

*Małgorzata Zienowicz, Małgorzata Lehner, Aleksandra Wisłowska,  
Ewa Taracha, Adam Płaźnik*

## **Przeciwlękowe właściwości SSRI w klinice i badaniach przedklinicznych**

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie  
Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

W pracy omówiono mechanizmy działania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i ich zastosowanie w terapii zaburzeń lękowych. Przedstawiono płynące z badań przedklinicznych i klinicznych wnioski dotyczące wpływu leków na następujące układy neuroprzekądnikowe mózgu: układ serotonergiczny, GABAergiczny, oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, układ peptydergiczny (CCK), układ noradrenergiczny i dopaminergiczny. Opisano ponadto ośrodkową lokalizację działania SSRI z wykorzystaniem techniki oznaczania białka Fos.

### **Summary**

In this paper we present the up-to-date knowledge on the mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and their use in anxiety disorders. Furthermore, we describe changes in serotonergic, GABAergic, peptidergic (CCK), adrenergic and dopaminergic systems along with changes in the HPA axis, observed both in animal and human studies, after the administration of SSRIs. Finally, we discuss the influence of SSRIs on Fos expression in different brain areas.

## **1. WSTĘP**

Układ serotonergiczny bierze udział w powstawaniu zaburzeń lękowych. Liczne wieloośrodkowe badania potwierdziły obserwacje klinicystów na temat skuteczności selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w leczeniu depresji z towarzyszącym lękiem i lęku (1, 2, 30, 31, 75).

Zaburzenia nerwicowe stanowią obszerną i niejednorodną grupę schorzeń psychicznych, do której zaliczamy m.in.: lęk uogólniony, lęk napadowy, fobie, w tym społeczną, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zaburzenia adaptacyjne. W ostatnim czasie zachorowalność na ww. schorzenia wyraźnie wzrosła i utrzymuje się na poziomie 2–3% dla lęku uogólnionego (14), 3,5 % w przypadku lęku panicznego (30), od 2,5 do 13% dla fobii społecznej (75) oraz 2% dla zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (2). W leczeniu nerwic z powodzeniem stosuje się różne formy psychoterapii, np. terapię podtrzymującą, interpersonalną, poznawczą, behawioralną czy socjoterapię często w połączeniu z lekami psychotropowymi o różnych mechanizmach działania: benzodiazepinami (BZD), trójpierścieniowymi lekami

przeciwdepresyjnymi (TLPD), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz serotoniny i noradrenaliny (SNRI – wenlafaksyna).

Leki przeciwdepresyjne zostały po raz pierwszy zastosowane w klinice w drugiej połowie lat 50. Były to nieselektywne i nieodwracalne inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO – iproniazyd) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (TLPD – imipramina). W kolejnych latach zsyntetyzowano i wprowadzono do leczenia wiele analogów tych substancji o mniejszym, ale wciąż istotnym profilu działań niepożądanych. Dopiero pojawienie się pod koniec lat 80 pierwszego przedstawiciela SSRI, fluoksetyny, można uważać za prawdziwy przełom w farmakoterapii depresji. Leki te mają skuteczność porównywalną z TLPD, są znacznie bezpieczniejsze w stosowaniu – są mniej toksyczne po przedawkowaniu oraz powodują mniej działań niepożądanych w porównaniu z IMAO i TLPD (3, 97).

Na przestrzeni ostatnich 10 lat znacznie rozszerzono zakres wskazań klinicznych dla SSRI. Podawane początkowo chorym na depresję, okazały się także skuteczne w znoszeniu objawów lękowych towarzyszących zaburzeniom afektywnym (50, 51, 24). Stąd zrodził się pomysł wykorzystania tej grupy leków w terapii zaburzeń lękowych.

## 2. MECHANIZMY DZIAŁANIA

Wyniki badań przedklinicznych pozwoliły wyodrębnić obszary mózgu odpowiedzialne za powstawanie zachowań lękowych. Należą do nich: ciała migdałowe, istota szara okołowodociągowa (PAG), miejsce sinawe (LC), jądro okołokomorowe (PVN) stanowiące część głowową osi podwzgórze – przysadka – nadnercza, jądro podstawne prążka krańcowego (BNST), jądro okołoramienne (PBN), część grzbietowa jądra ruchowego n.X (DMNV). Między tymi strukturami istnieje sieć wzajemnych połączeń neuronalnych. Wysyłają one również projekcje do innych regionów OUN – kory przedczołowej, wzgórza, podwzgórze, jąder szwu.

Neurony serotonergiczne (5-HT) zgrupowane są w jądrach szwu w obrębie śródmózgowia i rdzenia przedłużonego. Tworzą one dwa główne szlaki: wstępujący – z jąder środkowych i grzbietowych do kory czołowej, prążkowie, wzgórza, ciał migdałowych, podwzgórze i hipokampa, oraz zstępujący z jąder tylnych do rdzenia kręgowego. Nieprawidłowa transmisja serotonergiczna na każdym z wyżej wymienionych poziomów może warunkować wystąpienie odmiennych zaburzeń psychicznych (50).

Istnieją liczne dowody wskazujące na dysregulację przekąźnictwa serotonergicznego w zaburzeniach nerwicowych. U chorych z napadami lęku występują różnice w działaniu układu 5-HT w porównaniu ze zdrowymi osobnikami: zmniejszona liczba miejsc wiążących 5-HT w płytkach krwi, zwiększona odpowiedź neuroendokrynną na agonistów receptorów 5-HT oraz prołękowe działanie bezpośrednich i pośrednich agonistów 5-HT, co może przemawiać za zwiększoną aktywnością tego układu w lęku panicznym (31). Teorii tej przeczą doniesienia

o braku skuteczności antagonistów serotoninowych w leczeniu napadów paniki (30). Nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu 5-HT zaobserwowano również w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (2). Z kolei Tancer (1994) wykazał, że fenfluramina (substancja nasilająca uwalnianie i hamująca wychwyt zwrotny 5-HT) podana pacjentom z fobią społeczną wywołuje u nich zwiększone wydzielanie kortyzolu – hormonu stresu (86).

Wydaje się, że szlaki serotonergiczne, zarówno pobudzające z jąder szwu do ciał migdałowatych, jak i hamujące – do PAG i LC, są potencjalnym miejscem działania SSRI (30). Przypuszcza się również, że spontaniczne wyładowania neuronów PAG mogą być przyczyną napadów paniki, które można łagodzić podając SSRI (30, 85). Pod wpływem układu 5-HT znajdują się także projekcje glutaminergiczne biegnące z kory przedczołowej i wzgórza do amygdala oraz połączenia amygdala z PAG, podwzgórzem (PVN) i pniem mózgu (PBN, DMNV). SSRI modulując wpływ kory i wzgórza na amygdala, a także jąder ciała migdałowatego na struktury międzymózgowia i pnia mózgu, mogą wywierać działanie przeciwłękowe (31).

Ponieważ SSRI okazały się skuteczne w leczeniu nerwic, chorób afektywnych, ponadto z powodzeniem stosowane są w zaburzeniach odżywiania, takich jak bulimia czy anoreksja, naturalne staje się pytanie o mechanizm działania tych leków. Wszystkie leki z tej grupy hamują wychwyt zwrotny serotoniny przez zakończenia nerwowe zwiększając tym samym jej stężenie w szczelinie synaptycznej. Serotonina znajdująca się w synapsie może wiązać się z licznymi receptorami postsynaptycznymi, a także presynaptycznymi receptorami 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B/D</sub>. Obecnie znanych jest 7 klas i 14 – wg niektórych autorów 15, podklas receptorów 5-HT (92, 94). Receptory 5-HT<sub>1</sub> presynaptyczne są zlokalizowane głównie na ciałach komórkowych bądź dendrytach neuronów serotonergicznym. Obecne są także na zakończeniach komórek nerwowych układów dopaminergicznego, noradrenergicznego oraz neuronach peptyderygicznych (CCK) (10). Ich pobudzenie prowadzi do hamowania cykazy adenylanowej i syntezy cAMP w komórce, a tym samym obniżenia aktywności neuronów (autoreceptory hamujące). Wydaje się, że w niektórych chorobach psychicznych, np. w depresji, lęku czy zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych, dochodzi do hipersensytyzacji autoreceptorów 5-HT<sub>1</sub> (45). O ich zwiększonej wrażliwości może świadczyć nasilenie objawów lękowych u chorych z napadami paniki w pierwszym okresie terapii SSRI (64). Zjawisko to przypisuje się hamowaniu transmisji serotonergicznej na szlaku jądra szwu ⇒ kora czołowa oraz jądra szwu ⇒ amygdala (3, 31). Długotrwałe stosowanie SSRI prowadzi do desensytyzacji autoreceptorów 5-HT<sub>1</sub>, nasilenia przekaźnictwa 5-HT i uzyskania terapeutycznego stężenia serotoniny w OUN. Proces ten trwa około 3 tygodni, a jego zakończenie koreluje z pojawieniem się efektu przeciwłękowego SSRI. Nie do końca jednak wiadomo, czy do desensytyzacji autoreceptorów prowadzi ich częstsze pobudzenie przez 5-HT, czy jest ona skutkiem wiązania się cząsteczki leku z receptorem 5-HT<sub>1</sub> (3).

Desensytyzacja receptorów presynaptycznych i będąca jej skutkiem zwiększona ilość serotoniny w synapsie to jeden z możliwych sposobów wyjaśnienia mechanizmu działania SSRI. Uważa się również, że leki z tej grupy mogą

powodować wystąpienie zmian adaptacyjnych postsynaptycznych receptorów 5-HT (101). Natura tych zmian, podobnie jak w przypadku autoreceptorów, nie jest jeszcze dokładnie poznana. Wydaje się, że chodzi o desensytyzację receptorów postsynaptycznych typu 5-HT<sub>1A</sub>. Wyniki niektórych doświadczeń mówią o zmniejszonym „iskrzeniu” neuronów hipokampa – struktury, w której receptory 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptyczne występują szczególnie obficie, po fluoksetynie i paroksetynie (29). Inni autorzy donoszą o braku zmian właściwości hipokampalnych receptorów 5-HT<sub>1A</sub> po wielokrotnym stosowaniu fluoksetyny (11). Niemniej jednak, wpływ SSRI na postsynaptyczne receptory 5-HT<sub>1A</sub> oraz 5-HT<sub>2C</sub> wydaje się wyjaśniać ich skuteczność w schorzeniach takich jak: zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (szlak część oczodołowa kory czołowej ⇒ część przednia jądra ogoniastego ⇒ wzgórze) czy depresja (jądro nadskrzyżowaniowe ⇒ hipokamp ⇒ ciała migdałowe) (3, 25). Sytuacja jest nieco bardziej skomplikowana w przypadku lęku panicznego. Brak skuteczności agonistów receptorów 5-HT<sub>1A</sub> w tym zaburzeniu, sugeruje zaangażowanie innych receptorów postsynaptycznych w mediowanie efektów „przeciwpanicznych” SSRI (3). Istnieją doniesienia o udziale m.in. receptorów 5-HT<sub>2C</sub> oraz 5-HT<sub>3</sub> (3).

Wiadomo ponadto, iż polimorfizm genu transportera serotoniny decyduje o zmiennej odpowiedzi terapeutycznej na SSRI. Osoby z allelami ll (long) reagują szybciej, a te z allelami ss (short) wolniej na leki z tej grupy. Wynika to ze zwiększonej ekspresji genu w pierwszej grupie i zmniejszonej w drugiej (95).

Z kolei badania z wykorzystaniem metody eliminacji tryptofanu z diety (tryptophan depletion) wskazują, że obecność serotoniny jest konieczna dla uzyskania efektu terapeutycznego leków z tej grupy w depresji i niektórych zaburzeniach lękowych, np. lęku panicznym (50). Istnieją ponadto doniesienia o wpływie polimorfizmu genu hydroksylazy tryptofanu na skuteczność przeciwdepresyjną paroksetyny (67).

### 3. BADANIA KLINICZNE

Obecnie znanych i stosowanych jest 5 leków należących do SSRI: fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, citalopram i fluwoksamina. Mimo wspólnego dla wszystkich przedstawicieli grupy mechanizmu działania, istnieje między nimi szereg różnic dotyczących m.in. budowy chemicznej, farmakodynamiki (selektywność, powinowactwo), farmakokinetyki, czy profilu działań niepożądanych. Citalopram, sertralina i paroksetyna są najbardziej selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny, podczas gdy fluwoksamina, a w szczególności fluoksetyna nasilają również wychwyt zwrotny noradrenaliny. Zjawisko to ma istotne znaczenie dla terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych i lęku panicznego. SSRI różnią się między sobą także pod względem powinowactwa do rodziny receptorów 5-HT. Wg Hyttela (1994) żaden lek z tej grupy nie wiąże się do receptora 5-HT<sub>1A</sub>. Fluoksetyna łączy się z receptorami 5-HT<sub>2A</sub> i <sub>2C</sub>, i jest najprawdopodobniej ich antagonistą (70). Działaniem fluoksetyny na receptory 5-HT<sub>2</sub> można tłumaczyć

zmniejszenie łaknienia czy towarzyszące początkowi terapii tym lekiem nasilenie objawów lękowych. Leki z tej grupy mają zdolność wiązania się również z innymi klasami receptorów, np. sertralina – z transporterem dopaminy czy receptorem sigma, paroksetyna zaś z receptorem muskarynowym (64, 73).

Z punktu widzenia klinicyści bardzo ważne są różnice w farmakokinetyce SSRI. Okres półtrwania paroksetyny i fluwoksaminy wynosi około 24 h, a substancje te nie mają czynnych metabolitów. Fluoksetyna ulega przemianie do aktywnego metabolitu – desmetylofluoksetyny i charakteryzuje się najdłuższym spośród SSRI okresem półtrwania, sięgającym 3 dni dla związku macierzystego i 7–15 dni dla jego pochodnej. Sertralina i citalopram mają okres półtrwania zbliżony do paroksetyny. Sertralina metabolizuje do czynnej pochodnej o  $t_{1/2} = 66$  h, której siła działania jest 8-krotnie mniejsza od siły działania związku wyjściowego, natomiast aktywne pochodne citalopramu wykazują moc zbliżoną do substancji macierzystej. Istnieje zależność między obecnością długo działających aktywnych metabolitów i częstszym występowaniem objawów niepożądanych po SSRI (50).

Dotychczasowe badania pozwalają przypuszczać, iż różnorodność chemiczna i farmakologiczna SSRI znajdzie odzwierciedlenie w nieco odmiennych dla poszczególnych przedstawicieli grupy wskazaniach klinicznych. Wszystkie SSRI skutecznie niwelują objawy lękowe towarzyszące depresji (51). Ponadto część z nich – paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, znalazła zastosowanie w terapii lęku panicznego i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (4). Paroksetyna okazała się być także skuteczna w przypadku fobii społecznej i lęku uogólnionego (75). Natomiast często obserwowane działanie anksjogenne fluoksetyny zdaje się tłumaczyć niechęć do stosowania tego leku w zaburzeniach lękowych (4).

Ze względu na wysoką skuteczność, brak potencjału uzależniającego i korzystny w porównaniu z BZD czy TLPD profil działań niepożądanych, SSRI są obecnie uważane za leki pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń lękowych oraz depresji z towarzyszącym lękiem (24, 30, 51). Podstawowym mankamentem SSRI jest około dwu-, trzytygodniowe opóźnienie wystąpienia efektu terapeutycznego i możliwość nasilenia objawów lękowych w pierwszym okresie leczenia. Pierwszy problem próbuje rozwiązać się stosując jednocześnie substancje blokujące receptory 5-HT<sub>1A</sub>, np. pindolol, drugi natomiast, podając małe dawki BZD (50).

#### 4. SSRI W ZWIERZĘCYCH MODELACH ZACHOWAŃ LĘKOWYCH

Zwierzęce modele chorób psychicznych są wykorzystywane do badań screeningowych nowych substancji farmakologicznych, a także w celu ustalenia mechanizmu działania leków psychotropowych. Do oceny wpływu SSRI na zachowania lękowe najczęściej używane są: test uniesionego labiryntu krzyżowego i eksploracji otwartego pola, służące badaniu reakcji neofobii oraz test uwarunkowanego lęku (freezing).

Wyniki badań klinicznych i prac eksperymentalnych sugerują zróżnicowaną rolę układu 5-HT w patogenezie lęku. U ludzi, niedobór serotoniny zdaje się

działać anksjogenicznie, podczas gdy zwierzęta laboratoryjne, którym podawano substancje zmniejszające stężenie tego neurotransmitera w OUN, są mniej lękliwe (101). Sytuacja nie jest jednak do końca wyjaśniona, gdyż doświadczenia ze szczurami Fawn Hooded (FH), szczepem o zaburzonym magazynowaniu i wychwycie serotoniny, wykazały u nich zwiększony podstawowy poziom lęku (29). Z kolei Hashimoto i wsp. dowiedli, że zahamowanie reakcji „freezingu” u szczurów związane jest z nasileniem przekaźnictwa serotonergicznego, m.in. w korze przedczołowej (18).

Istnieją także sprzeczne doniesienia dotyczące efektu zarówno jednorazowego, jak i wielokrotnych podań SSRI na zachowanie zwierząt oraz aktywność układu 5-HT (w tym na stężenie i syntezę 5-HT) w OUN. Wyniki doświadczeń z fluoksetyną nie są jednoznaczne. Wykazano, że substancja podana jednokrotnie działała anksjogenicznie w teście uniesionego labiryntu krzyżowego, ale nie wywoływała żadnych zmian w zachowaniu zwierząt w teście uwarunkowanego lęku (70, 101). Natomiast po wielokrotnym (przez 2 do 3 tygodni w zależności od doświadczenia) stosowaniu leku, jego wpływ prołękowy zanikał lub ujawniało się działanie przeciwlękowe (11, 70, 101). Takie właściwości fluoksetyny zdają się wynikać z faktu, iż jest ona silnym antagonistą receptorów 5-HT<sub>2</sub> (70). Istnieją również doniesienia o desensytyzującym wpływie wielokrotnych podań fluoksetyny na receptory 5-HT<sub>2A</sub> (11). Inne leki z tej grupy (citalopram i fluwoksamina) stosowane przewlekłe, zmniejszają reakcje neofobii i uwarunkowanego lęku u zwierząt laboratoryjnych (18). Z kolei badany w tym modelu citalopram po jednorazowym podaniu nasilał (54), bądź redukował zachowania związane z lękiem (18); fluwoksamina, natomiast działała przeciwlękowo (35).

W rozważaniach nad działaniem SSRI w modelach zachowań lękowych nie można pominąć kwestii ich wpływu na aktywność ruchową zwierząt. Zaobserwowano, że zmiany aktywności lokomotorycznej po lekach z tej grupy zależne są od badanego gatunku zwierząt (szczury czy myszy) (6, 54, 70), szczepu szczurów (SHR, WKY) (11), okresu podawania, rodzaju i dawki leku. Doświadczenia przeprowadzone na myszach pokazały, iż SSRI nasilają spontaniczną aktywność ruchową u tych zwierząt (6). Z kolei u szczurów fluoksetyna podawana w teście uniesionego labiryntu krzyżowego nie zmieniała liczby wejść do zamkniętych ramion (70). Stosowany w identycznym modelu citalopram, w sposób zależny od dawki, prowokował hypolokomocję u szczurów należących do szczepu SHR (spontaneously hypertensive rats) (54), natomiast w teście uwarunkowanego lęku nie wpływał na aktywność ruchową zwierząt (18). Podobne wyniki otrzymali badacze japońscy dla innego leku z grupy SSRI, fluwoksaminy (35).

Istnieje również wiele niejasności odnośnie zmian w układzie serotonergicznym po SSRI. W jednej ze swoich prac Yamane i wsp. (2001) donoszą o zmniejszeniu syntezy 5-HT po jednorazowych podaniach paroksetyny, m.in. w hipokampie, podwzgórzcu, połu brzusznej nakrywki, jądrze ogoniastym oraz istocie czarnej (ale nie w korze mózgu) (98). Serotonina na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, m.in. przez autoreceptory 5-HT<sub>1A</sub>, reguluje szybkość reakcji własnej syntezy. Zatem zmniejszenie syntezy 5-HT stanowi pośredni dowód na

wzrost stężenia tej aminy w ww. strukturach. Większych trudności interpretacyjnych następuje brak normalizacji syntezy 5-HT po wielokrotnych podaniach leku. Zjawisko to autorzy tłumaczą udziałem innych niż 5-HT<sub>1A</sub> receptorów serotoninowych w regulacji syntezy monoaminy. Fluoksetyna z kolei, nasila produkcję 5-HT przez zakończenia nerwowe (98). Lek ten różni się jednak pod wieloma względami od pozostałych SSRI. Po pierwsze, posiada czynną farmakologicznie pochodną, norfluoksetynę, a także izomery optyczne będące antagonistami receptorów 5-HT<sub>2</sub>; po drugie, w wysokich dawkach wydaje się hamować aktywność monoaminooksydazy B (98). Stwierdzono ponadto, że fluoksetyna stosowana przewlekle, może zmniejszać zewnątrzkomórkowe stężenie 5-HT np. w podwzgórzu (11). Z kolei fluwoksamina – niezależnie od czasu podawania i citalopram podawany jednorazowo zwiększają poziom serotoniny w korze przedczołowej i grzbietowej części hipokampa (fluwoksamina) oraz śródmózgowiu (citalopram) (18, 35).

## 5. SSRI I GABA

Jak już wyżej wspomniano, wiele danych sugeruje, iż skuteczność leków przeciwdepresyjnych, w tym SSRI, związana jest z nasileniem transmisji serotonergicznej w OUN (15). Biorąc pod uwagę szerokie spektrum zastosowań klinicznych SSRI można przypuszczać, że wpływ na przekaźnictwo w układzie 5-HT nie jest jedynym możliwym mechanizmem działania tej grupy leków (61). Fluoksetyna, na przykład, łagodzi objawy związane z zespołem napięcia przedmiesiączkowego – zaburzeniem, w którym występuje regulacja „w dół” receptorów GABA<sub>A</sub> wynikająca ze zmniejszonej dostępności metabolitów progesteronu będących allosterycznymi modulatorami tego receptora (15, 76). Jednym z takich metabolitów jest 5a – hydroksy pochodna progesteronu – allopregnanolon. Guidotti i Costa (1998) na podstawie doświadczeń z jednokrotnym i wielokrotnym podawaniem fluoksetyny i paroksetyny stwierdzili, że substancje te powodują wzrost stężenia allopregnanolonu w OUN u szczurów (odpowiednio 4- i 2-krotnie w stosunku do wartości wyjściowych). Zjawisko to wynika najprawdopodobniej z hamowania przez fluoksetynę i inne leki z tej grupy konwersji enzymatycznej allopregnanolonu do 5-DHP i jest niezależne od hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny (15). Wyniki badań z użyciem leków przeciwdepresyjnych i substancji modyfikujących transmisję serotonergiczną, w tym fluoksetyny, w modelu wyuczonyj bezradności u myszy, zdają się potwierdzać tę hipotezę (32). Ponadto dane te są zgodne z wynikami badań klinicznych, w których u pacjentów z depresją obserwowano wzrost stężenia allopregnanolonu po terapii SSRI (a także innymi lekami przeciwdepresyjnymi) (61).

Sytuacja jest mniej jasna w przypadku lęku panicznego. Paroksetyna podawana chorym przez 24 tygodnie, mimo iż miała działanie przeciwłękowe, nie zmieniała poziomu zredukowanych pochodnych progesteronu (3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP, 3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -THP) w OUN. Być może spowodowane jest to tym, iż pacjenci z napadami lęku mają wyższe podstawowe stężenie neurosteroidów w porównaniu z grupą kontrolną (79).

Ponadto wydaje się, że SSRI mogą oddziaływać na receptory GABA w sposób bezpośredni. Tunnicliff i wsp. (1999) w swojej pracy sugerują, że fluoksetyna modyfikuje czynność kompleksu receptorowego GABA<sub>A</sub>, tzn. w niższej dawce nasila, a w większej zmniejsza aktywność kanału chlorkowego i napływ jonów Cl<sup>-</sup> do komórki. Mechanizm takiego działania leku nie jest dokładnie znany. Jedno z możliwych wyjaśnień zakłada, że fluoksetyna łącząc się w sposób nieodwracalny z receptorem GABA<sub>A</sub> zapobiega wiązaniu GABA lub innego endogennego agonisty do receptora. Tezę tę wydają się potwierdzać wyniki doświadczeń dotyczących zmniejszonego wiązania [<sup>3</sup>H]-GABA i [<sup>3</sup>H]-flunitrazepamu do receptora GABA<sub>A</sub> po fluoksetynie. Istnieje także prawdopodobieństwo, że miejscem działania fluoksetyny jest jonofor chlorkowy. Matsubara z zespołem (2000) wykazali, iż substancja ta podawana przez 7 dni odwraca zmiany w EEG wywołane przez antagonistę jonoforu chlorkowego – pentylenotetrazol (PTZ) (40).

Nie można wykluczyć ponadto, iż fluoksetyna podawana wielokrotnie prowadzi do zmian ilościowych w układzie GABAergicznym (91). Badania przy pomocy rezonansu magnetycznego przeprowadzone u pacjentów chorych na depresję wykazały, że SSRI (fluoksetyna i citalopram) stosowane przewlekłe przez 5 tygodni, normalizują zaburzoną w tym schorzeniu transmisję GABAergiczną, tzn. zwiększają ilość kwasu g-aminomasłowego m.in. w korze potylicznej (62). Zjawisko to jest najprawdopodobniej skutkiem bezpośredniego pobudzającego działania 5-HT, poprzez receptory 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>3</sub>, na interneurony GABA (91).

Interesujące badania dotyczą zmian ekspresji genu dla receptora GABA<sub>A</sub> pod wpływem leków przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych. Doświadczenia przeprowadzone przez Tanay'a i wsp. (2001) wykazały, że imipramina (TLPD) i fenelzyna (MAO-I) nasilają ekspresję podjednostek α3β1γ2 receptora GABA<sub>A</sub> w pniu mózgu u szczurów. Receptory GABA<sub>A</sub> zawierające tę podjednostkę charakteryzują się niższym błonowym przewodnictwem chlorkowym oraz wyższymi wartościami EC<sub>50</sub> dla GABA w porównaniu z pozostałymi podtypami receptora. Regulacja „w górę” receptorów α3β1γ2 zmniejsza hamujący wpływ układu GABAergicznego na inne układy neurotransmisyjne i może być odpowiedzialna za kliniczną skuteczność leków stosowanych w lęku napadowym („przeciwpanicznych”) (85). Ponieważ zarówno imipramina, jak i fenelzyna wpływają na układ 5-HT (nasilają przekaznictwo serotonergiczne) można przypuszczać, że stosowanie SSRI da podobne do otrzymanych wyniki. Problem ten nie został jednak jeszcze do końca wyjaśniony i wymaga dalszych badań.

## 6. SSRI I INNE UKŁADY NEUROPRZEKAŹNIKOWE

### 6.1. Oś podwzgórze – przysadka – nadnercza

Układ podwzgórze – przysadka – nadnercza (HPA) odgrywa istotną rolę w procesie adaptacji organizmu do stresu. Największe znaczenie w tym kontekście przypisuje się kortykoliberynie (CRF, CRH). Związek ten nasila wydzielanie



ACTH, a w efekcie końcowym syntezę i wydzielanie glikokortykosteroidów w nadnerczach. CRF odpowiada również za regulację aktywności motorycznej, przyjmowanie pokarmu, uczenie się oraz powstawanie lęku. Najwyższe stężenia tego hormonu występują w jądrach okołokomorowych podwzgórza (57, 89).

Wiadomo, iż w niektórych schorzeniach psychicznych występuje dysregulacja osi HPA. W depresji obserwuje się jej nadreaktywność, dochodzi wówczas do nadmiernego wydzielania CRF (zwiększenia liczby neuronów wytwarzających CRF) oraz spadku liczby receptorów dla glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów (12, 20, 21). Podobne zmiany są charakterystyczne dla przedłużonej reakcji na stres (65, 83, 89, 99).

Leki przeciwdepresyjne, w tym SSRI, normalizują wzmożoną aktywność osi podwzgórze – przysadka – nadnercza (wywołują m.in. wzrost syntezy mRNA receptorów dla glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów w hipokampach). Efekt ten koreluje z poprawą nastroju pacjentów z chorobami afektywnymi (20, 21).

Wstępne badania sugerują, że jednorazowe podanie fluoksetyny, paroksetyny i citalopramu powoduje wzrost stężenia ACTH i kortyzolu we krwi (26, 27, 58). Z kolei, przewlekłe ich stosowanie nie wpływa na poziom tych hormonów u zdrowych ochotników. W przypadku doświadczeń na zwierzętach wyniki są niejednoznaczne. Część badaczy wykazała, iż wielokrotne podawanie SSRI nie zmienia stężenia (podstawowego i mierzonego w warunkach stresu) ACTH i kortyzolu u szczurów (27, 58, 101). Istnieją także doniesienia o hamującym wpływie citalopramu i fluoksetyny na syntezę prekursora ACTH – proopiomelanokortyny (POMC) (26). Stwierdzono również, że przewlekłe przyjmowanie fluoksetyny znosi efekt prolękowy wywołany podaniem CRF (87, 101). Natomiast Torres i wsp. (1998) po jednorazowym podaniu fluoksetyny zaobserwowali wzrost ekspresji mRNA dla CRF oraz wzrost liczby receptorów typu 1 dla CRF w jądrze okołokomorowym podwzgórza. Z kolei fluoksetyna i citalopram stosowane przewlekłe nie wpływają na podstawowy poziom mRNA dla CRF, przy czym fluoksetyna zmniejsza wywołaną stresem ekspresję mRNA dla CRF w ww. strukturze (5, 26, 38, 78).

Sugeruje to, iż przewlekłe stosowanie SSRI raczej zmniejsza wrażliwość na stres neuronów wydzielających CRF, niż zmienia ich podstawową aktywność (78).

## 6.2. Cholecystokinina

Cholecystokinina (CCK), poprzez interakcję z receptorem  $CCK_B$ , odgrywa ważną rolę w etiologii depresji, zaburzeń lękowych, a także regulacji procesów poznawczych i przewodzenia bólu. Pełni ona ponadto funkcję neuroprotekcyjną – za pośrednictwem receptorów  $CCK_A$  i  $CCK_B$ . Wysokie stężenia CCK występują w korze, prążkowie, podwzgórze, hipokampie, opuszce węchowej, istocie szarej okołowodociągowej i rdzeniu kręgowym (88, 90, 96).

CCK występuje w niektórych neuronach (m.in. układu limbicznego) wspólnie z dopaminą i GABA, a tym samym bierze udział w regulacji aktywności układu dopaminergicznego i GABAergicznego (13, 34, 90). Wykazano również, że endo-

genna i egzogenna CCK powoduje wzrost uwalniania serotoniny, serotonina zaś zwiększa wyrzut CCK (72, 88).

Dowodzono, że podanie CCK (zwłaszcza CCK-4 i CCK-5) zarówno u ludzi, jak i u zwierząt wywołuje napady lęku przypominające napady paniki bez zmian charakterystycznych dla tej jednostki chorobowej – aktywacji osi HPA oraz wzrostu stężenia metabolitów noradrenaliny (41, 88).

Leki z grupy SSRI hamują napady paniki wywołane przez CCK-4, np. fluwoksamina i citalopram stosowane przewlekle zmniejszają podatność pacjentów leczonych z powodu lęku panicznego na anksjogenne działanie CCK-4 (42, 68). Podobnych obserwacji dostarczają doświadczenia z zastosowaniem modeli zwierzęcych. Zarówno citalopram (101), jak i fluoksetyna (88) podawane przewlekle, znoszą efekty prołękowe CCK w teście interakcji socjalnych u szczurów. Natomiast długotrwałe stosowanie sertraliny zmniejszało ilość mRNA dla CCK w hipokampie, zwiększało we wzgórzu, i nie wpływało na jego stężenie w korze i ciele migdałowatym (13).

Z kolei Harro z zespołem (1997) wykazał, że citalopram podawany przez 3 tygodnie nie zmieniał stężenia CCK i powinowactwa receptora CCK<sub>B</sub> do swojego agonisty w korze czołowej, hipokampie i prążkowi. Stwierdził ponadto, że lek ten nie miał wpływu na zachowanie zwierząt w teście Porsolta (wymuszonego pływania) (17).

Natomiast Koks i wsp. (1999) w swoim doświadczeniu zaobserwowali, że jednorazowe podawanie paroksetyny w sposób dawkozależny zmniejszało aktywność lokomotoryczną zwierząt, czemu towarzyszyło zwiększenie gęstości receptorów dla CCK w korze czołowej. Sugeruje to udział układu CCK w mediowaniu zmian aktywności ruchowej zwierząt po SSRI (33).

### 6.3. Układ noradrenergiczny

Zarówno serotonina, jak i noradrenalina (NA) są zaangażowane w patogenezę depresji. Istnieje hipoteza, według której leki działające na układ serotonergiczny (SSRI), poprzez zakończenia 5-HT w miejscu sinawym (LC), mogą wpływać na aktywność noradrenergiczną w OUN (71).

Włókna noradrenergiczne wychodzące z LC działają pobudzająco na neurony serotonergiczne w jądrach szwu. Również w obszarze hipokampa (miejsce zakończeń neuronów serotonergicznym i noradrenergicznym) uwalnianie 5-HT jest modulowane przez NA za pośrednictwem heteroreceptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych (43). Antagoniści tych receptorów, np. mianseryna, działają przeciwdepresyjnie, a także zwiększają skuteczność fluoksetyny u pacjentów cierpiących na choroby afektywne (37). Równie obiecujące wydaje się być stosowanie z fluoksetyną innego leku blokującego receptory  $\alpha_2$ , mirtazapiny (60).

Z kolei w zwierzęcym modelu depresji – teście wymuszonego pływania, wykazano, że pindolol – antagonistą receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i 5-HT<sub>1A</sub>, wzmacnia działanie subterapeutycznych dawek SSRI (59).

Wiadomo, że uwalnianie NA i ACh jest kontrolowane poprzez heteroreceptory hamujące 5-HT<sub>1A</sub> obecne w wielu strukturach mózgu (7). W badaniach elektrofizjologicznych stwierdzono, że citalopram zwiększa wydzielanie NA w LC, zmniejsza liczbę wyładowań neuronów w tej strukturze (przez receptory 5-HT<sub>1A</sub>) hamując tym samym uwalnianie NA w obszarach docelowych projekcji z LC, np. w korze zakrętu obręczy (Cg) (39). Zmiany w układzie noradrenergicznym (zmiany gęstości receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i ilości drugiego przekaźnika – cAMP) spowodowane przez ten lek nie są wynikiem bezpośredniego oddziaływania citalopramu na receptory adrenergiczne, lecz stanowią wyraz adaptacji układu noradrenergicznego do zwiększonej dostępności serotoniny i wynikają z wzajemnego oddziaływania (kompensacyjnego) różnych podtypów receptorów 5-HT (49).

W badaniach prowadzonych w grupie zdrowych ochotników płci męskiej stwierdzono, że sertralina zmniejszała ilość NA w surowicy (69). Nie wydaje się jednak, żeby było to wynikiem wpływu leku na wychwytywanie NA. Uważa się, że układ serotonergiczny wysyłając projekcje ze środkowego jądra szwu do przedzwojowych neuronów rdzenia, może hamować aktywność układu sympatycznego najprawdopodobniej przez receptor 5HT<sub>1A</sub>, na co wskazują badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych. Dokładny mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie został jednak w pełni poznany (8, 69). Zwiększona aktywność układu współczulnego jest szczególnie niekorzystna u osób starszych i pacjentów z chorobami serca cierpiących na depresję. Ze względu na tonizujący wpływ na czynność układu współczulnego sertralina okazała się pomocna w leczeniu depresji u tych chorych (69).

Istnieją doniesienia, że długotrwałe podawanie SSRI wzmaga hamowanie neuronów w miejscu sinawym za pośrednictwem receptorów 5-HT<sub>2A</sub> (81). Nie potwierdzono jednak lokalizacji receptorów 5-HT<sub>2A</sub> na neuronach adrenergicznych w LC. Fakt ten może sugerować istnienie bardziej specyficznych mechanizmów odpowiedzialnych za wspomniane zjawisko (81). Również długotrwałe stosowanie fluoksetyny i paroksetyny reguluje uwalnianie NA (16, 53).

Uważa się, że osłabienie aktywności neuronów noradrenergicznych występujące po SSRI może być szczególnie korzystne w terapii zaburzeń lękowych (lęku napadowy, fobia społeczna) (69).

#### 6.4. Układ dopaminergiczny

Regulacja transmisji dopaminergicznej przez SSRI ma znaczący wpływ na profil kliniczny tych leków. Uwalnianie dopaminy (DA) w układzie substancja czarna – prządkowie, jest kontrolowane głównie przez heteroreceptory 5-HT<sub>1B</sub> (63, 94).

Zastosowanie modeli zwierzęcych dostarcza cennych informacji na temat interakcji serotonino-dopaminergicznych. W badaniach z użyciem myszy transgenicznych, u których wywołano dysfunkcję osi podwzgórze – przysadka – nadnercza (podając antysensowny nukleotyd dla receptora glikokortykoidowego), zaobserwowano wzmożoną aktywność ruchową świadczącą o pobudzeniu receptorów D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>. Podanie fluoksetyny zarówno zmniejszyło aktywność receptorów D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>,

jak również obniżyło poziom transportera dopaminy (mierzony ilością mRNA) w substancji czarnej (pars compacta). Amitryptylina (TLPD) pozostawała bez wpływu na ekspresję genu transportera. Wydaje się więc, że fluoksetyna może łagodzić skutki dysfunkcji transmisji dopaminergicznej (9, 82).

W badaniach genetycznych przeprowadzonych w grupie pacjentów (364 chorych obu płci) cierpiących na depresję, nie stwierdzono jednak związku między allelami genu dla receptorów  $D_2$  i  $D_4$  a skutecznością SSRI (fluwoksaminy i fluoksetyny) (66).

W innym układzie eksperymentalnym techniką mikrodializ oceniano zmiany w metabolizmie DA i 5-HT po długotrwałym podawaniu fluoksetyny i tandospironu – agonisty receptorów 5-HT<sub>1A</sub> (100). Zarówno fluoksetyna, jak i tandospiron (niezależnie od siebie) zwiększają dwukrotnie uwalnianie dopaminy w korze czółowej w stosunku do poziomu podstawowego, podawanie tandospironu wzmaga ponadto uwalnianie DA wywołane podaniem fluoksetyny, powodując czterokrotny wzrost ilości tego neuroprzekaźnika w ww. obszarze mózgu (100). Długotrwałe podawanie fluoksetyny zmniejsza natomiast podstawowe stężenie zewnątrzkomórkowej DA w jądrze półleżącym, pozostając bez wpływu na poziom NA (23, 28).

Wiele badań sugeruje, że rozwój sensytyzacji na substancje uzależniające dotyczy interakcji dopaminowo-serotoninergicznych. Długotrwałe podawanie środków pobudzających zwiększa wrażliwość receptorów postsynaptycznych dla dopaminy, m.in. w rejonie jądra półleżącego (52). W eksperymentach z zastosowaniem testu uniesionego labiryntu krzyżowego zauważono, że po podaniu amfetaminy zwierzęta zarówno chętniej eksplorowały otwarte ramiona labiryntu, jak również wykazywały zwiększoną całkowitą aktywność ruchową. Po podaniu citalopramu zaobserwowano zmniejszenie liczby wejść do otwartych ramion labiryntu, natomiast ogólna aktywność ruchowa pozostała niezmienną.

Można sądzić, że citalopram odwraca aktywizujący efekt amfetaminy związany z jej wpływem na funkcje psychiczne pozostając bez wpływu na aktywność ruchową. Fakt ten pozwala przypuszczać, że leki tej grupy mogą okazać się pomocne w terapii uzależnienia od amfetaminy (52).

Najnowsze doniesienia dotyczące podań jednorazowych fluoksetyny i sertraliny sugerują, że hamują one aktywność motoryczną szczurów. Efekt ten maleje z wiekiem zwierząt (74). Istnieją hipotezy, że zmniejszone wydzielanie 5-HT u starszych szczurów jest przyczyną zmniejszonego oddziaływania serotoniny na układ dopaminergiczny i aktywność lokomotoryczną (55, 56). Obserwacje te wymagają jednak potwierdzenia.

## 7. SSRI I EKSPRESJA BIAŁKA FOS

Białko Fos jest produktem genu *c-fos* należącego do genów wczesnej odpowiedzi komórkowej. Podwyższony poziom tego białka uważany jest za marker pobudzenia neuronów. Mapowanie białka Fos jest pomocne w lokalizacji obszarów OUN odpowiedzialnych za efekt terapeutyczny, bądź działania niepożądane leków.

Badanie mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych przy użyciu tej techniki napotyka pewne trudności, a wyniki prac są często kontrowersyjne. Efekt działania wspomnianej grupy leków zależy od adaptacyjnych zmian receptorowych i pojawia się dopiero po 2–3 tygodniach ich stosowania, dlatego ekspresja genu *c-fos* po jednorazowym podaniu leków przeciwdepresyjnych może nie w pełni wyjaśniać skutki ich działania. Białko Fos jest raczej markerem zmian ostrych niż przewlekłych, dlatego po długotrwałym stosowaniu tych leków różnice między zwierzętami badanymi a kontrolnymi są zwykle mało widoczne (93).

Po podaniu fluoksetyny – jednorazowym i długotrwałym, zaobserwowano zmiany aktywacji neuronalnej (transkrypcyjnej) mierzonej poziomem białka Fos u zwierząt, u których wywołano stres poprzez unieruchomienie (36). Podanie jednorazowe wywołało zmniejszenie ilości komórek fos-pozytywnych w przyśrodkowej części amygdala, jądrze podstawnym prążka końcowego (BNST), brzuszno-przyśrodkowej i grzbietowo-bocznej części substancji szarej okółowodociągowej (PAG). Wielokrotne przyjmowanie substancji powodowało natomiast zwiększenie ilości białka Fos w jądrze podstawnym prążka końcowego (cz. brzuszno-przyśrodkowa i przyśrodkowa), j. bocznym przegrody (cz. grzbietowa), grzbietowym j. szwu (RN), j. miejsca sinawego (LC) (36). We wcześniejszych doniesieniach, w podobnym modelu zwierzęcym, stwierdzono, że długotrwałe podawanie sertraliny i fluoksetyny obniża poziom mRNA dla białka Fos w korze przedczołowej i hipokampie (19, 46). Z kolei paroksetyna w dawkach jednorazowych zwiększała, zaś po podaniach wielokrotnych zmniejszała fosorylację CREB (białko wiążące się do DNA, wpływające na aktywację czynników transkrypcyjnych, np. białka Fos) (47). W najnowszych eksperymentach przeprowadzonych w tym zespole nie stwierdzono, żeby chroniczne podawanie paroksetyny regulowało „w dół” indukcję czynnika transkrypcyjnego AP-1 w korze przedczołowej w odpowiedzi na ostry bodziec awersyjny związany z unieruchomieniem (48, 84).

Po jednorazowym podaniu citalopramu, fluoksetyny i fluwoksaminy obserwuje się wzrost ilości białka Fos w obrębie jądra środkowego ciała migdałowatego – struktury odpowiedzialnej za powstawanie reakcji emocjonalnych, co może wskazywać na działanie przeciwłękowe SSRI (44, 77, 89, 93). Badania Torresa i wsp. (1998) świadczą o wpływie fluoksetyny na podwzgórze i nadnercza. Po podaniu leku zaobserwowano wzrost białka Fos w jądrach podwzgórza (j. brzuszno-przyśrodkowe), tj. miejscu syntezy CRF (corticotropin releasing factor). Nie znany jest jednak mechanizm, który łączy wzrost ekspresji *c-fos* ze wzrostem wydzielania hormonów steroidowych. Wiadomo jedynie, że w miejscach promotorowych genu CRF nie wykryto miejsca wiążącego API.

Wyniki te sugerują, że wielokrotne przyjmowanie SSRI indukuje zmiany plastyczne w wielu regionach mózgu (prążkowi, niektórych jądrach amygdala), potwierdzając wpływ leków na modulację układów neuroprzekaźnikowych (LC, BNST-noradrenalina, czy DR, PAG-serotonina), a także zaangażowanie obwodów neuronalnych regulujących odpowiedź organizmu na stres (19, 36).

## Podsumowanie

SSRI już od ponad 10 lat są z powodzeniem stosowane w terapii wielu zaburzeń psychicznych. Ze względu na wysoką skuteczność, brak potencjału uzależniającego i korzystny profil działań niepożądanych w porównaniu z BZD czy TLPD, SSRI są obecnie uważane za leki pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń lękowych oraz depresji z towarzyszącym lękiem. Podejmowane są także próby wykorzystania przedstawicieli tej grupy leków w terapii uzależnień. Istnieje jednak nadal wiele wątpliwości dotyczących mechanizmu ich działania. Omówione wyniki badań eksperymentalnych wskazują na możliwe mechanizmy oddziaływania SSRI na procesy emocjonalne. Konieczne zatem wydaje się prowadzenie dalszych badań klinicznych i eksperymentalnych.

## Objaśnienia skrótów stosowanych w tekście

ACTH	– hormon adrenokortykotropowy,
AP-1	– czynnik transkrypcyjny,
BNST	– jądro podstawne prażka krańcowego,
BZD	– benzodiazepiny,
cAMP	– cykliczny monofosforan adenozyiny,
CCK	– cholecystokinina,
CREB	– c-AMP responsive element,
CRF lub CRH	– kortykoliberyna,
DA	– dopamina,
DMNV	– część grzbietowa jądra ruchowego nerwu X,
DR	– jądra szwu,
EC <sub>50</sub>	– stężenie liganda przy którym połowa receptorów jest wysycona,
Fos	– białko Fos,
GABA	– kwas g-aminomasłowy,
HPA	– układ podwzgórze–przysadka–nadnercza,
5-HT	– serotonina,
5-HT <sub>1A</sub> , 5-HT <sub>1B/D</sub>	
5-HT <sub>2</sub> , 5-HT <sub>3</sub>	– poszczególne podtypy receptorów serotoninerгіcznych,
LC	– miejsce sinawe,
IMAO	– inhibitory monoaminoksydazy,
NA	– noradrenalina,
OUN	– ośrodkowy układ nerwowy,
PAG	– istota szara okołowodociągowa,
PBN	– jądro okołoramienne,
POMC	– proopiomelanokortyna,
PTZ	– pentylenotetrazol,
PVN	– jądro okołokomorowe,
RN	– jądra szwu,
SSRI	– selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny,
t <sub>1/2</sub>	– okres półtrwania,
TLPD	– trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

**Piśmiennictwo**

1. Asnis G.M., Hameedi F.A., Goddard A.W., Potkin S.G., Black D., Jameel M., Desagani K., Woods S.W. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res.* 2001, 103: 1–14.
2. Bergqvist B.F., Bouchard C., Blier P. Effect of long-term of antidepressant treatments on serotonin release in brain regions involved in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 1999, 45: 164–74.
3. Blier P., Montigny C. Serotonin and drug-induced therapeutic responses in major depression, obsessive-compulsive and panic disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999, 21: 91S–98S.
4. Boer den J.A., Bosker F.J., Slaap B.R. Serotonergic drugs in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Hum. Psychopharmacol.* 2000, 15: 315–336.
5. Brady L.S., Whitfield J.H.J., Fox R.J. Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase and mineralocorticoid receptor gene expression in the rat brain. *J. Clin. Invest.* 1991, 87: 831–837.
6. Brocco M., Dekenye A., Veiga S., Girardon S., Millan M.J. Induction of hyperlocomotion in mice exposed to a novel environment by inhibition of serotonin reuptake. A pharmacological characterization of diverse classes of antidepressant agents. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002, 71: 667–680.
7. Consolo S., Ramponi S., Ladinsky H., Baldi G. Critical role for D1 receptors in the 5-HT1A-mediated facilitation of in vivo acetylcholine release in rat frontal cortex. *Brain Res.* 1996, 707: 320–323.
8. Coote J.H. Bulbospinal serotonergic pathways in the control of blood pressure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 15: S35–S41.
9. Cyr M., Morissette M., Barden N., Beaulieu S., Rochford J., Di Paolo T. Dopaminergic activity in transgenic mice underexpressing glucocorticoid receptors effect of antidepressants. *Neurosci.* 2001, 102: 151–158.
10. Dazzi L., Serra M., Spiga F., Pisu M.G., Jentsch J.D., Biggio G. Prevention of the stress-induced increase in frontal cortical dopamine efflux in freely moving rats by long term treatment with antidepressant drugs. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001, 11: 343–349.
11. Durand M., Berton O., Aguerre S., Edno L., Combourieu I., Mormede P., Chaouloff F. Effects of repeated fluoxetine on anxiety-related behaviors, central serotonergic systems and the corticotropic axis in SHR and WKY rats. *Neuropharmacol.* 1999, 38: 893–907.
12. Ettigi P.G., Brown G.M. Psychoneuropharmacology of affective disorders: An overview. *Am. J. Psychiatry* 1977, 134: 493–501.
13. Giardino L., Betteli C., Pozza M., Calza L. Regulation of CCK mRNA expression in the rat brain by stress and treatment with sertraline, a selective serotonin re-uptake inhibitor. *Brain Res.* 1999, 824: 304–307.
14. Global Research on Anxiety and Depression Network Report, May 2001, New Orleans.
15. Guidotti A., Costa E. Can the antydysphoric and anxiolytic profiles of selective serotonin reuptake inhibitors be related to their ability to increase brain 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -tertrahydroprogesterone (allopregnanolone) availability? *Biol. Psych.* 1998, 44: 865–873.
16. Hajós-Korcsok É., McTavish S.F.B., Sharp T. Effect of a selective 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor on brain extracellular noradrenaline: microdialysis studies using paroxetine. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 407: 101–107.
17. Harro J., Lofberg C., Pahlka R., Mattó V., Rago L., Oreland L., Allikmets L. Different molecular forms of cholecystokinin and CCKB receptor binding in the rat brain after chronic antidepressant treatment. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997, 355: 57–63.
18. Hashimoto S., Inoue T., Koyama T. Effects of conditioned fear stress on serotonin neurotransmission and freezing behavior in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 378: 23–30.
19. Herdegen T., Leah J.D. Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1998, 28: 370–490.

20. Heuser I., Bissette G., Dettling M., Schweiger U., Gotthardt U., Schmider J., Lammers C.H., Nemeroff C.B., Holsboer F. Cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and somatostatin in depressed patients and healthy controls: response to amitriptyline treatment. *Depress. Anxiety* 1998, 8: 71–79.
21. Holsboer F., Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrinol. Rev* 1996, 17: 187–205.
22. Hyttel J. Pharmacological characteristics of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 9: 19–26.
23. Ichikawa J., Kuroki T., Meltzer H.Y. Differential effects of chronic imipramine and fluoxetine on basal and amphetamine-induced extracellular dopamine levels in rat nucleus accumbens. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 350: 159–164.
24. Isaak M. Where are we going with SSRI? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, 9: S101–S106.
25. Jenck F., Moreau J.L., Berendsen H., Boes M., Broekkamp C., Martin J., Wichmann J., Van Delft A. Antiaversive effects of 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists and fluoxetine in a model of panic-like anxiety in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998, 8: 161–168.
26. Jensen J.B., Jessop D.S., Harbuz M.S., Mork A., Sanchez C., Mikkelsen J.D. Acute and long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitor citalopram modulate HPA axis activity at different levels in male rats. *J. Neuroendocrinology* 1999, 11: 465–471.
27. Jensen J.B., Mork A., Mikkelsen J.D. Chronic antidepressant treatments decrease proopiomelanocortin mRNA expression in the pituitary gland: effects of acute stress and 5-HT(1A) receptor activation. *J. Neuroendocrinol.* 2001, 13: 887–893.
28. Jordan S., Kramer G.L., Zukas P.K., Moeller M., Petty F. In vivo biogenic amine afflux in medial prefrontal cortex with imipramine fluoxetine and fluvoxamine. *Synapse* 1994, 18: 294–297.
29. Kantor S., Graf M., Anheuer Z.E., Bagdy G. Rapid desensitization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in Fawn-Hooded rats after chronic fluoxetine treatment. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001, 11: 15–24.
30. Kasper S., Resinger E. Panic disorder: the place of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001, 11: 307–321.
31. Kent J.M., Coplan J.D., Gorman J.M. Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol. Psych.* 1998, 44: 812–824.
32. Khisti R.T., Chopde C.T. Serotonergic agents modulate antidepressant-like effect of the neurosteroid 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one in mice. *Brain Res.* 2000, 865: 291–300.
33. Koks S., Bourin M., Voikar V., Soosaar A., Vasar E. Role of CCK in anti-exploratory action of paroxetine, 5HT reuptake inhibitor. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1999, 2: 9–16.
34. Kostowski W. Leki przeciwdepresyjne. *Farmakologia – podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy pod redakcją Kostowskiego W. PZWL* 1998, 845–863.
35. Li X.B., Inoue T., Hashimoto S., Koyama T. Effect of chronic administration of flesinoxan and fluvoxamine on freezing behavior induced by conditioned fear. *Eur. J. Pharmacol.* 2001, 425: 43–50.
36. Lino-de-Oliveira C., Sales A., Del Bel E.A., Silveira M.C.L., Guimarães F.S. Effects of acute and chronic fluoxetine treatments on restraint stress-induced fos expression. *Brain Res. Bull.* 2001, 55: 747–754.
37. Maes M., Libbrecht I., van Hunsel F., Campens D., Meltzer H.Y. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999, 19: 177–182.
38. Marar I.E., Amico J.A. Vasopressin, oxytocin, corticotrophin-releasing factor, and sodium responses during fluoxetine administration in the rat. *Endocrine* 1998, 8: 13–18.
39. Mateo Y., Ruiz-Ortega J.A., Pineda J., Ugedo L., Javier-Meana J. Inhibition of 5-hydroxytryptamine reuptake by the antidepressant citalopram in the locus coeruleus modulates the rat brain noradrenergic transmission in vivo. *Neuropharmacol.* 2000, 39: 2036–2043.



40. Matsubara M., Suzuki S., Miura K., Terashima M., Sugita S., Kimura H., Hatsuda S., Mori T., Murakami H., Hayashi T., Ohta T., Ohara M. Electrophysiological analysis of antidepressant drug effects on the GABA<sub>A</sub> receptor complex based upon antagonist-induced encephalographic power spectrum changes. *Neuropsychobiol.* 2000, 42: 149–157.
41. Megen van H.J., Westenberg H.G., den Boer J.A., Sheepmakers A. Effects of the serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on CCK-4 induced panic attacks. *Psychopharmacology* 1997, 129: 357–64.
42. Megen van H.J., Westenberg H.G., Den Boer J.A., Kahn R.S. The panic-inducing properties of cholecystokinin tetrapeptide CCK 4 in patient with panic disorder. *Eur. Neuropsychopharmacology* 1996, 6: 187–94.
43. Mongeau R., Blier P., De Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1997, 23: 145–195.
44. Morelli M., Pinna A., Laflamme N., Del Zompo M. Induction of Fos-like immunoreactivity in the central extended amygdala by antidepressant drugs. *Synapse* 1999, 31: 1–4.
45. Moret C., Briley M. Possible role of 5-HT 1B/D receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 404: 1–12.
46. Morinobu S., Nibuya M., Duman R.S. Chronic antidepressant treatment down-regulates the induction of c-fos mRNA in response to acute stress in rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 1995, 12: 221–228.
47. Morinobu S., Russel D.S., Sugawara S., Takahashi M., Fujimaki K. Regulation of phosphorylation of cyclic AMP response element-binding protein by paroxetine treatments. *Clin. Neuropharmacol.* 2000, 23: 106–109.
48. Morinobu T.T., Okamoto Y., Kagaya A., Yamawaki S. The effects of antidepressant drug treatments on activator protein-1 binding activity in the rat brain. *Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry* 2002, 26: 375–381.
49. Nalepa I., Vetulani J. Enhancement of the responsiveness of cortical adrenergic receptors by chronic administration of the 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor citalopram. *J. Neurochem.* 1993, 160: 2029–2035.
50. Nutt D.J., Treatment of depression and concomitant anxiety. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000, 10: S433–437.
51. Nutt D.J., Forshall S., Bell C., Rich A., Sandford J., Nash J., Argyropoulos S. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, 9: S81–S86.
52. Olausson P., Engel J.A., Söderpalm B. Effects of serotonergic manipulations on the behavioral sensitization and disinhibition associated with repeated amphetamine treatment. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2000, 66: 211–220.
53. Papp M., Nalepa I., Antkiewicz-Michaluk L., Sánchez C. Behavioral and biochemical studies of citalopram and WAY 100635 in rat chronic mild stress model. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002, 72: 465–474.
54. Pollier F., Sarre S., Aguerre S., Ebinger G., Mormede P., Michotte Y., Chaouloff F. Serotonin reuptake inhibition by citalopram in rat strains differing for their emotionality. *Neuropsychopharmacol* 2000, 22: 64–76.
55. Prisco S., Pagannone S., Esposito E. Serotonin-dopamine interaction in the rat ventral tegmental area: an electrophysiological study in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 271: 83–90.
56. Prisco S., Esposito E. Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Br. J. Pharmacol.* 1995, 116: 1923–1931.
57. Radulovic J., Ruhmann A., Liepold T., Spiess J. Modulation of learning and anxiety by Corticotropin – Releasing Factor (CRF) and stress: Differential roles of CRF receptors 1 and 2. *J. Neurosci.* 1999, 19: 5016–5025.

58. Rapp D.K., Van de Kar L.D. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Neuroendocrine Function. *Life Sciences* 1999, 65: 1217–1235.
59. Redrobe J.P., MacSweeney C.P., Bourin M. The role of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors in antidepressant drug actions in the mouse forced swimming test. *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 318: 213–220.
60. Rénéric J-P, Bouvard M., Stinus L. In the rat forced swimming test, NA-system mediated interactions may prevent the 5-HT properties of some subacute antidepressant treatments being expressed. *Eur. Neuropsychopharm.* 2002, 12: 159–171.
61. Romeo E., Strohle A., Spalletta G., di Michele F., Hermann B., Holsboer F., Pasini A., Rupprecht R. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am. J. Psychiatry* 1998, 155: 910–913.
62. Sanacora G., Mason G.F., Rothman D.L., Krystal J.H. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am. J. Psych.* 2002, 159: 663–665.
63. Sari Y., Miquel M.C., Brisorgueil M.J., Ruiz G., Doucet E., Hamon M., Verge D. Cellular and subcellular localization of 5-hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptors in the rat central nervous system: immunocytochemical, autoradiographic and lesion studies. *Neuroscience* 1999, 88: 899–915.
64. Schmitt J., Kruczynska M.J., Riedel W.J. Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors. *J. Psychopharmacol.* 2001, 15: 173–179.
65. Seckl J.R., Fink G. Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in the rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology* 1992, 55: 621–626.
66. Serretti A., Cusin C., Rossini D., Lilli R., Lorenzi C., Lattuada E., Smeraldi E. No association between dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>4</sub> receptor gene variants and antidepressant activity of two selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychiatry Res.* 2001, 104: 195–203.
67. Serretti A., Zanardi R., Cusin C., Rossini D., Lorenzi C., Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001, 11: 375–380.
68. Shlik J., Aluoja A., Vasar V., Podar T., Bradwejn J. Effects of citalopram treatment on behavioral, cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder. *J. Psychiatry Neurosci* 1997, 22: 332–340.
69. Shores M.M., Pascualy M., Lewis N.L., Flatness D., Veith R.C. Short-term sertraline treatment suppresses sympathetic nervous system activity in healthy human subjects. *Psychoneuroendocrinol.* 2001, 26: 433–439.
70. Silva R.C.B., Brandao M.L. Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus maze. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2000, 65: 209–216.
71. Singewald N., Kaehler S., Hemeida R., Philippu A. Release of serotonin in the rat locus coeruleus: effects of cardiovascular, stressful and noxious stimuli. *Eur. J. Neurosci.* 1997, 9: 556–562.
72. Siniscalchi A., Rodi D., Cavallini S., Marino S., Marino S., Beani L., Bianchi C. Effects of cholecystokinin tetrapeptide (CCK4) and anxiolytic drug on the electrically evoked [<sup>3</sup>H] 5-hydroxytryptamine outflow from rat cortical slices. *Brain Res.* 2001, 922: 104–111.
73. Stahl S.M. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol. Psychiatry* 2000, 48: 894–901.
74. Stanford J. A., Currier T.D., Gerhardt G.A. Acute locomotor effects of fluoxetine, sertraline, and nomifensine in young versus aged Fischer 344 rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002, 71: 325–332.
75. Stein D.J., Stein M.B., Goodwin W., Kumar R., Hunter B. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in more generalized and less generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacol.(Berl)* 2001, 158: 267–272.
76. Steiner M., Romano S.J., Babcock S., Dillon J., Shuler C., Beger Ch., Carter D., Reid R., Stewart D., Steinberg S., Judge R. The efficacy of fluoxetine in improving physical symptoms associated with premenstrual dysphoric disorder. *Brit. J. Obst. Gyn.* 2001, 108: 462–468.

77. Stephenson C.P., Hunt G.E., Topple A.N., McGregor I.S. The distribution of 3,4-methylenedioxyamphetamine "Ecstasy" – induced c-fos expression in rat brain. *Neuroscience* 1999, 92: 1011–1023.
78. Stout S.C., Owens M.J., Nemeroff C.B. Regulation of corticotropin-releasing factor neuronal systems and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity by stress and chronic antidepressant treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 300: 1085–1092.
79. Strohle A., Romeo E., di Michele F., Pasini A., Yassouridis A., Holsboer F., Rupprecht R. GABA<sub>A</sub> receptor-modulating neuroactive steroid composition in patients with panic disorder before and during paroxetine treatment. *Am. J. Psych.* 2002, 159: 145–147.
80. Szabo S.T., de Montigny C., Blier P. Progressive attenuation of the firing activity of locus coeruleus noradrenergic neurons by sustained administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2000, 3: 1–11.
81. Szabo S.T., Blier P. Functional and pharmacological characterization of the modulatory role of serotonin on the firing activity of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Brain Res.* 2001, 922: 9–20.
82. Takamori K., Yoshida S., Okuyama S. Repeated treatment with imipramine, fluvoxamine and tranylcypromine decreases the number of escape failures by activating dopaminergic systems in a rat learned helplessness test. *Life Sciences* 2001, 69: 1919–1926.
83. Takeda H, Matsumiya T: Formation mechanism of stress adaptation: role of functional coupling of glucocorticosteroids and brain serotonergic nervous system. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2000, 20: 83–91.
84. Tamura T., Morinobu S., Okamoto Y., Kagaya A., Yamawaki S. The effects of antidepressant drug treatments on activator protein-1 binding activity in the rat brain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2002, 26: 375–381.
85. Tanay V.M., Greenshaw A.J., Baker G.B., Bateson A.N. Common effects of chronically administered antipanic drugs on brainstem GABA<sub>A</sub> receptor subunit gene expression. *Mol. Psych.* 2001, 6: 404–412.
86. Tancer M.E., Mailman R.B., Stein M.B., Mason G.A., Carson S.W., Golden R.N. Neuroendocrine responsiveness to monoaminergic system probes in generalized social phobia. *Anxiety* 1994, 1: 216–223.
87. To C.T., Bagdy G. Anxiogenic effect of central administration is attenuated by chronic fluoxetine or ipsapirone treatment. *Neuropharmacology* 1999, 38: 279–282.
88. To C.T., Anheuer Z.E., Bagdy G. Effects of acute and chronic fluoxetine treatment on CRH – induced anxiety. *Neuroreport* 1999, 10: 553–555.
89. Torres G., Horowitz J.M., Laflamme N., Rivest S. Fluoxetine induces the transcription of genes encoding c-fos, corticotropin-releasing factor and its type 1 receptor in rat brain. *Neuroscience* 1998, 87: 463–477.
90. Tullio de P., Delarge J., Pirotte B. Therapeutic and chemical developments of cholecystokinin receptor ligands. *Exp. Opi. Invest. Drugs.* 2000, 9: 129–146.
91. Tunnicliff G., Schindler N.L., Crites G.J., Goldenberg R., Yochum A., Malatynska E. The GABA<sub>A</sub> receptor complex as a target for fluoxetine action. *Neurochem. Res.* 1999, 24: 1271–1276.
92. Uphose L. Multiple serotonin receptors: too many, not enough or just the right number? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997, 5: 679–698.
93. Veening J.G., Coolen L.M., Spooren W.J.P.M., Joosten H., van Oorschot R., Mos J., Ronken E., Olivier B. Patterns of c-fos expression induced by fluvoxamine are different after acute vs. chronic oral administration. *Eur. Neuropsychopharmacology* 1998, 8: 213–226.
94. Vergé D., Calas A. Serotonergic neurons and serotonin receptors: gains from cytochemical approaches. *J. Chem. Neuroanat.* 2000, 18: 41–56.
95. Whale R., Quedsted D.J., Laver D., Harrison P.J., Cowen P.J. Serotonin transporter (5-HTT) promoter genotype may influence the prolactin response to clomipramine. *Psychopharmacol. (Berl)* 2000, 150: 120–122.

96. Wiesenfeld-Hallin Z., de Araujo Lucas G., Alser P., Xu X.J., Hokfelt T. Cholecystokinin/opioid interaction. *Brain Res* 1999, 848: 78–89.
97. Wong D.T., Bymaster F.P., Engleman E. Prozac (Fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sciences* 1995, 5: 411–441.
98. Yamane F., Okazawa H., Blier P., Diksic M. Reduction in serotonin synthesis following acute and chronic treatments with paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Bioch. Pharmacol.* 2001, 62: 1481–1489.
99. Yau J.L.W., Noble J., Hibberd C., Seckl JR. Short-term administration of fluoxetine and venlafaxine decreases corticosteroid receptor m RNA expression in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 2001, 306: 161–164.
100. Yoshino T., Nisijima K., Satoshi K., Yui K., Nakamura M. Tandospirone potentiates the fluoxetine-induced increases in extracellular dopamine via 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the rat medial frontal cortex. *Neurochem Int.* 2002, 40: 355–360.
101. Zhang Y., Raap D.K., Garcia F., Serres F., Ma Q., Battaglia G., Van de Kar L.D. Long term fluoxetine treatment produces behavioral anxiolytic effects without inhibiting neuroendocrine responses to conditioned stress in rat. *Brain Res.* 2000, 855: 58–66.