

EVALUATIE VAN DE ACTIVITEIT VAN CAPSULES DROOGEXTRACT VAN PASSIEBLOEM*, VOLGENS EEN "STER"-MODEL

Marc Anseau

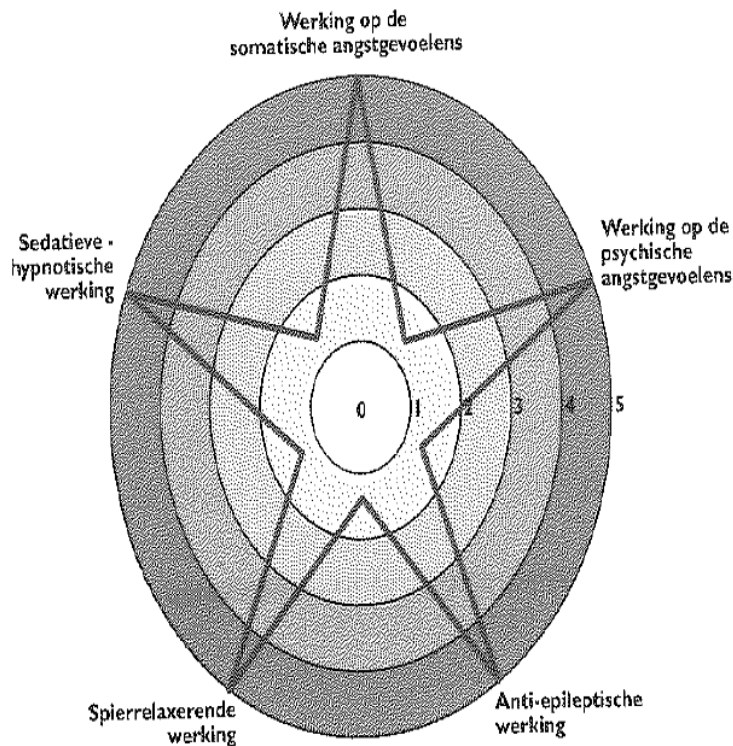
Dienst Psychiatrie en Medische Psychologie, Universitair Ziekenhuis, Luik

KEYWORDS: benzodiazépines, anxiété

Inleiding

De verschillende benzodiazepines kunnen niet alleen ingedeeld worden volgens de activiteit en farmacokinetiek van elke molecule, maar ook volgens het klinisch spectrum of de meer uitgesproken werking op één of meerdere van de symptomen. Om een snelle visualisatie van de klinische verschillen mogelijk te maken, hebben wij een 'ster'-model op punt gesteld, dat 5 parameters evalueert;

1. Werking op de psychische angstgevoelens;
2. Werking op de somatische angstgevoelens;
3. Sedatieve en hypnotische werking;
4. Spierrelaxerende werking;
5. Anti-epileptische werking.



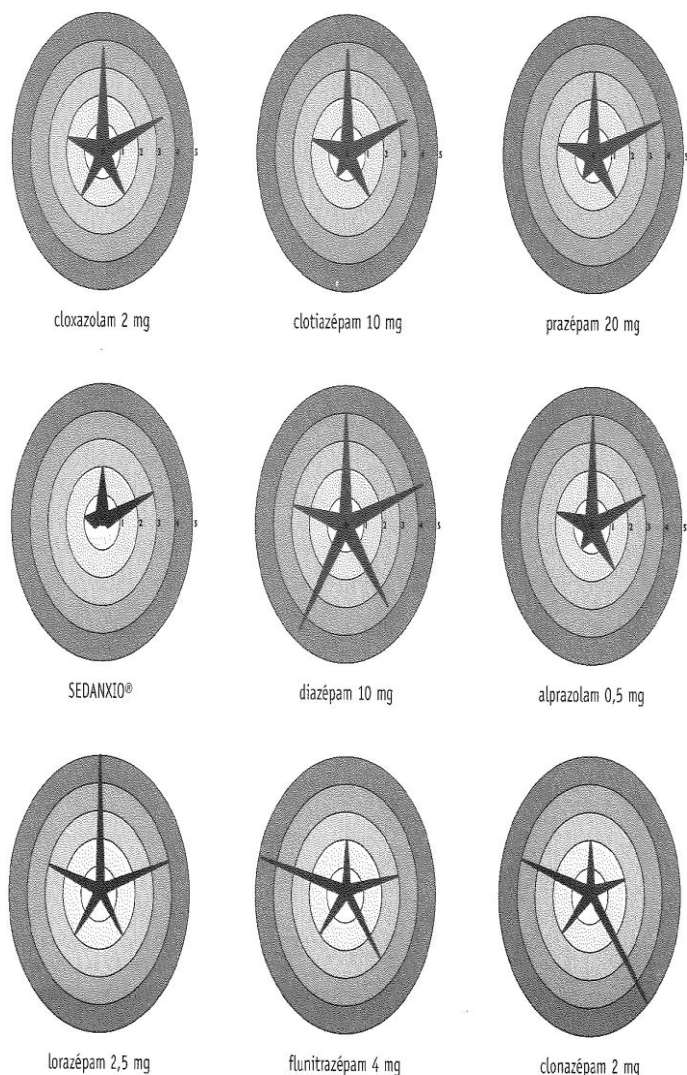
De evaluatie werd uitgevoerd t.o.v. een referentiemolecule voor elke parameter, nl. : diazepam (Valium®) 10 mg, lorazepam (Temesta®) 2.5 mg, flunitrazepam (Rohypnol®) 4 mg en clonazepam (Rivotril®) 2 mg. Het stermodel werd gekozen, omdat het de informatie weergeeft op een eenvoudige en duidelijke manier.

De eigenschappen van de andere benzodiazepines werden in cross-over geëvalueerd ten opzichte van de referentiemoleculen, behalve de anti-epileptische werking (evaluatie op basis van literatuurgegevens).

Deze methodologie liet ons toe duidelijke klinische verschillen vast te stellen tussen de producten op de Belgische markt. We hebben arbitrair de werking van de eenheidsdosis laten overeenstemmen met de hoogste dosis via orale inname beschikbaar in België (Anseau et Diricq, 1979; Anseau, 1982; Anseau et al., 1984; Anseau, 1996; Anseau et Sabbe, 2003). Het grootste probleem dat zich stelt bij deze grafische voorstelling is de toekenning van de dosis. Het spreekt vanzelf dat moleculen die gecommmercialiseerd werden onder een hoog gedoseerde vorm, hoger scoren voor de verschillende activiteitsparameters dan de moleculen die enkel in lage dosering op de markt gebracht werden. Om de sterke invloed van deze arbitraire factoren te neutraliseren, werd een parameter gedefinieerd die veel minder dosisafhankelijk is: de *anxiolytische index*. Deze index wordt berekend door de som van de werking op de somatische en psychische angstgevoelens te delen door de som van de hypnosedatieve en de spierrelaxerende werking. Deze index bepaalt de anxiolytische werking van de molecule: een hoge index wijst op een belangrijkere anxiolytische werking dan een hypno-sedatieve en spierrelaxerende werking. Een hoge anxiolytische index wordt aanbevolen wanneer een anxiolytische werking beoogd wordt met een minimum aan nevenwerkingen.

Deze method werd eerst toegepast op de verschillende benzodiazepines. Nadien werd ze eveneens gebruikt voor andere bestanddelen zoals zopiclone (Imovane®) en zolpidem (Stilnoct®). Aangezien (enkelvoudige) plantenextracten veelvuldig gebruikt worden bij de behandeling van angstgevoelens en slaapstoornissen, leek het ons uitermate interessant dit model toe te passen op dit soort actieve bestanddelen.

In deze context werd volgens een intussen goed op punt gestelde methodologie het klinisch profiel en de anxiolytische index van 2 capsules Sedanxio® 200 mg met droogextract van passiebloem (*Passiflora incarnata L.*) vooropgesteld. Passiebloem werd efficiënt bevonden in dierproeven waar de anxiolytische werking werd gemeten (Dhawan et al., 2001a, 2001b). Daarenboven toonden gecontroleerde klinische dubbelblindstudies aan dat de anxiolytische werking van passiebloem equivalent was aan die van oxazepam wat betreft gegeneraliseerde angstgevoelens (Akhondzadeh et al., 2001a) en belangrijker was dan die van een placebo bij de ontwenning van opiumderivaten in combinatie met clonidine (Akhondzadeh et al., 2001b).



Tabel: Anxiolytische index (*)
 van benzodiazepines en andere substanties

passiebloem droogextract 400 mg (Seda nxio®)	4.00
prazepam 20mg (Lysa nxia®)	2.32
alprazolam 0.5 mg (Xanax® en andere)	2.26
cloxazolam 2 mg (Akton®)	2.19
clotiazepam 10 mg (Clozan®)	2.07
clobazam 20 mg (Frisium®)	2.00
Lorazepam 2.5 mg (Temesta® en andere)	1.69
bro mazepam 12 mg (Lexotan® en andere)	1.59
clorazepate 15 mg (Tranxene® en andere)	1.50
oxazepam 50 mg (Seresta® en andere)	1.34
diazepam 10mg (Valium® en andere)	1.10
temazepam 20 mg (Euhypnos® en andere)	1.08
loprazolam 2 mg (Dormonoct®)	1.07
lormetazepam 2 mg (Loramet® en andere)	1.05
loflazepate 2 mg (Victan®)	0.97
flurazepam 30 mg (Staurodorm®)	0.95
ketazolam 45 mg (Solatran®)	0.93
nordazepam 10 mg (Calmday®)	0.86
nitrazepam 5 mg (Mogadon®)	0.86
zopiclone 7,5 mg (Imovane® en andere)	0.82
clonazepam 2 mg (Rivotril®)	0.75
flunitrazepam 4 mg (Rohypnol® en andere)	0.75
brotizolam 0.25 mg (Lendormin®)	0.70
zolpidem 10mg (Stilnoct® en andere)	0.65
triazolam 0.5 mg (Halcion® en andere)	0.56

(*) niet-afgeronde waarden van werking op psychische + somatische angstgevoelens / hypno-sedatieve + spierrelaxerende werking

Methode

De studie werd uitgevoerd op 10 patiënten opgenomen in de Dienst Psychiatrie en Medische Psychologie van het Universitair Ziekenhuis Sart Tilman te Luik. De patiënten voldeden aan de criteria van gegeneraliseerde angstgevoelens van de "Research Diagnostic Criteria" (Spitzer et al., 1978, 1985). De evaluatie gebeurde blind en door een eenmalige inname t.o.v. een referentiemolecule voor elke activiteitsparameter.

De referentiemolecule werd de eerste dag toegediend om 08.00 u en het klinisch effect werd om 10.00 u dezelfde dag geëvalueerd aan de hand van de anxietéitsschaal van Hamilton (gewijzigd en aangepast voor deze applicatie). Aan het geobserveerde effect werd arbitrair een waarde 5 gegeven (zeer sterke werking). De volgende dag werden 2 capsules Sedanxio® wat overeenstemt met 400 mg droogextract van passiebloem toegediend volgens dezelfde procedure en hun activiteit werd beoordeeld van 0 tot 5 naargelang hun doeltreffendheid op de onderzochte parameter, volgens de schaal van Hamilton (aangepast):

- 0 = geen effect
- 1 = zeer licht effect
- 2 = licht effect
- 3 = matig effect
- 4 = sterk effect
- 5 = zeer sterk effect

De hypnotische werking werd beoordeeld in vergelijking met flunitrazepam 4 mg (Rohypnol®) voor de doeltreffendheid op het inslapen na een toediening om 22 u .

De anti-epileptische werking werd enkel beoordeeld op basis van literatuurgegevens.

De vergelijkingen werden dus blind uitgevoerd 's morgens diazepam 10 mg (werking op de psychische angstgevoelens en spierrelaxerend), lorazepam 2.5 mg (werking op de somatische angstgevoelens) en 's avonds t.o.v. flunitrazepam 4 mg (hypno-sedatieve werking).

De anxiolytische index werd berekend door de verhouding te berekenen tussen de som van de werking op de somatische en psychische werking tot de som van de hypno-sedatieve en spierrelaxerende werking gebruikmakend van de nietafgeronde waarden toegekend aan de verschillende parameters.



Resultaten

De gemiddelde waarden voor de 4 activiteitsparameters waren:

- Werking op de psychische angstgevoelens: 2.7

- Werking op de somatische angstgevoelens: 1.7
- Hypno-sedatieve werking: 0.9
- Spierrelaxerende werking: 0.2
- Anti-epileptische werking (volgens literatuur): 0

Deze resultaten worden afgerond in de grafische 'ster'-voorstelling (zie figuur) met volgende waarden:

- Werking op de psychische angstgevoelens: 3
- Werking op de somatische angstgevoelens: 2
- Hypno-sedatieve werking: 1
- Spierrelaxerende werking: 0
- Anti-epileptische werking (volgens literatuur): 0

De anxiolytische index bedraagt 4.00.

Conclusies

De 'sterren' en anxiolytische index van de benzodiazepines worden vooral in de praktijk gebruikt: ze maken het mogelijk om elk voorschrift aan te passen in functie van de symptomen van de patiënt en ze zijn eveneens een basis voor discussie met collegae. Volgens het model wordt de inname van 2 capsules Sedanxio® gekenmerkt door een matige werking op de psychische angstgevoelens en een lichte werking op de somatische angstgevoelens. De hypno-sedatieve werking is zeer beperkt en het spierrelaxerend effect zo goed als onbestaande.

We besluiten uit dit model dat passiebloem aangewezen is wanneer gematigde angstgevoelens worden vastgesteld: psychische angstgevoelens (zorgen, negatieve voor gevoelens, zenuwachtigheid, ...) en in mindere mate somatische angstgevoelens (fysieke symptomen tengevolge van angstgevoelens...). Passiebloem wordt perfect verdragen, is zeer licht sedatief en de spierrelaxerende werking is quasi onbestaande.

De anxiolytische index van Sedanxio® (inname van 2 capsules wat overeenstemt met 400 mg droogextract van passiebloem) bedraagt 4,00 en is dus zeer hoog, veel hoger dan die van de benzodiazepines. Dit resultaat is vooral te wijten aan de bijna volledige afwezigheid van een spierrelaxerende werking en aan de lichte hypno-sedatieve werking.

We kunnen dus stellen dat passiebloem aangewezen is wanneer een werking op de angstgevoelens nodig is zonder spierrelaxerende werking en met een lichte hypnosedatieve werking.

Noot

(*) Sedanxio[®], Laboratoria Tilman; Capsules droogextract van passiebloem (*Passiflora incarnata* L.) 400mg (2 capsules van 200mg)

References

- AKHONDZADEH S., NAGHAVI HR, VAZIRIAN M., SHAYEGANPOUR A., RASHIDI B., KHANI M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2001a, 26, 363-367.
- AKHONDZADEH S., KASHANI L., MOBASERI M., HOSSEINI SH, NIKZAD S., KHANI M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2001b, 26, 369-373.
- ANSSEAU M. Les benzodiazépines: De la pharmacologie à la clinique, une approche pratique. *Ars Med.*, 1982, 37, 241-257.
- ANSSEAU M. Les benzodiazépines. *Rev. Méd. Liege*, 1996, 51, 70-77.
- ANSSEAU M., DIRICQ St. Les benzodiazépines. *The Upjohn Medical Monographs*, 1979, 1 (10), 1-38.
- ANSSEAU M., DOUMONT A., DIRICQ St. Methodology required to show clinical differences between benzodiazépines. *Curr. Res. Med. Opin.*, 1984, 8 (suppl. 4), 108-114.
- ANSSEAU M., SABBE B. Les troubles anxieux In: *Manuel de Psychopharmacothérapie*. Dierick M., Ansseau M., D'Haenen H., Peuskens J., Linkowski P. (Eds) Gent, Academia Press, 2003, 231-277.
- DHAWAN K., KUMAR S., SHARMA A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *J. Ethnopharmacol.*, 2001a, 78, 165-170.
- DHAWAN K., KUMAR S., SHARMA A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia.*, 2001b, 72, 922-926.
- SPITZER RL, ENDICOTT J., ROBINS E. Research Diagnostic Criteria. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978, 34, 773-782.
- SPITZER RL, ENDICOTT J., ROBINS E. Critères de diagnostic pour la recherche en psychiatrie. Traduction et adaptation française par M. Ansseau. *Acta Psychiat. Belg.*, 1985, 85, 253-324.