

## **Praca poglądowa** **Review**

JUSTYNA HOLKA-POKORSKA

### **Leczenie farmakologiczne zaburzeń osobowości – przegląd współczesnych badań oraz zaleceń ekspertów**

*Pharmacotherapy of personality disorders- review of the pharmacological trials and experts' guidelines*

III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

#### **STRESZCZENIE**

Coraz więcej jest danych dotyczących możliwości uzyskania poprawy w trakcie terapii chorych z zaburzeniami osobowości. Inne dane wskazują, że nasilenie objawów związanych z zaburzeniami osobowości zmienia się wraz z wiekiem. Psychoterapia jako pierwszoplanowe postępowanie terapeutyczne w leczeniu chorych z zaburzeniami osobowości posiada ugruntowaną pozycję w psychiatrii klinicznej. W praktyce klinicznej jednak, farmakoterapia stosowana u chorych z zaburzeniami osobowości jest zjawiskiem częstym i dalekim od medycyny opartej na faktach. Większość modeli klinicznych, dotyczących farmakoterapii zaburzeń osobowości opiera się na założeniu, że u osób z nieprawidłową strukturą osobowości farmakoterapia spełnia rolę ochronną wobec dekompensacji w kierunku objawów zaburzeń psychicznych. Celem artykułu jest omówienie ogólnych zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego osobowości, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń World Federation of Societies of Biological Psychiatry. W artykule omówiono także w skrócie najważniejsze, przeprowadzone dotychczas badania kontrolowane placebo dotyczące skuteczności różnych preparatów farmakologicznych w leczeniu zaburzeń osobowości.

#### **SUMMARY**

There is a substantial growth of the amount of data showing the possibility of the recovery during the personality disorder therapy. Other research shows that severness of disorder symptoms change with patient's age. It is also known that psychotherapy as a main therapeutic tool has a strong unprecedented position in the clinical psychiatry. In clinical treatment however patients with personality disorders are treated with pharmacotherapy very often. The majority of clinical models concerning the personality disorders pharmacotherapy are based on the assumption that for patients with abnormal personality structure the pharmacotherapy plays the protective role in case of the decompensation towards the mental disorder symptoms.

The purpose of the article is the description of the most common opinions and recommendations concerning pharmacological treatment of personality disorders with the crucial role of the recommendations of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. The most important placebo controlled research on the effectiveness of various medications during the personality disorder treatments has also been reviewed.

---

**Słowa kluczowe:** farmakoterapia, zaburzenia osobowości, zalecenia terapeutyczne

**Key words:** pharmacotherapy, personality disorders, guidelines

---

## WSTĘP

Według definicji American Psychiatric Association „osobowość opisują cechy utrwalonych sposobów postrzegania, nawiązywania relacji oraz myślenia o otaczającym świecie i własnej osobie, które aktywizują się w szerokim spektrum społecznych i osobistych kontekstów” (APA, DSM-IV). Teoretycy osobowości wyróżniają 50-100 różnych definicji osobowości. Żadna z tych definicji nie może być jednak stosowana w sposób uniwersalny, a sposób definiowania jest uzależniony od przyjętych założeń teoretycznych. Jedne z ważniejszych rodzajów definicji używanych dla opisu osobowości są *definicje zbiorcze*, ujmujące osobowość poprzez wyliczenie jej poszczególnych cech oraz kryteriów diagnostycznych. Według opisywanych definicji osobowość jest strukturą, która nadaje porządek wszystkim rodzajom działań podejmowanych przez człowieka oraz warunkuje przystosowanie się jednostki.

W kręgu zainteresowania psychiatrii pozostają zaburzenia osobowości, które ujawniają się wtedy, gdy „cechy osobowości stają się nieelastyczne lub nieadaptacyjne i powodują znaczące pogorszenie funkcjonowania lub subiektywny distress” (APA, DSM IV). Według przyjętej w Polsce, postulowanej przez Światową Organizację Zdrowia X Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów (ICD 10) przez zaburzenia osobowości rozumie się „utrwalone wzorce zachowań, przejawiające się mało elastycznymi reakcjami na różnorodne sytuacje indywidualne i społeczne”, reprezentujące skrajne lub odmienne w porównaniu z przyjętym w danej kulturze sposobem spostrzegania, myślenia, odczuwania i odnoszenia się do innych. Zarówno ICD-10, jak i DSM IV zawierają kryteria diagnostyczne dla różnych rodzajów zaburzeń osobowości, podzielonych według cech odpowiadających najczęściej lub najbardziej wyrazistym w danym typie zaburzeń wzorcom nieprzystosowawczych zachowań. Oba systemy klasyfikacyjne różnią się jednak pod względem konstrukcji. W trakcie prac nad amerykańskim systemem klasyfikacyjnym DSM-III wprowadzono do klasyfikacji dodatkową oś, na której wśród innych, z założenia przewlekłych i nieuleczalnych zaburzeń, umieszczono wszystkie zaburzenia osobowości.

W związku z postępowaniem badań nad terapią zaburzeń psychicznych okazało się, że niektóre zaburzenia osobowości podlegają zmianie w trakcie procesu terapii. Po udowodnieniu, że chorzy z depresyjnym zaburzeniem osobowości osiągają poprawę objawową po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych zaburzenie to przeniesiono do osi I DSM III, jako dystymię

(Akiskal i wsp. 1977). Podobnie stało się z osobowością cyklotymiczną, kiedy zauważono pozytywne efekty leczenia preparatami normotymicznymi u chorych z osobowością cyklotymiczną, przenosząc to zaburzenie do osi I DSM III, jako cyklotymię (Akiskal i wsp., 1983).

Coraz więcej jest danych dotyczących możliwości uzyskania poprawy w trakcie terapii zaburzeń osobowości lub danych potwierdzających, że nasilenie objawów związanych z zaburzeniami osobowości zmienia się wraz z wiekiem.

W opublikowanym niedawno obserwacyjnym 2-letnim badaniu dotyczącym stabilności kryteriów rozpoznania wg DSM IV, spełnianych przez 474 chorych z schizotypowym zaburzeniem osobowości (SZO), osobowością borderline, osobowością lekliwą/unikającą (OL/U) oraz osobowości obsesyjno-kompulsyjnej (OOK), wykazano, że podczas naturalistycznego leczenia kryteria, które spełniali chorzy przystępujący do obserwacji zmieniły się w porównaniu ze spełnianymi przez nich po 24 miesięcznym okresie badania (Mc Glashan i wsp., 2005). Okazało się, że najmniej najczęstszym i najbardziej zmiennym w dwu-letniej obserwacji było kryterium dziwaczego zachowania się i wyglądu oraz jednostajnego afektu dla osobowości schizotypowej (wg DSM IV), samouszkodzeń oraz zachowań mających przeciwdziałać odrzuceniu dla osobowości borderline, unikania sytuacji oraz zajęć zarobkowych, wymagających licznych kontaktów interpersonalnych i unikanie potencjalnie zawstydzających sytuacji społecznych dla osobowości lękiej/unikającej oraz przesadnej dbałości o zasady i nadmiernego poświęcania się pracy dla osobowości obsesyjno-kompulsyjnej. Najczęstszym i najmniej podatnym na zmiany było kryterium dotyczące sądów odnoszących oraz niezwykłych doznań zmysłowych dla osobowości schizotypowej, niestabilności afektywnej oraz drażliwości dla osobowości borderline, poczucie nieadekwatności oraz powściągliwości w sytuacjach towarzyskich dla osobowości lękiej oraz perfekcjonizmu i trudności z podejmowaniem decyzji dla osobowości obsesyjno-kompulsyjnej. Można zatem wnioskować, że niektóre cechy odpowiadające poszczególnym kategoriom rozpoznania danego zaburzenia osobowości zmieniły się pod wpływem leczenia, lub też jedynie w związku z upływem czasu.

Chorzy z rozpoznaniem zaburzeń osobowości stanowią około 10% generalnej populacji oraz nawet do 40% chorych spośród pacjentów psychiatrycznych. Rozpowszechnienie zaburzeń osobowości w populacji ogólnej oceniano w kilkunastu badaniach, uzyskując zakres 5-25%. W badaniu Casey'a z 1986 roku, dotyczącym próby z populacji ogólnej, problemy osobo-

wościowe stwierdzono u 7 % badanych, zaburzenia osobowości u 7 % badanych, a ciężkie zaburzenia osobowości u 4 % badanych (Casey i Tyrer, 1986). Natomiast wśród pacjentów szpitali psychiatrycznych rozpowszechnienie zaburzeń osobowości wynosi według różnych źródeł od 36-67%. Mimo tak dużego rozpowszechnienia fenomenu zaburzeń osobowości, mało jest standardów dotyczących postępowania i leczenia tych zaburzeń.

W polskiej tradycji psychiatrycznej pacjenci z zaburzeniami osobowości leczeni są w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu nerwic, a oddziały wyspecjalizowane w leczeniu zaburzeń osobowości są nieliczne.

## TERAPIA ZABURZEŃ OSOBOWOŚCI

Zaburzenia osobowości znajdują się w grupie zaburzeń najtrudniejszych do leczenia, ze względu na to, że obejmują uporczywe i mało podatne na zmiany wzorce zachowania, które utrzymują się przez większą część życia danej osoby. Dodatkową trudność stanowi częsta sprzeczność pomiędzy postrzeganiem nieprzystosowawczych cech lub schematów reagowania przez samych pacjentów a diagnozujących i leczących ich klinicystów. Niektórzy pacjenci postrzegają szereg rysów swojej osobowości jako integralne, czy wartościowe dla ich poczucia siebie, podczas gdy klinicyści interpretują je jako cel interwencji terapeutycznej (Millon i wsp., 1996). Mimo tych trudności, wbrew dość popularnemu pogładowi o „nieuleczalności” i niezmienności zaburzeń osobowości, nie są to zaburzenia całkowicie niepodatne na leczenie. Nieadaptacyjne cechy lub objawy zaburzeń osobowości (ZO), coraz częściej stają się obiektem interwencji psychoterapeutycznych, a od bardzo niedawna również psychofarmakologicznych.

Długoterminowa terapia zaburzeń osobowości wywodzi się z tradycji psychoanalitycznej. Według koncepcji psychoanalitycznej długoterminowa psychoanaliza może prowadzić do głębokiej zmiany struktury osobowości poprzez kolejne rozwiązywanie całej konstelacji patogennych, nierozwiązanych, neurotycznych konfliktów. Mniej intensywna od psychoanalizy długoterminowa psychoterapia psychoanalityczna stawia sobie za cel już jedynie częściową zmianę struktury osobowości w obszarze patogenicznego konfliktu, zaś krótkoterminowa terapia psychoanalityczna jedynie bardzo ograniczoną zmianę struktury osobowości (Kutter, 2000).

Poznawcze konceptualizacje zaburzeń osobowości są zjawiskiem stosunkowo nowym, a gwałtowny rozwój

teorii i praktyki terapii poznawczo-behawioralnej zaburzeń osi I, a ostatnio też osi II wg DSM IV, pozostawia badania empiryczne nad jej skutecznością daleko w tyle. Badania przeprowadzone dotychczas wskazują jednak na zadowalającą skuteczność interwencji w paradygmacie poznawczo-behawioralnym wobec chorych z zaburzeniami osobowości, co pozwala oczekiwać na bardziej gruntowne potwierdzenie skuteczności tej metody w kolejnych badaniach (Beck i wsp., 2005).

Oddzielną kwestię stanowi także zagadnienie wpływu współwystępujących zaburzeń osobowości na efekty psycho- i farmakoterapii u chorych z zaburzeniami z osi I (wg DSM IV).

Popularny wśród klinicystów oraz niektórych badaczy pogląd, dotyczący negatywnego rzutowania problematyki zaburzeń osobowości na postęp terapii zaburzeń osi I, z biegiem czasu staje się coraz mniej zasadny. W szeregu badań udowodniono, że wpływ ten jest nie tyle jednostronnie negatywny, ale o wiele bardziej złożony. W niektórych badaniach wykazano, że zdiagnozowane zaburzenie osobowości nie zawsze wpływa na wynik leczenia (Dreesen i wsp., 1994). Wielu autorów natomiast skłania się ku tezie, że współwystępowanie zaburzeń osobowości wpływa na wynik psychoterapii jedynie w określonych okolicznościach (Fahy i wsp., 1993; Felske i WSP, 1996; Hardy i wsp., 1995).

Według Sandersona i Becka pacjenci z zaburzeniami osobowości często kończą terapię przedwcześnie, ale osoby, które w terapii „wytrwają” wystarczająco długo, można skutecznie leczyć (Sanderson i wsp., 1994).

Oddzielną kwestię stanowi natomiast rola osobowości jako buforu odpowiedzi na stres. Według Stahla wynik działania różnych stresorów środowiskowych jest determinowany przez osobowość człowieka ekspozowanego na stres, a nie tylko przez jego geny (czyli endofenotyp biologiczny) (Stahl, 2008). Stahl postuluje duże znaczenie mechanizmów osobowościowych w regulacji odpowiedzi na stres. Według niego osobowość człowieka z dobrymi mechanizmami radzenia sobie i z adaptacyjną odpowiedzią na niesprzyjające okoliczności, powoduje łagodzenie efektów działania różnorodnych stresorów, a przez to nie dochodzi do dekompensacji prowadzącej do przekształcenia endofenotypu biologicznego w endofenotyp objawowy. U osoby z podobnym endofenotypem biologicznym, ale zaburzonymi mechanizmami osobowościowymi (w tym odpowiedzi na stres) o wiele częściej pojawiają się objawy kliniczne (najczęściej klasyfikowane jako zaburzenia z osi I wg DSM IV).

Większość modeli klinicznych, dotyczących farmakoterapii zaburzeń osobowości opiera się na założeniu, że farmakoterapia u osób z nieprawidłową strukturą

osobowości spełnia rolę ochronną wobec ewentualności dekompensacji w kierunku objawów zaburzeń psychicznych (czyli progresji w endofenotyp objawowy).

Chociaż praktyka kliniczna wskazuje, że chorzy z zaburzeniami osobowości bywają leczeni farmakologicznie od czasu wprowadzenia pierwszych neuroleptyków i tymoleptyków, dopiero w ostatniej dekadzie zaczęły pojawiać się badania dotyczące skuteczności leczenia psychofarmakologicznego jak i psychoterapeutycznego chorych z zaburzeniami osobowości (Beck i wsp., 1990; Benjamin, 1993; Linehan, 1993). Celem obecnej pracy jest przedstawienie i analiza głównych założeń leczenia farmakologicznego zaburzeń osobowości, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń zawartych w World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBF) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders (Herpetz i wsp., 2007). Zalecenia te zostały stworzone przez grono 23 międzynarodowych badaczy i klinicystów w celu podsumowania przeprowadzonych dotychczas badań farmakologicznych oraz stanu wiedzy dotyczącego biologicznego leczenia zaburzeń osobowości w celu pomocy doboru farmakoterapii chorym z zaburzeniami osobowości przez praktykujących klinicystów.

## **LECZENIE FARMAKOLOGICZNE CHORYCH Z ZABURZENIAMI OSOBOWOŚCI – ZAŁOŻENIA OGÓLNE**

Coraz więcej jest danych potwierdzających znaczącą odpowiedź na leczenie (psycho- i farmakoterapię) wśród chorych z zaburzeniami osobowości (Perry i wsp., 1999; Sanislow i McGlashan, 1998). Nie ma tu jednak mowy o odtworzeniu w pełni idealnej, zdrowej struktury osobowości, ale raczej o zauważalnej lub znaczącej zmianie funkcjonowania społecznego, czy pewnym wyciszeniu nieprzystosowawczych cech lub schematów działania. W obszernej metaanalizie badań farmakologicznych oraz psychoterapeutycznych Sanislowa i współpracowników autorzy postawili wniosek, że leczeni pacjenci z zaburzeniami osobowości nie osiągnęli poziomu zdrowia. Znaleźli jednak szereg dowodów, na to, że „istnieją efektywne sposoby złagodzenia symptomów oraz zredukowania symptomatycznych zachowań” (Sanislow i wsp., 1999).

Wiedza dotycząca opartego na faktach postępowania biologicznego wobec chorych z zaburzeniami osobowości pozostaje jak dotychczas znikoma.

Leczenie biologiczne ZO opiera się na założeniu, że niektóre wymiary osobowości łączą się z regulacją i dysregulacją określonych systemów neurotransmisji w mózgu (Soloff, 1998).

Współczesne algorytmy leczenia biologicznego ZO opierają się na modelu, który zakłada, że preparaty psychoaktywne z jednej strony łagodzą objawy obecne w trakcie ostrej dekompensacji, skutkujących pojawieniem się zaburzeń z osi I, a z drugiej strony działają osłaniająco wobec ekspresji endofenotypu biologicznego związanego z przewlekłą dysfunkcją osobowości w kierunku endofenotypu objawowego.

Badania dotyczące farmakologicznego leczenia zaburzeń osobowości są stosunkowo nową dziedziną psychofarmakologii i z całą pewnością wymagają rozszerzenia w najbliższej przyszłości. Jak dotychczas żaden z preparatów farmakologicznych nie został zarejestrowany ze wskazaniem do leczenia zaburzeń osobowości. Nie ma także żadnych dowodów na to, że w zaburzeniach osobowości może być pomocna terapia skojarzona preparatami z różnych grup farmakologicznych.

Duża heterogeniczność badanych grup, wynikająca ze złożonej natury kategorii diagnostycznych ZO, częstych zamian nasilenia objawów wraz z wpływem czasu, współwystępowaniu z ZO innych zaburzeń (np. afektywnych, uzależnienia od alkoholu czy substancji psychoaktywnych), wysokiego wskaźnika współwystępujących prób samobójczych, trudności z nawiązywaniem przymierza terapeutycznego przez pacjentów z ZO, powoduje ogromną trudność w ocenie skuteczności leczenia, a w szczególności prowadzenia badań kontrolowanych.

Wnioski z badań dotyczących rodzaju przepisywanych leków chorym z ZO w różnych krajach pokazują, że psychiatry stosują u takich pacjentów leki w sposób ściśle pragmatyczny, kierując się dominującymi u chorych objawami, ale często są to wybory dalekie od medycyny opartej na faktach (Heinze i wsp., 2005; Bender i wsp., 2006).

Strategie farmakoterapeutyczne oparte na randomizowanych badaniach kontrolowanych były szerzej badane jedynie dla trzech rodzajów zaburzeń osobowości – zaburzeń osobowości borderline (ZOB), zaburzeń schizotypowych (w DSM IV schizotypowych zaburzeń osobowości) oraz osobowości lękliwej/unikającej. Jedynie dla tych trzech wybranych rodzajów zaburzeń powstały dotychczas specyficzne psychofarmakologiczne zalecenia terapeutyczne (Herpetz i wsp., 2007).

Sformułowanie ogólnych zaleceń dotyczących leczenia biologicznego zaburzeń osobowości jest utrudnione ze względu na to, że chorzy z takimi zaburzeniami ujawniają continuum psychopatologiczne, począwszy od łagodnego do ciężkiego nasilenia różnych objawów, lub zróżnicowanej wyrazistości poszczególnych cech osobowościowych w ramach poszczególnych kategorii diagnostycznych.

Według zaleceń World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP):

1. Wprowadzenie specyficznego leczenia farmakologicznego u chorych z zaburzeniami osobowości, lub typowymi schematami wielokrotnych nieadaptacyjnych zachowań, jest wskazane dla osób z utrzymującymi się przez dłuższy okres czasu deficytami w społecznym funkcjonowaniu, które nie uległy poprawie przez wcześniejsze postępowanie psychoterapeutyczne.

2. Wprowadzenie specyficznego farmakoterapii jest też wskazane dla chorych z ciężkim nasileniem zaburzeń, aby wspomóc lub ogólnie umożliwić jakąkolwiek interwencję psychoterapeutyczną lub psychospołeczną wobec takich chorych.

3. W związku z tym, że brak jest danych dotyczących korzyści z długoterminowej farmakoterapii o chorych z ZO, zaleca się stosowanie farmakoterapii do momentu, kiedy chory nauczy się używać czy dostrzegać swoje podstawowe „silne strony”, a zmniejszeniu ulegnie poziom nieprzystosowawczych zachowań lub zniekształconego przeżywania siebie. Z klinicznego punktu widzenia konkretne leki powinny być stosowane przez minimum 3 miesiące oraz być objęte szczegółową oceną efektów działania zarówno na wstępie leczenia, w jego trakcie, jak i przy kończeniu farmakoterapii.

4. Leczenie farmakologiczne powinno być jedynie częścią złożonego planu postępowania składającego się również z psychoterapii oraz pracy socjalnej, zbudowanego na podstawie indywidualnej psychopatologii chorego, poziomu nasilenia zaburzeń oraz historii poprzednich kuracji.

5. Przed wprowadzeniem kuracji farmakologicznej konieczne jest nawiązanie stabilnego i empatycznego przymierza terapeutycznego pomiędzy lekarzem a pacjentem w celu zminimalizowania ryzyka porzucenia terapii przez chorych, dla których przerywanie leczenia stanowi jeden z charakterystycznych elementów psychopatologii. Dodatkowo wybór ostatecznego środka farmakologicznego powinien być rezultatem procesu, w którym pacjent współuczestniczy.

6. Na początku terapii chorzy powinni być poinformowani o objawach, które lek ma zredukować, planowanej długości terapii oraz możliwych działaniach niepożądanych związanych z jego zastosowaniem (Herpetz i wsp., 2007).

## ZABURZENIA OSOBOWOŚCI BORDERLINE

Dominujące cechy zaburzeń osobowości borderline (ZOB) opisywane są przez cztery kategorie objawów: afektywne, impulsywne, zaburzenia spostrzegania i funkcjonowania poznawczego oraz nawiązy-

wanie intensywnych i nietrwałych relacji zdominowanych lękiem przed porzuceniem.

Zaburzenie osobowości borderline często współwystępuje z zaburzeniami z osi I oraz innymi zaburzeniami osi II, w tym najczęściej z dużą depresją, dystymią, zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, nadużywaniem substancji psychoaktywnych, PTSD, fobią społeczną, zaburzeniami odżywiania się. Natomiast z zakresu osi II współwystępuje z wykładnikami osobowości unikającej, zależnej oraz paranoicznej. Chorzy z ZOB są częstymi klientami doraźnej i przewlekłej pomocy psychiatrycznej (patrz opracowanie Lieb i wsp., 2004). Leczenie farmakologiczne zaburzeń osobowości, a w tym ZOB, ma swoich zwolenników jak i zagorzałych przeciwników. Jedno z najszerszych jak dotychczas opracowań, dotyczących postępowania wobec pacjentów z ZOB zostało opublikowane w 2001 roku (APA 2001). Według zaleceń APA na pierwszym planie w leczeniu chorych z tym zaburzeniem pozostaje psychoterapia, natomiast leczenie farmakologiczne dostosowywane wobec określonych symptomów zalecane jest jako uzupełniające.

Natomiast opublikowane w 2008 r. zalecenia National Institute for Mental Health and Clinical Excellence (NICE) z Wielkiej Brytanii jawią się zdecydowanie bardziej konserwatywnie. Eksperti tego gremium w swoich zaleceniach dopuścili stosowanie farmakoterapii u chorych z ZOB jedynie wobec zaburzeń współistniejących z ZOB.

Trudno jednak nie zauważyć, że w ostatnich latach pojawia się coraz więcej randomizowanych badań kontrolowanych, dotyczących skuteczności farmakoterapii w ZOB. Dotyczą w większości niewielkich grup badawczych, głównie pacjentów ambulatoryjnych, bez współwystępujących rozpoznań z osi I oraz obejmują dość krótkie okresy obserwacji.

Większość badań farmakologicznych, dotyczących skuteczności metod farmakologicznych w leczeniu ZOB zinkorporowała pomiary ogólnego poziomu funkcjonowania, dołączając je do pomiarów wybranych aspektów psychopatologii u chorych. Jednak z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że żaden z preparatów farmakologicznych nie powoduje poprawy psychopatologii ogólnej u chorych z zaburzeniem osobowości borderline. W zakresie ogólnego poziomu funkcjonowania, ocenianego skalą GAF, najbardziej skuteczne okazały się leki normotymiczne.

Część danych potwierdza efektywność atypowych neuroleptyków wobec objawów zaburzeń poznawczych, zaburzeń spostrzegania oraz zachowań impulsywnych (włączając tu dysfориę w ZOB). Leki te wykazują swoją skuteczność w leczeniu ZOB w niższych dawkach, niż w leczeniu schizofrenii.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny okazały się być szczególnie efektywne wobec objawów dysregulacji emocjonalnej takiej jak: depresyjny nastrój, niepokój czy wahania nastroju. Efekt ten rozciąga się także na poprawę współistniejących zaburzeń depresyjnych lub lękowych. W zaleceniach APA opisywana jest też skuteczność leków z grupy SSRI wobec objawów impulsywnych. W razie niewystarczającego efektu terapeutycznego wobec takich objawów APA zaleca próbę zmiany lub dołączenia leku przeciwpsychotycznego w małej dawce (APA 2001).

W niektórych badaniach kontrolowanych wykazano korzystny efekt kwasu walproinowego, topiramatu czy lamotryginy wobec zachowań impulsywnych czy agresywnych u chorych z ZOB.

### **Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych w leczeniu objawów ZOB**

Dotychczas przeprowadzono 9 randomizowanych badań kontrolowanych, dotyczących oceny skuteczności leków przeciwdepresyjnych wobec objawów ZOB. Najstarsze badanie dotyczy skuteczności mianseryny w porównaniu z placebo (Montgomery i Montgomery, 1982), jedno badanie trójpiersieniowego leku przeciwdepresyjnego amitryptyliny w porównaniu z haloperidolem (Soloff i wsp., 1989), dwa badania leków z grupy nieodwracalnych inhibitorów MAO, tj. tranilcyprominy vs trifluoperazyna (Cowdry i Gardner, 1988) oraz fenelzyny vs haloperidol (Soloff i wsp., 1993), pięć badań dotyczących leków z grupy SSRI, z czego trzy dotyczące fluoksetyny w porównaniu z placebo (Salzmann i wsp., 1995; Coccaro i Kavoussi, 1997; Simpson i wsp., 1995), jedno dotyczące fluoksetyny w porównaniu z olanzapiną w monoterapii i olanzapiną w skojarzeniu z fluoksetyną (Zanarini i wsp., 2004) oraz jedno dotyczące fluoksaminy w porównaniu z placebo (Rinne i wsp., 2002). Z wyjątkiem badania dotyczącego mianseryny, wszystkie pozostałe wykazały poprawę w zakresie nasilenia depresji i lęku. Natomiast wpływ na objawy impulsywności i agresji nie był jednoznaczny. W badaniu porównującym skuteczność kombinacji fluoksetyny z olanzapiną wobec olanzapiny lub fluoksetyny w monoterapii udowodniono, że wszystkie trzy preparaty były skuteczne w obniżaniu poziomu drażliwości, impulsywności i zachowań agresywnych u badanych chorych z ZOB (Zanarini i wsp., 2004), chociaż olanzapina w monoterapii i w skojarzeniu z fluoksetyną, były bardziej skuteczne w porównaniu z fluoksetyną w monoterapii.

W opisywanych badaniach nie oceniano wpływu leków przeciwdepresyjnych na najbardziej charakterystyczne objawy często obecne u chorych z ZOB, mianowicie poczucie pustki, opuszczenia, znużenia

czy przewlekłej drażliwości (więcej szczegółów patrz: Herpetz i wsp., 2007). Według autorów WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders jednym z najważniejszych aspektów w postępowaniu farmakologicznym wobec pacjentów z ZOB jest konieczność rozróżnienia pomiędzy prawdziwą symptomatologią depresyjną a objawami smutku wtórnie towarzyszącego poczuciu osamotnienia, pustki, znużenia czy przewlekłego rozdrażnienia.

### **Zastosowanie leków przeciwpsychotycznych w leczeniu objawów ZOB**

Pośród leków przeciwpsychotycznych dotychczas przeprowadzono 4 randomizowane badania kontrolowane z użyciem neuroleptyków klasycznych: tioridazyny w porównaniu z placebo (Goldberg i wsp., 1986), trifluoperazyny w porównaniu z placebo (Cowdry i Gardner, 1988), haloperidolu w porównaniu do amitryptyliny (Soloff i wsp., 1989), haloperidolu vs fenelzyny (Soloff i wsp., 1993) oraz 4 randomizowane badania dotyczące neuroleptyków atypowych: olanzapiny vs placebo (Zanarini i Frankenburg, 2001; Bogneschutz i Nurnberg, 2004) olanzapiny w porównaniu do fluoksetyny w monoterapii oraz fluoksetyny w skojarzeniu z olanzapiną (Zanarini i Frankenburg, 2004), olanzapiny w porównaniu z terapią dialektyczno-behawioralną (Soler i wsp., 2005) i aripiprazolu w porównaniu z placebo (Nickel i wsp., 2006; Nickel i WSP, 2007). Przeprowadzono także 10 badań otwartych na małych grupach (od 9-15) pacjentów (patrz metaanaliza Herpetz i wsp., 2007).

Pośród neuroleptyków klasycznych haloperidol okazał się być skuteczny wobec objawów parapsychotycznych w badaniu krótkoterminowym (Soloff i wsp., 1989), przy czym efektu tego nie potwierdzono w badaniu długoterminowym, w którym wykazano skuteczność haloperidolu jedynie wobec objawów drażliwości (Soloff i wsp., 1993). Drugi z badanych neuroleptyków klasycznych, tj. tioridazyna okazała się być skuteczna jedynie wobec objawów paranoicznych (Goldberg i wsp., 1986).

Wszystkie badane neuroleptyki atypowe okazały się natomiast skuteczne wobec objawów zaburzeń spostrzegania, impulsywności i drażliwości. I właśnie neuroleptyki atypowe zalecane są przez autorów WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders jako leki pierwszego rzutu wobec zaburzeń spostrzegania oraz zaburzeń poznawczych w ZOB. W związku z brakiem badań porównawczych pomiędzy różnymi lekami przeciwpsychotycznymi, nie można jeszcze wnioskować, które z pośród neuroleptyków atypowych są najbardziej wskazane w leczeniu objawów ZOB.

Wszystkie badane neuroleptyki atypowe wykazały się skutecznością wobec objawów impulsywnych oraz drażliwości w ZOB. W badaniu Zanarini i wsp. udowodniono jednak, że olanzapina w monoterapii była bardziej skuteczna od olanzapiny w skojarzeniu z fluoksetyną oraz fluoksetyny w monoterapii wobec objawów impulsywnej agresji (Zanarini i wsp., 2004). Konieczne jest zatem przeprowadzenie dalszych badań oceniających skuteczność atypowych neuroleptyków w porównaniu z lekami z grupy SSRI wobec objawów impulsywnych u chorych z ZOB, w celu oceny, które z tych dwóch rodzajów preparatów powinny stać się lekami pierwszego rzutu wobec objawów impulsywnych i agresji w ZOB.

### **Leki normotymiczne w leczeniu objawów ZOB**

W ostatnich latach przeprowadzono też szereg randomizowanych badań kontrolowanych, dotyczących oceny skuteczności leków normotymicznych w leczeniu objawów ZOB. Badano karbamazepinę w porównaniu z placebo (De la Fuente i Lostra, 1994), kwas walproinowy w porównaniu z placebo (Hollander i wsp., 2001; Hollander i wsp., 2003; Hollander i wsp., 2005; Frankenburg i Zanarini, 2002), topiramatu w porównaniu z placebo (Nickel i wsp., 2004; Nickel i wsp., 2005; Loew i wsp., 2006) oraz lamotryginę także w porównaniu z placebo (Tritt, 2005).

Według autorów metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych, dotyczących głębokich zaburzeń osobowości, wykazano, że leki normotymiczne wywierają znaczący efekt wobec objawów impulsywnych oraz agresji, duży efekt wobec objawów niepokoju oraz umiarkowany efekt wobec objawów obniżonego nastroju (Ingenhoven i wsp., 2009). Leki normotymiczne spowodowały też największą poprawę ogólnego poziomu funkcjonowania badanego skala GAF, spośród wszystkich badanych grup leków. Efekt leków przeciwpsychotycznych na poprawę ogólnego poziomu funkcjonowania był niższy niż leków normotymicznych, natomiast efekt leków przeciwdepresyjnych w opisywanym zakresie był jedynie nieznaczny. W badaniach z użyciem kwasu walproinowego w ZOB uzyskano niejednoznaczny efekt tej substancji u chorych z rozpoznaniem zaburzenia osobowości. Frankenburg i Zanarini wykazali efekt terapeutyczny kwasu walproinowego u pacjentów z ZOB, u których współwystępowały również zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu II (Frankenburg i Zanarini, 2002). W innym z badań dotyczącym kwasu walproinowego wykazano, że lek ten jest odpowiedni dla chorych z ZOB z dużym nasileniem impulsywności w celu redukcji agresji, impulsywności oraz depresji (Hollander, 2003; Hollander, 2005).

Lamotrygina i topiramatu wykazywały natomiast korzystny efekt na objawy drażliwości oraz reaktywnej agresji u chorych z ZOB, przy czym efekt ten dla topiramatu był obecny zarówno u chorych kobiet jak i mężczyzn (Tritt i wsp., 2005; Nickel i wsp., 2004; Nickel i wsp., 2005).

### **Inne grupy leków w leczeniu objawów ZOB**

Jednymi z ciekawszych grup leków, których skuteczność oceniano u pacjentów z ZOB w badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo były kwasy omega-3. Mechanizm działania polegający na hamowaniu kinazy białkowej typu C uważany jest za jeden z mechanizmów działania, który przypisywany jest również lekom normotymicznym, takim jak węglan litu oraz kwas walproinowy (Peet i Stokes, 2005). W krótkoterminowym badaniu dotyczącym kwasu omega-3 w porównaniu z placebo u kobiet ochotniczek z ZOB wykazano, że u pacjentek przyjmujących w ciągu doby 1g kwasu omega-3 nastąpiła większa redukcja objawów depresji oraz agresji w porównaniu do badanych przyjmujących placebo (Zanarini i Frankenburg, 2003).

W badaniach otwartych na małych grupach pacjentów z ZAOB ujawniono korzystny efekt klonidyny wobec objawów wewnętrznego napięcia (Philipsen i wsp., 2004), a naltreksonu – antagonisty receptora opiatowego wobec objawów dysocjacyjnych u chorych z ZOB (Bohus i wsp., 1999).

Benzodiazepiny są przeciwwskazane u chorych z ZOB z powodu wywoływania przez nie sedacji, upośledzenia funkcji poznawczych oraz motoryki, a także negatywnej interferencji z prowadzoną u pacjentów psychoterapią. Dodatkowo, u pacjentów z ZOB obserwowano paradoksalny, odhamowujący efekt stosowanych benzodiazepin (Cowdry i Gardnem, 1988), przez co mogą one powodować zwiększenie ryzyka podejmowania poważnych prób samobójczych u tej grupy chorych.

Konieczne są dalsze badania farmakologiczne, uwzględniające różne aspekty psychopatologii ZOB. Na szczególną uwagę zasługują aspekty afektywnej niestabilności tego zaburzenia, przy uwzględnieniu faktu, że jest to najbardziej stały i niepodatny na psychoterapię aspekt zaburzenia osobowości borderline.

## **SCHIZOTYPOWE ZABURZENIE OSOBOWOŚCI (WG DSM IV)**

Schizotypowe zaburzenie osobowości (SZO) jest kategorią diagnostyczną, którą można znaleźć jedynie w DSM IV i odpowiada zaburzeniu schizotypowemu figurującemu w ICD-10 jako zaburzenie spektrum

**Tabela 1.** Wybrane badania randomizowane, kontrolowane placebo (RCT), dotyczące efektywności leków normotymicznych u chorych z zaburzeniami osobowości borderline

Objaśnienia skrótów: N – liczba badanych, K – kobiety, M – mężczyźni

RCT	Objawy afektywne	Impulsywność	Zaburzenia spostrzegania	Ogólne funkcjonowanie
Karbamazepina (De la Fuente & Lotstra, 1994), N=20	0	0	0	0
Kw. Walproinowy (Hollander, 2001) N=21	+++	+++	0	0
Kwas walproinowy (Frankenburg & Zanarini 2002) N=30, K, CHAD II	0	0 (drażliwość, wrogość)	+++ (nadwrażliwość interpersonalna)	0
Kwas walproinowy (Hollander 2003,2005) N=96	+++	+++ (agresja, drażliwość)	0	0
Lamotrygina (Tritt 2005) N=27, K	0	+++ (drażliwość, złość)	0	0
Topiramamat (Nickel 2004, 2005) N=31 K, N=42 M	0	+++ (drażliwość, złość)	0	0
Topiramamat (Loew 2006) N=56, K	+++ (Lęk)	+++ (wrogość)	+++ (nadwrażliwość interpersonalna)	+++

**Tabela 2.** Wybrane badania randomizowane, kontrolowane placebo (RCT), dotyczące efektywności leków przeciwpsycho-tycznych u chorych z zaburzeniami osobowości borderline

Objaśnienia skrótów: N – liczba badanych, K – kobiety, M – mężczyźni, Ola – olanzapina, Fluo – fluoksetyna, DBT- terapia dialektyczno – behawioralna, 0 – placebo

RCT	Objawy afektywne	Impulsyw- ność	Zaburzenia spostzegania i myślenia	Ogólne funkcjo- nowanie
Haloperidol (Soloff, 1993), N=90	+++ (depresja)	+++ (wrogość, impulsywność)	0	+++
Haloperidol (Soloff, 1993), N=108	---	+++	0	0
Olanzapina (Zanarini & Frankenburg) N=28, K	0-depresja +++ -lęk	+++	+++ (paranoja, nadwrażliwość interpersonalna)	0
(Bogenschutz & Numberg 2004), N=40	0	+++ (złość)	0	+++ (ogólna psycho- patologia)
OLAv OLA+FLU v FLU, N=45 (Zanarini & Frankenburg 2004)	+++	+++	0	0
OLA +DBT v DBT +0 (Soler 2005) N=60, K	+++ (depresja +lęk)	+++ (też samo- uszkodzenia)	0	0
Aripiprazol (Nickel 2006, 2007), N=57	+++ (depresja +lęk)	+++ (złość, agresja)	+++ (paranoja)	+++



**Tabela 3.** Wybrane badania randomizowane, kontrolowane placebo (RCT), dotyczące efektywności leków przeciwdepresyjnych u chorych z zaburzeniami osobowości borderline

Objaśnienia skrótów: N – liczba badanych, DBT- terapia dialektyczno-behawioralna

RCT	Objawy afektywne	Impulsywność	Zaburzenia spostrzegania i myślenia	Ogólne funkcjonowanie
Amitryptylina (Soloff 1989), N=90	+++ (depresja)	0	0	0
Fluoksetyna (Salzman, 1995), N=22	+++ (depresja, lęk)	+++ (złość, drażliwość)	0	0
Fluoksetyna (Coccaro & Kavousi 1997), N=22	0	+++ (słowna, impulsywna agresja)	0	+
Fluwoksamina (Rinne 2002), N=40	+++ (niestabilność afektywna)	0	0	0
Fluoksetyna v Fluoksetyna + DBT (Simpson 2004), N=25	0	0	0	0
Mianseryna (Montgomery & Montgomery 1982), N=58	0	0 (redukcja zachowań parosamobójczych)	0	0

**Tabela 4.** Wybrane badania dotyczące efektywności farmakoterapii w zaburzeniach schizotypowych

Objaśnienia skrótów: N – ilość badanych, RCT- badanie randomizowane, kontrolowane placebo, B. otw. – badanie otwarte, B. otw. dł. – badanie otwarte długoterminowe

RCT	Objawy pozytywne	Objawy negatywne	Objawy lękowe i depresyjne	Ogólne funkcjonowanie
Tioridazyna (Goldberg 1986), RCT, N=13	+++	+++	0	
Risperidon (Konigsberg 2003), RCT, N=25	+++	+++	0	0
Olanzapina, (Keshaven 2004), B. otw.dł., N=11	+++	+++	+++	+++
Fluoksetyna (Markowitz 1991), B. otw. N=22	+++	+++	+++	Poprawa interpersonalnej nadwrażliwości

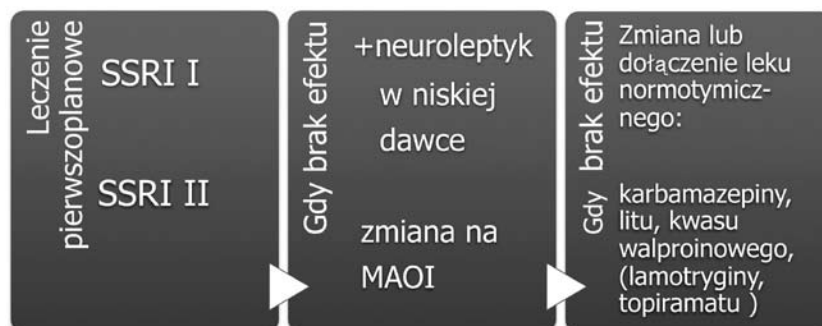
schizofrenii. Kryteria dla rozpoznania schizotypowego zaburzenia osobowości skonstruowano po raz pierwszy dla potrzeb III rewizji klasyfikacji DSM, na podstawie opisów dotyczących objawów psychopatologicznych występujących u krewnych pierwszego stopnia probandów chorujących na schizofrenię w duńskich badaniach adopcyjnych (Spitzer i wsp., 1979). Szereg biologicznych wykładników wskazuje na umiejscowienie zaburzenia schizotypowego wśród zaburzeń ze spektrum schizofrenii, tj. większe ryzyko rozwinięcia tych zaburzeń wśród krewnych pierwszego stopnia, deficyt bramkowania załamka P 50 słuchowych potencjałów wywołanych, deficyty poznaw-

cze dotyczące głównie pamięci operacyjnej, uwagi oraz funkcji wykonawczych (McClure, 2007).

Częstość występowania tego zaburzenia szacowana jest na około 3% generalnej populacji, a opieka nad chorymi stanowi znaczne obciążenie budżetu i publicznego sektora zdrowotnego (Koenigsberg i wsp., 2003). Schizotypowe zaburzenie osobowości charakteryzuje się utrwalonymi deficytami w funkcjonowaniu społecznym i interpersonalnym. Upośledzenie funkcjonowania społecznego wynika z trudności w odczytywaniu kodów społecznych, z intensywnego lęku społecznego oraz dziwnego ekscentrycznego sposobu zachowania się i wypowiedzi.

**Rycina 1.** Algorytm leczenia objawów dysregulacji afektywnej u chorych z zaburzeniami osobowości borderline według APA-Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder (cyt. za APA 2001 z modyfikacją)

**Algorytm leczenia objawów dysregulacji afektywnej u chorych z zaburzeniami osobowości (APA 2001)**



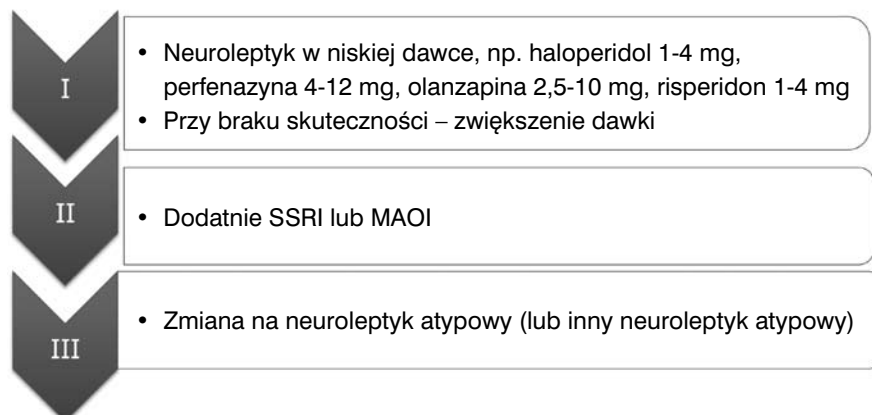
**Rycina 2.** Algorytm leczenia objawów agresji, autoagresji i impulsywności u chorych z zaburzeniami osobowości borderline według APA-Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder (cyt. za APA 2001 z modyfikacją)

**Algorytm leczenia objawów agresji, autoagresji i impulsywności u chorych z zaburzeniami osobowości (APA 2001)**



**Rycina 3.** Algorytm leczenia objawów zaburzeń spostrzegania u chorych z zaburzeniami osobowości borderline według APA-Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder (cyt. za APA 2001 z modyfikacją)

**Algorytm leczenia objawów zaburzeń spostrzegania u chorych z zaburzeniami osobowości (APA 2001)**



Wśród objawów bliskich psychotycznym, u chorych z SZO można wyróżnić objawy zbliżone do objawów pozytywnych; skłonność do podejrzliwości, interpretacji ksobnych, niezwykłych doświadczeń i przekonań. Spośród objawów zbliżonych do negatywnych często obecne są: skłonność do niejasnych, stereotypowych wypowiedzi z metaforycznym doborem słów, niedostosowany, mało reaktywny afekt, czy objawy lękowe i anhedonia. Z badań opartych na dwuletniej obserwacji wynika, że objawy z kręgu pozytywnych są najbardziej stałymi cechami, natomiast sztywny, nieadekwatny afekt oraz dziwaczność zachowania pozostają najbardziej podatnymi na leczenie, zmiennymi cechami SZO (McGlashan i wsp., 2005). W porównaniu do chorych z ZOB, z osobowością unikającą oraz obsesyjno-kompulsyjną, funkcjonowanie chorych ze SZO pozostaje na najniższym poziomie. Zarówno w krótko- jak i długoterminowym okresie obserwacji upośledzenie funkcjonowania wykazuje słabszą tendencję do poprawy w porównaniu z objawami psychopatologicznymi, co w szczególności dotyczy funkcjonowania zawodowego chorych ze SZO (Skodol i wsp., 2005).

### Leczenie neuroleptykami w SZO

Podobieństwa biologiczne jak i fenomenologiczne pomiędzy schizotypowym zaburzeniem osobowości a zaburzeniami z grupy schizofrenii naprowadziły badaczy i klinicystów na próby testowania skuteczności leków przeciwpsychotycznych u chorych ze schizotypowym zaburzeniem osobowości. Dotychczasowe, pilotażowe jedynie badania pozwalają na wstępne wnioski, że neuroleptyki atypowe oraz klasyczne leki przeciwpsychotyczne w niskich dawkach, mogą być skuteczne w redukowaniu niektórych objawów SZO.

Dotychczas przeprowadzono jedno randomizowane badanie odnotowujące znaczną poprawę w zakresie objawów psychotycznych w trakcie leczenia tioridazyną u chorych z ZOB oraz SZO, gdzie chorzy z rozpoznaniem SZO stanowili podgrupę 13 badanych (Goldberg i wsp., 1986).

Inne z badań kontrolowanych, z użyciem risperidonu dotyczyło 25 chorych ze SZO (Koenigsberg i wsp., 2003). W badaniu tym wykazano, że risperidon może być skuteczny w redukowaniu objawów SZO z grupy pozytywnych i negatywnych; nie obserwowano natomiast takiej skuteczności wobec objawów depresyjnych u wymienionych chorych.

Z użyciem olanzapiny przeprowadzono natomiast jedynie 26-tygodniowe badanie otwarte na nielicznej grupie 11 chorych ze SZO, w którym u badanych chorych odnotowano poprawę w zakresie objawów psychotycznych, depresyjnych oraz ogólnego poziomu funkcjonowania (Keshaven i wsp., 2004).

### Leki przeciwdepresyjne w leczeniu SZO

Dotychczas przeprowadzono tylko jedno, otwarte badanie z użyciem leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI u 22 chorych z rozpoznaniem SZO, ZOB lub obu zaburzeń osobowości, w którym wykazano poprawę w zakresie objawów depresji, lęku, lęku społecznego oraz psychotyczności. W opisywanym badaniu jednak jedynie 4 z badanych 22 chorych prezentowało objawy SZO, bez współistniejących dodatkowych rozpoznań (Markowitz i wsp., 1991). Należy podkreślić, że na tak ograniczonej podstawie trudno jest wnioskować o przydatności leków przeciwdepresyjnych w terapii SZO.

### OSOBOWOŚĆ LĘKLIWA/UNIKAJĄCA

Osobowość lękliwa/unikająca OL/U wraz z zaburzeniami osobowości borderline stanowi najczęstszą postać spośród wszystkich zaburzeń osobowości i występuje z częstością dochodzącą do 1,5% w generalnej populacji oraz 10-15,2 % wśród pacjentów szpitali psychiatrycznych (Loranger, 1994). U pacjentów z OL/U częste jest współwystępowanie zaburzeń depresyjnych (Parker i wsp., 1998) oraz zaburzeń lękowych. Wśród chorych z zaburzeniami lękowymi rozpoznanie OL/U zdarza się u 1/3 chorych (Alden i wsp., 2002).

Ostatnie badania wskazują, że OL/U jest dość stabilnym zaburzeniem osobowości, w którym około 56 % pacjentów, po dwóch latach obserwacji, w dalszym ciągu spełnia kryteria zaburzenia, wykazując po tym czasie bardzo nieznaczną poprawę (Skodol i wsp., 2005).

Osobowość lękliwa i unikająca charakteryzuje się występowaniem objawów fobii społecznej, niskiej samooceny, nadwrażliwości na krytykę i odrzucenie, zahamowaniem we wszelkiego rodzaju społecznych sytuacjach oraz zaznaczonych zachowaniach unikających.

Kryteria rozpoznania OL/U wykazują znaczne podobieństwo z podtypem uogólnionej fobii społecznej, która odnosi się do lęku społecznego oraz zachowań unikających rozciągających się na większość społecznych sytuacji. Część badaczy argumentuje, że chorzy z OL/U bywają bardziej zynwalidyzowani z powodu wyższego lęku społecznego i większego poziomu depresji, niż chorzy z fobią społeczną (Herbert i wsp., 1992), podczas, gdy inni autorzy uważają, że fobia społeczna jest zaburzeniem komplikującym OL/U lub związanym z OL/U (Wiliger i wsp., 1992). Są także autorzy, którzy uważają, że OL/U powinna być usunięta z osi II i umieszczona wśród zaburzeń osi I, z powodu nakładania się na kryteria fobii społecznej z osi I (Ralevski i wsp., 2005).

Według Herpetz i wsp. (2007) wysokie podobieństwo pomiędzy opisywanymi dwoma zaburzeniami uprawnia do ekstrapolowania wyników badań farmakoterapeutycznych dotyczących zaburzeń lękowych, a szczególnie fobii społecznej, pozwala na budowanie strategii terapeutycznych w leczeniu OL/U.

Badania, w których oceniano skuteczność leków przeciwdepresyjnych u chorych z fobią społeczną wykazały, że nie ma różnicy w odpowiedzi na badane preparaty u chorych z osobowością lękliwą/unikającą oraz współwystępującą fobią społeczną, oraz chorych z fobią społeczną, bez współwystępującego zaburzenia osobowości.

### **Leki przeciwdepresyjne w leczeniu OL/U a farmakoterapia fobii społecznej**

Leki przeciwdepresyjne stosowano w celu eliminacji lub zmniejszenia kilku kluczowych symptomów fobii społecznej, tj. lęku społecznego, zachowań unikających, niskiej samooceny oraz symptomów fizjologicznych towarzyszących zaburzeniu.

Istnieje dużo danych wskazujących na skuteczność leków z grupy SSRI, SNRI oraz inhibitorów MAO wobec objawów fobii społecznej, ale jak dotychczas nie przeprowadzono żadnych randomizowanych badań kontrolowanych, dotyczących efektywności któregośkolwiek z preparatów przeciwdepresyjnych w leczeniu objawów OL/U.

Autorzy metaanalizy opublikowanej w bazie Cochrane w 2000 r., odnoszącej się do 36 badań kontrolowanych (tj. 5264 chorych), postawili wniosek, że preparaty psychofarmakologiczne są skuteczne w leczeniu fobii społecznej.

Dotychczas opublikowano 15 randomizowanych badań kontrolowanych placebo (RBKP), które wykazały skuteczność SSRI w fobii społecznej, a spośród nich 6 dotyczących paroksetyny, 3 dotyczące fluwoksaminy, 3 dotyczące es-citalopramu oraz jedno- fluoksetyny. Odpowiedź kliniczna (*response rate*) dla leków z grupy SSRI kształtowała się pomiędzy 42,9% (Stein i wsp., 1999), a 70,5% (Allgulander i wsp., 1999).

Autorzy metaanalizy wymienionych RBKP dotyczących SSRI zwracają uwagę na zróżnicowany efekt grupy (*effect sizes*), który zawierał się w przedziale od 0.203-0.480 dla objawów związanych z wykonywaną pracą, 0.237-0.786 dla funkcjonowania społecznego oraz od 0.118-0.445 dla funkcjonowania w rodzinie, mierzonych skalą Liebowitz Social Anxiety Scale (Hedges i wsp., 2006).

Podobną skuteczność obserwowano również dla przedstawiciela leków przeciwdepresyjnych z grupy SNRI – wenlafaksyny. W 5 opublikowanych dotychczas RBKP, odpowiedź kliniczna (*response rate*)

kształtowała się pomiędzy 44% a 69%, w porównaniu do odpowiedzi na placebo, wynoszącej średnio 30% (Herpetz i wsp., 2007).

Nieodwracalne inhibitory MOA były skuteczniejsze od placebo wobec objawów fobii społecznej w dwóch RBKP, szesnasto- i dwunastotygodniowym (Versiani i wsp., 1992; Heimberg i wsp., 1998). Dodatkowo warto zaznaczyć, że korzystny efekt terapeutyczny fenelzyny utrzymywał się ponad 6 miesięcy.

Odwracalny inhibitor MAO – moklobemid, okazał się być mniej skuteczny niż fenelzyna wobec objawów fobii społecznej. W trzech RBKP, moklobemid w dawce 600 mg/dobę wykazywał skuteczność kliniczną, kształtującą się pomiędzy 17,5% (Schneier i wsp., 1998) a 47% (Katsching i wsp., 1995). Natomiast w trzecim z wykonanych badań, moklobemid w niższej dawce 300 mg/dobę nie był nawet nieznacznie skuteczniejszy niż placebo (Noyes i wsp., 1997).

W związku z tym, że nieprzystawawcze schematy zachowań, wraz z leżącymi u ich podłoża różnego rodzaju objawami lękowymi, mają u pacjentów z OL/U charakter przewlekły, warto w tym miejscu zastanowić się, jak długo powinna być prowadzona terapia farmakologiczna u chorych z takim rozpoznaniem. Chorzy, którzy odczuwają wyraźną poprawę objawową oraz polepszenie zasobów emocjonalnych dotyczących codziennego funkcjonowania, pod postacią zmniejszenia poziomu lęku uogólnionego, mogą dążyć do przedłużania kuracji. Nie opracowano dotychczas żadnych standardów postępowania farmakoterapeutycznego w tym zaburzeniu. Można zatem odwołać się do zaleceń ogólnych bliżej omówionych na str. 154. Można także sięgnąć po zalecenia opracowane przez Światową Radę ds. Zaburzeń Lękowych (World Council of Anxiety) dla farmakoterapii fobii społecznej (Van Ameringen i wsp., 2003). Według tego gremium leczenie farmakologiczne fobii społecznej powinno być prowadzone co najmniej 12 miesięcy po uzyskaniu efektu terapeutycznego.

Śród przytoczonych wcześniej badań długoterminową, 6-miesięczną skuteczność obserwowano dla paroksetyny (Stein i wsp., 2002), es-citalopramu (Lader i wsp., 2004) oraz wenlafaksyny (Stein i wsp., 2005).

### **Inne grupy leków w leczeniu OL/U**

Preparaty z grupy leków przeciwdrgawkowych, tj. gabapentyna i pregabalina również okazały się skuteczne wobec objawów fobii społecznej w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo (RBKP). Efektywność gabapentyny w dawce 900-3600 mg/dobę była oceniana w 14-tygodniowym badaniu u 69 chorych z fobią społeczną (Pande i wsp., 1999). Na-

tomiast pregabalina w dawce wykazała się skutecznością wobec objawów fobii społecznej w 10-tygodniowym badaniu, w którym uczestniczyło 135 chorych (Pande i wsp., 2004).

Leki z innych grup, które zwyczajowo stosowane są w przewlekłym leczeniu objawów lękowych, nie są skuteczne w zmniejszaniu objawów behawioralnych związanych z podwyższonym poziomem lęku u chorych z fobią społeczną, a co za tym idzie również u chorych z OL/U. Beta-bloker atenolol nie okazał się skuteczniejszy od placebo w 14 tyg. RBKP u chorych z fobią społeczną (Liebowitz i wsp., 1990,1992). Inny z beta-blokerów – pindolol stosowany w celu potencjalizacji działania paroksetyny wobec objawów uogólnionej fobii społecznej, także nie wykazał skuteczności przewyższającej działanie placebo (Stein i wsp., 2001). Podobnie rzecz się miała z buspironem, który nie był skuteczniejszy od placebo podczas 12 tyg. badania, w którym uczestniczyło 30 chorych (van Vliet i wsp., 1997).

Benzodiazepiny nie są zalecane wobec żadnych spośród objawów związanych z zaburzeniami osobowości. Nie są także zalecane wobec różnych form lęku przewlekłego towarzyszącego uogólnionej fobii społecznej, jak i OL/U.

## PODSUMOWANIE

Mimo pojawiających się kolejnych badań dotyczących skuteczności leczenia farmakologicznego zaburzeń osobowości, badania przeprowadzone dotychczas nie uprawniają do formułowania jednoznacznych wniosków odnośnie efektywności leczenia farmakologicznego zaburzeń z tej grupy. W niniejszym opracowaniu odwoływano się często do zaleceń WFSBP z 2007 roku, w myśl których stosowanie terapii farmakologicznej u chorych z zaburzeniami osobowości o ciężkim nasileniu oraz u takich chorych, u których leczenie psychoterapeutyczne nie było skuteczne. Bywają jednak bardziej konserwatywne zespoły eksperckie, które zalecają stosowanie farmakoterapii jedynie dla leczenia zaburzeń współistniejących z ZO (patrz: Zalecenia NICE dla ZOB).

Najwięcej badań, dotyczących efektywności farmakoterapii odnosi się do zaburzeń osobowości borderline. Warto jeszcze raz podkreślić, że randomizowane badania kontrolowane placebo przeprowadzono jedynie dla ZOB oraz schizotypowych zaburzeń osobowości, a wyniki badań randomizowanych w przypadku osobowości lękliwej/unikającej stanowią transpozycję wyników badań przeprowadzonych u chorych z fobią społeczną.

Nawet pobieżnie analizując charakterystykę ZOB oraz SZO, można zauważyć, że oba te zaburzenia w ujęciu kategorii diagnostycznych mają cechy wspólne z negatywnymi oraz pozytywnymi objawami psychotycznymi. Dodatkowo w pracach nad nowymi systemami klasyfikacyjnymi (zarówno ICD-11, jak i DSM-V), ostateczna pozycja tych zaburzeń w sensie przynależności do chorób czy zaburzeń psychicznych nie jest jeszcze jasna. Leczeniu farmakologicznemu ZOB, jak i SZO towarzyszą zatem podobne dylematy, które wiążą się z wyodrębnianiem chorych z ultra wysokim ryzykiem psychozy spośród chorych z różnymi rodzajami zaburzeń psychicznych oraz ustalaniem standardów postępowania (w tym farmakologicznego) wobec chorych z wczesną psychozą (patrz: *International Clinical Practice Guidelines for Early Psychosis*, International Early Psychosis Association Writing Group. 2005)

Przyczyny braku zainteresowania badaczy ocenianiem efektywności leczenia farmakologicznego wobec pozostałych zaburzeń osobowości prawdopodobnie pozostają złożone i niejednoznaczne. Problem stanowi już wyodrębnianie współistniejących z ZO zaburzeń osi I oraz standaryzacji objawów/kategorii diagnostycznych obecnych w definiowaniu ZO w celu oceny efektywności farmakoterapii wobec poszczególnych kategorii. Ułatwienia w tym względzie można oczekiwać wraz ze zmianami w podejściu do diagnozowania zaburzeń osobowości mającymi wejść w życie wraz z opublikowaniem DSM-V oraz ICD-11. W nowelizacjach obu systemów diagnostycznych diagnozowanie zaburzeń osobowości ma opierać się na podejściu wymiarowym, a nie kategoriałnym, przy czym ICD-11 ma oba nurty łączyć.

Podsumowując, na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań można stwierdzić, że w leczeniu zaburzeń osobowości zastosowanie znajdują różne grupy leków, tj. leki przeciwdepresyjne, normotymiczne oraz przeciwpsychotyczne. Nie można jednak stwierdzić, czy któraś z nich jest szczególnie skuteczna w leczeniu poszczególnych zaburzeń osobowości. Zalecane postępowanie u chorych z zaburzeniami osobowości obejmuje przede wszystkim psychoterapię. Leczenie farmakologiczne łądzi pewne cechy związane z temperamentalną impulsywnością, drażliwością, chwiejnością nastroju, zwiększonym poziomem lęku lub podejrzliwością, ale nie wpływa zasadniczo na funkcjonalne i behawioralne przejawy nieprawidłowej osobowości. Wiadomo natomiast, że chorzy z poszczególnymi zaburzeniami osobowości są często leczeni farmakologicznie, choć jest to farmakoterapia oparta na wiedzy i doświadczeniu konkretnych klinicystów, a nie standardach postępowania farmakoterapeutycznego.

Rozwój badań dotyczących skuteczności poszczególnych grup preparatów farmakologicznych wydaje się być o tyle istotny, że korzystne byłoby stworzenie wiążących regulacji w dziedzinie klinicznego zastosowania farmakoterapii w leczeniu chorych z zaburzeniami osobowości. Dotychczasowe badania nie pozwalają jeszcze na wyciąganie jednoznacznych wniosków i w dalszym ciągu brak jest dostatecznych dowodów potwierdzających, że farmakoterapia u chorych z zaburzeniami osobowości przynosi zdecydowane korzyści, nie czyniąc jednocześnie wymiernych szkód.

## PIŚMIENNICTWO

1. Akiskal HG, Djenderedjian AH, Rosenthal RH, Khani MK. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *American Journal of Psychiatry* 1977; 134: 1227-1233.
2. Akiskal HG. Dysthymic disorder: psychopathology of proposed depressive subtypes. *American Journal of Psychiatry* 1983; 140: 11-20.
3. Allgulander C. Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 193-198.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 1994 (4th ed) Washington.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1-52.
6. Alden LE, Paosa JM, Taylor CT, Ryder AG. Avoidant personality disorder: current status and future directions. *J Pers Disord* 2002; 16: 1-29.
7. Beck AT, Freeman A. *Cognitive therapy of personality disorders*. Guilford Press, New York, 1990.
8. Beck AT, Freeman A, Davis DD. *Terapia poznawcza zaburzeń osobowości*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, 2005.
9. Bender DS, Skodol AE, Pagano ME, Dyck IR, Grilo CM, Shea MT i wsp. Prospective assesment of treatment use by patients with personality disorders. *Psychiatr Services* 2006; 57: 254-247.
10. Benjamin LS. *Interpersonal diagnosis and treatment of personality disorder* 1993, New York; Guilford Press.
11. Bogenschutz MP, George Nurnberg H. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 104-109.
12. Bohus M, Stieglitz RD, Fiedler P, Berger M. *Personlichkeitsstorungen*. w Berger M. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban and Schwarzenberg Muchen, Wien, Baltimore 1999: 771-846.
13. Casey PR, Tyrer PJ. Personality, functioning and symptomatology. *Journal of Psychiatric Research*. 1986; 20: 363.
14. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behaviour in personality-disorder subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1081-1088.
15. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranlycypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 111-119.
16. De la Fuente JM, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 470-486.
17. Dreesen L, Arntz A, Luttels C, Sallaerts S. Personality disorders do not influence the results of cognitive behavior therapies for anxiety disorders. *Comprehensive Psychiatry* 1994; 35: 265-274.
18. Fahy TA, Eisler I, Russel GF. Personality disorder and treatment response in bulimia nervosa. *British Journal of Psychiatry*. 1993; 162: 765-770.
19. Felske U, Perry KJ, Chambless DL, Renneberg B, Goldstein AJ. Avoidant personality disorders as a predictor for treatment outcome among generalized social phobics. *Journal of Personality Disorders* 1996; 10: 174-184.
20. Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, Resnick RJ, Hamer RM, Friedel RO. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thioridazine vs placebo. *Arch General Psychiatry* 1986; 43: 680-686.
21. Hardy GE, Barkham M, Shapiro DA, Stiles WB, Rees A, Reynolds S. Impact of Cluster C personality disorders on outcomes of contrasting brief psychotherapies for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1995; 63: 997-1004.
22. Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA, Godfrey K, Larcher AM. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 102-111.
23. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA. Cognitive behavioural group therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1133-1141.
24. Heinze M, Andreae D, Grohmann R. Pharmacotherapy of personality disorders in german speaking countires: state and changes in the last decade. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 201-205
25. Herbert JD, Bellack DA. Validity of the distinction between generalized social phobia and avoidant personality disorder. *J Abnorm Psychol* 1992; 332-339.
26. Herpetz SC, Zanarini M, Schulz SC, Siever L, Lieb K, Moller HJ. World Federation of Societes of Biological Psychiatry (WFSBP), Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2007; 8(4): 212-244.
27. Hollander E, Allen A, Lopez RP. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 199-203.
28. Hollander E, Tracy KA, Swann AC. Divalproex in the treatment of impulsive aggression : efficacy in cluster b personality disorders. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28: 1186-1197.
29. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 621-624.
30. Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomised controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(1): 14-25.
31. International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 187 (supl. 48): 120-124.
31. Katschnig H, Amering M, Stolk JM, Klermer GL, Ballenger JC, Briggs A. Long term follow-up after drug trial for panic disorder. *Br j Psychiatry* 1995; 167: 487-494.
32. Keshavan M, Shad M, Soloff P, Schooler N. Efficacy and tolerability of olanzapine in the treatment of schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Res* 2004; 71: 97-101.
33. Koenigsberg HW, Reynolds D, Goodman M, New A, Trestman R, Silverman i wsp. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 628-634.
34. Kutter P. *Współczesna psychoanaliza*. Psychologia procesów nieświadomych Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk, 2000.
35. Lader M, Stender K, Burger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety

- ty disorder: randomized, double blind, placebo controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 2004; 19: 241-248.
36. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. Borderline personality disorder. *Lancet* 2004; 364: 453-461.
  37. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Gorman J, Fyer A, Hollander E i wsp. Phenelzine and atenolol in social phobia. *Psychopharm Bull* 1990; 26: 123-125.
  38. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander J, Hatterer J, Fyer A i wsp. Phenelzine vs atenolol in social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 290-300.
  39. Linehan MM. *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. Guilford Press, New York, 1993.
  40. Loew TH, Nickel MK, Muelbacher M. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 61-66.
  41. Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SM, Coid B, Dahl A. i wsp. The International Personality Disorders Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 215-224.
  42. Markowitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry*; 148:1064-1067.
  43. McClure MM, Romero MJ, Bowie CR, Reichenberg A, Harvey PD, Siever LJ. Visual-spatial learning and memory in schizotypal personality disorder: continued evidence for the importance of working memory in the schizophrenia spectrum. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22: 109-116.
  44. McGlashan TH, Grilo CM, Sanislow CA, Ralevski E, Morey LC, Gunderson JG i wsp. 2005. Two-year prevalence and stability of individual DSM-IV criteria for schizotypal, borderline, avoidant and obsessive-compulsive personality disorders: toward a hybrid model of axis II disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 883- 889.
  45. Millon T, Davis RD, Millon CM, Wenger AW, Van Zuijen MH, Fuchs M, Millon RB. *Disorders of personality: DSM-IV and beyond*. New York: Wiley.
  46. Montgomery SA, Montgomery D. Pharmacological prevention of suicidal behaviour. *J Affect Disord* 1982; 4: 291-298.
  47. Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, Tritt K, Lahman C, Leiberich PK i wsp. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1515-1519.
  48. Nickel MK, Nickel C, Kaplan P, Lahman C, Muehlbacher M, Tritt K. i wsp. Treatment aggression with topiramate in male borderline patients: a double blind, placebo-controlled study. 2005; 57: 495-499.
  49. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 833-838.
  50. Nickel MK, Loew TH, Gil FP. Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up. *Psychopharmacology* 2007; 191: 1023-1026.
  51. Noyes R Jr, Moroz G, Davidson JR, Liebowitz MR, Davidson A, Siegel J. i wsp. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 247-254.
  52. Pande AC, Davidson JRT, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weiser RH. i wsp. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacology* 1999; 19: 341-348.
  53. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB. i wsp. Efficacy of the novel anxiolytic pregebalin in social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacology* 2004; 24: 141-149.
  54. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Roussos J, Wilhelm K, Mitchell P, Austin MP i wsp. Non-melancholic depression: the contribution of personality, anxiety and life events to subclassification. *Psychol Med* 1998; 28: 1209-1219.
  55. Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs* 2005; 65: 1051-1059.
  56. Perry JC, Banon E, Ianni F. Effectiveness of psychotherapy for personality disorders. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1312-1321
  57. Philipsen A, Richter H, Schmahl C, Peters J, Rusch N, Bohus M. i wsp. Clonidine in acute aversive inner tension and self-injurious behavior in female patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1414-1419.
  58. Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL. i wsp. The NIMH epidemiologic catchment area program. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41: 934-41.
  59. Rinne T, van den Brink W, Wouters L, van Dyck R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo- controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2048-2054.
  60. Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M. i wsp. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 23-29.
  61. Sanderson WC, Beck AT, McGinn LK. Cognitive therapy for generalized anxiety disorder: Significance of co-morbid personality disorders. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly* ; 1994;8:13-18.
  62. Sanislow CA, McGlashan TH. Treatment outcome of personality disorders. *Canadian Journal of Psychiatry* 1998; 43: 237-250.
  63. Simpson EB, Yen S, Costello E, Rosen K, Begin A, Pistorello J. i wsp. Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 379-385.
  64. Schneier FR, Gortz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R i wsp. Placebo- controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 70-77.
  65. Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, McGlashan TH, Morey LC, Sanislow CA. i wsp. The collaborative longitudinal personality disorders study (CLPS): overview and implications. *J Pers Disord* 2005; 19: 487- 504.
  66. Soler J, Pascual JC, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Alvarez E. i wsp. Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1221-1224.
  67. Soloff PH, George A, Nathan S, Schutz PM, Cornelius JR, Herring J. i wsp. Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 238-246.
  68. Soloff PH, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel JM, Ulrich RF. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 377-385.
  69. Soloff PH. Algorithms for pharmacological treatment of personality dimensions: symptom specific treatments for cognitive-perceptual, affective, and impulsive-behavioral dysregulation. *Bull Menninger Clin.* 1998; 62(2): 195-214.
  70. Spitzer RL, Endicott J, Gibbon M. Crossing the border into borderline personality and borderline schizophrenia: development of criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 17-24.
  71. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press 2008; 195.
  72. Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 756-760.
  73. Stein MB, Sareen J, Hami S, Chao J. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1725-1727.

74. Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1111-1118.
75. Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2005; 177: 280-288.
76. Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH. i wsp. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 287-291.
77. van Ameringen M, Allgulander C, Bandelow B, Greist JH, Hollander E, Montgomery SA. I wsp. ; World Council of Anxiety. WCA recommendations for the long-term treatment of social phobia. *CNS Spectr* 2003; 8: 40-52.
78. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 164-168.
79. Verisiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amre R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 353-360.
80. Widiger TA, Shea T. Differentiation of axis I and axis II disorders. *J Abnorm Psychol* 1991; 100: 399-406.
81. Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR. Cognitive features of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 57-63.
82. Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 903-907.

---

*Adres korespondencyjny:*  
*Justyna Holka-Pokorska*  
*III Klinika Psychiatryczna*  
*Instytut Psychiatrii i Neurologii*  
*ul. Sobieskiego 9*  
*02-957 Warszawa*  
*tel. +48 22 45 82 689, fax. +48 22 45 82 510*  
*e-mail: pokorska@ipin.edu.pl*

---