

*Małgorzata Rzewuska, Krystyna Sobucka*

## **Alprazolam w leczeniu lęku uogólnionego z towarzyszącymi objawami depresyjnymi (badanie wstępne)**

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii  
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

U 27 chorych z rozpoznaniem lęku uogólnionego z towarzyszącymi objawami depresyjnymi oceniano (stosując skale depresji HAMD i MADRES oraz lęku HARS) wyniki leczenia alprazolamem. Wyrażna redukcja objawów (w podobnym stopniu lęku, jak i objawów depresji) wystąpiła już w pierwszym tygodniu leczenia, przy stosowaniu niewielkich dawek leku, a stopień poprawy objawowej uzyskany w ciągu pierwszych 14 dni leczenia nie uległ zmianie w 4 tygodniach terapii.

### **Summary**

In 27 patients in GAD with concomitant depressive symptoms the authors evaluated (using HAMD, MADRES and HARS) the effect of 4 weeks therapy with alprazolam (Xanax). Anxiolytical effect of alprazolam manifested during 1 week therapy by a small dose and was parallel to antidepressive influence.

### **Wstęp**

Lęk zajmuje szczególne miejsce w psychopatologii. Objawy lęku nie tylko stanowią podstawowe zaburzenie w schorzeniach psychogennych, lecz często poprzedzają rozwój i towarzyszą innym objawom w psychozach bez względu na ich etiologię. Ścisłe powiązanie objawów lęku i depresji skłoniło do podjęcia badań nad efektywnością anksjolityków w depresjach. Badania, w których stosowano „klasyczne” benzodiazepiny wskazywały na to, że leki te nie wykazują działania przeciwdepresyjnego (Kelly i wsp. 1969, Johnstone i wsp. 1980, Lesser i wsp. 1989).

Jednak porównania skuteczności chlordiazepoksydu, amitryptyliny i kombinacji obu leków w depresjach nerwicowych (Rickels i wsp. 1970) wskazywały na to, że stopień poprawy zależy od równoczesnego nasilenia objawów lęku i depresyjnych. Overall (1966) zaproponował podział zespołów depresyjnych na podstawie wyników leczenia, wyodrębnił przy tym: depresje z lękiem, z zahamowaniem i wycofywaniem się oraz z wrogością. Raskin (1974) zastosował ten podział w ocenie klinicznej diazepam, fenelzyny i placebo

i stwierdził, że diazepam działa jedynie w zespołach lękowo-depresyjnych, natomiast u chorych depresyjnych z niepokojem, drażliwością i agresją istotną poprawę uzyskano stosując fenelzynę lub placebo. Kwalifikowanie do badań chorych wyłącznie na podstawie kryteriów objawowych (m.in. DSM III R) powoduje włączanie do jednej grupy depresji nerwicowych i endogennych, co prowadzi do błędów w ocenie działania leków (Kravitz 1993, Breier 1986, Massion i in. 1993). Dlatego też przy porównywaniu działania leków na objawy lęku i depresji niezbędne jest uwzględnianie klasyfikacji nozologicznej zaburzeń, ciężkości choroby, typu depresji, nadużywania alkoholu i in. (Hollister i wsp. 1993).

Podobny do dezypraminy wpływ alprazolamu na depresję porzerpinową u zwierząt (Sethy i Hodges 1982, O'Connor i wsp. 1984) i obecność w budowie tego leku pierścienia triazolowego (pierścień taki zawiera także trazodon) stały się przesłankami do badań klinicznych nad efektem przeciwdepresyjnym tego leku. Niektóre z badań (Fabra i McLendon 1980, Warner i in. 1988, Ansseau i wsp. 1984, Goldberg i wsp. 1986, Fawcett i wsp. 1987) wykazały, że na objawy w pierwotnych i nasilonych depresjach alprazolam wpływa skuteczniej niż placebo i podobnie silnie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, a nawet (Remick i in. 1985, Overall i wsp. 1987) ma również wpływać silniej i szybciej na somatyczne objawy depresji. Inni autorzy aczkolwiek stwierdzili, że wpływ alprazolamu na stadium REM snu nie różni się od efektu wywieranego przez leki trójpierścieniowe (Rush i wsp. 1985, Hubain i wsp. 1990), a i profil działania oceniany skalami lęku i depresji Hamiltona (Erikson i wsp. 1987) jest podobny, stwierdzili, że w nasilonych depresjach endogennych alprazolam jest znacznie mniej skuteczny niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (Lennox i wsp. 1984, Remick i wsp. 1985). Natomiast w psychogennych, wtórnych zaburzeniach depresyjnych z lękiem lub objawami konwersyjnymi stwierdzono, że wpływa także na objawy depresyjne (Lesser i wsp. 1989, Feighner i wsp. 1983, Rickels i in. 1985) działając równie skutecznie jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, a ponadto wywołuje mniej objawów niepożądanych (Imlak 1985).

W większości badań nad przeciwdepresyjnym działaniem alprazolamu stosowano stosunkowo duże dawki leku (średnio 4–6 mg dziennie), chociaż Teicher i wsp. (1990) opisali nagłą i dramatyczną poprawę po 3 dniach stosowania alprazolamu w małych dawkach (do 1,5 mg dziennie) u 4 z 10 chorych, u których rozpoznali depresję sezonową lub endogenną.

Inni autorzy obserwowali narastanie objawów depresyjnych (Cohen 1981), zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu dużych dawek alprazolamu (Lydiard i wsp. 1987) pomimo ustąpienia napadów lęku i agorafobii.

Analiza wyników dotychczasowych prac wskazuje, że alprazolam można uznać za równie skuteczny lek jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w słabo lub średnio nasilonych zaburzeniach lękowych z wtórną depresją (Hollister i wsp. 1993), chociaż nie działa na podstawowe objawy depresji endogennej (Schatzberg i Cole 1978).

Dalszych badań wymaga skuteczność alprazolamu w leczeniu dystymii, depresji endoreaktywnych, atypowych i z nasilonym niepokojem (Erikson 1987). Wydaje się także celowym poszerzenie stosowanych skal ocen objawów depresyjnych i wydłużenie okresu obserwacji chorych.

### **Cel pracy**

Celem pracy była ocena działania alprazolamu w stanach uogólnionego lęku (GAD) z towarzyszącymi objawami depresyjnymi w okresie cztero-tygodniowej kuracji.

### **Material**

Badaniem objęto 27 pacjentów leczonych ambulatoryjnie w Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Badanie zostało dopuszczone przez Komisję Etyczną IPN, wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Zakwalifikowano chorych spełniających następujące kryteria:

1. wiek 18–65 lat,
2. rozpoznanie lęku z obniżeniem nastroju,
3. czas trwania zaburzeń co najmniej 4 tygodnie,
4. nasilenie objawów – co najmniej 20 punktów w skali oceny lęku Hamiltona i 9 punktów w skali depresji Hamiltona.

Kryteria wyłączające z badań:

1. inne zaburzenia psychiczne, włącznie z lękiem napadowym,
2. poważne schorzenia somatyczne, zaburzenia funkcji tarczycy, napady drgawkowe w wywiadzie,
3. tendencje samobójcze,
4. nadużywanie alkoholu lub leków, stosowanie w okresie dwóch tygodni przed rozpoczęciem próby trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, anksjolityków, leków nasennych lub EW,
5. konieczność podawania innych leków wpływających na nastrój,
6. ciąża, okres laktacji, ryzyko ciąży.

### **Metoda**

Stan psychiczny oceniano w 1, 2 i 4 tygodniu skalą lęku Hamiltona (HARS), skalą depresji Hamiltona (HAMD) i skróconą wersją skali Montgomery-Åsberg (MADRES).

Objawy niepożądane oceniano inwentarzem objawów w 1, 2 i 4 tygodniu leczenia.

Przed leczeniem i po 4 tygodniach leczenia oceniano globalnie nasilenie depresji. Po 4 tygodniach oceniano globalnie skuteczność leczenia i stopień poprawy.

Leczenie rozpoczynano od 0,5 mg, a dawkę 2,5 mg osiągnięto zwiększając codziennie ilość leku w ciągu 7 dni i utrzymywano ją przez 4 tygodnie.

### Ocena statystyczna wyników

Zestawiono oddzielnie oceny stanu pacjentów, którzy byli leczeni przez 4 tygodnie oraz grupę chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie (drop out). Stopień poprawy oceniono testem t-Studenta.

### Wyniki

W badaniu uczestniczyło 27 pacjentów w wieku 23–53 lat (średnia wieku 38 lat), 20 kobiet i 7 mężczyzn.

Przez 4 tygodnie leczenie kontynuowało 14 kobiet i 5 mężczyzn. Leczenie przerwało wcześniej 8 osób, w tym 5 pacjentów ze względu na brak poprawy samopoczucia (trzech po tygodniu, jeden po 2 tygodniach, jeden po 3 tygodniach).

Leczenie przerwano z powodu nasilonych objawów niepożądanych u 3 chorych (u jednego po tygodniu, u jednego po 2 tygodniach, u jednego po 3 tygodniach). Wszyscy ci chorzy skarżyli się na senność, zawroty głowy, wzmożoną potliwość, suchość w ustach.

Grupę chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie charakteryzowało nieco większe nasilenie objawów w skali lęku Hamiltona przed leczeniem. Nie było wyraźnej różnicy w nasileniu obaw i objawów sercowo-naczyniowych. Grupę tę charakteryzowało mniejsze nasilenie nastroju lękowego oraz poczucia słabości i rozbicia. Chorzy ci natomiast odczuwali bardziej nasilone objawy mięśniowe, z układu moczowo-płciowego i autonomiczne. Po tygodniu leczenia nasilenie objawów w grupie, która przerwała leczenie było także wyższe, niż u pozostałych, a redukcja nasilenia objawów była nieco niższa (o 34,5%).

Po tygodniu leczenia nastrój lękowy, napięcie, obniżenie nastroju, a także objawy somatyczne mięśniowe, z przewodu pokarmowego i z układu moczowo-płciowego były bardziej nasilone niż u chorych, którzy kontynuowali leczenie (tab. 1).

Globalne nasilenie objawów depresyjnych w skali HAMD przed leczeniem nie różniło się w obu grupach chorych. Analiza nasilenia poszczególnych objawów wskazuje, że chorzy w grupie „drop out” przed leczeniem ujawniali większy niepokój – mniej nasilone zaburzenia snu, oprócz trudności w zasypianiu.

Po tygodniu leczenia w grupie tej poprawa w skali depresji Hamiltona była mniejsza (32%, u pozostałych 60%). Wyraźnie bardziej nasilone były zaburzenia snu, ograniczenie aktywności złożonej, niepokój psychiczny i ruchowy (tab. 2).

Globalne nasilenie objawów w skali Montgomery-Åsberg przed rozpoczęciem badania było nieco większe u chorych, którzy przerwali leczenie, przy

Tabela 1. Porównanie nasilenia objawów w skali lęku Hamiltona (HRSA) w grupie osób, które przedwcześnie przerwały leczenie (N=8) i u pozostałych osób (N=19)

Objawy		Dzień kuracji			
		0		7	
		N=19	N=8	N=19	N=8
1.	Nastój lękowy	2,63	2,37	1,37	1,50
2.	Napięcie	2,58	2,75	1,47	2,12
3.	Obawy	1,42	1,37	0,84	0,87
4.	Bezsenna	2,16	2,37	1,05	1,50
5.	Intelekt (poznawcze)	1,89	2,25	1,10	1,37
6.	Obniżony nastrój	1,95	2,37	1,05	1,75
7.	Somatyczne mięśniowe	1,95	2,50	1,16	1,62
8.	Somatyczne czuciowe	1,79	1,50	1,16	1,12
9.	Obj. sercowo-naczyniowe	2,10	2,25	1,05	1,25
10.	Obj. z układu oddechowego	1,89	2,25	1,21	1,37
11.	Obj. żołądkowo-jelitowe	1,26	1,75	0,63	1,00
12.	Obj. moczowo-płciowe	1,00	1,50	0,63	1,00
13.	Obj. wegetatywne	1,89	2,50	1,10	1,50
14.	Zachowanie	2,21	2,50	1,42	1,75

Tabela 2. Porównanie nasilenia objawów w skróconej wersji skali depresji Hamiltona (HAMD) przed leczeniem w grupie pacjentów, którzy ukończyli i przerwali leczenie

Objawy		Dzień kuracji			
		0		7	
		N=19	N=8	N=19	N=8
1.	Obniżony nastrój	1,79	1,87	0,84	1,50
2.	Poczucie winy	0,26	0,37	0,16	0,25
3.	Myśli i tendencje samobójcze	0,05	0,12	0,05	-
4.	Trudności w zasypianiu	1,37	1,37	0,53	1,00
5.	Bezsenna nocna	1,05	0,87	0,26	0,75
6.	Wczesne budzenie	0,68	0,37	0,21	0,12
7.	Praca i aktywność	1,79	1,87	0,84	1,50
8.	Zahamowanie	0,74	1,12	0,37	0,75
9.	Pobudzenie	1,05	1,12	0,32	0,62
10.	Niepokój psychiczny	2,05	2,50	0,79	1,37

czym największa różnica dotyczyła ekspresji smutku. U tych chorych poprawa po tygodniu leczenia była mniejsza (o 42%) niż u pozostałych (o 63%) (tab. 3).

Różnice w zakresie uzyskanej poprawy w obu grupach ilustruje porównanie wskaźników poprawy wyrażonych w stosunku różnicy nasilenia objawu po tygodniu leczenia do nasilenia przed rozpoczęciem leczenia (tab. 4).

Różnica nasilenia objawów w grupie osób, które kontynuowały leczenie była istotna we wszystkich punktach skali, za wyjątkiem objawów somatycznych

Tabela 3. Porównanie oceny depresji w 5-punktowej skali Montgomery-Åsberg (MADRES) w grupach chorych, którzy przzerwali i kontynuowali leczenie

Objawy		Dzień kuracji			
		0		7	
		N=19	N=8	N=19	N=8
1.	Ekspresja smutku	2,16	2,87	0,53	1,62
2.	Ocena subiektywna	2,21	2,12	0,79	1,12
3.	Napięcie wewnętrzne	3,21	3,37	1,53	2,12
4.	Zaburzenia snu	2,74	2,62	1,00	1,50
5.	Spadek łaknienia	0,89	0,89	0,32	0,50

Tabela 4. Porównanie istotności wskaźników poprawy w skali lęku Hamiltona w grupach chorych, którzy kontynuowali i przzerwali leczenie

Objawy		Grupa A			Grupa B		
		x	t	p	x	t	p
1.	Nastroj lęku	1,26	5,551	0,001	0,87	3,832	0,001
2.	Napięcie	1,10	4,824	0,001	0,62	2,357	0,05
3.	Obawy	0,58	3,021	0,001	0,50	1,873	0,1
4.	Bezsennaść	1,10	5,914	0,001	0,87	2,949	0,02
5.	Intelekt (poznawcze)	0,79	4,031	0,001	0,87	2,949	0,02
6.	Obniżony nastrój	0,89	4,385	0,001	0,62	3,388	0,01
7.	Somatyczne mięśniowe	0,79	3,543	0,001	0,87	3,832	0,001
8.	Somatyczne czuciowe	0,63	2,582	0,01	0,37	0,987	ns
9.	Obj. sercowo-naczyniowe	1,05	5,866	0,001	0,75	2,809	0,02
10.	Obj. z układu oddechowego	0,68	3,134	0,001	0,87	2,186	0,05
11.	Obj. żołądkowo-jelitowe	0,63	3,316	0,001	0,75	2,396	0,02
12.	Obj. moczowo-płciowe	0,37	1,805	0,05	0,50	1,873	0,1
13.	Obj. wegetatywne	0,79	4,389	0,001	1,00	3,058	0,01
14.	Zachowanie	0,79	3,762	0,001	0,75	3,000	0,01
Dla całej skali		11,47	5,983	0,001	10,50	3,230	0,01

A – grupa chorych, którzy kontynuowali leczenie

B – grupa „drop out”

czuciowych. W grupie „drop out” nie było istotnej statystycznie różnicy w punktach oceniających obawy, objawy somatyczne-czuciowe i z układu moczowo-płciowego. Natomiast istotną różnicę (spadek) nasilenia objawów notowano w punktach skali oceniających charakterystyczne objawy lęku i niepokoju.

Jak wynika z tabeli 5 w grupie kontynuującej leczenie istotna różnica dotyczyła poprawy we wszystkich punktach skali, za wyjątkiem poczucia winy. W grupie kuracji przzerwanych, aczkolwiek ocena globalna istotnie różniła stan wyjściowy i po upływie tygodnia, to nie wykazano po tygodniu leczenia znaczącej różnicy w nasileniu nastroju depresyjnego, zaburzeń snu oraz podniecenia i niepokoju.

Tabela 5. Porównanie istotności wskaźników poprawy w skali depresji Hamiltona w okresie tygodnia leczenia w grupach chorych, którzy przegrali i kontynuowali leczenie

Objawy		Grupa A			Grupa B		
		x	t	p	x	t	p
1.	Obniżony nastrój	0,95	3,381	0,001	0,37	0,987	ns
2.	Poczucie winy	0,10	0,952	ns	0,12	–	ns
3.	Myśli i tendencje samobójcze	–	–		0,12	–	
4.	Trudności w zasypianiu	0,84	4,078	0,001	0,37	1,142	ns
5.	Bezsennosc nocna	0,79	5,448	0,001	0,12	–	
6.	Wczesne budzenie	0,47	2,655	0,01	0,25	1,524	ns
7.	Praca i aktywnosc	0,95	4,042	0,001	0,37	2,022	0,05
8.	Zahamowanie	0,37	2,357	0,02	0,37	2,022	0,05
9.	Pobudzenie	0,74	3,700	0,001	0,50	1,873	0,1
10.	Niepokój psychiczny	1,26	3,901	0,001	1,12	2,814	0,02
Całość skali		6,47	5,611	0,001	3,75	2,429	0,02

A – grupa chorych, którzy kontynuowali leczenie

B – grupa „drop out”

W obu grupach – kontynuującej leczenie i „drop out” – notowano istotną różnicę nasilenia objawów w skali Montgomery-Åsberg, za wyjątkiem zaburzeń snu w grupie osób, które przerwały przyjmowanie leku (tab. 6).

Tabela 6. Porównanie istotności wskaźników poprawy w skali depresji Montgomery-Åsberg w okresie tygodnia leczenia w grupach chorych, którzy przegrali i kontynuowali leczenie

Objawy		Grupa A			Grupa B		
		x	t	p	x	t	p
1.	Ekspresja smutku	1,63	5,660	0,001	1,25	3,034	0,01
2.	Ocena subiektywna	1,42	5,090	0,001	1,00	3,745	0,001
3.	Napięcie wewnętrzne	1,68	4,680	0,001	1,25	3,415	0,01
4.	Zaburzenia snu	1,74	5,387	0,001	1,12	3,200	0,01
5.	Spadek łaknienia	0,58	2,358	0,02	0,37	1,407	0,2
Całość skali		7,05	6,114	0,001	5,00	3,704	0,001

A – grupa chorych, którzy kontynuowali leczenie

B – grupa „drop out”

Nasilenie objawów u 19 chorych w okresie 28 dni, mierzone za pomocą skali lęku Hamiltona, zestawiono w tabeli 7. W zakresie wszystkich punktów skali, za wyjątkiem obaw, uzyskano co najmniej 50% poprawę. Wyraźne zmniejszenie nasilenia większości objawów obserwowano w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia, za wyjątkiem objawów somatycznych mięśniowych, czuciowych i ekspresji niepokoju (punkty skali 7, 8 i 13), które uległy dalszej redukcji w późniejszym okresie leczenia.

Tabela 7. Porównanie średnich nasilenia objawów w skali lęku Hamiltona u 19 chorych, obserwowanych w ciągu 28 dni leczenia

Objawy		Dzień leczenia				% poprawy
		0	7	14	28	
1.	Nastroj lęku	2,63	1,37	1,16	0,95	64,0
2.	Napięcie	2,58	1,47	1,26	1,26	51,2
3.	Obawy	1,42	0,84	0,89	0,84	40,9
4.	Bezsennaść	2,16	1,05	0,63	0,42	80,6
5.	Intelekt (poznawcze)	1,89	1,10	0,68	0,63	66,0
6.	Obniżony nastrój	1,95	1,05	0,74	0,74	62,0
7.	Somatyczne mięśniowe	1,95	1,16	0,84	0,53	73,0
8.	Somatyczne czuciowe	1,79	1,16	0,74	0,47	73,8
9.	Obj. sercowo-naczyniowe	2,10	1,05	0,74	0,63	66,7
10.	Obj. z układu oddechowego	1,89	1,21	0,84	0,84	55,6
11.	Obj. żołądkowo-jelitowe	1,26	0,63	0,47	0,26	79,4
12.	Obj. moczowo-płciowe	1,00	0,63	0,31	0,31	69,0
13.	Obj. wegetatywne	1,89	1,10	0,74	0,47	75,2
14.	Zachowanie	2,21	1,42	1,05	1,05	52,5
Dla całej skali		26,74	15,26	11,10	9,42	64,8

Poprawa w zakresie objawów ocenianych skalą depresji Hamiltona zwykle pojawiała się już po tygodniu leczenia. Objawy uległy redukcji o 72% (tab. 8).

Porównanie średnich nasilenia objawów w skali depresji MADRES wykazało, że już po tygodniu leczenia nasilenie objawów zmniejszyło się o 63%, i nie różniło się po 14 i 28 dniach leczenia (71 i 72% redukcji nasilenia objawów) (tab. 9).

Tabela 8. Porównanie średnich nasilenia objawów w skali depresji Hamiltona u 19 chorych, obserwowanych w ciągu 28 dni leczenia

Objawy		Dzień leczenia			
		0	7	14	28
1.	Obniżony nastrój	1,79	0,84	0,74	0,53
2.	Poczucie winy	0,26	0,16	0,16	0,16
3.	Myśli i tendencje samobójcze	0,05	0,05	–	–
4.	Trudności w zasypianiu	1,37	0,53	0,26	0,21
5.	Bezsennaść nocna	1,05	0,26	0,05	0,10
6.	Wczesne budzenie	0,68	0,21	–	–
7.	Praca i aktywność	1,79	0,84	0,79	0,74
8.	Zahamowanie	0,74	0,37	0,16	0,10
9.	Pobudzenie	1,05	0,32	0,32	0,32
10.	Niepokój psychiczny	2,05	0,79	0,84	0,89
Dla całej skali		10,84	4,37	3,31	3,05
Poprawa					71,9%



Tabela 9. Porównanie średnich nasilenia objawów w skali depresji Montgomery-Åsberg (MADRES) u 19 chorych, obserwowanych w ciągu 28 dni leczenia

Objawy		Dzień leczenia			
		0	7	14	28
1.	Ekspresja smutku	2,16	0,53	0,58	0,68
2.	Ocena subiektywna	2,21	0,79	0,63	0,58
3.	Napięcie wewnętrzne	3,21	1,53	1,31	1,26
4.	Zaburzenia snu	2,74	1,00	0,42	0,32
5.	Spadek łaknienia	0,89	0,32	0,32	0,26
Dla całej skali		11,21	4,16	3,26	3,10
Poprawa			62,9%	71,0%	72,4%

Ocenę zaburzeń w GCI (u 19 pacjentów, którzy ukończyli badanie) przed i po leczeniu ilustruje tabela 10.

Po 4 tygodniach leczenia u ośmiu pacjentów uzyskano bardzo dużą poprawę, u siedmiu – dużą, u jednego – niewielką. Stan psychiczny nie zmienił się u jednego pacjenta. Pogorszenie zanotowano u 2 chorych; u jednego – niewielkie, u drugiego – duże (tab. 11).

Tabela 10. Globalna ocena nasilenia depresji (CGI)

Nasilenie depresji		Liczba pacjentów	
		Przed leczeniem	Po 4 tyg. leczenia
1	Bez zaburzeń	–	6
2	Minimalne	2	6
3	Łagodne	7	5
4	Umiarkowane	4	1
5	Znaczące	6	1
Razem		19	19

Tabela 11. Ocena stopnia poprawy po 4 tygodniach leczenia alprazolamem (skala CGI)

Stopień poprawy		Liczba pacjentów	„drop out”	Razem
5	Znaczny	13	–	13
4	Umiarkowany	2	–	2
3	Minimalny	2	1	3
2	Bez zmiany	1	2	3
1	Pogorszenie	1	2	3
Brak oceny		–	3	3
Razem		19	8	27

U obu pacjentów, u których oceniono efekt leczenia jako niepomyślny (pogorszenie, stan psychiczny bez zmiany) obserwowano po tygodniu i po dwóch tygodniach leczenia redukcję nasilenia objawów we wszystkich stosowanych skalach. Po 4 tygodniach leczenia u obu pacjentów nasilenie objawów lęku i depresji w skali Hamiltona było niższe niż przed leczeniem. U jednego pacjenta także wynik w skali Montgomery-Åsberg był niższy niż przed leczeniem. U drugiego w 4 tygodniu leczenia wystąpiło wyraźne zwiększenie nasilenia objawów w skali MADRES. U obu chorych w późniejszym okresie leczenia nastąpiło dalsze pogorszenie: nasilenie niepokoju, lęku i depresji.

Tabela 12. Objawy niepożądane towarzyszące leczeniu

Objawy	Liczba pacjentów	Stopień nasilenia	
		Nieznaczne	Wyraźne
WzmóŜona potliwość	5	3	2
Zawroty głowy	5	1	4
Suchość w ustach	2	1	1
Senność	5	3	2
RozdraŜnienie	1	–	1
Zab. ŝołądkowo-jelitowe	3	2	1
Depersonalizacja	1	1	–
Tachykardia	1	–	1
Nieostre widzenie	1	1	–

Objawy niepoŜądane wśród 27 osób włączonych do próby obserwowano u 7 pacjentów (26%). U trzech pacjentów objawy niepoŜądane były przyczyną przerwania leczenia. U dalszych trojga objawy w późniejszym okresie leczenia ustąpiły, u jednego utrzymywały się w całym okresie badania, ale wykazywały nieznaczne nasilenie. Rodzaj i nasilenie objawów niepoŜądanych zestawiono w tabeli 12.

### Omówienie wyników

Wyniki badania przeprowadzonego w grupie 27 chorych z zespołem lęku uogólnionego (GAD) i wtórną depresją wykazały, że u pacjentów, u których nastąpiła poprawa po leczeniu alprazolamem – w podobnym czasie i w równym stopniu ustępowały objawy zarówno somatyczne, jak i psychiczne lęku oraz depresyjne.

Efekt działania alprazolamu był wyraźny już po tygodniu leczenia, mimo stosowania niezbyt duŜych dawek (stopniowo zwiększanych do 2,5 mg dziennie). Wynik ten jest zbieżny z danymi innych autorów (Kiejna 1994). Stopień poprawy objawowej uzyskany w ciągu pierwszych 14 dni leczenia nie zmienił się w kolejnych 4 tygodniach, za wyjątkiem objawów „osiowych” neurastenii, które przy dłuższym stosowaniu leku uległy dalszej redukcji.

Znaczną i dużą poprawę stwierdzono u 15 chorych (55%), niewielką u 3 (11%), brak poprawy lub pogorszenie u 6 (22%), trzech pacjentów zrezygnowało z leczenia i ocena ich stanu nie była możliwa. Pogorszenie stanu psychicznego, które manifestowało się zwiększeniem nasilenia objawów zarówno depresyjnych, jak i lęku, wystąpiło u 2 pacjentów (7%) i narastało dopiero w 4 tygodniu leczenia. Nasilenie objawów depresyjnych po tygodniu przyjmowania alprazolamu u chorych, którzy zaprzestali leczenia było wyższe niż u pozostałych badanych.

Charakterystyczne dla alprazolamu objawy niepożądane wystąpiły u 7 badanych (26%). Pojawiały się one zwykle na początku stosowania leku i u tych chorych, którzy kontynuowali leczenie ustąpiły lub też zmniejszyły się ich nasilenie.

## Wnioski

Alprazolam stosowany w GAD równie szybko i w podobnym stopniu znosi objawy lęku, jak i depresji.

Wyraźna redukcja tych objawów wystąpiła już w pierwszym tygodniu leczenia przy stosowaniu niewielkich dawek leku.

Wydaje się, że brak poprawy w zakresie objawów depresyjnych (a nie lękowych) w początkowym okresie leczenia może wskazywać na późniejsze niepowodzenie terapii alprazolamem w GAD.

## Piśmiennictwo

1. Anseau U., Ansoms C., Beckers G., Bogaerts M., Botte L., De Buck R., Dirieq S., Dumortier A., Jansegers E., Owieczka J., Stellamans G.: Double-blind clinical study comparing alprazolam and doxepin in primary unipolar depression. *J. Aff. Dis.* 1984, 7, 287–294
2. Breier A., Charmey D.S., Heninger G.R.: Agoraphobia with panic attacks. *Arch. Gen. Psychiatry* 1986, 43, 1029–1036
3. Cohen J.: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. *J. Clin. Psychiatry* 1981, 42, 347–351
4. Eriksson B., Nagy A., Starmark J.E., Thelander U.: Alprazolam compared to amitriptyline in the treatment of major depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987, 75, 656–663
5. Fabre L.F., Mc Lendon D.M.: A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with imipramine and placebo in primary depression. *Curr. Ther. Res.* 1980, 27, 474–482
6. Fawcett J., Edwards J.H., Kravitz H.M., Jeffries H.: Alprazolam: an antidepressant? *J. Clin. Psychopharm.* 1987, 7, 295–310
7. Feigher J.P., Aden G.C., Fabre L.F., Rickels K., Smith W.T.: Comparison of alprazolam, imipramine, and placebo in the treatment of depression. *JAMA*, 1983, 22, 3057–3065
8. Goldberg S.C., Ettigi P., Schulz P.M., Hamer R.M., Hayes P.E., Friedel R.O.: Alprazolam versus imipramine in depressed out-patients with neurovegetative signs. *J. Aff. Dis.* 1986, 11, 139–145
9. Hollister L.E., Muller-Oerlinghausen B., Rickels K., Shader R.I.: Clinical uses of benzodiazepines. *J. Clin. Psychopharm.* 1993, 13, Suppl. 1, 1–169

10. Hubain P.P., Castro P., Mesters P., De Maertealaer V., Mendelewicz J.: Alprazolam and amitriptyline in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical and sleep EEG study. *J. Aff. Dis.* 1990, 1, 67-73
11. Imlah N.W.: An evaluation of alprazolam in the treatment of reactive or neurotic (secondary) depression. *Brit. J. Psych.* 1985, 146, 516-519
12. Jonas J.M., Cohon M.S.: A comparison of the safety and efficacy of alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic, and depression: a review of the literature. *J. Clin. Psych.* 1993, 54, 25-45
13. Johnstone E.C., Owens D.G., Frith C.D., Mc Pherson K., Dowie C., Riley G., Gold A.: Neurotic illness and its response to anxiolytic and antidepressant treatment. *Psychol. Med.* 1980, 10, 321-328
14. Kelly D., Brown C.C., Shaffer J.W.: A controlled physiological, clinical and psychological evaluation of chlordiazepoxide. *Br. J. Psychiatry*, 1969, 115, 1387-1392
15. Kiejna A.: Doświadczenia kliniczne w stosowaniu alprazolamu (praca niepublikowana). Sympozjum Upjohn Poland, Warszawa, 1994
16. Kravitz H.M., Fawcett J., Newman A.J.: Alprazolam and depression: a review of risks and benefits. *J. Clin. Psychiatr.* 1993, 54, 78-84
17. Lennox R.H., Shipley J.E., Peyser J.M., Williams J.M., Weaver L.A.: Double-blind comparison of alprazolam versus imipramine in the inpatient treatment of major depressive illness. *Psychopharmacol. Bull.* 1984, 20, 79-82
18. Lesser J.M., Rubin R.T., Rifkin A., Swinson R.P., Ballenger H., Burrows G.D., Dupont R.L., Noyes R., Pecknold J.C.: Secondary depression in panic disorder and agoraphobia. *J. Aff. Dis.* 1989, 16, 49-58
19. Lydiard R.B., Laraia M.T., Ballenger J.C., Howell E.T.: Emergence of depressive symptoms in patients receiving alprazolam for panic disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1987, 144, 5, 664-665
20. Massion A.O., Warshaw M.G., Keller M.B.: Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and GAD. *Am. J. Psychiatry*, 1993, 150, 600-607
21. O'Connor W.T., Earley B., Leonard B.E.: Antidepressant properties of the triazolobenzodiazepines alprazolam and adinazolam. 1 Eur. Congress „Recent Advances in Psychiatry” 1984
22. Overall J.E., Hollister L.E., Johnson M., Pennington V.: Nosology of depression and differential response to drugs. *JAMA*, 1966, 11, 946-949
23. Overall J.E., Biggs J., Jacobs M., Holden K.: Comparison of alprazolam and imipramine for treatment of out patient depression. *J. Clin. Psychiatry*. 1987, 48, 15-19
24. Raskin A., Schulterbrandt J.G., Reatig N., Crook T.H., Odle D.: Depression subtypes and response to phenelzine, diazepam and placebo. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1974, 30, 66-75
25. Remick R.A., Fleming J.A.E., Buchanan R.A., Keller F.D., Hamilton P., Loomer F., Miles J.E.: A comparison of the safety and efficacy of alprazolam and desipramine in moderately severe depression. *Can. J. Psychiatry*, 1985, 30, 597-601
26. Rickels K., Hesbacher P., Downing R.W.: Differential drug effects in neurotic depression. *Dis. Nerv. System*, 1970, 31, 7, 468-475
27. Rickels K., Feighner J.P., Smith W.T.: Alprazolam, amitriptyline, doxepin and placebo in the treatment of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1985, 42, 134-141
28. Rush A.J., Erman M.K., Schlessler M.A., Roffwarg H.P., Vasavada N., Khatami M., Fairchild C., Gilles D.E.: Alprazolam versus amitriptyline in depressions with reduced REM latencies. *Arch. Gen. Psychiatry* 1985, 42, 1154-1159
29. Schatzberg A.F., Cole J.O.: Benzodiazepines in depressive disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978, 35, 1359-1365
30. Sethy V.H., Hodges D.H.: Alprazolam in a biochemical model of depression. *Biochem. Pharmacol.* 1982, 31, 3155-3157
31. Teicher M.H., Glod C.A.: Seasonal affective disorder; rapid resolution by low-dose alprazolam. *Psychopharm. Bull.*, 1990, 26, 197-202
32. Warner M.D., Peabody C.A., Whiteford H.A., Hollister L.E.: Alprazolam as an antidepressant. *J. Clin. Psychiatry*, 1988, 49, 148-150