

Małgorzata Rzewuska

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków w zaburzeniach lękowych uogólnionych. Wieloośrodkowa randomizowana podwójnie ślepa próba porównująca działanie tofizopamu, hydroksyzyny i diazepam

*A multicentre double-blind study investigating the anxiolytic efficacy
of diazepam, hydroxyzine and tofisopam in patients with generalized anxiety*

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Porównano wyniki stosowania przez 6 tygodni w randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach u chorych z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi tofizopamu (150 mg/dz), hydroksyzyny (75 mg/dz) oraz diazepam (25 mg/dz).

Wszystkie trzy leki powodowały istotną redukcję objawów lękowych w skali Hamiltona. Skuteczność i tolerancja wszystkich trzech leków była porównywalna. Tofizopam okazał się skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w zaburzeniach lękowych uogólnionych.

Summary

The efficacy of tofisopam and hydroxyzine was investigated in a double-blind, parallel group and compared with diazepam. A total of 84 out patients with generalized anxiety disorder was allocated randomly to treatment with hydroxyzine (75 mg/d), tofisopam (150 mg/d) and diazepam (25 mg/d) for 6 weeks. Rates scales (HAMA, HDRS, CGI) were applied on days 0, 14, 42 and 2 weeks after end of the treatment. 21 (25%) of the 84 patients dropped out, but equally in the three groups.

All drugs reduced the anxiety symptoms (HAMA) in the first two and 6 week of treatment. It wasn't differences in the efficacy and frequency of adverse event between drugs. The tofisopam may be useful and safer alternative to the benzodiazepines and hydroxyzine.

Słowa kluczowe: zaburzenia lękowe uogólnione, krótkotrwała farmakoterapia, tofizopam, hydroksyzyna, diazepam

Key words: GAD, short pharmacotherapy, tofisopam, hydroxyzine, diazepam

Wstęp

Zaburzenia lękowe uogólnione występują u 2–3% ludzi (Weissman i in., 1978). Główne objawy obejmują przewlekłe zaburzenia funkcji poznawczych, zachowania, objawy psychiczne i somatyczne wynikające z nadpobudliwości i lęk. Zaburzenia lękowe uogólnione często występują z innymi stanami lękowymi i z depresjami.

Leczeniem z wyboru jest psychoterapia, w nasilonych zaburzeniach psychoterapia i leczenie farmakologiczne. W leczeniu farmakologicznym tych zaburzeń stosuje się kilka grup leków. W powszechnym użyciu są leki przeciwdepresyjne (udokumentowano skuteczność imipraminy, opipramolu, paroksetyny, wenlafaksyny), buspiron, lek przeciwhistaminowy – hydroksyzyna i leki działające na układ GABA-ergiczny, głównie benzodiazepiny (prowadzone są badania pregabaliny).

Najczęściej stosuje się leki działające GABA-ergicznie, zwłaszcza pochodne benzodiazepiny. Leki te szybko znoszą objawy lęku, ale dane dotyczące długotrwałej skuteczności terapii benzodiazepinami są sprzeczne. Brytyjski raport oceniający skuteczność benzodiazepin (1980) wskazywał na to, że benzodiazepiny działają przeciwłękowo przez 3–4 miesiące, a w dalszym okresie leczenia działanie to przemija. Jednak wyniki innych ocen przeczą, by dłużej stosowane benzodiazepiny traciły działanie przeciwłękowe.

Niejednoznaczne są też dane dotyczące okresu utrzymywania się poprawy po zakończeniu leczenia. Halskell i wsp. (1986) badali działanie diazepamu w okresie długotrwałego leczenia. W badanej grupie 194 pacjentów lek odstawiono 158 chorym i u 142 z nich stwierdzono nawrót objawów. Rickels i wsp. (1991) prowadzili badanie efektu odstawienia benzodiazepin u 123 pacjentów. W okresie 2,9 lat po odstawieniu benzodiazepiny 45% chorych nie brało leków i nie obserwowano u nich nasilenia zaburzeń lękowych, ani depresyjnych. U 25% chorych utrzymywał się jednak istotny poziom lęku.

Wyniki te przemawiają za przewlekłym i nawracającym charakterem zaburzeń lękowych uogólnionych, wymagających długotrwałego leczenia.

Jednak długotrwałe stosowanie benzodiazepin wiąże się z ryzykiem nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych, wystąpienia objawów abstynencyjnych po przerwaniu leczenia, a niekiedy grozi uzależnieniem. Sprawia to, że poszukuje się innych, niż benzodiazepiny, skutecznych i bezpiecznych leków do długotrwałego leczenia zaburzeń lękowych uogólnionych.

W kilku RCT wykazano, że pochodna azapironu, buspiron będąca częściowym agonistą receptorów $5HT_{1A}$ działa w lęku uogólnionym lepiej niż placebo (Taylor, 1995) i porównywalnie do benzodiazepin (Enkelman, 1991). Jednak poprawa występuje dopiero po dłuższym stosowaniu leku, po 2–4 tygodniach (Richels i in., 1990; Rzewuska i Sobucka, 1993). Także więcej chorych leczonych buspironem (36%) niż benzodiazepinami (13%) rezygnuje z leczenia (Enkelman, 1991). Buspiron jest uważany za lek najbardziej przydatny u tych chorych, u których nie jest konieczne natychmiastowe zniesienie zaburzeń i u tych, którzy uprzednio nie byli leczeni przy użyciu benzodiazepin (Richels, 1990).

Wyniki metaanaliz (Cox i in., 1992) wskazują jednak na lepsze wyniki leczenia diazepamem, niż buspironem. Wykazano także, że buspiron działa słabiej niż wenlafaksyna (Davidson i in., 1999). W badaniu tym wykazano jednak, że przewaga działania wenlafaksyny w porównaniu z placebo dotyczyła wpływu na lęk psychiczny i napięcie, ale nie wykazano redukcji objawów w skali HAMA i CGI.

Wykazano także skuteczność w lęku uogólnionym leków przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych (imipraminy, klomipraminy) i paroksetyny (Pollack i in.,

2001). Jednak efekt pojawia się po dłuższym okresie leczenia (4–6 tyg.) (Richels i in., 1993), a działania niepożądane, szczególnie źle tolerowane przez pacjentów z zaburzeniami lękowymi sprawiają, że leki te nie są preferowane w zaburzeniach lękowych uogólnionych. Wyjątek stanowi tu słabo działający przeciwdepresyjnie opipramol, którego przewagę nad placebo wykazano w badaniu kontrolowanym (Möller i in., 2001).

Wykazano także przewagę nad placebo (Ferreri i in., 1994) i buspironem działania hydroksyzyny (Lader i Scotto, 1998).

Nie przeprowadzono długoterminowych badań skuteczności leków w lęku uogólnionym, za wyjątkiem benzodiazepin i wenlafaksyny.

Żadnych badań nie przeprowadzono w lęku uogólnionym u chorych, u których zastosowane leczenie okazało się nieskuteczne.

Przewodnik leczenia Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (Bandelow i in., 2002) rekomenduje w GAD jako lek pierwszego rzutu wenlafaksynę i paroksetynę, jako lek drugiego rzutu imipraminę. W przypadku braku poprawy zaleca benzodiazepiny (u chorych, u których nie ma danych o tendencji do uzależnienia), hydroksyzynę i buspiron.

Podsumowanie danych o przydatności leków wskazuje więc, że nie dysponujemy lekiem, który działałby skutecznie, szybko, był bardzo dobrze tolerowany, a jego stosowanie nie wiązałoby się z ryzykiem uzależnienia.

Wśród badanych leków duże nadzieje wiąże się z lekami działającymi poprzez wpływ na funkcje GABA-ergiczne, ale nie powodujące tolerancji i niezwiązane z ryzykiem uzależnienia. Do leków tych należą leki przeciwpadaczkowe (ich przydatność jest ograniczona ze względu na ryzyko poważnych objawów niepożądanych), a także pochodne 2,3-benzodiazepiny, nie wiążące receptorów benzodiazepiny.

Przedstawicielem tej ostatniej grupy zwanej homoftalazynami jest tofizopam. Jest stosowany w zaburzeniach lękowych od 1976 r. w 4 krajach (Węgry, Francja, Argentyna, Japonia). Lek ten wykazuje właściwości ago-antagonisty dopaminergicznego, wywiera także bliżej nie poznany wpływ na kompleks GABA.

Tofizopam szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (t max wynosi 1–1,5 g), okres półtrwania wynosi 6 godzin. Jest metabolizowany w wątrobie, wydalany w postaci glukonurianów.

Klinicznie nie działa nasennie, przeciwdrgawkowo, miorelaksacyjnie, nie pogarsza koncentracji, nie potęguje sedatywnego działania alkoholu.

Wykazano poprawę po leczeniu tofizopamem w zaburzeniach lękowych w badaniu otwartym u 70–75% chorych (Danel i in., 1971).

Przeprowadzono kilka badań RTC trwających 4 tygodnie u pacjentów z zaburzeniami lękowymi i lękowo-depresyjnymi, które wykazały przewagę działania leku nad placebo (Śładka i in., 1979; Goldberg i Finnerty, 1979; Hasegawa i in., 1992). W kilku badaniach wykazano skuteczność leku w objawach klimakterium (Csillag i in.; 1975; Libus i Libusova, 1980; Mashima, 1980).

Dane z badań klinicznych wskazują na bardzo dobrą tolerancję leku i skuteczność zarówno w zaburzeniach lękowych, jak i w stanach lęku występujących na podłożu organicznym (Banki, 1983), w zespołach predeliryjnych (Kuna, 1970),

w zaburzeniach klimakterycznych (Mashima, 1980) i lęku współistniejącego z innymi zaburzeniami psychicznymi (Molcan i in., 1980).

Działanie przeciwlękowe 150–300 mg tofizopamu nie różniło się od działania 6–9 mg diazepamu, ale tofizopam nie wywierał wpływu nasennego, ani miorelaksacyjnego.

We wszystkich badaniach kontrolowanych placebo bardzo rzadko (nie częściej niż po placebo) obserwowano objawy niepożądane. Wśród działań niepożądanych zarejestrowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe, alergiczne reakcje skórne, bóle głowy, drętwienie kończyn, pobudzenie, suchość w ustach, zawroty głowy.

Nie oceniono dotychczas długotrwałego działania leku, ani stanu pacjentów po odstawieniu leku. Ponadto większość badań prowadzono w okresie przed wprowadzeniem nowej klasyfikacji zaburzeń lękowych, w grupach chorych z różnorodnymi zaburzeniami, w których występowały objawy lękowe.

Hydroksyzyna jest antagonistą receptorów H_1 , wykazuje też słabe powinowactwo do receptorów muskarynowych, $5HT_2$, D_2 i alfa $_1$ -adrenergicznych. Wprowadzona została do lecznictwa w 1955 r. W wielu krajach jest stosowana w zaburzeniach lękowych. Nie powoduje zaburzeń pamięci, ani uzależnienia. Może powodować świąd skóry, dyspepsję i zespół drażliwego jelita, skurcz oskrzeli. Najczęstszym objawem niepożądanym hydroksyzyny jest senność.

Przeprowadzone poprawnie metodologicznie badanie porównujące działanie hydroksyzyny, buspironu i placebo w zaburzeniach lękowych uogólnionych (Lader i Sertto, 1998) wykazało, że hydroksyzyna jest bezpieczniejszym lekiem od benzodiazepin i działa w zaburzeniach lękowych porównywalnie z buspironem i lepiej niż placebo.

Dlatego też można ją uznać za lek alternatywny w stosunku do benzodiazepin (Lader i Seitto, 1998).

Cel badania

Celem badania była ocena przydatności tofizopamu w zaburzeniach lękowych uogólnionych. Działanie leku (skuteczność i tolerancja) porównano z wynikami stosowania hydroksyzyny i diazepamu. Wybór jako leku referencyjnego hydroksyzyny wynika z tego, że jest to lek dobrze znany, bezpieczny i często stosowany w zaburzeniach lękowych. Wyniki porównywano z działaniem diazepamem, który jest uważany za standardowy lek referencyjny w badaniach leczenia chorych z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi.

Materiał i metoda

Ocenę przeprowadzono w dwóch porównaniach. Pierwsze przeprowadzono w bezpośrednim badaniu leczenia tofizopamem i hydroksyzyną. Drugie dotyczyło porównania skuteczności tych leków i diazepamem (własne dane archiwalne z in-

nego odkodowanego RCT). W każdej z ocenianych grup badanie prowadzono ambulatoryjnie, u chorych z rozpoznaniem uogólnionych zaburzeń lękowych.

Oceniono leczenie 84 chorych w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem zaburzeń lękowych, trwających co najmniej przez 2 tygodnie i stanowiących wskazanie do farmakoterapii, z nasileniem zaburzeń w skali HAMA powyżej 18 pkt.

Badania uzyskały akceptację komisji bioetycznych, każdy chory wyrażał pisemną zgodę na udział w badaniu.

Nie włączano do badania chorych, u których:

- wywiad wskazywał na nadwrażliwość na pochodne benzodiazepiny,
- stosowali w ciągu ostatnich 7 dni leki anksjolityczne,
- z objawami psychotycznymi,
- ze znaczną niewydolnością wątroby (2,5 krotnie podwyższenie ALAT, podwyższenie wartości bilirubiny),
- z niewydolnością oddechową,
- w ciąży lub karmiących piersią,
- z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania.

Chorzy otrzymywali albo dawki dobowe: 150 mg tofizopamu, 75 mg hydroksyzyny lub 25 mg diazepamem przez okres 6 tygodni. Grupy chorych nie różniły się płcią ani wiekiem. Dane dotyczące płci zawiera tabela 1.

Tabela 1. Dane dotyczące płci

	Grupa T		Grupa H		Grupa D		Razem	
	N	%	N	%	N	%	N	%
K	19	67	15	65	21	64	55	65
M	9	33	8	35	12	36	29	35
							84	

Do oceny stanu chorych stosowano:

- skalę niepokoju i leku wg Hamiltona,
- skalę depresji Hamiltona,
- skalę ogólnej oceny klinicznej (CGI).

U chorych leczonych hydroksyzyną lub tofizopamem oceniono objawy z odstawienia za pomocą Listy Objawów Abstynencyjnych, charakterystycznych dla benzodiazepin (Tyrrer, 1990).

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy pomocy programu SPSS – wersja 8.0 numer seryjny 2498198. Stosowano do oceny test Kołmogorowa-Smirnowa, i t-Studenta, analizę jednoczynnikową ANOVA. Oceny w CGI porównywano używając testu χ^2 Pearsona.

1. Porównanie leczenia tofizopamem i hydroksyzyną

W badaniu (podwójnie ślepa próba z losowym doбором chorych) włączono 51 pacjentów: 28 otrzymywało tofizopam, 23 hydroksyzynę.

Tabela 2. Nasilenie objawów przed leczeniem

	Grupy				
	T	H	t	df	p
Skala HDRS	9,3	10,4	-0,85	47	0,40
Skala HAMA	25,0	26,0	-0,73	49	0,47

Nasilenie objawów w skalach HAMA i HAMD w obu grupach przed leczeniem nie różniło się (tabela 2).

Badanie trwało 6 tygodni. Nasilenie objawów lęku i depresji oceniano przed leczeniem, po 2 tyg. i po 6 tygodniach. Po dwóch tygodniach od ukończenia leczenia oceniono nasilenie objawów, które mogły wiązać się z odstawieniem leków.

Spośród zrekrutowanych do badania 51 chorych badania nie ukończyło 10 pacjentów: 2 z powodu nasilenia zaburzeń lękowych, 5 z powodu objawów niepożądanych, u jednego chorego przerwano badanie, ponieważ stosował niedozwolone leki (benzodiazepiny). Dwóch chorych wycofało zgodę na udział w badaniu (jeden przed rozpoczęciem leczenia, drugi po 2 tygodniach z powodu ustąpienia objawów).

Z powodu objawów niepożądanych odstawiono tofizopam u 4 chorych. U dwóch z nich wystąpiły po 7 dniach leczenia bóle głowy, który badający ocenili jako prawdopodobnie związane z lekiem. U jednego wystąpił ból brzucha (po 2 tyg. leczenia), u jednego zaburzenia koncentracji (w 4 dniu leczenia). Inne objawy niepożądane (zwiększone pragnienie i nudności) stwierdzono u kolejnych dwóch pacjentów. Objawy te ustąpiły i nie wymagały przerwania leczenia.

Wśród leczonych hydroksyzyną badania nie ukończyło 4 chorych. Lek odstawiono u jednego chorego z powodu zawrotów głowy, nieostrości widzenia, zawrotów głowy. Dwóch chorych nie zgłosiło się na wizyty, jeden chory został wycofany z badania z powodu przyjmowania benzodiazepin. U trzech innych chorych notowano senność, która nie spowodowała odstawienia leku.

Porównanie nasilenia objawów pomiędzy wizytą 1, a trzecią (po 6 tyg. leczenia) wykazało istotną poprawę w obu grupach chorych.

Porównanie nasilenia objawów depresyjnych przed leczeniem i po 6 tygodniach

Wykonano test Kołmogorowa-Smirnowa), wyniki wykazują zgodność z rozkładem normalnym. Porównanie (tabela 3) testem t-Studenta nasilenia objawów w obu grupach nie wykazało różnic.

Przeprowadzone porównanie stopnia ciężkości choroby w skali globalnej oceny (CGI) w czasie 1, 2, 3 wizyty nie wykazało różnic (tabela 5).

Analiza statystyczna (chi kwadrat) nie wykazała także różnic stopnia poprawy w obu leczonych grupach.

Przeprowadzono także ocenę po 2 tygodniach po odstawieniu leków przy użyciu kwestionariusza objawów abstynencyjnych u 41 chorych. Nie stwierdzono u żadnego z pacjentów nasilonych objawów. U 7 chorych z grupy leczonej tofizopamem i u 6 leczonych uprzednio hydroksyzyną stwierdzono objawy, które mogły wiązać się z powrotem zaburzeń (lęk, niepokój, potliwość) lub mogły być

Tabela 3. Ocena różnic nasilenia objawów u leczonych tofizopamem i hydroksyzyną

		Ocena				
		po 2 tyg.	po 6 tyg.	t	df	p
T	HDRS	10,1	5,7	6,67	20	< 0,001
	HAMA	25,0	13,9	6,20	20	< 0,001
H	HDRS	10,1	4,6	6,42	15	< 0,001
	HAMA	25,5	12,2	9,83	16	< 0,001

T – tofizopam, H – hydroksyzyna

Tabela 4. Porównanie zmiany nasilenia objawów depresyjnych w skali HDRS

	N	średnie	SD	błąd st. średniej
tofizopam	19	4,26	3,160	.725
hydroksyzyna	13	5,62	3,380	.937

t = 1,156, df = 30, p = 0,257

Tabela 5. Wartości skali CGI (ogólna ocena kliniczna) w odniesieniu do stopnia poprawy

	Bardzo duża poprawa		Wyraźna poprawa		Mała poprawa		Stan bez zmian		Bardzo duże pogorszenie		Nieznaczne pogorszenie		Wyraźne pogorszenie	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Po 2 tyg.														
Tofizopam	2	8	7	28	10	40	3	12	1	4	2	8	0	
hydroksyzyna	1	6	7	44	7	44	1	6	0		0		0	
Po 6 tyg.														
Tofizopam	5	26	4	21	8	42	2	11	0		0		0	
hydroksyzyna	3	25	4	33	4	33	1	8	0		0		0	

objawami związanymi z odstawieniem leków. Ze względu na małą liczbę chorych nie można ocenić różnic występowania objawów w obu grupach chorych.

2. Porównanie skuteczności tofizopamu, hydroksyzyny i diazepamu

W kolejnym etapie badania porównano nasilenie objawów w skali lęku Hamiltona u osób leczonych tofizopamem, hydroksyzyną i diazepamem (dane z podwójnie ślepej próby z własnego archiwum) przed leczeniem i w czasie kolejnych wizyt, które miały miejsce po 2, 4, i 6 tygodniach leczenia. Diazepam przyjmowało 33 chorych, 21 kobiet i 12 mężczyzn, średnia wieku 33 l. (23–59). Grupy nie różniły się wiekiem, ani rozkładem płci.

Nasilenie objawów lękowych w HAMA przed leczeniem we wszystkich trzech porównywanych grupach nie różniło się (tabela 6).

Z grupy osób leczonych diazepamem 8 chorych nie ukończyło 6 tygodni leczenia: nie zgłosiło się 4 chorych, u trzech wystąpiło nasilenie lęku, u jednego

Tabela 6. Nasilenie objawów przed leczeniem

Lek	N	Średnia	SD	błąd	95% przedział ufności dla średniej	min-max
Diazepam	25	23,96	6,791	1,358	21,16	15–41
Tofizopam	26	24,92	4,525	,887	23,10	12–35
Hydroksyzyna	17	24,59	4,797	1,163	22,12	19–38

przyczyną przerwania leczenia były nasilone zawroty głowy. Objawy uboczne, które nie wymagały przerwania leczenia obserwowano u 5 osób (zawroty głowy, szum w uszach, senność, osłabienie, potliwość).

Porównanie nasilenia objawów (ANOVA) w grupach leków po 2 i 6 tyg. leczenia

Analiza wariancji zmiany nasilenia objawów w skali lęku HAMA w badanych grupach (hydroksyzyna, tofizopam, diazepam) wykazała, że rodzaj stosowanego leku nie wpływał istotnie na wynik, natomiast bardzo istotny wpływ wiązał się z czasem leczenia.

Tabela 7. Analiza wariancji wpływu rodzaju leku i czasu leczenia tofizopamem, hydroksyzyną i diazepamem

Efekt	Analiza wariancji dla powtarzanych pomiarów (Arkusz Parametryzacja z sigma-ograniczeniami. Dekompozycja efektywnych hipotez)				
	SS	Stopnie swobody	MS	F	p
Wyraz wolny	42945,78	1	42945,78	356,5280	0,000000
Lek	81,45	2	40,72	0,3381	0,714756
Błąd	6022,78	50	120,46		
Czas leczenia	3291,56	2	1645,78	91,8666	0,000000
Czas leczenia × lek	20,14	4	5,03	0,2810	0,889679
Błąd	1791,49	100	17,91		

Brak różnic działania leków potwierdzono w analizie wariancji porównującej nasilenie objawów w leczonych grupach (tabela 8).

Nasilenie objawów w skali Hamiltona przed leczeniem nie różniło grup, co pozwoliło na porównanie ocen przy pomocy testu wariancji, testu F-Snedecora i testu Kruskala-Wallisa. Analiza wariancji (tabela 9) wykazała, że nie stwierdzono różnic redukcji nasilenia objawów w zależności od stosowanego leku.

Przy pomocy testu Studenta oceniono pary leków porównując nasilenie objawów w HAMA po 2 i po 6 tygodniach leczenia.

Wynik wskazuje na istotną redukcję nasilenia objawów po 2 i 6 tygodniach stosowania każdego z leków.

Istotna poprawa (test Friedmana) dotyczyły zmiany nasilenia lęku, napięcia, obaw, bezsenności, zaburzeń koncentracji (tabela 10).

Tabela 8. Porównanie zmiany stanu psychicznego w trzech grupach leczonych (Analiza jednoczynnikowa ANOVA)

		Suma kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Przed leczeniem	Między grupami	12,061	2	6,031	.197	.821
	Wewnątrz grup	1986,924	65	30,568		
	Ogółem	1998,985	67			
Po 2 tyg.	Między grupami	174,814	2	87,407	1.102	.339
	Wewnątrz grup	5077,962	64	79,343		
	Ogółem	5252,776	66			
Po 3 tyg.	Między grupami	49,154	2	24,577	.403	.670
	Wewnątrz grup	3046,544	50	60,931		
	Ogółem	3095,698	52			

Tabela 9. Analiza związku, rodzaju leków i czasu leczenia z redukcją nasilenia objawów (w HAMA)

	Analiza wariancji powtarzanych pomiarów				
	SS	stopień swobody	MS	F	p
wyraz wolny	98989,98	1	98989,98	866,1878	0,000000
leki	230,62	4	57,65	0,5045	0,732488
błąd	14856,71	130	114,28		
czas	8041,03	2	4020,51	138,9732	0,000000
czas × lek	977,85	8	122,23	4,2250	0,000088
błąd	7521,84	260	28,93		

Tabela 10. Analiza zmiany nasilenia objawów w HAMA

	Lek po 2 tyg. leczenia średnia	Wyniki			Lek po 2 tyg. leczenia	t	df	p
		t	df	p				
Diazepam	8,08	8,70	24	<0,001	10,76	7,79	24	<0,001
Tofizopam	5,58	2,83	25	<0,001	10,94	5,77	17	<0,001
Hydroksyzyna	8,50	5,91	15	<0,001	12,90	6,08	9	<0,001

Zmiany w nasileniu objawów przedstawiono w tabelach 11–13.

Nieistotne różnice zmiany nasilenia dotyczyły objawów somatycznych lęku: nieznacznie nasilonych przed leczeniem objawów z układu moczowo-płciowego (w przypadku diazepam, tofizopamu), objawów z przewodu pokarmowego (diazepam, hydroksyzyna) oraz w przypadku hydroksyzyny obniżenia nastroju i objawów z układu oddechowego. W pozostałych punktach skali obserwowano

Tabela 11. Zmiana nasilenia objawów w skali HAMA u leczonych diazepamem (N = 25)

	wizyta 1	wizyta 2	wizyta 3	Test Friedmana		
				X ²	df	p
1. nastrój lęku	2,68	1,88	1,40	34,37	2	< 0,001
2. napięcie	2,80	1,96	1,40	32,24	2	< 0,001
3. obawy	2,04	1,32	1,12	32,95	2	< 0,001
4. bezsenność	2,32	1,08	1,00	37,82	2	< 0,001
5. intelekt	2,04	1,40	1,16	22,19	2	< 0,001
6. obniżenie nastroju	1,64	1,28	1,20	12,18	2	< 0,01
7. objawy somatyczne	2,08	1,36	1,08	25,42	2	< 0,001
8. obj. z układu sercowo-naczyniowego	2,00	1,24	1,08	27,31	2	< 0,001
9. obj. z ukł. oddech.	1,24	0,76	0,60	16,71	2	< 0,001
10. obj. z przew. pokar.	0,48	0,44	0,52	0,50	2	> 0,7
11. obj. z ukł.mocz-płc.	0,40	0,28	0,28	2,92	2	> 0,2
12. obj. wegetatywne	2,20	1,48	1,24	26,92	2	< 0,001
13. zachowanie	2,04	1,40	1,12	26,92	2	< 0,001

Tabela 12. Zmiana nasilenia objawów w skali HAMA u leczonych tofizopamem (N = 19)

	wizyta 1	wizyta 2	wizyta 3	Test Friedmana		
				X ²	df	p
1. nastrój lęku	2,63	1,79	1,37	27,44	2	< 0,001
2. napięcie	2,89	1,89	1,47	28,00	2	< 0,001
3. obawy	1,42	0,84	0,63	17,69	2	< 0,001
4. bezsenność	1,79	1,11	0,84	21,42	2	< 0,001
5. intelekt	1,63	0,89	0,63	17,71	2	< 0,001
6. obniżenie nastroju	1,37	0,95	0,84	10,36	2	< 0,01
7. objawy somatyczne	2,37	1,58	1,32	21,73	2	< 0,001
8. obj. z układu sercowo-naczyniowego	2,00	1,47	1,26	12,48	2	< 0,01
9. obj. z ukł. oddech.	1,79	1,16	0,89	11,49	2	< 0,01
10. obj. z przew. pokar.	1,83	1,11	1,00	13,27	2	< 0,01
11. obj. z ukł.mocz-płc.	0,74	0,53	0,47	5,55	2	> 0,05
12. obj. wegetatywne	2,00	1,26	1,11	12,24	2	< 0,01
13. zachowanie	2,37	1,79	1,42	19,19	2	< 0,001

istotną redukcję nasilenia objawów. Może to wskazywać na bardziej korzystne działanie tofizopamu, w porównaniu do leków pozostałych, na objawy z przewodu pokarmowego.

Tabela 13. Zmiana nasilenia objawów w skali HAMA u leczonych hydroksyzyną (N = 12)

	wizyta 1	wizyta 2	wizyta 3	Test Friedmana		
				X ²	df	p
1. nastrój lęku	2,58	1,50	1,17	20,49	2	< 0,001
2. napięcie	2,67	1,58	1,33	18,22	2	< 0,001
3. obawy	1,83	1,25	0,83	12,25	2	< 0,01
4. bezsenność	2,00	0,83	0,50	18,73	2	< 0,001
5. intelekt	1,42	1,17	0,75	7,71	2	< 0,05
6. obniżenie nastroju	1,08	0,67	0,67	5,69	2	> 0,05
7. objawy somatyczne	2,17	1,25	1,08	16,29	2	< 0,001
8. obj. z układu sercowo-naczyniowego	2,08	1,33	1,00	15,80	2	< 0,001
9. obj. z ukł. oddech.	1,36	0,91	0,82	5,55	2	> 0,05
10. obj. z przew. pokar.	1,17	0,83	0,67	4,33	2	> 0,1
11. obj. z ukł. mocz-płc.	0,67	0,25	0,00	8,00	2	< 0,05
12. obj. wegetatywne	2,00	1,00	0,82	15,44	2	< 0,001
13. zachowanie	2,67	1,50	1,25	19,08	2	< 0,001

Dyskusja

Wyniki badania wskazują na to, że u osób z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi poprawa po stosowaniu tofizopamu, hydroksyzyny i diazepamem nie różniła się.

Największa liczba osób, które nie ukończyły badania dotyczyła leczonych diazepamem. Każdy z leków powodował istotną redukcję nasilenia objawów lękowych w skali HAMA zarówno po 2 tygodniach, jak i po 6 tygodniach leczenia.

Po 2 tygodniach od odstawienia tofizopamu i hydroksyzyny równie często (u ok. ¼ leczonych) obserwowano nienasilony lęk, niepokój i potliwość, objawy, które mogły się wiązać z nawrotem zaburzeń. Nie można wykluczyć abstynencyjnego charakteru tych zaburzeń, ale jest on mało prawdopodobny.

Nie stwierdzono różnic częstości występowania objawów niepożądanych podczas stosowania wszystkich trzech ocenianych leków. Podobna była też w każdej z grup liczba osób, które nie ukończyły badania.

Wnioski

Badania wskazują na brak różnic skuteczności i tolerancji 6-tygodniowego stosowania tofizopamu, hydroksyzyny i diazepamem.

Wszystkie leki przyniosły istotną poprawę zaburzeń lękowych.

Tofizopam może być alternatywnym lekiem w stosunku do leków preferowanych w uogólnionych zaburzeniach lękowych. Istnieje potrzeba przeprowadzenia

badania efektu długotrwałego stosowania leku, utrzymywania się stanu poprawy i bezpieczeństwa odstawienia leku.

W badaniu uczestniczyli:

Doc. dr hab. med. Małgorzata Rzewuska, lek. med. Krystyna Sobucka, lek. med. Wojciech Kuczyński (Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie),
Prof. dr hab. med. Jerzy Aleksandrowicz, lek. med. Stanisław Maj (Katedra i Klinika Psychoterapii CMUJ w Krakowie),
Doc. dr hab. med. Andrzej Czernikiewicz, dr n. med. Bartosz Puk, dr hab. med. Bartosz Łoza (Klinika Psychiatryczna AM w Lublinie).

Piśmiennictwo

1. Bandelow B., Zohar J., Hollander E. i in.: WFSBP Guidelines for the Pharmacological Treatment of anxiety, obsessive compulsive and posttraumatic stress disorders, *World J. Biol. Psychiatry* 2002, 3, 171–199
2. Banki C.M.: Comparative study with Grandaxin and diazepam in alcohol withdrawal syndrome and gerontopsychiatric disorders. *Therapia Hungarica*, 1983, 31, 3, 120–126
3. Committee on the review of medicine: systematic review of the benzodiazepines. *B.M.J.*, 1980, 1, 910–912
4. Cox B.J., Swinson R.P., Lee P.S.: Metaanalysis of anxiety disorder treatment studies. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1992, 12, 300–301
5. Csillag M. i in.: The treatment of climacteric syndrome with tofisopam. *Ther. Hung.*, 1975, 23, 4, 164–169
6. Davidson J.R., DuPont R.L., Hedges D., i in. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaksyne extenelld release and buspirone in outpatients with generalized disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, 528–535
7. Enkelman R.: Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology*, 1991, 105, 428–432
8. Ferreri M., Hantonche E.G., Billardon M., Interet de l'hydroxizine dand le Aronble anxiete generalisee: etude controlee en double avengle versus placebo. *Encephale*, 1994, 20, 785–791
9. Goldberg H.L., Finnerty R.J.: Comparative efficacy of tofisopam and placebo. *Am. J. Psychiatry*, 1979, 136, 2, 196–199
10. Haskell D., Cole J.O., Schniebolg S. i in.: A surzey of diazepam patients. *Psychopharmacol. Bull.*, 1986, 22, 431–438
11. Kuncz E.: Summary of the clinical observation with EGYT-341, Grandaxin, 1973
12. Lader M., Scotto J.C.: A multicentre double-blind comparison of hydroxizine buspiron and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology*, 1998, 139, 402–406
13. Mashima S. i in.: EGYT-341 (Tofisopam) – Evaluation on the effects on climateric disorders. A multicentre, double blind comparison trial with diazepam and estriol as contrast drugs, 1992
14. Molcan J. i in.: Tofisopam in the therapy of anxious-depressive syndromes. *Agressologie*, 1981, 22, 23–24
15. Möller H.J., Vole H.P., Reimann J.W., Stell K.D.: Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J. Clin Psychopharmacol.*, 2001, 21, 59–65

16. Pollack M.H., Zaminelli R., Goddard A. i in.: Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J. Clin. Psychiatry*, 2001, 62, 350–357
17. Richels K., Buspirone in clinical practice. *J. Clin. Psychiatry*, 1990, supl. 51–54
18. Richels K., Downing R., Schweizer E., Hassman A.: Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorders. A placebo-controlled comparison of imipramine trazodone and diazepam. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1993, 50, 884–895
19. Rickels K., Case W.G., Schweizer E. i in.: Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am. J. Psychiatry*, 1991, 148, 757–761
20. Rzewuska M., Sobucka K.: Buspiron w stanach przewlekłego lęku. *Psychiatria Pol.*, 1993, 5, 545–562
21. Śladka R. i in.: A placebo-controlled clinical trial with tofisopam in treatment of anxiety neurosis. *Therapia Hungarica*, 1979, 27, 4, 3–7
22. Taylor C.B.: Treatment of anxiety disorders w: Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. (red.): *Textbook of psychopharmacology*, APA, Washington 1995, 641–655
23. Tyrer P., Murphy S., Riley P.: The benzodiazepine withdrawal symptom scale. *J. Affect. Dis.*, 1990, 19, 53–61
24. Weissman M.M., Myers J.K., Harding P.S.: Psychiatric disorders in a US urban community. *Am J. Psychiatry*, 1978, 135, 459–482