

**Bogusław Habrat, Krzysztof Bożejko,
Jolanta Charewicz, Joanna Waniek**
Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

SKUTECZNOŚĆ KLORAZEPATU (TRANXENE®) W LECZENIU NIEPOWIKŁANYCH ALKOHOLOWYCH ZESPOŁÓW ABSTYNYJNYCH Badania porównawcze z diazepamem

WSTĘP

Anksjolityki benzodiazepinowe są, obok kłometiazolu, lekami z wyboru w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych (6, 12). Ich zaletą jest szerokie spektrum działania obejmujące efekty: przeciwdrgawkowe, sedatywne, przeciwłękowe i nasenne (6, 8, 12). Benzodiazepiny skracają okres trwania alkoholowych zespołów abstynencyjnych, zmniejszają nasilenie objawów odstawiennych, zapobiegają przechodzeniu niepowikłanych zespołów abstynencyjnych w formy powikłane (14) i przyczyniły się zasadniczo do zmniejszenia umieralności w *delirium tremens* (6, 8, 12).

Nie udało się jednoznacznie dowieść większej skuteczności jakiegokolwiek benzodiazepiny nad innymi lekami z tej grupy (8). Najwięcej doświadczeń klinicznych dotyczy diazepamu i chlordiazepoksydu (8), wskazuje się również na szczególną użyteczność lorazepamu (3).

Jedną z bardziej interesujących benzodiazepin jest klorazepat (preparat Tranxene®). Posiada on szereg właściwości, które odróżniają go od innych benzodiazepin i mogą być przydatne w skuteczniejszym leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych. Ma on silne właściwości przeciwdrgawkowe i bywa skuteczny nawet w

Badania wykonano na zlecenie Sanofi-Biocom Sp. z o.o.

drgawkach opornych na inne leki przeciwpadaczkowe (1, 5, 7). W przeciwieństwie do najczęściej stosowanego diazepam, podawany domięśniowo działa szybko i zapewnia stabilny poziom leku we krwi (1). Klorazepat ma długi okres działania i w związku z tym nie wymaga częstego podawania, a poza tym w mniejszym stopniu niż inne benzodiazepiny upośledza sprawność psychomotoryczną i funkcje poznawcze (9). Jako benzodiazepina o długim okresie działania ma prawdopodobnie relatywnie małe właściwości uzależniające.

Próby stosowania klorazepatu w leczeniu alkoholowego zespołu abstynencyjnego (4, 7, 11) i psychoz alkoholowych (15) są stosunkowo nieliczne, ale wykazują wysoką skuteczność klorazepatu.

METODY

Celem badań była ocena skuteczności leczenia niepowikłanych alkoholowych zespołów abstynencyjnych za pomocą klorazepatu (preparat: Tranxene®) – KZT, poprzez porównanie ze skutecznością postępowania standardowego (diazepam – DZP). Drugim celem była ocena częstości i nasilenia występowania objawów niepożądanych.

Projekt badań opracowano zgodnie z ogólnymi metodologicznymi i etycznymi zasadami Good Clinical Practice (GCP) (16) i szczegółowymi zaleceniami standardów badań farmakologicznych osób uzależnionych od alkoholu opracowanymi przez Plinius Maior Society (10).

Projekt badań uzyskał aprobatę Komisji Terenowej Etyki Badań Naukowych przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Badanie miało charakter badania otwartego, z użyciem grupy kontrolnej, dobór do grup następował w sposób losowy. Warunkiem uczestniczenia w badaniach było pisemne uzyskanie zgody pacjenta po zapoznaniu się z ulotką wyjaśniającą cel badań, metody, spodziewane efekty i ew. możliwość wystąpienia objawów niepożądanych.

Weryfikowano następujące hipotezy badawcze:

1. Redukcja nasilenia objawów mierzona skalą CIWAA i skalą ogólnego wrażenia klinicznego (CGI) są podobne w obu grupach.

2. Liczba pacjentów nie kończących badań jest podobna lub niższa w grupie przyjmujących klorazepat, a liczba pacjentów, którzy przegrali abstynencję, jest podobna w obu grupach lub niższa w grupie leczonej klorazepatem.

3. Redukcja zgłaszanego przez pacjentów „głodu” alkoholu (skala analogowa) jest podobna w obu grupach.

4. Nie ma różnic między grupami w normowaniu się aktywności GGT.

5. Liczba i nasilenie objawów niepożądanych są podobne w obu grupach.

6. Odstawienie leków po 5 dniach nie powoduje nawrotu objawów abstynencyjnych.

Badaniami objęto sześćdziesięciu mężczyzn spełniających kryteria ICD 10 uzależnienia od alkoholu (F10.2) z niepowikłanymi zespołami abstynencyjnymi (F10.30).

Przed rozpoczęciem badań pacjenci przeszli pełne badanie stanu somatycznego i badanie psychiatryczne.

Kryteria włączające do badań:

1. Spełnianie kryteriów rozpoznania pierwotnego uzależnienia od alkoholu (F10.2 wg ICD 10).
2. Spełnianie kryteriów alkoholizmu typu I, II lub III wg typologii Lescha.
3. Nasilenie zespołu abstynencyjnego mierzone skalą CIWAA – co najmniej 8 punktów.
4. Poinformowanie pacjentów o uczestniczeniu w badaniach, zapoznanie się z ulotką opisującą badania i wyrażenie przez nich pisemnej zgody na udział w nich.

Kryteria wyłączające z badań

1. Występowanie poważnych chorób i nieprawidłowości układów: krążenia, krwiotwórczego, trawiennego, oddechowego, endokrynnego i nerwowego, nerek oraz chorób nowotworowych. Pod pojęciami poważnych chorób i nieprawidłowości rozumiano takie choroby i nieprawidłowości, które wymagają intensywnego leczenia poza szpitalem psychiatrycznym.
2. Cukrzyca insulinozależna.
3. Przebyty zawał mięśnia sercowego, całkowity blok serca, zaburzenia rytmu serca inne niż arytmie zatokowe lub skurcze przedwczesne.
4. Pacjenci z typem IV alkoholizmu wg Lescha.
5. Pacjenci spełniający kryteria schizofrenii lub otępienia.
6. Pacjenci z jakimikolwiek zaburzeniami somatycznymi lub otrzymujący jakiegokolwiek leczenie, które mogłoby zakłócać ocenę badanego leku.
7. Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, wodobrzuszem, encefalopatią wątrobową lub zapaleniem trzustki.
8. Pacjenci, którzy nadużywają lub są uzależnieni od innych niż alkohol substancji.

TABELA 1
Charakterystyka badanych grup

	Grupa badana (klorazepat)	Grupa kontrolna (diazepam)	Różnice
Liczba badanych	30	30	
Płeć	Mężczyźni	Mężczyźni	
Średni wiek	43,8±8,73	41,8±9,17	n.z.
Zakres wieku	27-62	20-60	
Rozpoznanie wg ICD 10	F10.3	F.10.3	
Typ alkoholizmu wg Lescha			
I	29	29	
II	1	1	
III	0	0	
IV	0	0	
Liczba punktów w skali CIWAA przy przyjęciu	19,4±7,61	18,97±8,58	n.z.
Liczba punktów w skali CGI przy przyjęciu	5±1,29	4,73±0,73	n.z.

Chorych losowo przydzielono do 2 równolicznych 30-osobowych grup: grupy otrzymującej klorazepat (Tranxene) lub grupy otrzymującej diazepam.

Obie grupy były zbliżone pod względem: płci, wieku, rozpoznania, rozkładu typów alkoholizmu wg Lescha, liczby punktów w skali nasilenia objawów zespołu abstynencyjnego i ogólnego wrażenia klinicznego.

Zakładano, że o ile nie będzie wskazań do skrócenia lub przedłużenia terapii, leczenie będzie trwało 5 dni, a następnie przez 2 dni będzie podawane placebo.

Grupę badaną stanowili chorzy leczeni klorazepatem (Tranxene). Przez pierwsze 2 doby otrzymywali oni klorazepat we wstrzyknięciach domięśniowych (w 1. dobie – 60 mg, w 2. dobie – 30 mg), później (dni 3.-5.) tylko doustnie w dawkach zmniejszających się od 40 do 10 mg/dobę. Klorazepat zarówno w formie iniekcji domięśniowych jak i tabletek doustnych podawano 2 razy na dobę.

Grupę kontrolną stanowiły osoby leczone diazepamem. Przez pierwsze 2 dni otrzymywały one trzykrotnie w ciągu doby iniekcje domięśniowe diazepamu (w 1. dobie – 40 mg/dobę, w 2. – 20 mg/dobę), a później (dni 3.-5.) tabletki doustne w dawce stopniowo zmniejszającej się od 30 do 5 mg/dobę.

W dniach 6.-7. chorzy z obu grup otrzymywali placebo.

Równocześnie z podawaniem leku badanego i kontrolnego stosowano rutynowe leczenie detoksykacyjne (uzupełnianie niedoborów w gospodarce wodno-elektrolitowej, podawanie witamin z grupy B) i wymagające leczenia powikłania uzależnienia od alkoholu.

Nasilenie objawów abstynencyjnych mierzono codziennie za pomocą zmodyfikowanej wersji skali Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-A) Shawa i wsp. (13). Dodatkowo codziennie oceniano stan psychiczny za pomocą skali Clinical Global Impression (CGI). Do pomiaru „głodu” alkoholu (ang.: *craving*) stosowano skalę analogową, na której pacjent zaznaczał jego nasilenie. Stosowano również inwentarz objawów ubocznych (ARI).

Wszyscy chorzy mieli wykonywane rutynowe badania laboratoryjne (ze szczególnym uwzględnieniem tzw. prób wątrobowych) przynajmniej dwukrotnie (1. i 7. dnia leczenia). Codziennie byli badani fizykalnie i psychiatrycznie.

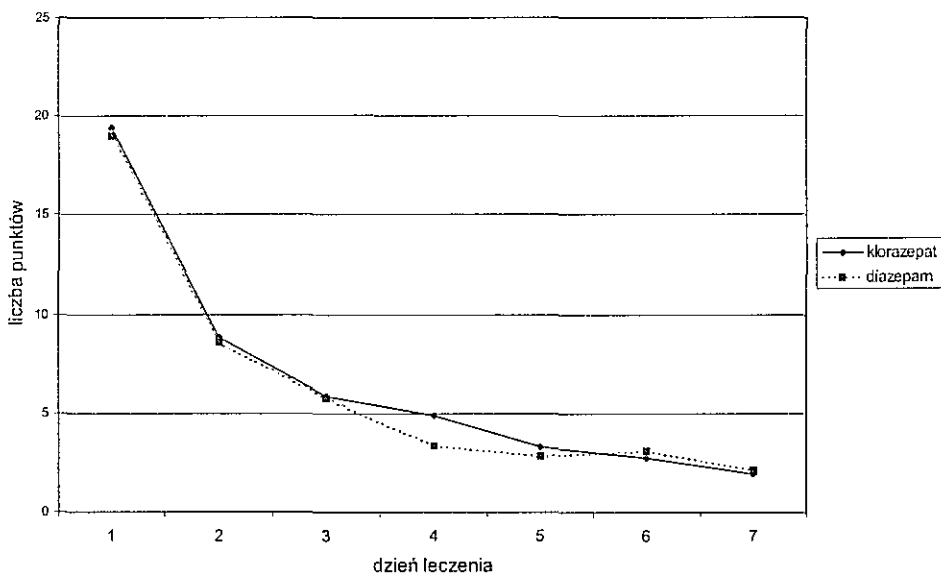
Uzyskane wyniki leczenia i częstość zaobserwowanych objawów niepożądanych była analizowana przy pomocy testów statystycznych (t-Studenta i χ^2).

WYNIKI

Nasilenie objawów abstynencyjnych mierzone skalą CIWAA

W obu grupach w dniu rozpoczęcia leczenia nasilenie zespołu abstynencyjnego było zbliżone i wynosiło $19,40 \pm 7,60$ pkt. (KZT) i $18,97 \pm 8,58$ pkt. (DZP). Między obu grupami różnice nie były znamienne statystyczne. W drugim dniu leczenia obserwowano znaczną poprawę stanu klinicznego (ponad 2-krotna redukcja liczby punktów) w obu grupach ($8,87 \pm 6,69$ pkt. – KZT, $8,60 \pm 5,49$ pkt. – DZP, n.z.). W obu grupach stwierdzono postępującą poprawę w następnych dniach

leczenia (we wszystkich przypadkach różnice między obu grupami nie były istotne statystycznie), a w 7 dniu obserwowano jedynie śladowe objawy abstynencyjne (KZT: $1,93 \pm 3,63$ pkt., DZP $2,14 \pm 5,10$ pkt., n.z.). Redukcja objawów między pierwszym a siódmym dniem leczenia wynosiła odpowiednio: $17,47 \pm 8,44$ pkt. dla grupy leczonej klorazepatem i $16,65 \pm 7,88$ pkt. dla grupy leczonej diazepamem (różnica nieznamienna statystycznie).

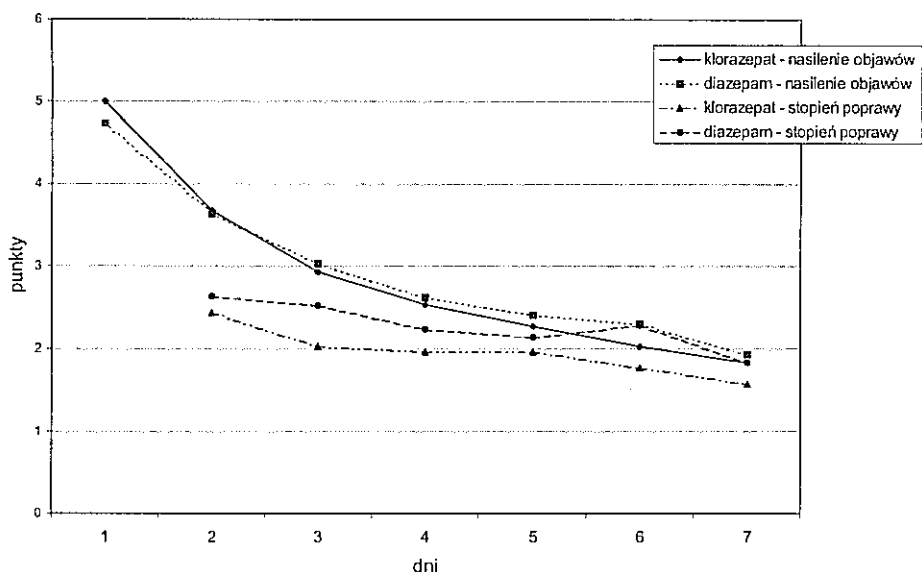


Ryc. 1. Nasilenie zespołu abstynencyjnego mierzone skalą CIWAA w czasie leczenia klorazepatem (Tranxene) i diazepamem.

Stopniowe zmniejszanie dawki benzodiazepin w ciągu 5 dni leczenia i włączenie placebo w dniu 6. i 7. nie spowodowało nawrotu objawów abstynencyjnych i stwierdzano dalszą redukcję punktów w CIWAA.

Ciężkość choroby mierzona skalą ogólnego wrażenia klinicznego (CGI)

Podobnie jak w przypadku skali CIWAA, obie grupy pacjentów ocenianych skalą CGI w pierwszym dniu nie różniły się między sobą (KZT: $5,0 \pm 1,29$ pkt., DZP: $4,73 \pm 0,73$ pkt., n.z.). W dalszych dniach leczenia obserwowano stopniową poprawę i nie stwierdzano różnic między obu grupami. Średnia poprawa między 1. a 7. dniem leczenia była, co prawda, nieco większa (w wartościach bezwzględnych) w grupie osób przyjmujących klorazepat ($3,17 \pm 1,46$ pkt.) niż w grupie leczonej diazepamem ($2,82 \pm 0,71$ pkt.), ale nie była to różnica istotna statystycznie.



Ryc. 2. Nasilenie objawów i stopień poprawy mierzone skalą CGI u pacjentów leczonych klorazepatem (Tranxene) i diazepamem.

Liczba osób kończących próbę

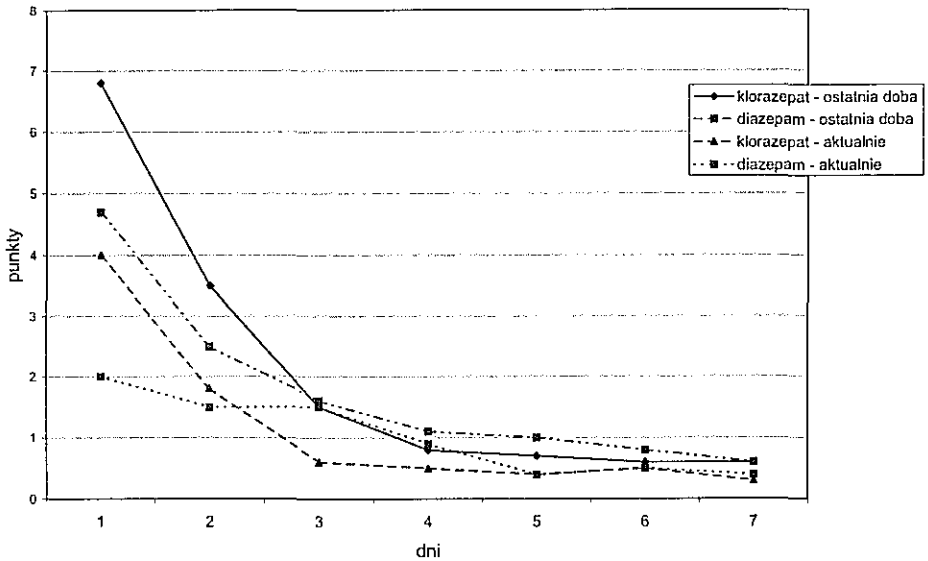
Wszyscy pacjenci przyjmujący klorazepat ukończyli udział w 7-dniowej próbie lekowej. U żadnego z nich nie stwierdzono przejścia niepowikłanego zespołu abstynencyjnego w formy powikłane (majaczenie alkoholowe, drgawki abstynencyjne). U nikogo nie zachodziła konieczność odstawienia klorazepatu z powodu powikłań. Wszyscy pacjenci przez okres badania utrzymywali abstynencję.

W grupie pacjentów przyjmujących diazepam u dwóch osób (w 3. i 4. dobie pobytu w oddziale) zmieniono leczenie z powodu wystąpienia ostrych alkoholowych zaburzeń psychiatrycznych (majaczenie alkoholowe). U pacjentów kontynuujących terapię nie obserwowano powikłań związanych z przyjmowaniem leku, wszyscy utrzymywali abstynencję w oddziale i byli hospitalizowani co najmniej 7 dni.

Nasilenie głodu alkoholu

W czasie pobytu w oddziale pacjenci codziennie wypełniali analogową skalę nasilenia głodu alkoholu dotyczącą tego objawu w ostatniej dobie i w chwili badania (zazwyczaj w godz. 10.00-11.00).

Mimo że w przed rozpoczęciem terapii grupa osób zakwalifikowana do leczenia klorazepatem relacjonowała większy głód alkoholu zarówno w ostatniej dobie, jak i w chwili wypełniania ankiety ($6,80 \pm 3,66$ pkt., $4,03 \pm 3,73$ pkt.) niż osoby, które leczone były później diazepamem ($4,73 \pm 4,02$ pkt., $1,97 \pm 3,53$ pkt.) (w obu przypadkach $p < 0,02$), po pierwszej dobie w pierwszej grupie doszło w obu przypadkach do znacznej redukcji nasilenia głodu alkoholu ($6,60 \rightarrow 3,47$ pkt. i $4,03 \rightarrow 1,83$ pkt.) tj. do



Ryc. 3. Głód alkoholu mierzony skalą analogową w ciągu ostatniej doby i w czasie badania.

wartości, które nie różniły znamienne grupę leczoną klorazepatem od grupy leczonej diazepamem. Od 3. dnia leczenia osoby przyjmujące klorazepat miały na ogół bezwzględne wartości nasilenia głodu alkoholu mniejsze niż w grupie kontrolnej, ale różnice te nie były znamienne statystycznie. Redukcja nasilenia głodu alkoholu w grupie badanej wynosiła $6,17 \pm 3,73$ pkt. i $3,77 \pm 3,88$ pkt., a w grupie kontrolnej jedynie $4,03 \pm 3,74$ pkt. i $0,96 \pm 2,46$ pkt.) i choć są to różnice znamienne statystycznie ($p < 0,02$ i $p < 0,001$), to wynikają one raczej z różnic wartości wyjściowych, a nie z różnic efektywności leków, gdyż nasilenie głodu alkoholu w 7. dniu w obu grupach było podobnie niskie.

Normowanie się aktywności GGT

Normowanie się, z reguły podwyższonej u osób uzależnionych od alkoholu aktywności γ -glutamylotransferazy (GGT), uważane jest za pośrednią miarę zarówno procesu leczenia, utrzymywania abstynencji, jak i braku hepatoksycznego działania leków (10). Badanie aktywności innych enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) jest mniej użytecz-

TABELA 2
Średnie wyniki aktywności GGT u osób leczonych klorazepatem i diazepamem.

	Dzień leczenia		Różnica m. dn. 1. a 7.	Test t-Studenta
	1	7		
Klorazepat	263,4±552,7	195±410,1	65,1±50,9	n.z. (0,30)
Diazepam	199,2±244,2	142±150,4	57,1±110,3	n.z. (0,15)
Test t-Studenta	n.z.	n.z.	n.z.	
P<	0,29	0,26	0,41	

ne przy ocenie przydatności leków stosowanych w zespołach abstynencyjnych, ponieważ znacznie wolniej reagują zarówno czynnik toksyczny jak i jego ustąpienie.

W grupie osób leczonych klorazepatem średnia aktywności GGT wynosiła 263,4 JU/L i choć była nieco większa niż w grupie leczonych diazepamem (199,2 JU/L), różnica ta była nieznamienna statystycznie ($p < 0,29$). W okresie tygodnia doszło do zmniejszenia aktywności GGT w obu grupach o średnio 65,1 JU/L (klorazepat) i 57,1 JU/L (diazepam). W grupie chorych leczonych Tranxenem poprawę w zakresie aktywności GGT stwierdzono u 21 osób, a u 6 osób nieznaczne pogorszenie wyników badań, natomiast wśród osób przyjmujących diazepam poprawa wystąpiła u 23 osób, a nieznaczne pogorszenie wyników badań u 4 osób.

Objawy niepożądane

Do oceny występowania objawów niepożądanych posłużono się inwentarzem objawów ubocznych ARI (Adverse Reactions Inventory). W analizie pominięto te objawy, które są charakterystyczne dla zespołu abstynencyjnego i występowały przed rozpoczęciem leczenia, a są nietypowe przy stosowaniu anksjolityków benzodiazepinowych (upośledzenie snu, niepokój, drzenie mięśniowe, zawroty głowy, nudności i wymioty, biegunki), chyba że pojawiły się w trakcie kuracji lub ich nasilenie zwiększało się mimo ustępowania innych objawów abstynencyjnych.

U żadnego z badanych pacjentów z obu grup nie stwierdzono występowania poważnego działania niepożądanego (serious side effects), tzn. takiego, które prowadzi do zgonu, stanowi zagrożenie dla życia, ogranicza sprawność lub przedłuża hospita-

TABELA 3
Występowanie niekorzystnych reakcji na klorazepat i diazepam
(objawy zgłaszane i obserwowane).

Objaw	Klorazepat 1 dzień	Klorazepat 2 dzień	Klorazepat 3 dzień i następne	Diazepam 1 dzień	Diazepam 2 dzień	Diazepam 3 dzień i następne
Senność w czasie dnia	4	6	8	5	5	7
Obniżony nastrój	2	1	1	1	0	0
Zaburzenia przytomności	0	0	0	0	0	0
Niepokój psychoruchowy	2	0	0	0	0	0
Akazyzja	0	0	0	0	0	0
Zawroty głowy	4	5	6	4	3	3
Omdlenia, zapaści	0	0	0	0	0	0
Zaburzenia akomodacji	1	1	1	1	1	0
Wysychanie w ustach	8	4	4	3	1	2
Nudności i wymioty	1	1	2	1	0	0
Zaparcia	0	2	2	1	0	0
Zaczerwienienie skóry w okolicy wstrzyknięć	1	0	0	0	0	1
Bolesność w okolicy wstrzyknięć	0	0	0	2	0	1

lizację. U dwóch osób, u których przerwano leczenie diazepamem, spowodowane to było przejściem niepowikłanych zespołów abstynencyjnych w majaczenie alkoholowe, co należy do typowego przebiegu abstynencji u części chorych.

U żadnego z pacjentów, ani z grupy badanej, ani z grupy kontrolnej nie stwierdzono nieoczekiwanego działania niepożądanego.

W badanych grupach tolerancja klorazepatu i diazepamem była dobra: występowanie niekorzystnych reakcji na lek było rzadkie, słabo nasilone (u ponad 75% pacjentów nasilenie objawów oceniano jako minimalne, u mniej niż 25% jako znaczne) i krótkotrwałe (u większości pacjentów objawy występowały przez 1-2 dni). Stwierdzone objawy były typowe dla spotykanych w kuracjach anksjolitykami benzodiazepinowymi. Najczęściej pojawiającym się objawem była nadmierna senność w czasie dnia, występująca szczególnie często od 3. dnia kuracji (u 8 osób przyjmujących klorazepat i 7 leczonych diazepamem, χ^2 n.z.). Drugim co do częstości występowania objawem były zawroty głowy, które od 3. dnia kuracji zgłaszało 6 pacjentów leczonych klorazepatem i 3 pacjentów leczonych diazepamem (χ^2 n.z.), przy czym prawdopodobnie przyjmowanie obu benzodiazepin tylko częściowo było powodem ich pojawiania się, jako że zjawisko występowania ortostatycznych spadków ciśnienia jest częste w okresie abstynencji. Kolejnym co do częstości objawem było wysychanie śluzówek w jamie ustnej, przy czym najczęściej zgłaszany on był w dwu pierwszych dniach leczenia (8 i 4 w grupie KZT oraz 3 i 1 w grupie DZP), co może świadczyć, że przyczyną jego powstawania jest nie tylko mechanizm antycholinergicznego działania obu benzodiazepin, ale również zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej w pierwszych dniach detoksykacji alkoholowej.

Miejscowa tolerancja zastrzyków obu leków była dobra: jedynie jeden pacjent otrzymujący iniekcje domięśniowe klorazepatu miał zaczerwienienie skóry w okolicy wstrzyknięcia, a w grupie leczonej diazepamem miejscowy odczyn zapalny wystąpił u 2 osób, w tym jedna skarżyła się na bolesność w tej okolicy.

Wyniki badań laboratoryjnych

W obu grupach w pierwszym dniu leczenia średnie wartości aktywności GGT były znacznie podwyższone i wynosiły: KZT 263 JU/L, DZP 199 JU/L (różnica nieznamienna statystycznie). W okresie obserwacji w oddziale stwierdzono poprawę w zakresie ww. parametru o 65 JU/L (KZT) i 57 JU/L (DZP). Jedynie u 6 pacjentów przyjmujących klorazepat stwierdzono 7. dnia podwyższenie aktywności GGT w stosunku do 1. dnia kuracji. W grupie osób przyjmujących diazepam takich osób było 4 (χ^2 n.z.). We wszystkich 10 przypadkach były to zmiany nieznacznego stopnia o dynamice często występującej u osób uzależnionych.

Podobne wyniki stwierdzono w odniesieniu do aktywności AspAT. Stwierdzono tendencję do obniżenia aktywności tego enzymu: w grupie KZT średnio o 39,6 JU/L, a w grupie DZP 23,9 JU/L. Po 6 osób z obu grup miało pogorszenie wyników badań, przy czym oprócz dwóch osób z grupy przyjmującej diazepam i jednej leczonej klorazepatem, u których doszło do znacznego pogorszenia tego parametru

(270 → 682 JU/L – DZP, 166 → 412 JU/L – DZP, 106 → 223 JU/L), zwiększenie aktywności AspAT nie miało większego znaczenia klinicznego.

W okresie pomiędzy badaniem wstępnym a badaniem końcowym nie obserwowano istotnej poprawy aktywności AlAT (1,5 JU/L KZT, -5,0 JU/L DZP). U ponad połowy (16 osób) leczonych klorazepatem stwierdzono pogorszenie wyników, przy czym tylko w jednym przypadku pogorszenie to wynosiło ponad 100 JU/L (59 → 192 JU/L). U 12 osób przyjmujących diazepam wystąpiło pogorszenie wyników AlAT, przy czym u jednej osoby aż o 869 JU/L (422 → 1291 JU/L).

Analiza wyników badań laboratoryjnych chorych z obu porównywanych grup wykazała brak istotnego wpływu przyjmowania leków na parametry hematologiczne i wyniki biochemiczne. U osób uzależnionych od alkoholu, które decydują się na detoksykację w warunkach szpitalnych, stwierdza się zazwyczaj wiele odchyień od norm w badaniach laboratoryjnych. Dotyczy to głównie parametrów dotyczących czynności wątroby (m.in. GGT, AspAT, AlAT) oraz parametrów hematologicznych (makrocytoza, małopłytkowość). Część wyników badań zazwyczaj ulega normalizacji w okresie detoksykacji, dla części parametrów tygodniowy okres jest zbyt krótki dla normalizacji, a część parametrów ulega pogorszeniu jako wynik późnych toksycznych skutków działania alkoholu.

Z innych odchyień od stanu prawidłowego w badaniach laboratoryjnych stwierdzono:

- w grupie leczonej klorazepatem: jeden przypadek utrzymywania się małopłytkowości poniżej 100 K/ μ L, jeden przypadek wzrostu leukocytozy od 5,4-10,6 K/ μ L u osoby z infekcją dróg oddechowych;

- w grupie leczonej diazepamem: jeden przypadek trombocytozy (210-505 K/ μ L) nieznanego pochodzenia, jeden przypadek eozynofilii i jeden przypadek utrzymywania się niedokrwistości powstałej prawdopodobnie w wyniku spożywania alkoholu niekonsumpcyjnego.

WNIOSKI

1. Klorazepat (Tranxene[®]) podawany przez pierwsze dwie doby w postaci zastrzyków domięśniowych (w pierwszej dobie w dawce 60 mg, w drugiej: 30 mg), a później przez 3 doby w tabletkach doustnych (w zmniejszających się dawkach od 40-10 mg/d) jest podobnie skuteczny w leczeniu niepowikłanych alkoholowych zespołów abstynencyjnych jak diazepam podawany w adekwatnej formie i dawkach. Wyraża się to szybką redukcją objawów abstynencyjnych (skala CIWAA) w pierwszej dobie leczenia i dalszą stopniową poprawą w następnych dniach. Wyniki pomiaru skalą ogólnego wrażenia klinicznego (CGI) nie wykazały różnic między grupą leczoną klorazepatem a grupą leczoną diazepamem. Preparat Tranxene okazał się podobnie skuteczny jak diazepam w łagodzeniu głodu alkoholu. Żaden z pacjentów leczonych klorazepatem nie przerwał leczenia ani abstynencji od alkoholu w okresie badania.

2. Leczenie klorazepatem (Tranxene[®]) jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych: u żadnej z badanych osób nie zaobserwowano powikłań związanych z przyj-

mowaniem tego leku, a objawy niepożądane były nieliczne, słabo nasilone i szybko przemijające. Najczęstsze z nich to: senność, zawroty głowy i wysychanie śluzówek jamy ustnej. Częstość występowania tych objawów była zbliżona jak w grupie kontrolnej leczonej diazepamem.

3. Stopniowa redukcja dawki klorazepatu (Tranxene®), a następnie odstawienie leku po 5 dniach leczenia nie powoduje nawrotu objawów abstynencyjnych.

4. Zaletą Tranxene, zarówno w iniekcjach, jak i w tabletkach, jest jego długi okres działania, co umożliwia podawanie leku tylko 2-krotnie w ciągu doby.

STRESZCZENIE

Sześćdziesięciu mężczyzn z niepowikłanymi zespołami abstynencyjnymi losowo przydzielano do dwóch 30-osobowych grup: otrzymujących klorazepat (Tranxene®) i leczonych diazepamem. Przez pierwsze dwa dni chorych leczono iniekcjami, przez następne 3 dni otrzymywali oni tabletki, a w dniach 6. i 7. podawano im placebo.

Zarówno leczenie klorazepatem, jak i diazepamem powodowało szybkie ustępowanie objawów w dwóch pierwszych dobach leczenia, a potem obserwowano stopniową poprawę w zakresie: objawów abstynencyjnych mierzonych skalą CIWAA, ogólnego wrażenia klinicznego (skala CGI) i „głodu” alkoholu (skala analogowa). W żadnym dniu leczenia różnice między leczonymi klorazepatem a leczonymi diazepamem nie były znamienne statystycznie. U żadnego z chorych leczonych klorazepatem niepowikłane zespoły abstynencyjne nie rozwinęły się w formy powikłane, natomiast u dwóch osób leczonych diazepamem zaobserwowano rozwinięcie się mającego charakter alkoholowego. Odstawienie obu benzodiazepin po piątym dniu leczenia nie powodowało nawrotu objawów abstynencyjnych.

Tolerancja obu leków była dobra. W obu grupach nie stwierdzono ani poważnych, ani nieoczekiwanych objawów ubocznych, natomiast niekorzystne reakcje na leki były podobnie częste w obu grupach, słabo nasilone, występowały tylko na początku leczenia, a na dodatek trudno było jednoznacznie stwierdzić, czy niektóre z nich są spowodowane lekami, czy wynikają z zespołu pointoksykacyjnego i abstynencyjnego.

Słowa kluczowe: zespół abstynencyjny / leczenie / klorazepat / diazepam

Bogusław Habrat, Krzysztof Bożejko, Jolanta Charewicz,
Joanna Waniek

Clorazepate (Tranxene) effectiveness in the treatment of uncomplicated alcohol withdrawal syndromes. A comparison with diazepam treatment in a randomized, controlled study

SUMMARY

Sixty male alcoholics with uncomplicated withdrawal syndromes were randomly assigned to one of the two groups of 30 subjects each, receiving either clorazepate (Tranxene) or diazepam. During the first two days the drugs were administered in

injections, during the next three days (3rd to 5th) - in tablets, while on days 6th and 7th the patients were given placebo.

In both groups receiving either clorazepate or diazepam, a rapid symptom alleviation after the first two days of treatment, followed by a gradual improvement including alcohol withdrawal symptoms (as measured using the CIWAA scale), clinical general impression (CGI scale), and craving for alcohol (the analogue scale) were observed. No statistically significant differences were found between the two groups on any of the treatment days. While none of the clorazepate-treated patients with uncomplicated alcohol withdrawal developed complications such as seizures or DT, in the diazepam group two cases of DT were noted. Discontinuation of treatment with both benzodiazepines after day 5th did not produce a withdrawal relapse in any of the two groups.

The tolerance of both benzodiazepines was good. No severe or unexpected side effects were found in either of the compared groups, while in both of them in some cases mild side effects occurred at the beginning of treatment only. Moreover, it was difficult to establish whether some of these symptoms were caused by the benzodiazepines or resulted from alcohol intoxication and withdrawal. No significant intergroup differences were seen as regards GGT activity normalization.

Clorazepate (Tranxene) turned out to be as effective as diazepam in the treatment of uncomplicated alcohol withdrawal. The treatment with either of the compared drugs was well tolerated and produced few mild side effects.

Key words: clorazepate / diazepam / alcohol withdrawal / alcohol treatment

PIŚMIENNICTWO

1. Berchou R.C., Rodin E.A., Russel M.E.: *Clorazepate therapy for refractory seizures*. Neurology, 1981, 31, 1483-1485.
2. Bertler A., Lindgren S., Magnusson J.O., Malmgren H.: *Pharmacokinetics of chlorazepate after intravenous and intramuscular administration*. Psychopharmacology, 1983, 80, 236-239.
3. Bird R.D., Makela E.H.: *Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice?* An. Pharmacotherapy, 1994, 28, 67-71.
4. Daghestani A.N.: *Alcohol withdrawal. A comprehensive approach to treatment*. Postgrad. Med. 1987, 81, 111-113 i 116-118.
5. Fujii T., Okuno T., Go T., Ochi J., Hattori H., Katoaka K., Mikawa H.: *Clorazepate therapy for intractable epilepsy*. Brain Dev. 1987, 9, 288-291.
6. Habrat B.: *Farmakoterapia zaburzeń związanych z alkoholem*. W: Kostowski W., Puzyński S. (red.): *Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna*. III wyd. PZWL, Warszawa 1996, 563-583.
7. Haddox V.G., Bidder T.G., Waldron L.E., Derby P., Achen S.M.: *Clorazepate use may prevent alcohol withdrawal convulsions*. West. J. Med. 1987, 146, 695-696.
8. Hollister L.E., Mueller-Oerlinghausen B., Rickels K., Shader R.I.: *Clinical uses of benzodiazepines*. J. Clin. Psychopharmacology, 1993, 1, supl. 1, IS-168S.

9. Lader M.H., Curry S., Baker W.J.: *Physiological and psychological effects of clorazepate in man*. Br. J. Clin. Pharmacol. 1980, 9, 83-90.
10. Plinius Maior Society: *Guidelines on evaluation of treatment of alcohol dependence*. Alcoholism. 1994, 30, supl., 3-83.
11. Roussaux J.P., Derely M., Hurs D.: *Etude du clorazepate de potassium administre par voie orale dans la desintoxication de l'alcoolique*. J. Pharm. Belg. 1989, 44, 192-196.
12. Shaw G.K.: *Detoxification: the use of benzodiazepines*. Alcohol & Alcoholism, 1995, 30, 765-770.
13. Shaw J.M., Kolesar G.S., Sellers E.M., Kaplan H.L., Sandor P.: *Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. Assessment and effectiveness of supportive care*. J. Clin. Psychopharmacol. 1981.
14. Ulrichsen J., Bech B., Allerup P., Hemmingsen R.: *Diazepam prevents progression of kindled alcohol withdrawal behaviour*. Psychopharmacology, 1995, 121, 451-460.
15. Vencovsky E., Kolomaznik M., Soukupova E., VyleJ.J., Kabes J., Hronek J.: *Aplikace injekčního clorazepatu (Tranxilum 100 mg) u alkoholických psychoz*. Česk. Psychiatr. 1984, 80, 236-240.
16. *Zasady prawidłowego prowadzenia badań produktów medycznych* (EEC note for Guidance: Good Clinical Practice for trials on medical products the European Community – 6). Leki Psychotropowe, 1992, nr 4, 3-21.