



**PŘÍZNAKY Z ODNĚTÍ ALKOHOLU
A JINÝCH DROG, LÉČENÉ TIAPRIDEM –
DVOJITĚ SLEPÁ, STANDARDEM
KONTROLOVANÁ STUDIE^{*)}**

J. NERAD, P. MAREČEK, M. MUDRA,
L. NERADOVÁ

Protialkoholní oddělení psychiatrické kliniky FN 2, Praha
primár: MUDr. P. Mareček, CSc.

S o u h r n

Ve dvojité slepé, standardem kontrolované studii jsme sledovali pacienty s pre-deliriózními příznaky, kteří byli léčeni na Protialkoholickém oddělení PK v Praze („Apolinář“). V období od 18. 7. 1984 – 9. 11. 1985 jsme do studie zahrnuli 39 pacientů, z nichž 35 tuto dokončilo. 32 pacientů bylo závislých na alkoholu, 3 na jiných drogách. Vznikly dvě srovnávané skupiny pacientů. V první skupině (N = 18) užívali pacienti Heminevrin (Clometiazol), ve druhé (N = 17) Tiaprid. Průměrná denní dávka Heminevrinu byla 1995,6 mg, průměrná denní dávka Tiapridu 720,8 mg. Skupiny byly srovnatelné co do věku pacientů a klinických diagnóz, srovnatelné by-

^{*)} Protialkoholický Obzor 21, 1986, 5, s. 257 – 262

J. NERAD, P. MAREČEK, M. MUDRA, L. NERADOVÁ / PŘÍZNAKY Z ODNĚTÍ ALKOHOLU A JINÝCH DROG, LÉČENÉ TIAPRIDEM – DVOJITĚ SLEPÁ, STANDARDEM KONTROLOVANÁ STUDIE

ly i co do somatopsychického poškození před nasazením léků, kdy nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v počtu symptomů na 25 položkové škále. Do statistického zpracování byly zahrnuty výsledky pozorování za 6 dnů, přičemž srovnávané skupiny se statisticky nelišily ve velikosti zlepšení stavu, zaznamenaných v jednotlivých dnech šestidenního sledování. Nelišily se ani co do výsledného (celkového) zlepšení stavu, dosaženého za údobí 6 dnů sledování. Největší přírůstek zlepšení byl zaznamenán v prvních dvou dnech sledování, kdy šlo o zlepšení statisticky významné ve srovnání se stavem předchozím, tj. před 24 hodinami. Rozdíl v počtu a intenzitě vedlejších příznaků nebyl mezi srovnávanými skupinami statisticky významný. Všechny vedlejší účinky, pokud se objevily, odezněly ještě při podávání preparátů, s výjimkou cefaley u jednoho pacienta ze skupiny Heminevrinu a somnolence u jednoho pacienta ze skupiny Tiapridu. V laboratorních hodnotách se neobjevily žádné patologické hodnoty, které by souvisely ať již s podáváním Heminevrinu, či Tiapridu. Podle naší studie jsou tedy oba výše uvedené preparáty srovnatelné.

J. Nerad, P. Mareček, M. Mudra, L. Neradová:
SYMPTOMS OF WITHDRAWAL FROM ALCOHOL
AND OTHER DRUGS, TREATED WITH TIAPRID –
A DOUBLE-BLIND, STANDARD CONTROLLED
STUDY

S u m m a r y

In this double-blind, standard controlled study we were examining patients with predelirious and delirious symptoms who were treated in the antialcoholic ward PK in Prague („Apolinář“), In the period of 18. 7. 1984 – 9. 11. 1985 we included 39 patients in the study; 35 finished it. 32 patients were dependent on alcohol, 3 patients depended on other drugs. Two compared groups of patients were formed. In the first group (N = 18) the patients used Heminevrin (Clometiazol) and Tiaprid was used in the other one (N = 17). The average daily dose of heminevrin was 1995,6 mg, that of Tiaprid was 720,7 mg. The groups were comparable as for the age of the patients and clinical diagnoses, somatopsychic damage before administering medicaments when there was not observed any statistically significant difference in the number

J. NERAD, P. MAREČEK, M. MUDRA, L. NERADOVÁ / PŘÍZNAKY Z ODNĚTÍ ALKOHOLU A JINÝCH DROG, LÉČENÉ TIAPRIDEM – DVOJITĚ SLEPÁ, STANDARDEM KONTROLOVANÁ STUDIE

of symptoms on the twenty-five points scale. The results of observation during 6 days were included in the statistical evaluation. The compared groups did not differ statistically in the degree of improvement of states recorded in individual days during the six-day observation. They did not differ either as for the resulting (overall) improvement of state reached in six days of observation. The highest degree of improvement was recorded in the first two days of observation, when the improvement was statistically significant in comparison with the preceding state, i. e. 24 hours ago. The difference in number and intensity of side symptoms between the two compared groups was not statistically significant. All the side effects resolved while preparations were being administered, except for cephalgia in the case of one patient from the Heminevrin group and somnolence in one patient from the Tiaprid group. In the laboratory values there did not occur any pathological values linked with administering Heminevrin or Tiaprid. According to our study, the above mentioned preparations are thus comparable.

V roce 1983 bylo naše oddělení pověřeno Státním ústavem pro kontrolu léčiv provést klinické zkoušení přípravku Tiapridal (Tiapride) francouzské firmy Delagrangé. V roce 1984 jsme tento přípravek obdrželi a započali jsme studii, která pokryla časové období od 18. 7. 1984 do 9. 11. 1985.

Tiaprid patří do skupiny substituovaných benzamidů, jde o relativně novější lék. (V nám dostupné literatuře jsme prvou zmínku o tomto preparátu našli u Dojaiffého a spolupracovníků z r. 1975.) Mezi substituované benzamidy patří dále kupříkladu antiemetikum netoclopromid, hojně užívané ve Velké Británii, ale ostatní členové této skupiny jsou neuroleptiky (např. sulpirid). Tiaprid blokuje dopaminergní transmissi, především asi blokadou presynaptických membránových receptorů (Dojaiffe et al., 1975; Jenner et al., 1976). Dle prvních studií francouzských autorů se jeví profil Tiapridu takto: trankvilizuje bez sedativních účinků, má antiemetický efekt doprovázený stimulací apetitu. Obzvláště silný je jeho účinek na tremor. S největší pravděpodobností nevyvolává pseudoparkinsonismus, a proto je doporučován k léčbě polékového parkinsonského syndromu a k léčbě tardivních dyskínéz. Nezdá se mít periferní anti-alfa adrenergní účinky.

J. NERAD, P. MAREČEK, M. MUDRA, L. NERADOVÁ / PŘÍZNAKY Z ODNĚTÍ ALKOHOLU A JINÝCH DROG, LÉČENÉ TIAPRIDEM – DVOJITÉ SLEPÁ, STANDARDEM KONTROLOVANÁ STUDIE

Metodika

Do studie bylo zařazeno celkem 39 pacientů. Tento poměrně malý počet je dán tím, že na našem oddělení se téměř výlučně léčí dobrovolní pacienti, přicházející po určité čekací lhůtě a v relativně dobrém somatopsychickém stavu. Proto se nám nepodařilo dosáhnout většího souboru pacientů s pre-deliriózními či deliriózními příznaky. Studie byla totiž limitována expirační dobou Tiapridu (prosinec 1985). Ze 39 pacientů vypadli 4, zbývajících 35 je zahrnuto ve výsledcích. Na základě náhodného výběru byl pacientům podáván buď Tiaprid či Heminevrin, způsob podávání byl dvojitě slepý. Všichni pacienti byli hodnoceni jediným (stále týmž) psychiatrem, a to před nasazením medikace a dále vždy po 24 hodinách v ranní době mezi 8 – 9 hodinou. Hodnocení probíhalo na 25 položkové pětistupňové škále, ve které byly zahrnuty příznaky hlavní (celkem 19) a příznaky přidružené, popřípadě vedlejší (celkem 6). Hlavní příznaky tvořily: úzkost, podrážděnost, poruchy spánku, zmatenost (poruchy vědomí), poruchy vnímání, psychomotorický neklid, nedostatek náhledu, potřeba drogy, tremor, bolesti a křeče ve sva-lech, poruchy taxy, nauzea, vomitus, anorexie, bolest břicha, průjem, zácpa, pocení, zvýšení teploty. Z přidružených (vedlejších) byl sledován extrapyramidální syndrom, somnolence, tachykardie (bradykardie), výkyvy krevního tlaku, poruchy dýchání a případně další nežádoucí účinky. Skupina pacientů užívajících Heminevrin byla statisticky srovnávána se skupinou pacientů užívajících Tiaprid co do průměrného počtu hlavních symptomů, průměrného počtu přidružených a vedlejších příznaků. Získané statistické charakteristiky srovnávaných skupin byly podrobeny analýze rozdílů průměrů dvou nezávislých výběrů statistickou metodou i-testu.

Charakteristika souboru pacientů

Soubor pacientů užívajících Heminevrin

Šlo o 18 pacientů průměrného věku 41,1 roku, směrodatná odchylka 12,98 roku. U 14 pacientů šlo o závislost typu gama, z těchto 14 byli dva pacienti ve III. stadiu, tři na rozhraní mezi III. – IV. stadiem a devět ve IV. stadiu vývoje závislosti na alkoholu dle Jellineka. U dvou pacientů šlo o zá-

J. NERAD, P. MAREČEK, M. MUDRA, L. NERADOVÁ / PŘÍZNAKY Z ODNĚTÍ ALKOHOLU A JINÝCH DROG, LÉČENÉ TIAPRIDEM – DVOJITĚ SLEPÁ, STANDARDEM KONTROLOVANÁ STUDIE

vislost typu delta. Zbývající dva pacienti byli závislí na jiných drogách: jeden polymorfní toxikoman s preferencí intravenózně podávaného kodeinu a druhý perorálně zneužíval Diazepam. Kubičkův prognostický index u této skupiny byl 2,7. (Kubička, 1975, postuloval tento index na základě dlouhodobého výzkumu na Protialkoholním odd. PK Praha. Index se skládá ze sociálně psychologických faktorů, které je nutno brát v úvahu při případných kauzálních interpretacích. Zahrnuje tyto faktory: vzdělání, antisociální tendence, rodinné zázemí a pracovní adaptaci. Tyto faktory nejlépe predikují výsledek léčby ve smyslu abstinence a sociální adaptace. Pacienti s nejlepší prognózou dosahují indexu 4,0, s nejhorší 0,0.) Průměrný počet dnů podávání Heminevrinu byl 8,9 dne s průměrnou denní dávkou 1995,6 mg. Nejvyšší denní dávka byla 3600 mg. Heminevrin (Clometiazol) byl podáván výlučně perorálně, v kapslích po 300 mg. Je to výrobek švédské firmy Astra. U patnácti pacientů této skupiny šlo o predeliriózní stav, ve zbývajících třech případech o stav deliriózní. U dvou pacientů byla nutná přídatná interní medikamentózní terapie; tyto léky užívali již před příchodem na oddělení. V jednom případě byla nutná přídatná psychiatrická medikace (Tisercin) u pacienta s úpornou insomnií.

Soubor pacientů užívajících Tiaprid

Bylo to 17 pacientů průměrného věku 40,2 roku, směrodatná odchylka 10,34. U 14 pacientů šlo o závislost na alkoholu typu gama, z těchto 14 byl jeden pacient ve III. stadiu, 7 na rozhraní III. – IV. stadia a 6 pacientů ve IV. stadiu vývoje závislosti na alkoholu dle Jellineka. U dvou pacientů šlo o závislost na alkoholu blíže neurčenou. V jednom případě byla to závislost na drogách – pervitinu a kodeinu užívaných intravenózně. Kubičkův prognostický index byl u této skupiny 2,2. Po sociálně psychologické stránce na tom tedy byli tito pacienti hůře než-li pacienti léčení Heminevrinem. Průměrný počet dnů podávání Tiapridu byl 7,9 dne s průměrnou denní dávkou 720,7 mg. Nejvyšší denní dávka byla 1600 mg. Tiaprid byl podáván výlučně perorálně v tabletách po 100 mg. Je to výrobek francouzské firmy Delagrang. U 13 pacientů šlo o predeliriózní stav, u 4 pacientů o stav deliriózní. Jeden pacient z této skupiny musel být přeložen na uzavřené oddělení. Přídatná interní a neurologická medikace byla nutná v šesti případech. Dva

J. NERAD, P. MAREČEK, M. MUDRA, L. NERADOVÁ / PŘÍZNAKY Z ODNĚTÍ ALKOHOLU A JINÝCH DROG, LÉČENÉ TIAPRIDEM – DVOJITĚ SLEPÁ, STANDARDEM KONTROLOVANÁ STUDIE

z pacientů potřebujících vedlejší medikaci byli epileptici. Přídavná psychiatrická medikace nebyla u této skupiny nutná ani v jediném případě.

Charakteristika pacientů ze souboru vypadlých

Šlo o čtyři pacienty, kteří shodou okolností všichni užívali Tiaprid. Dva byli závislí na alkoholu, jeden toxikoman (polymorfní), preferující intravenózně podávaný kodein. Ve čtvrtém případě šlo o kombinovanou závislost – alkohol a polymorfní toxikomanie s preferencí intravenózně podávaného kodeinu. Proč vypadli ze studie: dva případy svévolně opustily oddělení, v jednom případě šlo o překlad do mimopražského zařízení na nucenou léčbu. Čtvrtý pacient, s kombinovanou závislostí, si tajně píchal kodein i. v., takže tím zkreslil výsledky. Nakonec jsme jej přeložili na uzavřené oddělení. Tito pacienti dostali celkové dávky Tiapridu v této výši: 1200, 2100, 2400 a 4000 mg v průběhů 3 – 5 dnů. Sledovali jsme jejich osudy nadále a půlroční katamnéza vypadá takto: po přerušení léčby Tiapridem se neobjevily žádné příznaky, které by bylo možno považovat za vedlejší účinky preparátu. Údaje byty zjišťovány retrospektivně – toxikomané navštěvovali Středisko drogových závislostí, jeden závislý na alkoholu se vrátil do Apolináře k doléčení a o druhém závislém na alkoholu nám podala zprávu OAT. Tento poslední pacient byl také jediný, který půl roku po vypadnutí ze studie abstinovat.

Vedlejší účinky a laboratorní nálezy

Rozdíl mezi počtem a intenzitou vedlejších příznaků nebyl mezi srovnávanými skupinami statisticky významný. Nejčastějším vedlejším příznakem po podání Heminevrinu byla cefalea (ve třech případech), která s jedinou výjimkou odzněla do konce šestidenního sledování. Nejčastějším vedlejším příznakem po podání Tiapridu byla somnolence (v pěti případech), která také s jedinou výjimkou odezněla do konce sledování. Až na výše uvedené výjimky odezněly všechny vedlejší příznaky již během podávání preparátů. U jednoho z epileptiků došlo třetí den podávání Tiapridu ke dvěma epileptickým paroxysmům typu grandmal, pro které dostal jednorázové Diazepam i. v. a i. m. Během dalších 6,5 měsíců, kdy jsme pacienta sledovali, se již

J. NERAD, P. MAREČEK, M. MUDRA, L. NERADOVÁ / PŘÍZNAKY Z ODNĚTÍ ALKOHOLU A JINÝCH DROG, LÉČENÉ TIAPRIDEM – DVOJITĚ SLEPÁ, STANDARDEM KONTROLOVANÁ STUDIE

žádný epileptický paroxysmus neobjevil (pacient po celou tuto dobu abstinoval). Co se týče laboratorních nálezů – v základním laboratorním screeningu se v žádné ze srovnávaných skupin neobjevily hodnoty svědčící pro zhoršování somatického stavu pacienta po podávání preparátu. Naopak se původní patologické hodnoty (pokud se vyskytly před nasazením léku) upravily k normě, či se alespoň značně zlepšily. Ke zhoršení laboratorních hodnot nedošlo ani v jediném případě, přičemž nebyl žádný rozdíl mezi oběma srovnávanými skupinami.

Výsledky

Pacienti byli denně sledováni po celou dobu, po kterou dostávali léky. Do statického zpracování však byly z pochopitelných důvodů zahrnuty jen výsledky pozorování za 6 dnů. Výchozí stav před aplikací léků: U skupiny pacientů s Heminevrinern byl průměrný počet zjištěných příznaků z 19 možných hlavních příznaků 10,56 při směrodatné odchylce 2,79. U skupiny s Tiapridern pak 11,41 při směrodatné odchylce 2,09. Zjištěný rozdíl nebyl statisticky významný, obě skupiny byly tedy co do somatopsychického poškození srovnatelné.

Průběžný a konečný stav: srovnávané skupiny se statisticky nelišily ve velikosti zlepšení zaznamenaných v jednotlivých dnech šestidenního sledování. Nelišily se ani co do výsledného stavu, respektive zlepšení stavu, dosaženého za údobí šesti dnů statisticky hodnocených. Největší přírůstek zlepšení u obou srovnávaných skupin byl zaznamenan v prvních dvou dnech sledování, kdy šlo o zlepšení statisticky významné ve srovnání se stavem předchozím (tedy s hodnocením před 24 hodinami). V dalších čtyřech dnech sledování nebyly již přírůstky zlepšení statisticky významné ve srovnání se stavem před 24 hodinami.

Závěr

Podle výsledků naší studie jsou oba preparáty Heminevrin (Clometiazol), Tiaprid zcela srovnatelné co do efektu u předeliriózních (celkem 28) a deliriózních (celkem 7) stavů, vzniklých po odnětí alkoholu či jiných drog u pa-

J. NERAD, P. MAREČEK, M. MUDRA, L. NERADOVÁ / PŘÍZNAKY Z ODNĚTÍ ALKOHOLU A JINÝCH DROG, LÉČENÉ TIAPRIDEM – DVOJITĚ SLEPÁ, STANDARDEM KONTROLOVANÁ STUDIE

cientů na nich závislých. Ani v jedné ze sledovaných skupin se neobjevily žádné závažné vedlejší účinky, tedy i z tohoto hlediska jsou oba preparáty srovnatelné. Jediný značný rozdíl byl v dávkování – ve skupině s Tiapridem bylo dosahováno o stejného efektu jako ve skupině s Heminevrinem (clometiazolem), ovšem u Tiapridu bylo perorální dávkování 2,77 krát nižší.

L i t e r a t u r a

- Dojaiffe D. et al.:* Clinical Trial of GLG 1347. *Bruxellea Med.* 55, 1975, 11, s. 597 – 601
- Jenner, P. – Marsden, C. D.:* The substituted benzamides – a novel class of dopaminergic agonists. *Life Sciences*, 25, 1976, s. 479 – 486
- Kubička, L.:* Ústavní léčba alkoholismu. Vydal VUP Praha, edice Správy, č. 29, 1975, s. 247
- Mafart, Y.:* An original treatment for motor personality and behavioural disturbances in alcohol patients in a department of general medicine. *Sem. Hop. Paris*, 54, 1978, 21 – 24, s. 719 – 721
- Nouger, C.:* A new concept in the treatment of the disorders of alcoholism. *ARS Medici*, 31, 1976, 12, s. 2235 – 2241
- Welbel, L. – Ketner, M.:* Alkoholický abstinanční syndróm liečený Tiapridom. *Protialk. obzor*, 19, 1984, 5, s. 305 – 309

Do redakcie prišlo dňa: 29. 2. 1985

Adresa autora: MUDr. J. Nerad, Náplavní 5, 120 00 Praha 2