

Nowe i najnowsze leki w zaburzeniach lękowych

Yujuan Choy, MD, Franklin R. Schneier, MD

Ocena potrzeb:

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i benzodiazepiny stanowią obecnie podstawę leczenia zaburzeń lękowych. Istotna część pacjentów nie w pełni reaguje na te leki, zaś stosowanie benzodiazepin jest związane z występowaniem działań niepożądanych. W tym artykule zaprezentowano wyniki najnowszych badań dotyczących uznanych i nowych leków stosowanych w terapii zaburzeń lękowych.

Cele szkoleniowe:

- Zrozumienie potrzeby dostępności nowych leków do terapii zaburzeń lękowych.
- Podział na grupy leków już stosowanych, które mogą być pomocne w terapii zaburzeń lękowych.
- Zidentyfikowanie nowych leków, które wykazują skuteczność w terapii zaburzeń lękowych.

Streszczenie

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i benzodiazepiny stanowią obecnie podstawę leczenia zaburzeń lękowych. Niedawno odkryte nowe leki przeciwlękowe, działające na układ kwasu γ -aminomasłowego, serotoninergicznego i glutaminergicznego cieszą się dużym zainteresowaniem jako alternatywa terapeutyczna. Przeprowadzono znaczące badania w celu rozszerzenia wskazań do stosowania znanych leków, w tym leków przeciwpyschotycznych i przeciwdrgawkowych, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. W artykule przedstawiamy wyniki ostatnich badań kontrolowanych, w których oceniano skuteczność nowych leków w terapii zaburzeń lękowych.

Wprowadzenie

Obecnie lekami pierwszego rzutu w farmakoterapii większości zaburzeń lękowych, w tym zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (obsessive-compulsive disorder, OCD), zaburzenia lękowego uogólnionego (generalized anxiety disorder, GAD), zaburzenia stresowego pourazowego (posttraumatic stress disorder, PTSD), zaburzenia lękowego z napadami paniki i zespołu lęku społecznego (social anxiety disorder, SAD) są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (serotonin reuptake inhibitors, SRI). Znaczna część pacjentów nie w pełni reaguje na odpowiednią próbę leczenia SRI. Na przykład u 40-60% osób z OCD objawy nadal występują po leczeniu.¹ Benzodiazepiny są szeroko stosowane w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami paniki, GAD i SAD, jednak ich stosowanie wiąże się z działaniami niepożądanymi, m.in. w postaci niekorzystnego wpływu na funkcje poznawcze, zespołem odstawiennym

i zagrożeniem nadużywaniem leków z tej grupy. Stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i inhibitorów monoaminooksydazy ogranicza niekorzystny profil działań niepożądanych. Skutkiem tego jest coraz większe zainteresowanie oceną właściwości przeciwlękowych leków już stosowanych (np. przeciwpyschotycznych i przeciwdrgawkowych), a także nowych leków, które modyfikują zespoły receptorów GABA-ergicznymi (kwasu γ -aminomasłowego), serotoninergicznymi i glutaminergicznymi. W tym artykule dokonano przeglądu opublikowanych kontrolowanych badań, w których oceniano skuteczność już stosowanych i nowych leków w terapii zaburzeń lękowych. Większość wspomnianych leków nie została zarejestrowana przez FDA do leczenia zaburzeń lękowych. Wyjątek stanowi duloksetyna (zarejestrowana do leczenia GAD) i fluwoksamina o kontrolowanym uwalnianiu (w postaci CR; zarejestrowana do leczenia OCD i SAD).

Dr Choy, private practice, staff psychiatrist, University of California, Irvine (UCI) Counseling Center, assistant clinical professor of psychiatry, UCI Department of Psychiatry and Human Behavior. Dr Schneier, associate professor of clinical psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, research psychiatrist, Anxiety Disorders Clinic, New York State Psychiatric Institute, New York City. Dr Choy nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi. Dr Schneier współpracuje z naukową komisją doradczą firmy Jazz, a także otrzymywał granty od firm Forest i Pfizer.

W artykule omówiono stosowanie w leczeniu zaburzeń lękowych następujących leków, które nie zostały zarejestrowane w tym wskazaniu: haloperidol, risperidon, kwetiapina, olanzapina, dwivalproex, topiramata, lewetiracetam, tiagabina, lamotrygina, gabapentyna, pregabalina, aberkarnil, ocinaplon, gepiron, flesinoksan, lezopitron, ondansetron, deramcyklan, D-cykloseryna, LY354740 i LY544344

Adres do korespondencji: Yujuan Choy, MD, 4199 Campus Drive, Suite 550, Irvine, California 92612, Stany Zjednoczone; e-mail: choyMD@gmail.com.

Metody przeszukiwania piśmiennictwa

Przeszukano bazę danych MEDLINE od stycznia 2004 roku do marca 2008 roku, posługując się następującymi słowami kluczowymi: fobie, zaburzenia lękowe, zespół lęku społecznego, zaburzenie lękowe uogólnione, zaburzenie stresowe pourazowe, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne i zaburzenie lękowe z napadami paniki. Każde z tych zaburzeń skojarzono z terminem oznaczającym lek przeciwdepresyjny (duloksetyna, fluwoxamina), lek przeciwpsychotyczny (haloperidol, risperidon, kwetiapina, olanzapina, ziprasidon, aripiprazol), lek przeciwpadaczkowy (leki przeciwdrgawkowe, diwalproeks, karbamazepina, fenytoina, topiramata, lewetiracetam, tiagabina, lamotrygina, gabapentyna, pregabalin) i nowe leki (aberkarnil, ocinaplone, gepiron, flesinoksan, lezopitron, ondansetron, deramcyklan, D-cyklokseryna, LY354740 i LY544344). W przypadku leków, dla których znaleziono badanie kontrolowane i wybranych leków, dla których nie znaleziono badań kontrolowanych (np. haloperidol, lamotrygina), ponownie przeszukano MEDLINE, z uwzględnieniem artykułów opublikowanych w okresie 1990-2004 r. Uwzględniono tylko badania kontrolowane dotyczące dorosłych (≥ 18 r.ż.), w których wykorzystano grupę kontrolną otrzymującą placebo lub inny aktywnie działający lek (aktywna grupa porównawcza), opublikowane w języku angielskim.

Dla większości badań odsetek reakcji na leczenie ustalano na podstawie oceny lekarza w postaci dużej lub bardzo dużej poprawy w skali CGI (Clinical Global Impression, ogólne wrażenie kliniczne), tzn. odsetek reakcji według CGI. Odsetek reakcji można ustalić także na podstawie odsetka osób reagujących na leczenie zgodnie z najważniejszym badaniem parametrem, którym najczęściej jest skala swoiście oceniająca objawy badanego zaburzenia. Na przykład, odsetek reakcji w przypadku GAD można alternatywnie ustalić na podstawie liczby pacjentów, którzy uzyskali zmniejszenie o 50% wyników w skali lęku Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAM-A). Odsetek reakcji w przypadku OCD przeważnie ocenia się na podstawie liczby pacjentów, którzy uzyskują zmniejszenie o 25%-35% wyniku w skali Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale). W celu porównań między badaniami przytaczano odsetek reakcji według CGI, jeżeli był podany. W artykule zaznaczono ewentualne przypadki niezgodności między odsetkiem reakcji ocenianym na podstawie CGI i pierwszorzędowego badanego parametru.

Leki przeciwpsychotyczne

W wielu badaniach kontrolowanych oceniano skuteczność leków przeciwpsychotycznych

w terapii opornych na leczenie zaburzeń lękowych, najczęściej jako uzupełnienie leczenia SRI. Najbardziej wiarygodne wyniki uzyskano dla OCD. Stwierdzono, że 30 do 50% chorych na OCD reaguje na potencjalizację lekiem przeciwpsychotycznym, przy czym najlepsze rezultaty uzyskano w przypadku haloperidolu i risperidonu. Reakcja może być widoczna po 4 tygodniach. Reakcje na stosowanie innych leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny i olanzapiny w OCD były niejednoznaczne. Dla innych zaburzeń lękowych, w tym PTSD i SAD, uzyskano ograniczone dowody skuteczności leków przeciwpsychotycznych, zaś wiarygodność badań ogranicza niewielka liczebność badanych grup i duży odsetek reakcji na placebo.

Haloperidol

Haloperidol wydaje się skutecznym uzupełnieniem w terapii lekoopornego OCD, co wykazano w niewielkim badaniu kontrolowanym² z udziałem 34 pacjentów. W badaniu tym dołączenie haloperidolu do fluwoxaminy przez 4 tygodnie spowodowało uzyskanie reakcji na leczenie u 65% badanych, w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie obserwowano przypadków rezygnacji z leczenia, ale 29% pacjentów leczonych haloperidolem otrzymywało propranolol z powodu akatyzzji mimo profilaktycznego stosowania benzotro-piny.

Risperidon

W trzech badaniach kontrolowanych wykazano, że potencjalizacja leczenia SRI risperidonem przez 6-8 tygodni zmniejszała nasilenie objawów OCD u pacjentów lekoopornych, zaś odsetek reakcji na leczenie wynosił w przybliżeniu między 30 a 50%.³⁻⁵ W jednym z tych badań wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (odsetek reakcji 40 vs 0%, odpowiednio, dla risperidonu i placebo), na co mógł jednak wpłynąć brak mocy statystycznej wynikający z niewielkiej liczebności grup ($n=8$ w każdej z grup).⁴ Występowanie zaburzeń współistniejących, np. osobowości schizotypowej, nie pozwalało przewidzieć reakcji na leczenie, mimo że leki przeciwpsychotyczne są uważane za korzystne przy tego typu objawach.³ U tych pacjentów, u których ≥ 2 próby leczenia okazały się nieskuteczne³ lub tych, którzy byli mniej krytyczni do objawów zaburzenia⁴ uzyskano gorsze wyniki terapii. Co ciekawe, risperidon był skuteczny tylko w przypadkach opornych na leczenie. U pacjentów, którzy od początku charakteryzowali się dobrą reakcją na leki, dołączenie risperidonu osłabiało działanie SRI.⁵

Stosowanie risperidonu w terapii PTSD przyniosło mniej jednoznaczne rezultaty. W trzech badaniach opisywano, że risperidon działał korzystnie, łagodząc objawy

PTSD związanego w wydarzeniami na froncie i niezwiązanego z doświadczeniami wojennymi,^{7,8} jako element potencjalizacji leczenia lub w monoterapii. W dwóch badaniach uzyskano negatywne wyniki.^{9,10} W badaniach tych risperidon nie zmniejszał tendencji do agresywnych zachowań, chociaż łagodził drażliwość,⁹ a także nie zmniejszał ogólnych objawów PTSD ani towarzyszących objawów psychotycznych.¹⁰

Dołączenie risperidonu u lekoopornych pacjentów z GAD nie powodowało zmniejszenia nasilenia objawów lękowych.^{11,12} Jedno z tych badań było prowadzone w większej grupie pacjentów ($n=417$).¹²

Risperidon stosowany w dawkach 0,5-4,0 mg/24 h był przeważnie dobrze tolerowany przez pacjentów z zaburzeniami lękowymi. Do najczęstszych działań niepożądanych należały sedacja i zwiększenie apetytu. W niektórych badaniach opisywano także akatyzzję i objawy pozapiramidowe. Ponieważ w żadnym z tych badań nie kontynuowano stosowania risperidonu dłużej niż 12 tygodni, częstość działań niepożądanych możliwych przy długotrwałym stosowaniu leku, jak późne dyskinezy, czy przyrost masy ciała, pozostaje nieznaną.

Kwetiapina

W czterech niewielkich badaniach kontrolowanych¹³⁻¹⁶ oceniano skuteczność kwetiapiny w potencjalizacji farmakoterapii w lekoopornym OCD. W dwóch badaniach^{13,14} opisywano pozytywne rezultaty, zaś odsetek reakcji na leczenie wynosił, odpowiednio, 40¹³ i 71%.¹⁴ Natomiast w dwóch kolejnych badaniach^{15,16} nie wykazano różnic między kwetiapiną i placebo. W jednym z badań, które przyniosły negatywne wyniki,¹⁵ stwierdzono niezwykle duży odsetek reakcji na placebo (47 vs 40% w grupie leczonej). Kwetiapina była dobrze tolerowana i niewielu pacjentów rezygnowało z leczenia z powodu działań niepożądanych. Wykazano również, że kwetiapina jest skuteczna w monoterapii w leczeniu SAD.¹⁷ W przybliżeniu 40% pacjentów leczonych kwetiapiną reagowało na leczenie w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie w grupie 15 pacjentów.

Olanzapina

W dwóch badaniach stwierdzono mniej więcej 40-procentowy odsetek reakcji na olanzapinę,^{18,19} stosowaną jako potencjalizację farmakoterapii u pacjentów z lekoopornym OCD. W jednym z badań¹⁸ stwierdzono istotną różnicę (reakcja na lek u 46% leczonych w porównaniu z 0% dla przyjmujących placebo), natomiast w drugim¹⁹ obserwowano zbliżone odsetki reakcji (41%) dla leku i placebo.

W jednym badaniu dotyczącym olanzapiny stosowanej jako potencjalizacja farmakoterapii PTSD²⁰ również obserwowano duży odsetek reakcji na placebo (około 60%), taki sam jak odsetek reakcji w grupie leczonej olanzapiną. W innym badaniu²¹ olanzapina powodowała większą poprawę w zakresie objawów swoistych dla PTSD. Nie stwierdzono jednak istotnych różnic w ogólnym odsetku reakcji między lekiem a placebo (30 vs 11%).

Dwa badania^{22,23} dostarczyły obiecujących wyników dotyczących stosowania olanzapiny w potencjalizacji leczenia u pacjentów z GAD22 i w monoterapii SAD.²³ W badaniu dotyczącym GAD obserwowano istotnie większy odsetek osób reagujących na leczenie (przy ocenie według skali CGI) w grupie, w której w ramach potencjalizacji stosowano olanzapinę (56%) w porównaniu z placebo (8%). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w zakresie pierwszorzędowego badanego parametru (HAM-A). W badaniu dotyczącym SAD nie stwierdzono istotnych różnic w odsetkach reakcji na leczenie według skali CGI między lekiem a placebo (43 vs 0%), jednak pacjenci leczeni olanzapiną uzyskali lepsze wyniki w skalach swoistych dla zespołu lęku społecznego.

Olanzapina była przeważnie tolerowana w dawkach 2,5-20 mg/24 h, ale pacjenci skarżyli się na przyrost masy ciała i sedację.

Leki przeciwdrżawkowe

Leki przeciwpadaczkowe, a szczególnie leki przeciwdrżawkowe nowej generacji, również zwróciły uwagę jako wybór w leczeniu zaburzeń lękowych, chociaż uzyskano niejednoznaczne wyniki. Benzodiazepiny, które mają właściwości przeciwdrżawkowe, od dawna znajdowały się w głównym nurcie terapii zaburzeń lękowych. Ze starszych leków przeciwdrżawkowych tylko diwalproeks oceniano w badaniach kontrolowanych,²⁴ które jednak nie wykazały żadnego działania tego leku w terapii PTSD. Spośród leków przeciwdrżawkowych nowej generacji pewną skuteczność w leczeniu zaburzeń lękowych wykazały: topiramata, lewetiracetam i tiagabina. Topiramata nie był skuteczny w leczeniu PTSD zarówno w monoterapii,²⁵ jak i jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego i terapii grupowej.²⁶ Jego stosowanie było związane z istotnym niekorzystnym wpływem na funkcje poznawcze, a odsetek rezygnacji z leczenia w jednym z badań wynosił 55%.²⁶ Podobnie lewetiracetam nie wykazał żadnej skuteczności w leczeniu SAD.²⁷ Tiagabina jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego GABA,²⁸ który w dwóch dużych, kontrolowanych placebo badaniach^{28,29} okazał się nieskuteczny w leczeniu PTSD²⁹ i GAD,²⁸ podobnie w nie-

wielkim ($n=40$) badaniu dotyczącym GAD z aktywną grupą odniesienia.³⁰

Wydaje się jednak, że stosowanie niektórych leków przeciwdrżawkowych nowej generacji – lamotryginy, gabapentyny i pregabaliny – przynosi pewne korzyści. W niewielkim badaniu³¹ w grupie 15 pacjentów lamotrygina przewyższała skutecznością placebo w terapii PTSD. Na leczenie reagowało 50% pacjentów leczonych lamotryginą w porównaniu z 25% osób otrzymujących placebo. Lamotrygina była dobrze tolerowana i powodowała jedynie łagodne działania niepożądane, w tym senność, zaburzenia koncentracji, pocenie się, chwiejność, zapomnienie i niekorzystny wpływ na sferę seksualną.

Gabapentyna i pregabalina są strukturalnymi analogami GABA, uważa się jednak, że ich mechanizmy działania obejmują selektywne wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$ zależnych od potencjału kanałów wapniowych w ośrodkowym układzie nerwowym.³² Oba leki są wydalane przede wszystkim przez nerki i nie powodują istotnych interakcji lekowych.

Przeprowadzono dwa kontrolowane badania^{33,34} dotyczące stosowania gabapentyny w leczeniu zaburzeń lękowych. W zaburzeniu lękowym z napadami paniki gabapentyna nie okazała się skuteczna w redukowaniu napadów lęku. W SAD gabapentyna przewyższała skutecznością placebo, jednak poprawa była niewielka. Pacjenci nadal mieli objawy pod koniec badania (średni wynik w Liebowitz Social Anxiety Scale wynosił 60). Zaledwie u 32% pacjentów uzyskano zmniejszenie objawów SAD o >50%. Z leczenia zrezygnowało 38% pacjentów leczonych gabapentyną – z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: sedacja, zawroty głowy i suchość w ustach.

Pregabalina została zarejestrowana w Europie do leczenia GAD. W pięciu dużych badaniach kontrolowanych³⁵⁻³⁹ opisywano, że pregabalina była skuteczna w doraźnym leczeniu GAD. Montgomery i wsp.³⁹ zauważyli, że opublikowano jedno badanie, które przyniosło negatywne rezultaty. We wszystkich opublikowanych badaniach opisywano statystycznie istotne zmniejszenie lęku uogólnionego, przy czym odsetek reakcji na leczenie wynosił od 46 do 61%. W jednym z badań⁴⁰ opisano, że pregabalina okazała się skuteczna w 6-miesięcznym leczeniu podtrzymującym GAD. U osób, które zareagowały na leczenie w ostrej fazie opisywało mniejszą częstość nawrotów w porównaniu z placebo w okresie 24-tygodni (42 vs 65%). Pregabalina była również oceniana w leczeniu SAD.⁴¹ U pacjentów z SAD pregabalina w dawce 600 mg zmniejszała objawy lęku społecznego w porównaniu z placebo. Do częstszych działań niepożądanych należały zawroty głowy, senność, bóle głowy, suchość

w ustach, nieostre widzenie, zaburzenia koordynacji, ataksja i przyrost masy ciała. Po zaprzestaniu stosowania leku nie obserwowano istotnych objawów odstawiennych.

Nowe leki GABA-ergiczne

Obecnie benzodiazepiny są jedynymi zarejestrowanymi przez FDA lekami przeciwłękowymi, których mechanizm działania polega na wpływie na układ GABA-ergiczny. Inne środki o działaniu GABA-ergicznym były oceniane jako potencjalne leki przeciwłękowe, jednak nie wykazano skuteczności dwóch leków z tej grupy (tiagabiny²⁸⁻³⁰ i aberkarnilu⁴²). Inny lek (ocinaplon) okazał się skuteczny w zmniejszaniu lęku, co wykazano w jednym badaniu.⁴³ Ani aberkanil, ani ocinaplon nie są obecnie dostępne na rynku.

Nowe wskazania do stosowania leków z grupy SSRI/SNRI

Ostatnio FDA opracowała nowe wskazania do stosowania duloksetyny i preparatów fluoksetaminy o kontrolowanym uwalnianiu w leczeniu zaburzeń lękowych.

Duloksetyna

Duloksetyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), który został zarejestrowany przez FDA do leczenia GAD w 2007 roku, na podstawie wyników trzech dużych, badań z kontrolą placebo.⁴⁴⁻⁴⁶ Zbiorcza analiza wykazała, że odsetek reakcji na leczenie u pacjentów przyjmujących duloksetynę wynosił 51%, w porównaniu z 33% w grupie otrzymującej placebo.⁴⁷ Reakcja na leczenie została zdefiniowana jako zmniejszenie całkowitego wyniku w skali HAM-A od poziomu początkowego do końcowego o co najmniej 50%, zaś za wyznacznik remisji przyjęto uzyskanie całkowitego wyniku w skali HAM-A ≤ 7 pod koniec badania. Remisję osiągnęło 30% pacjentów leczonych duloksetyną. Wydaje się, że skuteczność duloksetyny jest porównywalna do skuteczności wenlafaksyny i SRI, nie przeprowadzono jednak porównań statystycznych.⁴⁶ Duloksetyna była tak samo skuteczna w dawce 60 mg i 120 mg, jednak przy większej dawce obserwowano więcej działań niepożądanych.⁴⁴ Duloksetyna była również skuteczna w leczeniu klinicznie istotnych dolegliwości bólowych, co wpływało na zmniejszenie objawów GAD korelujących z lepszą kontrolą bólu.⁴⁸

Do najczęstszych działań niepożądanych należały nudności/wymioty, zawroty głowy, sedacja, zmęczenie, pocenie się, suchość w ustach, bezsenność, zaparcia i zmniejszenie libido. W jednym badaniu nie stwierdzono objawów odstawiennych,⁴⁶ które jednak stanowiły problem w innym badaniu.⁴⁴

Fluwoksamina o kontrolowanym uwalnianiu

Fluwoksamina CR uzyskała rejestrację FDA do leczenia SAD i OCD w 2008 roku. Przeprowadzono dwa duże, kontrolowane placebo badania dotyczące pacjentów z SAD.^{49,50} W jednym z nich⁴⁹ uzyskano korzystne wyniki, jednak odsetek reakcji nie był imponujący: 33,9% w grupie leczonej fluwoksaminą CR w porównaniu z 16,7% w grupie otrzymującej placebo. W drugim badaniu⁵⁰ uzyskano w zasadzie negatywne wyniki, nie stwierdzając różnic w odsetku reakcji na leczenie między grupami przyjmującymi fluwoksaminę CR i placebo (48 *vs* 44%). Wśród osób, które zareagowały na leczenie, jego kontynuowanie przez kolejne 12 tygodni powodowało dalszą poprawę, jednak grupa leczona nadal nie różniła się istotnie od grupy kontrolnej (80 *vs* 74%).⁵¹

Do częstych działań niepożądanych w ostrej fazie leczenia należały bóle głowy, nudności, senność i bezsenność. Nie obserwowano natomiast istotnego przyrostu masy ciała, ani niepożądanego wpływu na sferę seksualną. Częstość występowania działań niepożądanych dotyczących funkcji seksualnych była większa w fazie badania przedłużonej do 24 tygodni (16% dla fluwoksaminy CR *vs* 5% dla placebo). Nie badano objawów odstawiennych ani interakcji lekowych.

Przeprowadzono jedno duże badanie kontrolowane placebo,⁵² które dotyczyło stosowania fluwoksaminy CR w leczeniu OCD. Pacjenci leczeni fluwoksaminą CR w dawce 100-300 mg przez 12 tygodni wykazywali większą poprawę w zakresie objawów OCD w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, zaś istotne różnice obserwowano w drugim tygodniu badania. Na leczenie zareagowało 44% pacjentów leczonych fluwoksaminą CR, w porównaniu z 23% osób z grupy kontrolnej. Działania niepożądane były podobne jako w badaniu dotyczącym pacjentów z SAD, w tym również działania dotyczące sfery seksualnej. Większy odsetek pacjentów leczonych fluwoksaminą CR rezygnował z leczenia z powodu działań niepożądanych (19 *vs* 6% dla placebo).

Inne leki o działaniu serotonergicznym

W terapii zaburzeń lękowych oceniano leki działające na różne rodzaje receptorów serotonergicznych.

Biorąc pod uwagę skuteczność buspironu w leczeniu GAD, oceniano inne leki o częściowym lub pełnym działaniu agonistycznym w stosunku do receptorów serotoninowych (5-HT_{1A}) jako potencjalne niebenzodiazepinowe leki przeciwłękowe. Te leki – gepiron,⁵³ flezinoxan⁵⁴ i lezopitron⁵⁵ – nie okazały się

jednak skuteczne i nie są obecnie dostępne na rynku.

Ondansetron jest selektywnym antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT₃, który jest stosowany w przeciwdziałaniu nudnościom i wymiotom u pacjentów po chemioterapii. Ondansetron w niewielkiej dawce (1 mg) był skuteczny w zmniejszaniu lęku u pacjentów z GAD.⁵⁶ Był dobrze tolerowany i powodował łagodne działania niepożądane, w tym objawy grypopodobne, zaparcia i bóle głowy.

Deramcyklan jest jeszcze niedostępnym na rynku nowym środkiem przeciwłękowym, powodującym specyficzne działanie antagonistyczne wobec receptorów 5-HT_{2A/2C}. W przeprowadzonym niedawno badaniu⁵⁷ deramcyklan w dawce 60 mg zmniejszał nasilenie lęku w porównaniu do placebo u pacjentów z GAD. Lek był dobrze tolerowany, zaś ogólna częstość działań niepożądanych była podobna jak przy stosowaniu placebo. Nagłe przerwanie stosowania leku nie powodowało objawów odstawiennych.

Leki o działaniu glutaminergicznym

Glutaminian jest najważniejszym neuroprzebieżnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym. Dwa najważniejsze rodzaje receptorów glutaminianu to receptory jonotropowe, odpowiadające za szybką transmisję synaptyczną poprzez bramkowane przepływem jonów kanały (obejmują grupę receptorów N-metylo-D-asparagianu, NMDA) i receptory metabotropowe, odpowiadające za wolniejszą transmisję synaptyczną z udziałem wtórnych przebieżników, np. cyklicznego monofosforanu adenozy (cAMP). Receptory te stały się ostatnio potencjalnym punktem uchwytu dla opracowywania leków przeciwłękowych.

D-cykloseryna

D-cykloseryna jest częściowym agonistą receptora NMDA, początkowo opracowanym jako antybiotyk o szerokim spektrum działania, stosowanym w leczeniu gruźlicy. Wyjątkową cechą tego leku jest to, że zastosowanie w leczeniu zaburzeń lękowych wywodzi się z badań na zwierzętach, które wykazały, że D-cykloseryna odgrywa ważną rolę w ułatwianiu wygaszenia uwarunkowanego lęku.⁵⁸ W przeciwieństwie do środków przeciwłękowych wydaje się, że D-cykloseryna nie redukuje bezpośrednio objawów lękowych, ale sprzyja uczeniu się podczas terapeutycznych ekspozycji na lękorodne sytuacje. Była oceniana jedynie jako potencjalizacja terapii behawioralnej. Lek podawano na 1-4 godziny przez sesję ekspozycyjną, w dawce od 50 do 500 mg.

W pierwszym badaniu klinicznym⁵⁹ D-cykloseryna ułatwiała uzyskanie reakcji terapeu-

tycznej u osób z lękiem wysokości, zaś korzyści z terapii utrzymywały się przez 1-3 miesiące obserwacji. Od czasu tego badania ukończono badania dotyczące SAD,^{60,61} arachnofobii⁶² i OCD.⁶³⁻⁶⁵ W dwóch kontrolowanych placebo badaniach^{60,61} wykazano, że D-cykloseryna była skuteczna we wzmacnianiu efektów 5 sesji behawioralnej terapii lęku przed wystąpieniami publicznymi u pacjentów z SAD. Korzyści z leczenia utrzymywały się w trakcie 4-tygodniowego okresu obserwacji.⁶⁰ D-cykloseryna nie wpływała natomiast na rezultaty terapii u pacjentów z subkliniczną arachnofobią w badaniu, w którym >90% uczestników zareagowało na stosowanie samej terapii ekspozycyjnej.⁶²

W dwóch z trzech badań dotyczących potencjalizacji^{63,64} w leczeniu OCD D-cykloseryna zmniejszała nasilenie objawów OCD w porównaniu do placebo w środkowym okresie leczenia, jednak działanie to nie utrzymywało się do końca terapii. W innym badaniu dotyczącym OCD⁶⁵ pacjenci przyjmujący D-cykloserynę i placebo reagowali jednakowo dobrze w czasie leczenia i pod koniec badania. W tych badaniach dotyczących OCD stosowano pełen cykl terapii ekspozycyjnej (do 12 sesji aż do uzyskania reakcji terapeutycznej), podczas gdy we wcześniejszych badaniach dotyczących fobii wysokości i SAD terapia trwała stosunkowo krótko (2-5 sesji). Sugeruje to możliwość, że przedłużone i wielokrotne podawanie D-cykloseryny podczas pełnego cyklu terapii behawioralnej może nie być tak skuteczne jak potencjalizacja podczas skróconego kursu terapii ekspozycyjnej. Można też przypuszczać, że OCD jest bardziej odporne na potencjalizację leczenia. Niemniej w grupie przyjmującej D-cykloserynę większy odsetek pacjentów ukończył leczenie w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w pigułce (93 *vs* 65%),⁶³ co sugeruje, że D-cykloseryna może zwiększać współpracę pacjenta w trakcie skutecznego leczenia. D-cykloseryna była przeważnie dobrze tolerowana. Z działań niepożądanych występowały: łagodny dyskomfort ze strony przewodu pokarmowego, zawroty głowy, zmęczenie i lęk. Biorąc pod uwagę te wstępne rezultaty, stosowanie D-cykloseryny w ośrodkach klinicznych może być obecnie przedwczesne. Potrzebne są dalsze kontrolowane badania w celu ustalenia skuteczności potencjalizacji D-cykloseryną w porównaniu ze stosowaniem samej terapii poznawczo-behawioralnej.

LY354740/LY544344

LY354740 jest agonistą metabotropowego receptora dla glutaminianu typu 2, który hamuje uwalnianie glutaminianu i kontroluje uwalnianie GABA i innych neuroprzebieżników.⁶⁶ W niewielkim kontrolowanym badaniu⁶⁶ dotyczącym pacjentów

z zaburzeniem lękowym z napadami paniki lek ten wypadł gorzej niż placebo. Co ciekawe, paroksetyna w dawce 60 mg również nie wykazała przewagi nad placebo. Opisywano jednak, że LY354740 jest skuteczny w leczeniu GAD w dużym badaniu kontrolowanym placebo.⁶⁷ Jego skuteczność była porównywalna do lorazepamu, przy lepszej tolerancji. Następnie wykazano, że w doraźnym leczeniu GAD skuteczny jest LY544344, prolek, który zwiększa biodostępność LY354740.⁶⁷ Niestety badanie to zostało przedwcześnie zakończone w powodu obaw przed występowaniem drgawek, które opisywano w badaniach na zwierzętach. W badaniu klinicznym nie obserwowano drgawek, a LY544344 był dobrze tolerowany, powodując jedynie minimalne działania niepożądane.

Podsumowanie

Obecne zainteresowanie i potrzeba opracowania nowych metod leczenia doprowadziły do badań zmierzających do rozszerzenia wskazań do stosowania już znanych leków, a także badań nad opracowywaniem nowych leków, modulujących różne systemy neuroprzekątnikowe, mające przypuszczalnie znaczenie w patogenezie objawów lękowych. W ostatnim czasie duloksetyna została zarejestrowana do leczenia GAD, a fluwoxamina CR do leczenia OCD i SAD. Wszystkie inne leki omówione w tym artykule są stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami lub nie są dostępne w sprzedaży.

W leczeniu zaburzeń lękowych rozważano stosowanie leków przeciwpsychotycznych i przeciwdrgawkowych. Wiele kontrolowanych badań wskazuje na to, że pacjenci z lekoopornym OCD mogą odnieść korzyści z potencjalizacji lekiem przeciwpsychotycznym, szczególnie haloperidolem lub risperidonem. Badania dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaburzeń lękowych dały mniej zachęcające rezultaty. Risperidon okazał się nieskuteczny w GAD i dawał ograniczone korzyści w PTSD. Ketiapina nie przynosiła korzyści w SAD, a reakcje na olanzapinę u pacjentów z PTSD, GAD i SAD były niejednoznaczne. Biorąc pod uwagę leki przeciwdrgawkowe, uzyskano mocne dowody na skuteczność pregabaliny w ostrym i, być może, podtrzymującym leczeniu GAD. Dostępne są również ograniczone dowody skuteczności gabapentyny w SAD i lamotryginy w PTSD.

Znajdujący się na etapie badań lek GABA-ergiczny ocinaplon wydawał się działać korzystnie w leczeniu GAD, ale jego odpowiednik abekamil nie był skuteczny. Nowe leki z grupy częściowych i pełnych agonistów receptora 5-HT_{1A} nie wpływały na objawy lękowe lub powodowały zwiększenie ich nasilenia. Ondansetron wydawał się skuteczny,

natomiast wyniki dotyczące antagonisty receptora 5-HT_{2A/2C} (deramiklanu) były niejednoznaczne.

Stosowanie D-cykloseryny dało obiecujące rezultaty w postaci zwiększenia skuteczności terapii behawioralnej w fobii wysokości i lęku przed wystąpieniami publicznymi. Lek nie przynosił jednak żadnych korzyści w potencjalizacji leczenia w dłuższym czasie u pacjentów z OCD. Wielokrotne podawanie D-cykloseryny może nie być tak skuteczne jak krótkotrwałe jej stosowanie we wzmacnianiu uczenia się i wygaszaniu lęku podczas terapii ekspozycyjnej.

Badania dotyczące nowych i niedawno odkrytych leków do terapii zaburzeń lękowych pozostawiają wiele miejsca do dalszych poszukiwań. Chociaż osiągnięto postęp w niektórych dziedzinach, np. w postaci potencjalizacji lekiem przeciwpsychotycznym w lekoopornym OCD i stosowania nowych leków do terapii GAD, arsenał leków, którym dysponujemy do terapii zaburzeń lękowych, nadal jest ograniczony. Niektóre potencjalne przeciwłękowe punkty uchwytu, wskazywane od dawna w badaniach leku na modelach zwierzęcych, takie jak czynnik uwalniający kortykotropinę i neuropeptyd Y, nie doczekały się opublikowanych, kontrolowanych badań oceniających ich skuteczność. Innym obszarem aktywnych badań są leki o działaniu glutaminergicznym. Chociaż dysponujemy skutecznymi lekami i metodami psycho-terapeutycznymi do leczenia wszystkich zaburzeń lękowych, dziedzina ta nadal oczekuje przełomu terapeutycznego takiej rangi, jak odkrycie SSRI latami 90. XX wieku.

Piśmiennictwo

- Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(3):400-412.
- McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(4):302-308.
- McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(8):794-801.
- Hollander E, Baldini Rossi N, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(4):397-401.
- Erzegovci S, Guglielmo E, Siliprandi F, Bellodi L. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(1):69-74.
- Bartzokis G, Lu PH, Turner J, Mintz J, Saunders CS. Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(5):474-479.
- Reich DB, Winternitz S, Hennen J, Watts T, Stanculescu C. A preliminary study of risperidone in

the treatment of posttraumatic stress disorder related to childhood abuse in women. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1601-1606.

- Padala PR, Madison J, Monnahan M, et al. Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(5):275-280.
- Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, Keane T. Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(2):193-196.
- Hammer MB, Faldowski RA, Ulmer HG, Frueh BC, Huber MG, Arana GW. Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18(1):1-8.
- Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1321-1325.
- Pandina GJ, Canuso CM, Turkoz I, Kujawa M, Mahmoud RA. Adjunctive risperidone in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Psychopharmacol Bull*. 2007;40(3):41-57.
- Denys D, de Geus F, van Megen HJ, Westenberg HG. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(8):1040-1048.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3):115-119.
- Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, Muller JE, van Ameringen M, Stein DJ. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study [ISRCTN83050762]. *BMC Psychiatry*. 2005;5:5.
- Fineberg NA, Sivakumaran T, Roberts A, Gale T. Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(4):223-226.
- Vaishnavi S, Alamy S, Zhang W, Connor KM, Davidson JR. Quetiapine as monotherapy for social anxiety disorder: a placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(7):1464-1469.
- Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, et al. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):565-568.
- Shapira NA, Ward HE, Mandoki M, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):553-555.
- Butterfield MI, Becker ME, Connor KM, et al. Olanzapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16(4):197-203.
- Stein MB, Kline NA, Matloff JL. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002;159(10):1777-1779.
- Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):211-215.
- Barnett SD, Kramer ML, Casat CD, Connor KM, Davidson JR. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol*. 2002;16(4):365-368.
- Davis LL, Davidson JR, Ward LC, et al. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):84-88.
- Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, et al. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian

- posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(2):201-206.
26. Lindley SE, Carlson EB, Hill K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation topiramate for chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(6):677-681.
 27. Zhang W, Connor KM, Davidson JR. Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled pilot study. *J Psychopharmacol*. 2005;19(5):551-553.
 28. Pollack MH, Roy-Byrne PP, Van Ameringen M, et al. The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(11):1401-1408.
 29. Davidson JR, Brady K, Mellman TA, Stein MB, Pollack MH. The efficacy and tolerability of tiagabine in adult patients with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(1):85-88.
 30. Rosenthal M. Tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, open-label, clinical trial with paroxetine as a positive control. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(10):1245-1249.
 31. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45(9):1226-1229.
 32. Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12(4):663-672.
 33. Pande AC, Pollack MH, Crockett J, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(4):467-471.
 34. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(4):341-348.
 35. Pande AC, Crockett JG, Feltner DE, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):533-540.
 36. Feltner DE, Crockett JG, Dubovsky SJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):240-249.
 37. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(2):151-158.
 38. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022-1030.
 39. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):771-782.
 40. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(1):18-28.
 41. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(2):141-149.
 42. Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):12-18.
 43. Lippa A, Czobor P, Stark J, et al. Selective anxiolysis produced by ocinaplon, a GABA (A) receptor modulator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(20):7380-7385.
 44. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, et al. Efficacy of Duloxetine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: Implications for Primary Care Physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):100-107.
 45. Rynn M, Russell J, Erickson J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*. 2008;25(3):182-189.
 46. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22:167-174.
 47. Allgulander C, Hartford J, Russell J, et al. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: results of duloxetine treatment from a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(6):1245-1252.
 48. Russell JM, Weisberg R, Fava M, Hartford JT, Erickson JS, D'Souza DN. Efficacy of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder in patients with clinically significant pain symptoms. *Depress Anxiety*. 2008;25(7):E1-E11.
 49. Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, et al. Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(2):118-125.
 50. Westenberg HG, Stein DJ, Yang H, Li D, Barbato LM. A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):49-55.
 51. Stein DJ, Westenberg HG, Yang H, Li D, Barbato LM. Fluvoxamine CR in the long-term treatment of social anxiety disorder: the 12- to 24-week extension phase of a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(4):317-323.
 52. Hollander E, Koran LM, Goodman WK, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):640-647.
 53. Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17(4):272-277.
 54. van Vliet IM, Westenberg HG, den Boer JA. Effects of the 5-HT1A receptor agonist flesinoxan in panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;127(2):174-180.
 55. Fresquet A, Sust M, Lloret A, et al. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother*. 2000;34(2):147-153.
 56. Freeman AM, 3rd, Westphal JR, Norris GT, et al. Efficacy of ondansetron in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 1997;5(3):140-141.
 57. Naukkarinen H, Raassina R, Penttinen J, et al. Deramciclane in the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(6):617-623.
 58. Davis M. Role of NMDA receptors and MAP kinase in the amygdala in extinction of fear: clinical implications for exposure therapy. *Eur J Neurosci*. 2002;16(3):395-398.
 59. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(11):1136-1144.
 60. Hofmann SG, Meuret AE, Smits JA, et al. Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(3):298-304.
 61. Guastella AJ, Richardson R, Lovibond PF, et al. A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(6):544-549.
 62. Guastella AJ, Dadds MR, Lovibond PF, Mitchell P, Richardson R. A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. *J Psychiatr Res*. 2007;41(6):466-471.
 63. Kushner MG, Kim SW, Donahue C, et al. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):835-838.
 64. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, et al. Augmentation of behavior therapy with d-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):335-341.
 65. Storch E, Merlo L, Bengtson M, et al. D-cycloserine does not enhance exposure-response prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22:230-237.
 66. Bergink V, Westenberg HG. Metabotropic glutamate II receptor agonists in panic disorder: a double blind clinical trial with LY354740. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20(6):291-293.
 67. Dunayevich E, Erickson J, Levine L, et al. Efficacy and tolerability of an mGlu2/3 agonist in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(7):1603-1610.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 18

37. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Cognitive dysfunctions in schizophrenia: potential benefits of cholinesterase inhibitor adjunctive therapy. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31(6):369-376.
38. Sur C, Mallorga PJ, Wittmann M, et al. N-desmethylozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(23):13674-13679.
39. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, et al. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1033-1039.
40. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(6):1021-1034.
41. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2004;9(11):984-997.
42. Javitt DC. Is the glycine site half saturated or half unsaturated? Effects of glutamatergic drugs in schizophrenia patients. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(2):151-157.
43. Tsai G, Lane H, Yang P, Chong M, Lange N. „Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia”. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):452-456.
44. Lane H, Huang C, Wu P, et al. „Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia”. *Biol Psychiatry*. 2006;60(6):645-649.
45. Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;179(1):4-29.
46. Goff DC, Leahy L, Berman I, Posever T, Herz L, Leon AC, Johnson SA, Lynch G. A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(5):484-487.
47. Marenco S, Egan MF, Goldberg TE, Knable MB, McClure RK, Winterer G, Weinberger DR. Preliminary experience with an ampakine (CX516) as a single agent for the treatment of schizophrenia: a case series. *Schizophr Res*. 2002;57(2-3):221-226.
48. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull*. 2005;31(3):608-612.
49. Vinod KY, Hungund BL. Cannabinoid-1 receptor: a novel target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2006;10(2):203-210.

Komentarz



**Prof. dr hab. n. med.
Marek Jarema**

Komentowana praca stara się syntetycznie przedstawić postępowanie w leczeniu farmakologicznym zaburzeń lękowych. Opracowanie ma więc wiele cennych aspektów edukacyjnych, jakkolwiek nie pozbawione jest pewnych niedogodności związanych z próbą całościowego omówienia problemu. Problem bowiem polega na tym, że leczenie farmakologiczne jest jedną z metod postępowania terapeutycznego w przypadku zaburzeń lękowych, ale nie jedyną i do tego, nie najsukuteczniejszą. Skoro więc przytacza się dane mówiące o niewielkiej skuteczności leków z grupy SSRI w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, to można odnieść mylne wrażenie, że te akurat leki nie powinny być w tym wskazaniu stosowane (skoro są nie zawsze skuteczne). Prawdą jest jednak, że stosowanie innych leków w tym wskazaniu wiąże się z ryzykiem podobnego lub jeszcze

większego braku skuteczności. Moim zdaniem autorzy zbyt marginesowo potraktowali ryzyko stosowania benzodiazepin kwitując jednym zdaniem ryzyko uzależnienia. Tymczasem wiadomo, że leki z tej grupy są dość powszechnie nadużywane, a przynajmniej bezrefleksyjnie zalecane przez lekarzy, co wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia objawów odstawienia, które trudno jest różnicować z objawami klinicznymi lęku. Objawy takie bywają często oceniane przez chorych jako przejaw wyczerpania się możliwości terapeutycznych stosowanej dawki leków pochodnych benzodiazepiny, co skutkuje samowolnym zwiększeniem dawki i wzrostem ryzyka uzależnienia. Uważam, że ten problem zasłużył na podkreślenie w tekście, który omawia nowe leki przeciwlękowe. Uzasadnia bowiem poszukiwanie tych nowych leków, skoro dotychczas dostępne mają szereg wad.

Komentarza wymaga też umieszczenie w omówieniu leków przeciwpsychotycznych. Czytający może odnieść mylne wrażenie, że leki te bywają stosowane w zaburzeniach lękowych, podczas gdy ogólnie akceptowaną strategią jest unikanie leczenia przeciwpsychotycznego we wskazaniach innych niż psychoza. Autorzy wymieniają co prawda leki przeciwpsychotyczne wśród tych, które bywają stosowa-

ne do terapii opornych na leczenie zaburzeń lękowych i rzetelnie informują o skąpych informacjach dotyczących tego typu leczenia. Natomiast zupełnie marginalnie (jednym zdaniem) potraktowano jeden z ważniejszych problemów stosowania leków przeciwpsychotycznych w innych niż psychoza wskazaniach, mianowicie ryzyko występowania poważnych objawów niepożądanych, np. zespołu metabolicznego czy późnych dyskinez. Uważam, że razem z ograniczoną skutecznością ryzyko nietolerancji i późnych powikłań stanowi najważniejszą barierę dla stosowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu zaburzeń lękowych.

Informacje dotyczące skuteczności nowszych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń lękowych są cennym uzupełnieniem posiadanych informacji i odzwierciedlają aktualny stan wiedzy. Uważam natomiast, że nie można zignorować faktu, że skuteczność oddziaływań terapeutycznych w zaburzeniach lękowych wiąże się w znacznej mierze ze stosowaniem różnych metod leczenia, w tym – przede wszystkim – psychoterapii. W tym aspekcie postępy w farmakoterapii zaburzeń lękowych są interesującym, ale mniej obiecującym polem rozwoju niż usprawnianie kompleksowego oddziaływania terapeutycznego u chorych z zaburzeniami lękowymi.

III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie