



Rola układu GABA-ergicznego i serotonergicznego w regulacji zachowań lękowych i terapii zaburzeń lękowych

*The GABA-ergic and serotonergic systems: their role
in mediating anxiety-like behavior and treatment of anxiety disorders*

ALEKSANDRA WISŁOWSKA¹, MAŁGORZATA ZIENOWICZ¹,
MAŁGORZATA LEHNER², EWA TARACHA²,
PIOTR MACIEJAK², ADAM PŁAŻNIK^{1,2}

Z: 1. Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie
2. Zakładu Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. *Cel* – Omówienie zmian prze-
kazywania GABA-ergicznego i serotonergicznego
w zaburzeniach lękowych i ich terapii, oraz przed-
klinicznych modelach lęku. *Poglądy* – Wyniki badań
sugerują istotną rolę interakcji układu GABA-ergic-
znego i serotonergicznego w powstawaniu reakcji
lękowych. Istniejące dane eksperymentalne wskazu-
ją na obniżenie gęstości receptorów GABA-A u cho-
rych z zaburzeniami lękowymi. Ponadto, ekspery-
menty na zwierzętach i badania kliniczne potwier-
dzają zaangażowanie układu serotonergicznego
w powstawanie reakcji lękowych. Wydaje się, że rola
serotoniny jest różna w zależności od struktury
ośrodkowego układu nerwowego oraz typu recepto-
ra, które ulegają pobudzeniu. Zmiany przekazywania
GABA-ergicznego i serotonergicznego pozostają
nie tylko faktem empirycznym – w terapii wyko-
rzystuje się leki wpływające na przekazywanie
GABA-ergiczne – benzodiazepiny i serotoniner-
giczne – agonistów receptora 5-HT_{1A} oraz SSRI
(selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego seroto-
niny). *Wnioski* – Przedstawione badania kliniczne
i eksperymentalne wskazują na istotne znaczenie
serotoniny, kwasu GABA oraz interakcji między
tymi neuroprzekaznikami w zaburzeniach lękowych
jak również w ich terapii.

SUMMARY. *Objective* – In this paper we describe
changes occurring in GABA-ergic and seroto-
nergic systems in anxiety disorders and preclini-
cal models of anxiety. *Review* – The presented
results underlie the importance of GABA-ergic and
serotonergic interactions in anxiety disorders.
Existing experimental data report the decreased
number of GABA-A receptors in patients suffering
from anxiety disorders. Moreover, the preclinical
and clinical studies confirm the importance
of serotonergic system in anxiety reactions. The
role of serotonergic transmission in anxiety reac-
tions is variable and depends on the activated struc-
ture and receptor type. The changes in GABA-ergic
and serotonergic systems in anxiety disorders
are more than empirical facts since the main
drugs used in the treatment of anxiety are those
acting on GABA-A receptors (benzodiazepines),
5-HT_{1A} receptors (buspirone) and serotonin trans-
porter (selective serotonin reuptake inhibitors).
Conclusions – The data confirm the importance
of GABA-ergic, serotonergic systems and inter-
actions between these systems in occurrence and
treatment of anxiety disorders.

Słowa kluczowe: GABA-A / benzodiazepiny / lęk / serotonina / częściowi agonści receptora 5-HT_{1A}
/ SSRI / interakcje serotonergiczo-GABA-ergiczne

Key words: GABA-A / benzodiazepines / anxiety / serotonin / 5-HT_{1A} agonists / SSRI
/ serotonin-GABA interactions

Słownik skrótów:

BDZ – benzodiazepiny
 CCK – cholecystokina
 D₂, D₃ – poszczególne podtypy receptorów dopaminergicznych
 GABA – kwas gammaaminomasłowy
 GAD – zespół lęku uogólnionego
 5-HT – serotonina
 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}
 5-HT₃ – poszczególne podtypy receptorów serotoninergicznych

p-CPA – chlorofenylalanina
 5,7-DHT – 5,7-dihydrotryptamina
 o.u.n. – ośrodkowy układ nerwowy
 PET – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa
 PTZ – pentylenetetrazol
 SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
 SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

Zaburzenia lękowe stanowią obszerną i niejednorodną grupę schorzeń. Zaliczamy do nich: lęk uogólniony (GAD), lęk paniczny, fobie, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zaburzenia adaptacyjne oraz zespół lęku pourazowego. Lęk często współistnieje również z chorobami afektywnymi lub psychozami [16].

Pomimo intensywnych badań, molekularne podłoże lęku do tej pory nie zostało w pełni poznane. Analizując rolę neuroprzekazników w reakcji lękowej, wykazano istotne znaczenie następujących układów: GABA-ergicznego, aminokwasów pobudzających, serotoninergicznego, noradrenergicznego, układu cholinergicznego, dopaminergicznego, peptydów endogennych oraz hormonów związanych z osią podwzgórze-przysadka-nadnercza [17, 19, 29].

O szczególnej roli układu GABA-ergicznego oraz serotoninergicznego w patogenezie lęku świadczy fakt, że w terapii zaburzeń lękowych istotne znaczenie odgrywają leki wpływające na przekąźnictwo GABA-ergiczne i serotoninergiczne. Najczęściej używane są pochodne benzodiazepiny (agoniści kompleksu GABA-A), częściowi agoniści receptora 5-HT_{1A} i SSRI (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) [17, 19, 29]. Obecnie dominującą rolę w przewlekłym leczeniu lęku zaczynają odgrywać SSRI, które nie mają działania uzależniającego i są skuteczne w większości zaburzeń lękowych. W związku z powyższym w tej pracy ograniczyliśmy się do przedstawienia leków przeciwlękowych, które bezpośrednio wpływają selektywnie na układ serotoninergiczny lub GABA-ergiczny.

UKŁAD GABAERGICZNY A LĘK

GABA (kwas gammaaminomasłowy) jest głównym neuroprzekaznikiem hamującym w o.u.n. Jednym z działań, w których pośredniczy GABA jest działanie przeciwlękowe. Zachodzi ono na skutek aktywacji receptorów GABA-A w określonych strukturach mózgu, przede wszystkim układzie limbicznym [29]. Receptor GABA-A jest pentamerem złożonym z 5 glikoproteinowych podjednostek tworzących kanał chlorkowy. Pobudzenie tego receptora prowadzi do otwarcia kanału, napływu jonów chlorkowych do komórki i następczej hiperpolaryzacji neuronów, co powoduje zahamowanie ich czynności. Badania molekularne umożliwiły identyfikację następujących podjednostek receptora GABA-A: α , β , δ , γ , ρ , π , ϵ . Każda z podjednostek może występować w szeregu izoform, obecnie wyróżniono ich 16 [9].

Odpowiedni układ podjednostek receptora GABA-A jest odpowiedzialny za jego profil działania (anksjolityczny, sedatywny, nasenny). Najważniejszą rolę w różnicowaniu działania fizjologicznego receptora wydaje się odgrywać podjednostka α . Badania przedkliniczne wskazują na istotną rolę podjednostki $\alpha 2$ w mechanizmach prowadzących do reakcji lękowych. Wykazano m.in., że myszy z punktowymi mutacjami w podjednostce $\alpha 2$ charakteryzowały się brakiem efektu anksjolitycznego po podaniach diazepam [22, 39]. Receptory o różnej budowie podjednostkowej są zlokalizowane w innych strukturach mózgu. Te, w skład których wchodzi podjednostka $\alpha 2$ występują w ukła-

dzie limbicznym: hipokampie, korze mózgu oraz prążkowi [39].

Są liczne informacje wskazujące na osłabione przekąźnictwo GABA-ergiczne u ludzi cierpiących na zaburzenia lękowe. Badania obrazowe (PET i SPECT) wykazały obniżone wiązanie ligandów receptorów GABA-A u chorych z napadami paniki lub lękiem uogólnionym w lewym płacie skroniowym [26]. Ponadto, okazało się, że u pacjentów z napadami paniki oraz lękiem uogólnionym BDZ (benzodiazepiny – leki nasilające przekąźnictwo GABA-ergiczne) słabiej zmniejszają szybkość ruchów oka (jeden z parametrów określających hamujące działanie BDZ) niż u grupy kontrolnej [26]. Pacjenci z lękiem uogólnionym charakteryzują się również osłabioną sedacją po BDZ, co sugeruje zmniejszoną wrażliwość ośrodkowych receptorów GABA-A [6]. Wyróżniają się oni zredukowaną liczbą obwodowych receptorów benzodiazepinowych na płytkach krwi i limfocytach w porównaniu z grupą kontrolną [42]. Długotrwałe leczenie BDZ u osób z lękiem uogólnionym zwiększa ilość obwodowych miejsc wiązania BDZ do poziomu prawidłowego [2, 42, 31]. Analiza przedstawionych danych wskazuje, że osłabione przekąźnictwo GABA-ergiczne u pacjentów z zaburzeniami lękowymi wynika przynajmniej częściowo ze zmniejszenia liczby receptorów GABA-A.

Benzodiazepiny

Obecnie stosowane w terapii benzodiazepiny (BDZ) są nieselektywnymi ko-agonistami receptora GABA-A. Substancje te łącząc się ze swoim miejscem allosterycznego wiązania w kompleksie receptora GABA-A nasilają powinowactwo endogenego GABA do kompleksu GABA-A i przez to wydłużają czas efektywnego otwarcia kanału chlorkowego [2]. Taki mechanizm działania prowadzi do nasilenia procesów hamujących w o.u.n. BDZ pobudzają receptory GABA-A zbudowane z podjednostek $\gamma 2$ oraz $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ lub $\alpha 5$, natomiast receptory GABA-A, w skład których wchodzi podjednostki $\alpha 4$ lub $\alpha 6$ są niewrażliwe na ich działanie [7].

Przeciwlękowy wpływ benzodiazepin w zwierzęcych modelach lęku jest dobrze udokumentowany. Wywierają one efekt anksjolityczny niezależnie od drogi podawania: ośrodkowo (zarówno dokomorowo, jak i do struktur o.u.n.) oraz parenteralnie [4, 13]. W związku z tym BDZ są często używane jako substancje referencyjne w badaniu potencjalnego działania przeciwlękowego „nowych” związków [4]. W tabl. 1 przedstawiono najczęściej używane przedkliniczne modele lęku, do których będziemy się odwoływać w dalszej części artykułu.

Benzodiazepiny są stosowane w leczeniu schorzeń lękowych od lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku. Jednakże przyjmowanie tych leków napotyka istotne ograniczenia. Należą do nich działania niepożądane (sedatywne, miorelaksacyjne i amnestyczne), efekt uzależniający oraz związany z nim częsty nawrót lęku po przerwaniu terapii (60–80%) [2]. Jednak ze względu na krótką latencję działania, skuteczność w większości zaburzeń lękowych (GAD, napady paniki, fobie), BDZ od wielu lat są grupą anksjolityków o ważnej roli w leczeniu lęku. Ponadto, leki te są dobrze tolerowane przez pacjentów [6, 32]. Obecnie w terapii używa się kilkanaście leków z grupy benzodiazepin (m.in. klonazepam, diazepam, temazepam, klorazepat, bromazepam, prazepam, chlordiazepoksyd, lorazepam, midazolam, oksazepam, flunitrazepam, kwazepam, alprazolam, adinazolam, loprazolam). Poszczególne leki posiadają wspólny mechanizm działania, różnią się okresem półtrwania, siłą działania oraz metabolizmem. Leki dłużej działające stosuje się w GAD, bowiem znoszą objawy lęku również następnego dnia. Ponadto, po przerwaniu terapii długodziałającą pochodną benzodiazepiny objawy zespołu abstynencyjnego są słabiej wyrażone w porównaniu z krócej działającym związkiem tej grupy [2]. Natomiast w leczeniu napadów paniki używane są przede wszystkim BDZ o dużej sile działania wewnętrznego, np. alprazolam, klonazepam, lorazepam [1]. BDZ stosuje się również w psychozach z silnie wyrażonym lękiem [29].

Tablica 1. Zestawienie przykładowych przedklinicznych modeli lęku

Nazwa testu	Opis
Testy oparte na neofobii – na lęku przed nieznanym	
OFT – test otwartego pola	– za obszar lękotwórczy uznaje się centralne, jasno oświetlone pole, które w warunkach standardowych jest słabiej eksplorowane przez zwierzęta (naturalny lęk) [34]
Test uniesionego labiryntu	– obszar lękotwórczy – otwarte ramiona labiryntu, słabiej eksplorowane przez zwierzęta [3]
Test zagrzebywania kolorowych kulek	– kolorowe kulki dla myszy są bodźcem awersyjnym i w związku z tym zwierzęta zakopują je w ściółce [3]
Test interakcji socjalnych	– w awersyjnym środowisku (bardzo jasno oświetlone otoczenie) analizowane są społeczne i antyspołeczne zachowania zwierząt [3]
Testy oparte na warunkowaniu – zwierzęta umieszcza się w środowisku, w którym otrzymują bodziec awersyjny, następnie analizuje się zachowania lękowe zwierząt w reakcji na otoczenie – awersyjny kontekst [19]	
Test warunkowego zneruchomienia („freezing”)	– analizowane są epizody zneruchomienia będące u zwierząt przejawem lęku [19]
Test warunkowanej wokalizacji ultradźwiękowej	– analizowana jest charakterystyczna wokalizacja ultradźwiękowa – przejaw lęku u zwierząt [28]
Testy konfliktowe - polegają na tłumieniu określonych reakcji (także warunkowych) przez bodźce awersyjne	
Test Vogla	– tłumienie picia wody przez słaby bodziec bólowy [25]
Testy wykorzystujące metody farmakologiczne lub elektrofizjologiczne	
Podawanie substancji prołękowych: PTZ (pentylenetetrazol), CCK (cholecystokinina)	– model napadów paniki [3]
Drażnienie PAG (istota szara okołowodociągowa)	– model napadów paniki [3]

Bezpieczne jest łączenie benzodiazepin z anksjolitykami oddziałującymi na przekąźnictwo serotonergiczne (SSRI i częściowi agoniści receptora 5-HT_{1A}), zwłaszcza, że grupy leków wpływające na układ serotonergiczny silniej wpływają na psychiczne objawy lęku (np. drażliwość, niepokój) oraz zaburzenia nastroju [2]. Z kolei BDZ są skuteczniejsze w znoszeniu somatycznych i autonomicznych przejawów lęku [6]. BDZ ze względu na swoje działanie uzależniające nie powinny być przyjmowane dłużej niż przez 3 tygodnie, w tym czasie poprzez odpowiednią psychoterapię należy u pacjenta wykształcić psychologiczne mechanizmy obronne [29].

Badania nad BDZ działającymi na podjednostkę $\alpha 2$ oraz częściowymi agonistami recep-

tora (czyli związkami słabiej pobudzającymi receptor) GABA-A mają na celu ograniczenie problemu uzależnień i działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem obecnie stosowanych BDZ. Związki o takim profilu są testowane w przedklinicznych modelach lęku, jednak nie znalazły do tej pory zastosowania w klinice. Należy do nich m.in. SL 651498 – agonista receptorów GABA-A $\alpha 2$, $\alpha 3$. Powodował on efekt przeciwlękowy w przedklinicznych modelach lęku (labirynt krzyżowy, test Vogla) u gryzoni. Jego niekorzystne działanie motoryczne i sedatywne występuje w dawkach 3 razy wyższych niż minimalna dawka przeciwlękowa [9]. Innymi związkami, które są selektywnymi agonistami receptora GABA-A $\alpha 2$ są: CP 615003, *pagoclone* [39].

ROLA UKŁADU SEROTONERGICZNEGO W LĘKU

Badania neurofarmakologiczne wskazują na istotną rolę serotoniny w powstawaniu reakcji lękowych. Jednakże istniejące doniesienia nie rozstrzygają jednoznacznie czy zahamowanie czy też nasilenie przekąźnictwa serotonergicznego wywiera efekt przeciwłękowy. Przyczyną tego stanu jest niepełna znajomość serotonergicznym mechanizmów molekularnych związanych z lękiem.

Badania neurobiologiczne sugerują, że szlaki serotonergiczne prowadzące z jąder szwu do ciała migdałowatego i kory czolowej są związane z powstawaniem lęku warunkowego, natomiast te które unerwiają istotę szarą okółowodociagową są zaangażowane w mechanizmy pośredniczące napadów paniki – lęk bezwarunkowy [26].

Rola poszczególnych podtypów receptorów serotoninowych w lęku jest nadal intensywnie badana. Niebudzącym dyskusji jest fakt zaangażowania receptora 5-HT_{1A} w regulację zachowań lękowych. Potwierdzają go: przeciwłękowe działanie częściowych agonistów receptora 5-HT_{1A} w zwierzęcych modelach lęku [23] oraz ich skuteczność (buspiron, tandospiron) w terapii GAD [2, 20, 38]. Udowodniono, że w mechanizmie działania SSRI ważną rolę odgrywają receptory 5-HT_{1A} [43]. Obserwacje te pozostają w zgodzie z faktem, że myszy pozbawione receptora 5-HT_{1A} wykazują zwiększony poziom lęku w teście uniesionego labiryntu i otwartego pola [10]. Dane eksperymentalne sugerują prołękowy wpływ pobudzenia receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT₃ [19]. Modele zwierzęce wskazują, że blokowanie receptora 5-HT_{2A} łagodzi lęk i reakcje unikania [2], a badania na ludziach wykazały przeciwłękowe działanie ritanseryny (antagonisty receptora 5-HT_{2A/2C}) [5]. Nie potwierdzono natomiast jednoznacznie przeciwłękowego działania antagonistów receptora 5-HT₃ w badaniach przedklinicznych i klinicznych [27].

Zgromadzono wiele informacji świadczących, że osłabienie przekąźnictwa serotoni-

nergicznego przez toksyny niszczące selektywnie neurony i aksony serotonergiczne, np. p-CPA (chlorofenylalaninę), 5,7-DHT (5,7-dihydrotryptaminę), ma efekt anksjolityczny w procedurach konfliktowych [25, 35, 36]. Jednakże przeciwłękowy efekt zahamowania przekąźnictwa serotonergicznego w innych przedklinicznych modelach lęku, m.in. otwartym polu, nie jest aż tak oczywisty [25]. Są również przeciwstawne dane świadczące, że nasilenie przekąźnictwa serotonergicznego, m.in. w korze przedczołowej, ma działanie przeciwłękowe – prowadzi do skrócenia czasu warunkowanego znieuchomienia szczurów [12]. Wyniki badań przedklinicznych zwracają uwagę, że bodźce stresujące (m.in. umieszczenie zwierzęcia w labiryncie krzyżowym, warunkowanie szokiem elektrycznym) zwiększają uwalnianie serotoniny w ciałach migdałowatych, hipokampach, korze przedczołowej i jądrach szwu [43]. Jednakże wzrost uwalniania serotoniny nie koreluje z poziomem „lęku” [8]. Także u ludzi z zaburzeniami lękowymi obserwowano zmiany przekąźnictwa serotonergicznego. Stwierdzono niższe stężenia serotoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z lękiem uogólnionym w porównaniu z grupą kontrolną [6] oraz spadek wiązania paroksetyny przez płytkowy transporter serotoniny [14]. Obniżenie wiązania paroksetyny na płytkach krwi obserwowane jest również u pacjentów z napadami paniki [14]. Dane te sugerują, że u pacjentów z zaburzeniami lękowymi dochodzi do osłabienia przekąźnictwa serotonergicznego.

Reasumując, przedstawione wyniki badań wskazują na zmienione przekąźnictwo serotonergiczne w zaburzeniach lękowych. Niejednoznaczne wyniki badań neurobiologicznych sugerują, że rola serotoniny może być różna w zależności od struktury i typu receptora, prołękowa lub przeciwłękowa. Zmiany przekąźnictwa serotonergicznego w schorzeniach lękowych pozostają nie tylko faktem empirycznym. Modulowanie tego przekąźnictwa – stosowanie SSRI oraz częściowych agonistów receptora 5-HT_{1A} ma

znaczenie w terapii lęku. Godnym przedstawienia jest fakt, że ostatnio badane na zwierzętach są właściwości związku (EMD 68843), będącego jednocześnie częściowym agonistą receptorów 5-HT_{1A} oraz inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny. Charakteryzuje się on silniejszym niż SSRI działaniem przeciwdepresyjnym, a ponadto wykazuje efekt anksjolityczny w teście warunkowanej awersyjnie wokalizacji ultradźwiękowej [28].

Częściowi agoniści receptora 5-HT_{1A}

Częściowi agoniści receptora 5-HT_{1A} znaleźli zastosowanie w terapii lęku uogólnionego. Związki z tej grupy wykazują powinowactwo do pre- i postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A}. Buspiron (jeden z zarejestrowanych agonistów 5-HT_{1A}) oddziałuje ponadto na receptory 5-HT₂ oraz receptory dopaminergiczne D₂ i D₃ (agonista). Częściowi agoniści receptora 5-HT_{1A} podani jednorazowo zmniejszają syntezę serotoniny w o.u.n. i nasilają postsynaptyczne hamowanie w hipokampach. Jednakże czas potrzebny do uzyskania efektu terapeutycznego agonistów receptora 5-HT_{1A} – ok. 2 tygodnie (zbliżony do latencji działania SSRI) – sugeruje, że przewlekłe przyjmowanie tych grup leków prowadzi do podobnych zmian neuroadaptacyjnych w o.u.n. Zmiany te nie są jednak do końca poznane. Obie grupy leków wywołują densytyzację autoreceptorów 5-HT_{1A} w jądrach szwu, co powoduje wzrost stężenia serotoniny w szczelinie synaptycznej. Efekt ten zachodzi już po 3 dniach, czyli znacznie wcześniej niż obserwowana poprawa stanu klinicznego pacjenta [18, 43]. Przewlekłe podawanie agonistów receptora 5-HT_{1A} prowadzi również do densytyzacji postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} m.in. w podwzgórzu [43]. Ponieważ to zjawisko jest obserwowane po ok. 7–14 dniach wydaje się, że może ono odzwierciedlać opóźniony efekt terapeutyczny tej grupy leków [43].

W przedklinicznych modelach lęku wykazywano działanie anksjolityczne agonistów receptora 5-HT_{1A}. Działają one przeciwłkowo w testach warunkowego zneruchomie-

nia [12], w teście otwartego pola [34] oraz w modelu hipertermii indukowanej stresem u myszy [4].

Obecnie zarejestrowane są dwa leki z grupy częściowych agonistów receptora 5-HT_{1A}: buspiron (Europa, USA) i tandospiron (Japonia). Nie należą one do leków pierwszego rzutu w GAD, gdyż schorzenie to współistnieje często z napadami paniki (40%) oraz fobiami (20%), na które leki te nie wpływają [32]. Dla pacjenta korzystne jest selektywne działanie przeciwłkowe tej grupy leków, nieliczne działania niepożądane i brak istotnych interakcji z innymi substancjami. Istnieją również przesłanki, że ta grupa leków poprawia obniżony nastrój [2]. Problemem jest to, że efekt terapeutyczny częściowych agonistów receptora 5-HT_{1A} ujawnia się po ok. 2 tygodniach leczenia [29].

SSRI – SELEKTYWNE INHIBITORY WYCHWYTU ZWROTNEGO SEROTONINY

SSRI to grupa leków o ustalonej pozycji w terapii depresji. Ujawniono również ich skuteczność w terapii zaburzeń lękowych. Obecnie zarejestrowanych jest 5 leków z tej grupy: fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram, paroksetyna i sertralina. SSRI hamują wychwyt zwrotny serotoniny przez zakończenia nerwowe (blokują transporter serotoninowy), co prowadzi do wzrostu stężenia tej monoaminy w szczelinie synaptycznej [41]. Przewlekłe podawanie SSRI powoduje wzrost przekątnictwa serotoninergicznego, co prowadzi do zmian receptorowych [6]. Wydaje się, że głównym mechanizmem odpowiedzialnym za efekt terapeutyczny tej grupy leków jest desensytyzacja postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} [21, 43]. Desensytyzacja występuje po ok. 7–14 dniach, czyli po okresie czasu porównywalnym z tym, po którym u pacjentów dochodzi do ujawnienia efektów terapeutycznych tej grupy leków. Ponadto podczas przewlekłego stosowania SSRI dochodzi do nadwrażliwości

receptorów 5-HT_{2A/2C} i wzrostu ich ekspresji w podwzgórzu i korze mózgu. Być może te receptory także są związane z efektem anksjolitycznym [43].

W modelach zwierzęcych wykazywano przeciwlękowe działanie SSRI podawanych przewlekłe. Wywierają one efekt anksjolityczny w testach zakopywania kulek u myszy [3]. Stwierdzono, że citalopram, fluoksamina, fluoksetyna stosowane przez ponad 2 tygodnie w teście uwarunkowanego zneruchomienia wykazują działanie przeciwlękowe [12, 43]. Fluoksamina i citalopram po podaniach wielokrotnych (>2 tygodni) hamują reakcję neofobii u zwierząt [12]. Przewlekłe podawana fluoksetyna znosi prolekowy wpływ CCK (cholecystokininy) u zwierząt, czyli wykazuje działanie anksjolityczne w modelu napadów paniki [40]. Paroksetyna po podaniach przewlekłych powodowała efekt anksjolityczny w teście interakcji socjalnych [40].

SSRI w ostatnich latach zyskały znaczenie w terapii zaburzeń lękowych. Najwięcej danych dotyczy skuteczności SSRI w napadach paniki (przewlekłe podawanie tych leków zapobiega wystąpieniu ataków paniki) i zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych. Ponadto istnieją doniesienia o korzystnym działaniu tej grupy leków w fobiach i zespole lęku pourazowego. Paroksetyna wydaje się skuteczna także w terapii lęku uogólnionego. Fluoksetyna, ze względu na częstsze od pozostałych działanie prolekowe w początkowym okresie terapii, jest rzadziej stosowana. Takie dyskretne różnice w profilu działania przeciwlękowego są tłumaczone różną selektywnością leków tej grupy do transportera serotoniny oraz powinowactwem do innych receptorów [2, 6, 44]. Citalopram, sertralina i paroksetyna są bardziej selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, podczas gdy fluoksetyna i fluoksamina nasilają również wychwyt zwrotny nora-drenaliny. Fluoksetyna oddziałuje także na receptory 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}. SSRI wykazują ponadto powinowactwo do innych układów receptorowych, np. sertralina do transportera dopaminy, a paroksetyna do receptorów

muskarynowych [44]. Należy podkreślić, że przeciwlękowe działanie tej grupy leków rozwija się po ok. 2–3 tygodniach stosowania, a na początku terapii mogą one powodować nasilenie lęku [3]. Problem ten można rozwiązać podając w początkowym okresie terapii równocześnie BDZ. SSRI są dość bezpieczną grupą leków, lecz należy pamiętać, że mogą często wywoływać dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, zaburzenia snu i zaburzenia seksualne [2].

INTERAKCJE SEROTONERGICZNO-GABA-ERGICZNYCH W DZIAŁANIU AKSJOGENNYM I ANKSJOLITYCZNYM

Dane eksperymentalne wskazują na istotną rolę ośrodkowych interakcji GABA-ergicznego-serotonergicznego w tworzeniu reakcji lękowych oraz działaniu przeciwlękowym [25]. Wyniki badań neurobiologicznych wskazują na zmiany przekąźnictwa serotonergicznego pod wpływem BDZ oraz na wpływ leków zmieniających przekąźnictwo serotonergiczne na układ GABA-ergiczny.

Wykazano, że BDZ podawane u zwierząt zarówno jednorazowo, jak i przewlekłe hamują przekąźnictwo serotonergiczne w jądrach szwu, ciele migdałowatym, hipokampach, korze czołowej. Udowodniono, że zmiany te korelują z wpływem anksjolitycznym BDZ w przedklinicznych modelach lęku [15, 25, 30].

Z kolei buspiron oddziałuje na układ GABA-ergiczny. Stwierdzono, że już jednorazowe podanie buspironu powoduje statystycznie istotny wzrost wiązania znakowanego radioaktywnie muscimolu (liganda receptora GABA-A) w korze czołowej, oraz tendencje do wzrostu w zakręcie zębatym i hipokampach. Obserwacje te świadczą o nasileniu transmisji GABA-ergicznego przez ten związek [34].

Donoszono, że antagoniści receptora GABA-A (pikrotoksyna, bikukulina) podawane dootrzewnowo znosiły anksjolityczny efekt osłabienia transmisji serotonergicznego

m.in. po p-CPA (chlorofenylalanina – inhibitor syntezy 5-HT) w teście Vogla, jednocześnie nie wpływając na pragnienie i próg bólowy [25, 35, 36]. Sugeruje to, że efekt anksjolityczny związany z osłabioną transmisją serotonergiczną może wynikać z uwalniania pozytywnych modulatorów kompleksu GABA-A, np. GABA, neurosteroidów [37]. Dodatkowo o ważnej roli interakcji serotonergiczno-GABA-ergicznych świadczy fakt, że podawany do hipokampów midazolam potęguje efekt anksjolityczny uprzedniego zahamowania przewodnictwa serotonergicznego [24].

Istnieją również bezpośrednie i pośrednie informacje wskazujące na zmiany przewodnictwa GABA-ergicznego po SSRI. Wykazano, że fluoksetyna łagodzi objawy zespołu napięcia przedmiesiączkowego (PMS) – zaburzenia, związanego ze zmniejszoną dostępnością metabolitów progesteronu będących allosterycznymi agonistami receptora GABA-A. Nasilenie przewodnictwa GABA-ergicznego po substancjach z grupy SSRI zaobserwowali Guidotti i Costa. Wykazali oni, że fluoksetyna i paroksetyna powodują wzrost odpowiednio 4- i 2-krotny stężenia allopregnanolonu (metabolit progesteronu) w o.u.n. szczurów [11]. Nie można wykluczyć ponadto, że przewlekłe podawanie SSRI prowadzi do zmian ilościowych w układzie GABA-ergicznym. Badania rezonansu magnetycznego przeprowadzone u pacjentów chorych na depresję wykazały, że fluoksetyna i citalopram stosowane przez 5 tygodni, normalizują zaburzoną transmisję GABA-ergiczną, tzn. zwiększają ilość kwasu g-aminomasłowego m.in. w korze potylicznej [33].

PODSUMOWANIE

Badania przedkliniczne sugerują istotną rolę przewodnictwa GABA-ergicznego i serotonergicznego zarówno w mechanizmach pośredniczących w wyzwalaniu reakcji lękowych, jak i w działaniu przeciwłękowym leków. Obecnie stosowane leki przeciwłeko-

we wpływające na przewodnictwo GABA-ergiczne mają odmienny profil niż leki wpływające na przewodnictwo serotonergiczne. Substancje modulujące przewodnictwo GABA-ergiczne charakteryzują się szybkim początkiem działania przeciwłękowego (zależy on jedynie od farmakokinetyki leku), natomiast leki wpływające na przewodnictwo serotonergiczne, których efekt anksjolityczny jest bardziej selektywny, charakteryzują się 2–3 tygodniową latencją działania. Badania przedkliniczne wskazują, że jednocześnie podawanie leków wpływających na przewodnictwo serotonergiczne i GABA-ergiczne ma wzmacniający wpływ na efekt przeciwłękowy. Potwierdzają to również obserwacje kliniczne.

Prowadzenie badań nad mechanizmami lęku w przyszłości być może zaowocuje znalezieniem skuteczniejszych leków anksjolitycznych. Trzeba zaznaczyć również, że w artykule celowo ograniczyliśmy się do omówienia wpływu wybranych leków przeciwłękowych na przewodnictwo serotonergiczne i GABA-ergiczne. W powstawaniu lęku ważną rolę odgrywa również przewodnictwo noradrenergiczne. Jest ono ściśle powiązane czynnościowo z układem GABA-ergicznym i serotonergicznym. Serotonina wpływa na funkcje o.u.n. także poprzez modulowanie przewodnictwa noradrenergicznego, m.in. w miejscu sinawym [2].

PIŚMIENNICTWO

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. W: Hardman JG, Limbirt LE, red. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10, McGraw-Hill; 2001: 472–3.
2. Ballenger JC. Overview of different pharmacotherapies for attaining remission in generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001; 62: 11–9.
3. Borsini F, Podhorna J, Marazziti D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants. Psychopharmacol 2002; 163: 121–41.

4. Bouwknecht JA, Paylor R. Behavioral and physiological mouse assays for anxiety: a survey in nine mouse strains. *Behav Brain Res* 2002; 136: 489–501.
5. Brodowska A, Leś A, Chilmonczyk Z, Filipek S, Edvardsen O, Ostensen, Sylte I. Molecular dynamics of buspirone analogues interacting with the 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} serotonin receptors. *Bioorganic Med Chemistry* 2001; 9: 881–95.
6. Connor KM, Davidson JR. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacological perspectives. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1286–94.
7. Ebert U. Basic mechanism of psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43: 2–7.
8. File SE, Kenny PJ, Cheeta S. The role of the dorsal hippocampal serotonergic and cholinergic system in the modulation of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66: 65–72.
9. Griebel G, Perrault G, Simiand J, Cohen C, Granger P, Decobert M, Francon D, Avenet P, Depoortere H, Tan S, Oblin A, Schoemaker H, Evanno Y, Sevrin M, George P, Scatton B. SL651498: An anxiolytic compound with functional selectivity for α_2 and α_3 containing *g*-aminobutyric acid A (GABA-A) receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 753–68.
10. Gross C, Zhuang X, Stark K, Ramboz S, Oosting R, Kirby L, Santarelli L, Beck S, Hen R. Serotonin 5-HT_{1A} receptor acts during development to establish normal anxiety – like behavior in adult. *Nature* 2002; 416: 396–400.
11. Guidotti A, Costa E. Can the antidysphoric and anxiolytic profiles of selective serotonin reuptake inhibitors be related to their ability to increase brain 3 α ,5 α -tetrahydroprogesterone (allopregnanolone) availability? *Biol Psychiatry* 1998; 44: 865–73.
12. Hashimoto S, Inoue T, Koyama T. Effect of conditioned fear stress on serotonin neurotransmission and freezing behaviour in rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 23–30.
13. Helmstetter FJ. Stress-induced hypoalgesia and defensive freezing are attenuated by application of diazepam to the amygdala. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 44: 433–8.
14. Iny LJ, Pecknold J, Suranyi BE, Barnier B, Luthe L, Nair NPV, Meaney MI. Studies of Neurochemical Link between Depression, Anxiety and Stress from [³H]Imipramine and [³H]Paroxetine binding on human platelets. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 281–91.
15. Iversen SD. 5-HT and anxiety. *Neuropharmacol* 1984; 23: 1553–60.
16. Jarosz M. Psychofarmakologia emocji. W: Bilikiewicz A, red. *Psychiatria*. Warszawa: PZWL; 1998: 80–6.
17. Jones BJ, Blackburn TP. The medical benefit of 5-HT research. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 555–68.
18. Kahn RS, Praag Welzer S. Serotonin and anxiety revisited. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 189–203.
19. Kostowski W. Mechanizmy działania leków anksjolitycznych. W: Kostowski W, Pużyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: PZWL; 1996: 130–44.
20. Laakmann G, Schule C, Lorkowski G. Buspirone and lorazepam in treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacol (Berl)* 1998; 136: 357–66.
21. Li Q, Muma NA, Battaglia G, Van de Kar LD. A desensitization of hypothalamic 5-HT_{1A} receptors by repeated injections of paroxetine: reduction in the levels of G_i and G_o proteins and neuroendocrine responses, but not in the density of 5-HT_{1A} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1581–90.
22. Low K, Crestani F, Keist R, Benke D, Brunig I, Benson JA, Fritschy JM, Rulicke T, Bluethmann H, Mohler H, Rudolph U. Molecular and neuronal substrate for selective attenuation of anxiety. *Science* 2000; 290: 131–4.
23. Menard J, Treit D. Effects of centrally administered compounds in animal models of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23: 591–613.
24. Nazar M, Jessa M, Bidziński A, Płażnik A, Kostowski W. The effect of serotonin depletion and intra-hippocampal midazolam on rat behavior in the Vogel conflict test. *Eur J Pharmacol* 1994; 257: 293–6.
25. Nazar M, Siemiątkowski M, Bidziński A, Członkowska A, Sienkiewicz-Jarosz H, Płażnik A. The influence of serotonin depletion on rat behavior in the Vogel test and brain ³H-zolpidem binding. *J Neural Transm* 1999; 106: 355–68.
26. Nutt DJ. Neurobiological mechanism in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 22–7.
27. Olivier B, van Wijngaarden I, Soudijn W. 5-HT₂ receptor antagonists and anxiety; a pre-clinical and clinical review. *Eur Neuropharmacol* 2000; 10: 77–95.

28. Page ME, Cryan JF, Sullivan A, Dalvi A, Saucy B, Manning DR, Luck I. Behavioral and neurochemical effects of 5-[4-[4-(5-Cyano-3-indolyl)-butyl]-1-piperainyl]-benzofuran-2-carboxamide (EMD 68843): a combined selective inhibitor of serotonin reuptake and 5-hydroxytryptamine 1A receptor partial agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1220–8.
29. Płaźnik A. *Farmakologia leków przeciwłękowych*. W: Bijak M, Lasoń W, red. *Neuropsychofarmakologia. Dziś i jutro*. Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2000: 149–67.
30. Pratt J, Jenner P, Reynolds E. Clonazepam induces decreased serotonin activity in mouse brain. *Neuropharmacol* 1979; 18: 791–9.
31. Rocca P, Ferrero P, Gualerzi A. Peripheral – type benzodiazepine receptors in anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 84: 537–44.
32. Salzman C, Goldenberg I, Bruce SE, Keller M. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in 1989 versus 1996: results from Harvard/Brown Anxiety Disorders Research Program. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 149–52.
33. Sanacora G, Maison GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentration in depressive patient after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 663–5.
34. Siemiątkowski M, Sienkiewicz-Jarosz H, Członkowska AI, Bidziński A, Płaźnik A. Effects of buspirone, diazepam and zolpidem on open field behaviour, and brain [³H] muscimol binding after buspirone pretreatment. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66: 645–51.
35. Soderpalm B, Engel JA. Serotonergic involvement in conflict behaviour. *Eur Neuropsychopharmacol* 1990; 1: 7–13.
36. Soderpalm B, Engel JA. Involvement of GABA/benzodiazepine chloride ionophore receptor complex in 5,7-DHT induced anticonflict effect. *Life Sci* 1991; 49: 139–53.
37. Soderpalm B, Andersson G, Enerback, Engel JA. In vivo administration of 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT interferes with brain GABA-A/benzodiazepine receptor complexes. *Neuropharmacol* 1997; 36: 1071–7.
38. Sramek J, Tansman M, Suri A. Efficacy of buspirone in patients with anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 287–91.
39. Stahl SM. Selective action on sleep or anxiety by exploiting GABA-A/benzodiazepine receptor subtypes. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 179–80.
40. To CT, Bagdy G. Anxiogenic effect of central CCK administration is attenuated by chronic fluoxetine or ipsapirone treatment. *Neuropharmacol* 1999; 38: 279–82.
41. Vergé D, Calas A. Serotonergic neurons and serotonin receptors: gains from cytochemical approaches. *J Chem Neuroanat* 2000; 18: 41–56.
42. Weizman R, Tanne Z, Granek M. Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol* 1987; 138: 289–92.
43. Zhang Y, Raap DK, Garcia F, Serres F, Ma Q, Bataglia G, Van de Kar LD. Long-term fluoxetine produces behavioral anxiolytic effect without inhibiting neuroendocrine responses to conditioned stress in rats. *Brain Res* 2000; 855: 58–66.
44. Zienowicz M, Lehner M, Wisłowska A, Taracha E, Płaźnik A. *Przeciwłękowe właściwości SSRI w klinice i badaniach przedklinicznych. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2002; 3: 267–86.

Adres: Prof. Adam Płaźnik, Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: adaplaz@yahoo.com