

*Małgorzata Rzewuska*

## **Schematy postępowania farmakologicznego w fobiach społecznych tworzone na podstawie wyników badań klinicznych**

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

Praca przedstawia opublikowane w ostatnich latach wyniki badań nad skutecznością leków w fobiach społecznych oraz algorytmy postępowania.

### **Summary**

The paper presents actual views on the clinical trial regarding to efficacy of drugs in social phobia and the current algorithms of pharmacotherapy.

Opracowanie zasad doboru leków w fobiach społecznych (FS) utrudnia znaczny odsetek (70% wg badań ECA-Schneier i in. 1992) współistnienia innych zaburzeń i stosunkowo mała liczba badań.

Celem leczenia farmakologicznego w fobiach społecznych jest (Davidson 1998):

- zniesienie obawowego przeżywania i ocen,
- zniesienie lęku antycypacyjnego,
- osłabienie zachowań unikania,
- redukcja autonomicznych i fizjologicznych objawów wzbudzenia i lęku,
- poprawa zaburzonej jakości życia.

Wiele niekontrolowanych badań i doniesień kazuistycznych wskazuje na skuteczność w FS selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (Ringold 1994, Sternbach 1990, Schneier i wsp. 1992, Black i in. 1992, van Ameringen i wsp. 1993, van Ameringen i in. 1996, Stein i in. 1996).

W badaniach kontrolowanych wykazano skuteczność silnych benzodiazepin: alprazolamu (Gelernter i in. 1991) i klonazepamu (Davidson i in. 1993, Versiani i in. 1997), inhibitorów MAO – fenelzyny (Gelernter i in. 1991, Liebowitz i in. 1992) i selektywnych RIMA: moklobemidu i brofarominy (Versiani i wsp. 1992, van Vliet i in. 1992, Humble i in. 1992).

Liczne doniesienia przedstawiają dobre wyniki doraźnego stosowania niewielkich dawek beta-blokerów w lęku przed wystąpieniami publicznymi. Jednak badanie kontrolowane u pacjentów, u których rozpoznano fobie społeczne związane z wystąpieniami publicznymi nie potwierdziły skuteczności kuracji beta-blokerami (Liebowitz i in. 1992, Turner i in. 1994), chociaż wykazały poprawę zachowań (Turner i in. 1994).

Badania kontrolowane wskazujące na skuteczność SSRI przeprowadzono z sertralina (Katzelnich i in. 1995), fluwoksamina (van Vleit i in. 1994) oraz próbę otwartą z ślepych badaniem po jej zakończeniu z paroksetyna i placebo w leczeniu podtrzymującym (Oehrenberg i in. 1995).

Pomimo ograniczonych danych klinicznych wyniki badań uzasadniają odpowiednie postępowanie w fobiach społecznych izolowanych, uogólnionych i współistniejących z innymi zaburzeniami.

### **Leczenie nieuogólnionych, izolowanych fobii społecznych**

Fobie izolowane to lęk i obawy pojawiające się w jednej lub dwóch sytuacjach wystąpień publicznych, przedstawień muzycznych, teatralnych, wykładów, rzadziej pisanie, picia lub jedzenia w miejscach publicznych lub korzystania ze wspólnych toalet, spotkań towarzyskich.

Pacjenci z fobiami są skłonni do stawiania sobie nierealistycznie wysokich wymagań w sytuacjach związanych z ekspozycją na ocenę.

Korelację nierealnych oczekiwań umożliwia uświadomienie irracjonalności i przesadności obaw pod wpływem techniki poznawczej. Techniki ekspozycji mogą pomóc w opanowaniu lęku. Stosuje się w leczeniu treningi ról społecznych, techniki relaksacyjne i ekspozycję, choć dane z piśmiennictwa wskazują na najlepsze efekty terapii behawioralno-poznawczej (Agras 1990, Mattick i in. 1996) zwłaszcza grupowej (Heimberg i in. 1998).

Poprawa w toku psychoterapii następuje po dłuższym okresie leczenia, zwykle po 8–12 tygodniach i przeważa nad farmakoterapią ze względu na mniejszy odsetek nawrotów zaburzeń po zakończeniu leczenia (Liebowitz 1999).

### *Betablokery*

Wykazano skuteczność betablokerów w lęku przed wystąpieniami publicznymi (Clark i Agras 1991, Marshall 1994). Doniesienia o skuteczności doraźnego stosowania betablokerów dotyczyły zawsze ludzi bez rozpoznania klinicznego i nie zostały potwierdzone żadnym badaniem klinicznym. Wcześniejsze badanie porównujące wyniki stosowania placebo lub propranololu wraz z treningiem ról społecznych nie wykazało lepszych wyników po stosowaniu aktywnego leku (Falloon i in. 1981). Także atenolol stosowany w dawce 50–100 mg nie był skuteczniejszy od placebo w badaniu Liebowitza i wsp. (1992) w małej grupie pacjentów.

Jednak u wielu osób z nienasilonym lękiem scenicznym po przyjęciu betablokera w stanie narastania lęku występuje mniejsze nasilenie objawów, które zwiększają zakłopotanie, takich jak czerwienienie się lub pocenie. Przeprowadzono 11 badań kontrolowanych stosowania betablokerów w lęku scenicznym. W ośmiu z nich lęk sceniczny ustąpił u połowy osób. Nie stwierdzono, aby betablokery zmniejszyły lęk kognitywny (Liebowitz i in. 1992, Heimberg 1993), ale w sytuacji publicznego wystąpienia redukują pobudzenie układu autonomicznego. Ten efekt ma duże znaczenie zwłaszcza u muzyków grających na

instrumentach strunowych, którym drżenia mogą znacznie utrudniać pracę. Szczególnie dotkliwie odczuwana jest tachykardia, występująca częściej w fobii scenicznej, niż w uogólnionej (Heinberg i in. 1990, Levin i in. 1993). Zwłaszcza u osób, które wystąpienie lęku uważają za skutek doznań autonomicznych poprawę mogą przynieść betablokery.

Stosuje się w lęku scenicznym nadolol, atenolol i propranolol. Atenolol cechuje długi okres półtrwania, wybiórcze działanie na serce i niska lipofilność, toteż słabiej przenika on do o.u.n i powoduje mniej nasilone objawy niepożądane (Marshall 1994). U osób, u których w lęku dominuje drżenie preferowany jest mniej selektywny i lepiej przenikający do o.u.n. propranolol (Burgeois 1991, Liebowitz i in. 1992).

Dawkę betablokera należy dobrać tak, aby nie zwalniała tętna poniżej 60 uderzeń na minutę. Jeżeli nieskuteczny jest lek kardioselektywny można próbować propranololu.

Doraźnie zaleca się przyjęcie leku na 1–2 godziny przed wystąpieniem publicznym. Jeśli sytuacje wywołujące lęk przed wystąpieniem są częste, można betablokery stosować w kuracji. Tych pacjentów należy uprzedzać, aby nie przerywali nagle długo stosowanego betablokera, gdyż grozi to wystąpieniem objawów odstawienia (nasileniem lęku, wystąpieniem drżeń, potów i tachykardii).

Przeciwwskazaniem do leczenia betablokerami jest astma i przewlekłe obturacyjne schorzenia układu oddechowego, wrodzone wady serca, blok serca i bradykardia.

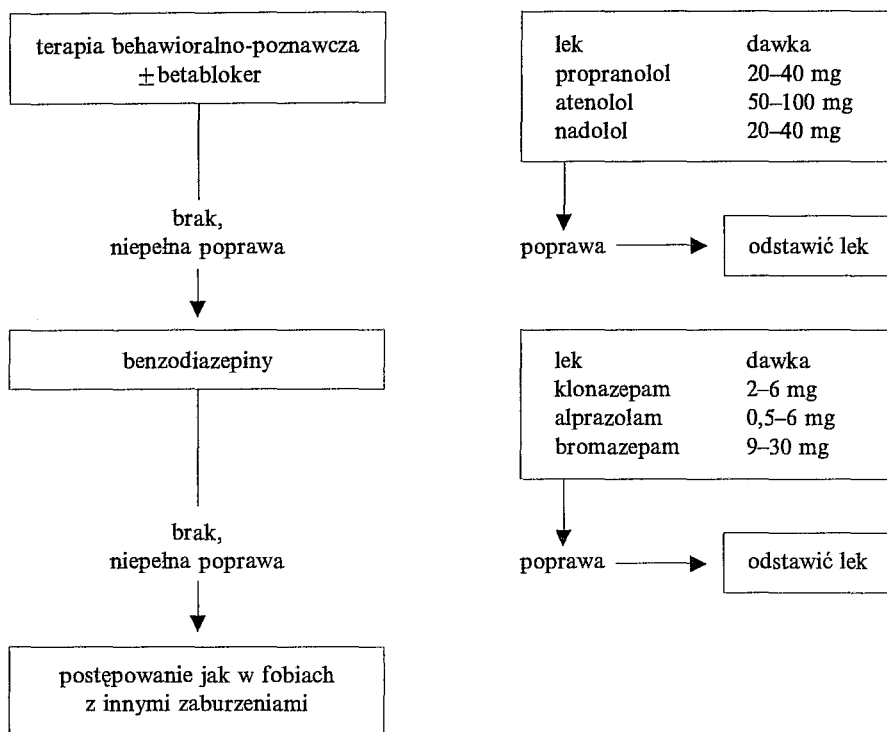
Przy długotrwałym stosowaniu betablokerów mogą pojawić się takie objawy niepożądane, jak depresja, bezsenność, omamy, zawroty głowy, zaburzenia gospodarki lipidowej.

### *Benzodiazepiny*

Brak lub niepełna poprawa po betablokerach u cierpiących na izolowane fobie społeczne jest zdaniem wielu autorów wskazaniem do stosowania benzodiazepin. W badaniach kontrolowanych potwierdzono skuteczność alprazolamu, klonazepamu i bromazepamu (Gelernter i in. 1991, Davidson i in. 1993, Versiani i in. 1997).

Decyzja o stosowaniu benzodiazepin musi uwzględniać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych i związanych z odstawieniem (z odbicia i zespołu abstynencyjnego) i objawy niepożądane, takie jak senność, zaburzenia koncentracji, pamięci i sprawności psychomotorycznej mogące znacznie upośledzać funkcjonowanie. W badaniu alprazolamu stosowanego w niedużej dawce, niepowodującej znacznej senności (0,25–0,5 mg/24h), odsetek chorych u których wystąpiła poprawa był większy niż pacjentów biorących placebo, ale wyniósł tylko 38% (Gelernter i in. 1991), przy czym zaprzestanie leczenia często wiązało się z nawrotem zaburzeń.

Poprawa podczas stosowania alprazolamu występuje wcześniej, niż podczas stosowania długo działającej benzodiazepiny – klonazepamu, którego skuteczność ujawnia się po 1–2 tygodniach leczenia.



Ryc. 1. Algorytm terapii prostych, izolowanych fobii społecznych  
(za Sutherland i Davidsonem, 1999 zmod.)

Po bromazepamie poprawę obserwowano jeszcze później, dopiero po kilku tygodniach stosowania dużych dawek leku (Versiani i in. 1997), ale także znaczną (redukcję objawów o 70%) i u dużego odsetka leczonych (u 82%).

Algorytm terapii izolowanych fobii społecznych przedstawia rysunek 1.

Niepełna poprawa lub brak poprawy po stosowaniu betablokerów i po leczeniu benzodiazepinami jest wskazaniem do postępowania takiego, jak w uogólnionych fobiach społecznych występujących wraz z innymi zaburzeniami.

### Uogólnione fobie społeczne

Fobie społeczne uogólnione obejmują obawy i lęk oraz unikanie związane z sytuacjami społecznymi. Utrudniają nie tylko wystąpienia publiczne, ale kontakty interpersonalne, często towarzyszą im zaburzenia funkcjonowania zawodowego i społecznego. Ponad połowa osób cierpiących na fobie społeczne nie kończy szkoły średniej, a 1/5 nie jest zdolna do pracy i wymaga opieki pomocy społecznej.

Lękiem przynoszącym najczęściej i największą poprawę jest, jak wynika z badań, klonazepam (Sutherland i Davidson 1999). Toteż w fobiach izolowanych

(bez współistniejącej depresji i uzależnienia) klonazepam jest uważany za lek z wyboru. Davidson i wsp. (1993) wykazali 78,3% poprawy podczas leczenia klonazepamem (w dawce 2–6 mg) w badaniu trwającym 10 tygodni. Dobry wynik leczenia pojawił się po leczeniu tygodniowym, a największą poprawę odnotowano po 8 tygodniach. Versiani i wsp. (1997) stosowali duże dawki klonazepamu (średnia dawka wyniosła 4–8 mg/24 h) u 33 pacjentów przez 16 tygodni, uzyskując ustąpienie objawów u 86,8% badanych, przy czym u 31 osób po leczeniu ustąpiły objawy, które przed rozpoczęciem leczenia pozwalały na rozpoznanie lękliwej (unikającej) osobowości. Toteż nie jest wykluczone, że tego typu zaburzenia osobowości rozpoznaje się u osób z nasilonymi fobiami społecznymi (Reich i in. 1989, Versiani i in. 1997, Liebowitz i in. 1992).

W celu określenia czasu leczenia Versiani i wsp. (1997) podzielili pacjentów u których uzyskano poprawę w okresie 6 miesięcy stosowania klonazepamu; u części powoli odstawiano lek (redukując dawkę 0,25 mg co 2 tygodnie) u innych kontynuowano leczenie przez dalsze 5 miesięcy. Wyniki wskazują na lepszy wynik długotrwałego leczenia.

Podczas stosowania mniejszych dawek leku (średnia dawka dobową 2,4 mg) Davidson i wsp. (1993) notowali nienasiloną senność, zawroty głowy, zaburzenia koordynacji ruchów, spadek libido i anorgazmię. Zaburzenia koncentracji były nieznacznie nasilone. W grupie opisanej przez Versianego i wsp. (1997) leczonych przy użyciu większych dawek (średnia 4,8 mg) znacznie częściej obserwowano objawy niepożądane. Zaburzenia funkcji poznawczych utrzymywały się dłużej, do 10 tygodni, poza tym aż u 22,5% leczonych obserwowano odhamowanie prowadzące do konfliktów, szczególnie w relacjach z partnerami.

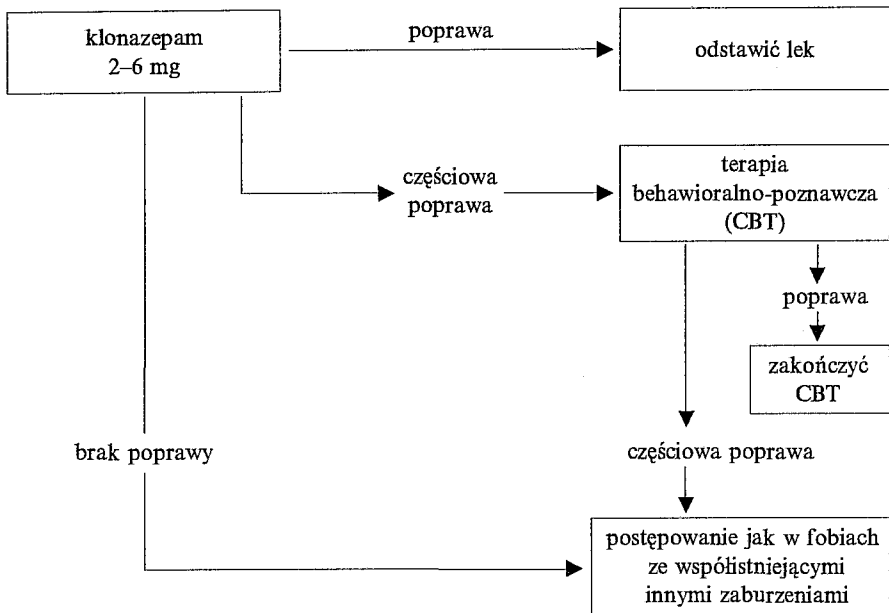
W badaniu kontrolowanym (Versiani i wsp. 1997), w którym stosowano przez 12 tygodni bromazepam w dużej dawce – średnia dawka wynosiła 21 mg/24 h), potwierdzono wystąpienie od 8 tygodnia istotnie lepszej, niż po placebo poprawy.

Według niektórych autorów zasad postępowania terapeutycznego (Marshall i Schneider 1996) stosowanie benzodiazepin winno być kontynuowane przez 6 miesięcy po uzyskaniu poprawy, a okres odstawiania z redukcją dawek co 2 tygodnie winien trwać przez 2 miesiące (Versiani i in. 1997).

Oceny długotrwałego stosowania benzodiazepin wskazują na istotne problemy związane z odstawieniem.

W 12 tygodniowym badaniu 65 pacjentów w którym u 11 stosowano z dobrym efektem alprazolam (średnia dawka 4,2 mg/24 h) u większości leczonych wystąpił nawrót objawów w okresie 2 miesięcy po odstawieniu leku (Gelerntner i wsp. 1991).

W badaniu stosowania bromazepamu (Versiani i wsp. 1997) po odstawieniu leku w ciągu 8 tygodni u większości pacjentów wystąpił nawrót zaburzeń, a ponadto bardzo często po przerwaniu leczenia stwierdzono objawy odstawienia: u 89,5% bezsenność, u 78,9% drażliwość, nudności u 29,2%, drżenia u 21,1%, bóle głowy u 15,8% i u 5,3% depresje.



Ryc. 2. Farmakoterapia w izolowanych, uogólnionych fobiach społecznych  
(za Sutherland i Davidsonem 1999, zmod.)

U chorych, u których istnieje duże ryzyko uzależnienia, a także u chorych u których klonazepam nie zniósł objawów, lub jest źle tolerowany, preferuje się stosowanie leków przeciwdepresyjnych, zgodnie ze schematem postępowania w fobiach społecznych ze współistniejącymi innymi zaburzeniami.

Algorytm leczenia fobii społecznych uogólnionych przedstawia rysunek 2.

### Fobie społeczne współistniejące z innymi zaburzeniami

Często fobie współistnieją z innymi zaburzeniami. Do zaburzeń najczęściej współistniejących z fobiami należą lęk uogólniony, osobowość lękliwa, nadużywanie alkoholu, lęk napadowy, depresje.

Analizy skuteczności leków ocenianych w licznych badaniach wskazują na najlepsze wyniki stosowania IMAO i benzodiazepin. Jednak wielu ekspertów za leki z wyboru uważa selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SSRI) ze względu na ich bezpieczeństwo, łatwość dawkowania, znikome objawy niepożądane i brak ryzyka uzależnienia (Lydiard i in. 1996, Marshall i Schneier 1996, Ballanger i in. 1998, van Vliet i Westenberg 2000).

#### *Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny*

Spośród SSRI najczęściej badano paroksetynę. Po dwóch pierwszych obiecujących wynikach badań otwartych przeprowadzono trzy duże próby, obejmujące ponad 850 badanych. W dwóch stosowano dawkę dobową zmienną

w zakresie 20–50 mg, w trzeciej porównywano skuteczność leku w dawkach 20, 40 i 60 mg. We wszystkich trzech badaniach uzyskano poprawę kliniczną istotnie przewyższającą placebo (znaczne poprawy u 55–60% leczonych paroksetyną) oraz poprawę funkcjonowania społecznego i jakości życia (Stein i in. 1998, Lydiard 1998, Baldwin i in. 1999).

W badaniu osób z fobią dotychczas nieleczonych (Allgulander 1998) wykazano istotną w porównaniu z placebo poprawę po paroksetynie stosowanej przez 3 miesiące, dotyczącą nie tylko objawów, a także lęku antycypacyjnego oraz funkcjonowania zawodowego, społecznego i rodzinnego.

Badania skuteczności innych selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny przeprowadzono w niewielkich grupach chorych. Wyniki wskazywały na uzyskanie znacznej poprawy u 41% leczonych sertralina (Katzelnick i in. 1995), u 46% leczonych fluwoksamina (van Vliet i in. 1994), ale poprawa dotyczyła występowania leku społecznego i nie dotyczyła zachowań fobicznego unikania. W badaniu większej grupy chorych (92 pacjentów) leczonych fluwoksamina (Stein, Fyer i in. 1999) uzyskano poprawę u 42,9% leczonych w porównaniu do 22,7% osób przyjmujących placebo.

W badaniu sertraliny z placebo (van Ameringen i in. 1999) w grupie 233 chorych poprawę notowano u 53% leczonych i u 29% przyjmujących placebo.

Chociaż odsetek popraw po SSRI nie był wielki, poprawy po placebo obserwowano znacznie rzadziej, zwykle u około 20% leczonych (Davidson i in. 1993, Liebowitz i in. 1992, Versiani i in. 1997).

W fobiach społecznych stosuje się dawki SSRI uważane za przeciętne za wyjątkiem fobii współistniejących z lękiem napadowym i zespołem stresu pourazowego. U tych chorych zaczyna się leczenie stosując dawki zredukowane o połowę. Powodem są szczególnie nasilone u tych chorych objawy niepożądane towarzyszące początkowi leczenia, takie jak nudności, bóle głowy, niepokój lub nasilenie napadów lęku, zlewne poty i czerwienienie się. W dalszym okresie leczenia dość często występuje bezsenność i zaburzenia funkcji seksualnych.

W przypadku braku poprawy po jednym leku z grupy SSRI nie zaleca się drugiego leku z tej grupy wykazano bowiem że zastosowanie leku o innym mechanizmie działania wiąże się z większą szansą na poprawę (Marshall i Schneider 1996).

### *Inhibitory monoaminooksydazy*

Klasyczne IMAO, jak wynika z badań kontrolowanych z udziałem ponad 350 chorych przynoszą poprawę istotnie większą niż po placebo. Jednak ze względu na niebezpieczne interakcje tej grupy leków z tyramina ich stosowanie jest ograniczone. W Polsce żaden z klasycznych IMAO nie jest zarejestrowany.

Badania kontrolowane z moklobemidem przyniosły niejednoznaczne wyniki. Początkowo przeprowadzono 4 badania (w tym jedno w bardzo dużej grupie 578 pacjentów), których wyniki wskazywały na lepszą skuteczność moklobemidu niż placebo (Versiani i in. 1992, Noyes i in. 1997, International Multicenter Trial Group 1997).

Późniejsze badanie przeprowadzone (Noyes i in. 1997) z lekiem w różnych dawkach stosowanym u 583 pacjentów wykazało poprawę podobnie często po leczeniu moklobemidem (u 32–38%) jak i po placebo (u 33%). Także wyniki badania 77 chorych (Schneiera i wsp. 1998) po wykluczeniu badanych u których wystąpił efekt placebo wskazują na ograniczoną skuteczność moklobemidu, poprawę notowano u 17,5% osób przyjmujących lek i u 13,5% po placebo.

Niemniej jednak niektórzy autorzy (Sutherland i Davidson 1999, Rybakowski 2000) zalecają u chorych z uogólnionymi fobiami współistniejącymi z innymi zaburzeniami moklobemid jako lek pierwszego wyboru na równi z selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny. Inni uważają moklobemid za lek z wyboru u pacjentów których stan nie wymaga szybkiej poprawy, gdyż dobry wynik leczenia pojawia się dopiero po 8 tygodniach leczenia (Versiani i in. 1992).

Lepsze wyniki uzyskano w badaniu amerykańskim przeprowadzonym u 102 chorych z brofarominą (poprawy u 50%) i placebo (poprawy u 19%) (Lott i in. 1997). Także badaniami przeprowadzonymi w Europie wykazano większą niż placebo skuteczność brofarominy (Fahlen i in., van Vliet i in. 1992). Lek ten jednak został wycofany z użycia ze względu na małe bezpieczeństwo.

Jako kolejne postępowanie w przypadku braku poprawy po SSRI lub RIMA niektórzy autorzy zalecają stosowanie klasycznych IMAO (w Polsce nie ma zarejestrowanych preparatów leków tej grupy). W badaniach kontrolowanych w fobiach społecznych klasyczne IMAO (fenelzyna i tranlycypamina) w porównaniu z placebo, betablokerami i moklobemidem przyniosły poprawę u istotnie większego odsetka chorych (Liebowitz i in. 1992, Versiani i in. 1992). W Ameryce klasyczne IMAO, ze względu na dużą skuteczność, ale i ryzyko groźnych interakcji, uważane są za leki trzeciego rzutu zalecane w bardzo ciężkich lekoopornych fobiach społecznych.

### **Inne leki przeciwdepresyjne**

Wczesne badania otwarte donosiły o korzystnym wpływie klomipraminy (Marshall 1971, Beaumont 1977, Gringras 1977, Allsopp i in. 1984) ale nie zostały powtórzone w grupach chorych spełniających kryteria rozpoznania fobii (przeгляд prac Gorman i Gorman 1987).

Otwarta, ośmiotygodniowa próba leczenia 15 pacjentów z fobiami społecznymi imipraminą nie tylko została przerwana przez 6 badanych z powodu objawów niepożądanych, ale u większości osób które ją ukończyły nie przyniosła poprawy (Simpson i in. 1998).

Zdaniem Kleina (Zitrin i in. 1983) imipramina przynosi poprawę tylko w tych zaburzeniach fobicznych w których występują napady lęku (lęk napadowy z agorafobią), natomiast nie jest skuteczna w innych formach fobii.

Wenlafaksynę (Kelsey 1995) zbadano w próbie otwartej u 9 chorych, z których u 8 nie uzyskano poprawy po selektywnych inhibitorach wychwytu



serotoniny. U 8 chorych uzyskano znaczną poprawę (stosowana dawka średnia 146,5 mg/dobę). W innym badaniu oceniano wenlafaksynę u 17 pacjentów (van Vliet i in. 1997). W badaniu otwartym, trwającym 12 tygodni uzyskano istotną klinicznie poprawę u 8 chorych (47%).

### Inne leki

W jednym badaniu 275 pacjentom spełniających kryteria fobii społecznej podawano antagonistę receptorów  $5HT_3$  – ondansetron (0,5 mg/24h) lub placebo i wykazano przewagę leku pod względem wpływu na lęk i unikanie sytuacji społecznych (Beu i De Veugh-Geiss 1994), ale brak jest dokładniejszych danych.

W pracach kazuistycznych donoszono o skuteczności klonidyny (Goldstein 1987, Yates i in. 1988) i bupropionu (Emmanuel i in. 1991) u chorych z nasilonymi objawami autonomicznymi (czerwienienie się).

Badanie kontrolowane wpływu na fobie społeczne leku przeciwpadaczkowego – gabapentyny stosowanej w dawce 900–3600 mg/24 h u 69 pacjentów wykazało poprawę zarówno objawów fobii jak i zachowań unikania u 32% leczonych w porównaniu do 14% popraw po placebo (Pande i in. 1999).

We wczesnych fazach badań klinicznych jest preparat zawierający feromony, który stosowany w sprayu ma doraźnie i bardzo szybko znosić objawy fobii u kobiet.

### Leczenie skojarzone

U chorych, u których poprawa po SSRI lub RIMA jest niepełna, zwłaszcza gdy utrzymują się zachowania unikania sytuacji społecznych zaleca się leczenie kombinowane, uwrażliwiające. W tym celu proponowane jest dołączenie benzodiazepin.

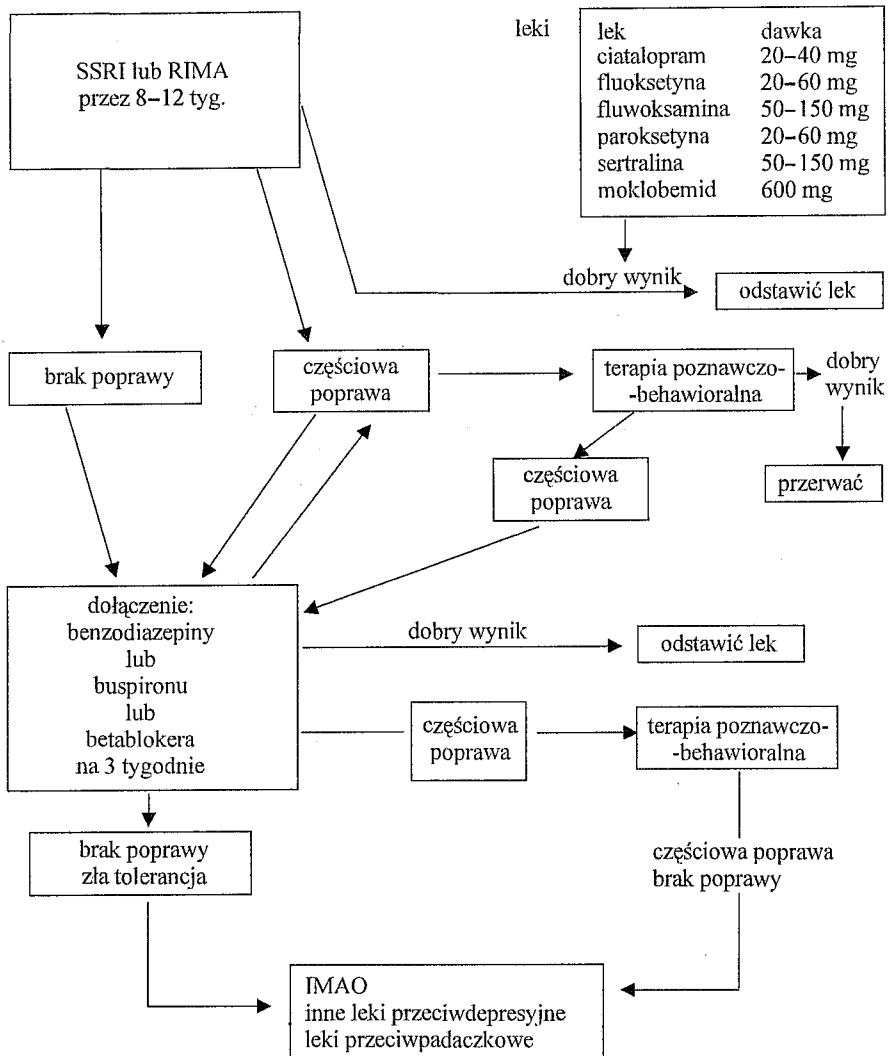
Alternatywą jest dodanie buspironu, który w monoterapii nie jest w fobiach społecznych skuteczny (Clark i Agras 1991, Vliet i in. 1997), ale dodany do SSRI (w dawce dobowej 30–60 mg) zwiększa skuteczność (van Ameringen i in. 1996).

Niekiedy wskazane jest dołączenie do innych leków betablokerów, najczęściej doraźnie w celu opanowania drżeń lub zlewnych potów.

Algorytm postępowania w fobiach społecznych współistniejących z innymi zaburzeniami ilustruje rysunek 3.

### Badania długotrwałego stosowania leków

W otwartej, dwuletniej próbie stosowano moklobemid w dawce 600–750 mg. Dobry wynik leczenia odnotowano u 59% pacjentów (u 41% przerwano leczenie przedwcześnie z powodu braku skuteczności lub nawrotu). Po od-



Ryc. 3. Algorytm leczenia fobii społecznych współistniejących z innymi zaburzeniami (za Sutherland i Davidsonem 1999, zmod.)

stawieniu moklobemidu w tej grupie chorych którzy brali lek przez 2 lata obserwowano nawrót zaburzeń u 88% osób (Versiani i in. 1996).

W badaniu paroksetyny (Stein i in. 1996) u 36 pacjentów po 11 tygodniach leczenia stosowano lek lub placebo przez dalsze 3 miesiące. Odsetek nawrotu fobii wyniósł 62% wśród przyjmujących placebo i u 12% osób biorących paroksetynę. Wyniki tego badania wskazują na potrzebę dłuższego leczenia, trwającego co najmniej przez 3 miesiące od wystąpienia poprawy.

Mały procent (20%) nawrotów obserwowano w ciągu roku stosowania placebo u leczonych uprzednio przez 6 miesięcy klonazepamem (1-2,5 mg/24 h) (Connor i in. 1998)

Tabela 1. Randomizowane kontrolowane badania skuteczności leków w fobii społecznej

Lek	Autor, rok	Liczba leczonych	Średnia dawka dobowa w mg	Poprawy – % chorych		Redukcja objawów w skali LSAS	
				lek	placebo	lek (%)	różnica (lek–placebo)
fenelzyna	Gelernter i in. 1991	13	55	69	20	bd	bd
	Liebowitz i in. 1992	74	76	64	25	45	36
	Versiani i in. 1992	26	68	91	26	79	66
	Heimberg i in. 1998	133	60	52	30	53	17
moklobemid	Versiani i in. 1992	26	580	82	15	57	43
	Katschnig i in. 1997	193	600	47	34	29	9
	Katschnig i in. 1997	191	300	41	34	26	6
	Schneier i in. 1998	77	728	18	13	13	11
	Noyes i in. 1997	165	600–900	47	33	47–64	0
brofarmina	Van Vliet i in. 1992	30	150	73	0	48	35
	Fahlen i in. 1995	77	150	78	23	49	31
	Lott i in. 1997	102	107	50	19	24	13
atenolol	Liebowitz i in. 1992	74	98	30	25	15	5
alprazolam	Geletner i in. 1991	12	4,2	38	20	bd	bd
	Versiani i in. 1997	60	21	82	20	70	63
	Davidson i in. 1993	75	2,4	78	20	51	31
bupiron	Van Vliet i in. 1997	15	30	27	13	10	0
paroksetyna	Stein i in. 1998	187	37	55	24	39	21
	Baldwin i in. 1999	290	35	66	3	37	16
fluwoksamina	Van Vliet i in. 1994	30	150	46	7	45	bd
	Stein i in. 1999	92	202	43	23	bd	bd
Sertralina	Katzelnick i in. 1995	6	133	42	17	41	29
	Van Ameringen i in. 1999	233	50–200	53	29	32,5*	23,9
gabapentyna	Pande i in. 1999	69	2100	32	14	31	17

bd – brak danych

\* Marks Fear Questionnaire

Wskazania do długotrwałego co najmniej rocznego stosowania leków zdaniami Davidsona (1998) istnieją u chorych z uporczywymi fobiami, przy współistnieniu innych zaburzeń, wczesnym zachorowaniu i znacznymi cechami osobowości lękliwej (unikającej) a także jeśli po uprzednim leczeniu wystąpił nawrót zaburzeń.

### Leczenie kombinowane

Przeprowadzono kilka badań nad skutecznością leczenia kombinowanego fobii: połączonej farmako- i psychoterapii. W grupie 375 chorych porównano wynik leczenia sertralina, ekspozycji na sytuację i łączonego leczenia obiema metodami w ciągu 24 tygodni w warunkach ślepej próby z placebo. Uzyskano poprawę u 46% leczonych sertralina i technikami ekspozycji, u 40% leczonych tylko lekiem, u 34% poddanych oddziaływaniom psychoterapeutycznym oraz u 24% osób które otrzymywały placebo. Istotnie gorszy wynik uzyskano w grupie przyjmującej placebo.

W badaniu u 133 chorych leczonych fenelzyna i terapią behawioralno-poznawczą uzyskano dobre wyniki (75% po psychoterapii, 77% po fenelzynie) istotnie różne od popraw po placebo (41%). Najszybciej notowano poprawę po leku, ale po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia u połowy pacjentów leczonych fenelzyna wystąpił nawrót objawów, podczas gdy w grupie poddanej psychoterapii nie obserwowano zaburzeń.

Przedstawione wyniki wskazują na dość istotną rolę farmakoterapii w leczeniu fobii społecznych.

Skuteczność leków ocenioną w badaniach kontrolowanych wraz z oceną poprawy przeprowadzoną przy pomocy standaryzowanej skali lęku społecznego Liebowitz (LSAS) zestawiono w tabeli 1.

Porównanie skuteczności i tolerancji grup leków stosowanych dotychczas w fobii społecznej zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Porównanie działania leków stosowanych w fobii społecznej (za Van Vliet, Westenberg 1999 zmod.)

Grupa leków	Skuteczność	Tolerancja	Bezpieczeństwo	Szybkie działanie	Działanie p/depresyjne
IMAO	++	-	-	-	++
RIMA moklobemid	+/-	++	+	-	++
brofarmina	++	-	-	-	+
SSRI	++	++	+	-	++
benzodiazepiny	+*	+	+/-	+	-
betablokery	+/-**	+	+	+	-

- zła, +/- wątpliwa, + dobra, ++ b. dobra

\* klonazepam skuteczny, alprazolam gorszy, inne: niebadane

\*\* skuteczne tylko w lęku scenicznym

Porównania skuteczności i tolerancji leków wskazują na to, że najkorzystniejszym wyborem w fobiach społecznych współistniejących z innymi zaburzeniami są leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI. Są one skuteczne i dość dobrze znoszone w długotrwałym stosowaniu, działają także w depresjach, mogą być przyjmowane przez osoby skłonne do uzależnienia od leków i alkoholu, są bezpieczne w przypadku przedawkowania.

Także międzynarodowe forum ekspertów (Ballenger i in. 1998) rekomenduje selektywne inhibitory wychwytu serotoniny jako leki pierwszego rzutu. Zalecają zwłaszcza paroksetynę w dawce 20 mg/24 h do stosowania przez 2–4 tyg. lub następnie w ewentualnie większej dawce przez okres co najmniej 12 miesięcy lub dłużej w przypadku niepełnej poprawy lub nawrotu zaburzeń.

## Piśmiennictwo

1. Agras W.S.: Treatment of social phobias. *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51 (suppl. 10), 52–55
2. Allgulander C.: Efficacy of paroxetine in social phobia – A single-center double-blind study of 96 symptomatic volunteers randomized to treatment with paroxetine 20–50 mg or placebo for 3 months. *Anxiety Dis. and Anxieties*, 255
3. Allsopp L.E., Cooper G.L., Poole P.H.: Clomipramine and diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice. *Curr. Med. Res. op.* 1984, 9, 64–70
4. Baldwin D., Bobes J., Stein D.J. i in.: Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. *Brit. J. Psychiatry* 1999, 175, 120–126
5. Baldwin D.: Comprehensive treatment of social anxiety disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000, suppl. 3, 187–188
6. Ballenger J.C., Davidson J.R.T., Lecrubier Y. i in.: Consensus Statement of social anxiety disorder from the International Consensus Group on depression and anxiety. *J. Clin. Psychiatry*, 1998, 59, suppl. 17, 54–60
7. Belmont G.: A large open multicentre trial of clomipramine in the management of phobic disorders. *J. Int. Med. Res.*, 1977, 5, 116–123
8. Ben J., De Veangh-Geiss J.: Multicenter trial of a 5HT<sub>3</sub> antagonist, ondansetron, in social phobia. *Ann. Meeting Am. Coll. Neuropsychopharmacol. PuertoRico*, 1994
9. Black B., Uhde T.W., Tancer M.E.: Fluoxetine for the treatment of social phobia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 12, 293–295
10. Blomhoff S., Hang T.T., Humble M. I in.: Treatment of generalized social phobia, APA, Washington, 1999
11. Bourgeois J.A.: The management of performance anxiety with beta-adrenergic blocking agents. *Jefferson J. Psychiatry*, 1991, 9 (2), 13–28
12. Clark D.B., Agras W.S.: The assesment and treatment of performance anxiety in musicians. *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148 (5), 598–605
13. Connor K.M., Davidson J.R.F., Potts N.: Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998, 18, 373–378
14. Davidson J.R.T., Potts N., Richichi E., Krishnan R., Ford S.M., Smith R., Wilson W.H.: Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993, 13, 423–428
15. Davidson J.R.T.: Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, suppl. 17, 47–51
16. Emmanuel N.P., Lydiard R.B., Ballenger J.C.: Treatment of scial phobia with bupropion. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991, 11, 276–277

17. Fahlen T., Nilsson H.L., Borg K. i in.: Social phobia: the clinical efficacy and tolerability of the monoamine oxidase-A and serotonin uptake inhibitor brofaromine: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1995, 92, 351–358
18. Falloon I.R., Lloyd G.G., Harpin R.: The treatment of social phobia: real life rehearsal with nonprofessional therapists. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1981, 169, 180–184
19. Gelernter C.S., Uhde T.W., Cimboic P., Arnkoss D.B., Vittone B.J., Tancer M.E., Bartko J.J.: Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991, 48, 938–945
20. Gingras M.: An uncontrolled trial of clomipramine in the treatment of phobic and obsessional states in general practices. *J. Int. Med. Psychol.*, 1977, 32, 50–55
21. Goldstein S.: Treatment of social phobia with clonidine. *Bio. Psychiatry*, 1987, 22, 369–372
22. Gorman J.M., Gorman L.K.: Drug treatment of social phobia. *J. Affect Dis.*, 1987, 13, 183–192
23. Heimberg R.G., Hope D.A., Dodge C.S. i in.: DSM-III-R subtypes of social phobia: comparison of generalized social phobics and public speaking phobics. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1990, 178 (3), 172–179
24. Heimberg R.G., Liebowitz M.R., Hope D.A. i in.: Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12 week outcome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1998, 55, 12, 11133–11141
25. Humble M., Fahlen T., Koczka C. i in.: Social phobia: efficacy of brofaromine versus placebo. W: New Research Program and Abstracts of the 145th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 6 May 1992, Washington, DC, Abstract Nr 483, 166
26. Katschnig H., Stein M.B., Buller R.: The International multicenter clinical trial group on moclobemide in social phobia: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.*, 1997, 247, 71–78
27. Katzelnick D.J., Kobak K.A., Greist J.H., Jefferson J.W., Mantle J.M., Serlin R.C.: Sertraline in social phobia: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am. J. Psychiatry*, 1995, 152 (9), 1368–1371
28. Kelsey J.E.: Venlafaxine in social phobia. *Psychopharm Bulletin*, 1995, 31 (4), 767–771
29. Levin A.P., Saoud J., Straumen T.: Responses of „generalized” and „discrete” social phobias during public speaking. *J. Anxiety Disorders*, 1993, 7, 207–221
30. Liebowitz M.R., Schneier F., Campeas R., Hollander E., Hatterer J., Fyer A., Gorman J., Papp L., Davied S., Gully R., Klein D.F.: Phenelzine vs atenolol in social phobia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 40, 290–300
31. Liebowitz M.R.: The place of drugs and cognitive behavioral therapies in social phobia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, suppl. 5., 167
32. Lott M., Greist J.H., Jefferson J.W. i in.: Brofaromine for social phobia: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *J. Clin. Psychopharmacol* 1997, 17, 255–260
33. Lydiard R.B., Brawman-Mintzer O., Ballenger J.C.: Recent developments in the psychopharmacology of anxiety disorders. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 1996, 64 (4), 660–668
34. Lydiard R.B.: The role of drug therapy in social phobia. *J. Affect. Disord.*, 1998, 50, suppl. 1, 35–39
35. Mancini C., Van Ameringen M.: Paroxetine in social phobias. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 519–522
36. Marshall W.K.: Treatment of obsessional illnesses and phobic anxiety states with clomipramine. *Br. J. Psychiatry* 1971, 119, 467–468
37. Marshall J.: Practical approaches to the treatment of social phobia. *J. Clin. Psychiatry*, 1995, 55 (8), 367–369
38. Marshall R.D., Schneier F.R.: An algorithm for the pharmacotherapy of social phobia. *Psychiatric Ann.*, 1996, 26 (4), 210–216
39. Mattick R.P., Page A., Lampe L.: Cognitive and behavioral aspects. W: M.B. Stein (red.): *Social Phobia: Clinical and Research Perspective*. American Psychiatric Press, Washington. DC., 1996, 189–228

40. Noyes R., Moroz G., Davidson J.R.T. i in.: Moclobemide in social phobia: a controlled – dose response trial. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 17, 247–254
41. Oehrberg S., Christiansen P.E., Behnke K., Borup A.L., Severin B., Soegaard J., Calberg H., Judge R., Ohrstrom J.K., Manniche P.M.: Paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Brit. J. Psychiatry*, 1995, 167, 374–379
42. Pande A.C., Davidson J.R., Jefferson J.W. i in.: Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol* 1999, 19, 341–348
43. Ringold A.L.: Paroxetine efficacy in social phobia (letter). *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, 363–364
44. Rybakowski J.: Moklobemid w zaburzeniach lękowych. W: Rybakowski J. i in. Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA)  $\alpha$ -medica press, Bielsko Biala 2000, 116–125
45. Schneier F.R., Chin S.J., Hollander E. i in.: Fluoxetine in social phobia (letter). *J. Clin. Psychopharmacol*, 1992, 12, 62–63
46. Schneier F.R., Johnson J.M., Hornig C.D., Liebowitz M.R., Weissman M.M.: Social phobia: comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 282–288
47. Schneier F.R., Goetz D., Campeas R. i in.: Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br. J. Psychiatry*, 1998, 172, 70–77
48. Simpson H.B., Schneier F.R., Campeas R.B. i in.: Imipramine in the treatment of social phobia. *J. Clin. Psychopharmacol* 1998, 18, 132–135
49. Simpson H.B., Schneier F.R., Campeas R.B. i in.: Imipramine in the treatment of social phobia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998, 18, 132–135
50. Stein M.B., Chartier M.J., Hazen A.L., Kroft C.D., Chala R.A., Cote D., Walker J.R.: Paroxetine in the treatment and double-blind placebo controlled discontinuation. *J. Clin. Psychopharm.* 1996, 16 (3), 218–222
51. Stein M.B.: Medication treatments for panic disorder and social phobia. *Depression and Anxiety*, 1998, 7, 134–138
52. Stein M.B., Fyer A.J., Davidson J.R. i in.: Fluvoxamine treatment of social phobia: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 1999, 156, 756–760
53. Stein M.B., Liebowitz M.R., Lydiard R.B. i in.: Paroxetine treatment of generalized social phobia A randomized, doubleblind, placebo-controlled study, *JAMA*, 1998, 280, 708–713
54. Sternbach H.: Fluoxetine treatment of social phobia (letter). *J. Clin. Psychopharm.* 1990, 10, 230
55. Sutherland J., Davidson J.R.T.: Social Phobia. W: Fawcett J., Stein D.J., Jobson K.O.: Textbook of treatment algorithms in psychopharmacology, Wiley & Sons, 1999, Weinheim, 107–118
56. Turner S.M., Beidel D.C., Jacob R.G.: Social phobia: a comparison of behavior therapy and atenolol. *J. Consult. Clin. Psychology*, 1994, 62, 350–358
57. Van Ameringen M., Mancini C., Streiner D.L.: Fluoxetine efficacy in social phobia. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 27–32
58. Van Ameringen M., Mancini C., Wilson C.: Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia. *J. Affective Dis.*, 1996, 39, 115–121
59. Van Ameringen M., Swinson R., Walker J.R. i in.: A placebo-controlled study of sertraline in generalized social phobia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, suppl. 5, 235
60. Van Vliet I.M., den Boer J.A., Westenberg H.G.M.: Psychopharmacologic treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. *Eur. Neuropsychopharmacol*, 1992, 2, 21–29
61. Van Vliet I.M., den Boer J.A., Westenberg H.G.M.: Psychopharmacological treatment of social phobia: a double-blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology*, 1994, 115, 128–134
62. Van Vliet I.M., den Boer J.A., Westenberg H.G.M. i in.: Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry*, 1997, 58 (4), 164–168

63. Van Vliet J.M., van Westenberg H.G.M., van Megen H.J.G.M.: Clinical affects of vonlafaxine in social phobia. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 1997, 8, supl. 2, 258
64. Van Vliet J.M., Westenberg H.G.M.: Pharmacotherapy of social anxiety disoredr. W: Westenberg H.G.M. I den Boer J.A. (red.) *Social Anxiety Disorder*, Synthesis, Amsterdam, 1999, 157–174
65. Van Vliet M., van Boer J.A., Westenberg H.G.: Psychopharmacological treatment of social phobia: a double blind study with fluvoxamine. *Psychopharmacology*, 1994, 115, 128–134
66. Versiani M., Nardi A.E., Mundim F.D. i in.: The longterm treatment of social phobia with moclobemide. *Int. Clin. Psychopharmacology*, 1996, 11, supl. 3, 83–88
67. Versiani M., Egidio A.E., Figueira I., Mendlowicz M., Marques C.: Double-blind placebo controlled trial with bromazepam in social phobia. *J. Bras. Psiquiatria*, 1997, 46 (3), 167–171
68. Versiani M., Egidio A.E., Petribu K.L., Figueira I., Marques C, Mendlowicz M.: Clonazepam in social phobia. *J. Bras. Psiquiatria*, 1997, 46 (2), 103–108
69. Versiani M., Nardi A.E., Mundim F.D., Alves A.B., Liebowitz M.R., Amrein R.: Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Brit. J. Psychiatry* 1992, 161, 353–360
70. Versiani M.: A review of 19 double-blind placebo-controlled studies in social anxiety disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 2000, 1, 27–33
71. Yates J., Noyes R., Yates W.: Anxiety symptoms distinguishing social phobia from panic and generalized anxiety disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1988, 176 (8), 510–513
72. Zitvin C.M., Klein D.F., Woerner M.G. i in.: Treatment of phobias, comparison of imipramina and placebo. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1983, 40, 125–138