

*Lukasz Świącicki**Instytut Psychiatrii i Neurologii, II Klinika Psychiatryczna w Warszawie*

Praktyczne aspekty farmakoterapii lęku — pozycja opipramolu

Practical aspects of pharmacotherapy of anxiety — is there a place for opipramol

Abstract

This paper presents main practical aspects of pharmacotherapy of anxiety disorders. Particular attention was devoted to role of opipramol and to results of trials which indicate the usefulness of this drug in therapy of anxiety and somatoform disorders.

Psychiatria 2013; 10, 2: 63–66

key words: *anxiety disorders, general anxiety disorder, pharmacotherapy, opipramol*

Wstęp

Zaburzenia lękowe są prawdopodobnie najczęstszą formą zaburzeń psychicznych [1]. Mogą występować samoistnie, ale często towarzyszą innym chorobom (psychicznym i somatycznym), bardzo wyraźnie pogarszając ich przebieg. Mimo że częste i powodujące tak wyraźny dyskomfort — o czym chyba nikogo nie trzeba dodatkowo przekonywać — zaburzenia lękowe są często nieco lekceważone. Przyczyną tego paradoksu jest prawdopodobnie fakt, że zaburzenia lękowe są tak łatwo zrozumiałe dla większości zdrowych psychicznie osób. Niemal każdy miał w swoim życiu epizod, choćby bardzo krótki, kiedy przeżywał silnie lęk.

Każdy wie, jak odczuwa się lęk. W związku z tym jest on odarty z nimbu tajemniczości, która w przypadku takich zjawisk jak myśli samobójcze, urojenia, melancholia, nie do końca zrozumiałych nawet dla doświadczonych psychiatrów, jest znacznie większa i dodaje tym zjawiskom grozy. Lęk jest powszechny i przykry, ale ponieważ wydaje się zrozumiały i przemijający, istnieje nieświadoma do końca tendencja, aby myśleć o ludziach dotkniętych zaburzeniami lękowymi jako o tych, którzy trochę się jednak ze sobą pieszczą i nadają zbyt dużą rangę problemom, które „same się przecież rozwiążą”. O ile więc

osoba pogrążona w depresji lub doznająca objawów wytwórczych budzi bardzo wiele współczucia i chęci udzielenia jej wszelkiej możliwej pomocy, o tyle pacjent skarżący się na intensywne lęki bywa postrzegany jako ktoś, kto zdecydowanie przesadza.

Tymczasem z punktu widzenia jakości życia pacjenta, czyli innymi słowy z punktu widzenia odczuwalnego cierpienia, bo tak sobie to trzeba tłumaczyć, lęk jest jednym z najcięższych doznań, porównywalnym chyba tylko z bólem. Również leczenie lęku, zarówno doraźne, jak i długoterminowe, stanowi jedno z najważniejszych i najpilniejszych zadań każdego lekarza, żaden bowiem nie powinien przejść obojętnie wobec bólu i lęku, nie podejmując próby ich usmierzenia.

Farmakoterapia lęku

Benzodiazepiny

Znaczna większość substancji należących do tej grupy posiada właściwości anksjolityczne, choć mogą one być wyrażone z różną siłą [2]. W opinii zdecydowanej większości chorych z zaburzeniami lękowymi najsilniej działają leki o krótkim czasie biologicznego półtrwania takie jak lorazepam i alprazolam. Pacjenci relacjonują często całkowite ustąpienie objawów lękowych w ciągu kilku-kilkunastu minut po przyjęciu tego typu benzodiazepin. Niestety, są to także leki o najwyższym potencjalnie uzależniającym. Należy sobie uświadomić, że duży potencjał uzależniający niemal zawsze oznacza

Adres do korespondencji:

Lukasz Świącicki
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
e-mail: swiecick@ipin.edu.pl

silną tachyfilaksję, to oznacza, że bardzo szybko rozwija się tolerancja na działanie leku. Z jednej strony zwiększa to ryzyko zatrucia, gdy dawka skuteczna zaczyna zbliżać się do toksycznej, z drugiej strony powoduje odczuwalnie mniejszą skuteczność nawet przy częstym zwiększaniu dawek. „Cudowny” efekt przeciwlękowy wyraźny na początku kuracji podczas jej trwania bardzo wyraźnie się zmniejsza, a długotrwałe nadużywanie benzodiazepin może wręcz nasilać odczuwanie lęku. Wad tych nie są pozbawione także benzodiazepiny o długim okresie biologicznego półtrwania. Z tego względu leki z tej grupy nadają się jedynie do stosowania doraźnego lub w ostateczności okresowego. Wielu pacjentów zarzeka się wprawdzie, że nie zwiększa stosowanej dawki, co rzeczywiście pomaga w uniknięciu opisywanych niebezpieczeństw, jednak nawet w tych sytuacjach benzodiazepiny są przy długim stosowaniu bardzo mało skuteczne.

Leki przeciwdepresyjne

W ciągu ostatnich kilkunastu lat popularność w farmakoterapii lęku zdobyły niektóre leki klasycznie zaliczane do grupy środków przeciwdepresyjnych, najczęściej są to leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI [*selective serotonin re-uptake inhibitors*] i SRNI [*serotonin-norepinephrine re-uptake inhibitors*]). Substancje te wywierają istotny z klinicznego punktu widzenia efekt przeciwlękowy, nie są uzależniające, a ich stosowanie nie wiąże się ze zwiększeniem tolerancji. Największym praktycznym problemem związanym ze stosowaniem leków z tej grupy w terapii lęku jest ich paradoksalne działanie w pierwszych dniach kuracji. Wielu pacjentów w ciągu pierwszych dni leczenia serotoninergicznymi lekami przeciwdepresyjnymi odczuwa wyraźne zwiększenie nasilenia lęku. Efekt ten jest przemijający, jednak w przypadku bardzo wielu pacjentów na tyle silny, że mimo wyjaśnień i zapewnień ze strony lekarza, prowadzi do przerwania leczenia. Ponadto, u wielu pacjentów rodzi się trwałe niechęć do tego typu środków, od momentu traumatycznej dla nich kuracji chorzy stanowczo odmawiają choćby wypróbowania leku, o którym dowiedzą się, że należy do grupy środków przeciwdepresyjnych. To przykre zjawisko w praktyce istotnie zmniejsza przydatność leków przeciwdepresyjnych w terapii lęku.

Leki przeciwpsychotyczne

Istnieje długa tradycja stosowania leków przeciwpsychotycznych w terapii lęku. Jeszcze w latach 70. XX wieku stosowano na określenie tej grupy leków nazwy „duże trankwilizery”, co miało podkreślać jedną z istotnych cech środków przeciwpsychotycznych, jaką jest działanie anksjolityczne. W praktyce rzeczywiście wiele klasycznych i kilka nowych leków przeciwpsychotycznych wywiera

działanie podobne do działania przeciwlękowego, choć prawdopodobnie słuszniejsze byłoby określenie „działanie sedatywne”. Różnica między działaniem anksjolitycznym a sedatywnym, choć w podręcznikach raczej nieprzedstawiana, nie jest jedynie semantyczna. W odczuciu pacjenta działanie anksjolityczne jest miłe, polega na ustąpieniu przykrych odczuć i pojawieniu się odprężenia, natomiast działanie sedatywne jest często przykre — co prawda lęk ustępuje, ale pojawia się ociężałość, senność, spowolnienie myślenia. Dla niektórych osób, zwłaszcza doświadczających silnego lęku na podłożu psychotycznym, działanie sedatywne jest właśnie tym, którego poszukują, jednak dla wielu pacjentów z lękiem, który można umownie określić jako „nerwicowy” sedacja jest czymś niewiele przyjemniejszym w odbiorze od lęku. W przypadku sporej części osób z zaburzeniami lękowymi terapia lekami przeciwpsychotycznymi jest niewiele lepsza od choroby, co oczywiście jest dalekie od ideału do którego dąży medycyna.

Innym istotnym problemem związanym ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych są działania niepożądane. W przypadku klasycznych neuroleptyków, które bardzo często wywierają silne działanie uspokajające głównym problemem są oczywiście szeroko pojęte objawy pozapiramidowe, w odbiorze pacjentów najczęściej opisywane jako *zombie like effect* — to znaczy, że pewna część chorych przyjmujących te leki czuje się w bardzo silny sposób poddana ich wpływowi, „spacyfikowana”. Oczywiście oznacza to zwykle ustąpienie lęku, ale wydaje się, że większość chorych nie chce płacić takiej ceny. Atypowe leki przeciwpsychotyczne są wprawdzie tej wady pozbawione, jednak ich podawanie może się wiązać z innego rodzaju objawami niepożądanymi. Jednym z najgorzej tolerowanych jest zwiększenie masy ciała, niekiedy bardzo znaczne. Jest to oczywiście problem występujący zarówno u osób z zaburzeniami psychotycznymi, jak i z zaburzeniami lękowymi, ale chorzy z tej drugiej grupy są w tej kwestii zdecydowanie bardziej wrażliwi, to znaczy nie zgadzają się zwykle nawet na niewielki wzrost masy ciała.

Opisane działania niepożądane istotnie ograniczają możliwość wykorzystywania, skądinąd bardzo skutecznych, leków przeciwpsychotycznych w terapii lęku.

Buspiron

Ten częściowy agonista receptora postsynaptycznego 5-HT_{1A} został opracowany z myślą o działaniu przeciwdepresyjnym i anksjolitycznym. W praktyce lek nie działa przeciwdepresyjnie, działanie anksjolityczne natomiast udaje się uzyskać dopiero po dłuższym stosowaniu (2–4 tygodnie) wystarczająco dużej dawki (co najmniej 30 mg/d.). Sądząc z relacji pacjentów, działanie to nie jest

odczuwane jako mocne, stąd też buspiron jest stosowany niemal wyłącznie jako składnik kuracji złożonych.

Opipramol

W artykule poświęconym opipramolowi Murawiec [3] słusznie zwraca uwagę, że lek ten nie pasuje do klasyfikacji uwzględniającej podział na leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i anksjolityki, który zastosowano w pierwszej części tej pracy, w związku z tym wymaga osobnego omówienia. Być może ma również rację Murawiec, że właśnie ta pozycja outsidera spowodowała, że opipramol jest lekiem stosunkowo słabo zbadanym. Tym bardziej warto przypomnieć kilka ciekawych badań, które jednak zostały opublikowane.

W jednym ze starszych opublikowanych badań Barrit i wsp. [4] porównywali skuteczność trifluoperazyny i opipramolu w terapii zaburzeń, które określili jako „lęk i napięcie” (prawdopodobnie w największym stopniu odpowiadałoby to współczesnemu rozpoznaniu zespołu lęku uogólnionego). Autorzy uzasadnili nieco egzotyczny wybór leku porównawczego tym, że w swojej praktyce najczęściej leczą lęk właśnie trifluoperazyną i mają pełne przekonanie co do dużej skuteczności takiego działania. W badaniu wykorzystano metodę podwójnie ślepej próby i losowego doboru do badanych grup. Zakwalifikowano łącznie 56 chorych: 9 po 28 w każdej z ocenianych grup). Oceniana kuracja trwała 14 dni. Analiza skuteczności przeprowadzona na podstawie oceny procentowego zmniejszenia nasilenia poszczególnych objawów lęku wykazała, że oba leki są skuteczne i nie ma między nimi istotnej statystycznie różnicy. Oczywiście brak grupy placebo zmniejsza wartość tego badania.

W 1970 roku opublikowano interesujące badanie Murphy'ego i wsp. [5] dotyczące porównania skuteczności opipramolu i leku benzodiazepinowego (obecnie niemal już niestosowanego) chlordiazepoksydu w terapii zaburzeń lękowych. Z opisu zaburzeń można wnioskować, że u osób kwalifikowanych do badania występował zespół lęku uogólnionego, aczkolwiek autorzy nie stosowali tej nazwy, pisząc jedynie o „lęku, napięciu i zaburzeniach snu”. Być może badana grupa była bardziej heterogenna. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby i randomizacji. Zakwalifikowano 75 osób, z czego jedna nie stawiała się na wizytę kontrolną, cała reszta ukończyła badanie (39 chorych przyjmowało opipramol, 35 chlordiazepoksyd). Opipramol podawano w dawce 200 mg na dobę, chlordiazepoksyd w dawce 40 mg/dobę, oba leki w trzech dawkach podzielonych, większej na noc (1-1-2). Ocenę nasilenia lęku przeprowadzono przed rozpoczęciem badania, po 2 i po 4 tygodniach. Analiza wyników dla całej grupy wykazała, że oba leki skutecznie zmniejszają nasilenie lęku, ale nie ma między nimi istotnej różnicy. Bardzo ciekawy

okazał się jednak wynik analizy uwzględniającej stopień nasilenia zaburzeń przed rozpoczęciem leczenia. U osób z mniejszym nasileniem objawów lekiem skuteczniejszym był chlordiazepoksyd, u osób z większym nasileniem — opipramol. Różnica była wyraźniejsza po 4 tygodniach niż po 2 i dotyczyła niemal wszystkich ocenianych objawów lęku poza zaburzeniami koncentracji. Z artykułu nie wynika, jakie kryterium przyjęli autorzy, dzieląc pacjentów na mniej i bardziej chorych, można sądzić, że było to arbitralnie przyjęte kryterium odpowiedniej liczby punktów w stosowanych do oceny skalach (stosowano pewną modyfikację Clinical Global Impression — nie używając tej nazwy, oraz Middlesex Hospital Questionnaire). Choć z punktu widzenia obecnie obowiązujących zasad metodologię badania można uznać za nieco egzotyczną, to jednak uzyskany wynik wart jest uwagi — opipramol w grupie cięższych chorych osób z zaburzeniami lękowymi okazał się skuteczniejszy niż bardzo przez pacjentów lubiany lek benzodiazepinowy.

Na drugim końcu skali czasowej można znaleźć pod wieloma względami podobne badanie Mollera i wsp. [6] opublikowane już w XXI wieku. Także w tym badaniu uczestniczyli chorzy z zespołem lęku uogólnionego, tym razem już ściśle zdefiniowanego według obowiązujących kryteriów ICD-10. Lekiem porównawczym był jedna z najlepiej tolerowanych przez pacjentów benzodiazepin — alprazolam. Oprócz aktywnego leku porównawczego uwzględniono także grupę kontrolną przyjmującą placebo. W badaniu wykorzystano również podwójnie ślepej próbę oraz randomizację. Dodatkowo autorzy zastosowali 7-dniowy okres wstępnego podawania placebo w systemie pojedynczej ślepej próby i z dalszego udziału wykluczili osoby, których stan uległ w ciągu tego tygodnia wyraźnej poprawie (o 6 lub więcej punktów w Skali Oceny Lęku Hamiltona [HAMA, *The Hamilton Anxiety Scale*]), jest to istotne zabezpieczenie, ponieważ wiadomo, że lęk to zjawisko podatne na efekt placebo. Łącznie w badaniu wzięło udział 313 pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych (101 przyjmowało opipramol, 105 — alprazolam, 107 — placebo). Nasilenie lęku oceniano w dniu rozpoczęcia badania, po 7, 14 i 28 dniach za pomocą Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI, Clinical Global Impression) oraz HAMA. Opipramol podawano w dawce 200 mg/dobę, alprazolam w dawce 2 mg/dobę (a więc naprawdę dużej). Działania niepożądane zgłosiło podczas trwania badania 36% przyjmujących opipramol, 37% leczonych alprazolamem i 31% otrzymujących placebo. Dwunastu pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych: 2 leczonych opipramolem, 4 — alprazolamem i 6 przyjmujących placebo. Analiza skuteczności wykazała, że oba aktywne leki są istotnie skuteczniejsze od placebo, natomiast między opipramolem a alprazo-

lamem nie stwierdzono żadnej istotnej różnicy. Warto zwrócić uwagę, że dobrany do porównania aktywny lek — alprazolam — jest środkiem preferowanym przez większość pacjentów, a podawany w dawce 2 mg/dobę zwykle szybko powoduje wyraźny wzrost tolerancji, który nierzadko kończy się uzależnieniem. Alprazolam jest więc z jednej strony naprawdę trudnym przeciwnikiem, a z drugiej lekiem, którego stosowania przez dłuższy czas większość lekarzy zdecydowanie chciałaby uniknąć. Autorzy badania zwracają uwagę, że anksjolityczne działanie opipramolu nie odbywa się ani za pośrednictwem receptorów benzodiazepinowych, ani przy udziale układu GABA-ergicznego. Prawdopodobnie istotnym elementem tego działania jest natomiast stymulowanie uwalniania dopaminy, do którego dochodzi na skutek silnego powinowactwa opipramolu do receptorów sigma. Inne współczesne badanie opipramolu dotyczy oceny skuteczności tego leku w terapii zaburzeń występujących pod postacią somatyczną, które można zaliczyć do szerokiego spektrum zaburzeń lękowych [7]. Autorzy badania zwracają uwagę, że nie zostały dotąd ustalone metody farmakoterapii zaburzeń występujących pod postacią somatyczną. Do badania prowadzonego z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, randomizacji i grupy kontrolnej placebo włączono 208 pacjentów z zaburzeniami somatycznymi i występującymi pod postacią somatyczną (F45.0, F45.1, F45.3), 104 osoby były leczone opipramolem, 104 otrzymywały placebo. Ocenę nasilenia choroby za pomocą HAMA, Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAMD, Hamilton Depression Rating Scale), Symptom Check-List 90 Items-revised (SCL-90-R) oraz

CGI prowadzono 7 dni przed rozpoczęciem leczenia, w dniu rozpoczęcia, po 7, 14, 28 i 42 dniach kuracji. Za podstawowy oceniany parametr przyjęto wynik w podskali HAMA oceniającej nasilenie somatycznych objawów lęku (HAMA-SOM) w 42. dniu kuracji. Zaobserwowano istotnie większą poprawę w zakresie nasilenia objawów somatycznych lęku w grupie osób leczonych opipramolem w porównaniu z przyjmującymi placebo ($p = 0,013$). Zdaniem autorów publikacji wyniki badania wskazują na specyficzne przeciwłękowe działanie opipramolu, obejmujące zwłaszcza somatyczne objawy lęku.

Podsumowanie

W farmakoterapii zaburzeń lękowych stosuje się leki należące do różnych grup. Mimo to trudno powiedzieć, aby nie istniał problem właściwego leczenia lęku. Część stosowanych leków to środki zbyt mało specyficzne i/lub działające zbyt mocno (raczej sedatywnie niż anksjolitycznie), inne są co prawda specyficzne, ale powodują szybki wzrost tolerancji (czyli spadek skuteczności), a ich stosowanie wiąże się z istotnym ryzykiem uzależnienia. Na tym tle pozytywnie wyróżnia się opipramol. Choć badań dotyczących tego leku jest niewiele, można z nich jednak wnioskować, że jest to środek o specyficznym działaniu przeciwłękowym, związanym z innymi mechanizmami niż działanie benzodiazepin. Opipramol jest też lekiem bardzo dobrze tolerowanym, a jego stosowanie nie wiąże się z ryzykiem uzależnienia.

Deklaracja konfliktu interesów

Autor artykułu otrzymał grant od firmy Polpharma.

Streszczenie

W pracy przedstawiono ogólne omówienie dotyczące praktycznych aspektów farmakoterapii lęku. Szczególną uwagę poświęcono opipramolowi i badaniom wskazującym na dużą przydatność tego leku w terapii zespołu lęku uogólnionego i zaburzeń występujących pod postacią somatyczną.

Psychiatria 2013; 10, 2: 63–66

słowa kluczowe: zaburzenia lękowe, zespół lęku uogólnionego, farmakoterapia, opipramol

Piśmiennictwo

1. Kobayashi M. Zaburzenia lękowe uogólnione i napadowe. W: Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.). Psychiatria kliniczna. t. 2. Elsevier Urban i Partner. Wrocław 2011: 395.
2. Jarema M. Leki przeciwłękowe. W: Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.). Psychiatria kliniczna. t. 2. Elsevier Urban i Partner. Wrocław 2011: 135–150.
3. Murawiec S. Ciężki los outsidera. Opipramol — „opis przypadku”. Neuropsychiatria. Przegląd kliniczny 2012; 4: 40–45.
4. Barrit J.m., McGuinness B.W., Beaumont G. Opipramol and trifluoperazine in the treatment of anxiety and tension. J. Roy Coll. Gen. Practit. 1969; 17: 395–400.
5. Murphy J.E., Donald J.F., Beaumont G. Opipramol and chlordiazepoxide in the treatment of anxiety in general practice. Practitioner. 1970; 205: 677–683.
6. Moller H-J., Volz H-P., Reimann I.W., Stoll 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.
7. Volz H-P., Moller H-J., Reimann I., Stoll K-D. Opipramol for the treatment of somatoform disorders results from placebo-controlled trial. European Neuropsychopharmacol. 2000; 10: 211–217.