

Hogyan Tovább? Meprobamat után.

Dr.Ferencz Csaba
Szent Imre Kórház- Pécsi Tudomány Egyetem ÁOK Oktató Kórháza
Pszichiátriai Osztály
2013

Összefoglalás:

A múlt század elején kibontakozó pszichofarmakológiai forradalom fontos frontvonala hatékony anxiolitikumok kifejlesztése volt és maradt jelenleg is. E közlemény első részében a komoly előrelépést jelentő, majd sok, újszerű problémát megjelenítő készítmény a meprobamat történelmi szárnyalását és bukását tekintjük át.

Az EMA (European Medicines Agency) 2012. 03.30-i határozatában 15 hónapos moratóriummal felfüggesztette forgalomba hozatali engedélyét, fokozatos kivonását rendelve el. 2013. június 30-ig az EU minden tagállamában, így hazánkban is új beteget meprobamatra állítani tilos, a még terápián lévő betegeknél a készítményt el kell hagyni, ha indokolt korszerű gyógyszerre szükséges átállítani. Indikációs területei közül a hazai gyógyszerfelírási szokásokat elemezve legnagyobb mennyiségben a szorongással járó állapotokban alkalmazták.

E közlemény az érvényes szakmai protokollok és a szakirodalom ajánlásai alapján foglalja össze ezen állapotok kezelésének korszerű elveit.

Kulcsszavak: szorongás, meprobamat, benzodiazepin, magas potenciálú benzodiazepin

Meprobamat tündöklése és bukása:

1956-ban Berger és Ludwig által szintetizált meprobamat robbanásszerű fejlődést hozott a szorongásos állapotok kezelésében. Fényes karriert futva zajos bukással igazán hollywoodi forgatókönyvbe illő történetet produkált, a „kasszasikert” is beleértve.

Az USA-ban már 1957-ben 36 millió receptet számláltak és ez a szám csak nőtt szerte a világon. Sikerét hatékony szorongásoldó hatásának köszönhetette, mely szedatív és izomrelaxáns hatással egészült ki. Hazánkban az alábbi indikációkban törzskönyvezték:

Feszültségi, nyugtalan állapotok szimptomatikus kezelése.

Adjuvánsként harántcsíkt izomzat specifikus állapotaiban.

Adjuvánsként alkoholemegvonásban, amennyiben nincs bizonyítottan májkárosodás. (OGYI)

Az elmúlt évtizedek tapasztalatai szedatohipnotikus hatását igazolták, de komoly összehasonlító vizsgálatok nem készültek (8).

Farmakokinetikailag dózis-válasz görbéje meredek, így szűk terápiás indexű szer. Ezért súlyos és potenciálisan letális kimenetelű túladagolás rizikója igen magas. Mindezek mellett a gyomorban fel nem szívódott bezoárt képez, mely detoxikálás után is komoly kockázatot jelent (8,9).

Kóma, hipotónia, hipotermia, légzésleállás, kardiogén sokk jelentkezhet.

Gyakori mellékhatás a szedáció, koordinációs zavar. Komoly kockázati csoport az idős beteg populáció. Addiktív potenciálja magas, így fizikai és pszichés függést, valamint hirtelen elhagyás esetén potenciálisan életveszélyes absztinencia szindrómát okozhat(1).

Abúzusának kockázata nagy, már megjelenésekor „partydrogként” funkcionált („happy-pill”

„Milltown-party”), ma is előkelő helyen szerepel ebből a szempontból.

Visszaélés az orvosi oldalon is komoly kockázatként jelent meg, a túlzott mértékű, indokolatlan indikációkat tekintve (www.imshealth.com,8).

Az USA-ban idejekorán kivonták a forgalomból. Mo-n a pszichitátriai szakmai kollégium nem ajánlja szorongás kezelésére (3). Az EMA 2012. 03.30-i határozatában 15 hónapos moratóriummal felfüggesztette a meprobamat forgalomba hozatali engedélyét, és fokozatos kivonását rendelte el. Indokok: „a rendelkezésre álló adatok csak igen korlátozott hatásosságot mutatnak a jóváhagyott indikációkban. Szűk terápiás tartomány:súlyos, potenciálisan halálos véletlen túladagolás veszélye. Normál felhasználás mellett súlyos, potenciális halálos mellékhatások: kóma, tudatzavar eszméletvesztés, dezorientáció, szándékos/véletlen mérgezés, elesések. Magas addikciós potenciál, súlyos, akár halálos kimenetelű megvonási tünetek.

Alkoholmegvonás miatt kezeltekben fennálló májfunkció-károsodás miatti súlyos mellékhatások.

Interakciós potenciál: együttes gyógyszerelés megnövelte a nem kívánatos mellékhatások kockázatát. Idős betegek igazoltan fokozott veszélyeztetettsége „(1).

Az EMA ajánlásai a gyógyszert felíró orvosoknak:

Új beteg esetén tilos meprobamatot tartalmazó gyógyszeres kezelést indítani.

Kötelesek a jelenleg meprobamat-tartalmú gyógyszert szedő betegek kezelését az alternatív kezelési módra való átállítás szempontjából áttekinteni a kezelt betegségekre vonatkozó nemzeti ajánlásokkal összhangban.

Tisztában kell lenniük azzal, hogy a meprobamat-tartalmú gyógyszerek hozzáférése a piacról való visszavonás nemzeti ütemezése szerint csökkenni fog.(1)

Magyarországon a receptfelírásai adatok alapján leggyakoribb indikációk a szorongásos állapotok voltak: BNO F41 szorongásos zavarok /23%/, F48-egyéb neurotikus zavarok /11%/, 32 – hangulatzavarok/17%/. A meprobamat többségét házi orvosi praxisok írták fel (www.imshealth.com,8).

A meprobamat szárnyalását szorongásoldó hatásának köszönheti, melyet a felírási adatok is alátámasztanak. Paradoxon, hogy egyetlen szorongásos állapot kezelésére vonatkozó guide line sem ajánlja, sőt néhány (többek között a magyar is) kontraindikálja alkalmazását (3,6).

E tekintetben az EMA határozata, miszerint a betegek átállítását az adott indikációra vonatkozó nemzeti guide line alapján szabja meg, jócskán megkésett és egyben nagyon is időszerű, hisz ezen betegségek esetében már rég nem szabadna meprobamáton lévő betegnek lennie.

Új „csillagok” az égen:

Az 1960-ban megjelent benzodiazepinek(BZD) váltak napjaink korszerű szorongásoldóivá.

A GABA receptorok agonistáiként csökkentik az ingerületek frekvenciáját, a” fék” szerepét betöltve idegrendszerünkben. Hatásaik: anxiolízis, izomrelaxáció, szedáció, amnézia, légzésdepresszió.

Kitűnő szorongásoldók,„evolúciójuk” kapcsán két csoportjuk alakult ki. A napi 10 mg feletti dózisban hatékony kispotenciálú szerek (chlórdiazepoxid, diazepam, medazepam) melyek nem hatásosak paroxizmális szorongásos állapotokban. A korszerűbb 10 mg napi dózis alatt hatékony nagy potenciálú BZD-k (alprazolam, clonazepam, lorazepam), melyekkel jóval kevesebb és enyhébb mellékhatással hatékonyabb anxiolízis érhető el, hatásosak pánikroham kezelésében.

A nagy potenciálú BZD-k anxiolitikus hatásával szemben, a többi hatással ellentétben nem fejlődik ki tolerancia tartós kezelés esetén.

Az egyes BZD-k szorongásoldó hatását tekintve evidenciák állíthatók fel kontrollált vizsgálatok alapján (6).

Szorongásos zavarok kezelése: e kórképeknél a szorongást meghatározó tünetnek tekintjük, mely funkciókárosodást okoz. BNO10 szerint: pánik szindróma, generalizált szorongás szindróma, kevert szorongásos-depressziós szindróma, alkalmazkodási zavarok, kényszerbetegség,agorafóbia, speciális fóbia, akut stresszreakció, poszttraumás stressz szindróma(6).

Terápiás cél a teljes vagy majdnem teljes remisszió (6,10).

Eszköztárunk a BZD-k, antidepresszívumok (AD), pszichoterápia (PTA).

Csak a nagy potenciálú BZD-k ajánlottak (5,6,10).

Pánikbetegség: Nagy potenciálú BZD és szerotonerg hatású AD-k javasoltak (5,6,9).

Akut pánikroham esetében az „A”, evidenciával rendelkező alprazolam adandó 0,5-2 mg egyszeri dózisban, a lorazepam „B” evidenciával rendelkezik (6). Kispotenciálú benzodiazepinek nem hatékonyak (5,9).

A betegség tartós terápiájának elsővonalbeli szereit a szerotonin típusú AD-k, szükség esetén (nem megfelelő hatékonyság, intolerancia) BZD terápiával (5,6,9).

Ebben az esetben is az alprazolam javasolható első helyen napi 3-5 mg átlagdózisban (max 10 mg/die) 4 részre elosztva. Előnye, hogy az antidepresszív szerekhez viszonyítva gyorsan jelentkezik hatása, már az első napokban csökkenti a szorongást, az anticipátoros szorongással együtt 7 nap alatt szignifikánsan csökkenti a pánikrohamok számát, a rohamok közti szorongásos tüneteket (2,4,5).

A mellékhatások iránt gyorsan (2-3 hét) tolerancia fejlődik ki, míg az anxiolitikus és az antipánik hatás iránt nem (5). Így a pánikbetegség kezelését alprazolammal ajánlott megkezdeni, és a beteget pszichiáter szakorvoshoz kell irányítani AD beállítása céljából.

Generalizált szorongás: kezelésének első vonalbeli szereit az AD-k. A beteget irányítsuk szakorvoshoz, az addig fennálló szorongásos tünetekre átmenetileg magas potenciálú BZD beállítása javasolt (5,6,9).

Kevert szorongásos depresszív zavar:

Az alprazolam bizonyult hatékonynak kevert szorongásos-depressziós szindrómában, alkalmazási előiratában szerepel az indikáció (2,5). További speciális kezelés céljából (AD, PTA) irányítsuk szakorvoshoz a beteget.

Alkalmazkodási zavar: a mindennapi életben előforduló stressz által okozott kórképek közé tartozik. Diagnosztikai kritériuma: a betegség a stressz megszűnte után hat hónapon belül lezajlik. Amennyiben gyógyszeres kezelés válik szükségessé, átmenetileg nagy potenciálú BZD javasolt. A gyógyszeres kezelés teljes megoldást jelenthet egy rövid ideig tartó, egyszeri stresszre jelentkező alkalmazkodási zavar esetén, azonban elhúzódó vagy ismétlődő stressz esetén a PTA indokolt (5).

Agorafóbia, speciális fóbia: a beteget irányítsuk pszichiáterhez. A gyógyszeres kezelést nagypotenciálú BZD-vel kezdjük. Ha a páciensnek pánikrohamai is vannak, a teendő azonos a pánikbetegségnél leírtakkal (5).

Kényszerbetegség, poszttraumás stressz: speciális jártasságot igényel, a beteget irányítsuk szakorvoshoz. Kiegészítő kezelésként nagy potenciálú BZD-t alkalmazunk, azonban ezek a szerek önmagukban nem elégségesek (5,6,9).

Idős betegek kezelése: Szorongásos panaszok megjelenésekor a kumuláció veszélye miatt hosszú felezési idejű BZD-k nem adhatók. Ennek megfelelően a közepes felezési idejű nagy potenciálú BZD-k alprazolam ($T_{1/2}=10-15$ ó), lorazepam ($T_{1/2}=10-20$ ó) javasolhatók (5,6,9).

Addikció veszélye: A BZD-k tartós terápiája kapcsán az addikció veszélye fennáll. Ugyanakkor helyes indikációval, terápiás tartományban a nagy potenciálú BZD-k esetében ez a kockázat jelentősen csökkenthető. Alkalmazásuk max 1-3 hétig javasolt, ha szükséges 3 hónap múlva felülvizsgálandó (2,4,5). A tartós felszívódású (SR) készítmények addikciós kockázata még kisebb (10). A benzodiazepin-kezelést rövid ideig alkalmazzuk és elhagyása történjen fokozatosan! Elhagyásuk esetén tapasztalt panaszok nem mindenesetben megvonási tünetek: a szorongás alaptünetei térhetnek vissza, ekkor további kezelésre van szükség.

Ha a tünetek átmenetiek és súlyosabbak a terápia megkezdésekor észlelteknél, rebound tünetekről van szó, ez a kezelés hirtelen megszakításakor jelentkezhet. Az elvonási szindróma: fő kritériuma a tolerancia kialakulása, azaz a beteg növeli a szükséges gyógyszeradagot a korábbi hatás elérése céljából, valamint az abuzus: nem az előírt mennyiségben, módon szedi. (2,4).

Összefoglalva: a meprobamat a szorongás terápiájában átadja helyét a méltán erre hivatottabb nagy potenciálú BZD-nek. Elkülönül az akut szorongásos roham kezelése, mely esetben a jelenlegi protokollok, az alprazolamot javasolják első helyen („A”evidencia). A gyors, hatékony és kevés mellékhatással jelentkező anxiolitikus eredményessége miatt. Azonban a szorongásos betegségek specialis első vonalbeli („oki”) terápiái (AD,PTA) mellett gyakori a tartós BZD terápia indikációja. Ebben az esetben lényeges szempont az áttöréses szorongás megelőzése, az addikció és az abusus veszélyének csökkentése, mely kritériumoknak klinikai vizsgálatok által alátámasztottan leginkább az alprazolam lassú felszívódási formája az SR (slow release) tableta felel meg. (4,10)

Irodalom:

- 1:Questions and answers on the suspension of the marketing authorisations for oral meprobamate-containing medicines.Outcome of a procedure under. Article 107 of Directive 2001/83/EC
30 March 2012 EMA/42783/2012 Rev1 EMEA/H/A-107/1316
- 2:Joris C. Verster and Edmund R. VolkertsClinical Pharmacology, Clinical Efficacy, and Behavioral Toxicity of Alprazolam:A Review of the Literature:CNS Drug ReviewsVol. 10, No. 1, pp. 45–76,© 2004 Neva Press, Branford, Connecticut
- 3:Anxiolitikumok Konszenzus Konferencia Háziiorvos Továbbképző Szemle 1: 116-118 (1996)
- 4:Eric Michael Kaplan a and Robert L. DuPont ,Benzodiazepines and anxiety disorders: a review for the practicing physician, current medical research and opinion vol.21,no.6, 2005, 941–950
- 5:Bitter István: Szorongásos kórképek.Springer Hungarica Kiadó Kft., 1996
- 6:Szorongásos zavarok.Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve Pszichiátriai Szakmai Kollégium Megjelent: 2009. 09.14.Legutóbb frissítve: 2013. 01.04.Érvényes 2013 12. 31.
- 7:Kálmán J.,Kalabay L.-Torzsa P.A Meprobamat Magyarországi történetének vége:okok következmények és feladatok. Magyar családorvosok lapja,különlenyomat 2012. 5. szám
- 8:Schatzberg A.F.,Cole J.O.DeBattista C.Manual of Clinical Psychopharmacology 2003 American Sychiatric Publishing, Inc.Washington,DC USA
- 9:NICE clinical guideline 113Issue date: January 2011 Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults
- 10:Karl Rickels:Alprazolam extended-release in panic disorder.Expert opin.Pharmacother.2004 5(7):1599-1611

Levelezési cím:

Dr.Ferencz Csaba

Szent Imre Kórház,Pszichiátria

Budapest 1115 Tétényi út 12-16