

Wybrane wiadomości o triazolobenzodiazepinach^{*}

Selected data on triazolobenzodiazepines

MAREK JAREMA

Z III Kliniki Psychiatrii IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. Triazolobenzodiazepiny (TBDZ) należą do anksjolityków z grupy benzodiazepin (BDZ). Obecność pierścienia triazolowego powoduje pewne różnice w ich działaniu w stosunku do tradycyjnych BDZ: stosunkowo krótki okres działania oraz właściwości przeciwdepresyjne i skuteczność w łagodzeniu objawów napadów paniki. Budowa chemiczna TBDZ powoduje, że przy ich rozkładzie nie tworzą się aktywne metabolity. Dzięki temu leki działają krócej i nie kumulują się. Prawdopodobnie efekt przeciwdepresyjny związany jest z wpływem TBDZ nie tylko na układ GABA. Ich korzystne działanie w depresji dotyczy zarówno wpływu na podstawowe objawy depresji, słabszego niż leków przeciwdepresyjnych, oraz efektu anksjolitycznego i łagodzenia objawów drugorzędowych. Spośród TBDZ, alprazolam jest jedynym trankwilizatorem zalecanym w leczeniu napadów paniki. Inne leki z tej grupy, estazolam i triazolam, są głównie lekami nasennymi. Triazolam jest rzadko stosowany ze względu na występowanie ubocznych objawów psychicznych i następowej amnezji.

SUMMARY. Triazolobenzodiazepines (TBDZs) are anxiolytics of the benzodiazepines (BDZs) group. The triazol ring presence results in some differences in their action as compared to that of traditional BDZs: its relatively short duration, antidepressive properties, and efficacy in panic disorder symptoms amelioration. Owing to TBDZs chemical structure specificity no active metabolites are freed on the drug decomposition. In consequence, the duration of these drug action is shorter and they do not accumulate. The antidepressive effect is probably due to the fact that not only GABA system is affected by TBDZs. Their beneficial effects in depression include: amelioration of basic depressive symptoms (although their action is less powerful than that of antidepressants), an anxiolytic effect, as well as secondary symptoms relief. Among TBDZs, alprazolam is the only tranquilizer recommended in the treatment of panic disorder. Other drug of this group, i.e. estazolam and triazolam, are hypnotics mostly. Triazolam is seldom administered because of side effects including some mental symptoms and subsequent amnesia.

Słowa kluczowe: leki anksjolityczne / triazolobenzodiazepiny

Key words: anxiolytics / triazolobenzodiazepines

Lęk jest jednym z najczęściej rozpoznawanych objawów psychopatologicznych. Towarzyszy nie tylko większości zaburzeń psychicznych, ale też dużej liczbie schorzeń somatycznych, w niektórych z nich odgrywając znaczącą rolę. Z tego też względu, większość lekarzy zna dobrze objawy lęku oraz sposoby jego leczenia a leki przeciwłękowe, czyli anksjolityki, są w powszechnym użyciu.

Najbardziej powszechnie stosowaną grupę anksjolityków stanowią pochodne benzodiazepiny (BDZ), mylnie jednakże byłoby stwierdzenie, iż era anksjolityków zaczęła się z chwilą wprowadzenia pierwszej BDZ na rynek, czyli w początku lat sześćdziesiątych. Dużo wcześniej znane było przeciwłękowe działanie preparatów roślinnych. Jako anksjolityki stosowano też barbiturany, fenotiazyny,

^{*} Poszerzona wersja wystąpienia wygłoszonego na Konferencji zorganizowanej przez firmę UPJOHN, 11 marca 1994 r. w Warszawie

czy choćby najdawniej stosowany sposób na pozbycie się lęku - alkohol.

Od momentu pojawienia się na rynku anksjolityków z grupy BDZ, liczba preparatów i ich rozpowszechnienie znacznie wzrosło. Wynika to po części z dość znacznej skuteczności tej grupy leków w usuwaniu objawów lęku, po części zaś z niewysokich kosztów leczenia oraz popularności tych leków. Lekarze różnych specjalności niezbyt chętnie sięgają po środki psychotropowe; wyjątkiem są anksjolityki z grupy BDZ, będące w powszechnym użyciu.

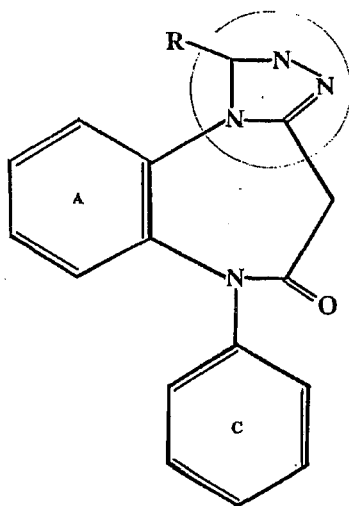
Wskazaniem do podawania BDZ jest obecność lęku. Ogólnie, leki tej grupy szybko i skutecznie znoszą psychiczne i somatyczne przejawy lęku: poczucie napięcia, bezradności, osaczenia, zagrożenia z towarzyszącymi objawami somatycznymi takimi jak przyspieszone bicie serca, przyspieszony oddech, nadmierna potliwość, wzmożona perystaltyka, itp. Oprócz tych właściwości, BDZ obniżają napięcie mięśniowe, ułatwiają zasypianie oraz działają przeciwdrgawkowo.

Profil działania BDZ jest różny. Z punktu widzenia klinicznej przydatności, niektóre pochodne BDZ mają wyraźnie określone zastosowanie (np. klonazepam w padaczce, nitrazepam jako lek nasenny) inne zaś mają bardziej uniwersalne zastosowanie (np. diazepam lub chlordiazepoksyd). Nie brak jednakże opinii, że wszystkie pochodne BDZ mają zbliżone działanie a próby zróżnicowania klinicznego ich zastosowania nie powiodły się (Shader i Greenblatt, 1993).

Klinicysta wybierając anksjolityk, kieruje się nie tylko profilem jego działania, który - jak wspomniano - niekiedy może być kwestionowany, ale powinien uwzględnić także inną ważną cechę BDZ, a mianowicie okres działania. Okres ten wynika z co najmniej dwóch cech BDZ: okresu półtrwania ($t_{1/2}$) oraz faktu posiadania aktywnych metabolitów. Leki długodziałające mają skłonność do kumulowania się w organizmie, dlatego panuje obecnie tendencja do stosowania BDZ średnio- lub krótko działających. Sam parametr $t_{1/2}$ może być my-

lący. W jednym przypadku pokrywa się z okresem działania leku (np. oksazepam, lorazepam, triazolam), w innym nie. Dzieje się tak, gdy aktywny metabolit przedłuża znacznie okres działania leku, jak to jest np. w przypadku flurazepamu (Rall, 1987). Tak więc obecność aktywnych metabolitów należy uznać za mało korzystną cechę BDZ, skoro powoduje ona przedłużenie działania leku, możliwość jego kumulowania oraz utrzymywanie się niekorzystnego efektu sedacji.

Jedną z przyczyn niewystępowania aktywnych metabolitów jest obecność pierścienia triazolowego w strukturze BDZ (Cohn, 1981) (rys. 1). Związki o takiej budowie nazywamy triazolobenzodiazepinami (TBDZ).



Rysunek 1. Budowa chemiczna triazolobenzodiazepin

Działanie BDZ związane jest z GABA, hamującym przekaźnikiem w oun. Potencjalizacja układu GABA daje efekt uspokajający i przeciwdrgawkowy, a hamowanie tego układu - efekt drgawkowy i anksjogeny. Ponieważ BDZ działają poprzez układ GABA, mówi się o kompleksie receptora GABA-BDZ. Kompleks ten zawiera oprócz receptorów GABA-BDZ także miejsca wiązania barbituranów, pikrotoksyny oraz kanał chlorowy (Kostowski, 1989). Są 2 typy receptorów

GABA: A i B. Uważa się, że receptor GABA_A jest głównym miejscem działania leków przeciwlękowych i sedatywnych. Z innych leków o działaniu sedatywnym i przeciwdrgawkowym, barbiturany wpływają również na układ GABA. Jednakże BDZ działają na receptory GABA_A w innych miejscach niż barbiturany. Miejsca te wiążą molekuly o różnym działaniu, które wzmacniają, hamują, lub nie mają wpływu na odpowiedź GABA. Wydaje się, że różne receptory GABA-BDZ mogą być odpowiedzialne za działanie przeciwlękowe lub sedatywne. Sugeruje to możliwość wprowadzenia selektywnie działających BDZ (Zorumski i wsp., 1991).

Efekt działania BDZ zależy też od koncentracji GABA. Przy jego małym stężeniu, efekt BDZ jest znaczny. Efektem zmiany aktywności receptora GABA-BDZ jest wzmożenie aktywności kanału chlorowego. Odwrotni agoniści tego receptora zmniejszają przepustowość kanału chlorowego modulowaną przez GABA (Zorumski i wsp., 1991). W badaniach behawioralnych wywołują reakcje lękowe

(Kostowski, 1989). Studia nad efektem alprazolamu dowodzą, że blokuje on bezpośrednio kanał chlorowy a nie działa przez receptor BDZ (Zorumski i wsp., 1991; Van Gool i wsp., 1992). TBDZ mają silniejsze powinowactwo do receptora BDZ niż klasyczne BDZ; w przypadku alprazolamu jest ono 2 razy większe niż diazepam (Van Gool i wsp., 1992).

Jednakże, nie tylko receptory GABA mają swój udział w patofizjologii lęku oraz w mechanizmie działania leków anksjolitycznych. Rolę odgrywa tu także układ NA oraz liczne peptydy i hormony (Hommer i wsp., 1987).

TRIAZOLOBENZODIAZEPINY - CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA

Jedną z podstawowych cech leków tej grupy (alprazolam, estazolam, triazolam) jest ich stosunkowo krótki okres działania. W tabeli I podsumowano niektóre istotne wiadomości o TBDZ. Podkreślono nazwy chemiczne zarejestrowanych leków.

Tablica 1. Niektóre informacje o triazolobenzodiazepinach.

Nazwa	Rodnik	Właściwości
noradinazolam	CH ₂ -NH-CH ₃	anksjolityk
adinazolam	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{-N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	anksjolityk (20-90 mg) szybko działający, przemijające objawy cholinergiczne
hydroksymetylotriazolam	CH ₂ OH + Cl w pierścieniu C	główny metabolit triazolamu
triazolam	CH ₃ + Cl w pierścieniu C	krótkodziałający, nasenny, zalecany tylko przez 2 tygodnie, nadużywany
U-43,465F	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	słaby anksjolityk, słabo przeciwdrgawkowo, silnie przeciwdepresyjnie, bez efektu sedatywnego
alprazolam	CH ₃	anksjolityk, przeciwdepresyjny, w napadach paniki
estazolam	bez rodnika	nasenny, przeciwdrgawkowy, obniża napięcie mięśniowe potencjalizuje działanie neuroleptyków

TBDZ stanowią grupę pochodnych BDZ, które, jak wspomniano różnią się od klasycznych BDZ krótszym okresem działania (brak aktywnych N-dezalkilowanych metabolitów). Metabolizm TBDZ przebiega poprzez hydroksylację grupy metylowej pierścienia triazolowego, co powoduje powstanie składnika α -hydroksylovanego, w ciągu godziny eliminowanego. Proces metabolizmu TBDZ przebiega kilkoma drogami a więc w inny sposób niż klasycznych BDZ. Pierścień triazolowy zapobiega mechanizmowi oksydacji odpowiedzialnemu za powstawanie metabolitów o długim okresie trwania (Rall, 1987).

Trudno jest podać *ogólną charakterystykę grupy TBDZ* gdyż, poza stosunkowo krótkim okresem trwania, inne ich cechy nie są charakterystyczne dla całej grupy. Z pewnymi wyjątkami można przypisać im działanie przeciwdepresyjne (alprazolam, adinazolam, U-43,465F) oraz przeciwdrgawkowe. Efekt antydepresyjny zawdzięczają TBDZ prawdopodobnie działaniu poprzez inne mechanizmy niż receptory GABA-BDZ. Potwierdza to także skuteczność niektórych TBDZ w leczeniu napadów paniki. Spekuluje się bowiem, że udział w patogenezie napadów paniki ma nadaktywność układu NA, czego przykładem może być efekt anksjogeny działania johimbiny, antagonisty receptorów α_2 . TBDZ hamują efekt johimbiny, czego nie czynią klasyczne BDZ. Podobnie efekt wyzwalania lęku przez takie środki jak β -karbolina czy pentylenetrazol jest antagonizowany przez TBDZ. Wynika stąd, że działanie anksjolityczne TBDZ przebiega różnymi drogami. Hamowanie przez TBDZ nadaktywnych receptorów korowych β potwierdzałoby skuteczność TBDZ nie tylko jako anksjolityków, ale jako leków przeciwdepresyjnych oraz środków skutecznych w leczeniu napadów paniki (File i Pellow, 1985).

Działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe różnych TBDZ można tłumaczyć na przykładzie budowy chemicznej alprazolamu oraz jego pochodnych. Przyłączenie łańcucha dwumetylamino-metylowego w pozycji wę-

gla 1 powoduje potencjalizację działania przeciwdepresyjnego. Przedłużenie tego łańcucha o grupę etylową powoduje osłabienie właściwości anksjolitycznych i uspokajających przy zachowaniu właściwości przeciwdepresyjnych (Lahti i wsp., 1983; Von Voigtlander i Puech, 1983). Oba tak powstałe środki, adinazolam i U-43,465F, potencjalizują układ NA i oba mają dowiedzione właściwości przeciwdepresyjne. Mają też bardzo nikły wpływ na wychwyt 5HT i potencjalizację działania 5HTP. Rolę budowy chemicznej, a konkretnie pierścienia triazolowego w działaniu klinicznym, ilustruje przykład etizolamu. Wprawdzie nie należy on do BDZ lecz do diazepin, zamiast pierścienia benzenowego ma grupę tiofenową, posiada natomiast grupę triazolową identyczną do TBDZ. Okazał się on skutecznym lekiem przeciwlękowym (Smeraldi i Lepore, 1991).

Leki anksjolityczne stosowano od dawna w leczeniu depresji głównie jako leki wspomagające. Wprowadzenie alprazolamu wzmogło zainteresowanie możliwościami leczenia depresji przy pomocy TBDZ. Być może, zjawisko zapobiegania wzrostowi receptorów β po rezerpinie tłumaczy efekt przeciwdepresyjny alprazolamu. Podobny efekt co alprazolam, daje imipramina. Choć TBDZ (alprazolam, adinazolam) nie wpływają na zmianę stężenia amin mózgowych, redukują one aktywność korowych β receptorów i wzmagają aktywność receptorów 5HT w układzie limbicznym. Przypomina to efekt działania leków przeciwdepresyjnych (O'Connor i wsp., 1985).

Schatzberg i Cole (1978) sugerują, że BDZ okazały się mniej skuteczne niż standardowe leki przeciwdepresyjne w leczeniu różnych typów depresji. Nie kwestionuje się ich efektu anksjolitycznego, mają one wpływ na podniesienie nastroju oraz pewien wpływ na podstawowe objawy depresji. Wnioski te autorzy wysunęli na podstawie oceny działania klasycznych BDZ (diazepam, oksazepam, chloridiazepoksyd) (Dawson i wsp., 1984). Warto dodać, że donoszono także o depresjogennych

właściwościach tradycyjalnych BDZ (Rickels i Schweitzer, 1993).

Z innych właściwości TBDZ należy odnotować możliwość spowodowania *wystąpienia zespołu maniakalnego* u pacjentów do tego predysponowanych. Podstawą do takiego zaklasyfikowania był wpływ TBDZ na układy monoaminergiczne, podobny do wpływu steroidów, L-dopa i amin sympatykomimetycznych (Sultzter i Cummings, 1989). TBDZ w odróżnieniu od klasycznych BDZ, *nie mają działania tłumiącego system immunologiczny*. Przeciwnie, wzmacniają jego niektóre funkcje, jak. np. aktywność przeciwbakteryjną zależną od limfocytów T. Są one więc lekami zalecanymi pacjentom z deficytem systemu immunologicznego (Jirillo i wsp., 1993). Być może otwiera to nowe perspektywy przed TBDZ wobec rozpowszechniania się infekcji AIDS.

Niektóre TBDZ są *silnymi antagonistami PAF (platelet aggregation factor)*. Ten naturalny fosfolipid jest silnym aktywatorem wielu procesów biologicznych, w tym wpływa na gromadzenie płytek oraz ma wpływ na układ sercowo-naczyniowy: powoduje spadek ciśnienia tętniczego krwi, spadek rzutu serca, spadek przepływu nerkowego i zmniejszenie ukrwienia mięśnia sercowego. BDZ bez pierścienia triazolowego nie mają efektu antagonistycznego wobec PAF (Huybrechts, 1991; Miller i wsp., 1991). PAF jest silnym stymulatorem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Alprazolam hamuje ten stymulujący efekt PAF (Bernardini i wsp., 1989). Ponieważ nadaktywność osi przysadka-podwzgórze-nadnercza może mieć udział w patogenezie zarówno depresji jak i napadów paniki, działanie TBDZ wydaje się wspierać tę hipotezę (Van Gool i wsp., 1992).

Oprócz PAF, płytki krwi zawierają też receptory dla różnych prostaglandyn oraz receptory NA. Jedną z prostaglandyn, PGE₁ stymuluje aktywność cyklicznej adenylowej białkowej proteiny G. Stymulacja ta jest zredukowana u pacjentów z depresją; niedawno stwierdzono taką redukcję także u pacjentów z napadami paniki (Charney i wsp., 1989). Podawanie al-

prazolamu wzmacnia aktywność cyklicznej adenylowej białkowej proteiny G (Van Gool i wsp., 1992).

Inną teorią, która może pomóc wyjaśnić mechanizm działania TBDZ w napadach paniki jest ich wpływ na funkcję miejsca sinawego (*locus coeruleus*). Czynnikiem stymulującym to miejsce jest hormon wyzwalający kortykotropinę (CRH), stymulowaną z kolei przez NA (Gold i wsp., 1990). Aktywność miejsca sinawego jest modulowana jonami wapnia. Aktywność bioelektryczna zależna od jonów wapnia i potasu jest redukowana przez CRH, stymulowana zaś przez aktywację α_2 -receptorów. Alprazolam jest ich agonistą, co mogłoby tłumaczyć jego skuteczność terapeutyczną w napadach paniki. Środki, które wywołują napady paniki obniżają aktywność tych receptorów (Van Gool i wsp., 1992). Działanie alprazolamu i adinazolamu powoduje obniżenie koncentracji CRH w podwzgórze i miejscu sinawym podczas gdy stres ma działanie odwrotne (Owens i wsp., 1989).

Poniżej skrótkowo przedstawiono niektóre TBDZ zarejestrowane dotychczas jako leki.

Alprazolam

Jeden z najpopularniejszych obecnie leków anksjolitycznych. Ma silne działanie przeciwlękowe, słabe sedatywne, obniżające napięcie mięśniowe oraz przeciwdrgawkowe. Należy do leków o średnio długim okresie działania ($t_{1/2}$ =10-15 godzin).

Stężenie w osoczu osiągnęte jest po ok. 1-2 godzinach. Wiąże się w 80% z białkami osocza, wydalany jest z moczem. Nie ma aktywnych metabolitów.

Dostępny w tabletkach po 0,25; 0,5; 1 i 2 mg (Xanax). Zalecane jest jego stosowanie w dawkach podzielonych. Przy odstawianiu leku zalecane jest stopniowe redukcowanie dawki.

Przeciwwskazanie do stosowania alprazolamu stanowi głównie uczulenie na lek. Nie powinno się go stosować w pierwszych 3 miesiącach ciąży. Inne przeciwwskazania oraz ostrzeżenia dotyczące interakcji z innymi le-

kami są takie same jak przy BDZ. Objawy uboczne to najczęściej senność i uczucie oszołomienia.

Poza stosowaniem alprazolamu jako anksjolityku, próbowano stosować go w *leczeniu depresji*. Po leczeniu alprazolamem, 3 objawy depresji w skali Hamiltona uległy wyraźnemu zmniejszeniu: nastroj depresyjny, poczucie winy i myśli samobójcze. Alprazolam, podobnie jak inne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, skraca sen REM. W badaniach porównawczych, alprazolam był podobnie skuteczny jak imipramina w leczeniu depresji jednobiegunowej, bardziej skuteczny w usuwaniu objawów somatycznych i szybciej działający (Dawson i wsp., 1984). Alprazolam daje efekt przeciwdepresyjny w depresji bez melancholii (Vaisanen i Jalkanen, 1987). W depresji nerwicowej okazał się skuteczniejszy niż amitryptylina (Imlah, 1985). W depresji dużej ("endogennej") był wprawdzie mniej skuteczny niż amitryptylina, ale lepiej tolerowany (Eriksson i wsp., 1987).

Alprazolam bywa też zalecany w *leczeniu napadów paniki*. Usuwa nie tylko objawy napadu paniki ale ma działanie łagodzące objawy oczekiwania oraz pomocny jest w korygowaniu praktyk unikania (Wilkinson i wsp., 1990; 7). Takie wskazania do jego stosowania zostały zaaprobowane przez FDA jako jedynego środka wśród BDZ (Shadder i Greenblatt, 1993). Alprazolam okazał się skuteczniejszy niż imipramina w leczeniu napadów paniki a poprawa kliniczna następowała szybciej tj. po kilku tygodniach, podczas gdy po imipraminie - po 8 tygodniach (Ballenger, 1990). Dawki alprazolamu przy leczeniu napadów paniki powinny być wyższe niż przy stosowaniu tego leku jako anksjolityku (Burrrows, 1990).

Efekt anksjolityczny alprazolamu próbowano wykorzystać w *leczeniu schizofrenii*. Wspomaganie leczenia flufenazyną alprazolamem powodowało zmniejszenie nasilenia psychozy; objawy psychotyczne wracały jednak do pierwotnego nasilenia po odstawieniu alprazolamu. Łagodzący wpływ alprazolamu na

objawy psychotyczne był podobny w odniesieniu do objawów pozytywnych i negatywnych. Pacjenci, których stan psychiczny poprawił się po podawaniu alprazolamu charakteryzowali się cięższymi objawami choroby przed podaniem alprazolamu. W trakcie leczenia alprazolamem doszło do znaczącego obniżenia poziomu HVA w osoczu, głównego metabolitu DA (Wolkowitz i wsp., 1988).

Estazolam

Lek ten jest głównie zalecany jako lek nasenny; jego działanie przeciwlękowe, zwiotczające mięśnie oraz przeciwdrgawkowe jest słabe. Okres półtrwania wynosi 17 godzin.

Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, rozkłada się na kilka metabolitów nie mających znaczenia w ocenie działania leku. Dawkowany jednorazowo w postaci 2 mg tabletki przed snem. Przeciwwskazania i interakcja podobne jak inne BDZ.

Efekt nasenny estazolamu jest około 2 razy silniejszy niż nitrazepam i 5 razy silniejszy niż diazepam. Jest dobrze tolerowany w porównaniu z innymi BDZ (Kostowski, 1989). Niekiedy bywa zalecany jako środek potencjalizujący sedatywne działanie neuroleptyków. Estazolam jest mniej popularnym od innych TBDZ anksjolitykiem, głównie z tego powodu, iż stosuje się go niemal wyłącznie jako lek ułatwiający zasypianie.

Triazolam

Ten lek z grupy TBDZ budzi najwięcej kontrowersji. Biorąc pod uwagę jego parametry farmakokinetyczne, należałoby uznać go za bardzo obiecujący specyfik. Był stosowany głównie jako lek nasenny.

Łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego, szybko osiąga maksymalne stężenie we krwi, ma bardzo krótki - niecałe 3 godziny - okres półtrwania, aktywne metabolity nie trwają dłużej niż 8 godzin.

Dawkowany po 0,25 - 0,5 mg (Halcion).

Przeciwwskazania i interakcje z innymi lekami, jak pozostałe BDZ.

Triazolam został zarejestrowany jako lek pod koniec lat 70-tych. Początkowo stosowano go w dawce 1 mg, następnie zmniejszono zalecaną dawkę do 0,25 - 0,5 mg z powodu występowania objawów niepożądanych: zaburzeń pamięci, zagubienia, pobudzenia a nawet omamów. Spowodowało to wycofanie triazolamu z rynku w niektórych krajach Europy Zachodniej pod koniec lat osiemdziesiątych. W USA zalecono wówczas stosowanie jedynie dawki 0,25 mg. W Wielkiej Brytanii zawieszono stosowanie triazolamu w dawkach 0,25 oraz 0,125 mg z powodu psychicznych objawów ubocznych, głównie zaburzeń pamięci i depresji (Gerson, 1992).

W 1992 r. opublikowano sumaryczne dane z kilku prac o efekcie nasennym triazolamu w porównaniu z placebo, flurazepamem i nitrazepamem. Okazało się, że triazolam zwiększał czas trwania snu. Tylko jedna z prac wspominała o wpływie na latencję snu (29). Zaburzenia pamięci w następnym dniu były wyraźniejsze po 0,5 mg triazolamu niż po 1 mg alprazolamu lub 30 mg temazepamu. Liczba objawów ubocznych po triazolamie, zgłaszanych w USA, była 5-krotnie większa niż po flurazepamie i temazepamie. Wśród tych objawów, zaburzenia pamięci po triazolamie występowały 10 razy częściej a zaburzenia funkcji poznawczych oraz objawy psychoetyczne - 100 razy częściej niż po wyżej wymienionych BDZ (Gerson, 1992).

W 1993 r. komisja Wspólnoty Europejskiej zaleciła, aby triazolam nie był stosowany przez dłużej niż 2 tygodnie; podobne zalecenie dotyczyło brotizolamu i midazolamu. Powodem było wysokie ryzyko wystąpienia uzależnienia, tolerancji oraz objawów ubocznych ze strony OUN (25).

Griffiths i wsp. (1987) przyznają, że najczęściej kontrowersji w sprawie nadużywania leków nasennych i anksjolityków, budzi triazolam. W badaniach nad zwierzętami i u ludzi, stwierdzono jednak, że triazolam ma mniej właściwości charakterystycznych dla środka nadużywanego, niż barbiturany. Autorzy ci kwestionują też występowanie objawu

tolerancji po triazolamie. Mimo tego, lek jest rzadko stosowany.

PIŚMIENNICTWO

1. Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders. W: Goodman-Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (red.): The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hil Inc., Singapore, 1992, 383-435.
2. Ballenger JC: Clinical use of BDZ in panic disorders and agoraphobia. W: Benzodiazepines: therapeutic, biochemic and psychosocial issues. McLean Hospital Symposium, Belmont, 1990
3. Bernardini R, Calogero AE, Ehrlich YH, Brucke T, Chrousos GP, Gold PW: The alkyl-ether phospholipid platelet-activating factor is a stimulator of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Endocrinol.* 1989, 125, 1069-1073
4. Burrows GD: Short-acting vs long-acting benzodiazepines: discontinuation effects in panic disorders. W: Benzodiazepines: therapeutic, biochemic and psychosocial issues. McLean Hospital Symposium, Belmont, 1990
5. Cherney CM, Pifer DD, Cagen LM: Triazolobenzodiazepines competitively inhibit the binding of platelet activating factor (PAF) to human platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987, 144, 359-366
6. Cohn JB: Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. *J. Clin. Psychiat.* 1981, 42, 347-351
7. Cross-National Collaborative Panic Study. Second Phase Investigators. Drug treatment of panic disorder: comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *Br. J. Psychiat.* 1992, 160, 191-202
8. 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, 132-147
9. Eriksson B, Nagy A, Starmark JE, Thelander U: Alprazolam compared to amitriptyline in the treatment of major depression. *Acta Psychiat. Scand.* 1987, 75, 656-663
10. File SE, Pellow S: Triazolobenzodiazepines antagonize the effect of anxiogenic drugs mediated at three different central nervous system sites. *Neurosci. Letters*, 1985, 61, 115-119
11. Gold PW: Possible role for corticotropin-releasing hormone in panic disorder. *J. Psychiat. Res.* 1990, Suppl. 24, 86-87
12. Griffiths RR, Ater NA, Roache JD, Lamb RJ: Abuse liability of triazolam: experimental measurements in animals and humans. W: Dahl SG, Gram LF, Paul SM, Potter WZ (red.): Clinical pharmacology in psychiatry. Springer, Berlin, 1987, 83-87
13. Hommer DW, Skolnick P, Paul SM: The benzodiazepine/GABA receptor complex and anxiety. W: Meltzer HY (red.): Psychopharmacology, the

- third generation of progress. Raven Press, New York, 1997
14. Huybrechts J: The pharmacology of alprazolam: a review. *Clin. Therapeutics*, 1991, 13, 100-117
 15. Imlah NW: An evaluation of alprazolam in the treatment of reactive or neurotic (secondary) depression. *Bri. J. Psychiat.* 1985, 146, 515-519
 16. Jirillo E, Maffione AB, Greco B, Cannuscio B, Calvello R, Covelli V: Triazolobenzodiazepines exert immunopotentiating activities on normal human peripheral blood lymphocytes. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1993, 15, 307-319
 17. Kostowski W: *Leki anksjolityczne z grupy benzodiazepin*. Sibui, Warszawa, 1989
 18. Lahti RA, Sethy VH, Barsuhn C, Hester JB: Pharmacological profile of the antidepressant adinazolam, a triazolobenzodiazepine. *Neuropharmacology*, 1983, 22, 1277-1282.
 19. Miller LG, Bazan NG, Roy RB, Clostre F, Gaver A, Braquet P: Platelet activating factor antagonists interact with GABA receptors. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1991, 74, 253-256
 20. O'Connor WT, Earley B, Leonard BE: Antidepressant properties of the triazolobenzodiazepines alprazolam and adinazolam: studies on the olfactory bulbectomized rat model of depression. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985, 19, Suppl 1, 45-56S
 21. Owens MJ, Bissette G, Nemeroff CB: Acute effects of alprazolam and adinazolam on the concentrations of corticotropin-releasing factor in the rat brain. *Synapse*, 1989, 4, 196-202
 22. Rall TW: Hypnotics and sedatives, ethanol. W: Goodman-Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (red.): *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill Inc., Singapore, 1992, 345-382
 23. Rickels K, Schweitzer E: The treatment of generalized anxiety disorder in patients with depressive symptomatology. *J. Clin. Psychiat.* 1993, 54, Suppl, 20-23
 24. Schatzberg AF, Cole JO: Benzodiazepines in depressive disorders. *Arch. Gen. Psychiat.* 1978, 35, 1359-1365
 25. SCRIP, 1993, Nr 1870, s. 24
 26. Shader RI, Greenblatt DJ: Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *New Engl. J. Med.* 1993, 328, 1398-1405
 27. Smeraldi E, Lepore R: Anti-anxiety effects of a new diazepam derivative, etizolam, a multicenter, randomized double-blind study. *New Trends Exp. Clin. Psychiat.* 1991, 7, 77-88.
 28. Sultzer DL, Cummings JL: Drug-induced mania, causative agents, clinical characteristics and management. A retrospective analysis of literature. *Med. Toxicol. Adv. Drug Exp.* 1989, 4, 127-143
 29. Triazolam 0,25 mg: a reappraisal. *Internat. Drug Ther. Newsletter*, 1992, 27, 17-24
 30. Vaisanen E, Jalkanen E: A double-blind study of alprazolam and oxazepam in the treatment of anxiety. *Acta Psychiat. Scand.* 1987, 75, 536-541
 31. Van Gool D, Idodt P, De Cuyper H: Mode of action of the triazolobenzodiazepines in the treatment of panic attacks: a hypothesis. *Europ. Neuropsychopharmacol.* 1992, 2, 433-441
 32. Von Voigtlander PF, Puech AJ: U-43,465F: a triazolobenzodiazepine with pronounced antidepressant-like as well as anxiolytic activities in animals. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therapie* 1983, 1, 60-76
 33. Wilkinson G, Balestrieri M, Ruggeri M, Ballantuono C: Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders. *Psychol. Med.* 1991, 21, 991-998
 34. Wolkowitz OM, Breier A, Doran A, Kelsoe J, Lucas P, Paul SM, Pickar D: Alprazolam augmentation of the antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients. Preliminary results. *Arch. Gen. Psychiat.* 1988, 45, 664-671
 35. Zorumski CF, Isenberg KE: Insight into the structure and function of GABA-Benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. *Am. J. Psychiat.* 1991, 148, 162-173

*Adres: Doc. Marek Jarema, III Klinika Psychiatryczna IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa.*