

Anna Konopka, Michał Wroński, Jerzy Samochowiec  
Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

# Możliwości medycyny w zakresie leczenia lęku — historia i współczesność

*The medicine's potentiality in the area of anxiety treatment — history and the present day*

Praca napisana w ramach grantu MNiSW nr N N 402 466640.

## Abstract

Anxiety disorders belong to the most common psychiatric diagnosis. Methods of treating, removing or alleviating anxiety symptoms are nowadays numerous and allow to adjust particular method to individual patient's conditions and needs. The aim of this article was to review those methods also from the historical point of view to present the changes and transformations they underwent over time.

*Psychiatry 2013; 10, 2: 55–62*

**key words:** anxiety disorders, treatment, history

## Wstęp

Co łączy dobrze odżywionego, dorosłego hipopotama otwierającego sobie żyłę o łodygę nadłamaną trzciny z młodą, przepracowaną kobietą sięgającą po tabletkę Relanium? Z pozoru nic, w istocie bardzo wiele. Obie te istoty łączy cel, jakim jest poprawienie samopoczucia, usunięcie dyskomfortu. Hipopotam (Pliniusza [Gaius Plinius Secundus zwany Starszym]) instynktownie wykształcił umiejętność upuszczania krwi, aby pozbyć się dolegliwości wywołanych nadciśnieniem, dając tym samym przykład jak silne jest u zwierząt dążenie do poprawy samopoczucia. W świecie zwierzęcym jest wiele podobnych przykładów zachowań samoleczących, jak choćby zdolność wydobywania ciał obcych, usuwania pasożytów czy korzystania z dobrodziejstw gorących źródeł [1]. Nie ulega wątpliwości, że działania zmierzające do usunięcia bólu i cierpienia są w przyrodzie zjawiskiem powszechnym. Jednak to człowiek, jako istota obdarzona inteligencją, rozwinął cały zasób środków służących niesieniu ulgi zarówno w cierpieniach fizycznych, jak i psychicznych. Historia tych odkryć ma jednak zarówno dobre, jak i złe strony. Szczególnie historia zwalczania

psychicznego cierpienia obfituje w wiele entuzjastycznie przyjmowanych nowych środków leczących, które z czasem ujawniały swoje negatywne oblicze — uzależnienie wraz z wszystkimi jego konsekwencjami. Warto tę historię poznawać, gdyż stanowi ona ważne źródło wiedzy nie tylko o możliwościach i ograniczeniach medycyny, ale przede wszystkim człowieka, który jest w stanie korzystać z jej dobrodziejstw zarówno w sposób konstruktywny, jak i destrukcyjny.

## Środki uśmierzające lęk w dziejach ludzkości

Środki stosowane przez ludzkość dla łagodzenia stanów napięcia, lęku i bólu przez szereg stuleci zamykały się w dość ograniczonym kręgu. Od czasów starożytnych należał do nich przede wszystkim alkohol, opium oraz inne rośliny o właściwościach narkotycznych, takie jak na przykład Belladonna czy Hyoscyamus, inaczej szaleń lub lulek czarny, zalecany już przez Pliniusza (Gaius Plinius Secundus zwany Starszym) (23–79 r.n.e.), następnie powszechnie stosowany w średniowieczu [2].

## Alkohol

Dobroczynne właściwości alkoholu znane były już 5000 lat p.n.e. Hipokrates (V–IV wiek p.n.e.) uważając alkohol za panaceum, widział jednak przeciwwskazania w stosowaniu go u kobiet ciężarnych i dzieci. W wiekach średnich alkohol należał, obok maku, egzor-

## Adres do korespondencji:

Anna Konopka  
Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiego  
Uniwersytetu Medycznego  
ul. Broniewskiego 26, 71–460 Szczecin  
e-mail: a.konopka@vp.pl

cyzmów i zielarstwa, do podstawowych środków łagodzących powszechne w owym czasie stany nerwicowe i lękowe, powstające w atmosferze „nastrojów pokutniczych” oraz silnej wiary w działanie sił nadprzyrodzonych [1]. W połowie XIX wieku angielski profesor R.B. Tod w swojej „metodzie stymulacji alkoholowej” posunął się chyba najdalej, bez oporów aplikując „lecnicze” dawki alkoholu wszystkim, również dzieciom. Do końca XIX wieku problem szkodliwych skutków ubocznych alkoholu nie był dyskutowany w środowiskach medycznych. Wierzone powszechnie, że uzależnienie zagraża tylko osobom o specyficznych cechach psychofizycznych. Alkohol w okresie międzywojennym pełnił tę samą rolę terapeutyczną, co współczesne leki uspokajające. Radykalna zmiana poglądów na temat jego szkodliwości znalazła dopiero swój wyraz w prohibicji wprowadzonej w latach 20. XX wieku [3]. Mimo że kojące działanie alkoholu etylowego było znane i wykorzystywane od wieków, należy zaznaczyć, że nie jest on anksjolitykiem, gdyż jego efekt przeciwlękowy jest krótkotrwały, a po ustąpieniu jego działania objawy lękowe nasilają się, nie wspominając o negatywnych skutkach somatycznych, neurotoksyczności i ryzyku uzależnienia [4].

### Opium

Kojące działanie maku było znane już ponad 4000 lat temu. Sumerowie ową „roślinę radości” nazwali w swoim języku papaver, stąd późniejsza nazwa łacińska. O powszechności tej substancji świadczą wizerunki makówki odnajdywane w wytworach sztuki wielu kultur: babilońskiej, asyryjskiej czy starożytnego Egiptu. Na Krecie na przykład oprócz figurki kobiety z makówkami w tiarze, z których wycieka sok, znaleziono również naczynia służące najwyraźniej do produkcji „kompotu”. Oba te znaleziska datuje się na około 3000 lat p.n.e. Istnieją dowody, że opium w okresie brązu (II–III wiek) stanowiło częsty artykuł handlu w basenie Morza Śródziemnego. W Starożytnej Grecji opium było związane z kultem bogów. Z powodu cennych właściwości nasennych i kojących mak był w szczególności przypisany bogom snu — Morfeuszowi i Hypnosowi, ale również bogowi śmierci Tanatosowi. W II wieku n.e. syrop makowy (*Sirupus diakodion*) był wymieniany wśród farmaceutyków opisywanych przez Galena (130–200 r.n.e.) W czasach nowożytnych mak w postaci wywaru lub namoczonych w wodzie nasion był powszechnie stosowany do usypiania niespokojnych niemowląt. W Europie opium nie było uprawiane do XIX wieku. Jego użycie rozpowszechniło się dopiero wraz z epoką romantyzmu. Stosowane początkowo przez artystów celem przezwyciężenia depresji i twórczej niemocy, z czasem było powszechnie

traktowane na równi z innymi ziołami leczniczymi. W medycynie opium używane było głównie do leczenia depresji [5]. Opium rozpuszczane w alkoholu nosiło nazwę Laudanum i zalecane było do leczenia między innymi chronicznego alkoholizmu. Po rozpoznaniu zagrożeń związanych ze stosowaniem opium i jego działania uzależniającego w drugiej połowie XIX wieku w leczeniu alkoholizmu zaczęto stosować morfinę i zastępować nią opium [3].

### Sole bromu

Odkryte w połowie XIX wieku, początkowo były stosowane w medycynie jako lek przeciwdrgawkowy, dopiero z czasem zaczęto wykorzystywać ich działanie uspokajające. Wadą bromu było zarówno słabsze działanie niż w przypadku innych leków przeciwlękowych, nadmierna sedacja, jak i przykre objawy uboczne w postaci wysypki, rozdrażnienia, chwiejności emocjonalnej czy niewyraźnej mowy. Ponadto tendencja preparatów bromu do kumulowania się w organizmie groziła jeśli nie śmiercią, to przynajmniej zatruciem z poważnymi powikłaniami gastrycznymi i neurologicznymi. Do zespołu symptomów neurotoksycznych zwanych bromizmem należy bezsenność, halucynacje, delirium i drgawki. Z tych powodów sole bromu zaczęto z czasem zastępować odkrytymi na początku XX wieku barbituranami. Ślady popularności bromu można odnaleźć w literaturze z tamtego okresu, o czym świadczy chociażby wers zaczerpnięty z wiersza Jana Brzechwy, kierowanego do dzieci zatytułowany „Staś Pytalski”: „[...] Matka wpadła w stan nerwowy i musiała zażyć bromu [...]”. Ze względów bezpieczeństwa soli bromu nie stosuje się obecnie w Stanach Zjednoczonych, choć są one wciąż używane w niektórych krajach, a także w praktyce weterynaryjnej [2, 4, 6].

### Barbiturany

Pochodną kwasu barbiturowego (malonylomocznika) po raz pierwszy zsyntetyzował Adolf von Baeyer w 1863 roku. W 1903 roku barbiturany zostały wprowadzone do praktyki klinicznej przez firmę Bayer jako leki o działaniu przeciwdrgawkowym, uspokajającym i nasennym. W latach 1920–1950 stanowiły one w zasadzie jedyne farmakologiczne narzędzie służące do leczenia lęku. Najczęściej przepisywanym w tamtych czasach lekiem należącym do tej grupy był fenobarbital, rozprowadzany przez firmę Bayer w 1912 roku pod nazwą Luminal. Już po pierwszym roku od wprowadzenia barbituranów na rynek w literaturze medycznej pojawiły się doniesienia na temat ich negatywnych skutków ubocznych w postaci uzależnienia, ciężkich zespołów odstawiennych, a także częstych zgonów w wyniku przedawkowania [2, 9].

**Meprobramat**

Ten organiczny związek chemiczny z grupy karbaminianów alkanodioli po raz pierwszy został zsyntetyzowany w maju 1950 roku przez czeskiego neurobiologa Franka M. Bergera, zatrudnionego w amerykańskiej firmie farmaceutycznej w New Jersey. W lipcu 1955 roku został zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) jako pierwszy lek anksjolityczny o nazwie *Miltown*. Jego pojawienie się zostało przyjęte entuzjastycznie jako moment przełomowy w dziedzinie leczenia lęku, gdyż w przeciwieństwie do barbituranów posiadał mniejsze właściwości uzależniające oraz pozwalał uzyskać efekt przeciwlękowy przy jedynie niewielkim wpływie na sprawność psychofizyczną i zdolności intelektualne pacjentów. Jednak i ten „złoty środek” w krótkim czasie ujawnił swoje mankamenty — przede wszystkim działał bardziej nasennie niż uspokajająco, wywołując nadmierną senność, wykazał również dużą toksyczność oraz tendencję do kumulowania się w organizmie, przez co stwarzał ryzyko zatrucia. Został wycofany ze sprzedaży w Stanach Zjednoczonych w połowie lat 60., kiedy to definitywnie ujawniono ryzyko nadużywania, wzrostu tolerancji i uzależnienia, a także przedawkowania jakie powodował [2].

**Benzodiazepiny****Historia**

Tej grupie leków należy się szczególna uwaga, ponieważ stanowią one ogniwo łączące historię ze współczesnością. Benzodiazepiny, będące dzieckiem „rewolucji farmaceutycznej” lat 50. ubiegłego wieku, wciąż należą do jednych z najczęściej przepisywanych leków, zajmując drugie miejsce po lekach na krążenie lub środkach antykonceptyjnych [10]. Historia powstania tej grupy leków sama w sobie jest interesująca ze względu na liczne błędy, przypadkowe odkrycia oraz zwroty akcji, które się na nią składały. Odkrywcą benzodiazepiny był polski badacz Leo Henryk Sternbach, absolwent Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, gdzie w 1931 roku uzyskał doktorat w dziedzinie chemii organicznej. W trakcie badań poddyplomowych nad barwnikami przypadkowo odkrył pewien trójcykliczny związek, który nie wzbudził wówczas jego zainteresowania. W 1940 roku rozpoczął badania naukowe w laboratorium Hoffman-la Roch w Szwajcarii, lecz wkrótce w wyniku wojennych przesładowań był zmuszony emigrować do Stanów Zjednoczonych, gdzie kontynuował swoje badania. Tam też, zachęcony doniesieniami na temat powodzenia odkrytej w tamtym czasie we Francji chloropromazyny, ponownie zainteresował się zsyntetyzowanym 20 lat wcześniej związkiem chemicznym. Dążył do zmodyfikowania cząstki w taki sposób, aby uzyskała właściwości podobne

do francuskiego neuroleptyku. Początkowo spotykały go niepowodzenia, uzyskał około 40 składników, które nie wykazywały jednak pożądanego działania przeciwdrgawkowego, uspokajającego i nasennego. Zniechęcony zaniechał badania ostatniego — i jak się okazało w finale — kluczowego spośród 40 syntetyzowanych składników (Ro 5-0690). Składnikiem tym zainteresował się po półtorarocznej przerwie kolega Sternbacha — Earl Reedem, który udowodnił wyższość otrzymanej substancji nad meprobramatem pod względem działania przeciwlękowego, miorelaksującego i nasennego, przy jednoczesnym braku znaczących efektów ubocznych. Pierwsze badania nad działaniem uspokajającym leku prowadzone były na dziko żyjących małpach. Pozytywne rezultaty tych badań skłoniły Leo Sternbacha do kontynuowania doświadczeń z nową substancją. Sternbach zasłynął również z powodu spektakularnych badań, przeprowadzanych przy użyciu nowego trankwilizatora na lwach bengalskich, panterach i tygrysach zamieszkujących ZOO w San Diego. Uzyskany w finale lek początkowo znany pod nazwą metaminodiazepoksyd, został ostatecznie opatentowany 15 maja 1958 roku pod nazwą chlordiazepoksyd. Był to pierwszy lek z nowej grupy benzodiazepin, zaakceptowany ostatecznie przez FDA w lutym 1960 roku pod nazwą Librium. Kolejnymi członkami nowej rodziny leków był diazepam — benzodiazepina o krótszym działaniu oraz oksazepam. Od tamtej pory nowa grupa leków powiększyła się, trzecią generację stanowił alprazolam [2, 5].

***Benzodiazepiny — złoty środek czy kolejne ogniwo w łańcuchu farmakologicznych niepowodzeń***

Duża skuteczność terapeutyczna benzodiazepin spowodowała, że w latach 1965–1975 były one najczęściej sprzedawanym lekiem na świecie, zastępując definitywnie barbiturany i meprobramat w leczeniu zaburzeń lękowych. W latach 70. diazepam okazał się najczęściej przepisywanym lekiem w Stanach Zjednoczonych [6]. Z czasem jednak zaczęły się ujawniać problemy związane z ich zażywaniem, wzrost tolerancji, uzależnienie, masowa konsumpcja nieuzasadniona względami medycznymi, a ukierunkowana na łagodzenie naturalnych stanów emocjonalnych, coraz liczniejsze przypadki samoleczenia oraz przedawkowania prowadzącego do śmierci. Tendencja do nadmiernej kumulacji metabolitów w organizmie, prowadząca do wzmożonej sedacji i upadków wpłynęła na zmniejszenie popularności benzodiazepin długodziałających, na rzecz krótkodziałających (alprazolam, lorazepam, triazolam). Dla przykładu alprazolam (Xanax) należał do najczęściej przepisywanych leków w latach 90. Wraz rozpowszechnieniem krótkodziałających benzodiazepin ujawniły się problemy związane z ich wysokim

potencjałem wywoływania objawów ubocznych w postaci amnezji, psychoz czy depresji, a także uzależnienia. Dopiero od połowy lat 90., kiedy wprowadzono liczne przewodniki zawierające wytyczne, jak racjonalnie stosować benzodiazepiny, uzyskano względną równowagę w zakresie bezpieczeństwa stosowania leków z tej grupy [2, 6]. Mimo istnienia ścisłych rekomendacji co do stosowania benzodiazepin wciąż istnieje wiele sytuacji stosowania tych leków niezgodnie z zasadami bezpieczeństwa. Wielu pacjentów stosuje benzodiazepiny długoterminowo, co stwarza istotne ryzyko uzależnienia [7].

Wraz ze wzrostem wiedzy na temat neurobiologicznych mechanizmów działania leków uspokajających możliwe stało się stworzenie kolejnych niebenzodiazepinowych leków uspokajających i nasennych, które działają na podobnej zasadzie, to znaczy wiążą się z podjednostką  $\alpha 1$  receptora GABAA wywołując napływ jonów chlorkowych do komórki i jej hiperpolaryzację. Powoduje to wzrost progu aktywacji dla neurotransmitera pobudzającego, a tym samym zmniejszenie pobudliwości neuronów i zahamowanie przewodzenia impulsów. Do takich leków należy zolpidem. Te czynniki posiadają lepszy profil bezpieczeństwa i mniejszą tendencję do wywoływania niepożądanych efektów ubocznych w porównaniu z tradycyjnymi benzodiazepinami. Wciąż jednak mogą wywoływać tendencję do nadużywania i uzależnienia [8].

## Współczesne możliwości terapii zaburzeń lękowych

### Inne grupy leków stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych

Obecnie medycyna dysponuje lekami, które redukują lęk, niepokój, poprawiają samopoczucie pacjenta, niepowodując przy tym uzależnienia, co daje im przewagę nad lekami benzodwuzepinowymi, a jednocześnie powoduje, że są one często wykorzystywane w codziennej praktyce. Stosując te leki należy oczywiście zwrócić uwagę na rodzaj zaburzenia lękowego.

### Zaburzenia lęku napadowego

W zaburzeniach lękowych z napadami paniki oprócz benzodwuzepin (stosowanych nie dłużej niż 4 tygodnie, jako leczenie wspomagające; alprazolam oraz klonazepam są lekami z wyboru) obecnie zaleca się również stosowanie:

- leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) — leczenie rozpoczyna się od dawek o połowę niższych od stosowanych na początku leczenia zaburzenia depresyjnego, zaś odpowiedź na leczenie pojawia

się po 4–6, a nawet 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia; w badaniach kontrolowanych nie wykazano zwiększenia skuteczności leczenia przy zastosowaniu dawek sertraliny większych niż 50 mg/d., citalopramu wyższych od 20 mg/d., fluoksetyny wyższych niż 20 mg/d., zaś paroksetyny wyższych niż 40 mg/d.;

- trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) — gorsza tolerancja niż SSRI; wyniki badań potwierdziły efektywność imipraminy oraz klomipraminy, która wydaje się być skuteczniejsza, szczególnie w dawce 150–200 mg/d., choć niektórzy pacjenci mogą już uzyskać remisję przy dawkach 25–50 mg/d.; nieliczne badania wskazują na skuteczność nortriptyliny oraz dezypiramy; obecnie jednak TLPD uważane są za leki trzeciego rzutu ze względu na gorszą tolerancję i bezpieczeństwo);
- odwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAOI, *monoamine oxidase inhibitor*) — moklobemid, który wykazuje podobną skuteczność terapeutyczną do SSRI oraz TLPD, nie jest on lekiem pierwszego rzutu, stanowi alternatywę terapeutyczną dla chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi przy użyciu SSRI;
- selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) — wenlafaksyna stosowana w dawce 37,5–225 mg/d. jest lekiem o udowodnionej skuteczności terapeutycznej, leczenie należy rozpoczynać od dawek najmniejszych i stopniowo je zwiększać; nie jest skuteczniejsza od SSRI i powinna być rozważona jako opcja terapeutyczna po uprzednim stosowaniu leków z grupy SSRI.

Nieliczne badania wskazują na skuteczność reboksetyny w dawce 8 mg/d, zaś lekami, które ze względu na profil farmakodynamiczny mogą okazać się skuteczne, mogą być również mirtazapina oraz trazodon (75–300 mg/d.). W przypadku zastosowania wymienionych leków remisja pojawia się po 4–12 tygodniach leczenia, nierzadko po dłuższym czasie. Badania kliniczne pokazują, że farmakoterapia powinna trwać co najmniej 8 miesięcy, zaś po zaprzestaniu leczenia profilaktycznego u ponad 50% pacjentów w ciągu 2 lat dochodzi do nawrotu zaburzenia.

### Lęk uogólniony

Leki przeciwdepresyjne znalazły także zastosowanie w przypadku zaburzeń lękowych uogólnionych. Skuteczność w leczeniu wykazały SSRI, SNRI, TLPD oraz hydroksyzyna.

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny obecnie są uważane za leki pierwszego rzutu, także w przypadku współistnienia innego zaburzenia psychicz-

nego. Zalecane dawki są podobne do tych stosowanych w leczeniu epizodu depresji. Powinno się zaczynać od małych dawek i stopniowo je zwiększać do optymalnych, kierując się obecnością i nasileniem objawów ubocznych. Przy braku wyraźnej poprawy po 4–8 tygodniach leczenia dawkę należy zwiększyć do maksymalnej, kierując się również tolerancją. Brak poprawy po 8–12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia powinien być sygnałem do zmiany leczenia. Leczenie lekami z grupy SSRI powinno trwać długo — co najmniej rok. Powinno się odstawiać je powoli w ciągu 1–3 miesięcy, uprzedzając pacjenta o możliwości wystąpienia objawów odstawienia.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny — wenlafaksyna stosowana jest w dawce 75–225 mg/d. i skutecznie eliminuje objawy lękowe. Zalecana jest forma o przedłużonym działaniu. Poprawę w większości przypadków osiągnano w ciągu 8 tygodni leczenia, zaś osiągnięcie remisji wymaga dłuższego czasu. Po 6 miesiącach remisję stwierdzano u około 40% pacjentów, w tym u 61% tych, u których po 8 tygodniach obserwowano jedynie poprawę. Przerwanie leczenia wiązało się z ryzykiem nawrotu. W porównaniu z buspironem (30 mg/d.) wenlafaksyna (75–150 mg/d.) działa szybciej i nieco skuteczniej. Duloksetyna w dawce 60–120 mg/d. wykazuje podobną skuteczność do wenlafaksyny czy SSRI. Wydaje się szczególnie skuteczna wobec objawów wynikających z aktywacji układu autonomicznego. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od dawki 20–30 mg/d. raz dziennie i jej zwiększenie do 60 mg/d. w zależności od odpowiedzi klinicznej. Maksymalna dawka wynosi 120 mg/d.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne — skuteczność w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych jest porównywalna z SSRI, natomiast cechuje je zdecydowanie gorsza tolerancja i z tego powodu uznawane są za leki trzeciego rzutu. Skuteczność imipraminy, doksepiny i klomipraminy w terapii krótkoterminowej była porównywalna z benzodwiazepinami i paroksetyną. Efekt widoczny był po 2–3 tygodniach leczenia. Podobnie jak SSRI i inaczej niż benzodwiazepiny (BZD), TLPD są głównie skuteczne wobec objawów psychicznych lęku, mniej wobec objawów somatycznych.

Benzodwiazepiny działają skutecznie od pierwszych dni ich stosowania, lecz nadają się tylko do stosowania krótkoterminowego (3–4, wyjątkowo 6 tygodni) ze względu na ich potencjał uzależniający. Bywają stosowane na początku terapii jako leczenie wspomagające lub w przypadku nagłej interwencji. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi po odstawieniu BZD objawy lękowe często nawracają, częściej niż przy innych lekach. Można tego uniknąć, odstawiając je stopniowo. Po 4-tygodniowym stosowaniu odstawienie powinno

trwać do 2 tygodni, po 8-tygodniowym do 3 tygodni, a po półrocznym do 8 tygodni, czasami dłużej.

W leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych znalazły zastosowanie:

- hydroksyzyna — w dawce 50 mg/d. przewyższała skutecznością placebo, a efekt działania był porównywalny z BZD w krótkotrwałym leczeniu;
- buspiron — większa skuteczność w porównaniu z placebo, a mniej więcej porównywalna z innymi lekami (BZD, leki przeciwdepresyjne); wykazuje on stopniowy, względnie powolny początek działania, ujawniający się po 2–4 tygodniach leczenia; w odróżnieniu od BZD wykazuje większą skuteczność wobec objawów psychicznych niż somatycznych lęku; nie jest skuteczny wobec napadów paniki; jest stosowany w dawce podzielonej do 30 mg/d., czasami większej, a jego skuteczność utrzymuje się przy długotrwałym stosowaniu; nie wywołuje uzależnienia, a po przerwaniu leczenia nie występują objawy odstawienia; leczenie buspironem powinno być kontynuowane przez ponad 6 miesięcy (często rok i dłużej); obecnie traktowany jest jako lek drugiego rzutu w zaburzeniach lękowych uogólnionych, jest też stosowany w celu potencjalizacji działania SSRI w przypadku ich niepełnej skuteczności;
- pregabalina — lek przeciwbólowy i przeciwpadaczkowy; efekt terapeutyczny w leczeniu zespołu lęku napadowego zauważalny jest już po tygodniu, a siła działania porównywalna z wenlafaksyną i alprazolamem; skuteczność obserwowana jest w zakresie dawek 150–600 mg/d., zaś zalecane dawki wynoszą 300–450 mg/d.; wyższe dawki najczęściej nie są skuteczne, a gorzej tolerowane.

W leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych podejmowano próby leczenia propranololem, mirtazapiną, trazodonem, opipramolem, a w celu potencjalizacji działania SSRI stosowano risperidon (0,5–1,5 mg/d.), olanzapinę (średnia dawka 9,4 mg/d.). Stosowanie tych leków wymaga jeszcze dalszych badań. Istnieją także doniesienia o skuteczności kwetiapiny w dawkach nieprzekraczających 300 mg/d. Najczęściej efekt terapeutyczny występuje w zakresie dawek 50–150 mg/d.

#### **Inne zaburzenia lękowe**

Leki z grupy SSRI, SNRI znalazły także zastosowanie w leczeniu fobii społecznej, zaburzeń stresowych porazowych czy zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. W farmakoterapii lęku społecznego podejmowano próby stosowania leków przeciwpadaczkowych: gabapentyny, pregabaliny, lewetiracetamu, kwasu walproinowego, wymagane są jednak dalsze badania w tym zakresie. Szczególnie gabapentyna i pregabalina stosowane



w dużych dawkach wydają się przewyższać skutecznością placebo. Olanzapina (5–20 mg/d.) w badaniu kontrolowanym placebo i kwetiapina (150–300 mg/d.) w badaniu otwartym wykazały skuteczność w leczeniu fobii społecznej. Na razie niektórzy badacze rekomendują olanzapinę w celu potencjalizacji działania SSRI lub jako lek trzeciego rzutu.

Stosowany w terapii zespołu stresu pourazowego (PSTD, *posttraumatic stress disorder*) antagonistą receptorów beta-adrenolitycznych (propranolol) czy klonidyna (agonista presynaptycznego receptora alfa-2) powodowały zmniejszenie nasilenia objawów PTSD. Podobną skuteczność wykazywały sole litu, pochodne kwasu walproinowego, które jednak najczęściej stosowane są w potencjalizacji działania innych leków. Obiecujące wyniki przyniosły badania lamotryginy (do 500 mg/d.), która przewyższała skutecznością placebo. Próby z naltreksonem, buspironem, kryptoheptadyną (*Cryptoheptadine* — *non selective serotonin blocker*) sugerują pewną ich skuteczność wobec objawów PTSD, ale aby je rekomendować konieczne są dalsze próby kliniczne. W leczeniu farmakologicznym zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD, *obsessive-compulsive disorder*) leki podaje się we względnie dużych dawkach (klomipramina 250–300 mg/d., fluwoksamina 300 mg/d., fluoksetyna 80 mg/d., paroksetyna 60 mg/d., sertralina 200–250 mg/d., citalopram 20–70 mg/d., escitalopram 20–60 mg/d.). Terapia 8–12-tygodniowa to najkrótszy wymagany okres do oceny skuteczności stosowanego leku. Zaleca się, aby w tym czasie przez 4–6 tygodni stosować wybrany lek w dawkach maksymalnych, dobrze tolerowanych. Jeśli nastąpi istotna poprawa, to leczenie powinno być kontynuowane przez rok do 2 lat. Część pacjentów uzyskuje istotną poprawę w zakresie objawów dopiero po pół roku stosowania leku i narasta ona przez następne 6 miesięcy.

Farmakoterapia zaburzeń lękowych stanowi zatem istotny element terapii, jednak nie należy zapominać o psychoterapii, która niejednokrotnie odgrywa większą rolę niż farmakoterapia, a w części przypadków obie te metody muszą być stosowane jednocześnie [11].

Znane są także naturalne (ziołowe) substancje mające działanie przeciwlękowe i uspokajające. Wśród nich należy wymienić rumianek, który jest jednym z najbardziej znanych naturalnych środków zwalczających niepokój. Wpływa na przewód pokarmowy i układ nerwowy, co jest pomocne szczególnie dla osób, które cierpią z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak skurcze spowodowane niepokojem psychicznym. Damiana (*Turnera diffusa*) ma działanie uspokajające w przypadku łagodnej depresji i lęku (efekt ten powodują flawonoidy, które działają na receptory GABA

i benzodiazepinowe). Kava Kava (*Piper methysticum*) ma bardzo szybkie działanie uspokajające, może powodować uczucie euforii. Ma działanie zwiótczające mięśnie i jest uważana za łagodny środek uspokajający. Łagodzi lęk, napięcie, stres, drażliwość i bezsenność. Passionflower (*Passiflora incarnata*) jest najczęściej używana na bezsenność, ale również może być podawana w ciągu dnia w celu zmniejszenia skutków stresu i niepokoju. Redukuje uczucie kołatania serca, które może wystąpić w czasie obecności lęku. Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) jest powszechnie stosowane w leczeniu depresji, ale pomaga również w przypadku obecności niepokoju. Kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*) stosowany może być w przypadku zaburzeń snu, odczuwania lęku. Według jednej z teorii waleriana wpływa na umysł w sposób podobny do valium, inne badania pokazują, że wpływa ona na stężenie serotoniny w taki sposób jak fluoksetyna, dzięki czemu redukuje objawy lękowe i depresyjne. Scullcup (*Scutellaria lateriflora*) wykazuje działanie relaksacyjne i delikatne uspokajające. Withania (*Withania somnifera*) jest szczególnie przydatna na osłabienie i wyczerpanie nerwowe z powodu stresu. Wykazuje działanie uspokajające, jest przydatna w przypadku napadów paniki oraz w zaburzeniach fobijnych, takich jak agorafobia. Melisa lekarska ma działanie uspokajające, stosowana jest też w bezsenności, depresji oraz nerwicy.

### Psychoterapia

Do czasu tak zwanej „farmakologicznej rewolucji” w latach 50. ubiegłego wieku w czasach silnych wpływów doktryny psychoanalitycznej objawy lękowe u pacjentów były traktowane przez psychoterapeutów głównie jako manifestacja neurotycznych konfliktów, które należało leczyć wyłącznie poprzez poddanie ich analizie. Zgodnie z tym kierunkiem myślenia lęk był symptomem pozytywnym, ponieważ stanowił uzewnętrznienie nieświadomych konfliktów, które dzięki temu mogły zostać psychologicznie opracowane, a tym samym usunięte. Psychoanalicy uważali, że usuwanie objawów lękowych za pomocą farmakologii jest błędem, ponieważ uniemożliwia pacjentowi uświadomienie sobie korzeni swoich problemów psychologicznych [2]. Od tamtej pory rozdzwięk między leczeniem farmakologicznym a psychoterapeutycznym wyraźnie się zmniejszył. Coraz częściej obie te formy oddziaływać stosuje się równolegle lub zamiennie. Istnieje szereg przykładów klinicznych, kiedy to rozpoczęcie procesu psychoterapii bez początkowego farmakologicznego złagodzenia skrajnie nasilonych objawów psychopatologicznych takich jak lęk czy depresja nie byłoby w ogóle możliwe.

Istnieją liczne badania potwierdzające skuteczność psychoterapii w leczeniu lęku, jak również wskazujące na możliwość podwyższenia skuteczności farmakoterapii przez dołączenie do niej oddziaływań psychoterapeutycznych. Dotychczas naukowo potwierdzono między innymi skuteczność grupowej i indywidualnej terapii behawioralno-poznawczej w redukowaniu lęku przed negatywną oceną typowego dla fobii społecznej. Dla przykładu technika *trial-based thought rekord* (TBTR), która ma na celu przekształcanie negatywnych wyobrażeń pacjenta, okazała się skuteczną metodą w leczeniu tego rodzaju fobii [12, 13]. Z kolei badania prowadzone wśród populacji weteranów wojennych pozwoliły rozpoznać możliwości oddziaływań terapeutycznych, zarówno farmakologicznych, jak i psychoterapeutycznych w leczeniu PTSD. Obok skuteczności oddziaływań farmakologicznych (paroksetyna, sertralina i wenlafaksyna) udowodniono korzystny efekt różnych typów terapii, takich jak desensytyzacja ruchów gałek ocznych czy techniki poznawcze (CBT, *cognitive behaviour therapy*), takie jak terapia przez ekspozycję (ET, *exposure therapy*). Oddziaływania psychoterapeutyczne w sposób znaczący zmniejszały symptomy PTSD, takie jak lęk, stres, depresja i ogólne pogorszenie funkcjonowania. Autorzy zwracając uwagę na relatywnie niewielką ilość badań nad skutecznością innych podejść terapeutycznych w leczeniu PTSD (takich jak podejście psychodynamiczne czy interpersonalne), wskazują jednocześnie na brak naukowych dowodów mniejszej efektywności tych metod, a co za tym idzie na konieczność poszerzenia zakresu badań w tym kierunku [14, 15]. Istnieją nieliczne badania potwierdzające skuteczność terapii psychoanalitycznej czy psychodynamicznej w leczeniu zaburzeń lękowych. W badaniu prowadzonym przez Lindgren i wsp. [16] w grupie młodych dorosłych w wieku 18–25 lat wykazano skuteczność krótko- i długoterminowej psychoterapii psychoanalitycznej w leczeniu objawów lęku, depresji, poczucia niskiej wartości własnej oraz problemów interpersonalnych. Wyniki badania wskazały na redukcję symptomów psychopatologicznych u większości pacjentów — 35–50% leczonych osób wykazywało istotną statystycznie poprawę zarówno w momencie ukończenia psychoterapii, jak i w ciągu półtorarocznego okresu follow-up. Wyniki przemawiają za skutecznością psychoterapii psychoanalitycznej zarówno w perspektywie krótko-, jak i długoterminowej [16]. Inna grupa badaczy oceniając efektywność krótkoterminowej psychoterapii psychodynamicznej u pacjentów z zaburzeniami lękowymi uzyskała wyniki wskazujące na istotne pozytywne zmiany nie tylko w zakresie zmniejszenia symptomów lękowych (76% pacjentów), ale również w obszarze funkcjonowania społecznego,

rodzinnego i zawodowego [17]. Wiele współcześnie prowadzonych badań dotyczy skuteczności łączenia oddziaływań farmakologicznych z psychoterapią. Interesujące wyniki uzyskała między innymi grupa badaczy z Uniwersytetu w Pensylwanii, badająca skuteczność oddziaływań terapeutycznych w odniesieniu do dzieci i młodzieży cierpiących na OCD. Badali oni efekty dodania do oddziaływań farmakologicznych (leki z grupy SRI) sesji krótkoterminowej terapii behawioralno-poznawczej CBT. Następnie porównali efekty tej metody z efektywnością podejścia, w którym lekarz prowadzący farmakoterapię udzielał krótkich instrukcji na podstawie CBT. Wyniki wskazały, że u pacjentów z częściową reakcją na leki dodanie oddziaływań psychoterapeutycznych CBT znacząco poprawiło odpowiedź na farmakoterapię, podczas gdy samo wprowadzanie instrukcji terapeutycznych przez lekarza prowadzącego farmakoterapię takiego efektu nie dało, co przemawia na korzyść kompleksowych oddziaływań psychoterapeutycznych [18]. Podobnych, pozytywnych wniosków co do skuteczności psychoterapii w leczeniu różnorodnych zaburzeń lękowych dostarcza szereg innych badań, których z powodu ograniczonego formatu niniejszego opracowania nie sposób przytoczyć w całości. Dane te składają się na obraz psychoterapii (w jej różnych formach i podejściach) jako ważnej dziedziny oddziaływań leczących, z których osoby cierpiące na różnorodne zaburzenia lękowe mogą korzystać zamiennie bądź łącznie z farmakoterapią.

### Podsumowanie

Historia pokazuje, że większość środków chemicznych stosowanych dotychczas przez człowieka dla złagodzenia czy usunięcia objawów lękowych uważana w swoim czasie za obiecujące odkrycie z czasem ujawniała całe spektrum negatywnych efektów ubocznych i wysoki potencjał uzależniający (ten ostatni zdaje się być szczególnie istotny w przypadku środków dających efekt natychmiastowy w postaci relaksacji). Co więcej, znaczną część środków stosowanych w XIX i na początku XX wieku w celu uśmierzania bólu, lęku i bezsenności współcześnie uważa się za nielegalne. Zainteresowanie budzi fakt, że wysoki potencjał uzależniający substancji takich jak alkohol czy leki uspokajające z grupy benzodiazepin, w pewnych okolicznościach i pewnych grupach konsumentów rozwija się w pełni, w innych zaś nie. Spostrzeżenie to prowokuje badaczy do poszukiwania przyczyn uzależnienia zarówno w sposobie zażywania danej substancji, jak i w pewnych osobniczych, psychospołecznych i genetycznych predyspozycjach osób zażywających.

Kolejny wniosek, jaki się nasuwa po prześledzeniu historii leczenia lęku to stwierdzenie, że ostatnie 60 lat w dziejach

ludzkości obfituje w największą chyba w historii medycyny różnorodność środków do jego zwalczania (zarówno chemicznych, jak i psychologicznych). W tym kontekście zadziwia wzrastająca wciąż liczba zaburzeń lękowych w populacji ogólnej. Współcześni badacze, psychologowie i socjologowie zwracają coraz częściej uwagę na czynniki kulturowe i cywilizacyjne, które powodują, że współczesny

człowiek traci potrzebne zdolności adaptacyjne i umiejętności radzenia sobie z emocjami, w sposób nadmierny polegając na sposobach „chemicznego” regulowania swego stanu emocjonalnego. Stąd też nasuwa się wniosek o przydatności wykorzystywania wszystkich dostępnych metod leczenia, w szczególności łączenia oddziaływań farmakologicznych z psychologicznymi.

### Streszczenie

Zaburzenia lękowe stanowią jedno z najczęstszych rozpoznań psychiatrycznych. Sposoby leczenia, usuwania lub łagodzenia symptomów lęku są współcześnie tak liczne i różnorodne, że pozwalają na dostosowanie metody do indywidualnych uwarunkowań i potrzeb pacjenta. Przegląd tych metod zawarty w niniejszym artykule pozwala na ich przesłanie również pod kątem historycznych zmian i przeobrażeń jakim podlegały.

**Psychiatria 2013; 10, 2: 55–62**

**słowa kluczowe:** zaburzenia lękowe, leczenie, historia

### Piśmiennictwo

1. Szumowski W. Historia medycyny. PZWL, Warszawa 1961.
2. Lopez-Munoz F, Alamo C., Garcia-Garcia P. The discovery of chlor-diazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs. *J. Anxiety Disord.* 2011; 25: 554–562.
3. Świątkiewicz G. Społeczna historia problemu nadużywania leków psychotropowych w krajach wysokoprzemysłowych. *Alkoholizm Narkom.* 2001; 4: 471–488.
4. Jarema M. Leki przeciwlękowe. W: Bilikiewicz A., Puzyński S., Robakowski J., Wiórka J. (red.). *Psychiatria*, tom 3. Urban&Partner, Wrocław 2003; 137–151.
5. Rzewuska M. Leczenie zaburzeń psychicznych. PZWL, Warszawa 2006; 17–46.
6. Bisaga A. Benzodiazepines and other sedatives and hypnotics. W: Galanger M., Kleber H. *Textbook of substance abuse treatment. The American Psychiatric Press, Washington* 2006.
7. Konopka A., Pelka-Wysiecka J., Grzywacz A., Samochowiec J. Psychosocial characteristic of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. *Progress In neuropharmacology&Biological Psychiatry*, 2013, 230.
8. Kummer L., Rzewuska M., Sienkiewicz-Jarosz H., Mierzejewski P., Bieńkowski P., Samochowiec J. Zolpidem misuse in two women with no psychiatric history: a crucial role of pleasant visual hallucinations. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 2012; 24(2): E32.
9. Grotthus B., Radzik J., Leszek J. Uzależnienie od benzodiazepin. *Psychiatria* 2004; 1: 23–30.
10. Wojnar M. Uzależnienie od pochodnych benzodiazepiny w praktyce lekarskiej, wykład. *XLI Zjazd Psychiatrów Polskich*, 2004.
11. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica, Gdańsk* 2011; 158–213.
12. Dogaheh E.R., Mohammadkhani P., Dolatshahi B. Comparison of group and individual cognitive-behavioral therapy in reducing fear of negative evaluation. *Psychol. Rep.* 2011; 108: 955–962.
13. de Oliveira I.R., Powell V.B., Wenzel A. i wsp. Efficacy of the trial-based thought record, a new cognitive therapy strategy designed to change core beliefs in social phobia. *J. Clin. Pharm. Therap.* 2011; 28: 1365–2710.
14. Gros D.F., Yoder M., Tuerk P.W., Lozano B.E., Acierno R. Exposure therapy for PTSD delivered to veterans via telehealth: predictors of treatment completion and outcome and comparison to treatment delivered in person. *Behav. Therap.* 2011; 2: 276–283 (epub 2011; Jan 27).
15. Sharpless B.A., Barber J.P. *A Clinician's Guide to PTSD Treatments for Returning Veterans*. *Prof. Psychol. Res. Pract.* 2011; 1: 8–15.
16. Lindgren A., Werbart A., Bjorn P. Long-term outcome and post-treatment effects of psychoanalytic psychotherapy with young adults. *Psychol. Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 2010; 83: 27–41.
17. Slavin-Mulford J., Hilsenroth M., Weinberger J., Gold J. Therapeutic interventions related to outcome in psychodynamic psychotherapy for anxiety disorder patients. *J. Nerv. Mental Dis.* 2011; 4: 214–221.
18. Franklin M.E., Sapyta J., Freeman J.B. i wsp. Cognitive behavior therapy augmentation of pharmacotherapy in pediatric obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study II (POTS II) randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 11: 1224–1232.