

## Tiagabina w zaburzeniach lękowych

### Tiagabine in anxiety disorders

Klinika Neurologii i Epileptologii USK im. WAM-CSW

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii USK im. WAM-CSW, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: 42 639 35 90,

e-mail: gosiagalka@poczta.onet.pl

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Wiadomo, że pacjenci z zaburzeniami lękowymi uzyskują tylko częściową odpowiedź na stosowaną farmakoterapię i wymagają leczenia uzupełniającego. Głównymi lekami w terapii zaburzeń lękowych są selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) oraz benzodiazepiny. Niestety wielu chorych nie osiąga zadowalającej odpowiedzi na to leczenie lub doświadcza znaczących objawów ubocznych. Z tego względu farmakoterapia zaburzeń lękowych stanowi aktywne pole do badań, a obecne ich wyniki sugerują potencjalną skuteczność leków przeciwpadaczkowych w terapii tych zaburzeń. Do leków wykazujących działanie redukujące objawy lękowe należy tiagabina, selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu GABA. Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) jest najważniejszym hamującym neurotransmiterem w ośrodkowym układzie nerwowym. Istnieją dowody, że GABA jest zaangażowany w etiologię zaburzeń lękowych, ale może być również skuteczny w ich leczeniu. Działanie tiagabiny polega na presynaptycznym blokowaniu transportera GAT-1, dzięki czemu ułatwiona zostaje neurotransmisja GABA. Ostatnie badania sugerują, że tiagabina z uwagi na ów mechanizm może wykazywać właściwości przeciwlękowe przy jednoczesnych umiarkowanych działaniach niepożądanych obejmujących między innymi zawroty, bóle głowy oraz nudności. Badania dowiodły skuteczności tiagabiny w terapii uogólnionych zaburzeń lękowych, stresu pourazowego, jak również ataków paniki. Korzystny wpływ leczenia tiagabiną dotyczy zarówno przypadków stosowania jej w monoterapii, jak i w leczeniu uzupełniającym u pacjentów, którzy nie odnieśli satysfakcjonującej poprawy po wcześniejszej typowej terapii przeciwlękowej.

**Słowa kluczowe:** tiagabina, leki przeciwpadaczkowe, zaburzenia lękowe, układ GABA-ergiczny, farmakoterapia

### Summary

With currently available drugs, patients with anxiety disorders experience only partial response to pharmacotherapy and require augmentation therapy. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and benzodiazepines are commonly used in the treatment of anxiety disorders. Unfortunately many patients do not achieve a complete response and experience significant adverse effects. Thus, pharmacotherapy for anxiety disorders is an active area of research. Results of these trials suggest potential usefulness of antiepileptic drugs in treatment of anxiety disorders. Tiagabine, a selective GABA reuptake inhibitor, has been shown to reduce symptoms of anxiety.  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) is the most potent inhibitory neurotransmitter in the central nervous system. There is evidence that GABA is implicated in both aetiology and treatment of anxiety. Tiagabine acting by GAT-1 transporter presynaptic blockade, facilitates GABA neurotransmission. Recent studies suggest that tiagabine may have anxiolytic properties with a reasonable adverse events profile, including dizziness, headache and nausea. Tiagabine has shown promise in the treatment of generalized anxiety disorder, post-traumatic stress disorder, and panic disorder, and as monotherapy or augmentation therapy for patients with anxiety disorders who are partial responders.

**Key words:** tiagabine, antiepileptic drugs, anxiety disorders, GABAergic system, pharmacotherapy

## WSTĘP

Zaburzenia lękowe z napadami paniki należą do najczęściej występujących schorzeń psychiatrycznych. Ich częstość w populacji ogólnej wynosi średnio 3–3,5%<sup>(1,2)</sup>, szacuje się, że dwu-, trzykrotnie częściej występują u kobiet. Ze schorzeniem tym często współwystępują inne zaburzenia psychiczne, takie jak depresja (50–65%), zaburzenia lękowe uogólnione (25%), próby samobójcze (20%), nadużywanie alkoholu (27%)<sup>(3)</sup>, zaburzenia osobowości (45–70%)<sup>(4)</sup>. Zazwyczaj choroba pojawia się między 25. a 44. rokiem życia, ale liczni chorzy już wiele lat wcześniej doświadczają pierwszych napadów paniki. Remisję stwierdza się u około 30–40% pacjentów, a u około 50% dochodzi tylko do częściowego złagodzenia objawów; 10–20% osób ma znacznie nasilone objawy, które utrzymują się długotrwale<sup>(5)</sup>. Zaburzenia lękowe z napadami paniki charakteryzują się obecnością nawracających, niespodziewanych ataków silnego lęku (paniki), którym towarzyszą zaburzenia somatyczne pod postacią szybkiego bicia serca, duszności, nudności oraz zawrotów głowy i suchości w jamie ustnej. Według kryteriów diagnostycznych International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)<sup>(6)</sup> napad paniki jest okresem intensywnej obawy i dyskomfortu, zaczynającym się nagle, narastającym szybko i trwającym co najmniej kilka minut, ale nie dłużej niż dwie godziny. Aby rozpoznać zaburzenie lękowe z napadami paniki, należy stwierdzić kilka ciężkich napadów paniki w okresie miesiąca w okolicznościach, w których brakuje obiektywnego zagrożenia. Napady pojawiają się bez związku ze znaną lub przewidywaną sytuacją, a między nimi następuje względne uwolnienie się od objawów lęku, z wyjątkiem tak zwanego lęku oczekiwania (antycypacyjnego)<sup>(7)</sup>. Patogeneza tego schorzenia jest złożona i obejmuje zarówno czynniki biologiczne, psychologiczne, genetyczne, jak i środowiskowe. Rekomendowane podejście lecznicze do tych zaburzeń uwzględnia interwencję farmakologiczną oraz psychologiczną. W leczeniu zaburzeń lękowych jako leki pierwszego rzutu stosuje się selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRIs). Ponadto benzodiazepiny, takie jak alprazolam i diazepam, wykazują wysoką skuteczność zarówno w leczeniu nagłych ataków paniki, jak i w długoterminowej terapii zaburzeń lękowych. Jednakże mimo dostępności skutecznej terapii, dobrze tolerowanej przez większość pacjentów z zaburzeniami lękowymi istnieje grupa chorych, która nie reaguje na to typowe leczenie lub u której występują objawy uboczne; około 10–25% pacjentów słabo reaguje na włączoną terapię<sup>(8)</sup>. Brak skuteczności SSRI może wynikać z pojawiania się u leczonych zjawiska *jitteriness*, opisanego przez Pohla i wsp. i charakteryzującego się nasilonym lękiem, drżeniem i bezsennością<sup>(9)</sup>. Innymi objawami niepożądanymi są nudności, zaburzenia seksualne, jak również opóźniona reakcja działania. Z drugiej strony stosowanie krótko działających benzodiazepin obciążone jest ryzykiem uzależnienia oraz symptomów odstawienia po przerwaniu leczenia. Zastosowanie benzodiazepin może także ograniczać zjawisko tolerancji, chociaż tolerancja w stosunku do działania przeciwłękowego pojawia się rzadziej niż tolerancja na działanie

sedatywne i przeciwpadaczkowe. Z tych powodów konieczne stało się opracowanie nowej strategii leczniczej, która brałaby pod uwagę dobrą odpowiedź na leczenie, szybki początek działania leku oraz ograniczone występowanie objawów ubocznych.

## UKŁAD GABA-ERGICZNY W ZABURZENIACH LĘKOWYCH

Wiele badań wskazuje na istotną rolę układu serotonergicznego i noradrenergicznego w patofizjologii zaburzeń lękowych. Poza tymi dwoma układami neurotransmiterów istnieje coraz więcej dowodów na istotny udział w omawianych zaburzeniach także układu GABA-ergicznego. GABA to najważniejszy hamujący neurotransmiter w ośrodkowym układzie nerwowym, obecny w 60–70% wszystkich synaps OUN. Uwalniany jest do synapsy z zakończeń nerwowych i oddziałuje poprzez łączenie się z postsynaptycznymi receptorami, co prowadzi do zmniejszenia pobudliwości neuronalnej. Działanie GABA zanika wraz z jego usunięciem na drodze ponownego wychwytu do okolicy przedsynaptycznej lub też przez rozproszenie z synapsy do miejsc, gdzie może być wychwycony przez komórki glejowe. Dotąd zidentyfikowano trzy główne typy receptorów GABA: GABA-A, GABA-B i GABA-C. Za szybką czynność hamującą odpowiedzialne są głównie receptory GABA-A. Wiele badań wykazało, że u pacjentów z zaburzeniami lękowymi występuje dysfunkcja receptorów GABA-A i/lub zmieniona koncentracja GABA w mózgu. Istnieją również dowody na to, że u tych chorych występują zakłócenia neuroaktywnych steroidów modulujących receptory GABA-A<sup>(10)</sup>, a zmiany w składzie neurosteroidów mogą odpowiadać za mechanizm kontroregulacji przy występowaniu spontanicznych ataków paniki. Za udziałem układu GABA-ergicznego w patogenezie zaburzeń lękowych przemawiają także wyniki badań z zastosowaniem badań spektroskopii rezonansu magnetycznego, które ujawniły uogólnioną redukcję stężenia GABA w korze płatów potylicznych pacjentów z zaburzeniami lękowymi w porównaniu z grupą kontrolną<sup>(11)</sup>. Dane te podtrzymują teorię o deficycie GABA u chorych cierpiących na zaburzenia lękowe.

Wielokrotnie podejmowano próby zwiększenia neuroprzeżywalności GABA-A-zależnego w OUN, łącznie z bezpośrednim pobudzaniem receptorów GABA-A (np. 4,5,6,7-tetrahydroizoksazolo-[3,4-c]-pirydyno-3-ol; THIP), modulowaniem czynności receptora GABA-A (np. agoniści benzodiazepinowi) i hamowaniem metabolizmu GABA (np. wigabatryna)<sup>(12–14)</sup>. W przypadku tiagabiny nowe podejście do zwiększania aktywności receptora GABA-A polega na hamowaniu neuronalnego i/lub glejowego wychwytu GABA.

## TIAGABINA JAKO LEK PRZECIWPADACZKOWY

Tiagabina jest lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji, selektywnie hamującym zwrotny wychwyt GABA przez neurony i komórki astrogleju, co zwiększa jego aktywność w przestrzeni synaptycznej<sup>(15)</sup>. Jej działanie polega na presynaptycznym

blokowaniu transportera GAT-1, dzięki czemu ułatwiona jest neurotransmisja GABA. Posiada ponadto dwukrotnie większe powinowactwo do komórek glejowych niż do neuronów. W ten sposób zwiększa stężenie GABA w mózgu, zwłaszcza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej gąbki bladej i istoty czarnej, oraz dostępność GABA dla jego receptorów. Przedłużenie działania farmakologicznego GABA, jakie następuje po hamowaniu wychwytu GABA indukowanym tiagabiną, wykazano w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*. Zależny od dawki wzrost pozakomórkowego przepływu GABA, widoczny podczas podawania tiagabiny *in vivo*, odpowiada jej zdolności do hamowania wychwytu GABA *in vitro*. Ponadto czas zmniejszania się stężenia pozakomórkowego GABA wywołanego podaniem tiagabiny jest zgodny z okresem jej półtrwania w osoczu<sup>(16,17)</sup>. Dzięki obecności łańcucha lipofilnego możliwa jest penetracja leku przez barierę krew-mózg. Tiagabina jest bardzo swoistym inhibitorem wychwytu GABA i nie ma znaczącego powinowactwa do innych receptorów: dopaminy, noradrenaliny, acetylocholino, adenylicznej, serotoniny, histaminy (H2 i H3), opiatów, glicyny, glutaminianu. Posiada jedynie słabe powinowactwo do receptorów histaminowych H1 i benzodiazepinowych, natomiast nie wpływa na przewodnictwo w kanałach sodowych i wapniowych. Metabolizm tego leku odbywa się przede wszystkim z udziałem izoenzymu CYP3A cytochromu P450 w wątrobie. Do najbardziej kłopotliwych efektów ubocznych po zastosowaniu tiagabiny należą zawroty głowy, nadmierna senność, zmęczenie, labilność nastroju i drżenia mięśniowe. Inne działania niepożądane to nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunki, wybroczyny, zaburzenia koordynacji i ataksja<sup>(18)</sup>.

Tiagabiną jest zalecana w terapii dodanej w napadach częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów z padaczką lekooporną. Co istotne, nie wpływa na stężenia innych leków przeciwpadaczkowych ani doustnych środków antykoncepcyjnych. Dawka podtrzymująca tiagabiny z lekami indukującymi enzymy wątrobowe, np. karbamazepiną, powinna wynosić zazwyczaj 30–50 mg/dobę, zaś z lekami nieindukującymi enzymów wątrobowych, np. pochodnymi kwasu walproinowego – zazwyczaj 15–30 mg/dobę. Skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa tiagabiny zostały potwierdzone w kilkudziesięciu kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją, niezbędnych do rejestracji tego leku<sup>(19)</sup>.

## TIAGABINA A ZABURZENIA LĘKOWE

Ze względu na mechanizm działania tiagabina wydaje się ciekawą opcją terapeutyczną leczenia zaburzeń lękowych. Aby ocenić potencjalne właściwości przeciwlękowe tiagabiny, w jednym z badań szacowano efekt terapeutyczny tego leku w doświadczalnie indukowanym napadzie paniki<sup>(20)</sup>. W tym celu podawano pacjentom dożylnie cholecystokininę (CCK-4), neuropeptyd, który wywołuje napady lęku zarówno u ludzi zdrowych, jak i u osób z zaburzeniami lękowymi. W badaniu uczestniczyło 15 zdrowych ochotników, którzy przez okres 1 tygodnia otrzymywali codziennie 15 mg tiagabiny. W dniu 0. i 7. w celu wywołania napadu paniki pacjentom podano dożylnie 50 µg CCK-4. Ciężkość napadu oceniano za pomocą skali API (Acute Panic

Inventory) oraz skali PSS (Panic Symptom Scale). Wykazano, że napad lęku był znacząco słabszy podczas drugiego podania CCK-4, czyli po 7 dniach przyjmowania tiagabiny. Kolejne badanie tych samych autorów oceniało skuteczność tiagabiny u 4 pacjentów z zaburzeniami lękowymi z agorafobią lub bez niej (spełniających kryteria DSM-4)<sup>(21)</sup>. Chorzy otrzymywali 7,5 mg tiagabiny na dobę przez okres 7 dni, następnie dawkę zwiększano do 15 mg/dobę w drugim tygodniu badania. Wszyscy pacjenci zgłaszali redukcję zaburzeń lękowych po dwóch tygodniach leczenia. Jednakże po zwiększeniu dawki do 15 mg u jednego z badanych pojawiły się objawy sedacji oraz ciężkie zawroty głowy, które wymagały przerwania leczenia. U pozostałych pacjentów dawka była dobrze tolerowana.

W ocenie stopnia nasilenia zaburzeń lękowych wykorzystano skalę HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) oraz PAS (Panic and Agoraphobia Scale), analizowano również tygodniową liczbę napadów paniki. Po 4 tygodniach trwania badania u wszystkich pozostałych pacjentów obserwowano istotną redukcję objawów lękowych. Również Crane<sup>(22)</sup> wykazał skuteczność tiagabiny w leczeniu zaburzeń lękowych już przy stosowaniu dawki 2–6 mg/dobę. Badanie to objęło grupę 10 chorych cierpiących na długotrwałe zaburzenia lękowe. U 9 z nich nasilenie symptomów określono jako umiarkowane do znacznego, u jednego objawy były ciężkie. Pięciu badanych nie stosowało żadnego leczenia przeciwlękowego przed rozpoczęciem badania, pozostałych 5 otrzymywało równocześnie risperidon, klomipraminę, paroksetynę lub citalopram. Pacjenci zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej przyjmowali 2 mg tiagabiny na dobę przez pierwszy tydzień. Dawkę tę zwiększano po tygodniu, jeżeli chorzy zgłaszali niezadowalającą kontrolę zaburzeń lękowych. Oceny stanu klinicznego pacjentów dokonywano po 4 tygodniach, posługując się skalą CGI-C (Clinical Global Impression of Change). Pod koniec 4. tygodnia 8 z 10 badanych przyjmowało tiagabinę w dawce 2–4 mg/dobę, natomiast dwóch pozostałych w dawce 6–8 mg/dobę. Średnia dobową dawką tiagabiny była porównywalna w grupie pacjentów przyjmujących tiagabinę w monoterapii (3,6 mg/dobę) z grupą pacjentów otrzymujących tiagabinę w połączeniu z innymi lekami przeciwlękowymi (4,4 mg/dobę). Większość chorych zgłaszała znaczną poprawę już w pierwszym tygodniu przyjmowania tiagabiny. Po 4 tygodniach wszyscy pacjenci byli ocenieni w skali CGI-C i uzyskali dużą lub bardzo dużą poprawę. Wyniki badania dowodzą, iż tiagabina jest skuteczna w leczeniu zaburzeń lękowych zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej. Skuteczność tiagabiny jako terapii uzupełniającej w zaburzeniach lękowych u pacjentów z utrzymującymi się objawami pomimo stosowanego typowego leczenia potwierdzają wyniki badania Schwartza i wsp.<sup>(23)</sup> Opublikowane w 2005 roku wieloośrodkowe, randomizowane badanie, z podwójnie ślepej próbą oceniało skuteczność tiagabiny w uogólnionych zaburzeniach lękowych. Uczestniczyło w nim 266 pacjentów (134 otrzymywało tiagabinę, 132 placebo). Początkową dawkę tiagabiny wynoszącą 4 mg/dobę zwiększano stopniowo do maksymalnie 16 mg/dobę. Czas trwania badania wynosił 8 tygodni, po których tiagabinę stopniowo odstawiano. Skuteczność terapii oceniano, posługując się skalą lęku

Hamiltona (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A). Monitorowano objawy uboczne, zaburzenia seksualne oraz zmiany w objawach depresji. Obserwacja przypadków oraz analiza statystyczna kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (*mixed model repeated measures*, MMRM) wskazywała na redukcję objawów lękowych w okresie szacowanej skuteczności leczenia. Z kolei metoda LOCF (*last observation carried forward*) oceniająca zmniejszenie objawów lękowych w skali HAM-A podczas wizyty końcowej w stosunku do wizyty początkowej nie wykazała istotnego wpływu na te symptomy<sup>(24)</sup>. W kolejnym badaniu poddającym ocenie przydatność tiagabiny jako leku anksjolitycznego Rosenthal<sup>(25)</sup> porównywał jej skuteczność z paroksetyną u pacjentów z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi. Średnia dawka przyjmowanej tiagabiny wynosiła 10 mg/dobę (4–16 mg/dobę), natomiast paroksetyny 27 mg/dobę (20–40 mg/dobę). Wyniki badań wskazywały, że zarówno paroksetyna, jak i tiagabina w znaczący sposób redukują zaburzenia lękowe oraz poprawiają jakość snu u leczonych chorych. Wpływają również korzystnie na zmniejszenie współistniejących zaburzeń depresyjnych. Korzyści z terapii tiagabiną wśród pacjentów z zaburzeniami lękowymi przy jednocześnie występujących objawach depresji potwierdzają badania Lydiarda<sup>(26)</sup>. Co więcej, istnieją dowody, że tiagabina może być także obiecującą opcją terapeutyczną w zaburzeniach związanych ze stresem pourazowym<sup>(27,28)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Istnieje wiele dowodów wskazujących na to, że hamujący układ GABA odgrywa kluczową rolę w patofizjologii zaburzeń lękowych. Sugeruje się, że zaburzenia te mogą być spowodowane zmniejszeniem hamowania GABA-ergicznego oraz zmniejszeniem stężenia GABA w ośrodkowym układzie nerwowym. Z tego względu zwiększenie inhibicji GABA-ergicznej poprzez selektywne zwiększenie neurotransmisji GABA może być skuteczną metodą w leczeniu zaburzeń lękowych. Większość badań dotyczących leczenia przeciwłękowego skoncentrowana jest na antydepresantach noradrenergicznych i serotoninerгіcznych, natomiast badania ukierunkowane na system GABA ograniczone są zazwyczaj do stosowania benzodiazepin. Tiagabina jest jak dotąd jednym z nielicznych preparatów oddziałujących na układ GABA. Przeprowadzone badania sugerują, że tiagabina poza działaniem przeciwdrgawkowym może posiadać także właściwości przeciwłękowe. Badacze przypuszczają, że jest ona skuteczna zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu uzupełniającym u pacjentów ze słabą reakcją na dotychczasowe leczenie anksjolityczne. Podobnie badania z eksperymentalnie indukowanymi napadami lęku wskazują na skuteczność tiagabiny w zaburzeniach lękowych. Korzyści z terapii z zastosowaniem tego leku obserwowano również wśród chorych cierpiących na zaburzenia lękowe z towarzyszącą depresją, jak również u pacjentów ze stresem pourazowym. Jednakże większość wyników pochodzi z małych otwartych badań, które powinny być potwierdzone w dużych kontrolowanych próbach oceniających również długoterminowy korzystny wpływ tej terapii.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Swoboda H., Amering M., Windhaber J., Katschnig H.: The long-term course of panic disorder – an 11 year follow-up. *J. Anxiety Dis.* 2003; 17: 223–232.
2. Bruce S.E., Yonkers K.A., Otto M.W. i wsp.: Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1179–1187.
3. Markowitz J.S., Weissman M.M., Queller R. i wsp.: Quality of life in panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46: 984–992.
4. Grant B.F., Hasin D.S., Stinson F.S. i wsp.: Co-occurrence of 12-month mood and anxiety disorders and personality disorders in the US: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J. Psychiatr. Res.* 2005; 39: 1–9.
5. Kaplan H.I., Sadock B.J., Grebb J.A.: *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry*. Wyd. 7, Williams & Wilkins, Baltimore 1994.
6. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków – Warszawa 1998.
7. Wojtas A., Jakuszkowiak-Wojten K.: Zaburzenia lękowe. Terapia lęku panicznego w ujęciu poznawczo-behawioralnym. *Psychiatria* 2010; 7: 227–233.
8. Ballenger J.C.: Panic disorder in primary care and general medicine. W: Rosenbaum J.F., Pollack M.H. (red.): *Panic Disorder and its Treatment*. Dekker Inc., New York 1998: 1–36.
9. Pohl R., Yeragani V.K., Balon R., Lycaki H.: The jitteriness syndrome in panic disorder patients treated with antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 1988; 49: 100–104.
10. Rupprecht R.: Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 139–168.
11. Goddard A.W., Mason G.F., Almai A. i wsp.: Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001; 58: 556–561.
12. Nutt D.J., Malizia A.L.: New insights into the role of the GABA<sub>A</sub> – benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *Br. J. Psychiatry* 2001; 179: 390–396.
13. Faulhaber J., Steiger A., Lancel M.: The GABA-A agonist THIP produces slow wave sleep and reduces spindling activity in NREM sleep in humans. *Psychopharmacology (Berl.)* 1997; 130: 285–291.
14. Petroff O.A., Rothman D.L., Behar K.L. i wsp.: Human brain GABA levels rise rapidly after initiation of vigabatrin therapy. *Neurology* 1996; 47: 1567–1571.
15. Walter M.C.: The mechanism of action of tiagabine. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 2002; 12: 213–223.
16. Brodie M.J.: Tiagabine pharmacology in profile. *Epilepsia* 1995; 36 (supl. 6): S7–S9.
17. Adkins J.C., Noble S.: Tiagabine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. *Drugs* 1998; 55: 437–460.
18. Jędrzejczak J.: *Padaczka. Najtrudniejsze są odpowiedzi na proste pytania*. Termedia, Poznań 2008.
19. Gaitatzis A., Patsalos P.N., Sander J.W.: The clinical efficacy of tiagabine. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 2002; 12: 235–250.

20. Zwanzger P, Eser D., Padberg F. i wsp.: Effects of tiagabine on cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4)-induced anxiety in healthy volunteers. *Depress. Anxiety* 2003; 18: 140–143.
21. Zwanzger P, Baghai T.C., Schule C. i wsp.: Tiagabine improves panic and agoraphobia in panic disorder patients [letter]. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62: 656–657.
22. Crane D.: Tiagabine for the treatment of anxiety. *Depress. Anxiety* 2003; 18: 51–52.
23. Schwartz T.L., Azhar N., Husain J. i wsp.: An open-label study of tiagabine as augmentation therapy for anxiety. *Ann. Clin. Psychiatry* 2005; 17: 167–172.
24. Pollack M.H., Roy-Byrne P.P., Van Ameringen M. i wsp.: The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 1401–1408.
25. Rosenthal M.: Tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, open-label, clinical trial with paroxetine as a positive control. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 1245–1249.
26. Lydiard R.B.: The role of GABA in anxiety disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64 (supl. 3): 21–27.
27. Taylor F.B.: Tiagabine for posttraumatic stress disorder: a case series of 7 women. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 1421–1425.
28. Berigan T.: Treatment of posttraumatic stress disorder with tiagabine [letter]. *Can. J. Psychiatry* 2002; 47: 788.

## Szanowni Prenumeratory!

Upamiętniamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.