

## Praca pogładowa

Review

JAN JARACZ

# Skuteczność leków przeciwpadaczkowych w leczeniu zaburzeń lękowych

*The efficacy of antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders*

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

## STRESZCZENIE

Układ GABA-ergiczny odgrywa zasadniczą rolę w patogenezie zaburzeń lękowych. Niektóre leki przeciwpadaczkowe zwiększają aktywność tego układu, co może wiązać się z ich działaniem przeciwlękowym.

W wyniku wyszukiwania w bazie danych Medline słów kluczowych: zaburzenia lękowe z napadami paniki, fobia społeczna, zaburzenia lękowe uogólnione, zaburzenia stresowe pourazowe oraz karbamazepina, walproinian, gabapentyna, pregabalina, tiagabina, lewetiracetam, lamotrygina znaleziono 35 prac w języku angielskim. Były to kontrolowane badania randomizowane, badania typu otwartego oraz opisy przypadków. Kontrolowane badania randomizowane z użyciem placebo wykazały skuteczność pregabaliny w zaburzeniach lękowych uogólnionych i fobii społecznej, a także gabapentyny w fobii społecznej. Wyniki badań otwartych przeprowadzonych u chorych zaburzeniami lękowymi z użyciem innych leków wymagają potwierdzenia z zastosowaniem badań kontrolowanych.

## SUMMARY

The GABA system plays the pivotal role in anxiety disorders. Most of antiepileptic drugs increase the GABA neurotransmission which may suggest a potential anxiolytic properties. A Medline search using key words: panic disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder and carbamazepine, valproates gabapentine, pregabalin, tiagabine, topiramate, levetiracetam found 35 articles (randomised, control studies, open studies and case reports). Randomized, placebo controlled studies confirmed the efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder and social phobia and gabapentine in social phobia. Results of open studies need a confirmation in randomized controlled trials to determine the place of antiepileptic drugs in pharmacotherapy of anxiety disorders.

---

**Słowa kluczowe:** leki przeciwpadaczkowe, zaburzenia lękowe

**Key words:** antiepileptic drugs, anxiety disorders

---

## WSTĘP

W opublikowanej w 1980 roku amerykańskiej klasyfikacji zaburzeń psychicznych w miejsce nerwicy lękowej wyodrębniono grupę zaburzeń lękowych (ZL), w której znalazły się takie kategorie diagnostyczne jak: fobia społeczna, zaburzenia lękowe z napadami paniki, zaburzenia lękowe uogólnione. Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych i Zaburzeń Zachowania ICD-10

uwzględnia grupę zaburzeń lękowych w postaci fobii, do której zaliczono agorafobię, fobię społeczną oraz specyficzne postacie fobii, a także inne zaburzenia lękowe, tj. zaburzenia lękowe z napadami lęku, zaburzenia lękowe uogólnione. Do zaburzeń lękowych włącza się także zaburzenia stresowe pourazowe.

Patogenezę tej grupy zaburzeń w świetle współczesnych badań rozważa się jako interakcję czynników genetycznych, a także stresujących wydarzeń

życiowych w wyniku czego dochodzi do dysfunkcji układów neuroprzekaznikowych

## **ROLA UKŁADU GABA-ERGICZNEGO W ZABURZENIACH LĘKOWYCH**

Układ GABA-ergiczny jest głównym systemem hamującym w mózgu. Neurony te zlokalizowane są w większości struktur mózgowych i stanowią przeciwwagę dla pobudzającego układu glutaminergicznego. Wspólnym elementem patogenezy zaburzeń lękowych jest nadmierna aktywność ciał migdałowych, które odgrywają rolę w generowaniu lęku. Leki zwiększające aktywność układu gabaergicznego mogą normalizować ich funkcję i w ten sposób zmniejszać nasilenie zaburzeń lękowych.

Pierwszą grupą leków które okazały się przydatne w leczeniu ZL są benzodiazepiny. Leki te wzmagają aktywność hamującą układu GABA-ergicznego w mózgu poprzez agonistyczny wpływ na receptor benzodiazepinowy, który jest podjednostką receptora GABA-A. Powoduje to zmianę konformacji przestrzennej receptora i wzrost dostępności endogennego kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA). Receptor GABA-A składa się z kilku podjednostek: dwóch alfa, jednej beta i dwóch gamma, z których każda może występować w kilku izoformach. Dla benzodiazepin i ich działania przeciwłękowego najistotniejsza jest podjednostka  $\gamma 2$ . Na tej podstawie sformułowano hipotezę, według której przyczyną zaburzeń lękowych jest hipofunkcja układu GABA-ergicznego (Gormann 2003; Nemeroff 2003). Została ona potwierdzona badaniami neuroobrazowymi, które wykazały zmniejszenie liczby tych receptorów u chorych na ZL w porównaniu z osobami zdrowymi (Bremner i wsp. 2000).

## **BADANIA KLINICZNE NAD SKUTECZNOŚCIĄ LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH W ZABURZENIACH LĘKOWYCH**

Niektóre leki przeciwpadaczkowe wpływają na układ GABA-ergiczny, co stanowi istotę ich działania klinicznego. Zwiększenie hamującego działania tego układu na inne systemy przekazywania okazało się przydatne w leczeniu padaczki. Z tego powodu podjęto próby ich zastosowania w leczeniu zaburzeń lękowych.

### **Karbamazepina**

Karbamazepina po raz pierwszy została zarejestrowana w 1962 roku w leczeniu neuralgii ner-

wu trójdzielnego, natomiast w leczeniu padaczki w 1965. Poza padaczką stosowana jest w terapii stanów maniakałnych oraz w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej. Mechanizm działania karbamazepiny polega na blokowaniu napięciowo zależnych kanałów sodowych, czego skutkiem jest zmniejszenie uwalniania w mózgu neuroprzekazników o działaniu pobudzającym. Karbamazepina wywiera także wpływ na receptory GABA-B (Walden i Grunze 2000).

### *Zaburzenia lękowe z napadami paniki*

Przesłanką do zastosowania karbamazepiny w zaburzeniach lękowych z napadami paniki było przyjęcie przez Uhde i wsp. (1988) hipotezy, według której patogeneza napadów paniki jest zbliżona do padaczki. W badaniu, którym objęto 14 chorych na zaburzenia lękowe z napadami paniki, leczenie karbamazepiną spowodowało poprawę u 40% badanych, natomiast u 50% nastąpiło pogorszenie. Nie wykazano, aby nieprawidłowości w zapisie eeg stanowiły czynnik predykcyjny odpowiedzi terapeutycznej. Jak dotąd nie opublikowano wyników badań randomizowanych z użyciem placebo, które wykazywały skuteczność karbamazepiny w zaburzeniach lękowych z napadami paniki.

### *Zaburzenia stresowe pourazowe (PTSD)*

Pierwsze badanie, którego celem była ocena przydatności karbamazepiny w leczeniu PTSD opublikowano w 1986 roku (Lipper i wsp. 1986). U 10 chorych ze współwystępującymi zaburzeniami osobowości nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów PTSD, oceniane na podstawie skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI). Zastosowanie karbamazepiny w innej grupie (n=10) chorych na PTSD spowodowało poprawę stanu psychicznego, a w szczególności zmniejszenie nasilenia zachowań agresywnych (Wolf i wsp. 1988).

Skuteczność karbamazepiny oceniano także u dzieci i młodzieży w wieku 8-17 lat (n=28), u których przyczyną PTSD było nadużycie seksualne w dzieciństwie. U badanych współistniały takie zaburzenia psychiczne jak: zaburzenia hiperkinetyczne, depresja, zachowania opozycyjno-buntownicze oraz nadużywanie substancji psychoaktywnych. W wyniku podawania karbamazepiny w dawce 300-1200 mg na dobę u 22 spośród 28 badanych nastąpiło całkowite ustąpienie objawów PTSD (Looft i wsp. 1995).

Wartość omówionych badań ogranicza niewielka liczebność badanych grup chorych, otwarty charakter oraz to, że nie zastosowano standaryzowanych narzędzi badawczych do oceny nasilenia PTSD.

## Walproinyany

Kwas walproinowy i jego sole są obecnie stosowane w leczeniu padaczki oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Mechanizm działania leku nie został dokładnie wyjaśniony. Prawdopodobnie walproinyany blokują napięciowo zależne kanały sodowe, a także wzmacniają depolaryzujące działanie związane z wypływem potasu z komórki nerwowej. Pośrednio zwiększają także dostępność kwasu GABA oraz hamują metabolizm serotoniny (Walden i Grunze 2000).

### *Fobia społeczna*

Jak dotąd opublikowano wyniki jednego badania typu otwartego, którym objęto 17 pacjentów z rozpoznaniem fobii społecznej. Zastosowanie kwasu walproinowego w dawce 500-2500 mg na dobę spowodowało istotne zmniejszenie nasilenie lęku społecznego, ocenianego wg skali lęku społecznego Liebowitza (LSAS), u 41% chorych (Kinrys i wsp. 2003).

Otwarty charakter badania oraz niewielka grupa osób badanych nie pozwala na wyciąganie wniosków o przydatności walproinianów w leczeniu fobii społecznej.

### *Zaburzenia lękowe z napadami paniki*

Badania typu otwartego przeprowadzone u 12 chorych z napadami paniki wykazały umiarkowaną lub znaczną poprawę po zastosowaniu walproinianu sodu (Woodman i Noyes 1994). U 13 chorych z napadami paniki i „niestabilnością emocjonalną”, u których nie uzyskano poprawy w trakcie terapii poznawczej i zastosowania standardowych leków, kuracja walproinianami spowodowała zmniejszenie nasilenia lęku oraz normalizację nastroju (Baets i Bowen 1998). Nie opublikowano jak dotąd wyników badań randomizowanych obejmujących większe grupy chorych, które pozwoliłyby na ocenę pozycji walproinianów w leczeniu zaburzeń lękowych z napadami paniki.

### *Zaburzenie stresowe pourazowe (PTSD)*

W jednym z badań zastosowano niskie dawki kwasu walproinowego (średnia dawka 109 mg/dobę) u 16 weteranów wojny wietnamskiej z rozpoznaniem PTSD. Zaobserwowano różnicowany wpływ leku na poszczególne objawy choroby. Istotna poprawa obejmowała takie dolegliwości jak nadmierna pobudliwość oraz unikanie sytuacji przypominających uraz psychiczny. Natomiast intensywność uporczywych wspomnień oraz ponownego doświadczania urazu nie uległa zmianie (Fesler 1991). Podobne efekty leczenia uzyskano przy zastosowaniu wyższych dawek leku (średnio 1365 mg/dobę), zapewniających stężenie w surowicy w przedziale 50-125  $\mu\text{g/ml}$  w grupie wete-

ranów wojennych z PTSD. Zmniejszeniu uległo także nasilenie lęku oraz depresji, ocenianych przy pomocy skali Hamiltona. Korzystny wpływ walproinianów na natrętne wspomnienia zdarzenia traumatyzującego, nadmierną czujność, oraz nasilenie depresji u chorych z PTSD opisali także Clark i wsp. (1999). Zastosowane leczenie nie spowodowało zmniejszenia nasilenia unikania oraz „odrętwienia” emocjonalnego.

Przeprowadzono także badania, których celem była ocena skuteczności kwasu walproinowego u chorych, u których przyczyną PTSD był udział w wypadku, gwałt, czy śmierć bliskiej osoby. Lek stosowany w średniej dawce 1400 mg na dobę nie spowodował zmniejszenia nasilenia objawów w trakcie 8 tygodniowej obserwacji (Otte i wsp. 2004). Jedyne jak dotąd, niedawno opublikowane badania randomizowane, przeprowadzone w grupie 85 amerykańskich weteranów wojennych w podeszłym wieku nie potwierdziły skuteczności walproinianów stosowanych w dawkach zapewniających średnie stężenie leku 82 (SD  $\pm$  30) mg/L (Davis i wsp. 2008).

Przedstawione wyniki badań nie pozwalają na jednoznaczną ocenę miejsca walproinianów w leczeniu PTSD. Prawdopodobnie lek ten może znaleźć zastosowanie u chorych, u których w obrazie klinicznym dominują takie objawy jak nadpobudliwość, jednak jak dotąd nie określono czynników predykcyjnych dobrej odpowiedzi terapeutycznej, także w odniesieniu do specyficznych przyczyn wywołujących PTSD.

## Pregabalina

Pregabalina jest lekiem o szerokim spektrum działania klinicznego. Mechanizm działania wiąże się z powinowactwem do podjednostki  $\alpha_2\delta$  napięciowo zależnych kanałów wapniowych. Podjednostka ta reguluje uwalnianie neuroprzekaźników o działaniu pobudzającym z pęcherzyków presynaptycznych, szczególnie w neuronach wykazujących nadmierne wyładowania. Przypuszcza się, że lek ten zwiększa ilość GABA w mózgu, ale nie wiadomo jaki jest mechanizm tego zjawiska (Stahl 2004). Pregabalina znalazła zastosowanie w leczeniu padaczki oraz bólu neuropatycznego.

### *Fobia społeczna*

Pande i wsp. (2004) przeprowadzili jedyne jak dotąd wielośrodkowe badania randomizowane pregabaliny w dawce 150 mg i 600 mg z użyciem placebo, którymi objęto 135 chorych na fobię społeczną. Efekty terapeutyczne oceniano przy pomocy Skali Lęku Społecznego Liebowitza. W grupie chorych leczonych pregabalina w dawce 600 mg na dobę, po 11 tygodniach nastąpiła istotnie większa redukcja ogólnego

nasilenia lęku oraz unikania, a także nasilenia lęku społecznego i unikania sytuacji społecznych niż u chorych leczonych placebo. Natomiast dawka 150 mg nie powodowała lepszych efektów terapeutycznych w porównaniu z placebo. Chorzy, którzy otrzymywali wyższą dawkę leku najczęściej zgłaszali skargi na senność oraz zawroty głowy.

#### *Zaburzenia lękowe uogólnione (ZLU)*

Celem wielośrodkowych badań randomizowanych z użyciem placebo było porównanie skuteczności pregabaliny, stosowanej w trzech dawkach 200 mg, 400 mg i 450 mg na dobę w grupie 344 chorych z rozpoznaniem ZLU. Począwszy od 1 tygodnia, w kolejnych punktach 6 tygodniowej obserwacji nasilenie objawów ZLU było istotnie mniejsze w 3 grupach chorych leczonych pregabaliną, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zawroty głowy oraz nadmierna sedacja. W zależności od dawki leku, u 9-13% badanych zaszła konieczność przerwania leczenia z powodu objawów ubocznych, co stanowiło wskaźnik podobny, jak w grupie leczonej placebo (8%) (Pohl i wsp. 2005). W innych badaniach wykazano podobny efekt terapeutyczny pregabaliny w dawce 300-600 mg na dobę i alprazolamu w grupie chorych na ZLU. Oceniane leki wykazywały większą skuteczność w porównaniu z placebo. Na podstawie analizy wyników autorzy sugerują dawkę 300 mg pregabaliny jako najbardziej efektywną dla większości pacjentów (Rickels i wsp. 2005). Przeprowadzono także wielośrodkowe badania porównawcze pregabaliny, wenlafaksyny oraz placebo, którymi objęto 421 chorych. Efekt leczenia pregabaliną w dawce 400 i 600 mg oraz wenlafaksyną 75 mg na dobę był istotnie lepszy niż placebo. Zmniejszenia nasilenia objawów nastąpiło szybciej w trakcie leczenia pregabaliną (po tygodniu) niż wenlafaksyną (po 2 tygodniach). Lek zmniejszał nasilenie lęku, zaburzeń snu oraz wywierał korzystny wpływ na nastrój (Montgomery i wsp. 2006).

Przeprowadzone badania kontrolowane z użyciem placebo wskazują, że pregabalina jest skuteczna w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych. Zwraca uwagę szybszy, w porównaniu z lekami referencyjnymi, początek działania klinicznego, który obserwowano na ogół w 1. tygodniu leczenia.

### **Gabapentyna**

Gabapentyna została zarejestrowana w 1994 roku jako dodatkowy lek w leczeniu częściowych napadów padaczkowych. Gabapentyna zwiększa ilość GABA w mózgu, prawdopodobnie poprzez zwiększenie jego syntezy na drodze niepoznanego jeszcze mechanizmu (Nemeroff 2004).

#### *Fobia społeczna*

Skuteczność gabapentyny w fobii społecznej oceniano w badaniu randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo w grupie 69 chorych. Lek stosowano w dawce 900-3600 mg na dobę. Odsetek chorych, u których po 14 tygodniach leczenia wystąpiło zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych przy pomocy Skali Lęku Społecznego Liebowitza (LSAS) o co najmniej 50% był podobny w obu grupach. Natomiast odpowiedź terapeutyczną stwierdzono u 32% chorych leczonych gabapentyną i 14% badanych, którzy otrzymywali placebo. Spośród działań niepożądanych najczęściej obserwowano zawroty głowy, senność, nudności i obniżenie libido (Pande i wsp. 1999).

#### *Zaburzenia lękowe z napadami paniki*

Efekty zastosowania gabapentyny u chorych z napadami paniki (n=103) w dawce 600-3600 mg nie różniły się w istotny sposób od grupy chorych otrzymujących placebo. Lepszą odpowiedź terapeutyczną na gabapentynę stwierdzono u chorych, u których początkowe nasilenie objawów wg skali paniki i agorafobii było większe (Pande i wsp. 2000).

#### *Zaburzenia stresowe pourazowe*

Dane na temat skuteczności gabapentyny w zaburzeniach stresowych pourazowych pochodzą głównie z opisów pojedynczych przypadków. Opublikowano także wyniki retrospektywnej analizy przebiegu PTSD u chorych, u których gabapentynę zastosowano jako lek dodatkowy z powodu zaburzeń snu. W czasie podawania gabapentyny nastąpiło wydłużenie snu oraz zmniejszenie nasilenia koszmarów sennych (Hammer i wsp. 2001).

### **Topiramamat**

Topiramamat stosowany jest w monoterapii oraz jako lek dodatkowy w leczeniu padaczki. Mechanizm działania topiramatu jest złożony. W wyniku jego zastosowania stwierdzono modulację aktywności receptora GABA i receptorów glutaminowych, niezależne od receptorów BDA zwiększenie aktywności układu GABA-ergicznego, zahamowanie aktywności glutaminergicznej oraz zablokowanie napięciowo zależnych kanałów sodowych i wapniowych oraz zahamowanie anhidrazy węglowej (La Roche i Helmer 2004; White 2006).

#### *Fobia społeczna*

Przeprowadzono jedno badanie, którego celem była ocena skuteczności topiramatu u 23 chorych na uogólnioną postać fobii społecznej. Leczenie roz-

poczynano od dawki 25 mg, którą zwiększano stopniowo do 400 mg na dobę w ciągu 16 tygodniowej obserwacji. Na podstawie oceny nasilenia zaburzeń przy pomocy skali Skali Lęku Społecznego Liebowitza (LSAS) remisję uzyskano u 26%, a poprawę u 45% badanych. W trakcie leczenia najczęściej występowały takie działania niepożądane jak: zmniejszenie masy ciała, parastezje oraz bóle głowy (Van Ameringen i wsp. 2004).

#### *Zaburzenia stresowe pourazowe (PTSD)*

Niedawno opublikowano wyniki kontrolowanego badania randomizowanego, którego celem była ocena skuteczności topiramatu u 40 chorych na PTSD. Zaburzenia spowodowane były nadużyciem seksualnym w okresie dzieciństwa, agresją w rodzinie lub śmiercią bliskiej osoby. W grupie chorych leczonych topiramatem (n=20) nastąpiło istotne zmniejszenie nasilenia ponownego przeżywania wydarzenia traumatyzującego oraz ogólnego nasilenia zaburzeń ocenianych przy pomocy skali do oceny niewojennych zaburzeń stresowych pourazowych (CAPS) (Tucker i wsp. 2007).

W badaniu typu otwartego po 4 tygodniach stosowania topiramatu, nastąpiło istotne zmniejszenie nasilenia ponownego przeżywania, nadmiernej pobudliwości oraz unikania. Kryteria odpowiedzi terapeutycznej spełniało 77% chorych. Interpretację wyników utrudnia fakt, że u 5 chorych topiramatu został zastosowany jako monoterapia, a u 28 został dołączony do innych, wcześniej stosowanych leków (Berlant 2004).

#### **Tiagabina**

Tiagabina w sposób selektywny hamuje wychwyt zwrotny GABA i zwiększa jego stężenie w szczelinie synaptycznej (Nemeroff 2004). Powyższy mechanizm działania spowodował zainteresowanie tiagabiną jako lekiem o działaniu przeciwłękowym.

#### *Fobia społeczna*

Niedawno opublikowano wyniki pilotażowego badania, którego celem była ocena skuteczności i tolerancji tiagabiny w dawce 4-16 mg na dobę u 54 chorych na fobię społeczną (Dunlop i wsp. 2007). Na podstawie skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI-I) u 63% badanych, którzy ukończyli 12 tygodniową obserwację, stwierdzono znaczną poprawę lub poprawę. U 24% badanych nasilenie objawów w skali LSAS wynosiło <30 punktów, co przyjęto jako wskaźnik remisji. Lek był na ogół dobrze tolerowany, jednak 9 chorych przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych. Opisano także korzystny wpływ tiagabiny, dołączonej do wcześniej stosowanych le-

ków z grupy SSRI, u 17 chorych na fobię społeczną (Schwartz i wsp. 2005).

#### *Napady paniki*

Dane na temat działania tiagabiny u chorych z napadami paniki pochodzą z opisów obserwacji kilku chorych. U 4 chorych tiagabina w dawce 7,5 do 15 mg spowodowała zmniejszenie nasilenie objawów po 2 tygodniach leczenia. Wyższe dawki powodowały nasilenie senności oraz zawroty głowy (Zwanzger i wsp. 2001).

#### *Zaburzenia lękowe uogólnione*

Rosenthal (2003) w randomizowanym badaniu typu otwartego porównywał efekty leczenia tiagabiną w dawce 4-16 mg na dobę oraz paroksetyną (20-40 mg na dobę) w grupie 40 chorych na ZLU. Po 10 tygodniach obserwacji oba leki spowodowały istotne zmniejszenie nasilenia objawów lęku oraz depresji.

Przeprowadzono także badanie z użyciem placebo, którym objęto 266 pacjentów z rozpoznaniem ZLU. Różnica nasilenia lęku, ocenianego przy pomocy skali lęku Hamiltona, między początkiem badania i w czasie ostatniej wizyty była podobna w grupie leczonej tiagabiną i placebo. Przy zastosowaniu innego modelu analizy statystycznej wyników, redukcja nasilenia lęku była większa u chorych, którzy zażywali tiagabinę (Pollack i wsp. 2005).

Tiagabina okazała się także skutecznym lekiem u chorych, u których uzyskano poprawę w trakcie stosowania leków z grupy SSRI lub wenlafaksyny, ale wystąpiły działania niepożądane w postaci nasilonych dysfunkcji seksualnych. Po zmianie leczenia efekt terapeutyczny utrzymywał się, jednocześnie nastąpiła istotna poprawa funkcji seksualnych (Schwartz i wsp. 2007).

Opisano także przypadki 2 chorych na PTSD oraz 3 pacjentów z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi, u których wcześniej bezskutecznie stosowano leki przeciwdepresyjne, głównie z grupy SSRI. Dodanie tiagabiny w dawce do 16 mg na dobę spowodowało u 4 chorych umiarkowaną poprawę (Schwartz 2002).

#### *Zaburzenia stresowe pourazowe*

Connor i wsp. (2006) w czasie 12 tygodniowego podawania tiagabiny stwierdzili istotną poprawę w grupie 29 chorych na PTSD. Następnie chorzy ci zostali metodą randomizacji zakwalifikowani do dalszego leczenia tiagabiną lub otrzymywali placebo. U chorych, u których zastosowano aktywne leczenie poprawa utrzymywała się, jednak odsetek nawrotów w obu badanych grupach nie różnił się. Natomiast opublikowane niedawno wyniki badania przeprowa-

dzanego metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo nie wykazały większej skuteczności tiagabiny u 232 chorych, w okresie 12 tygodniowego leczenia (Davidson 2007).

### **Levetiracetam**

Levetiracetam wiąże się z białkiem pęcherzyków synaptycznych SV2A. W ten sposób zmniejsza transport przez kanały wapniowe i ogranicza wpływ kationów wapnia znajdujących się w komórce. Powoduje to zmniejszenie uwalniania niektórych neuroprzekazników do szczeliny synaptycznej (Stahl 2004).

#### *Fobia społeczna*

Celem badania kontrolowanego z użyciem placebo była ocena skuteczności levetiracetamu w leczeniu farmakologicznym fobii społecznej. Lek stosowano w dawce 500-3000 mg na dobę przez 7 tygodni. W grupie leczonej levetiracetamem i placebo nie stwierdzono istotnych różnic nasilenia objawów w krótkiej skali fobii społecznej (BSPS). Natomiast odpowiedź terapeutyczna, która określona została jako zmniejszenie punktacji o 30% wystąpiła odpowiednio u 44% i 14% badanych (Zhang i wsp. 2005). W jednym badaniu typu otwartego, którym objęto 20 chorych, w wyniku 8 tygodniowego podawania stopniowo zwiększanych dawek levetiracetamu (dawka maksymalna 3000 mg/dobę) nastąpiło istotne zmniejszenie nasilenia objawów fobii społecznej, które oceniano przy pomocy skali Skali Lęku Społecznego Liebowitza (LSAS) (Simon 2004).

### **Lamotrygina**

Lamotrygina hamuje napięciowo zależne kanały sodowe i wywiera modulujący wpływ na kanały wapniowe i potasowe. Powoduje to zmniejszenie uwalniania aminokwasów pobudzających. Wywiera także działanie antyglutaminergiczne (Jefferson 2005).

Opublikowano jak dotąd wyniki jednego randomizowanego badania kontrolowanego, oceniającego przydatność lamotryginy w zaburzeniach stresowych pourazowych. Po 12 tygodniach obserwacji odpowiedź terapeutyczna wystąpiła u 5 z 10 chorych, u których zastosowano lamotryginę oraz u 1 z 4 badanych, którym podawano placebo. Zastosowano dawki w szerokim przedziale od 50-500 mg w zależności od skuteczności i tolerancji. Mimo podawania wysokich dawek lek był dobrze tolerowany, a do najczęstszych działań niepożądanych należały: pocenie, uczucie zmęczenia, zaburzenia koncentracji wzmożone pragnienie oraz zaburzenia erekcji (Hertzenberg i wsp. 1999).

## **INNE MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH**

Jak wykazały badania Boylana i wsp. (2004) u 55,8% chorych na zaburzenia afektywne dwubiegunowe współistnieje co najmniej jedno zaburzenie lękowe. W tej grupie chorych początek zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest zwykle wcześniejszy, a przebieg choroby i reakcja na lit gorsze. Przewlekłe stosowanie leków przeciwdepresyjnych u chorych na zaburzenia afektywne dwubiegunowe wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zmiany fazy na maniakalną oraz z możliwością szybkiej zmiany faz. Stąd też niektóre grupy ekspertów zalecają walproinian i gabapentynę jako leki pierwszego rzutu u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową z współistniejącymi zaburzeniami lękowymi (Keck i wsp. 2004). Jak dotąd nie przeprowadzono oceny skuteczności karbamazepiny, walproinianów oraz nowszych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu zaburzeń lękowych współistniejących z chorobą afektywną dwubiegunową. Przedstawione wyniki badań zastosowania ich w zaburzeniach lękowych wskazują na ich potencjalną przydatność także u chorych ze współwystępującą chorobą afektywną dwubiegunową.

## **OMÓWIENIE**

Zaburzenia lękowe są grupą chorób o znacznym rozpowszechnieniu. Najbardziej przydatne w farmakoterapii fobii społecznej, zaburzeń lękowych z napadami paniki, zaburzeń lękowych uogólnionych oraz zaburzeń stresowych pourazowych są selektywne inhibitory wychwytu serotoniny oraz wenlafaksyna. Ważne znaczenie w leczeniu zaburzeń lękowych odgrywa także psychoterapia, oparta głównie na technikach poznawczo-behawioralnych. Z przeprowadzonych metaanaliz wynika, że leczenie farmakologiczne oraz psychoterapia są metodami o podobnej skuteczności w leczeniu fobii społecznej oraz zaburzeń lękowych z napadami paniki (Gould i wsp. 1995). Jednak u pewnego odsetka chorych, po zastosowaniu wymienionych metod leczenia, nie obserwuje się poprawy stanu psychicznego lub też nasilenie działań niepożądanych nie pozwala na kontynuowanie leczenia. Dlatego podejmowane są próby leczenia zaburzeń lękowych preparatami o innym mechanizmie działania.

Układ GABA-ergiczny odgrywa kluczową rolę w patogenezie zaburzeń lękowych. Dlatego też podjęto badania z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych, które zwiększają aktywność układu GABA-ergicznego.

Z przedstawionego przeglądu literatury wynika, że najlepiej udokumentowana została skuteczność pregabaliny w zaburzeniach lękowych uogólnionych (3 badania randomizowane z użyciem placebo lub leku referencyjnego). Badania tego typu wskazują także na przydatność topiramatu w leczeniu PTSD (1 badanie).

Jedynym jak dotąd lekiem przeciwpadaczkowym, który został zarejestrowany w leczeniu zaburzeń lękowych jest pregabalina. Został on w 2006 roku zaakceptowany przez Komisję Europejską do stosowania w zaburzeniach lękowych uogólnionych. Określenie przydatności pozostałych leków z tej grupy w terapii zaburzeń lękowych wymaga dalszych randomizowanych badań z użyciem placebo lub leków referencyjnych. Powinny one obejmować szczególnie tych chorych, u których nie uzyskano poprawy po zastosowaniu zalecanych obecnie metod leczenia (SSRI, wenlafaksyna, psychoterapia) lub zastosowanie leków spowodowało wystąpienie nasilonych działań niepożądanych. Inną grupą są chorzy, u których zaburzenia lękowe współwystępują z innymi chorobami, np. uzależnieniem od substancji psychoaktywnych, czy zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi.

Na koniec należy zwrócić uwagę na opublikowany niedawno raport amerykańskiej Food and Drug Administration (FDA), z którego wynika, że stosowanie opisanych w niniejszej pracy leków przeciwpadaczkowych związane jest z dwukrotnie wyższym ryzykiem samobójstwa (0,43%) w porównaniu z placebo (0,22%). Podkreślono jednak, że dotyczy to w większym stopniu chorych, u których leki te zastosowano z powodu padaczki niż chorób psychicznych oraz z innych wskazań.

(<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Antiepileptic>)

## PIŚMIENNICTWO

- Berlant JL. Prospective open-label study of add-on and monotherapy topiramate in civilians with chronic nonhallucinatory posttraumatic stress disorder. *BMC Psychiatry* 2004; 18: 24.
- Bowen RC, Baetz M., Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 73-77.
- Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1106-1113.
- Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1120-1126.
- Clark RD, Canive JM, Calais LA, Qualls CR, Tuason VB. Divalproex in posttraumatic stress disorder: an open-label clinical trial. *J Trauma Stress* 1999; 12: 395-401.
- Connor KM, Davidson JR, Weisler RH, Zhang W, Abraham K. Tiagabine for posttraumatic stress disorder: effects of open-label and double-blind discontinuation treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184: 21-25.
- Davidson JR, Brady K, Mellman TA, Stein MB, Pollack MH. The efficacy and tolerability of tiagabine in adult patients with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 85-88.
- Davis LL, Davidson JR, Ward LC, Bartolucci A, Bowden CL, Petty F. Divalproex in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in a Veteran Population. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 84-88.
- Dunlop BW, Papp L, Garlow SJ, Weiss PS, Knight BT, Ninan PT. Tiagabine for social anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 241-244.
- Fesler FA. Valproate in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 361-364.
- Gorman JM. New Molecular Targets for Antianxiety Interventions. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl): 328-335.
- Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clin Psychol Rev* 1995; 15: 819-844.
- Hamner MB, Brodrick PS, Labbate LA. Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13: 141-146.
- Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, i wsp. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1226-1229.
- Jefferson JW. Lamotrigine in psychiatry: pharmacology and therapeutics. *CNS Spectr* 2005; 10: 224-232.
- Keck KE, Perlis RH, Otto MW. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of Bipolar Affective Disorder 2004. Minneapolis MN. Mc Graw-Hill Inc 2004.
- Kinrys G, Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Nardi AE, Versiani M. Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 169-172.
- Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwa Medyczne „Vesalius”, Kraków-Warszawa 1997.
- La Roche SM, Helmer SL. The New Antiepileptic Drugs. *Scientific Review. JAMA*, 2004; 291: 605-614.
- Lipper S, Davidson JR, Grady TA, Edinger JD, Hammett EB, Mahorney SL i wsp. Preliminary study of carbamazepine in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986; 27: 849-854.
- Loeff D, Grimley P, Kuller F, Martin A, Shonfield L. Carbamazepine for PTSD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 703-704.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 771-782.
- Nemeroff CB. The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37: 133-146.
- Otte C, Wiedemann K, Yassouridis A, Kellner M. Valproate monotherapy in the treatment of civilian patients with non-combat-related posttraumatic stress disorder: an open-label study. *Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 106-108.
- Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH i wsp. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 341-348.
- Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, i wsp. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 141-149.

27. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J.: Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 467-471.
28. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 151-158.
29. Pollack MH, Roy-Byrne PP, Van Ameringen M, Snyder H, Brown C, Ondrasik J, Rickels K. The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1401-1408.
30. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noreadrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000; 12 (suppl 1): 2-19.
31. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, i wsp. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1022-1030.
32. Rosenthal M. Tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, open-label, clinical trial with paroxetine as a positive control. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1245-1249.
33. Schwartz TL, Nasra GS, Ashton AK, Kang D, Kumaresan H, Chilton M, Bertone F. An open-label study to evaluate switching from an SSRI or SNRI to tiagabine to alleviate antidepressant-induced sexual dysfunction in generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 25-30.
34. Schwartz TL. The use of tiagabine augmentation for treatment-resistant anxiety disorders: a case series. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 53-57.
35. Schwartz TL, Azhar N, Husain J, Nihalani N, Simionescu M, Coovert D, i wsp. An open-label study of tiagabine as augmentation therapy for anxiety. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17: 167-172.
36. Simon NM, Worthington JJ, Doyle AC, Hoge EA, Kinrys G, Fischmann D. i wsp. An open-label study of levetiracetam for the treatment of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1219-1222.
37. Stahl SM. Psychopharmacology of anticonvulsants: levetiracetam as a synaptic vesicle protein modulator. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1162-1163.
38. Stahl SM. Mechanism of action of alpha2delta ligands: voltage sensitive calcium channel (VSCC) modulators. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1033-1034.
39. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Långström B, i wsp. Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1220-1225.
40. Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, Thompson J, Wu SC, Capece JA, Rosenthal NR. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 201-206.
41. Uhde TW, Stein MB, Post RM. Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 45: 1104-1109.
42. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Oakman J, Bennett M. An open trial of topiramate in the treatment of generalized social phobia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1674-1678.
43. Walden J, Grunze H. *Bipolar Affective Disorder. Etiology and treatment* Thieme 2000.
44. White HS. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine. *Headache* 2005; 45: 48-56 .
45. Wolf ME, Alavi A, Mosnaim AD. Posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans clinical and EEG findings; possible therapeutic effects of carbamazepine. *Biol Psychiatry* 1988; 15: 642-644.
46. Woodman CL, Noyes R Jr. Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* . 1994; 55: 134-136.
47. Zhang W, Connor KM, Davidson JR. Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 551-553.
48. Zwanzger P, Baghai TC, Schule C, Minov C, Padberg F, Moller HJ I wsp. Tiagabine improves panic and agoraphobia in panic disorder patients [letter]. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 656- 657.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Jan Jaracz*

*Klinika Psychiatrii Dorosłych im. K. Marcinkowskiego UM w Poznaniu*

*ul. Szpitalna 27/33*

*60-572 Poznań,*

*tel. ( 0 61) 849 15 31, fax. (0 61) 8 48 03 92*

*e-mail: jjaracz@ump.edu.pl*

---