



Bartosz Łoza

Kierownik Kliniki
Psychiatrii Oddziału
Fizjoterapii
II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego, Kierownik
Klinicznego Centrum
Zdrowia Psychicznego
Warszawa-Ochota.



Sławomir Murawiec

Doktor nauk medycznych,
specjalista psychiatra,
psychoterapeuta Sekcji
Naukowej Psychoterapii
PTP, specjalista psychiatrii
środowiskowej. Autor
ponad 100 publikacji,
w większości dotyczących
integracji wiedzy
neurobiologicznej
i psychoterapeutycznej
w praktyce
psychiatrycznej. Autor
wielu publikacji na
temat indywidualnych,
psychologicznych
i subiektywnych
aspektów zastosowania
leków psychotropowych.
Redaktor naczelny
„Psychiatrii”.

Alprazolam w praktyce klinicznej

Alprazolam in clinical practice

Bartosz Łoza¹, Sławomir Murawiec²

¹Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Prywatna Praktyka Psychiatryczna

STRESZCZENIE

Alprazolam jest silnie działającą benzodiazepiną, powszechnie stosowaną w leczeniu zaburzeń lękowych, zwłaszcza w lęku napadowym (panika), ale także w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (GAD, *generalized anxiety disorder*) oraz w zaburzeniach typu fobii społecznej. Ma również właściwości przeciwdepresyjne. Alprazolam jest dostępny do podawania doustnego w formie tabletek o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu. Objawy odstawienia lub z odbicia mogą wystąpić po nagłym przerwaniu leczenia. Ze względu na stopniowo zwiększającą się tolerancję alprazolam należy stosować nie dłużej niż 12 tygodni. Alprazolam jest bardzo skuteczny i dobrze tolerowany, gdy podaje się go ściśle zgodnie ze standardami medycznymi.

Słowa kluczowe: alprazolam, lęk, benzodiazepiny

ABSTRACT

Alprazolam is a potent benzodiazepine, commonly used for the treatment of anxiety disorders, especially panic disorder, but also in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD), and social anxiety disorder. It also possesses antidepressant properties. Alprazolam is available for oral administration as imminent-release tablets and extended-release tablets. Withdrawal symptoms or rebound symptoms may occur after ceasing treatment abruptly. Because of gradually increasing tolerance, alprazolam should be administered not longer than 12 weeks. Alprazolam is very effective and well-tolerated, when administered strictly according to medical standards.

Key words: alprazolam, anxiety, benzodiazepine

NAJWAŻNIEJSZE

Alprazolam jest najczęściej stosowanym lekiem w terapii zaburzeń lękowych.

HIGHLIGHTS

Alprazolam is the most frequent drug used to treat anxiety disorders.

Sławomir Murawiec: Jak można byłoby ocenić współczesną pozycję alprazolamu?

Bartosz Łoza: To lek ikoniczny, symbol przełomu w leczeniu lęku i obecnie numer 1, jeżeli chodzi o farmakoterapię interwencyjną lęku.

S.M.: Jak można ocenić siłę tego leku?

B.Ł.: Są różne badania jego skuteczności, ale ostateczny bilans korzyści i działań niepożądanych najlepiej wyraża liczba faktycznie zapisywanych recept. Alprazolam pozostaje najczęściej zapisywaną benzodiazepiną w USA i od lat jest niezagrożony na tej pozycji [1]. Co więcej, to współcześnie w ogóle najczęściej zapisywany na receptę lek w USA [2].

S.M.: Dysponujemy postaciami krótko i długo działającymi alprazolamu. Jak właściwie one działają? Jakie są różnice?

B.Ł.: Postać krótko działająca to klasyczny środek interwencyjny, działa praktycznie natychmiastowo. Postać długo działająca służy do stabilizacji, stopniowego obniżenia poziomu lęku i wreszcie do działań profilaktycznych. Bardziej stabilne stężenie w surowicy oznacza też mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych, np. redukcję ryzyka deficytów poznawczych [3].

S.M.: Czy są różnice w zarejestrowanych wskazaniach przeciwłękowych pomiędzy postaciami krótko i długo działającymi?

B.Ł.: Nie, obie postacie możemy wykorzystać w farmakoterapii lęku napadowego lub lęku uogólnionego, a ponadto mają dodatkową rejestrację w leczeniu zaburzeń fobicznych.

S.M.: Czy stosowanie alprazolamu w zaburzeniach depresyjnych jest uzasadnione?

B.Ł.: Tak, obie postacie, krótko i długo działająca, mają odpowiednie rejestracje do stosowania w zaburzeniach depresyjnych. Wskazaniem są tzw. zaburzenia mieszane depresyjne i lękowe, a więc w ogóle jeden z najczęstszych wariantów zaburzeń emocji.

S.M.: Czy można określić siłę działania przeciwdepresyjnego alprazolamu?

B.Ł.: Szacuje się, że jest ona zbliżona do siły imipraminy w chorobie afektywnej jednobiegunowej [4, 5]. Podejmowano nawet próby monoterapii zaburzeń depresyjnych za pomocą alprazolamu [6]. Wydaje się, że jest on szczególnie skuteczny w reaktywnych/egzogennych zaburzeniach depresyjnych [5]. Trudno jednak byłoby wprost porównać alprazolam i imipraminę, ponieważ leki przeciwdepresyjne ze swojej istoty rozwijają aktywność podczas długotrwałego stosowania, tymczasem alprazolam nie jest przeznaczony do takich wielomiesięcznych czy wieloletnich terapii. Nie ma zresztą potrzeby „mieszać” czy „zastępować” obu tych grup leków. Pozycja benzodiazepin i tymoleptyków jest odrębna, a ich działania klinicznie się uzupełniają.

S.M.: Pacjenci oraz, w nie mniejszym stopniu, ich lekarze często się zastanawiają, jak długo stosować alprazolam. Formuluje się wiele opinii na ten temat.

B.Ł.: Po pierwsze, lek można stosować doraźnie, jednorazowo czy w postaci krótkich serii. Zasadniczo nie należy przekraczać 8–12 tygodni ciągłej terapii. W tych przypadkach po 4 tygodniach trzeba każdorazowo rozważyć potrzebę przedłużania terapii. Nieuzasadniona kontynuacja leczenia alprazolamem będzie sprzyjać tachyfilaksji, stopniowemu spadkowi skuteczności i wreszcie – wykształceniu się pseudolekooporności.

S.M.: Czy istnieje lekooporność na alprazolam?

B.Ł.: Można mówić o pewnym fenomenie, ponieważ w zasadzie nie opisuje się pierwotnej lekooporności na alprazolam [7]. Oczywiście możemy mówić o zróżnicowaniu ilościowym stopnia odpowiedzi na lek [8], ale generalny brak odpowiedzi nie jest opisywany w publikacjach. Czym innym natomiast jest zjawisko pseudolekooporności. Prowadzi do niej przede wszystkim przedłużone stosowanie leku. Podaniu alprazolamu zawsze powinny towarzyszyć działania zmierzające do usunięcia przyczyny zaburzeń lękowych, tj. redukcji poziomu stresu. Podsumowując, pseudolekooporność będzie więc raczej wynikiem błędu niż obiektywnej cechy leku, zaburzenia czy samego pacjenta.

S.M.: W jak ciężkich stanach lękowych był badany alprazolam?

B.Ł.: Przeprowadzono badania zaawansowane metodologicznie [7], w których alprazolam był stosowany w zaburzeniach lękowych o najcięższym nasileniu. Ogółem farmakoterapia trwała 4 tygodnie. W jej rezultacie zaledwie 8% pacjentów przyjmujących alprazolam zakończyło udział w badaniu z powodu braku jego skuteczności lub wskutek działań niepożądanych. To marginalny poziom, szczególnie biorąc pod uwagę, że odpowiedni wskaźnik w grupie placebo wyniósł 52%.

S.M.: Jak długo można stosować alprazolam? Czy efektywność z czasem maleje czy rośnie?

B.Ł.: Istnieje granica rejestracyjna 12 tygodni dla stosowania alprazolamu i bezwzględnie nie należy jej przekraczać. W badaniach porównawczych – alprazolam vs lorafen vs placebo – wykazano wyższość obu aktywnych form leczenia zaburzeń lękowych nad placebo, z jednoczesną tendencją do zwiększania siły efektu terapeutycznego w grupie przyjmującej alprazolam pod koniec okresu terapii [9]. W innym, długoterminowym badaniu porównywano alprazolam z psychoterapią w leczeniu napadów lęku; łączenie tych metod miało do pewnego stopnia korzystny efekt [10]. W kolejnym badaniu, w którym zestawiono alprazolam vs imipraminę vs placebo w leczeniu napadów lęku, w grupie przyjmującej alprazolam uzyskano brak napadów lęku u 62% osób wobec 26% w grupach przyjmujących imipraminę lub placebo [11].

Alprazolam w praktyce klinicznej

B. Łoza, S. Murawiec

S.M.: Czy istnieją jakieś „markery” większej odpowiedzi klinicznej na alprazolam?

B.Ł.: Prawidłowy stan okolic przedczołowych mózgu wybitnie koreluje z odpowiedzią kliniczną, chociaż lek jest przecież stosowany także w stanach psychoorganicznych [8].

S.M.: Alprazolam jest dostępny w bardzo wielu dawkach. Jaką dawkę leku należy zastosować u konkretnego pacjenta?

B.Ł.: Generalnie najmniejszą optymalną, tzn. skutecznie zmniejszającą lęk, a niewywołującą działań ubocznych, takich jak nadmierne uspokojenie czy ataksja neurologiczna. Wielość dawek umożliwia ich elastyczne dobieranie do indywidualnych potrzeb. Główny cel, tj. np. zmniejszenie częstości i intensywności, a następnie w ogóle zatrzymanie powtarzających się napadów lęku, powinien zostać osiągnięty. Stosujemy w tym przypadku ogólne zasady farmakoterapii, np. redukując dawki u osób obciążonych innymi chorobami czy towarzyszącym intensywnym leczeniem.

S.M.: Czy lepiej dawkę zwiększać szybko czy raczej stopniowo?

B.Ł.: Zdecydowanie lepsze jest stopniowe zwiększanie dawek, o ile w ogóle zwiększanie jest potrzebne. Jeśli podwyższamy dawkę, to powinniśmy zaczynać od podania wieczornego, aby uniknąć działań niepożądanych, takich jak nadmierna senność.

S.M.: Lata stosowania alprazolamu zaowocowały ogromnym doświadczeniem w jego wykorzystaniu. Jakie są najciekawsze spostrzeżenia?

B.Ł.: Doświadczenia te pochodzą przede wszystkim z prac, w których u badanych współistniały stany lęku i innych chorób. Spostrzeżono korzyści w leczeniu psychoz [8, 12], stanów alergicznych [13], w onkologii, zespołach napięcia przedmiesiączkowego czy chorobach układu krążenia [12]. Alprazolam, w przeciwieństwie do imipraminy, jest w stanie zredukować nasilenie napadów lęku bez pogarszania parametrów krążeniowych [14].

S.M.: Jaki jest profil bezpieczeństwa alprazolamu?

B.Ł.: To lek komfortowy dla pacjentów, ponieważ w optymalnej terapii żadne zmiany w stanie somatycznym nie powinny zaistnieć [7]. Podobnie żadne parametry biochemiczne w wynikach laboratoryjnych nie powinny odbiegać od normy. Z działań niepożądanych, o ile wystąpią, najczęściej ujawniają się senność i sedacja [7, 9]. Zasadniczo takie czynniki, jak: wydolność wątroby, nerek, wiek, płeć czy masa ciała, nie mają istotnego znaczenia dla leczenia alprazolamem [12]. Z interakcji można zwrócić uwagę na środki antykoncepcyjne, które będą raczej wydłużać okres półtrwania alprazolamu [12].

S.M.: Jak określić pozycję alprazolamu wśród innych benzodiazepin?

B.Ł.: Wiele czynników różnicuje te leki [4]. Po pierwsze – okres półtrwania, w przypadku alprazolamu to 10–12 h. To czas opty-

malny, by uniknąć kumulacji działań niepożądanych, takich jak sedacja czy senność.

S.M.: Czy potrafimy wyodrębnić cechy kliniczne specyficzne dla alprazolamu w porównaniu z innymi benzodiazepinami?

B.Ł.: Alprazolam jest środkiem psychotropowym w ścisłym tego słowa znaczeniu, odpowiedzialnym za regulację emocji, zaburzeń lękowych i depresyjnych. Natomiast większość benzodiazepin ma także istotny wpływ somatyczny, np. przeciwdrgawkowy, a ponadto wiele z nich wykazuje działanie nasenne. Celem stosowania alprazolamu nie są tego typu oddziaływania. Wprawdzie w bezpośrednich porównaniach, ze względu na niewielką czułość i specyficzność narzędzi diagnostycznych, różnice pomiędzy benzodiazepinami często nie okazują się znaczące [2, 15], ale to bardziej problem metodologiczny niż kliniczny. Z drugiej strony nie wykazano przewagi skuteczności jakiegokolwiek innej benzodiazepiny nad alprazolamem [2].

S.M.: Jakie jest ryzyko nadużywania alprazolamu?

B.Ł.: W praktyce to ryzyko dotyczy tylko nieprawidłowo prowadzonych, „bezterminowych” terapii [2]. Należy prowadzić w tym zakresie odpowiednią, skuteczną edukację. Samo nadużywanie jest mniej ważne od faktu, że nieprawidłowo prowadzone terapie benzodiazepinami zmniejszają skuteczność całego planu leczenia (w tym także leczenia np. nadciśnienia czy choroby wieńcowej), a nie tylko wąsko rozumianego „lęku” czy „depresji”.

S.M.: Kiedy wzrasta ryzyko uzależnienia?

B.Ł.: To długotrwały, stopniowy proces [9]. Opisy rozwiniętego uzależnienia odnoszą się do osób przyjmujących alprazolam np. przez 30 miesięcy [16]. Faza skutecznego leczenia nie jest „zastępowana” nagle przez fazę uzależnienia. Występuje pośredni okres spadku efektywności klinicznej (adaptacji do leku). I to jest ważny sygnał do zmiany wzorca leczenia.

S.M.: Jaki jest wpływ alprazolamu na procesy poznawcze?

B.Ł.: Na ogół wpływ ten jest zmienny i przemijający. W szczególności alprazolam nie wpływa na procesy psychomotoryczne i zdolność do skupienia uwagi [17]. W przewlekłym, wielotygodniowym stosowaniu występowały trudności w zapamiętywaniu-przypominaniu [17], jednak obserwacje longitudinalne pokazują, że procesy pamięciowe z czasem całkowicie się normalizują [18]. Korzystne wydaje się przy tym stosowanie postaci alprazolamu o przedłużonym działaniu [3]. Podczas leczenia lęku napadowego właśnie tą postacią alprazolamu uzyskano poprawę w zakresie uwagi, funkcji wykonawczych, tempa pracy psychomotorycznej i pamięci wzrokowej, a równocześnie nie zmieniły się wyniki dotyczące uczenia się, pamięci słownej, czasu reakcji, a także jakiegokolwiek inne parametry neurokognitywne [3]. Tym samym trudno byłoby wspierać tezę, że stosowanie postaci długo działającej alprazolamu przyczynia się do powstania istotnych deficytów poznawczych. Jednak „ostrożnościowo”

w charakterystyce produktu przestrzega się przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn.

S.M.: Co pewien czas odżywa spór na temat łączenia (lub nie) farmakoterapii i psychoterapii w leczeniu zaburzeń lękowych. Jaka jest tu pozycja alprazolamu?

B.Ł.: Niestety, nie mamy zbyt wielu prac tego typu o odpowiedniej jakości metodologicznej [3, 10, 19]. Poprzez połączenie alprazolamu z psychoterapią behawioralną [10] uzyskano pewne korzyści w zakresie redukcji napadów lęku, ale głównie w okresie samego leczenia. Z kolei połączenie psychoterapii poznawczo-behawioralnej z alprazolamem w grupie pacjentów z lękiem napadowym, oceniane po roku od zakończenia leczenia, dostarczyło zachęcających rezultatów co do trwałości poprawy (76% pacjentów nie stosowało żadnego leczenia, u 85% nie powtarzały się napady) [19].

S.M.: Jaką cechą alprazolamu warto podkreślić jako najważniejszą w praktyce klinicznej?

B.Ł.: Niezawodność działania.

PIŚMIENNICTWO

- Langreth R, Herper M. In Pictures: The Most Popular Prescription Drugs. *Forbes*, 11.05.2010.
- Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal. *J Addict Med* 2018; 12(1): 4-10.
- Gladsjo JA, Rapaport MH, McKinney R et al. Absence of neuropsychologic deficits in patients receiving long-term treatment with alprazolam-XR for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(2): 131-138.
- Dawson GW, Jue SG, Brogden RN. Alprazolam: a review of its pharmacodynamic properties and efficacy in the treatment of anxiety and depression. *Drugs* 1984; 27(2): 132-147.
- Evans RL. Alprazolam. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15(9): 633-638.
- Singh T, Rajput MI. *Psychiatry (Edgmont)* 2005; 2(11): 32.
- Greiss KC, Fogari R. Double-blind clinical assessment of alprazolam, a new benzodiazepine derivative, in the treatment of moderate to severe anxiety. *J Clin Pharmacol* 1980; 20(11-12): 693-699.
- Seeley WW, Turetsky N, Reus VI, Wolkowitz OM. Benzodiazepines in schizophrenia: prefrontal cortex atrophy predicts clinical response to alprazolam augmentation. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3(4): 221-224.
- Cohn JB, Wilcox CS. Long-term comparison of alprazolam, lorazepam and placebo in patients with an anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1984; 4(2): 93-98.
- Marks IM, Swinson RP, Başoğlu M et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 776-787.
- Rickels K, Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(6 Supl 2): 12S-18S.
- Huybrechts I. The pharmacology of alprazolam: a review. *Clin Ther* 1991; 13(1): 100-117.
- Dueñas-Laita A, Ruiz-Muñoz P, Armentia A et al. Successful treatment of chronic drug-resistant urticaria with alprazolam. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(2): 504-505.
- Taylor CB, Hayward C, King R et al. Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in patients with panic disorder: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(2): 112-118.
- Moylan S, Staples J, Ward SA et al. The efficacy and safety of alprazolam versus other benzodiazepines in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(5): 647-652.
- Dickinson B, Rush PA, Radcliffe AB. Alprazolam use and dependence. A retrospective analysis of 30 cases of withdrawal. *West J Med* 1990; 152(5): 604-608.
- Chowdhury ZS, Morshed MM, Shahriar M et al. The Effect of Chronic Alprazolam Intake on Memory, Attention, and Psychomotor Performance in Healthy Human Male Volunteers. *Behav Neurol* 2016; 2016: 3730940. DOI: 10.1155/2016/3730940. Epub 2016 Jul 4.
- Kiliç C, Curran HV, Noshirvani H et al. Long-term effects of alprazolam on memory: a 3.5 year follow-up of agoraphobia/panic patients. *Psychol Med* 1999; 29(1): 225-231.
- Hegel MT, Ravaris CL, Ahles TA. Combined cognitive-behavioral and time-limited alprazolam treatment of panic disorder. *Behavior Therapy* 1994; 25(2): 183-195.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza
Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-495 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18