

LIEČBA ÚZKOSTNE-DEPRESÍVNEJ PORUCHY BUSPIRONOM

MUDr. Radovan Vaškovec

Psychiatrické oddelenie, Fakultná nemocnica Nitra

Príspevok je zameraný na riešenie ovplyvnenia a možnosti liečby jedných z pomerne najčastejších duševných porúch, s ktorými sa stretávame v ambulantnej praxi. Poskytuje prehľad dvoch na sebe nezávislých sledovaní liečby skupiny pacientov s úzkostne-depresívnou poruchou a hodnotí trojmesačné sledovanie účinnosti ambulantnej liečby buspironom u pacientov so spomínaným ochorením.

Úvod

Zmiešaná úzkostne-depresívna porucha je charakterizovaná trvalou, alebo vracajúcou sa dysforickou náladou, ktorá trvá najmenej jeden mesiac. Dôležité je poznamenať, že spektrum úzkostných, ako i depresívnych symptómov je rovnovážne zastúpené, pričom obe spektrá sú pomerne výrazné. Takáto zmiešaná úzkostne-depresívna porucha máva často i chronický priebeh, čo môže vyústiť až k invalidizácii pacienta. Napriek takejto skutočnosti sa stáva, že lekári podceňujú závažnosť takejto poruchy a nedostatočne ju liečia. To môže potom rezultovať do značného počtu suicidálnych pokusov a hlavne parasuicidií pri spomínanom ochorení. Z farmakologických prístupov volíme antidepresíva predovšetkým zo skupiny SSRI a SNRI, prípadne RIMA. Tricyklické antidepresíva sú síce účinné, ale vedú k vyššiemu počtu drop-outov. Veľa lekárov používa v liečbe anxiolytiká, poväčšinou benzodiazepínového charakteru. Vzhľadom k priebehu ochorenia je nutná dlhodobá liečba, čo však pri týchto preparátoch vysoko zvyšuje možnosť rizika rozvoja vzniku závislosti. Preto sa veľmi výhodným ukazuje použitie nebenzodiazepínového anxiolytika buspironu. Od jeho uvedenia na trh v roku 1986 doposiaľ nie je známy popísaný prípad závislosti od uvedeného anxiolytika. Jeho výhodou môže byť i na rozdiel od benzodiazepínov nízky sedujúci potenciál najmä u „pracovne aktívnych“ pacientov. Dôležitou súčasťou liečby je i podporná psychoterapia.

Cieľ

Hlavným zameraním sledovania bolo zistiť účinnosť a efektívnosť liečby nebenzodiazepínovým anxiolytikom buspironom v liečbe úzkostných porúch. Vzhľadom k nutnosti dlhodobejšej anxiolytickej medikácii v liečbe viacerých úzkostných porúch sme sa rozhodli pre trojmesačné hodnotenie na základe rozdaných protokolov ambulantným psychiatrom. Získaním vlastných skúseností s použitím buspironu v liečbe spomínaného ochorenia nám následne dáva širšie možnosti v stratégii liečby epidemiologicky častých ochorení so zvyšujúcou sa incidenciou.

Metóda sledovania 1

Na základe predpísaného protokolu v liečbe buspironom ambulantní psychiatri podľa medzinárodnej klasifikácie duševných porúch MKCH-10 zaradili po informovanom súhlase pacientov do sledovania s úzkostne-depresívnou poruchou. Každý hodnotiaci protokol obsahoval základné parametre, ako vek a pohlavie pa-

cienta, diagnózu, dátum nasadenia a dávky buspironu, hodnotenie vedľajších účinkov, súčasnú liečbu inými psychofarmakami a ďalšími medikamentmi, anamnestické zhodnotenie výskytu závislosti a odvykacieho stavu pri liečbe anxiolytikami, ako aj približný deň nástupu účinku, t.j. podstatného zlepšenia stavu pri nasadenej liečbe. Compliance pacienta bola hodnotená nami navrhnutou stupnicou v štyroch úrovniach (veľmi spokojný, spokojný, menej spokojný, nespokojný). Miera úzkosti bola hodnotená 14položkovou Hamiltonovou škálou úzkosti počas úvodného vyšetrenia a na konci 12týždňového sledovania. Rovnako sme sledovali výskyt a závažnosť 26 hlavných symptómov úzkosti. Hodnotenie prebiehalo na začiatku sledovania a na konci 4., 8. a 12. týždňa. Miera závažnosti bola hodnotená lekárom od 0 do 100 %. Pacienti hodnotili závažnosť ochorenia škálou (škála: žiadne, neprítomné ťažkosti [1]; trochu, občas ľahko [2]; mierne, viac ako ľahko [3]; stredne [4]; výrazne, viac často [5]; veľmi výrazne, veľmi závažne [6]; maximálne ťažkosti [7]). Ďalšou hodnotiacou stupnicou bola CGI, ktorou sme hodnotili počiatočnú závažnosť ochorenia, globálne zlepšenie po 4, 8 a 12 týždňoch a index účinnosti liečby v rovnakom období sledovania. Priebeh celého liečebného obdobia sme vyhodnotili záverečným záznamom. Miera zlepšenia, ale aj celková účinnosť potom bola štatisticky vyhodnotená pomocou Wilcoxonovho testu.

Výsledky sledovania 1

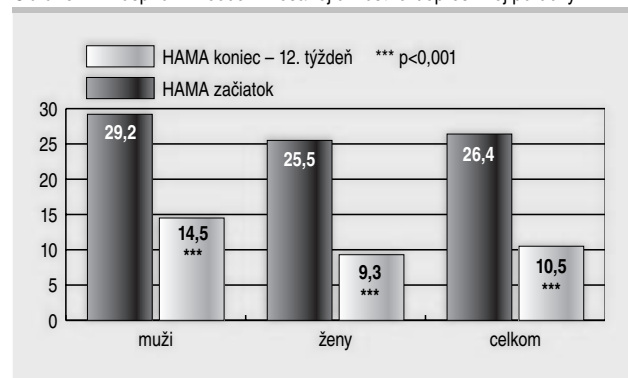
V liečbe úzkostne-depresívnej poruchy sme sledovali 59 pacientov, z toho 14 mužov a 45 žien. Priemerný vek bol 39,3 roku u mužov 37,2 roku a v ženskej kohorte 40,5 roku. Zo 7bodovej stupnice CGI hodnotenia závažnosti vykazovali pacienti v priemere stupeň 5 „celkom jasne chorý“ na začiatku sledovania. Rozsah závažnosti sa pohyboval v rozmedzí 4–6 podľa škály CGI. Úzkosť hodnotená škálou HAMA u mužov dosiahla 29,1 bodu (HAMA v rozsahu 25–33 bodov) a u žien 25,5 bodu (rozsah 20–31 bodov), v priemere 26,4 bodu. Priemerná terapeutická dávka buspironu bola 16,3 mg/deň (dávky v rozsahu 15–25 mg/deň) v danej kohorte. Veľmi výrazné zlepšenie hodnotením CGI škálou na konci 12. týždňa dosiahlo 25 pacientov, čo predstavuje 42,4 % súboru, pričom výrazné zlepšenie dosiahlo 32 pacientov (54,2 %). Miera úzkosti meraná stupnicou HAMA klesla na 10,5 bodu na konci 12. týždňa sledovania, čo predstavuje pokles o 60,0 % pri hladine významnosti $p < 0,001$ (obrázok 1). Hodnotením indexu účinnosti CGI škálou dosiahlo 44

pacientov (74,6 %) veľmi výrazné zlepšenie bez vedľajších prejavov. Rozhodujúce zlepšenie tak isto bez vedľajších prejavov sme zaznamenali u 12 (21 %) pacientov a u troch pacientov (5 %) došlo na konci 12 týždňa k rozhodujúcemu zlepšeniu pri výskyte miernych nežiaducich účinkov (obrázok 2). V priemere dvanásť deň bol označený ako deň nástupu účinku lieku, pri rozptyle ôsmy až šesťnásť deň. Zo symptómov úzkosti došlo v priebehu 12týždňovej liečby k najvýraznejšiemu ovplyvneniu na úrovni významnosti $p < 0,001$ a viac u nasledovných symptómov: fobia, anxieta, intrapsychická tenzia, iritabilita, agresivita, psychomotorický nepokoj, úzkosť, obavy, dysfória, ľakavosť, algie, cefalea, somatizácie, dyssomnia, znížená koncentrácia a sebavedomie, únava, slabosť, emočná labilita, závraty, opresie a vegetatívna hyperaktivita, nauzea a parestézie (obrázok 3). Ako najčastejšie nežiaduce účinky boli udávané dyssomnia, slabosť, nauzea a cefalea, miestami sa vyskytovala iritabilita. Nedosahovali však závažnú mieru, boli len mierne. Celková compliance s liečbou hodnotením pacientovej spokojnosti dosiahla u 44 (74,6 %) pacientov veľmi dobrú spokojnosť, 12 (20,3 %) pacientov bolo spokojných a len 3 pacienti (5,1 %) menej spokojní s danou liečbou. Hodnotením priebehu liečenia zisťujeme, že napriek závažnosti ochorenia došlo u štyroch pacientov k zlepšeniu spoločenského postavenia a u šiestich pacientov k zlepšeniu vzťahu s príbuznými. U troch našich sledovaných pacientov došlo k ochoreniu u príbuznej osoby a u dvoch k smrti blízkej osoby, pričom nedošlo k zhoršeniu ochorenia. V šiestich prípadoch pretrvávali problémy vo vzťahu.

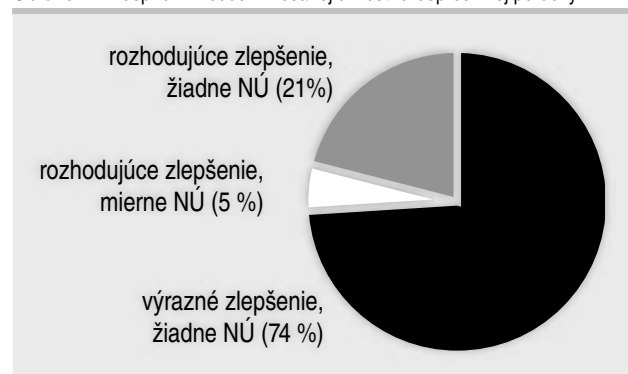
Zhrnutie

Do sledovania bolo zahrnutých 59 dospelých pacientov s prejavmi zmiešanej úzkostne-depresívnej poruchy podľa medzinárodnej klasifikácie ICD-10 (F 41.2), ktorým bol nasadený v liečbe bupiron. Celková dĺžka sledovania liečebného podávania bupironu bola 12 týždňov. Na konci 12-týždňového sledovania došlo k významnému poklesu úzkosti v škále HAMA $p < 0,001$, ale aj viacerých izolovaných symptómov a prejavov úzkosti, pričom až 74,6 % pacientov dosiahlo veľmi výrazné zlepšenie (Index účinnosti CGI). Záverečným zhodnotením priebehu liečenia napriek priemernej úvodnej závažnosti ochorenia „5 – celkom jasne chorý“; celkovo v intervale 4–6 (podľa CGI) došlo v priebehu sledovania u štyroch pacientov k zlepšeniu spoločenského postavenia a u šiestich k zlepšeniu vzťahu s príbuznými, pričom ich zdravotný stav sa nezhoršil ani pri neočakávaných záťažových situáciách, ako je ochorenie, resp. smrť blízkej osoby. Zo sledovania vyplýva dobrá účinnosť spomínanej medikácie – bupironu v liečbe kombinovanej zmiešanej úzkostne-depresívnej poruchy.

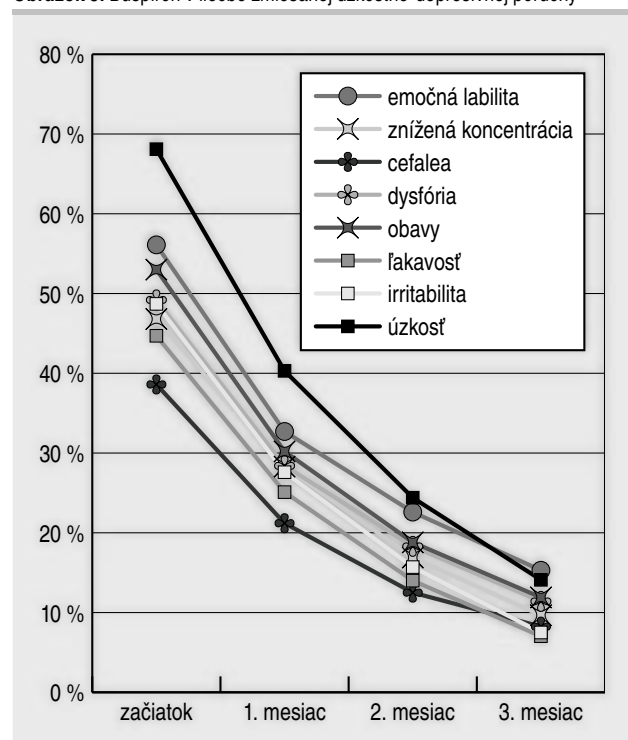
Obrázok 1. Bupiron v liečbe zmiešanej úzkostne-depresívnej poruchy



Obrázok 2. Bupiron v liečbe zmiešanej úzkostne-depresívnej poruchy



Obrázok 3. Bupiron v liečbe zmiešanej úzkostne-depresívnej poruchy

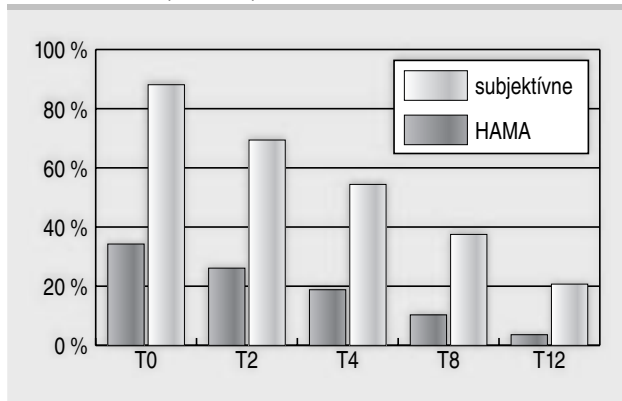


Dostatočne dochádza k ovplyvneniu ako úzkostných, tak aj depresívnych prejavov ochorenia, ako aj sprievodnej symptomatológie i somatickým prejavom (obrázok 3). Prídavná psychiatrická medikácia zahŕňala hypnotikum, nejaký SSRI prípravok, tianeptin, i neuroleptikum levomepromazin a tiapridal. Použité dávky spomínanej medikácie boli len v minimálnych dávkach. Celkovo išlo o kombinovanú liečbu v len 18 % prípadov. Buspiron preto je možné používať ako v monoterapii, tak aj v kombinácii s inými liekmi, pričom pre pacienta je táto liečba bezpečná, účinná s minimálnymi nežiadúcimi prejavmi, bez výrazného narušenia vigily pacienta a zároveň vhodne a priaznivo upravujúca koncentráciu pacienta. Rozhodne znamená oblasť ešte širšieho použitia v našej praxi.

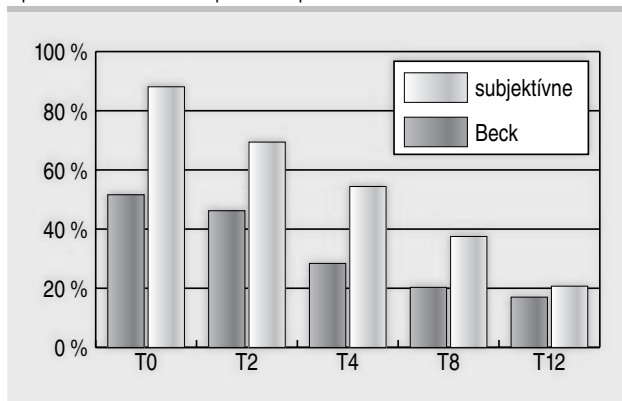
Metóda sledovania 2

Ide o ambulantne sledovaných pacientov s informovaným súhlasom pre úzkostne-depresívnu poruchu diagnostikovanú podľa platnej MKCH-10. Pri vstupnom vyšetrení, následne v druhom, štvrtom, ôsmom a dvanástom týždni liečby sme zaznamenávali úzkostné symptómy podľa škály HAMA (Hamilton Anxiety Scale) a podľa Beckovej škály, zároveň sme použili subjektívne hodnotenie ťažkostí spojených s ochorením pacientom na sebaopisovacej škále od 0 do 100 % (=100% pocitu zdravia). Sheehanovu škálu zneschopnenia sme sledovali v tých istých časových odstupoch schopnosť pacientov zapojenia sa, respektíve

Obrázok 4. Miera úzkosti pomocou HAMA a sebaopisovacej škály u pacientov s úzkostne-depresívnou poruchou



Obrázok 5. Miera úzkosti pomocou Beckovej a sebaopisovacej škály u pacientov s úzkostne-depresívnou poruchou

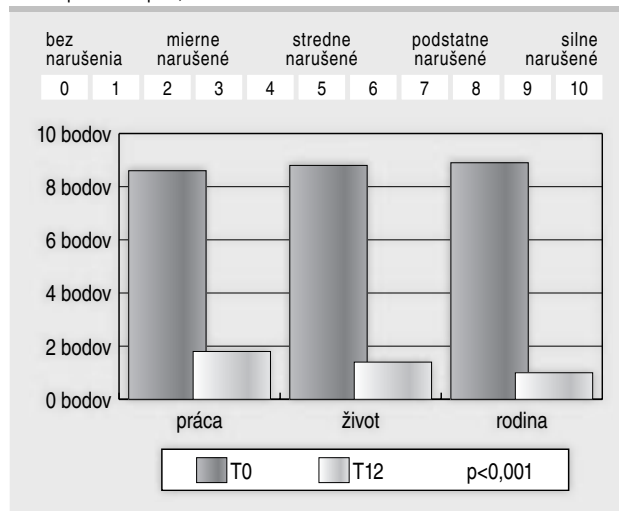


mieru znemožnenia fungovania v práci, rodinnom i spoločenskom živote. Hodnotili sme i približný čas nástupu účinku liečby. Súčasťou hodnotenia bolo aj sledovanie závažnosti ochorenia a index účinnosti liečby podľa CGI (Global Clinical Improvement). Samostatne sa hodnotil akýkoľvek výskyt a miera - intenzita (mierna, stredná, závažná) závažnosti nežiaducich účinkov.

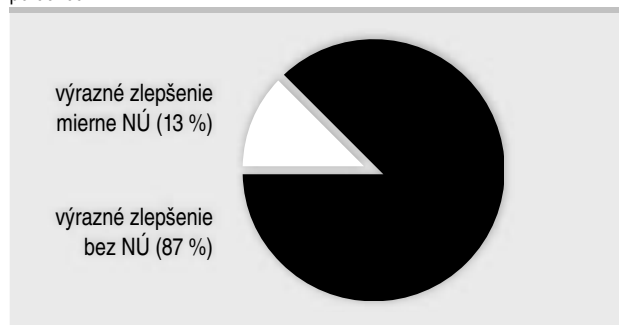
Výsledky sledovania 2

V liečbe úzkostne-depresívnej poruchy bola použitá priemerná dávka buspironu 19,3 mg/deň (v rozsahu 15–30 mg/deň). Závažnosť ochorenia na začiatku liečby podľa CGI bola hodnotená stupňami 4 až 6 (stredne silno chorý, silne prejavujúce sa príznaky ochorenia). Nástup účinku liečby bol zaznamenaný medzi trinástym a štrnástym dňom liečby (v rozsahu ôsmi až osemnásť deň). Až 87,5 % pacientov dosiahlo veľmi výraznú terapeutickú účinnosť liečby bez zjavných nežiaducich účinkov (obrázok 7). Výrazné zlepšenie klinického stavu lekári trvale hodnotili od štvrtého týždňa liečby. V subjektívnej škále hodnotenia došlo až takmer k 70 % zlepšeniu zdravia pacientov počas troch mesiacov liečby buspironom. Rovnako o zlepšení stavu a osobného fungovania svedčí zmena v Sheehanovej škále zneschopnenia (obrázok 6). Z 10stupňovej škály mieru zneschopnenia vo všetkých troch sledovaných oblastiach - práci, spoločenskom i rodinnom živote hodnotili v rozsahu stupňom

Obrázok 6. Sheehanova škála zneschopnenia u pacientov s úzkostne-depresívnou poruchou p<0,001



Obrázok 7. CGI – Index účinnosti liečby u pacientov s úzkostne-depresívnou poruchou



8,6–8,9 (podstatné až veľmi silné narušenie), pričom ku koncu sledovania to bolo v rozsahu hodnoteného stupňom 1–1,8 ($p < 0,001$), teda veľmi mierne. Úzkostné symptómy v škále HAMA (obrázok 4) poklesli v priebehu dvanástich týždňov sledovania o 89% a v Beckovej škále (obrázok 5) došlo k 69% redukcii. Ako nežiadúce účinky bola hodnotená slabosť, cefalea a zažívacie, GIT-obtiaže. Ich prejavy boli hodnotené len mierne a nevedli k drop-outom. Pokiaľ bola použitá kombinovaná psychiatrická medikácia, zahŕňala podanie nejakého hypnotika, SSRI antidepresívum, venlafaxin a prothiaden. V jednom prípade pacient bol nastavený na acamprosát. Použité dávky boli na spodnej terapeutickú dávku. Celkovo šlo o použitie kombinovanej psychiatrickej medikácie u 24% sledovaných pacientov.

Zhodnotenie

Sledovaním ôsmich pacientiek v liečbe úzkostne-depresívnej poruchy buspironom po dobu dvanástich týždňov podávania v priemernej dávke 19,3 mg zisťujeme v úvode závažnú mieru ochorenia podľa CGI dosahujúcu priemernú hodnotu 4,5 (celkom zreteľne chorý). Mieru závažnosti

ochorenia pozorujeme aj v hodnotiacich škálach HAMA ($\bar{O}$ 34,3 bodu, rozsah 28–41 bodov), Beck ($\bar{O}$ 51,6 bodu, rozsah 42–61 bodov), Sheehanovej škále zneschopenia (podstatné až veľmi silné narušenie), rovnako i pomocou sebaopisovacej škály dosahujúcou 89% mieru narušenia. Naproti tomu na konci sledovania dochádza k významným zmenám vo všetkých posudzovacích škálach, čo sa odráža vo výraznom hodnotení zdravia pacientom, ako i jeho schopnosti zapojenia sa do bežných pracovných i životných aktivít bez zjavných obmedzení na vrub ochorenia. Pozitívom je i skutočnosť, že ani jeden hodnotiaci lekár nezaznamenal žiadne významné nežiadúce účinky počas celého sledovania.

Výsledky oboch sledovaní svedčia pre vhodnosť ako i účinnosť spomínaného preparátu buspironu v liečbe úzkostne-depresívnej poruchy. Je len na nás, aby sme pri stratégii liečby našich pacientov so spomínanou poruchou mysleli na možnosť jeho uplatnenia a tak bezpečne rozšírili naše klinické armamentárium o vhodný a bezpečný preparát v stratégii liečby duševných porúch.

Literatúra

1. Cohn JB, Rickels K. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspirone, diazepam and placebo in women with chronic anxiety. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1989; 11; 304.
2. Eison AS, Temple DL Jr. Buspirone: Review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action. *Amer. J. Med.*, 80 (Suppl. 3B), 1986; 1–9.
3. Enkelman R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology*, 105, 1991; 428–432.
4. Gelenberg AJ: Academic Highlights – buspirone: Seven years update. *J Clin Psychiatry*, 1994; 55: 222–229.
5. Goldberg HL, Pinnerty RJ. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Amer J Psychiatry*, 1997; 136: 1184–1187.
6. Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. 2002; 855 s.
7. Jann MW. Buspirone: An update on a unique anxiolytic agent. *Pharmacotherapy*, 1988, 8, 2; 100–116.
8. Lader M. Psychological effect of buspirone. *J Clin Psychiatry*, 1982; 43, 12, (Sec. 2); 62–67.
9. Mattila M, Seppala T, Mattila MJ. Combined effects of buspirone and diazepam on objective and subjective tests on performance in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 1986; 40: 620–626.
10. Moskowitz H, Smiley A. Effects of chronically administered buspirone and diazepam on driving-related skills performance. *J Clin Psychiatry*, 1982; 43: 45–55.
11. New JS. The discovery and development of buspirone: a new approach to the treatment of anxiety. *Med res rev* 1990; 101: 283–326.
12. Newton RS, Marunycz JD, Alderdice MT, et al. Review of the side-effect profile of buspirone. *Amer J Med*, 1986; 80, (Suppl 3B): 17–21.
13. Rickels K. Buspirone in clinical practice. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (9,suppl): 51–54.
14. Sramek JJ, Frankiewics EJ, Cutler NR. Efficacy and safety of two dosing regimen in the treatment of outpatients with persistent anxiety. *Clin Ther* 1997; 19, 23: 498–506
15. Sramek JJ, Tansman M, Suri A, et al: Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57, 7: 287–291.
16. Steinberg JR. Anxiety in elderly patients: a comparison of azapirones and benzodiazepines. *Drugs Aging* 1994; 5: 335–345.
17. Sussman N. Treatment of anxiety with buspirone. *Psychiatric An*, 1987; 17: 114–118.
18. Sussman N. Switching patients from benzodiazepines to buspirone. *Drug therapy*, 1990 (suppl): 58–65.
19. Vaškovský R. Improvement of mental diseases with anxiety symptoms by treatment with buspirone. CINP, Budapest, 25th – 29th September 2001.