

ÚČINNOST A SNÁŠENLIVOST LÉČBY ÚZKOSTNÝCH PORUCH PAROXETINEM A ALPRAZOLAMEM

doc. MUDr. Alexandra Žourková, CSc., MUDr. Lucie Pilařová, MUDr. Olga Kulísková, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno

Práce předkládá výsledky dvojité slepé studie u 30 pacientů s úzkostnou poruchou srovnávající efekt farmakoterapie paroxetinem, alprazolamem nebo kombinací obou preparátů. Z výsledků vyplývá, že podávání paroxetinu samotného mělo jak nejvyšší účinnost, tak i snášenlivost.

Při farmakologické léčbě úzkostných poruch je doporučováno podávání inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (antidepresiv typu SSRI), u nichž byl opakovaně popsán dobrý efekt (1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Další skupinou léků u terapie těchto poruch jsou anxiolytika benzodiazepinové řady, především alprazolam a clonazepam, jejichž účinnost byla rovněž opakovaně prokázána (1, 2, 7, 8, 9). Doporučené standardy léčby dávají přednost antidepresivům typu SSRI vzhledem k tomu, že při dlouhodobém užívání benzodiazepinů hrozí riziko vzniku závislosti (1, 8, 9).

V praxi pak situace vypadá tak, že v počátku léčby jsou podávána anxiolytika a nasazeno antidepresivum SSRI, přičemž se postupně anxiolytika vysazují a léčba pokračuje podáváním SSRI. Tento postup byl doporučován s přihlédnutím ke skutečnosti, že efekt SSRI nastupuje v průběhu dvou týdnů na rozdíl od benzodiazepinů, která účinkují v podstatně kratší době (9). Z novějších anxiolytik je doporučován buspiron, u nějž nehrozí riziko závislosti, ale stejně jako u antidepresiv SSRI má opožděný nástup účinku (1, 8).

Cílem naší práce bylo srovnat účinnost a snášenlivost léčby úzkostných poruch při užití paroxetinu (antidepresivum ze skupiny SSRI), alprazolamu (benzodiazepinové anxiolytikum) či jejich kombinací v šestitýdenní léčebné kůře u pacientů Denního sanatoria Psychiatrické kliniky v Brně metodou dvojité slepé studie.

Materiál a metoda

Screening byl proveden u pacientů Denního sanatoria Psychiatrické kliniky v Brně-Bohunicích. Účast ve studii byla nabídnuta pacientům přijatým pro diagnózu generalizovaná úzkostná porucha nebo akutní reakce na stres, studie se zúčastnilo 30 pacientů. Studie probíhala na Psychiatrické klinice v Brně-Bohunicích v období září 2000 až říjen 2002, byla schválena příslušnou etickou komisí. Od všech pacientů byl získán písemný informovaný souhlas ještě před začátkem veškerých aktivit spojených se studií.

Před zařazením do jednotlivých skupin dle randomizace bylo u všech pacientů stanoveno skóre Hamiltonovy stupnice pro měření úzkosti (HAMA) (4), celkový klinický dojem-závažnost onemocnění (CGI 1, 3) a byl zjištěn výskyt vedlejších účinků dle škály UKU (6). Tato škála byla vyvinuta skandinávskou skupinou psychiatrů a obsahuje výčet symptomů a jejich závažnost. Autoři stupnice v popisu použití dávají uživateli možnost selektivně vybí-

rat jednotlivé položky dle uvážení výzkumníka vzhledem k tomu, že celkové skóre stupnice se nehodnotí, pouze jednotlivé položky.

Všichni pacienti prošli před randomizací do dvojité slepé studie wash-out periodou, aby mohl být eliminován účinek případné předchozí psychofarmakologické léčby. Poté byli nahodile zařazeni do skupin léčených šest týdnů paroxetinem (N=9) a alprazolamem (N=10) nebo kombinací obou preparátů (N=11) (tabulka 1). Dávkovací schéma dovozovalo podávat paroxetin v dávce 10–30 mg pro die, alprazolam 1,0–1,75 mg pro die. Účinná látka byla podávána v podobě identicky vyhlížejících kapslí. Vzhledem k tomu, že obvyklé podávání paroxetinu je v ranní dávce a alprazolamu v dávkách třikrát denně s maximem večerní, byly léky pro studii doplněny identickými kapslemi s placebem a léčení užívali léky třikrát denně, v případě paroxetinu ráno účinnou látku (10–30 mg), v poledne a večer placebo, v případě alprazolamu ráno (0,5 mg), v poledne (0,25 mg) a večer (1,0 mg) účinnou látku, v případě kombinace preparátů ráno paroxetin (10–30 mg), v poledne (0,25 mg) a večer (1,0 mg) alprazolam.

Mezi účastníky studie nebyli zařazeni pacienti, u nichž byla zjištěna probíhající nebo prodělaná bipolární afektivní porucha, schizofrenie, poruchy osobnosti, závislost na psychoaktivních látkách. Pacienti s prodělaným vážnějším onemocněním ledvin nebo jater, respiračním, kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním nebo jiným závažným onemocněním byli do studie zařazeni jen v případě jejich prokazatelně stabilizovaného stavu v současnosti.

V případě nespavosti byl ordinován zolpidem, při psychických potížích jednorázově guaifenezin.

Analýzy účinnosti byly provedeny u skupiny ITT (intent-to treat), tj. u pacientů, kteří kromě bazálního vyšetření prodělali ještě alespoň jedno další, při použití metody LOCF (Last observation carried forward, extrapolace stejné hodnoty do dalších hodnocení).

Charakter práce nedovoloval vytvoření rozsáhlých a nezávislých souborů a z této skutečnosti bylo nutno vycházet i při volbě metod statistického hodnocení výsledků klinických pozorování.

Pro srovnání uvnitř jednotlivých skupin pacientů byl použit párový t-test, Fischer-Snedecorův test byl použit pro srovnání mezi skupinami a chi kvadrát test s korelací Yatese byl zvolen ke srovnání účinnosti preparátů v nezávislých souborech s malou četností. Hodnota $p \leq 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

Tabulka 1. Charakteristika souborů pacientů

Paroxetin		Alprazolam		Paroxetin + Alprazolam	
Počet pacientů	9	Počet pacientů	10	Počet pacientů	11
Mužů	2	Mužů	2	Mužů	5
Žen	7	Žen	8	Žen	6
Věk	ø 42,33 SD 8,95	Věk	ø 42,90 SD 6,02	Věk	ø 46,45 SD 10,12
Diagnóza					
Generalizovaná úzkostná porucha	7	Generalizovaná úzkostná porucha	8	Generalizovaná úzkostná porucha	10
Akutní reakce na stres	2	Akutní reakce na stres	1	Akutní reakce na stres	1
Dávka paroxetinu mg pro die	ø 23,33 SD 6,67	Dávka paroxetinu mg pro die	ø 0	Dávka paroxetinu mg pro die	ø 18,18 SD 3,86
Dávka alprazolamu mg pro die	ø 0	Dávka alprazolamu mg pro die	ø 1,60 SD 0,30	Dávka alprazolamu mg pro die	ø 1,20 SD 0,10
Délka užívání ve dnech	ø 42,0 SD 0	Délka užívání ve dnech	ø 42,0 SD 0	Délka užívání ve dnech	ø 31,54 SD 14,35
Délka wash-out intervalu ve dnech	ø 4,37 SD 6,06	Délka wash-out intervalu ve dnech	ø 3,50 SD 1,41	Délka wash-out intervalu ve dnech	ø 3,77 SD 1,31

Charakteristiku souborů pacientů ukazuje tabulka 1.

Výsledky

Všichni pacienti zařazení do skupin léčených alprazolamem (N=10) nebo paroxetinem samotným (N=9) dokončili celou studii, nedošlo k přerušení léčby ani ve skupině léčené paroxetinem, ani ve skupině léčené alprazolamem. Ve skupině léčených kombinací paroxetinu s alprazolamem (N=11) byla zaznamenána čtyři přerušení léčby, v jednom případě se jednalo o muže, který 20. den užívání dostal mozkovou ischemii a byl hospitalizován na neurologické klinice. V dalších třech případech, u dvou žen a jednoho muže, došlo ke spontánnímu přerušení léčby pro údajné závažné vedlejší účinky léčby, pacienti referovali především únavu, malátnost, tremor a nauzeu.

Rozdíl v počtu pacientů, kteří studii dokončili mezi jednotlivými skupinami léčených, dosáhl hladiny statistické významnosti (chi kvadrát, $p \leq 0,05$, tabulka 2).

Co se týká účinnosti léčby, skupina léčená samotným paroxetinem a skupina léčená alprazolamem dle škál HAMA a CGI 1 dosáhla kladného efektu na příznaky úzkostných poruch (párový t-test, srovnání uvnitř skupiny) a léky byly stejně účinné.

Tabulka 2. Počet pacientů, kteří dokončili léčbu v jednotlivých skupinách (* $p \leq 0,05$)

	PAROXETIN N = 9	ALPRAZOLAM N = 10	PAR + AL N = 11
Zahájení léčby	9	10	11
Ukončení léčby	9	10	7*

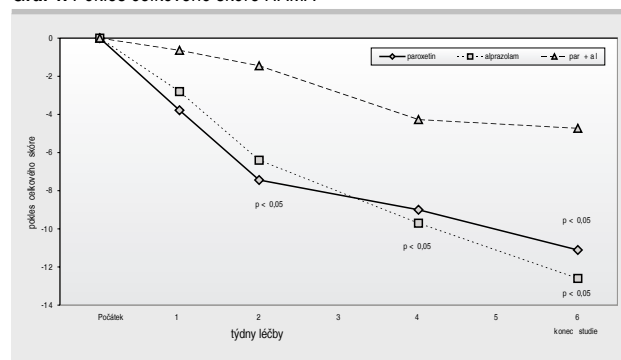
Tabulka 3. Počet pacientů v plné remisi po ukončení léčby v jednotlivých skupinách

	PAROXETIN N = 9	ALPRAZOLAM N = 10	PAR + AL N = 11
Počet pacientů v remisi	9	9	7
Počet non-responderů	0	1	4

U skupiny léčené kombinací paroxetinu s alprazolamem došlo ke zlepšení stavu v menší míře. Srovnání se skupinou léčenou paroxetinem ukázalo ve druhém a šestém týdnu léčby ve škále HAMA statisticky signifikantní rozdíl (Fischer-Snedecorův test, $p \leq 0,05$) ve prospěch paroxetinu. Při srovnání se skupinou léčenou alprazolamem byl tento rozdíl pozorován od čtvrtého týdne léčby při každém škálování (Fischer-Snedecorův test, graf 1). Po ukončení léčby největší zlepšení vykázali pacienti léčení paroxetinem i alprazolamem samotným, kdežto nejmenší zlepšení vykázala skupina léčená kombinací obou léků (Fischer-Snedecorův test, $p \leq 0,05$).

Tabulka 3 ukazuje počet pacientů v plné remisi v jednotlivých skupinách dle CGI 1, za remitery byli považováni pacienti s konečným hodnocením CGI 1 1+2. Ve skupině léčené paroxetinem všech 9 léčených dosáhlo plné remise, při léčbě alprazolamem bylo v plné remisi 9 z 10 pacientů, při kombinaci obou preparátů plné remise dosáhlo 7 z 11 pacientů. Rozdíl v počtu remiterů mezi skupinami nebyl na hladině statistické významnosti.

Užití UKU škály nežádoucích účinků v této studii mělo umožnit přesnější porovnání mezi hlavními stížnostmi pacientů léčených dvěma odlišnými skupinami psychofarmak, případně jejich kombinací. Podle očekávání se nežádoucí účinky (spontánně hlášené i zachycené na škále

Graf 1. Pokles celkového skóre HAMA

UKU) vyskytovaly již při počátečním hodnocení, jak bývá u pacientů s neurotickými poruchami obvyklé.

Na počátku studie mělo všech 30 pacientů nežádoucí účinky, které mírně nebo středně ovlivňovaly každodenní činnost (skóre 1–2).

Dle podávaných léků se lišily nejčastěji referované vedlejší účinky léčby.

Pacienti léčení samotným paroxetinem si nejvíce stěžovali na zvýšené pocení a bolesti hlavy ($p \leq 0,05$), při podávání alprazolamu bylo referováno o poruchách soustředění ($p \leq 0,05$), únavnosti ($p \leq 0,05$), ospalosti, apatii ($p \leq 0,05$) a parestéziích (srovnání uvnitř skupin).

Nejvíce vedlejších účinků (srovnání uvnitř skupin) bylo zaznamenáno u skupiny léčené kombinací obou preparátů: tremor ($p \leq 0,05$), nauzea ($p \leq 0,05$), obtížné močení, ortostatizmy ($p \leq 0,05$), snížení libida ($p \leq 0,05$), poruchy erekivity, poruchy ejakulace ($p \leq 0,05$), poruchy orgasmu ($p \leq 0,05$). Počty pacientů v nejčastěji uváděných vedlejších účincích léčby, tj. více než 10 % výskytu v celém souboru pacientů, ukazuje tabulka 4.

Statistické významnosti uvedené u jednotlivých položek stupnice UKU vyjadřují rozdíly mezi jednotlivými skupinami léčených (Fischer-Snedecorův test).

Diskuze

Výsledky předkládané práce ukazují, že v souladu s doporučenými postupy při farmakoterapii úzkostných poruch se nejlépe osvědčil paroxetin, jehož účinnost byla prokázána v kontrolovaných studiích (2, 7, 10). Na rozdíl od jiných studií však jeho nástup účinku byl přinejmenším stejně rychlý jako při užití alprazolamu (7).

Z uvedených výsledků se jeví, že nejvíce účinným lékem pro terapii úzkostných poruch se zdá být podávání

Tabulka 4. Nejčastější vedlejší účinky léčby u jednotlivých skupin léčených (počty léčených)

Nežádoucí účinek	PAROXETIN N = 9	ALPRAZOLAM N = 10	PAR + AL N = 11
Zvýšené pocení	5	3	3
Bolesti hlavy	5*	1	1
Poruchy soustředění	4	7*	5
Únavnost	5	9*	6
Ospalost	3	7	4
Apatie	1	4*	2
Parestézie	0	3	1
Tremor	3	1	5*
Nauzea	2	0	4*
Potíže s močením	0	0	1
Ortostatizmy	0	2	4*
Snížené libido	6	6	11*
Poruchy erekce	2	2	5*
Poruchy ejakulace	2	0	4*
Poruchy orgasmu	4	5	8*
$p \leq 0,05$ * (srovnání uvnitř skupin: nárůst výskytu vedlejších účinků během léčby)			

paroxetinu samotného. Jako nejhorší se ukázala kombinace obou preparátů.

V otázce snášenlivosti léčby lze s určitou opatrností vzhledem k velikosti souboru interpretovat, že léčba paroxetinem samotným byla zatížena nejmenším výskytem závažnějších vedlejších účinků léčby, následovala léčba alprazolamem. Léčba kombinací obou preparátů se jevila jako nejrizikovější co do výskytu nežádoucích účinků, kvůli kterým také došlo ke třem spontánním přerušením léčby.

Literatura

1. Gale Ch, Oakley-Browne M. Anxiety disorder. Brithish Medical Jornal 2000; 321: 1204–1207.
2. Gould RA, Otto MV, Pollack MH, Yap L. Cognitive bahavioural and pharmacological treatment of generalised anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. Behav. Ther. 1997; 28: 285–305.
3. Guy W. (ed). ECDU Assessment Manual for Psychopharmacology, Rockville, U. S. DHEW, 1976.
4. Hamilton M. Diagnosis and Rating of Anxiety. In: Lader MH. Studies of Anxiety, Brit. J. Psychiat., Spec. Pub., 1969; 3: 76–79.
5. Herman E, Hovorka J, Praško J, Syrovátka J. Zlepšení kvality života při léčbě úzkostných poruch. In: Raboch J, Doubek P, Zrzavecká I. Psychiatrie v medicíně a medicína v psychiatrii, Galén, Praha, 2002: 51.

6. Lingjaerde O, Ahlfors VG, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effects rating scale for psychotropic drugs and a cross sectional study of side effects in antipsychotic patients. Acta Psychiatr. Scand. Suppl., 1987: 1–100.
7. Nutt DJ, Bell CJ, Potokar JP. Drug-treatment of chronic anxiety. Bailliere's Clin. Psychiatry, 1995; 1: 565–594.
8. Pidrmán V, Bouček J. Generalizovaná úzkostná porucha – její farmakoterapie, Psychiatrie pro praxi, 2001; 2: 185–186.
9. Praško J. Generalizovaná úzkostná porucha. In: Raboch J. (ed). Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče, Galén, Praha, 1999: 77–97.
10. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza I. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. Acta Psychiatr. Scand. 1997; 95: 440–450.