

# La Clinica Terapeutica

---

Anno 1986

---

Sperimentazione clinica multicentrica  
con Alprazolam

---

SOCIETA' EDITRICE UNIVERSO - VIA G.B. MORGAGNI, 1 - ROMA

---

# La Clinica Terapeutica

ARTICOLI  
ORIGINALI

## Sperimentazione clinica multicentrica con Alprazolam

**Key words:** Alprazolam - Anxiety - Depression

### ELENCO DEGLI AUTORI PARTECIPANTI ALLO STUDIO MULTICENTRICO

Agnoli A., De Romanis F.  
Clinica Neurologica 1<sup>a</sup> - Università « La Sapienza »  
- Roma  
Ambrosio L. A., Buccomino D., Filippo A.  
Div. Psichiatrica - Ospedale Civile - Cosenza  
Amore G., Navarra V., Ficarra S.  
Centro di Igiene Mentale - Ospedale Cervello - Pa-  
lermo  
Andreani F.  
Div. Neurologica - Ospedale Civile - Piacenza  
Annarumma G., Provini A., Galliani O.  
Istituto Psichiatrico Fatebenefratelli - Brescia  
Antinori G., De Ferri A., Michelotti M. G., Rizzi G.  
Clinica « Villa Maria Luigia » - Monticelli Terme  
(Parma)  
Apale P., Agostoni E.  
Div. Neurologica I - Ospedale S. Gerardo - Monza  
(Milano)  
Arrigoni S., Boati E., De Marco R.  
Div. Neurologica I - Ospedali Riuniti - Bergamo  
Augello L.  
Ospedale Neuropsichiatrico - Siracusa  
Baconcini C., Fornaro P.  
Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Ge-  
nova

Balducci M., Minervini M. G.  
Ospedale Psichiatrico « Casa Divina Provvidenza »  
- Bisceglie (Bari)  
Balestra F., Chiodo Grandi F.  
Div. Neurologica - Ospedale Maggiore - Trieste  
Ballerini A.  
Serv. Psich - USL 10/G - Firenze  
Bardinj P. G.  
Div. Neurologica - Ospedale Civile - Treviso  
Belfiore G., Cavone L.  
Div. Neurologica - Ospedale « V. Fazzi » - Lecce  
Bertolini G., Guerrini G., Fedi C.  
Centro di Igiene Mentale - XIX USL - La Spezia  
Bertolino A.  
Ospedale Psichiatrico - Bisceglie (Bari)  
Biraghi M. G., Fano M., Bernareggi V.  
Direzione Medico-Scientifica - Valeas s.p.a. - Ind.  
Chim. e Farm. - Milano  
Biscioni S.  
Div. Psichiatrica - Ospedale « Sant'Anna » - Como  
Bocola V., Del Roscio S., Cerasoli A., Dragani V.  
Div. Neurologica - Clinica « Villa Tini d'Abruzzo »  
- Chieti  
Bogliolo C., Catagni C. F.  
Div. Psichiatrica - Ospedale Torre Galli - Firenze  
Bonamini F., Rossi M., Zanardi M.  
Div. Neurologica - Ospedale Civile Sampierdarena  
- Genova

Bonasegla F., Montevicchi M. T.  
 Clinica « Villa Rosa » - Modena  
 Bonetti U.  
 Div. Psichiatrica - Istituti Ospedalieri - Cremona  
 Borri P., Quartesan R., Moretti P., Elisej S.  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Perugia  
 Borsetti G., Cotani P., Nardi B., Rocchetti G.  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Ancona  
 Breusa M., Bellezza C., Ferrino P.  
 Ospedale Psichiatrico USSL 24 - Collegno (Torino)  
 Cabras P. L.  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Firenze  
 Calabrese A.  
 Ospedale Neuropsichiatrico - Potenza  
 Calogero A.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Taranto  
 Calvi L.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Lecco (Como)  
 Candido F.  
 Div. Neurologica - Ospedale « Di Venere » USL Bari 11 - Carbonara (Bari)  
 Capra F.  
 Div. Neurologica - Clinica « Città di Brescia » - Brescia  
 Casacchia M.  
 Clinica Psichiatrica - Ospedale di Collemaggio - L'Aquila  
 Caserio R., Pezzani G.  
 Div. Psichiatrica - Ospedali Riuniti - Bergamo  
 Catagni C. F.  
 Servizio Territoriale Psichiatrico - USL 10/C - Firenze  
 Catalano V., Giausa G.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Galatina (Lecce)  
 Cedrola G. M., Califano L., Palumbo P.  
 Div. Psichiatrica II - Ospedale Materdomini - Nocera Inf. (Salerno)  
 Chinaglia L.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Montebelluna (Treviso)  
 Chiodelli G., Galli G., Baietti S., Arisi A.  
 Div. Neurologica - Ospedale Maggiore - Cremona  
 Ciappina C.  
 Div. Neurologica - Ospedale « Regina Margherita » - Messina  
 Colleluori L., Di Nicolò G.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Generale Prov. USL 15 - Macerata  
 Colucci D'Amato F., Feis P.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Provinciale « Bianchi » - Napoli  
 Commodari B.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Civile - Lentini (Siracusa)  
 Coppola G., Trianni G., Nicolaci A.  
 Div. Neurologica - Ospedale « F. Ferrari » - Casarano (Lecce)

Cunego A., Castellani A.  
 Div. Psichiatrica II - Ospedale Civile Borgo Trento - Verona  
 Currò Dossi B., Mazzoldi M. A.  
 Div. Neurologica - Ospedale Regionale - Bolzano  
 D'Agostini N., Mantovani M., Servidori R.  
 Div. Neurologica - Arcispedale « Sant'Anna » - Ferrara  
 D'Amato A., Mele A., Gugliucci A. M.  
 Div. Neurologica - Ospedale « S. Giovanni di Dio » - Salerno  
 De Biase G. C.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Civile - Prato (Firenze)  
 De Maio D., Levi-Minzi A.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Fatebenefratelli - Milano  
 De Maria F., Ottolenghi F.  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Trieste  
 De Mattia A., De Mattia F., Oliverio S., Piazzolla G.  
 Div. Psichiatrica - Ospedali Riuniti USL FG/8 - Foggia  
 Dieli G.  
 Div. Neurologica - Ospedale « Garibaldi » - Catania  
 Di Genio R., Milanese G., Mundo P.  
 Div. Psichiatrica - Ospedali Riuniti - Salerno  
 Di Lorenzo G., Pasetti C., Pinelli P.  
 Div. Neurologica - Centro Medico di Riabilitazione - Veruno (Novara)  
 Di Perri R., Leggiadro N., Morgante L.  
 Clinica Neurologica 1 - Università degli Studi - Messina  
 Donaera C., Uras A.  
 Div. Neurologica - Clinica « Madonna del Rimedio » - Oristano  
 D'Urso L.  
 Centro di Igiene Mentale USL 7 - Udine  
 Faravelli C.  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Firenze  
 Federici F., Marchionni F., Rucireta P.  
 Clinica Neurologica R - Università degli Studi - Perugia  
 Feller S., Chierici S., Sbrascini S.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Garbagnate Milanese (Milano)  
 Feriozzi F., Bernardini C.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Civile - Atri (Teramo)  
 Ferrarini F.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile Carrara - Carrara (Massa Carrara)  
 Ferretti G., Rigolio G.  
 Centro di Igiene Mentale - Gallarate (Varese)  
 Ferro Milone F., Cananzi A.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Vicenza  
 Fiore C.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Regionale « V. Fazzi » - Lecce  
 Fiore F., Bruno G., Arnone R.  
 Div. Psichiatrica III - Ospedale Materdomini - Nocera Inf. (Salerno)  
 Firpo M. P.

Div. Neurologica - Ospedale « Galliera » - Genova  
 Frighi L., Cuzzolaro M.  
 Cattedra di Igiene Mentale - Università « La Sapienza » - Roma  
 Gallai V., Firenze C., Brustenghi P.  
 Clinica Malattie Nevrose e Mentali - Università degli Studi - Perugia  
 Gamberini A., Magnoni I.  
 S.I.M.A.P. USL 38 - Forlì  
 Gambi D., Faricelli A.  
 Clinica Neurologica - Università « G. D'Annunzio » - Chieti  
 Gazzaniga G., Casto L.,  
 Div. Neurologica II - Ospedali Riuniti - Bergamo  
 Gentili E., Sconocchini C.  
 Div. Neurologica - Ospedali Riuniti - Jesi (Ancona)  
 Girone V.  
 Div. Neurologica - Ospedale « Di Venere » - Carbonara (Bari)  
 Grasso A., Uito S., Arena M., Sinatra G.  
 Clinica Neurologica 2<sup>a</sup> - Università degli Studi - Catania  
 Gualtieri G.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Monselice (Padova)  
 Guaraldi G., Venuta M., Melati E.  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Modena  
 Guarini S., Montesano A.  
 Centro di Igiene Mentale - Ospedale Civile - Policoro (Matera)  
 Guerra G., Todde M., Sciolé G.  
 Centro di Igiene Mentale USL 2 - Sanremo (Imperia)  
 Hadjichristos C.  
 Ospedale Psichiatrico « S. M. Immacolata » - Guidonia (Roma)  
 Invernizzi G., Gala C.  
 Clinica Psichiatrica 1<sup>a</sup> - Università degli Studi - Milano  
 Lamberti P., Galta C., De Mari M., Iliceto G.  
 Clinica Neurologica 1<sup>a</sup> - Università degli Studi - Bari  
 Liberti G., Scapicchio P. L.  
 Ospedale Psichiatrico « S. M. Immacolata » - Guidonia (Roma)  
 Manacorda A.  
 Centro di Igiene Mentale USL 39 - Napoli  
 Mannironi G., Franchi F.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile XIX USL - La Spezia  
 Marano V.  
 Clinica « Villa Camaldoli » - Napoli  
 Marchetti F. P.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile « Lotti » - Pontedera (Pisa)  
 Mariani E., Rosini E.  
 Clinica « Villa Giuseppina » - Roma  
 Mazzaglia S., Fallica A.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale « S. Giovanni e S. Isidoro » - Giarre (Catania)  
 Mazzonj S., Cavina G.  
 Clinica Neuropsichiatrica « Villa Azzurra » - Riolo Terme (Ravenna)  
 Mele C. A., Iervolino P.  
 Ospedale Psichiatrico « L. Bianchi » - Napoli  
 Milani N., Tonellato L., Fraccon G., Geraci L.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Civile - Treviso  
 Mitra P., Mangano V., Magaddino M.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Civile « Ingrassia » - Palermo  
 Montanini R., Basso P., Mazzalovo E.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Gallarate (Varese)  
 Monti A.  
 Centro di Igiene Mentale USL 39 - Cesena (Forlì)  
 Moretti E.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Foligno (Perugia)  
 Murineddu G. B.  
 Div. Psichiatrica II - Ospedali Riuniti - Sassari  
 Murri L., Massetani R., Piccini P.  
 Clinica Neurologica - Università degli Studi - Pisa  
 Nardini M., Bonelli G., Belardinelli N., Mattafirri R.  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Siena  
 Nastasi G., Sottile G., Augliera G.  
 Div. Neurologica - Ospedale « Regina Margherita » - Messina  
 Nicoletti F., Marano P., Patti F.  
 Clinica Neurologica 1<sup>a</sup> - Università degli Studi - Catania  
 Nosé F.  
 Divisione Psichiatrica - Ospedale Civile - Verona  
 Orsinj A., Bussoleni C., Smeraldi E.  
 Clinica Psichiatrica 3<sup>a</sup> - Università degli Studi - Milano  
 Pagano A.  
 Clinica « Villa Serena » - Palermo  
 Pagano A. M., Alfano V., Pagano B.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Vittorio Emanuele II - Nocera Inf. (Salerno)  
 Pasquali G. F.  
 Div. Neurologica - Ospedale « S. Paolo » - Savona  
 Petitto F.  
 Div. Neurologica - Ospedale Regionale - Catanzaro  
 Piccoli F., Rizzo M.  
 Clinica Neurologica - Università degli Studi - Palermo  
 Pisani C., Fornara C.  
 Div. Neurologica - Ospedale Maggiore - Novara  
 Pisapia A.  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Civile - Cava dei Tirreni (Salerno)  
 Pittaluga G.  
 Clinica « Villa Pini » - Avellino  
 Placidi G. F., Dell'Osso L.  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Pisa  
 Poggi E., Frascaroli G.  
 Centro di Igiene Mentale USL 79 - Veghera (Pavia)  
 Poli V., Bernardini C., D'Ecclesia G., Scorrano V.  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile « Mazzini » - Teramo

**Porro V.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile « S. Nicola Pellegriano » - Trani (Bari)  
**Puca F. M., Genco S.**  
 Clinica Neurologica 2<sup>a</sup> Università degli Studi - Bari  
**Quisi Q.**  
 Centro Psicosociale USL 7 - Tradate (Varese)  
**Rachele M. G., Burrai C.**  
 Clinica Neurologica - Università degli Studi - Cagliari  
**Rainone V.**  
 Clinica « Villa degli Ulivi » - San Leucio (Caserta)  
**Rana D., Sgaramella F.**  
 Div. Neurologica - Ospedale « M. Sarcone » - Terlizzi (Bari)  
**Rapisarda V., Aguglia E., Adorno S.**  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Catania  
**Rezzonico S., Arnaboldi M.**  
 Div. Neurologica - Ospedale « S. Anna » - Como  
**Ricolfi A.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Senigallia (Ancona)  
**Roatti Garzillo A., Zilli G.**  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Civile « S. Croce » - Cuneo  
**Rocco P. G.**  
 Div. Psichiatrica - Ospedale « S. Maria della Misericordia » - Udine  
**Ronchi E., Max G., Iossa Fasano A., Bruno G.**  
 Div. Psichiatrica - Ospedale « S. Gerardo » - Monza (Milano)  
**Roncolato G., Montanari M.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Verona  
**Rudas N., Tondo L., Carpiello B., Burrai C.**  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Cagliari  
**Russo M., Astuto C., Gandolfo L., La Rocca G., Zappalà E.**  
 Div. Psichiatrica - Ospedale « Vittorio Emanuele II » - Catania  
**Russo S., Sanfilippo F., Lanteri G.**  
 Centro di Igiene Mentale - Ospedale « Garibaldi » - Catania  
**Rutigliano G.**  
 Clinica Psichiatrica - Università degli Studi - Bari  
**Santiccioli L., Garello L.**  
 Div. Neurologia - Ospedale Regionale « S. Martino » - Genova  
**Santini E. G.**  
 Ospedale Psichiatrico - Cogoleto (Genova)  
**Resta R., Appiotti A., Daniele D.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Mauriziano Umberto I - Torino  
**Scherghna E., Sanson F., Casmiro M.**  
 Clinica Neurologica - Università degli Studi - Padova  
**Scornaienghi D., Turchiaro G.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Cosenza  
**Senini G., Cironi P., Guagnini E.**  
 Centro di Igiene Mentale - Piacenza  
**Smirne S., Ferini Strambi L.**  
 Clinica Neurologica IV - Università degli Studi - Milano  
**Solimé F., Zucco R., Baratti M.**  
 Div. Neurologica - Arcispedale « S. M. Nuova » - Reggio Emilia  
**Sonsini U.**  
 Div. Psichiatrica - Centro Clinico Colle Cesarano - Tivoli (Roma)  
**Sorge F., Romano M. R., Buscaino G. A.**  
 Clinica Neurologica 2<sup>a</sup> - Università degli Studi - Napoli  
**Spadetta V.**  
 Div. Psichiatrica - Ospedale « Materdomini » - Nocera Inf. (Salerno)  
**Strata P.**  
 Div. Psichiatrica II - Ospedale Maggiore Niguarda - Milano  
**Supino A., Mascolo G., Siciliano A., Acanfora L.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Nocera Inf. (Salerno)  
**Tambato E.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Piove di Sacco (Padova)  
**Tamburrino V., Bezzi G., Crippa S., Tellini P.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Regionale - Sondrio (Sondrio)  
**Tanzella M.**  
 Div. Psichiatrica - Presidio Ospedaliero USL 9 - Prato (Firenze)  
**Tarchini M. T., Pietropaoli D., Pastorino L. G. F., Barisone M., Botto G.**  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Civile Sampierdarena - Genova  
**Taverna P., Lazzati Crespi G., Magrotti E., Borutti G.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Voghera (Pavia)  
**Terribili F., Marziali M.**  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Generale « Mazzoni » - Ascoli Piceno  
**Torre E.**  
 Cattedra di Igiene Mentale - Università degli Studi - Pavia  
**Tripi E., Inguaggiato A., Geraci G., Montalbano S.**  
 Div. Psichiatrica - Ospedale « S. Antonio Abate » - Trapani  
**Vercesi G., Paiardi A.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Crema (Cremona)  
**Veronesi G. L.**  
 Div. Neurologica - Ospedale Civile - Zevio (Verona)  
**Vinci M.**  
 Div. Psichiatrica - Ospedale Provinciale « Bianchi » - Napoli  
**Vittadini M.**  
 Clinica « Villa Turro » - Milano  
**Volpe M., Cerreta A., Palomba U., Veltro F., Kemal D., Maj M.**

Clinica Psichiatrica 1<sup>a</sup> - Università degli Studi - Napoli  
Volterra V.  
Clinica Psichiatrica 2<sup>a</sup> - Università degli Studi - Bologna  
Zaccala M.  
Ospedale Psichiatrico - Novara  
Zanetti R.  
Div. Neurologica - Ospedale Provinciale - Mirano (Venezia)  
Zanobini A., Quattrocchi V., Graziani G.  
Div. Psichiatrica - Ospedale « S. Maria Nuova » - Firenze  
Zerbi D.  
Div. Neurologica - Ospedale Civile - Saronno (Varese)  
Zerbi F., Cairoli S., Somenzini G., Tosca P.  
Clinica Neurologica - Università degli Studi - Pavia

Redatto a cura della Direzione Medica della Ditta Valeas s.p.a. - Milano  
Maggio 1986

Il lavoro comprende i risultati presentati al Congresso di Studio « Ansia e Depressione » Psicobiologia, Clinica e Terapia.  
Risultati della ricerca multicentrica Valeans tenuto a Istanbul, il 14 e 15 marzo 1986.

## INTRODUZIONE

Alprazolam appartiene alla classe delle triazolobenzodiazepine.

La presenza di un anello eterociclico pentatomico nelle posizioni 1 e 2 della struttura benzodiazepinica permette di ottenere composti che non solo sono più potenti dei corrispondenti derivati del diazepam ma che presentano anche un indice terapeutico migliore.

Come il diazepam, alprazolam è dotato, nell'animale, di attività ansiolitica, miorilassante ed anticonvulsivante (19). A differenza del diazepam, alprazolam, sul modello sperimentale della depressione indotta da reserpina, si comporta in modo analogo ai farmaci antidepressivi, riducendo cioè in modo significativo l'aumento dei recettori beta-adrenergici provocato da reserpina nella corteccia cerebrale (22). Queste osservazioni potrebbero spiegare l'azione antidepressiva osservata poi in clinica.

La DL<sub>50</sub> per os nel ratto e nel topo è compresa fra 680 e 865 mg/kg e la tollerabilità subacuta e cronica nel ratto e nel cane, e fetale

nel ratto e nel coniglio, è risultata buona. Alprazolam non ha mostrato alcuna attività mutagenica nei diversi tests (6).

Alprazolam è rapidamente assorbito per somministrazione orale: i dati di escrezione urinaria mostrano che l'assorbimento è indipendente dalla dose. Per somministrazione di dosi orali singole di 0,5 e 3,0 mg, concentrazioni sieriche picco sono raggiunte in 0,7-2,1 ore, con livelli sierici picco di 7,35-39,2 mg/ml. Livelli steady-state sono raggiunti dopo 2-3 giorni di somministrazione. La vita media dopo somministrazione di una dose orale singola è di 12-15 ore, mentre dopo somministrazione di dosi orali multiple è di 11,8-16,7 ore (10). Alprazolam viene infatti classificato fra le benzodiazepine ad emivita intermedio-breve. È infatti la presenza dell'anello triazolico nella sua molecola che previene il consueto metabolismo ossidativo responsabile, per le altre benzodiazepine, della formazione di metaboliti a lunga durata d'azione. Circa l'80% di una dose singola è escreta con le urine, il 7% con le feci (18). La maggior parte di alprazolam è biotrasformata in metaboliti inattivi o a durata di azione piuttosto breve. Infatti solo circa il 20% della radioattività urinaria dopo somministrazione del farmaco marcato è costituita da alprazolam, il resto da metaboliti. Il metabolita principale è l'alfa-idrossi-alprazolam, un analogo idrossi metilico formato per idrossilazione del gruppo 1-metilico; costituisce circa il 15% della radioattività urinaria e sembra essere il solo che mantiene un'attività significativa.

Alprazolam presenta una liposolubilità intermedia. Il legame con le proteine plasmatiche varia dal 65 al 75% (12).

## FARMACOLOGIA CLINICA

Numerose sono ormai le valutazioni di farmacologia clinica su alprazolam (4, 5, 7, 9, 11, 15, 17, 21) la cui attività in particolare è stata valutata nelle sindromi ansiose, nelle sindromi depressive fortemente caratterizzate da ansia e negli attacchi di panico:

— uno studio condotto su 42 pazienti affetti da forme nevrotiche e psicotiche tutte caratterizzate da presenza di ansia e disturbi del sonno ha dimostrato che alprazolam è caratterizzato da precoce azione ansiolitica i cui effetti terapeutici risultano evidenti sin dai primi giorni di trattamento anche sui disturbi del sonno. Tali effetti positivi si mantengono an-

che alla sospensione del farmaco senza dar luogo a fenomeni di dipendenza (16);

— i valori di attività elettrodermica, parametro in grado di fornire attendibili informazioni circa le attività nervose a livello centrale, periferico o bioumorale, rilevati in 24 pazienti affetti da nevrosi d'ansia o sindrome depressiva, prima e dopo 1 e 2 settimane di trattamento, dimostrano che il trattamento con alprazolam determina differenze significative rispetto al basale già in 1<sup>a</sup> settimana, a differenza del diazepam la cui azione si evidenzia a tali livelli solo in 2<sup>a</sup> settimana. Il placebo non è mai in grado di determinare variazioni significative (1);

— in base ad una Scala di Autovalutazione della sintomatologia, su 177 pazienti affetti da ansia moderata o moderatamente grave, trattati con alprazolam, lorazepam o placebo, il gruppo trattato con alprazolam rivela miglioramenti dei principali sintomi significativamente superiori rispetto a quelli riscontrati negli altri due gruppi (3);

— uno studio della durata di 6 settimane condotto in doppio cieco su 172 pazienti affetti da disturbi depressivi, particolarmente associati ad ansia ed agitazione, ha dimostrato che alprazolam è efficace quanto un tricyclic antidepressivo, quale l'imipramina, nel trattamento di questa sintomatologia depressiva. Alprazolam, inoltre risulta meglio tollerato dell'imipramina per quanto concerne effetti sedativi e di tipo anticolinergico (20);

— i risultati di una sperimentazione condotta in doppio cieco (n = 20) contro placebo dimostrano l'efficacia dell'alprazolam nei pazienti affetti da ansia generalizzata e da crisi di panico. Le altre benzodiazepine, invece, sono risultate sempre inefficaci in questa indicazione, finora di pertinenza dei tricyclici che, tuttavia, a differenza dell'alprazolam, non agiscono sull'ansia che precede la crisi di panico (2).

Allo scopo di verificare, in condizioni reali di impiego la validità di alprazolam (\*), (Valeans), è stata condotta una sperimentazione clinica multicentrica le cui principali caratteristiche metodologiche ed i risultati sono riportati nel presente lavoro.

\* Alprazolam (VALEANS) in cps. divisibili da 0,25 e 0,50 mg della Ditta Valeas s.p.a. - Industria Chimica e Farmaceutica - Milano.

## MATERIALI E METODI

Si è trattato di uno studio clinico aperto, non comparativo, al quale sono stati ammessi sia pazienti in cui il sintomo ansia era da trattare farmacologicamente, sia quei pazienti affetti da depressioni ansiose (nevrotiche, mascherate, reattive, involutive) con una storia clinica non superiore all'anno al momento dell'inclusione nello studio.

Non sono stati inclusi nella sperimentazione pazienti affetti da miastenia grave, ipersensibilità accertata all'alprazolam e alle benzodiazepine, oltre che le donne in gravidanza ed in corso di allattamento.

I criteri di valutazione sono stati la Scala di Hamilton per l'ansia, ridotta a 15 item (13), la Scala di Hamilton per la depressione a 18 item (14), un giudizio clinico globale conclusivo del trattamento e della tollerabilità, espressi come « ottimo », « buono », « discreto », « scarso », i parametri cardiocircolatori (frequenza cardiaca e pressione arteriosa) e l'eventuale presenza di effetti collaterali.

Ogni Centro ha selezionato un numero minimo di pazienti nei quali le valutazioni del quadro clinico e delle scale psicosomatiche sono state eseguite al tempo 0, dopo 15, 30, 45 e 60 giorni di trattamento. A tale indagine hanno partecipato 165 Centri specialistici, universitari ed ospedalieri, di cui 76 neurologici (46,1%) ed 89 psichiatrici (53,9%). Sono stati elaborati complessivamente 651.015 dati.

Sono stati ammessi allo studio 3.145 pazienti, di cui il 62% femmine ed il 36,2% maschi; nei restanti casi il sesso non è stato rilevato. Hanno completato la sperimentazione 3.039 pazienti, essendosi registrati 106 « drop out » (3,4%) le cui motivazioni sono state: « non più ripresentatosi ai controlli », « inefficacia terapeutica », « effetti paradossi », « effetti collaterali ».

La suddivisione dei pazienti per classi di età è stata la seguente:

- < 19 anni (2,9%)
- 20-39 anni (36,6%)
- 40-59 anni (39,7%)
- 60-69 anni (12,7%)
- > 70 anni (7,4%)
- non rilevato (0,7%)

Relativamente alle diagnosi si sono registrati:

per la nevrosi d'ansia:	1137 paz. (37,4%)
per la depressione nevrotica:	710 paz. (23,4%)
per la depressione mascherata:	243 paz. (8,0%)
per la depressione reattiva:	482 paz. (15,9%)
per la depressione involutiva:	304 paz. (10,0%)
per le crisi di panico:	163 paz. (5,4%)

Nella Tabella 1 riportiamo i dati della casistica comprensivi della durata del trattamento e delle associazioni terapeutiche impiegate.

TABELLA 1. — *Casistica.*

N. totale pazienti :	3.145	
N. dei « Drop out » :	106	(3,4%)
N. Femmine	1.884	(62,0%)
N. Maschi	1.100	(36,2%)
Non rilevato	55	(1,8%)
Totale	3.039	(100%)
Diagnosi :		
Nevrosi d'Ansia	1.137	(37,4%)
Depressione Nevrotica	710	(23,4%)
Depressione Mascherata	243	(8,0%)
Depressione Reattiva	482	(15,9%)
Depressione Involuntiva	304	(10,0%)
Crisi di Panico	163	(5,4%)
Trattamento :		
Alprazolam	2.336	(76,8%)
AL + BDZ	277	(9,1%)
AL + AD	364	(12,1%)
AL + BDZ + AD	62	(2,0%)
Durata del trattamento :		
15 giorni	130	(4,3%)
30 giorni	586	(19,3%)
45 giorni	674	(22,2%)
60 giorni	1.649	(54,2%)

AL = Alprazolam  
BDZ = Benzodiazepine  
AD = Antidepressivi

#### METODOLOGIA STATISTICA

La valutazione statistica per quanto riguarda la Scala di Hamilton per l'ansia e la Scala di Hamilton per la depressione è stata effettuata, utilizzando i totali dei punteggi degli « items » relativi a ciascuna delle due scale di valutazione, mediante analisi della varianza. Nell'ambito di quest'ultima si è provveduto ad utilizzare il test di Dunnett (8) che permette di effettuare confronti multipli allo scopo di evidenziare a quali tempi di rilevazione si instauravano le differenze sta-

tisticamente significative nei confronti dei rispettivi valori basali.

Per ciascun paziente, tempo di rilevazione e scala di valutazione si è provveduto inoltre a calcolare la variazione percentuale verso il proprio basale e a calcolare quindi il valore medio  $\pm$  errore standard.

#### RISULTATI

Per una più omogenea presentazione dei risultati i dati sono stati suddivisi in base alla diagnosi, fornendo così, per ogni capitolo diagnostico, un quadro complessivo di casistica, risultati clinici ed eventuali effetti collaterali.

*Nevrosi d'ansia.* - Sono entrati a far parte di questa fase dell'indagine 1176 pazienti; hanno completato lo studio 1137 pazienti (« drop out »: 3,3%), di cui 691 femmine (60,8%), 431 maschi (37,9%) e 15 in cui il sesso non è stato rilevato (1,3%).

Le classi di età nelle quali si è osservata la maggior incidenza della popolazione sono state 20-39 anni (con 557 pazienti, pari al 49%) e 40-59 anni (con 426 pazienti, pari al 37,5%).

Nella Fig. 1a riportiamo la posologia minima e massima adottata, suddivisa in classi posologiche e percentuale dei pazienti; nella Fig. 1b si riporta la tendenza posologica: diminuita, invariata, aumentata.

Sono stati trattati con solo alprazolam l'87,5% dei pazienti, con alprazolam + altre benzodiazepine il 7,8% dei pazienti, con alprazolam + antidepressivo il 3,9% dei pazienti e con alprazolam + benzodiazepine + antidepressivo lo 0,8% dei pazienti.

La durata del trattamento per i soggetti in monoterapia con alprazolam è stata di 15 giorni per il 4,3% dei pazienti, di 30 giorni per il 23%, di 45 giorni per il 21,8% e di 60 giorni per il 50,9%.

Nella Fig. 2 riportiamo i valori medi dei totali dei punteggi della HRSA (Scala di Hamilton per l'Ansia) ai vari tempi di rilevazione per i due gruppi più consistenti, quello di alprazolam in monoterapia (n = 994) e quello di alprazolam associato ad altre benzodiazepine (n = 89). Nella Fig. 3 riportiamo le variazioni percentuali medie ai vari tempi di rilevazione nei confronti del basale, sempre per l'HRSA del gruppo alprazolam in monoterapia ed alprazolam + altre benzodiazepine.

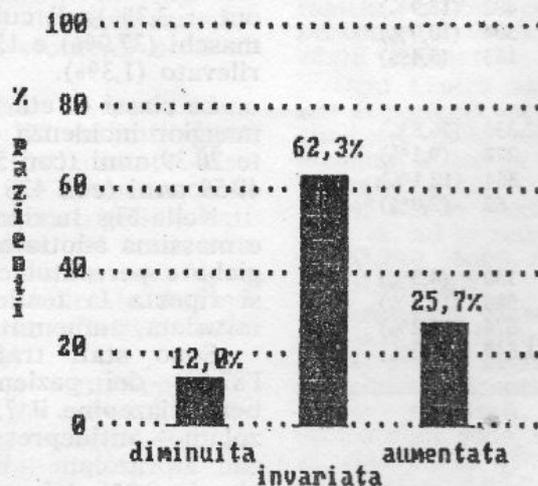
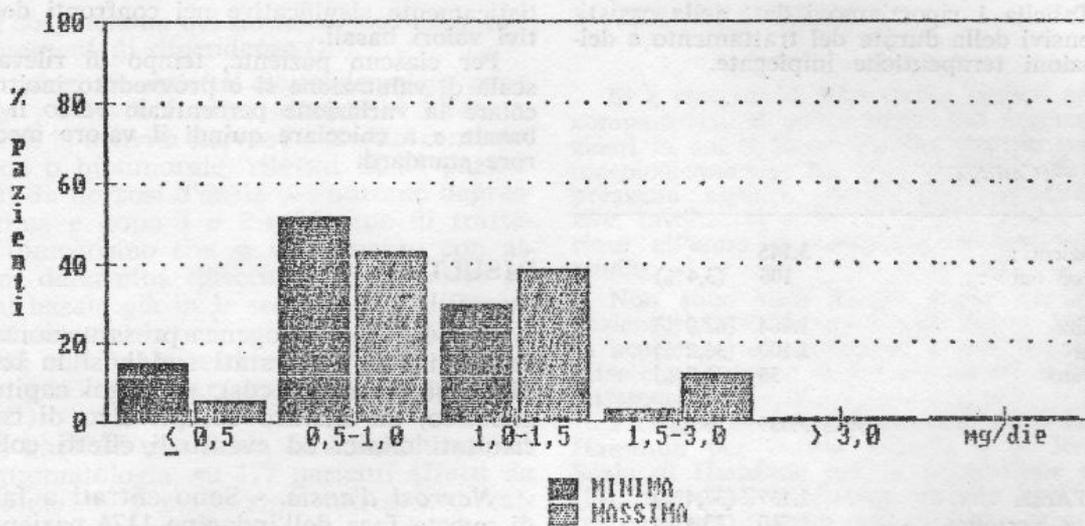


Fig. 1a. — *Neurosi d'ansia*: posologia minima e massima di alprazolam utilizzata durante la sperimentazione (n = 1437).

Fig. 1b. — *Neurosi d'ansia*: tendenza posologica di alprazolam; % di pazienti in cui la posologia adottata inizialmente è rimasta invariata o è stata aumentata o diminuita (n = 1137).

Nella Fig. 4 riportiamo per l'item « insonnia » i valori medi di score nel gruppo di trattamento con alprazolam ai vari tempi di rilevazione.

Relativamente al giudizio clinico sono stati registrati globalmente e, relativamente alla monoterapia con alprazolam (riportato fra paren-

tesi): il 33,3% di « ottimo » (33,6%), il 43,2% di « buono » (44,2%), l'11,6% di « discreto » (10,7%) ed il 7,7% di « scarso » (6,8%); complessivamente è stato espresso un giudizio positivo (discreto + buono + ottimo) nello 88,5% dei pazienti.

Relativamente alla tollerabilità riportiamo

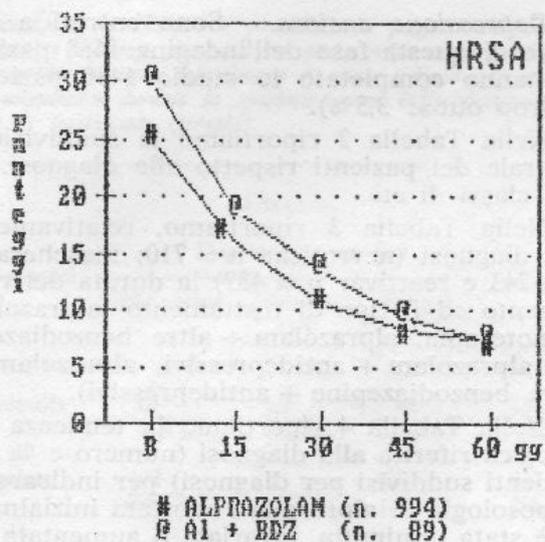


Fig. 2. — *Neurosi d'ansia*: HRSA, valori medi dei totali dei punteggi ai vari tempi di rilevazione, per il gruppo alprazolam in monoterapia e associato a benzodiazepine (Al + BDZ).

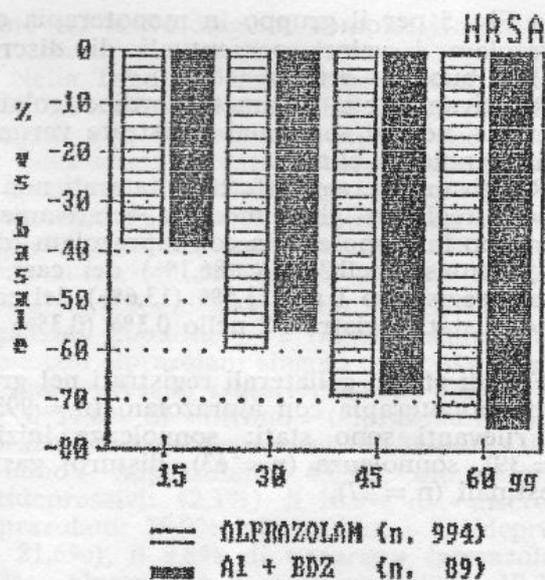


Fig. 3. — *Neurosi d'ansia*: HRSA, variazioni percentuali medie vs basale ai vari tempi di rilevazione per il gruppo alprazolam in monoterapia e associato a benzodiazepine (Al + BDZ).

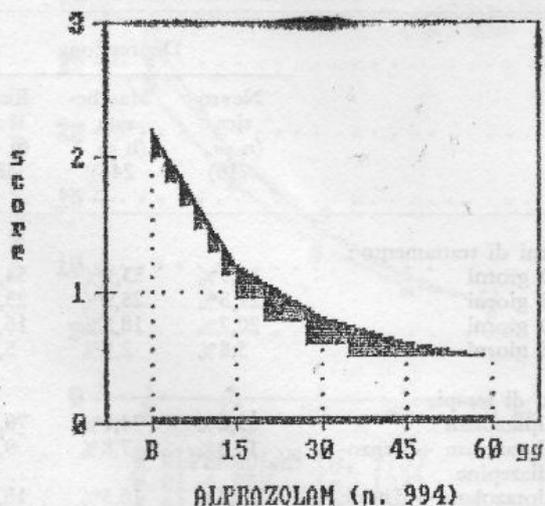


Fig. 4. — *Neurosi d'ansia*: item « insonnia »: valori medi degli score ai vari tempi di rilevazione per il gruppo alprazolam in monoterapia.

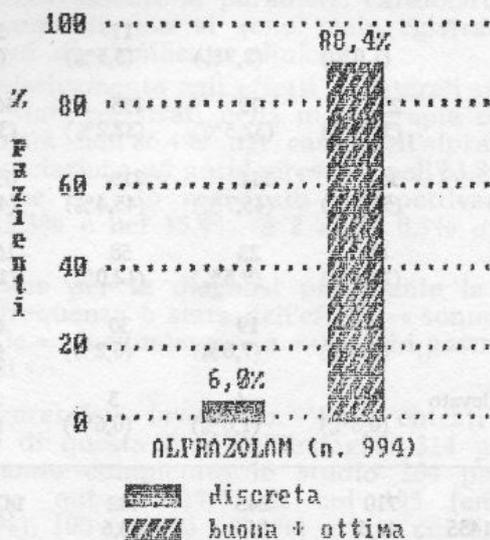


Fig. 5. — *Neurosi d'ansia*: percentuale di pazienti con tollerabilità « discreta » e « buona + ottima » per il gruppo alprazolam in monoterapia.

nella Fig. 5 per il gruppo in monoterapia con alprazolam i valori percentuali di discreto (6%) e buono + ottimo (88,4%).

Relativamente ai parametri cardiocircolatori esaminati non si sono mai registrate variazioni di significato clinico.

Relativamente agli effetti collaterali non se ne sono registrati globalmente e, relativamente al gruppo in monoterapia con alprazolam (dati fra parentesi) nell'86,2% (86,1%) dei casi, ne è stato registrato 1 nel 13,5% (13,6%) dei casi; ne sono stati registrati 2 nello 0,3% (0,3%) dei casi.

Fra gli effetti collaterali registrati nel gruppo in monoterapia con alprazolam (n = 995) i più rilevanti sono stati: sonnolenza iniziale (n = 39), sonnolenza (n = 63), disturbi gastrointestinali (n = 27).

TABELLA 2. — *Depressione ansiosa: numero e percentuale dei pazienti suddivisi per fasce di età e diagnosi.*

Età (anni)	Diagnosi			Totale
	Depressione ansiosa			
	Nevrotica	Mascherata	Reattiva	
< 19	7 (1,0%)	7 (2,9%)	17 (3,5%)	31 (2,2%)
20-39	231 (32,5%)	79 (32,5%)	155 (32,2%)	465 (32,4%)
40-59	363 (51,1%)	111 (45,7%)	219 (45,4%)	693 (48,3%)
60-69	88 (12,4%)	23 (9,5%)	58 (12,0%)	169 (11,8%)
> 70	15 (2,1%)	19 (7,8%)	30 (6,2%)	64 (4,5%)
Non rilevato	6 (0,8%)	4 (1,6%)	3 (0,6%)	13 (0,8%)
Totale	710	243	482	1435
% vs 1435	49,5	16,9	33,6	

N.B.: I valori % in parentesi si riferiscono al totale di colonna.

*Depressione ansiosa.* - Sono entrati a far parte di questa fase dell'indagine 1488 pazienti; hanno completato lo studio 1435 pazienti (« drop out »: 3,5%).

Nella Tabella 2 riportiamo la suddivisione centrale dei pazienti rispetto alla diagnosi, ed alle classi di età.

Nella Tabella 3 riportiamo, relativamente alle diagnosi (nevrotica: n = 710; mascherata: n = 243 e reattiva: n = 482) la durata del trattamento ed il tipo di trattamento (alprazolam monoterapia, alprazolam + altre benzodiazepine, alprazolam + antidepressivi, alprazolam + altre benzodiazepine + antidepressivi).

Nella Tabella 4 riportiamo la tendenza posologica riferita alla diagnosi (numero e % dei pazienti suddivisi per diagnosi) per indicare se la posologia di alprazolam adottata inizialmente è stata diminuita, invariata o aumentata indipendentemente dal tipo di trattamento.

Nella Fig. 6 riportiamo i valori medi totali di punteggi della HRSD (Scala di Hamilton per la Depressione) ai vari tempi di rileva-

TABELLA 3. — *Depressione ansiosa: durata del trattamento e tipo di trattamento adottato riferiti alla diagnosi (nevrotica, mascherata, reattiva).*

	Depressione		
	Nevrotica (n = 710)	Mascherata (n = 243)	Reattiva (n = 482)
Giorni di trattamento:			
60 giorni	53,9%	53,1%	54,4%
45 giorni	21,5%	25,9%	23,7%
30 giorni	20,7%	18,5%	16,4%
15 giorni	3,8%	2,5%	5,6%
Tipo di terapia:			
Alprazolam	69,2%	74,1%	70,7%
Alprazolam + Benzodiazepine	10,0%	7,8%	9,5%
Alprazolam + Antidepressivi	17,7%	16,5%	15,6%
Alprazolam + Benzodiazepine + Antidepressivi	3,1%	1,6%	4,1%

TABELLA 4. — Numero e percentuale di pazienti suddivisi per diagnosi e tendenza posologica, la quale indica se la posologia di alprazolam adottata inizialmente è stata « diminuita, invariata o aumentata » durante la sperimentazione indipendentemente dal tipo di trattamento (terapia).

Tendenza	Diagnosi			Totale
	Depressione ansiosa			
	Nevrotica	Mascherata	Reattiva	
Diminuita	67 (9,4%)	20 (8,2%)	48 (10,0%)	135 (9,4%)
Invariata	402 (56,6%)	139 (57,2%)	276 (57,3%)	817 (56,9%)
Aumentata	241 (33,9%)	84 (34,6%)	158 (32,8%)	483 (33,7%)
Totale	710	243	482	1435

N. B.: I valori % in parentesi si riferiscono al totale di colonna.

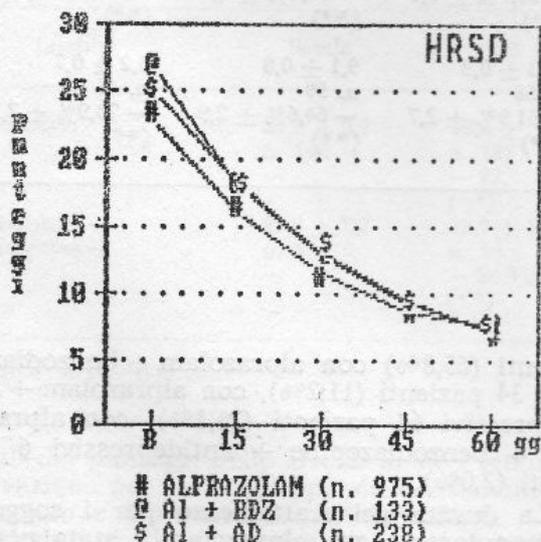


Fig. 6. — Depressione ansiosa: HRSD, valori medi dei totali dei punteggi ai vari tempi di rilevazione per le tre diagnosi relativamente al tipo di trattamento.

zione per le tre diagnosi complessivamente, relativamente al tipo di trattamento.

Nella Tabella 5 riportiamo i valori medi  $\pm$  E.S. delle rilevazioni dell'HRSD effettuate nei pazienti con diagnosi di depressione nevrotica, mascherata e reattiva basamente ed ai vari tempi di rilevazione dopo trattamento con alprazolam in monoterapia ( $n = 975$ ) ed in associazione ad antidepressivi ( $n = 238$ ) e le relative variazioni percentuali rispetto al basale.

Relativamente al giudizio clinico sono stati registrati globalmente e relativamente alla terapia con alprazolam singolo ed in associazione ad antidepressivi (valori riportati fra parentesi): il 24,6% di « ottimo » (alprazolam: 25,2%; alprazolam + antidepressivi: 19,5%), il 43% di « buono » (alprazolam: 43,3%; alprazolam + antidepressivi: 42,3%), il 18,8% di « discreto » (alprazolam: 18,9%; alprazolam + antidepressivi: 21,6%), il 9,8% di « scarso » (alprazolam: 9,1%; alprazolam + antidepressivi: 10,8%); complessivamente è stato espresso un giudizio positivo (discreto + buono + ottimo) nell'86,6% dei pazienti.

Relativamente alla tollerabilità riportata nella Fig. 7 per il gruppo in monoterapia con alprazolam e per quello in associazione ad antidepressivi, i valori percentuali registrati sono stati di discreto (7,3-9,1%) e di buono + ottimo (8,5-83,4%).

Relativamente ai parametri cardiocircolatori esaminati non si sono mai registrate variazioni di significato clinico.

Relativamente agli effetti collaterali non ne sono stati registrati nella monoterapia con alprazolam nell'86,4% dei casi; nell'alprazolam in associazione ad antidepressivi, nell'83,8% dei casi; ne è stato registrato 1 rispettivamente nel 13,3% e nel 15,4%, e 2 nello 0,3% e nello 0,8%.

Come per la diagnosi precedente la maggior frequenza è stata dell'effetto « sonnolenza iniziale », « sonnolenza » e « disturbi gastrointestinali ».

**Depressione involutiva.** - Sono entrati a far parte di questa fase dell'indagine 314 pazienti; hanno completato lo studio 304 pazienti (« drop out »: 3,2%), di cui 195 femmine (64,1%), 100 maschi (32,9%) e 9 in cui il sesso non è stato rilevato (3,0%).

Relativamente alle classi di età l'87,5% dei pazienti presentava più di 60 anni.

Relativamente alla tendenza posologica si

TABELLA 5. — Valori medi  $\pm$  E. S. delle rilevazioni di HRSD effettuate, nei pazienti con depressione nevrotica, mascherata e reattiva, basamente e dopo 15, 30, 45 e 60 giorni di trattamento con alprazolam o con alprazolam in associazione ad altri antidepressivi. Variazioni percentuali medie  $\pm$  E. S. verso il rispettivo valore basale. Valutazione statistica effettuata mediante test di Danneberg nei confronti del rispettivo basale.

Terapia	Basale	15 gg	30 gg	45 gg	60 gg
<i>Depressione nevrotica</i>					
Alprazolam	23,3 $\pm$ 0,4 n. 469	16,2 $\pm$ 0,4 n. 428	11,8 $\pm$ 0,4 n. 430	8,7 $\pm$ 0,4 n. 307	7,3 $\pm$ 0,4 n. 236
—	—	- 32,1% $\pm$ 1,1 (**)	- 50,8% $\pm$ 1,3 (**)	- 62,3% $\pm$ 1,4 (**)	- 70,0% $\pm$ 1,5 (**)
Alprazolam + Antidepressivi	25,6 $\pm$ 0,8 n. 124	18,5 $\pm$ 0,9 n. 122	13,2 $\pm$ 0,8 n. 118	9,8 $\pm$ 0,7 n. 96	7,9 $\pm$ 0,8 n. 86
—	—	- 28,4% $\pm$ 2,2 (**)	- 48,9% $\pm$ 2,3 (**)	- 61,0% $\pm$ 2,3 (**)	- 68,8% $\pm$ 2,5 (**)
<i>Depressione mascherata</i>					
Alprazolam	20,8 $\pm$ 0,6 n. 178	15,5 $\pm$ 0,6 n. 175	11,1 $\pm$ 0,5 n. 173	8,6 $\pm$ 0,5 n. 129	8,1 $\pm$ 0,6 n. 86
—	—	- 25,8% $\pm$ 1,8 (**)	- 45,9 $\pm$ 1,9 (**)	- 58,8 $\pm$ 2,2 (**)	- 63,9 $\pm$ 2,7 (**)
Alprazolam + Antidepressivi	23,6 $\pm$ 1,2 n. 39	17,6 $\pm$ 1,2 n. 35	13,9 $\pm$ 1,4 n. 32	9,7 $\pm$ 1,1 n. 23	6,8 $\pm$ 1,1 n. 25
—	—	- 24,0% $\pm$ 4,3 (**)	- 40,1% $\pm$ 6,4 (**)	- 57,9% $\pm$ 4,6 (**)	- 69,3% $\pm$ 4,8 (**)
<i>Depressione reattiva</i>					
Alprazolam	23,3 $\pm$ 0,5 n. 328	16,5 $\pm$ 0,5 n. 304	10,9 $\pm$ 0,5 n. 298	8,5 $\pm$ 0,5 n. 225	7,3 $\pm$ 0,5 n. 172
—	—	- 30,7% $\pm$ 1,4 (**)	- 54,7% $\pm$ 1,5 (**)	- 64,4% $\pm$ 1,7 (**)	- 69,7% $\pm$ 1,8 (**)
Alprazolam + Antidepressivi	25,0 $\pm$ 1,0 n. 75	18,0 $\pm$ 0,9 n. 73	12,3 $\pm$ 0,9 n. 68	9,1 $\pm$ 0,8 n. 59	6,2 $\pm$ 0,7 n. 48
—	—	- 27,9% $\pm$ 2,5 (**)	- 51,9% $\pm$ 2,7 (**)	- 64,6% $\pm$ 2,9 (**)	- 73,9% $\pm$ 2,7 (**)

(\*\*) =  $P \leq 0,01$ .

è registrata una necessità di « aumento » della posologia iniziale nel 41,4% dei casi, di « diminuzione » nel 7,9% dei casi, mentre è stata mantenuta invariata nel 50,7% dei casi.

La classe posologica che ha riscontrato la maggior frequenza, come posologia minima e massima, è stata quella fra 0,5 e 1 mg (44,4% e 38,2%).

Sono stati trattati con solo alprazolam 200

pazienti (65,8%) con alprazolam + benzodiazepine 34 pazienti (11,2%), con alprazolam + antidepressivi 64 pazienti (21,1%), con alprazolam + benzodiazepine + antidepressivi 6 pazienti (2,0%).

La durata del trattamento per i soggetti in monoterapia con alprazolam è stata per il 4% di 15 giorni, per il 15% di 30 giorni, per il 25% di 45 giorni e per il 56% di 60 giorni.

Nella Fig. 8 riportiamo i valori medi dei

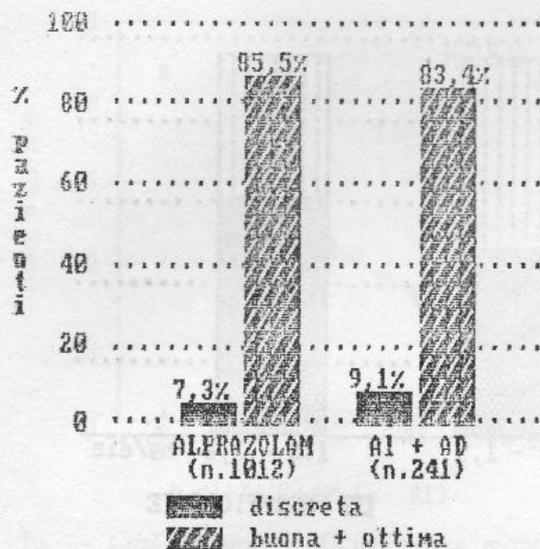


Fig. 7. — *Depressione ansiosa*: percentuale di pazienti con tollerabilità « discreta » e « buona + ottima » per le tre diagnosi relativamente al gruppo alprazolam in monoterapia ed associato ad antidepressivi (AI + AD).

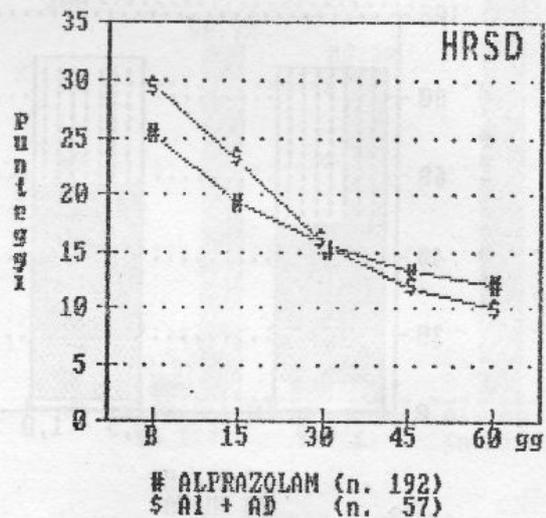


Fig. 8. — *Depressione involutiva*: HRSD, valori medi dei totali dei punteggi ai vari tempi di rilevazione per il gruppo alprazolam in monoterapia ed associato ad antidepressivi (AI + AD).

TABELLA 6. — Valori medi  $\pm$  E. S. delle rilevazioni di HRSD effettuate, nei pazienti con depressione involutiva, basalmente e dopo 15, 30, 45 e 60 giorni di trattamento con alprazolam o con alprazolam in associazione ad altri antidepressivi. Variazioni percentuali medie  $\pm$  E. S. verso il rispettivo valore basale. Valutazione statistica effettuata mediante test di Dunnett nei confronti del rispettivo basale.

Terapia	Basale	15 gg	30 gg	45 gg	60 gg
Alprazolam	25,2 $\pm$ 0,7 n. 192	19,2 $\pm$ 0,7 n. 182	15,7 $\pm$ 0,7 n. 174	13,5 $\pm$ 0,7 n. 148	12,2 $\pm$ 0,8 n. 110
	—	- 22,2% $\pm$ 1,6 (**)	- 37,3% $\pm$ 2,1 (**)	- 46,6% $\pm$ 2,1 (**)	- 53,4% $\pm$ 2,4 (**)
Alprazolam + Antidepressivi	29,6 $\pm$ 1,2 n. 57	22,9 $\pm$ 1,2 n. 55	15,8 $\pm$ 1,1 n. 54	11,9 $\pm$ 1,0 n. 44	10,0 $\pm$ 1,0 n. 45
	—	- 24,3% $\pm$ 2,4 (**)	- 47,0% $\pm$ 2,9 (**)	- 59,6% $\pm$ 3,2 (**)	- 64,5% $\pm$ 3,4 (**)

(\*\*) =  $P \leq 0,01$

totali dei punteggi della HRSD ai vari tempi di rilevazione per i due gruppi più consistenti, alprazolam e alprazolam + antidepressivi.

Nella Tabella 6 riportiamo i valori medi  $\pm$  E.S. delle rilevazioni di HRSD effettuate nei pazienti basalmente ed ai vari tempi dopo trattamento con alprazolam (n = 192) ed alprazo-

lam + antidepressivi (n. = 57) e le relative variazioni percentuali rispetto al basale.

Relativamente al giudizio clinico sono stati registrati globalmente e relativamente alla terapia con alprazolam e con alprazolam + antidepressivi (dati riportati fra parentesi) il 19,1% di « ottimo » (alprazolam: 19%, alprazolam +

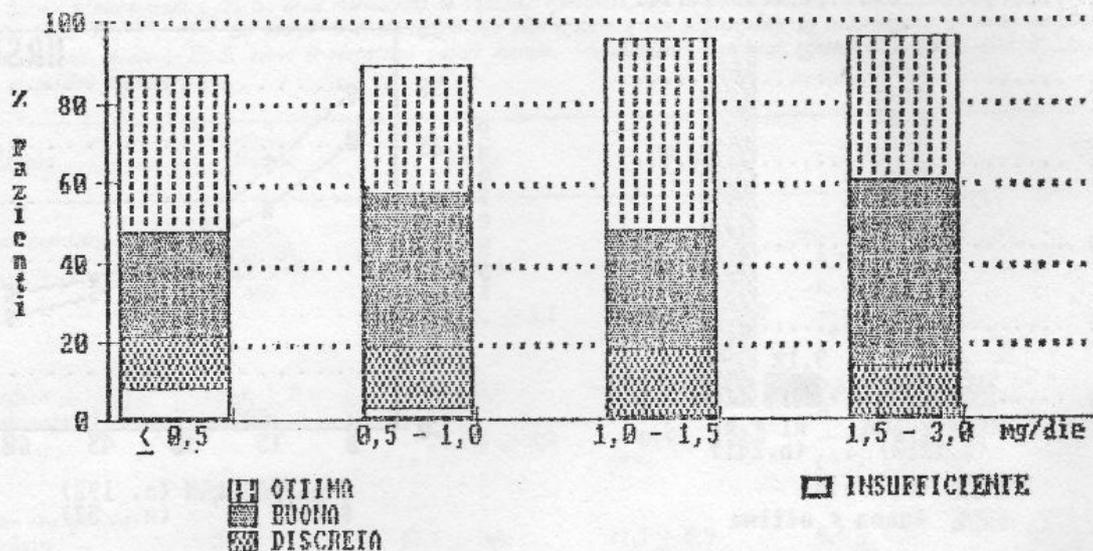


Fig. 9. — *Depressione involutiva*: tollerabilità: percentuale di pazienti riferita al giudizio ed alla posologia massima di alprazolam adottata.

antidepressivi: 17,2%), il 28,9% di «buono» (alprazolam: 27,5%; alprazolam + antidepressivi: 35,9%), il 25,7% di «discreto» (alprazolam: 24,5%, alprazolam + antidepressivi: 29,7%), il 23% di discreto (alprazolam: 24,5%, alprazolam + antidepressivi: 17,2%); complessivamente è stato espresso un giudizio positivo (discreto + buono + ottimo) nel 74% dei pazienti.

Relativamente alla tollerabilità riportiamo nella Fig. 9 i giudizi espressi dagli sperimentatori suddividendo la casistica in percentuale rispetto alla posologia massima impiegata.

Relativamente ai parametri cardiocircolatori esaminati non si sono mai registrate variazioni di significato clinico.

Relativamente agli effetti collaterali non ne sono stati registrati nell'82,5% dei casi; ne è stato registrato 1 nel 16,5% dei casi e 2 nell'1% dei casi, relativamente alla monoterapia con alprazolam.

Anche in questo gruppo la maggiore frequenza spetta alla «sonnolenza».

**Crisi di panico.** - Sono entrati a far parte di questa fase dell'indagine 167 pazienti; hanno completato lo studio 163 («drop out»: 2,4%), di cui 87 femmine (53,4%) e 71 maschi (43,6%) e 5 in cui il sesso non è stato rilevato (3,1%).

Le classi di età nelle quali si è osservata la maggior incidenza della popolazione sono state: 20-39 anni (54,6%) e 40-59 anni (33,7%).

Relativamente alla tendenza posologica si è registrata una necessità di «aumento» della posologia iniziale nel 39,3%, di «diminuzione» nel 9,8% dei casi, mentre è stata mantenuta invariata nel 50,9% dei casi.

La classe posologica che ha riscontrato la maggior frequenza, come posologia minima e massima, è stata quella fra 1 e 1,5 mg (42,9%-40,5%).

Sono stati trattati solo con alprazolam 129 pazienti (79,2%), con alprazolam + benzodiazepine 18 pazienti (11%), con alprazolam + antidepressivi 15 pazienti (9,2%) e con alprazolam + benzodiazepine + antidepressivi 1 paziente (0,6%).

La durata del trattamento per i soggetti in monoterapia con alprazolam è stata di 15 giorni nel 4%, di 30 giorni nel 24%, di 45 giorni nel 22,5% e di 60 giorni nel 48,1%.

Nella Fig. 10 riportiamo i valori medi dei totali dei punteggi per la HRSD ai vari tempi di rilevazione per il gruppo trattato con solo alprazolam.

Nella Fig. 11 riportiamo i valori relativi alla HRSA.

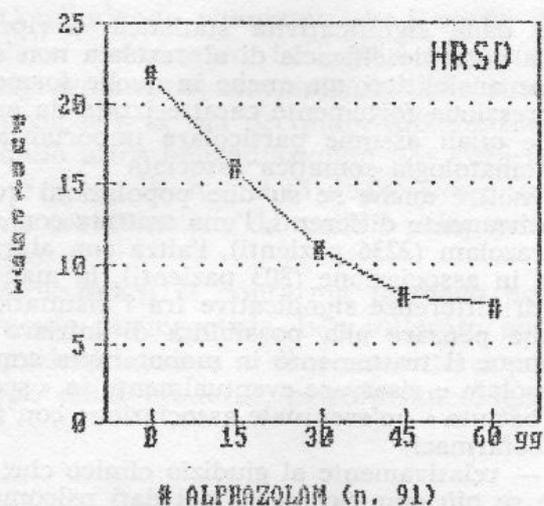


Fig. 10. — *Crisi di panico*: HRSD, valore medio dei totali dei punteggi ai vari tempi di rilevazione per il gruppo alprazolam in monoterapia.

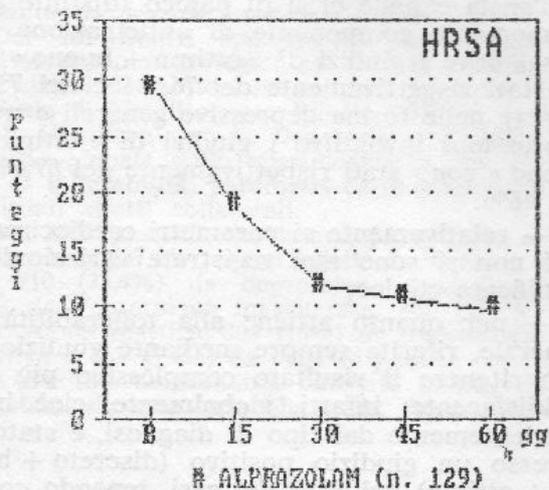


Fig. 11. — *Crisi di panico*: HRSA, valori medi dei totali dei punteggi ai vari tempi di rilevazione per il gruppo alprazolam in monoterapia.

Relativamente al giudizio clinico sono stati registrati globalmente e relativamente alla terapia con solo alprazolam (dati riportati fra parentesi): il 31,3% di « ottimo » (33,3%), il

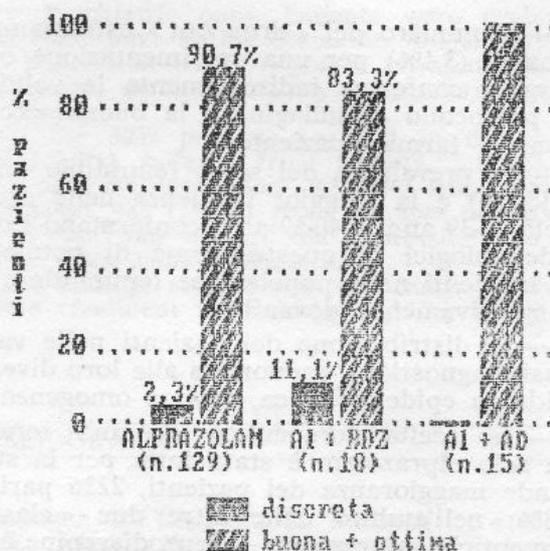


Fig. 12. — *Crisi di panico*: Percentuale dei pazienti con tollerabilità « discreta » e « buona + ottima » relativamente al gruppo alprazolam in monoterapia ed associato a benzodiazepine (Al + BDZ) e ad antidepressivi (Al + AD).

44,2% di « buono » (44,2%), l'11% di « discreto » (7,8%), e l'8,6% di « scarso » (9,3%). Complessivamente è stato espresso un giudizio positivo (discreto + buono + ottimo) nell'86,5% dei pazienti.

Relativamente alla tollerabilità riportiamo nella Fig. 12 i giudizi espressi dagli Sperimentatori sulla percentuale dei pazienti.

Relativamente ai parametri cardiocircolatori esaminati non si sono mai registrate variazioni di significato clinico.

Relativamente agli effetti collaterali non ne sono stati registrati nell'89,1% dei casi, ne è stato registrato 1 nel 9,3% dei casi e 2 nel 1,6% dei casi sempre riferendosi al gruppo di alprazolam in monoterapia.

Anche in questa diagnosi l'effetto collaterale più frequente è la « sonnolenza ».

#### CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Riteniamo di poter trarre dalla notevole mole dei dati emersi in questa indagine, alcune considerazioni schematiche riassuntive:

— il numero dei « drop out » estremamente basso (3,4%) per una sperimentazione così allargata conferma indirettamente la validità del protocollo di indagine e la buona « compliance » farmaco-paziente;

— la prevalenza del sesso femminile (62% vs 36,2%) e la maggior incidenza nelle classi di età 20-39 anni e 40-59 anni confermano i dati epidemiologici di queste forme di patologia più incidenti nella popolazione femminile e in età relativamente giovanili;

— la distribuzione dei pazienti nelle varie classi diagnostiche, rapportata alla loro diversa incidenza epidemiologica, è stata omogenea;

— la scelta terapeutica di una terapia con solo alprazolam è stata fatta per la stragrande maggioranza dei pazienti, 2236 pari al 76,8%; nell'ambito delle altre due « classi » terapeutiche, alprazolam + benzodiazepine e alprazolam + antidepressivi vengono mantenuti dei rapporti più favorevoli alla prima associazione nelle nevrosi d'ansia - attacchi di panico, e alla seconda, chiaramente, nelle diverse forme depressive;

— la durata del trattamento, indipendentemente dalla diagnosi è stata decisamente idonea per una completa valutazione di questa nuova molecola; sono stati infatti trattati per 30 giorni e oltre, fino a 45-60 giorni, ben il 95,8% dei pazienti con il 54,3% a 60 giorni;

— relativamente alla posologia adottata, nel 60% circa dei casi è stata mantenuta quella iniziale per tutta la durata della terapia, nel 30% circa dei casi è stato necessario aumentarla (questo dato va soprattutto riferito ai casi di depressione involutiva dove per l'età avanzata del paziente si è preferito iniziare con una dose più bassa), nel 10% circa dei casi è stato necessario diminuirla.

— relativamente alla classe posologica più impiegata si può notare una differenziazione fra le due diagnosi, depressione ansiosa + crisi di panico, per le quali si è impiegata una posologia mediamente superiore, e quelle di nevrosi d'ansia + depressione involutiva, per le quali si è impiegata una posologia mediamente inferiore (rispettivamente 1,5 e 0,5 mg/die);

— relativamente ai risultati emersi dalla valutazione delle scale psicometriche, sia HRSA sia HRSD, in tutte le diagnosi prese in considerazione si è ottenuto un notevole decremento percentuale dei valori di score già a 15 giorni, consolidatosi poi fra i 30 ed i 60 giorni, confor-

tato dalla significatività statistica, a riprova della notevole efficacia di alprazolam non solo come ansiolitico, ma anche in quelle forme di depressione fortemente caratterizzate da ansia nelle quali assume particolare importanza la sintomatologia somatica associata.

Inoltre anche se su due popolazioni quantitativamente differenti, l'una trattata con solo alprazolam (2236 pazienti), l'altra con alprazolam in associazione (803 pazienti), la mancanza di differenze significative fra i risultati, farebbe pensare alla possibilità di iniziare comunque il trattamento in monoterapia con alprazolam e riservare eventualmente in « seconda battuta » un'eventuale associazione con altri psicofarmaci;

— relativamente al giudizio clinico che, anche se più empiricamente dei dati psicometrici, raccoglie pur sempre quelle considerazioni generali del medico sulla risposta globale del suo paziente al farmaco, i dati concordano con le valutazioni psicometriche.

A conferma comunque dell'attività prioritaria di alprazolam come ansiolitico, i giudizi migliori si sono registrati appunto nella nevrosi d'ansia e nelle crisi di panico (distinte per l'importante componente di anticipazione ansiosa) dove i giudizi di « ottimo + buono » sono stati rispettivamente del 76,5% e del 75%, mentre nelle forme depressive generali e nelle depressioni involutive i giudizi di « ottimo + buono » sono stati rispettivamente del 67,6% e del 48%.

— relativamente ai parametri cardiocircolatori non si sono mai registrate variazioni di significato clinico;

— per quanto attiene alla tollerabilità in generale, riferita sempre mediante giudizio, si può ritenere il risultato complessivo più che soddisfacente; infatti, globalmente, cioè indipendentemente dal tipo di diagnosi, è stato espresso un giudizio positivo (discreto + buono + ottimo) nel 93% dei casi, tenendo conto che in un 5% dei casi tale parametro non è stato rilevato;

— relativamente agli effetti collaterali la loro incidenza complessiva è stata del 14% circa dei pazienti ed in particolare quelli che da soli occupano più dei due terzi delle segnalazioni sono uno stato di sonnolenza iniziale, che solitamente non è più registrato nel proseguo della terapia, uno stato di sonnolenza costante durante il trattamento ed alcuni disturbi gastrointestinali.

Concludendo riteniamo che i nostri dati abbiano confermato l'efficacia terapeutica di alprazolam nel trattamento delle sindromi ansiose e la sua peculiare differenziazione dalle altre benzodiazepine per l'efficacia anche in quelle forme di depressione fortemente caratterizzate da ansia e nelle crisi di panico.

Alprazolam si conferma farmaco estremamente maneggevole, ben tollerato anche nei pazienti anziani, e di sicuro interesse nel campo della moderna psicofarmacologia.

#### RIASSUNTO

Scopo di questo studio clinico aperto è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità di alprazolam, triazolobenzodiazepina attiva non solo nella sindrome ansiosa ma anche nel trattamento della depressione lieve, in un gruppo di pazienti affetti da nevrosi ansiosa e depressiva.

Dei 165 Centri specialistici partecipanti, 76 (46,1%) erano neurologici, 89 (53,9%) psichiatrici.

I criteri di valutazione dei pazienti sono stati: la Scala di Hamilton per l'Ansia (HRSA), la Scala di Hamilton per la Depressione (HRSD), un giudizio globale dello sperimentatore, sia clinico che di tollerabilità, parametri cardiocircolatori ed eventuali effetti collaterali.

Dei 3039 pazienti che hanno partecipato all'indagine 1137 (37,4%) erano affetti da nevrosi d'ansia, 710 (23,4%) da depressione nevrotica, 243 (8%) da depressione mascherata, 482 (15,9%) da depressione reattiva, 304 (10%) da depressione involutiva e 163 (5,4%) da crisi di panico.

I risultati confermano l'attività clinica di alprazolam sia nell'ansia che nella depressione.

#### SUMMARY

The purpose of this study was to investigate the efficacy and safety of alprazolam, a triazolobenzodiazepine, first developed as an anxiolytic and which has been shown to be effective in the treatment of moderate depression, in patients suffering from anxiety and depression.

Of the 165 departments taking part in the study, 76 (46.1%) were Neurological and 89 (53.9%)

were Psychiatric ones. Patients were evaluated with Hamilton's Rating Scales for Anxiety (HRSA) and Depression (HRSD), plus a physician's global impression, cardiocirculatory parameters, and side effects.

Of the 3039 patients enrolled in the study, 1137 (37,4%) suffered from anxiety, 710 (23,4%) from neurotic depression, 243 (8%) from masked depression, 482 (15,9%) from reactive depression, 304 (10%) from involutional depression and 163 (5,4%) from panic disorders.

The findings suggest that alprazolam is an effective treatment for anxiety and depression.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Aguglia E., Grimaldi L., Scrimali T. e Monti G.: *Studio clinico psicometrico e psicofisiologico controllato con l'impiego di alprazolam (VAL 1182) nuovo ansiolitico, in pazienti psichiatrici*. *Formazione Psichiatr.* N. 3-4: 137-176, 1984.
2. Chouinard G., Annable L., Fontaine R. e Solyom L.: *Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo-controlled study*. *Psychopharmacology* 77: 229-233, 1982.
3. Cohn J. B. e Wilcox C. S.: *Long-term comparison of alprazolam, lorazepam and placebo in patients with an anxiety disorder*. *Pharmacotherapy* 4: 93-98, 1984.
4. Cohn J. B.: *Double-blind safety and efficacy comparison of alprazolam and placebo in the treatment of anxiety in geriatric patients*. *Curr. Ther. Res.* 35: 100-112, 1984.
5. Davison K., Farquharson R. G., Khan M. C. e Majid A.: *A double blind comparison of alprazolam, diazepam and placebo in the treatment of anxious out-patients*. *Psychopharmacology* 80: 308-310, 1983.
6. Dawson G. W., Jue S. G. e Brogden R. N.: *Alprazolam. A review of its pharmacodynamic properties and efficacy in the treatment of anxiety and depression*. *Drugs* 27: 132-147, 1984.
7. Draper R. J. e Daly I.: *Alprazolam and amitriptyline: a double blind comparison and anxiolytic and anti-depressant activity*. *Irish Med. J.* 76: 453-456, 1983.
8. Dunnett C. W.: *New tablet for multiple comparison with a control*. *Biometrics* 20: 482-491, 1964.
9. Faltus F. J.: *The positive effect of alprazolam in the treatment of three patients with borderline personality disorder*. *Am. J. Psychiatr.* 141: 802-803, 1984.
10. Fawcett J. A. e Kravitz H. M.: *Alprazolam: pharmacokinetics, clinical efficacy, and mecha-*

- nism of action. *Pharmacotherapy* 2: 243-254, 1982.
11. Feighner J. P., Meredith C. H., Frost N. R., Chammas S. e Hendrickson G.: *A double-blind comparison of alprazolam vs. imipramine and placebo in the treatment of major depressive disorder.* *Acta Psychiatr. Scand.* 68: 223-233, 1983.
  12. Greenblatt D. J., Divoll M., Abernethy D. R., Moschitto L. J., Smith R. B. e Shader R. I.: *Alprazolam kinetics in the elderly. Relation to antipyrine disposition.* *Arch. Gen. Psychiatry* 40: 287-290, 1983.
  13. Hamilton M.: *The assessment of anxiety states by rating.* *Brit. J. Med. Psychol.* 32: 50-55, 1959.
  14. Hamilton M.: *A rating scale for depression.* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 23: 56, 1960.
  15. Hecquet S., Puech A. J. e Lecrubier Y.: *Etude contrôlée en double aveugle comparant l'alprazolam au larazépam chez des sujets anxieux ambulatoires.* *Thérapie* 39: 253-261, 1984.
  16. Levi-Minzi A. e Riva M.: *L'alprazolam (VAL 1182) nel trattamento dell'ansia del paziente psichiatrico.* *Gazz. Med. It.* 143: 915-922, 1984.
  17. Maletzky B. M.: *Anxiolytic efficacy of alprazolam compared to diazepam and placebo.* *J. Int. Med. Res.* 8: 139-143, 1980.
  18. Moschitto L. J. e Greenblatt D. J.: *Concentration-independent plasma protein binding of benzodiazepines.* *J. Pharm. Pharmacol.* 35: 179-180, 1983.
  19. Pento J. T.: *Alprazolam.* *Drugs of Today* 18: 255-257, 1982.
  20. Rickels K., Cohen D., Csanalosi I., Harris H., Koepke H. e Werblowsky J.: *Alprazolam and imipramine in depressed outpatients: a controlled study.* *Curr. Ther. Res.* 32: 157-164, 1982.
  21. Rickels K., Csanalosi I., Greisman P., Cohen D., Werblowsky J., Ross H. A. e Harris H.: *A controlled clinical trial of alprazolam for the treatment of anxiety.* *Am. J. Psychiatr.* 140: 82-85, 1983.
  22. Sethy V. H. e Hodges D. H. Jr.: *Alprazolam in a biochemical model of depression.* *Biochem. Pharmacol.* 31: 3155-3157, 1982.

Dott. Maurizio Biraghi  
 Direttore Medico Valeas S.p.A.  
 Via Vallisneri 10, 20133 Milano

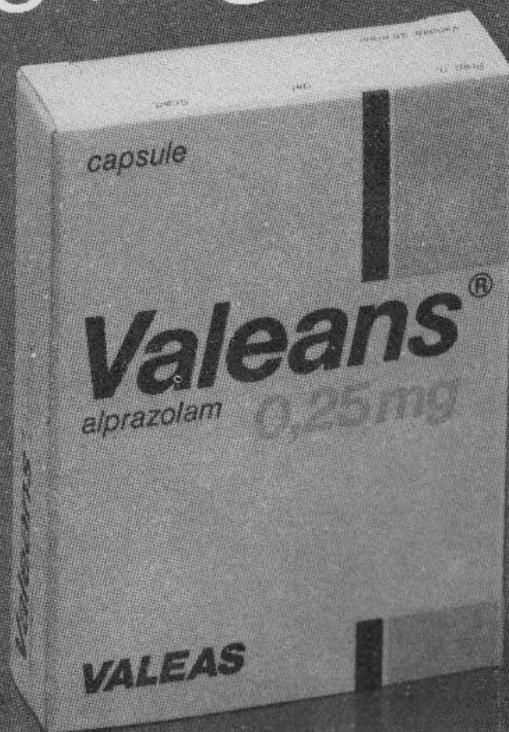
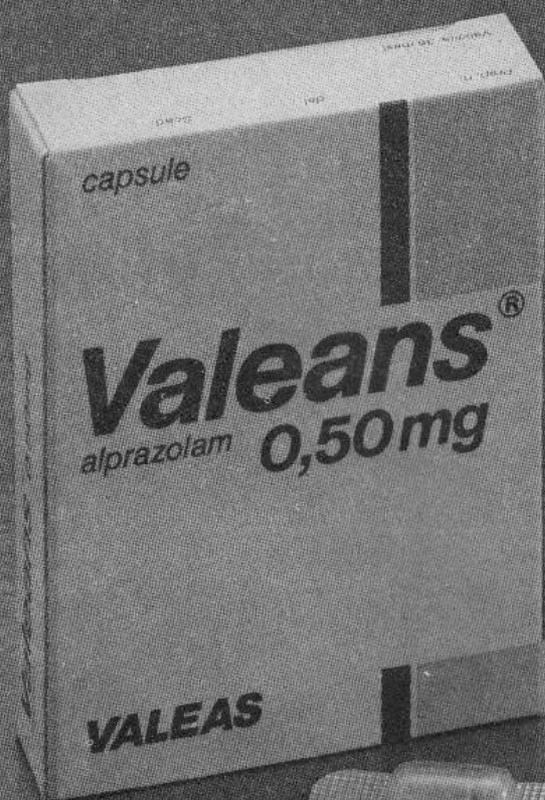


# Valeans<sup>®</sup>

ALPRAZOLAM

ansiolisi

ad ampio raggio



**VALEAS**