
7. Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. *Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(31): e1317.

8. Johnson HM. *Anxiety and Hypertension: Is There a Link? A Literature Review of the Comorbidity Relationship Between Anxiety and Hypertension*. *Curr. Hypertens. Rep.* 2019; 21(9): 66.
9. Davies SJC, Bjerkeset O, Nutt DJ, Lewis GA. *U-shaped relationship between systolic blood pressure and panic symptoms: The HUNT study*. *Psychological Medicine* 2012; 42(9): 1969–1976.
10. Chen Y-H, Lin H-C. *Patterns of psychiatric and physical comorbidities associated with panic disorder in a nationwide population-based study in Taiwan*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2011; 123: 55–61.
11. Weissman MM, Markowitz JS, Ouellette R. *Panic Disorder and Cardiovascular/Cerebrovascular Problems: Results From a Community Survey*. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147(11): 1504–1508.
12. Tully PJ, Baune BT. *Comorbid anxiety disorders alter the association between cardiovascular diseases and depression: the German National Health Interview and Examination Survey*. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2014; 49: 683–691.
13. Wiltink J, Beutel ME, Till Y, Ojeda FM, Wild PS, Münzel T i wsp. *Prevalence of distress, comorbid conditions and well being in the general population*. *Journal of Affective Disorders* 2011; 130: 429–437.
14. Davies SJC, Ghahramani P, Jackson PR, Noble TW, Hardy PG, Hippisley-Cox J i wsp. *Association of panic disorder and panic attacks with hypertension*. *Am. J. Med.* 1999; 107: 310–316.
15. Davies SJ, Ghahramani P, Jackson PR, Hippisley-Cox J, Yeo WW, Ramsay LE. *Panic disorder; anxiety and depression in resistant hypertension – a case-control study*. *J. Hypertens.* 1997; 15(10): 1077–1182.
16. Po-Han C, Ching-Heng L, El-Wui L, Chin-Hong C, Tsuo-Hung L. *Panic Disorder and Risk of Stroke: A Population-Based Study*. *Psychosomatics* 2012; 53: 463–469.
17. Neal AM, Rich LN, Smucker WD. *The presence of Panic Disorder Among African American Hypertensives*. *Journal of Black Psychology* 1994; 20(1): 29–35.
18. Batelaana NM, ten Haveb M, van Balkoma AJLM, Tuithofb M, de Graafb R. *Anxiety disorders and onset of cardiovascular disease: The differential impact of panic, phobias and worry*. *Journal of Anxiety Disorders* 2014; 28: 252–258.
19. Grimsrud A, Stein DJ, Seedat S, Williams D, Myer L. *The Association between Hypertension and Depression and Anxiety Disorders: Results from a Nationally-Representative Sample of South African Adults*. *PLoS One* 2009; 4(5): e5552.
20. Chou SP, Huang B, Goldstein R, Grant BF. *Temporal associations between physical illnesses and mental disorders – Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)*. *Comprehensive Psychiatry* 2013; 54: 627–638.
21. Stein DJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Bruffaerts R, de Jonge P i wsp. *Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension*. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2014; 36(2): 142–149.
22. Johnson PL, Shekhar A. *An animal model of panic vulnerability with chronic disinhibition of the dorsomedial/perifornical hypothalamus*. *Physiol. Behav.* 2012; 107(5): 686–698.
23. Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. *Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies*. *Synapse* 1996; 23(1): 28–38.
24. Esler M, Alvarenga M, Lambert G, Kaye D, Hastings J, Jennings G i wsp. *Cardiac sympathetic nerve biology and brain monoamine turnover in panic disorder*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1018: 505–514.
25. Johnson PL, Lightman SL, Lowry CA. *A functional subset of serotonergic neurons in the rat ventrolateral periaqueductal gray implicated in the inhibition of sympathoexcitation and panic*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1018: 58–64.

26. DiBona GF. *The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments*. Hypertension 2004; 43(2): 147–150.
27. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. *Inflammation in Fear- and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond*. Neuropsychopharmacology 2017; 42(1): 254–270.
28. Piccirillo G, Elvira S, Bucca C, Viola E, Cacciafesta M, Marigliano V. *Abnormal passive head-up tilt test in subjects with symptoms of anxiety power spectral analysis study of heart rate and blood pressure*. Int. J. Cardiol. 1997; 60(2): 121–131.
29. Potts JT, Paton JF, Mitchell JH, Garry MG, Kline G, Anguelov PT i wsp. *Contraction-sensitive skeletal muscle afferents inhibit arterial baroreceptor signalling in the nucleus of the solitary tract: role of intrinsic GABA interneurons*. Neuroscience 2003; 119: 201–214.
30. Sikter A, Frecska E, Braun IM, Gonda X, Rihmer Z. *The role of hyperventilation – hypocapnia in the pathomechanism of panic disorder*. Braz. J. Psychiatry 2007; 29(4): 375–379.
31. Klein DF. *False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis*. Arch. Gen. Psychiatry 1993; 50: 306–317.
32. Kaplan NM. *Anxiety induced hyperventilation: common causes of symptoms in patients with hypertension*. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 945–948.
33. Korabelnikova EA. *Sleep disturbances in panic disorders*. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. 2018; 118: 99–106.
34. Meng L, Zheng Y, Hui R. *The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Hypertens. Res. 2013; 36(11): 985–995.
35. Li Y, Yang Y, Li Q, Yang X, Wang Y, Ku WL i wsp. *The impact of improvement of insomnia on blood pressure in hypertensive patients*. J. Sleep. Res. 2017; 26(1): 105–114.
36. Esler M, Eikelis N, Schlaich M, Lambert G, Alvarenga M, Dawood T i wsp. *Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2008; 35(4): 498–502.
37. Holsboer F, von Bardeleben U, Buller R, Heuser I, Steiger A. *Stimulation response to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with depression, alcoholism and panic disorder*. Horm. Metab. Res. Suppl. 1987; 16: 80–88.
38. Bandelow B, Sengos G, Wedekind D, Huether G, Pilz J, Broocks A i wsp. *Urinary excretion of cortisol, norepinephrine, testosterone, and melatonin in panic disorder*. Pharmacopsychiatry 1997; 30(4): 113–117.
39. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. *The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82(3): 912–919.
40. Shekhar A, Johnson PL, Fitz SD, Nakazato A, Chaki S, Steckler T i wsp. *A selective, non-peptide CRF receptor 1 antagonist prevents sodium lactate-induced acute panic-like responses*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2011; 14: 355–365.
41. Hamer M, Steptoe A. *Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(1): E29–34.
42. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y i wsp. *Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts*. PLoS Med. 2011; 8(6): e1000440.
43. Caldji C, Francis D, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ. *The effects of early rearing environment on the development of GABAA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat*. Neuropsychopharmacology 2000, 22: 219–229.



44. Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen BS. *The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005 Feb; 29(1): 3–38.
45. Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezene F, Moulin P. *Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease*. *Atherosclerosis* 2005; 178: 339–344.
46. Byrd JB, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Schmittiel JA, O'Connor PJ i wsp. *Detection and recognition of hypertension in anxious and depressed patients*. *J. Hypertens.* 2012; 30(12): 2293–2298.
47. Hamm AO, Richter J, Pané-Farré CA. *When the threat comes from inside the body: a neuroscience based learning perspective of the etiology of panic disorder*. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2014; 32(1): 79–93.
48. White WB, Baker LH. *Ambulatory blood pressure monitoring in patients with panic disorder*. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147(11): 1973–1975.
49. Bandelow B, Michaelis S. *Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century*. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2015; 17: 3.

Adres: Maciej Bładowski  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego  
i Onkologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213  
e-mail: maciej.marek.bladowski@gmail.com

Otrzymano: 23.05.2019

Zrecenzowano: 13.08.2019

Otrzymano po poprawie: 20.10.2019

Przyjęto do druku: 13.01.2020