

*Andrzej Kiejna, Krzysztof Malyszczak,
Jan Aleksander Beszlej*

Alprazolam (Xanax) w leczeniu zaburzeń lękowych – Doświadczenia Kliniki Psychiatrycznej we Wrocławiu

Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Alprazolam jako preparat benzodiazepinowy posiadający w swej strukturze chemicznej pierścień triazolowy obok typowego działania przeciwlękowego charakteryzuje się również działaniem przeciwdepresyjnym. Celem badania prowadzonego równoległe w kilku ośrodkach w Polsce była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kuracji. We Wrocławiu badania przeprowadzono u 25 pacjentów z rozpoznaniem: uogólnione zaburzenia lękowe (GAD) i ze współistniejącymi objawami depresyjnymi, podczas 6-tygodniowego leczenia o ściśle określonym zakresie dawkowania. Działanie przeciwlękowe Xanaxu wyraźnie uwidoczniło się po 1 tygodniu leczenia przy dawce około 2 mg per die i było równoległe z efektem przeciwdepresyjnym. Efekt leczniczy utrzymywał się przez cały okres podawania leku i nie towarzyszyły mu poważniejsze objawy niepożądane.

Summary

Alprazolam as the benzodiazepin preparation, possessing in its chemical structure a triazol ring, by its typical antianxiety (anxiolytic) influences, characterises in antidepressive effect. The purpose of the study led simultaneously in some Polish centres was to estimate clinical efficacy and safety of therapy. Researches in Wrocław were led in 24 patients with a diagnosis of generalized anxiety disorder (GAD), with concomitant depressive symptoms during six weeks lasting treatment with precise range of the dosage. Anxiolytical activity of Xanax significantly manifested after 1 week therapy by a daily dose of about 2 mg and was parallel to an antidepressive effect. Therapeutical effect appeared for a whole period of serving the medicine and wasn't accompanied with serious side symptoms.

Alprazolam jest triazolobenzodiazepiną, która podobnie jak inne benzodiazepiny posiada właściwości przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe i miorelaksujące (1). Jednak z powodu swej odmiennej budowy (występowanie pierścienia triazolowego) alprazolam posiada również wpływ na objawy depresyjne, współistniejące z zaburzeniami lękowymi (3, 5, 6, 7). W wielu badaniach kontrolowanych przeprowadzonych z udziałem dużej ilości pacjentów, alprazolam okazał się lekiem bezpiecznym, wywołującym bardzo rzadko objawy niepożądane i na ogół o łagodniejszym przebiegu niż po innych benzodiazepinach (4, 5, 6, 7, 8, 9). Także w badaniach przeprowadzonych w oparciu o system „monitorowanie zasad przepisywania leku” nie odnotowano poważnych objawów niepożądanych, które byłyby powiązane z leczeniem alprazolamem (2).

Alprazolam pod nazwą Xanax, wytwarzany przez Upjohn SA, Belgia, został zarejestrowany w Polsce w 1993 r.

Celem tego wielośrodkowego, otwartego badania, przeprowadzonego na zlecenie Firmy UPJOHN-POLAND była ocena profilu skuteczności i działań niepożądanych Xanaxu w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lękowymi i z obniżonym nastrojem przez okres sześciu tygodni.

Metoda

Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem uogólnione zaburzenia lękowe (GAD) wg kryteriów DSM-III-R. Inne warunki włączenia do badań to: pisemnie wyrażona zgoda na udział w badaniu, wiek pomiędzy 18–65 lat, przestrzeganie antykoncepcji przez kobiety, uzyskanie minimum 20 punktów w skali oceny lęku Hamiltona (HARS) i co najmniej 9 punktów w wersji 10-itemowej skali oceny depresji Hamiltona (HAMD), trwający nie mniej niż 14 dni okres wolny od przyjmowania leków psychotropowych.

Kryteria wykluczające z badań to: równoczesne występowanie innych zaburzeń psychicznych, zagrożenie próbą samobójczą, stwierdzona nadwrażliwość na benzodiazepiny, skłonność do nadużywania różnych substancji, w tym i kofeiny, poważne i niekontrolowane zaburzenia somatyczne (choroby tarczycy, niewydolność nerek, choroby serca, organiczne schorzenia mózgu, padaczka), ciąża i karmienie piersią.

Xanax pod postacią tabl. 0.5 mg w pierwszym tygodniu podawany był wg ściśle obowiązującego schematu stopniowego podwyższania dawki, maksymalnie do 2.5 mg (5 tabl.)/24h. W przypadku uzyskania satysfakcjonującej poprawy, bądź wystąpienia objawów niepożądanych, najniższa dawka dopuszczająca do dalszego uczestnictwa w próbie mogła być ustalona na poziomie dawkowania nie niższym niż 1.5 mg (3 tabl.)/24h. Po zakończeniu badania przewidziano stopniowe zmniejszanie dawki wg schematu 0.5 mg (1 tabl.) co drugi dzień.

Dla oceny stanu psychicznego, nasilenia objawów niepożądanych i efektu leczenia zastosowano następujące skale: HARS, subskalę HAMD, skalę nasilenia depresji Montgomery i Åsberg (MADRES), kwestionariusz objawów niepożądanych wynikających ze stosowanego leczenia oraz skalę ogólnego wrażenia lekarskiego odnośnie efektów leczenia i tolerancji (CGI). Badania przy zastosowaniu poszczególnych skal przeprowadzono w dniu 0, w 1, 2, 4 i 6 tygodniu leczenia.

Do analizy statystycznej wyników zastosowano test Wilcozona dla zmiennych zależnych.

Wyniki

Do badania zakwalifikowano 24 pacjentów (16 kobiet i 8 mężczyzn) w wieku od 20–59 lat (średnio 35 lat) z rozpoznaniem uogólnione zaburzenia lękowe. W jednym przypadku obok GAD rozpoznano zespół Barlowa (wypadanie

Tabela 1. Ocena nasilenia lęku i depresji przed leczeniem

Skala Lęku Hamiltona	20–39 pkt średnia 27.7 ± 5.5
1. Poniżej 20 punktów	0
2. 20–29 punktów	15
3. 30 punktów i więcej	9
Skala Depresji Hamiltona	9–15 pkt średnia 12.0 ± 1.7
1. Poniżej 10 punktów	2
2. 10–14 punktów	20
3. 15 punktów i więcej	2
Skala Depresji Montgomery-Åsberg	5–16 pkt średnia 11.4 ± 2.7
1. Poniżej 10 punktów	6
2. 10–14 punktów	14
3. 15 punktów i więcej	4

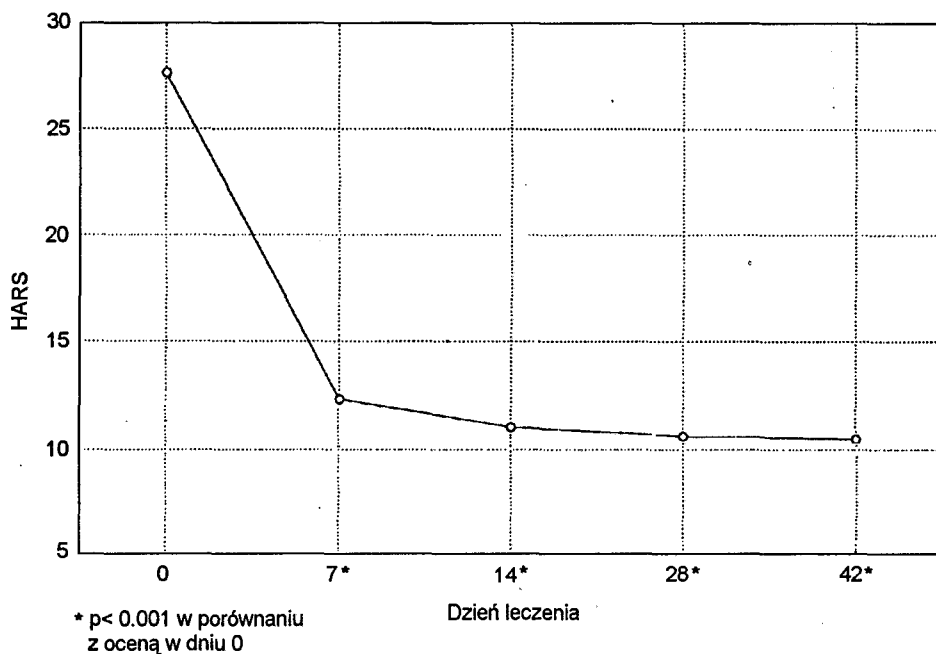
płatka zastawki dwudzielnej), a w jednym anorexię nervosa. Wg kryteriów ICD-9 u 18 rozpoznano nerwicę lękową, natomiast u 6 – nerwicę lękowo-depresyjną. W tabeli 1 przedstawiono ocenę nasilenia lęku i depresji przed leczeniem. W skali HARS średnia sumy punktów wynosiła 27.7 ± 5.5 . W skali HAMD średnia sumy punktów wynosiła 12.0 ± 1.7 , natomiast w skali MADRES 11.4 ± 2.7 .

W okresie trwania badania wyłączono z niego trzy osoby (dwie z powodu odmowy dalszego uczestnictwa w badaniu; jedną z powodu nawrotu silnych objawów lęku).

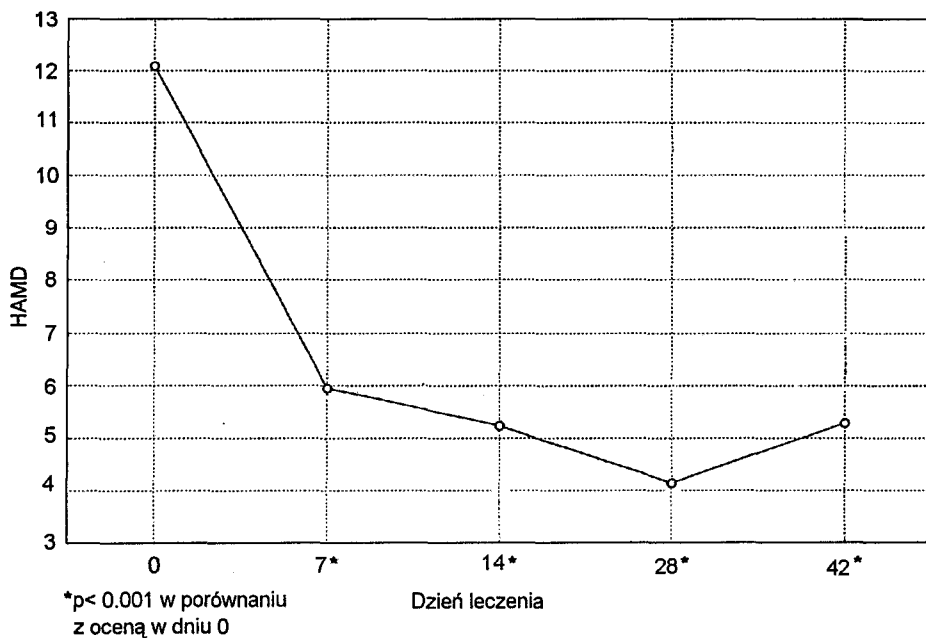
Dawki dobowe alprazolamu były stopniowo podwyższane i w 7 dniu leczenia osiągnięto średnią wysokość dawki ok. 2 mg. W następnych tygodniach (2 i 4) średnia wysokość dawki nie uległa zmianie i dopiero w ostatnim, 6 tygodniu nastąpiła redukcja średniej dawki do 1.77 mg/24 h.

Na rycinie 1 przedstawiono średnią sumę HARS w 0 dniu badania i w 1, 2, 4 oraz 6 tygodniu. Nasilenie objawów lękowych uległo redukcji o ponad 50% w pierwszym tygodniu leczenia i poprawa utrzymywała się przez kolejnych pięć tygodni, przy najniższej średniej sumie objawów w 6 tygodniu. Wszystkie różnice nasilenia objawów w porównaniu z badaniem wyjściowym wykazywały istotność statystyczną $p < 0.001$. Redukcja punktów o co najmniej 50% dotyczyła 67% pacjentów i była porównywalna z oceną wg skali CGI określaną jako duża poprawa (63%). Dane te przedstawiono w tabeli 2.

Analizując itemy skali HARS zgrupowane w 6 kategoriach, w badaniu początkowym najsilniej wyrażone były lęk, zaburzenia snu oraz objawy autonomiczne. We wszystkich grupach objawów obserwowano redukcję nasilenia podczas kolejnych badań kontrolnych. Najsilniej wyrażone było działanie korygujące zaburzenia snu, przeciwłękowe, przeciwdepresyjne i na objawy ze strony układu wegetatywnego. Najslabsze – na lękowe stereotypy zachowania.



Ryc. 1. Średnia liczba punktów Skali Lęku Hamiltona w odpowiednich dniach leczenia preparatem XANAX



Ryc. 2. Średnia liczba punktów Skali Depresji Hamiltona w odpowiednich dniach leczenia preparatem XANAX

Tabela 2. Ocena skuteczności preparatu XANAX

Według Skali Lęku Hamiltona HARS	Liczba osób (odsetek, n = 24)
1. Wzrost liczby punktów	1 (4%)
2. Redukcja punktów mniejsza niż 50%	8 (33%)
3. Redukcja punktów co najmniej 50%	16 (67%)
4. Redukcja punktów co najmniej 75%	7 (29%)
Według Skali Depresji Hamiltona HAMD	Liczba osób (odsetek, n = 24)
1. Wzrost liczby punktów	1 (4%)
2. Redukcja punktów mniejsza niż 50%	6 (25%)
3. Redukcja punktów co najmniej 50%	18 (75%)
4. Redukcja punktów co najmniej 75%	4 (17%)
Według Skali Depresji Montgomery-Åsberg MADRES	Liczba osób (odsetek, n = 24)
1. Wzrost liczby punktów	3 (13%)
2. Redukcja punktów mniejsza niż 50%	9 (37%)
3. Redukcja punktów co najmniej 50%	15 (63%)
4. Redukcja punktów co najmniej 75%	9 (37%)
Według oceny lekarza prowadzącego	Liczba osób (odsetek, n = 24)
1. Duża poprawa	15 (63%)
2. Niewielka poprawa	3 (13%)
3. Bez poprawy	5 (20%)
4. Pogorszenie	1 (4%)

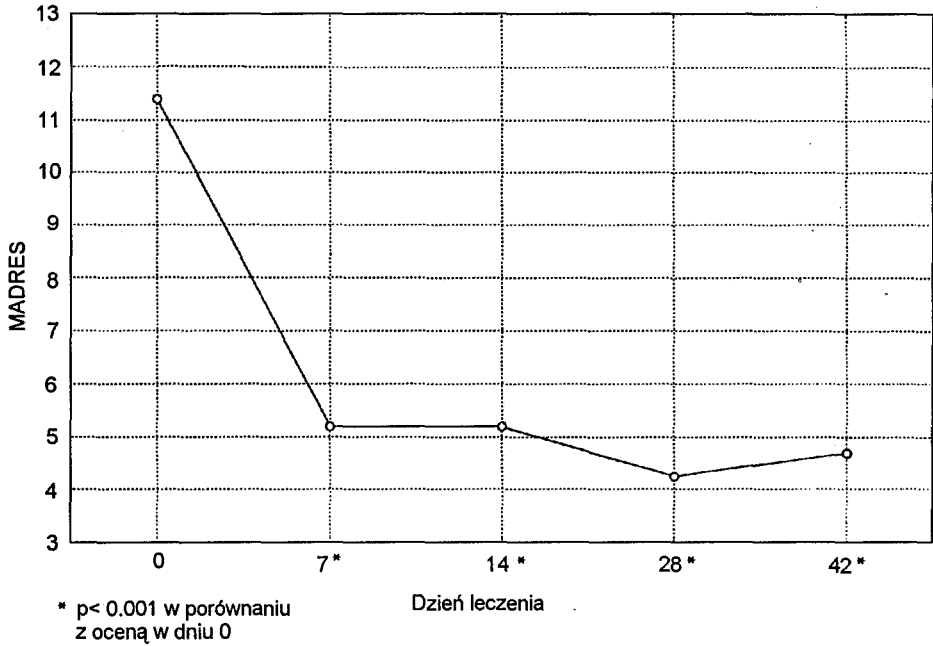
Na rycinie 2 przedstawiono średnią sumę HAMD przed leczeniem oraz dynamikę ustępowania objawów depresyjnych w 1, 2, 4 i 6 tygodniu. Podobnie jak w skali oceny lęku poczynając od pierwszego tygodnia leczenia wyraźnie obniżyło się nasilenie depresji (wyrażone sumą punktów) i efekt ten utrzymywał się przez cały okres objęty obserwacją ($p < 0.001$).

Średnia punktów dla wybranych itemów (bezsenna noc, obniżony nastrój, samobójstwo) subskali HAMD ukazuje wyraźną redukcję nasilenia objawów (zaburzenia snu, zaburzenia nastroju). W zakresie korekcji snu dotyczyło głównie bezsenności wczesnej.

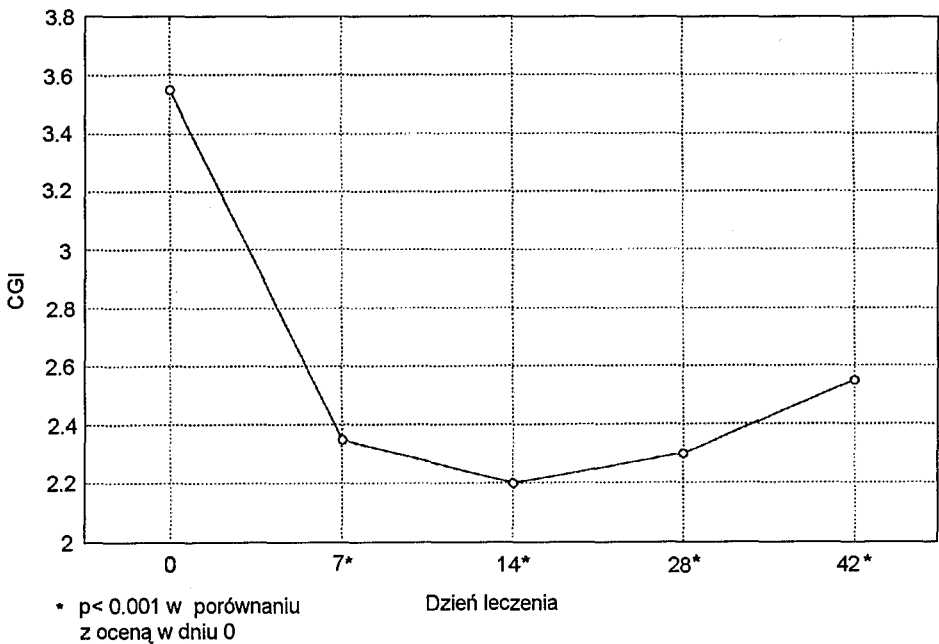
Rycina 3 obrazuje średnie sumy punktów skali MADRES. Redukcja objawów skali MADRES zbliżona jest do tej, jaką odnotowano w HAMD (ryc. 2). Poprawę w zakresie objawów depresyjnych (HAMD i MADRES) wyrażoną redukcją punktów w tych skalach o co najmniej 50%, odnotowano odpowiednio u 75% i 63% pacjentów (tabela 2).

Skala CGI (ryc. 4) przedstawiająca wrażenie lekarza o globalnym nasileniu zaburzeń ukazuje podobną dynamikę poprawy, wyrażoną pomiędzy okresem przed leczeniem oraz pierwszym i kolejnymi tygodniami leczenia ($p < 0.001$).

Tabela 3 przedstawia najczęściej zgłaszane objawy niepożądane. Były to senność i znużenie (42%), suchość w ustach (20%), drżenie, pocenie się i zaburzenia czynności jelit po 13%. Nasilenie tych objawów oceniane w skali 0–4, najczęściej szacowano na 1–2 punkty. Objawy te występowały przeważnie w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.



Ryc. 3. Średnia liczba punktów skali depresji Montgomery-Åsberg w odpowiednich dniach leczenia preparatem XANAX



Ryc. 4. Średnia liczba punktów oceny zaburzeń w skali CGI w odpowiednich dniach leczenia preparatem XANAX

Tabela 3. Objawy niepożądane obserwowane podczas stosowania preparatu XANAX

Objaw	Liczba osób (odsetek, n=24)
Bradykardia	1 (4%)
Drżenie	3 (13%)
Niedociśnienie	1 (4%)
Niewyraźne widzenie	2 (8%)
Objawy skórne	1 (4%)
Pocenie się	3 (13%)
Przyrost masy ciała	1 (4%)
Senność, znużenie	10 (42%)
Suchość w ustach	5 (20%)
Tachykardia	1 (4%)
Zaburzenia oddawania moczu	2 (8%)
Zaburzenia czynności żołądka	2 (8%)
Zaburzenia czynności jelit	3 (13%)
Zaburzenia seksualne	2 (8%)
Zaburzenia popędu płciowego	2 (8%)

U większości pacjentów stosowano leczenie wg obowiązującego schematu dawkowania, tylko u 10 z uwagi na dobrą poprawę w pierwszych dniach ustalono dawkę 1.5 mg/24h. Tolerancja leku była dobra, nie obserwowano silniej wyrażonych objawów niepożądanych. U jednego pacjenta próbę zakończono wcześniej z uwagi na wystąpienie objawów abstynencyjnych (nawrót lęku), po samowolnym, nagłym przerwaniu wyższej niż przewidywał schemat dawki Xanaxu.

Wnioski

1. Przeciwlękowe właściwości Xanaxu uwidaczniają się najsilniej po pierwszym tygodniu leczenia, a poprawa stanu psychicznego utrzymuje się na niezmiennym poziomie w kolejnych pięciu tygodniach leczenia.
2. Silnie wyrażona redukcja średniej sumy punktów HAMD i MADRES potwierdza efekt przeciwdepresyjny Xanaxu w kategorii zaburzeń nieendogennych, gdzie objawy depresyjne towarzyszą lękowi.
3. Xanax jest lekiem dobrze tolerowanym i nie spowodował – w 6-tygodniowym okresie badania – poważniejszych objawów niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Dawson G.W., Jue S.G., Brodgen R.N.: Alprazolam. A review of its pharmacodynamic properties and efficacy in the treatment of anxiety and depression. *Drugs*, 1993, 27, 132–147.
2. Edwards G.J., Inman W.H.W., Pearce G.L., Rawson N.S.B.: Prescription-Event Monitoring of 10 895 Patients Treated with Alprazolam. *British Journal of Psychiatry*, 1991, 158, 387–392.

3. Feighner J.P., Aden G.C., Fabre L.F. et al.: Comparison of alprazolam, imipramine, and placebo in the treatment of depression. *Journal of the American Medical Association*, 1983, 249, 3057-3064.
4. Overall J.E., Biggs J., Jacobs M., et al.: Comparison of alprazolam and imipramine for treatment of outpatient depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1987, 48, 15-19.
5. Rickels K., Cohen D., Csanalosi I., et al.: Alprazolam and imipramine in depressed outpatients: a controlled study. *Current Therapeutic Research*, 1982, 32, 157-164.
6. Rickels K., Feighner J.P., Smith W.T.: Alprazolam, amitriptyline, doxepin and placebo in the treatment of depression. *Archives of General Psychiatry*, 1985, 42, 134-141.
7. Rickels K., Chung H.R., Csanalosi I.B., et al.: Alprazolam, diazepam, imipramine, and placebo in outpatients with major depression. *Archives of General Psychiatry*, 1987, 44, 862-866.
8. Rush A.J., Erman M.K., Schlessler M.A., et al.: Alprazolam vs amitriptyline in depression with reduced REM latencies. *Archives of General Psychiatry*, 1985, 42, 1154-1159.
9. Weissman M.M., Prusoff B.A., Kleber H.D., et al.: Alprazolam (Xanax) in the treatment of major depression. In *Clinical and Pharmacological Studies in Psychiatric Disorders* (eds. G.D. Burrows, J.R. Norman, L. Dennerstein), London: John Libbey 1985, 52-58.