

AU-CNS onlus



Hilping people to understand
neuroscientific aspects

Associazione per l'Ultilon delle
Gonoscenze Neuroscientifiche
a fini Sociali
Petraranda, Lanza - Pisa



G. De Liso

Istituto di Scienze del Comportamento
'G. De Liso'
Carrara - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

VIII

Diretti da
Giulio Perugi e Iero Marenmani

**ESISTE UN RUOLO SPECIFICO
PER L'IMPIEGO DELLE BENZODIAZEPINE
NELLA PRATICA PSICHIATRICA ATTUALE?**

PACINIeditore
MEDICINA

AU-CNS
Onlus

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems

Direttori Scientifici

GIULIO PERUGI - Pisa
ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato di Redazione

MATTEO PACINI - Carrara
SONIA LUBRANO - Pisa

Direttore Responsabile

ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato Scientifico Editoriale

MARCO BATTAGLIA - Milano
ROBERTO BRUGNOLI - Roma
GRAZIELLA DE MONTIS - Sassari
JOSEPH A. DELTITO - Rowayton, CT, USA
CARLA GAMBARANA - Siena
ANDREAS HERFURT - Muenster, G
MERCEDES LOVRECIC - Ljubljana, SLO
GABRIELE MASI - Pisa
LUCA PANI - Cagliari
PIER PAOLO PANI - Cagliari
GIORGIO PEREZ - Milano
SALVATORE SIGNORETTA - Carrara
FABRIZIO STARACE - Napoli
ALESSANDRO TAGLIAMONTE - Siena
CRISTINA TONI - Carrara

Segreteria

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Lisio"
Viale Monzoni, 3
54031 - Carrara
Tel. e Fax 0585-855388
E-mail: iscdelisisio@virgilio.it

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca, 1
56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050-313011
Fax 050-3130300

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Aggiornamenti in Psichiatria

Supplemento alla rivista Heroin Addiction & Related Clinical Problems Vol 6(1)-2004

Registrazione del Tribunale di Pisa n° 5 del 9-3-2000

© 2004 Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2004 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

Esiste un ruolo specifico per l'impiego delle benzodiazepine nella pratica psichiatrica attuale?

Giulio Perugi^{1,2}, Franco Frare^{2,3}

¹Dipartimento di Psichiatria NFB
Università di Pisa

²Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"
Carrara - Pisa

³Unità Funzionale Salute Mentale Adulti, Pistoia

Aggiornamenti in PSICHIATRIA
è un supplemento di:

ISSN 1592-1638

Heroin Addiction and Clinical Problems

Periodico quadrimestrale - Spese in Abb. Post. 45% - per il corrente 2005 legge 662/04 - A.L. 675 di Fin. n.3 del 9-3-2005



the official journal of

Europad

European Opiate Addiction Treatment Association

PACINEditore
MEDICINA

AU-CNS
Onlus

ISC

AU-CNS onlus

ESISTE UN RUOLO SPECIFICO PER L'IMPIEGO DELLE BENZODIAZEPINE NELLA PRATICA ATTUALE?

Giulio Perugi^{1,2}, Franco Frare^{2,3}

¹ Dipartimento di Psichiatria, NFB, Università di Pisa

² Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa

³ Unità Funzionale Salute Mentale Adulti, Pistoia

RIASSUNTO

Pur essendo ampiamente riconosciuta l'efficacia delle BDZ in un ampio range di condizioni mediche e psichiatriche, negli ultimi anni si è andata diffondendo l'opinione della necessità di una maggiore cautela nel loro impiego a lungo termine, soprattutto nei pazienti che hanno una storia presente o pregressa di abuso di alcol o sostanze. A fronte di questi mutamenti, le BDZ continuano ad essere tra i farmaci maggiormente prescritti ed utilizzati, non solo in psichiatria, ma nell'intera pratica medica. La discrepanza tra linee guida internazionali e pratica clinica sembra giustificata da una serie di esigenze ancora insoddisfatte dai trattamenti alternativi alle BDZ. Queste ultime, infatti, trovano ancora oggi una larga diffusione di impiego in quanto le loro caratteristiche positive, rapida efficacia e ottima tollerabilità, in molte situazioni sopravanzano quelle negative. A fronte di un rischio di dipendenza elevato, infatti, il rischio di abuso appare ridotto. Al di là degli innumerevoli impieghi in acuto, molti pazienti continuano l'assunzione cronica di BDZ in situazioni nelle quali, per la particolarità del quadro clinico, è necessaria un'azione rapida o i trattamenti specifici non sono ben tollerati. Inoltre molti pazienti dipendenti da dosi "terapeutiche" di BDZ, pur non mostrando condotte di abuso, non sono disponibili alla sospensione o questa si associa a rischi elevati di ricaduta. In questi casi può essere opportuno proseguire a lungo termine il trattamento con BDZ, magari razionalizzandone l'assunzione ed utilizzando composti che posseggano un'azione antipanic o antidepressiva.

Parole chiave: Benzodiazepine, trattamento a breve e a lungo termine

SUMMARY

The efficacy of Benzodiazepines (BDZs) in a broad range of medical and psychiatric disorders is widely recognized. However, in the last years, the opinion prevailed that these drugs should be prescribed more cautiously than in the past, particularly in patients with personal history of alcohol and drug abuse. In spite of this change of view, BDZs still remain among the most prescribed drugs, not only in psychiatry, but also in medicine. The inconsistency between official guidelines and clinical practice seem to be justified by several needs that are still unresolved by alternative treatments. BDZs, in fact, are still today broadly employed because their positive characteristics – rapid action and good tolerability – in many cases outstand the negative ones. Indeed, although BDZs show a high risk of dependence, the risk of abuse seem to be low. Other than the numerous short-term indications, many patients continue the long-term use of BDZs in clinical situations where is necessary a rapid onset of action and/or the specific treatments are not completely effective or well tolerated. Moreover, many patients that are dependent from "therapeutic doses" do not show addictive behavior and are not available for BDZ withdrawal. In others the withdrawal syndrome may be associated with complications or high risk of relapses. In these cases to continue a long-term treatment on a more rational basis may be useful as well as the use of BDZs with a well demonstrated and specific anti-panic and antidepressant action.

Keywords: Benzodiazepines, short and long term treatment

Dalla loro introduzione, più di quaranta anni fa, le benzodiazepine (BDZ) hanno avuto una vastissima diffusione, sino a diventare una delle classi farmacologiche maggiormente impiegate, non solo in psichiatria, ma anche nella pratica medica complessiva. Alla loro comparsa, le BDZ hanno costituito un cambiamento radicale nelle prospettive di cura dell'ansia e dell'insonnia, non solo per la loro efficacia, ma anche per la tollerabilità e sicurezza di impiego elevate, soprattutto se confrontate con i farmaci sino ad allora disponibili per il trattamento di condizioni analoghe – barbiturici e meprobamati – gravati da pesanti rischi di dipendenza e da un indice di sicurezza piuttosto basso.

I medici di medicina generale e molti internisti per lungo tempo hanno adottato questi farmaci come il trattamento di scelta degli stati di ansia, insonnia, tensione, disturbi da somatizzazione e lamentele psicosomatiche di vario genere, mentre gli psichiatri ne hanno fatto un largo impiego nel trattamento a breve e a lungo termine, sia di disturbi d'ansia specifici, come il disturbo da panico e d'ansia generalizzata, che nella terapia sintomatica degli stati ansiosi e dell'insonnia legati ai disturbi dell'umore, nonché per la gestione sintomatica di tutti gli stati di acuzie psichiatrica variamente caratterizzati da ansia, irrequietezza e agitazione psicomotoria (Tabella 1). Ciò anche in considerazione del fatto che, nella grande maggioranza dei pazienti le BDZ vengono accettate con favore, per la rapida comparsa dell'effetto ansiolitico e rilassante e per il buon profilo di tollerabilità.

Negli ultimi 20 anni, tuttavia, sono andati via via aumentando i dubbi se il trattamento a lungo termine con BDZ rappresenti effettivamente una pratica medica appropriata, con un rapporto favorevole costi-benefici (Tabella 2), a fronte delle conoscenze crescenti sul rischio di dipendenza, sui fenomeni di astinenza e sugli effetti collaterali legati a tale trattamento, nonché al riscontro di un uso improprio da parte dei soggetti con abuso di sostanze (Iguchi e coll., 1989; Cormack e coll., 1989; APA, 1990; Ashton, 1995; Brady e coll., 1997).

Queste preoccupazioni hanno condotto ad intensa discussione circa l'opportunità del loro impiego, in alcuni Stati, anche a restrizioni circa la loro prescrivibilità. Questo movimento critico ha peraltro, in alcuni casi, sovrastimato il rischio di dipendenza e l'utilizzo di BDZ in condizioni di abuso, portando talora a restrizioni eccessive del loro impiego, che hanno favorito il ricorso, per il trattamento sintomatico di

ansia e insonnia, a composti inadeguati o gravati da una tossicità potenziale maggiore e da un peggiore profilo di effetti collaterali, come neurolettici, antidepressivi triciclici, sedativi ed ipnotici di vecchia generazione (Salzman e coll., 1992; Linden e Gothe, 1993).

TABELLA 1. Usi clinici delle benzodiazepine

Ansia Acuta
Insonnia
Disturbi d'Ansia
Disturbo da ansia generalizzata
Disturbo da panico
Fobie (sociale, semplice)
Disturbo da stress post-traumatico
Disturbo Ossessivo-compulsivo
Ansia associata malattie mediche
Cardiovascolari
Gastrointestinali
Disturbi Somatoformi
Disturbi Convulsivi
Stato di male epilettico
Convulsioni febbrili
Preeclampsia
Tetano
Terapia aggiuntiva ad anticonvulsivanti
Sasticità muscolare acuta
Sclerosi Multipla
Paraplegia secondaria a traumi spinali
Disturbi da Movimenti Involontari
Sindrome delle gambe senza riposo
Acatisia associata all'uso di neurolettici
Disturbi Coreiformi
Mioclonie
Astinenza e Disintossicazione da alcol ed altre sostanze
Agitazione ed ansia associata con altri disturbi mentali
Mania acuta
Psicosi acute
Ansia associata a depressione
Disturbi del controllo degli impulsi
Catatonìa
Impiegi Aggiuntivi
Chirurgia
Indagini diagnostiche radiologiche ed endoscopiche
Cardioversione

Da Hollister L, Muller-Oerlinghausen B, Rickels K, Shader R. Clinical uses of benzodiazepines. J Clin Psychopharmacol 1993;13(suppl 1):1-169.

A fronte di questa situazione, si pone oggi l'opportunità di discutere se effettivamente sussista ancora un ruolo specifico per l'impiego delle BDZ e in quali condizioni il loro utilizzo nel breve e nel lungo termine costituisca, secondo le evidenze disponibili, buona pratica medica.

TABELLA 2. Benefici e rischi del trattamento con benzodiazepineBenefici

Rapida efficacia
 Pochi effetti collaterali
 Bassa tossicità
 Sicure in overdose
 Disponibilità di antagonisti specifici

Rischi

Sedazione eccessiva
 Disturbi cognitivi
 Interazioni con farmaci depressori del SNC
 Depressione respiratoria
 Dipendenza
 Astinenza
 Abuso

IL PROBLEMA DELLA DIPENDENZA

Negli ultimi vent'anni la diffusione delle BDZ nella pratica medica è stata tale che, attualmente, l'uso dei barbiturici e dei meprobamati come ansiolitici ed ipnotici è completamente scomparso. Negli USA un'assunzione sporadica di BDZ è rilevabile in circa il 10% della popolazione, mentre un uso continuativo (assunzione giornaliera per 12 mesi o più) è presente nell' 1.6 % (Gold e coll, 1995). In Europa le percentuali nei vari paesi sono lievemente superiori con valori medi del 12%, per l'uso sporadico, e del 5% per quello continuativo (Michelini e coll, 1996). La maggior parte dei consumatori cronici sono anziani, di sesso femminile, e soffrono di disturbi psichiatrici cronici, come ansia e depressione, o di disturbi fisici, soprattutto a carico degli apparati cardiovascolare e muscolo-scheletrico (Mellinger, 1984; Perugi e coll., 1999)

Attualmente è ampiamente documentato come l'uso cronico di BDZ possa indurre dipendenza fisica nel 40-100% dei soggetti (Rickels 1988; Rickels e coll., 1990; 1991; Schweitzer e coll., 1990), con una sindrome da astinenza chiaramente identificabile (Tabella 3), caratterizzata, più frequentemente, da ansia, insonnia, irrequietezza, agitazione, irritabilità, tensione muscolare, e tremore (APA, 1990; Arana e Hyman, 1991; Ashton, 1987; 1991, 1995). Altri sintomi meno frequenti includono nausea, letargia, sapore metallico, ipersensibilità, dolori, difficoltà di messa a fuoco, depressione, incubi, atassia ed iperriflessia. Sintomi più gravi come stati psicotici o confusionali ed attacchi epilettici

sono piuttosto rari, ma possono verificarsi in soggetti poliabusatori di sostanze, alcolisti e soggetti anziani o con danni organici del SNC (Busto e coll., 1996, Perugi e coll., 1999).

TABELLA 3. Sintomi da sospensione di benzodiazepineMolto Frequenti

Ansia
 Insonnia
 Incapacità a rilassarsi
 Agitazione
 Irritabilità
 Tensione muscolare

Meno frequenti

Nausea
 Coriza
 Iperestesia
 Iperacusia
 Sapore metallico
 Dolorabilità
 Visione offuscata
 Incubi
 Depressione
 Iperriflessia Atassia

Rari

Psicosi
 Convulsioni
 Tinnito
 Confusione
 Allucinazioni
 Deliri
 Catatonìa

Con l'uso cronico, la maggior parte dei pazienti tende in effetti a sviluppare una dipendenza farmacologica iatrogena alle BDZ anche a dosaggi moderati ed a presentare sintomi da astinenza con la loro sospensione. Occorre tuttavia differenziare fra dipendenza farmacologica e abuso di sostanze. Vere e proprie condotte tossicomane si verificano quando il soggetto dimostra perdita di controllo e tende all'uso compulsivo della sostanza, nonostante la presenza di chiare conseguenze negative sulla propria salute. In questi casi il paziente può mostrare tendenza all'incremento delle dosi o a mettere in atto dei comportamenti disfunzionali, finalizzati a procurarsi il farmaco. L'evidenza clinica indica che questi fenomeni si verificano in una percentuale minore di casi, a fronte di una diffusione ampia dell'uso di BDZ e, tipicamente, compaiono quando il soggetto ha una storia clinica precedente di abuso o dipendenza

da sostanze (Mellinger., 1984; Perugi e coll., 1999). Inoltre, le BDZ sono assunte quasi sempre in combinazione con altre sostanze di abuso primarie, spesso l'alcol, ma anche oppiacei, cocaina, stimolanti ed altro, per potenziarne gli effetti euforizzanti, o per controbilanciare gli effetti sgradevoli (Ciraulo e Coll., 1988; Busto e coll., 1996). Il fenomeno è comunque confinato a un numero limitato di soggetti con caratteristiche distinte rispetto ai consumatori cronici; la maggior parte degli abusatori, infatti, ha una età inferiore a 35 anni, è di sesso maschile, e fa poliuso di altre sostanze.

Molto più comune dell'abuso è la dipendenza da dosi "terapeutiche" di BDZ, che inizia solitamente con una prescrizione medica per problemi di ansia o insonnia occasionali, spesso secondarie a disturbi fisici o stress. Per motivi difficilmente identificabili l'uso si protrae nel tempo e, anche se talora si assiste ad un modesto incremento delle dosi, queste tuttavia rimangono sempre entro limiti contenuti. I tentativi di sospensione sono invariabilmente seguiti da una ripresa delle manifestazioni ansiose e dell'insonnia o da una comparsa di sintomi di astinenza. Il paziente si convince della necessità di assumere i farmaci in maniera continuativa ed il medico spesso asseconda questo atteggiamento.

La tolleranza agli effetti sedativi, psicomotori ed euforizzanti delle BDZ si manifesta dopo circa 2-4 settimane ed è ben documentata (Janicak e coll., 1993; Marriot e Tyrer, 1993), mentre ci sono dati contrastanti riguardo allo sviluppo di una tolleranza all'effetto ansiolitico. La tolleranza all'azione sedativa è di tipo recettoriale e non è determinata da modificazioni farmacocinetiche. Nella pratica clinica l'insorgenza di tolleranza all'azione terapeutica, di solito, non porta ad aumenti significativi del dosaggio nel tempo; al contrario i pazienti spesso diminuiscono le dosi, specialmente coloro che hanno assunto dosi elevate nelle prime fasi del trattamento. Ecco che la situazione di più frequente riscontro nella pratica clinica è quella dell'assunzione cronica di dosi subterapeutiche di BDZ, più spesso a breve emivita, in soggetti anziani con disturbi d'ansia e del sonno attenuati e parzialmente compensati. Quando presenti, questi fenomeni di solito si attenuano dopo una sospensione ben condotta del farmaco. Alcuni studi indicano che nei soggetti con uso cronico di BDZ, che riescono a sospenderle per almeno cinque settimane, i sintomi di ansia si attenuano (Rickels e coll., 1990; Schweitzer e coll., 1990;

Holton e Tyrer, 1990).

IMPIEGO IN ACUTO

Per quanto concerne l'impiego in acuto, è consenso pressoché unanime che le BDZ, per rapidità d'azione, efficacia, tollerabilità e sicurezza, tuttora rivestano un ruolo essenziale e rappresentino il trattamento di elezione, in monoterapia o in combinazione con altri farmaci, di molte condizioni psicopatologiche caratterizzate da ansia, irrequietezza motoria, angoscia fino all'agitazione psicomotoria, che si possono incontrare nell'urgenza psichiatrica (Hollister e coll., 1993). La somministrazione in acuto di benzodiazepine è, infatti, indicata per la risoluzione rapida di uno stato di ansia acuta dovuta ad attacchi di panico subentranti, ad uno stato ansioso post-panico marcato, o ad uno scompenso acuto in un altro disturbo d'ansia, quale il disturbo ossessivo-compulsivo, il disturbo d'ansia generalizzato o un disturbo fobico, laddove appaia insufficiente l'intervento non farmacologico di sostegno e la rassicurazione. Fondamentale è, inoltre, il ruolo delle BDZ nel trattamento acuto dell'ansia e dell'agitazione e dell'insonnia che compaiono nelle fasi acute degli stati depressivi e che si associano ad un rischio elevato di condotte autoaggressive.

Nel trattamento in acuto della crisi psicotica la somministrazione di benzodiazepine in associazione con neurolettici costituisce in molti casi una pratica appropriata in quanto consente di controllare i disturbi del sonno, l'ansia, l'angoscia psicotica, e l'agitazione, associata o meno ad aggressività, nell'attesa che si manifesti l'azione specifica degli antipsicotici. Spesso, inoltre, è necessario combinare l'effetto sedativo delle due classi di farmaci, per ridurre il rischio di reazioni avverse legate ai dosaggi elevati di neurolettico, come le reazioni neurodistoniche, crisi convulsive, ipotensione posturale (Cohen e Khan, 1987). E' stata, inoltre, dimostrata l'efficacia delle BDZ, per via orale e parenterale, nel trattamento a breve termine dello stupore catatonico, anche se tale trattamento non ha di per sé efficacia risolutiva dell'episodio (Menza ed Harris, 1989; Wetzel e coll., 1988).

In modo analogo, nel trattamento in acuto dell'episodio maniacale, la somministrazione di BDZ si rivela spesso indicata, in associazione ai trattamenti antimaniacali, stabilizzanti dell'umore, il cui effetto di regola richiede alcuni giorni per instaurarsi, per la gestione di irrequietezza, agitazione, aggressività, insonnia,

permettendo di ridurre il ricorso ai neurolettici tipici ed atipici, o il loro utilizzo in dosaggi elevati, nel paziente bipolare, particolarmente a rischio di reazioni avverse o viraggi depressivi con questi farmaci (Smith e Salzman, 1991). Va inoltre ricordato che alcune evidenze disponibili in letteratura indicano un possibile effetto antimaniacale specifico di alcune BDZ, come il clonazepam (Chouinard e coll., 1983).

TABELLA 4. Potenza ed emivita di alcune Benzodiazepine

<u>Alta Potenza</u>	
Emivita	
Breve	Triazolam
Intermedia	Alprazolam Lorazepam Bromazepam
Lunga	Clonazepam Clordemetildiazepam
<u>Bassa Potenza</u>	
Emivita	
Intermedia	Oxazepam Temazepam
Lunga	Clordiazepossido Clorazepato Diazepam Flurazepam Flunitrazepam

La somministrazione di BDZ costituisce, infine, il trattamento corretto in acuto degli stati di delirium o astinenza legati alla dipendenza da alcol o altri sedativi e sono comunque considerate i composti di scelta per il trattamento acuto dei sintomi da sospensione (File e Pellow, 1987).

IMPIEGO IN ASSOCIAZIONE CON ALTRI FARMACI

Per quanto concerne l'utilizzo delle BDZ a medio e a lungo termine, diverse linee guida internazionali (APA, 1990; Royal College of Psychiatrists, 1997) hanno indicato chiaramente come, ad oggi, non sussistano indicazioni specifiche per l'impiego di questi farmaci per un periodo superiore alle otto settimane. Oltre questi tempi, non sembrano sussistere i criteri di un rapporto rischio/beneficio vantaggioso, a fronte di una efficacia specifica ridotta e di un

rischio elevato di sviluppare una sindrome da dipendenza, che secondo gli studi clinici si può verificare in oltre il 50% dei casi (Perugi e coll., 1999), nonché una serie di effetti collaterali, quali riduzione delle funzioni cognitive e dei tempi di reazione, disforia, irritabilità e discontrollo degli impulsi (Fyer e coll., 1987; Curran, 1992; Tata e coll., 1994).

Anche nel trattamento dei disturbi d'ansia e dell'umore, laddove il paziente non stia già assumendo BDZ da tempo, il loro impiego al di fuori della gestione dell'acuzie appare in linea generale subordinato a quello di altre classi di composti ad azione specifica, come antidepressivi e stabilizzanti dell'umore. In particolare, i nuovi antidepressivi inibitori specifici del reuptake delle monoamine (SSRI, SNRI) hanno un profilo di efficacia favorevole a lungo termine, con una buona stabilità di risposta ed una ottima sicurezza di impiego. L'uso cronico di questi farmaci, inoltre, non sembra associarsi a fenomeni di tolleranza o abuso.

I disturbi d'ansia e dell'umore, infatti, rappresentano situazioni in cui l'uso di BDZ a lungo termine viene ad essere favorito, con un rischio elevato di dipendenza. In questi pazienti, inoltre, gli effetti collaterali a lungo termine ed i fenomeni astinenziali possono avere un effetto negativo sulla sintomatologia e sul decorso del quadro psicopatologico, favorendo la persistenza di cronicità residua interepisodica e l'insorgenza di quadri depressivi (Dager e coll., 1992; Michelini e coll., 1996). Questi ultimi sono più comuni con l'impiego per lunghi periodi di dosi elevate di BDZ a lunga emivita (Tabella 4), mentre sono meno comuni con farmaci a emivita intermedia e con proprietà antidepressive specifiche come l'Alprazolam (Feighner e coll., 1983; Bernardi e coll., 1988).

In realtà, nella pratica psichiatrica di routine si possono presentare diverse situazioni, nelle quali si rende necessario prendere in considerazione l'utilizzo nel medio-lungo termine di BDZ e questo può comunque rappresentare una scelta corretta. Innanzitutto, si pone la questione dell'utilizzo di BDZ in associazione con altre terapie psicofarmacologiche, tipicamente antidepressivi, neurolettici e/o stabilizzanti dell'umore, nel trattamento di un disturbo d'ansia o dell'umore in un setting ambulatoriale o territoriale. Le benzodiazepine sono utilizzate in questi contesti con diverse finalità, tra le quali vanno comprese: la necessità di ottenere una risposta rapida e, in alcuni casi, quella di utilizzare dosi inferiori di farmaci associati per

ridurre gli effetti collaterali e migliorarne la tollerabilità. Entrambi questi obiettivi possono contribuire in maniera significativa a migliorare la compliance ai trattamenti farmacologici. Dopo alcuni mesi, una volta ottenuta una risposta adeguata e stabile, è possibile procedere alla sospensione delle BDZ, qualora se ne veda la necessità. Non bisogna, infatti, dimenticare che la maggior parte dei pazienti riesce a sospendere con successo le BDZ con un programma a scalare adeguato.

TABELLA 5. Vantaggi e svantaggi dell'uso aggiuntivo di BDZ nelle fasi iniziali del trattamento dei disturbi d'ansia e della depressione

Vantaggi
Rapidità di azione
Maggiore compliance nella fase iniziale della terapia (?)
Svantaggi
Difficoltà nell'interpretare la risposta terapeutica
Il paziente tende a sospendere l'antidepressivo e a continuare le BDZ
Sviluppo di craving per i sedativi (?)

Esiste, quindi, un numero rilevante di casi nei quali l'intervento combinato si può rendere necessario, sia per favorire la compliance, che per migliorare la tollerabilità e la risposta ad altri trattamenti specifici. In alcuni pazienti con

disturbi d'ansia, l'effetto che si viene a ricercare con la somministrazione in combinazione di BDZ può essere essenziale per la gestione dell'ansia, dell'insonnia, ed per l'attenuazione degli effetti collaterali iniziali, nella fase di latenza terapeutica della terapia con antidepressivi (Tabella 5). Alcuni pazienti inoltre non tollerano dosaggi elevati di antidepressivi e la combinazione può consentire una riduzione delle dosi di questi ultimi. Vi sono poi alcune situazioni cliniche nelle quali è necessario garantire al paziente un sollievo soggettivo veloce e un'attenuazione rapida, nell'arco di poche ore o giorni, della sintomatologia ansiosa e dell'agitazione. In questi pazienti l'impiego di BDZ in monoterapia o in combinazione può essere considerato corretto: si tratta ad esempio dei casi nei quali la depressione maggiore si presenta in associazione a malattie fisiche, in particolare di tipo cardiovascolare. Esiste infatti un importante complesso di evidenze secondo le quali la presenza di un disturbo depressivo maggiore compromette in modo significativo la aderenza alle terapie e la prognosi dei disturbi cardiovascolari concomitanti (Carney e coll., 1995). In particolare nella depressione del post-infarto l'impiego di BDZ in associazione con antidepressivi è fortemente indicato sia dalla necessità di ottenere una rapida risoluzione della sintomatologia, sia dall'esigenza di ridurre i

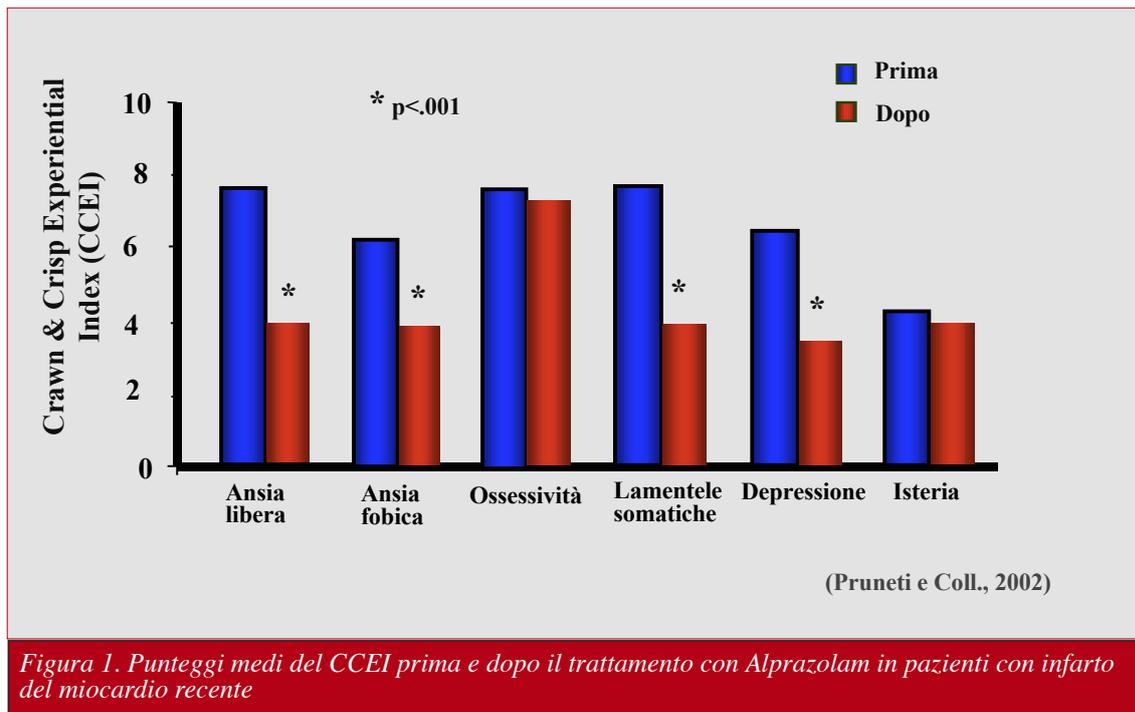


Figura 1. Punteggi medi del CCEI prima e dopo il trattamento con Alprazolam in pazienti con infarto del miocardio recente

rischi di attivazione iniziale che talora possono comparire utilizzando questi composti in monoterapia.

A questo proposito, Pruneti e coll. (2002) hanno studiato gli effetti comportamentali e fisiologici della somministrazione di alprazolam in pazienti con infarto del miocardio recente, osservando, oltre ad una riduzione dei punteggi delle scale di valutazione dell'ansia e della depressione (Figura 1), anche un miglioramento di parametri fisiologici di stress come la conduttanza cutanea ed i livelli salivari di colesterolo. L'impiego delle BDZ sembra quindi rivestire un ruolo terapeutico importante, per quei pazienti nei quali l'aumento del tono simpatico può rappresentare un fattore di rischio.

Ugualmente, l'impiego in associazione di BDZ sarà da considerarsi corretto nei casi di gravi disturbi dell'umore e psicotici nei quali non sia possibile ottenere una sedazione adeguata con i trattamenti stabilizzanti o antipsicotici. Anche in questi casi, una volta ottenuta la risoluzione del quadro clinico, può essere presa in considerazione la possibilità di una sospensione graduale.

IMPIEGO NELLA SOSPENSIONE DI BDZ

Nella pratica clinica quotidiana si presentano molto frequentemente pazienti che assumono BDZ da lunghi periodi di tempo, prescritte molto tempo prima per la gestione sintomatica di ansia, insonnia, somatizzazioni, e poi proseguite spesso senza reale supervisione medica per anni. In queste circostanze deve essere presa in considerazione l'opzione di sospendere l'assunzione di BDZ, mettendo a punto un programma di riduzione graduale. La valutazione sulla fattibilità di un programma di questo tipo, e la sua messa a punto, richiede in via preliminare la raccolta di un'anamnesi accurata sulla storia psichiatrica, con particolare attenzione ai disturbi dell'umore, d'ansia, e di uso di sostanze, nonché sui risultati di ogni precedente tentativo di interruzione, specialmente per quanto concerne le ricadute prolungate del disturbo originale, e la sintomatologia, intensità e decorso della sindrome di astinenza. Occorre inoltre stabilire in quale setting sia opportuno svolgere il programma.

La maggior parte dei pazienti è in grado di interrompere le BDZ mediante un programma di sospensione graduale, supportato dalla disponibilità del medico a fornire sostegno. Que-

sti pazienti, spesso, non hanno un disturbo mentale specifico ed hanno iniziato l'uso di BDZ in situazioni di stress o per trattare un'insonnia occasionale o somatizzazioni minori. Per avere buone possibilità di successo, il paziente deve essere cooperante, in grado di attenersi a uno schema di scalaggio ed astenersi dall'uso di alcool od altre sostanze.

Alcuni pazienti necessitano di un monitoraggio più accurato e possono richiedere una psicoterapia strutturata, o un trattamento psicofarmacologico aggiuntivo. A questo gruppo appartengono i pazienti con disturbi d'ansia o dell'umore, come il disturbo da panico, la depressione maggiore, o il disturbo bipolare, quelli con condotte di abuso di BDZ, alcool o altre sostanze.

La sospensione delle BDZ nei soggetti che assumevano dosi sovratrapuntiche o che hanno una storia di abuso di sostanze di regola richiede il trattamento in un setting specialistico. Il programma di scalaggio deve essere più graduale ed accuratamente personalizzato, dovendo prendere in considerazione la sintomatologia attuale, la storia clinica precedente, e la psicopatologia concomitante. In alcuni casi, l'aggiunta di un trattamento psicofarmacologico mirato può consentire di controllare meglio la sintomatologia astinenziale e di trattare i disturbi psichiatrici in comorbidità. Il ricovero ospedaliero si rende necessario se vi sono gravi comorbidità somatiche o psichiatriche, o si verificano gravi complicazioni del quadro astinenziale, come depressione con ideazione suicidaria, gravi stati di panico, stati misti, psicotici, delirium, o crisi epilettiche. La presenza di poliabuso di sostanze, o la scarsa attendibilità del paziente, possono altresì suggerire l'opportunità di un ricovero, in particolare se il paziente non gode di una rete di supporto sociale adeguata.

Nella messa a punto dello schema di riduzione, occorre prendere in considerazione fattori come il dosaggio, la durata di uso, la presenza di malattie somatiche, di fattori stressanti, la personalità del paziente e la psicopatologia concomitante. In particolare, la presenza di disturbo da panico richiede uno scalaggio più graduale, dato che questi pazienti tendono ad interpretare in modo catastrofico i sintomi di astinenza. Il dosaggio iniziale, assieme ai disturbi psicopatologici concomitanti, di regola, sono i fattori più importanti nel determinare l'entità di ogni riduzione del dosaggio.

I pazienti che assumevano dosaggi tera-

peutici di BDZ tollerano abbastanza bene un programma predefinito di scalaggio. Uno schema di riduzione su cui diversi autori appaiono concordare prevede riduzioni settimanali del 10-25% della dose iniziale. Se compaiono sintomi astinenziali rilevanti, la sospensione deve procedere più lentamente e, se necessario, la dose può essere stabilizzata per alcune settimane fino a quando la sintomatologia scompare. Nelle ultime fasi dello scalaggio è preferibile rendere la sospensione più graduale, dimezzando l'entità delle riduzioni o riducendo la loro frequenza ogni due settimane.

Nei pazienti che hanno una storia di disturbi d'ansia o dell'umore, o che assumevano dosaggi sovratrapeutici, lo scalaggio del farmaco di regola richiede uno schema più flessibile, con una supervisione accurata da parte del medico. Qualora il paziente assumesse una BDZ a breve emivita, è preferibile passare ad un farmaco a lunga emivita; la riduzione più graduale dei livelli plasmatici può infatti favorire una maggiore tollerabilità complessiva della sindrome da astinenza, come indicato dal più basso tasso di abbandoni durante lo scalaggio graduale di un farmaco a lunga emivita rispetto ad uno a breve emivita (Burrows e coll., 1990; Frare e Perugi, 2000). In aggiunta, la fluttuazione dei livelli plasmatici fra le assunzioni è meno marcata soprattutto nella fase finale dello scalaggio. Inoltre, talora può essere utile impiegare la somministrazione in gocce, se disponibile, per permettere riduzioni più graduali del dosaggio.

IMPIEGO NEI PAZIENTI DIPENDENTI DA BENZODIAZEPINE

Non è rara l'evenienza di pazienti dipendenti da dosi terapeutiche di BDZ che, nonostante un corretto programma di sospensione, non riescono ad interromperne l'assunzione, per la comparsa di sintomi di astinenza o la ripresa di sintomi depressivi o ansiosi. In altri casi, invece, il paziente non è disponibile a sospendere l'assunzione di BDZ, anche a fronte di una corretta informazione sulle caratteristiche della dipendenza farmacologica e sugli effetti negativi dell'assunzione a lungo termine.

La sospensione delle BDZ, per quanto sia attuata in modo corretto, risulta molto difficoltosa in alcuni pazienti con disturbi d'ansia o dell'umore, per la strutturazione di un circolo vizioso fra sintomatologia astinenziale e sintomi residui di tipo fobico-ansioso. In questi casi è presente una tendenza all'interpretazione ca-

tastrofica delle sensazioni somatiche negative, con ricerca di sollievo immediato nel farmaco. In altri pazienti l'assunzione di BDZ è iniziata con una prescrizione per il trattamento sintomatico di insonnia od ansia occasionali o lamentele somatiche aspecifiche e si è protratta per molto nel tempo, spesso in modo autogestito. Di solito il paziente è anziano e assume BDZ da diversi anni. Spesso in questa situazione si determina un rinforzo alla prosecuzione dell'uso del farmaco fra dipendenza farmacologica, con evitamento della sintomatologia astinenziale, e dipendenza psicologica (Schneider-Helmert, 1988). Quest'ultima si struttura sull'uso continuativo delle BDZ come parte del rituale dell'addormentamento o della gestione degli stati di tensione emotiva o di disagio somatico reattivi ad eventi della vita quotidiana o a situazioni stressanti. Questi pazienti vivono l'assunzione delle BDZ come una necessità irrinunciabile e sono scarsamente motivati ad interromperne l'uso, modificando le proprie abitudini e le modalità di gestione del sonno e dei propri stati emotivi.

In altri pazienti, soprattutto anziani, l'assunzione cronica di BDZ si associa ad un danno del SNC di tipo vascolare o degenerativo ed i tentativi di sospensione possono essere complicati dalla comparsa di sindromi confusionali con agitazione. In alcuni pazienti possono comparire convulsioni, allucinosi e gravi quadri psicotici.

In tutti questi casi, vista la buona tollerabilità e la pressoché totale assenza di tossicità di questi composti, a fronte di sintomi di astinenza, che possono mettere a rischio la salute fisica del paziente o preludere a gravi ricadute di episodi depressivi o stati ansiosi, può essere utile prolungare l'assunzione di BDZ, magari razionalizzandone l'impiego. Si pone quindi la necessità di fornire tutte le indicazioni necessarie al paziente per gestire l'assunzione cronica di BDZ, in modo da ridurre al minimo gli effetti negativi dell'uso continuativo di questi farmaci.

Nei pazienti più giovani può essere opportuno sostituire l'assunzione di BDZ a breve o brevissima emivita, con altri composti a media o lunga durata d'azione. L'assunzione di un farmaco a più lunga emivita consente, infatti, di ottenere una fluttuazione meno marcata dei livelli plasmatici, diminuendo l'entità e la frequenza delle manifestazioni astinenziali durante la giornata. Nei soggetti con disturbi d'ansia e dell'umore questo permette inoltre di assicura-

re una copertura migliore nell'arco delle 24 ore, riducendo il ricorso disordinato ad assunzioni plurime "al bisogno", che possono determinare episodi di intossicazione con comparsa di disturbi cognitivi o delle performance motorie.

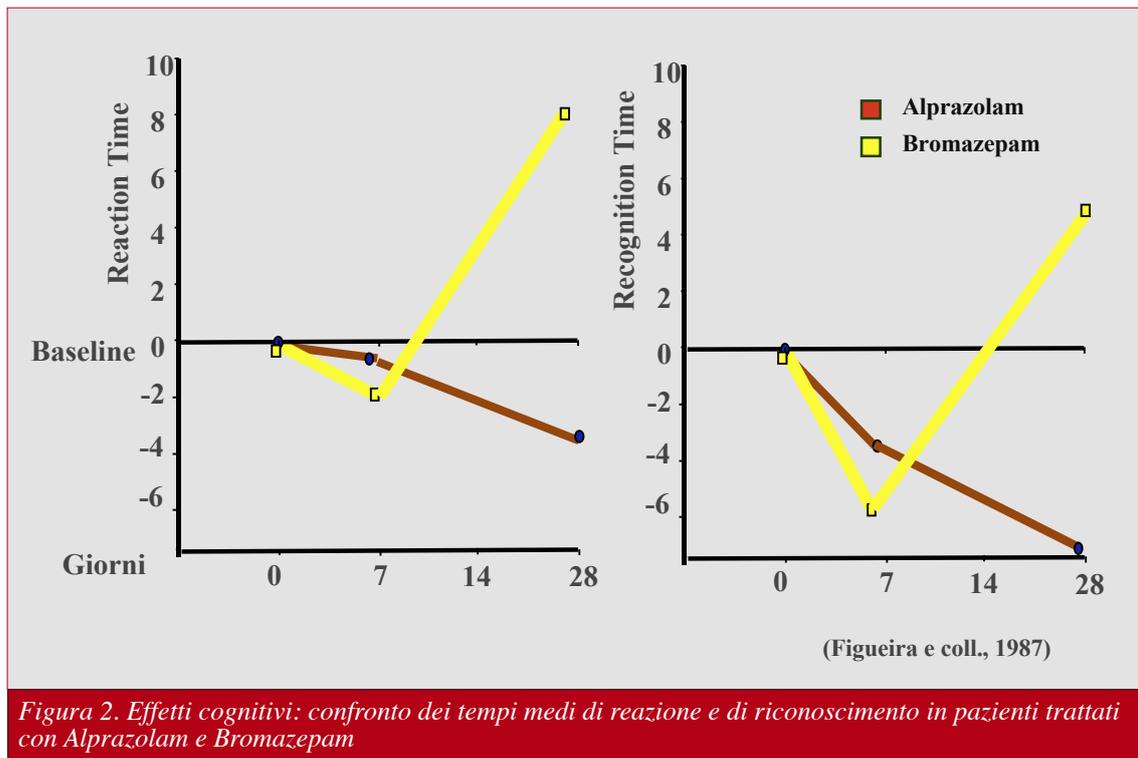
Quando le BDZ a lunga emivita non sono tollerate per la comparsa di fenomeni di accumulo o altro, può essere opportuno incrementare il numero di assunzioni di composti a emivita intermedia, distanziando opportunamente le varie somministrazioni.

Nei soggetti anziani, in cui le capacità di metabolizzazione delle BDZ sono ridotte, impostare la terapia con farmaci a lunga emivita può essere controindicato, in quanto si possono nel tempo verificare fenomeni di accumulo, con compromissione della vigilanza diurna (Golombok e coll., 1988). Possono inoltre verificarsi torpore, capogiri, atassia e disturbi della coordinazione motoria con rischio di cadute e fratture e compromissione della memoria a lungo termine, fino a vere e proprie sindromi amnesiche (Hemmelgarn e coll., 1997; Herings e coll., 1995). Alcuni di questi effetti, in particolari quelli cognitivi, sono stati segnalati più frequentemente con lorazepam, triazolam, midazolam, e diazepam. (Golombok e coll., 1988; Marks, 1985). Un altro effetto collaterale, comune nei soggetti anziani, così come nei pazienti con danno cerebrale organico, è

la comparsa di reazioni paradosse con ansia ed agitazione psicomotoria (Roy-Byrne e coll., 1991).

In questi casi può essere invece preferibile privilegiare il passaggio ad una molecola che, in base alle evidenze disponibili, presenti un profilo più favorevole di effetti collaterali o un effetto terapeutico specifico per la condizione clinica presentata dal soggetto.

Per quanto attiene il problema della tollerabilità, alcuni studi suggeriscono una minore incidenza complessiva di effetti collaterali per composti a emivita intermedia come l'alprazolam rispetto a quelli a lunga emivita come il diazepam (Aden e Thein, 1980) o il cloridemetildiazepam. Da questo punto di vista l'alprazolam sembra essere meglio tollerato anche rispetto ad altre molecole a emivita intermedia; il farmaco (0.5 mg/die) è stato confrontato in doppio cieco con lorazepam (2 mg/die) in volontari sani e sembra indurre una minore compromissione delle performance psicomotorie, nonché un'assenza di alterazioni significative del comportamento al risveglio (Subhan e coll., 1986). In quest'ultimo studio, i soggetti trattati con lorazepam presentavano una riduzione significativa della performance in tre test, rispetto a quelli che avevano ricevuto alprazolam. Un'altra prova clinica controllata ha confrontato alprazolam (1.5-3 mg/die) e bromazepam



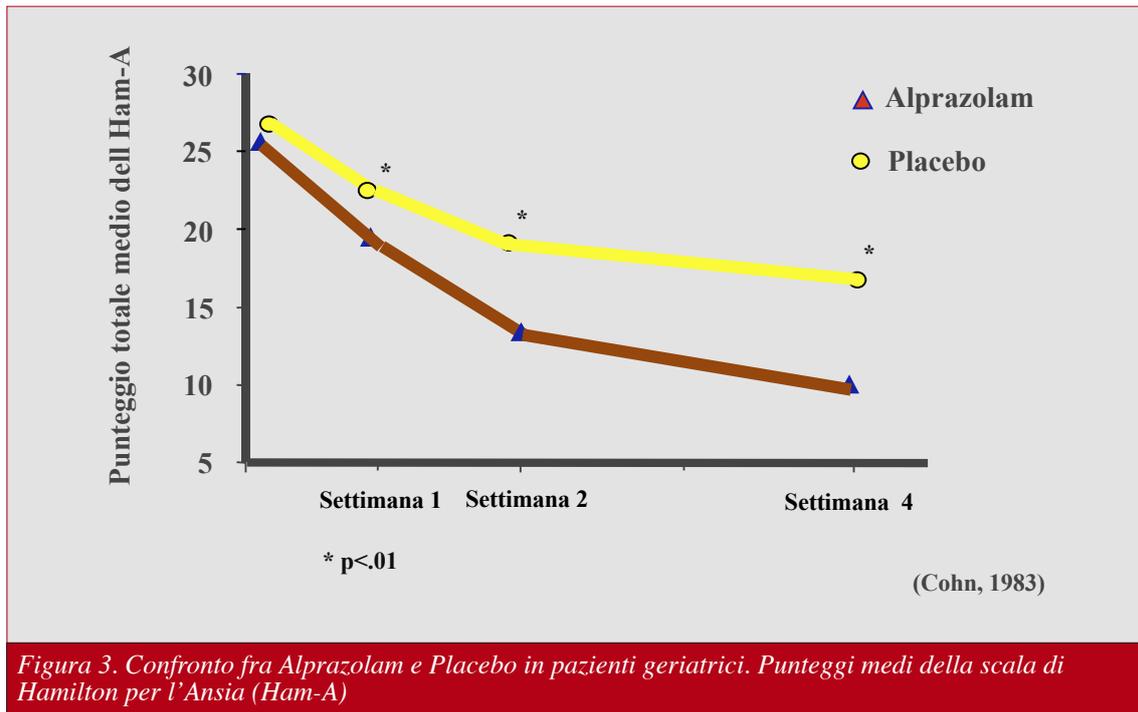


Figura 3. Confronto fra Alprazolam e Placebo in pazienti geriatrici. Punteggi medi della scala di Hamilton per l'Ansia (Ham-A)

(9-18 mg/die) in pazienti con disturbo d'ansia generalizzata. A fronte di un effetto comparabile dei due composti sulle performance psicomotorie, il trattamento con alprazolam si associava ad un miglioramento dei risultati ai test cognitivi (memoria verbale e visuale, tempo di riconoscimento) (). Inoltre, anche se entrambi i farmaci producevano un miglioramento clinico, nei soggetti trattati con alprazolam si osservava una riduzione maggiore dei punteggi della scala di Hamilton per l'ansia (HAM-A) e di quelli delle scale di autovalutazione (Figueira e coll., 1987).

Per quanto riguarda la specificità di azione, alcune BDZ sembrano mostrare un profilo più sedativo ed antimaniacale come il clonazepam ed il lorazepam (Chouinard e coll., 1983), mentre altre sembrano possedere maggiori proprietà antidepressive. In particolare per l'alprazolam è stata documentata da un'ampia serie di studi clinici un'efficacia, non solo nel trattamento del disturbo da panico e dei quadri ansiosi generalizzati, ma anche di alcune forme di depressione (per una review della letteratura, vedi Jonas and Cohon, 1993). Negli USA, infatti, il farmaco è registrato oltre che con le indicazioni ansia e disturbo da panico, anche con quella dei quadri misti ansioso-depressivi.

Per quanto concerne il disturbo da ansia generalizzata, associato o meno con depressione, gli studi disponibili indicano un'efficacia

superiore al placebo e comparabile o superiore ai farmaci attivi di confronto. In particolare, la maggior parte degli studi di confronto con altre BDZ riportano una minore incidenza di alcuni effetti collaterali come sedazione, vertigini, debolezza muscolare e sincope nei pazienti trattati con alprazolam rispetto a vari composti di confronto quali bromazepam, lorazepam, clobazam e diazepam (Cohn, 1981; Rickels e coll., 1983; Sonne e Bruun-Hansen, 1986). L'alprazolam, inoltre, sembra possedere una maggiore efficacia nell'alleviare i sintomi psichici e somatici dell'ansia generalizzata rispetto a bromazepam e clorazepato (Maletzky, 1980; Rosental e Mikus, 1985). Esistono comunque altri studi che mostrano, invece, un profilo comparabile, come efficacia ed effetti collaterali, fra alprazolam ed altre BDZ, come diazepam e lorazepam (Rickels e coll., 1980). In ogni caso l'alprazolam sembra essere particolarmente efficace e ben tollerato nei pazienti anziani (Cohn, 1981) (Figura 3).

Per quanto riguarda il disturbo da panico, gli studi disponibili indicano in modo concorde un'efficacia specifica dell'alprazolam, rispetto ad altre BDZ quali diazepam, e lorazepam (Tesar e coll., 1991; Dunner e coll., 1986; Charney e Woods, 1989; Uhlenhuth e coll., 1989).

Dati di un'azione specifica antipánico sono disponibili anche per il clonazepam. Questa BDZ è stata infatti studiata in una ricerca mul-

ticentrica controllata su di una casistica di 413 pazienti (Tesar e coll., 1991), trattati per 6 settimane con dosaggi pari a 0.5, 1, 2, 3, 4 mg/die o placebo. Al termine della sperimentazione, il 73% dei soggetti (49/67) trattati con clonazepam a 1 mg/die era asintomatico a paragone del 55% (38/69) di quelli trattati con placebo. In un'altra sperimentazione controllata vs. placebo, su 71 pazienti con DP della durata di 6 settimane, l'effetto antipánico del clonazepam è risultato simile a quello dell'alprazolam. Un'efficacia specifica di alprazolam è stata dimostrata anche in pazienti con fobia sociale (Gelertner e coll., 1991).

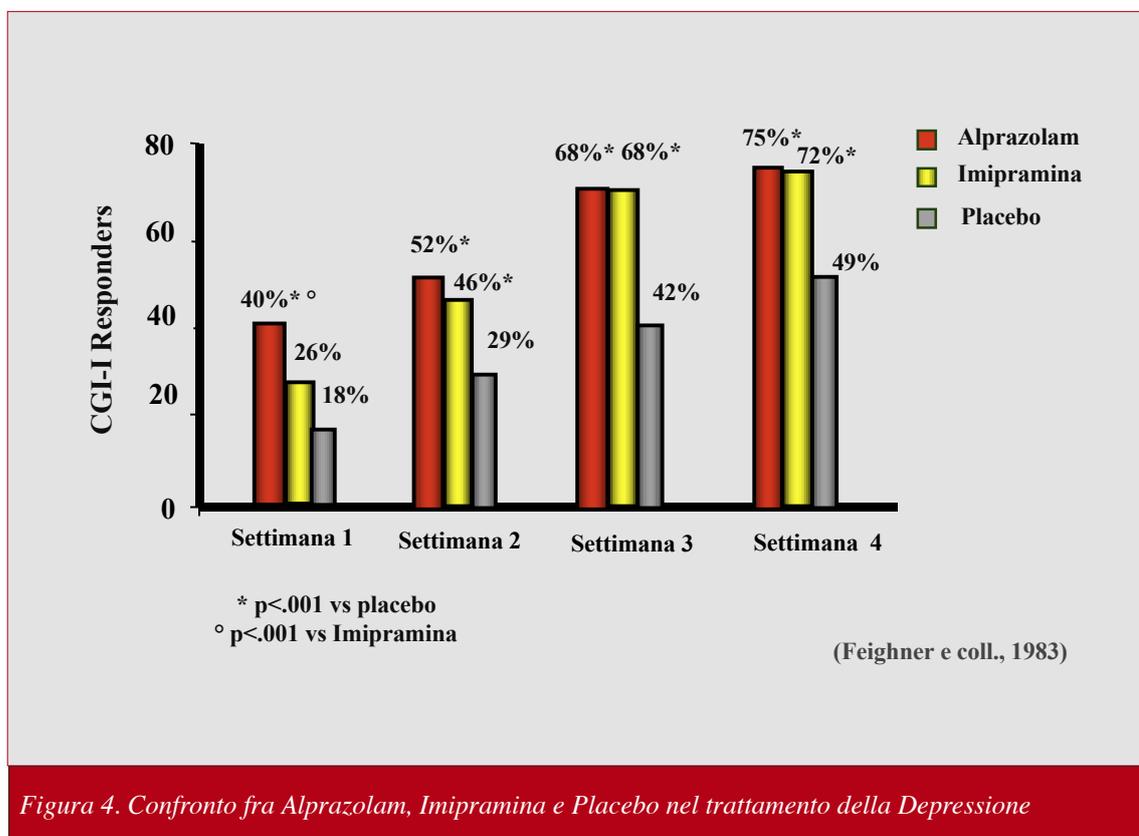
Nella depressione, infine, è documentata un'efficacia dell'alprazolam comparabile a quella degli antidepressivi triciclici, con una maggiore rapidità di comparsa dell'azione terapeutica e effetti collaterali minori, nei quadri di depressione "nevrotica", lieve o moderata (Singh e coll., 1988; Imlah, 1985; Feighner e coll., 1983; Weissman e coll., 1992) (Figura 4). Risultati analoghi vengono riportati per i quadri depressivi associati ad ansia (Bernardi e coll., 1988). Gli antidepressivi triciclici tendono invece a mostrare un'efficacia maggiore nei quadri di depressione maggiore grave (Hubain e coll.,

1990; Goldberg e coll., 1986; Laakmann e coll., 1986; Rush e coll., 1985).

Da questi dati emergono indicazioni che sembrano favorire l'impiego di alcune BDZ con una efficacia antidepressiva specifica come l'alprazolam in situazioni nelle quali è ipotizzabile che la comparsa di depressione sia riconducibile all'assunzione cronica di composti ad azione sedativa. Analogamente quando è presente una storia di attacchi di panico, composti ad azione specifica come alprazolam e clonazepam sarebbero da preferire.

CONCLUSIONI

Nonostante la consapevolezza che le BDZ siano efficaci in un ampio range di condizioni mediche e psichiatriche, negli ultimi anni si è andata diffondendo l'opinione della necessità di una maggiore cautela nella prescrizione di questi composti, soprattutto nei pazienti che hanno una storia presente o pregressa di dipendenza o di abuso di alcool o sostanze. Quello che è considerato il loro pregio maggiore viene quindi a coincidere con il loro limite più importante: i farmaci che agiscono immediatamente sono anche quelli che tendono maggiormente



a produrre fenomeni di tolleranza e di abuso. Per questa ragione si è andata sempre più affermando l'idea che, nonostante a confronto con le BDZ gli antidepressivi abbiano una latenza di azione più lunga, questi ultimi siano comunque da considerare i farmaci di elezione per il trattamento a lungo termine dell'ansia. In particolare gli antidepressivi di nuova generazione si sono rivelati efficaci nel trattamento a lungo termine dei disturbi d'ansia e della depressione, con un profilo di tollerabilità e sicurezza particolarmente favorevole. E ciò spiega in parte la diffusione del loro impiego anche in contesti non specialistici.

A fronte di questi mutamenti, le BDZ continuano a rimanere tra i farmaci maggiormente prescritti ed utilizzati non solo in psichiatria, ma nell'intera pratica medica.

La discrepanza tra linee guida ufficiali e pratica clinica corrente sembra giustificata da una serie di esigenze ancora insoddisfatte dai trattamenti alternativi alle BDZ. Queste ultime, infatti, trovano ancora oggi una larga diffusione di impiego in quanto le loro caratteristiche positive, rapida efficacia e ottima tollerabilità, in molte situazioni sopravanzano quelle negative. A fronte di un rischio di dipendenza elevato, infatti, il rischio di abuso appare ridotto. Al di là degli innumerevoli impieghi in acuto, molti pazienti continuano l'assunzione cronica di questi composti ed esistono, comunque, situazioni cliniche nelle quali l'impiego a medio e a lungo termine continua ad essere indicato. Queste si riferiscono a situazioni nelle quali, per la particolarità del quadro clinico è necessaria un'azione rapida o i trattamenti specifici non sono tollerati in monoterapia a dosaggi elevati. Inoltre molti pazienti dipendenti da dosi "terapeutiche" di BDZ, pur non mostrando condotte di abuso, non sono disponibili alla sospensione o questa si associa a rischi elevati di ricaduta. In questi casi può essere opportuno proseguire a lungo termine il trattamento con BDZ, magari razionalizzandone l'assunzione ed utilizzando composti che posseggano un'azione antipánico specifica o antidepressiva.

Nelle varie situazioni cliniche, il giudizio sull'opportunità di prolungare l'impiego delle BDZ si deve basare su una corretta valutazione del rapporto rischi/benefici. Tale approccio deve prendere in considerazione se esistono fattori di rischio per lo sviluppo di dipendenza e le eventuali conseguenze di una intossicazione cronica. In ogni caso è opportuno ricordare che nella maggior parte dei pazienti che utilizzano

BDZ a dosi terapeutiche è possibile sospendere con successo questi farmaci, anche dopo anni di assunzione continuativa, con un trattamento a scalare corretto. In ogni caso una informazione adeguata del paziente e dei familiari sui rischi di dipendenza e di abuso può migliorare notevolmente la maneggevolezza di uso di questi farmaci nel lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- Aden JC, Thein SG. (1980) Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry* 41:245-48
- American Psychiatric Association (1990): Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. A task force report of the American Psychiatric Association. Washington, D.C., American Psychiatric Association
- Arana GW, Hyman SE (1991). Handbook of psychiatric drug therapy. 2d ed. Boston: Little, Brown, 128-61.
- Ashton H. (1987): Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *Br J Addiction* 82: 665-671.
- Ashton H. (1991): Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. *J Subst Abuse Treat* 8 (1-2): 19-28.
- Ashton H. (1995) Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. *Psychiatric Annals* 25: 158-65.
- Bernardi F, Cairoli S, D'Aurizio C, De Rosa A, Grasso A, Sannino V, Savoldi F, Sorge F, Gasadei GL. (1988) Studio in doppio cieco di confronto fra Alprazolam (Xanax) e amitriptilina nel trattamento dell'ansia associata a depressione. *Minerva Psichiatrica* 29(4):203-208,
- Brady K., Myrick H., Malcom R. (1997): Benzodiazepine and sedative abuse. In D.L. Dunner, Ed: *Current psychiatric therapy*, second edition. WB Saunders Company, Philadelphia. pp 166-172.
- Burrows G.D., Norman T.R., Judd F.K., Marriot P.F. (1990): Short-acting vs long-acting benzodiazepine discontinuation effects in panic disorder. *J Psychiatric Res* 24 (2 Suppl.): 65-72.
- Busto UE, Romach MK, Sellers EM (1996) Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to the hospital with severe benzodiazepine dependence. *J Clin Psychopharmacol* 16:51-7.
- Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS (1995) Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol* 14(1):88-90.
- Charney DS, Woods SW (1989) Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 50(11):418-23.
- Chouinard G, Young SN, Annable L (1983) Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry* 18:451-486.

- Ciraulo DA, Sands BF, Shader RI (1988) Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry* 145:1501-6.
- Cohen S, Khan A (1987) Adjunctive benzodiazepines in acute schizophrenia. *Neuropsychobiology* 18(1): 9-12.
- Cohn JB (1981) Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. *J Clin Psychiatry* 42(9):347-51.
- Cormack MA, Glynn-Owens R, Dewey ME (1989) The effect of minimal interventions by general practitioners on long-term benzodiazepine use. *J R Coll Gen Pract* 39:408-411.
- Curran V (1992) Memory functions, alertness, and mood of long-term benzodiazepine users: a preliminary investigation of the effects of normal daily dose. *J Psychopharmacol* 6:69-75.
- Dager S.R., Roy-Byrne P., Hendrickson H. (1992): Long-term outcome of panic states during double-blind treatment and after withdrawal of alprazolam and placebo. *Ann Clin Psychiatry* 4 (4): 251-258.
- Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, Wilson LG, Hyde TS (1986) Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 47(9):458-60.
- Feighner JP, Aden GC, Fabre LF, Rickels K, Smith WT (1983) Comparison of alprazolam, imipramine, and placebo in the treatment of depression. *JAMA* 249(22):3057-64.
- Figueira ML, Paes de Sousa M, Camara Pestana L, Claudio V, Quelas C. (1987) Anxiety and cognitive dysfunction. The effect of two benzodiazepines – alprazolam and bromazepam – in a double blind trial. *Acta Psiquiatrica Portuguesa* 33:17-29.
- File SE, Pellow S. (1987) Behavioral pharmacology of minor tranquilizers. *Pharmacol Ther* 35(3):265-90.
- Fyer A.J., Liebowitz M.R., Gorman J.M., Campeas R., Levin A., Davies S.O., Goetz D., Klein D.F. (1987) Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients. *Am J Psychiatry* 144 (3):303-308.
- Frare F, Perugi G (2000) Managing benzodiazepine withdrawal. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2(2): 1-18.
- Gelernter CS, Uhde TW, Cimbalic P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, Bartko JJ (1991) Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 48(10):938-45.
- Gold MS, Miller NS, Stennie K, Populla-Vardi C (1995) Epidemiology of benzodiazepine use and dependence. *Psychiatric Annals* 25:146-8.
- Goldberg SC, Ettigi P, Schulz PM, Hamer RM, Hayes PE, Friedel RO (1986) Alprazolam versus imipramine in depressed out-patients with neurovegetative signs. *J Affect Disord* 11(2):139-45.
- Golombok S, Moodley P, Lader M (1988) Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychol Med* 18(2):365-74.
- Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin IF, Pinard G (1997) Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 278:27-31.
- Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F (1995) Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med* 55:1801-7.
- Hollister LE, Muller-Oerlinghausen B, Rickels K, Shader RI (1993) Clinical uses of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 13(suppl 1):1S-169S.
- Holton A., Tyrer P. (1990): Five-year outcome in patients withdrawn from long-term treatment with diazepam. *Br Med J* 300 (6734): 1241-1242.
- Hubain PP, Castro P, Mesters P, De Maertelaer V, Mendlewicz J. (1990) Alprazolam and amitriptyline in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical and sleep EEG study. *J Affect Disord.* 18(1):67-73.
- Iguchi MY, Griffiths RR, Bickel WK, et al. (1989) Relative abuse liability of benzodiazepines in methadone-maintained populations in three cities. In: Harris LS, ed. *Problems of drug dependence, 1988: proceedings of the 50th Annual Scientific Meeting, the Committee on Problems of Drug Dependence, Inc.* Rockville, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute on Drug Abuse, Office of Science. DHHS publication no. (ADM) 89-1605.
- Imlah NW (1985) An evaluation of alprazolam in the treatment of reactive or neurotic(secondary) depression. *Br J Psychiatry* 146:515-9.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ (1993) *Principles and practice of psychopharmacotherapy.* Baltimore: Williams & Wilkins.
- Jonas JM, Cohon MS (1993) A comparison of the safety and efficacy of alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic, and depression: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 54 (Suppl. 2) 25-45; discussion 46-8.
- Laakmann G, Hinz A, Neuhauser H (1986) New neuroendocrine aspects of depression and anxiety. *Clin Neuropharmacol* 9 Suppl 4:245-7.
- Linden M., Gothe H (1993) Benzodiazepine substitution in medical practice. Analysis of pharmacoepidemiologic data based on expert interviews. *Pharmacopsychiatry* 26:107-13.
- Maletzky BM (1980). Anxiolytic efficacy of alprazolam compared to diazepam and placebo *J Int Med Res* 8(2):139-43.
- Marks J (1985). Clinical management of benzodiazepine dependence *Br Med J (Clin Res Ed)* 291(6503): 1201-2.
- Marriott S, Tyrer P (1993) Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. *Drug Saf* 9:93-103.
- Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH (1984)

- Prevalence and correlates of the long-term use of anxiolytics. *JAMA* 251:375-9.
- Menza MA, Harris D (1989) Benzodiazepines and catatonia: an overview. *Biol Psychiatry*. 26(8): 842-6.
- Michelini S, Cassano GB, Frare F, Perugi G (1996) Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders. *Pharmacopsychiatry* 29 (2): 127-134.
- Perugi G, Michelini S., Frare F. (1999) Dipendenza da sedativi, ansiolitici o ipnotici. Trattato Italiano di Psichiatria. II edizione, Cassano et al. (eds.) Masson Italia Editore, Milano pp. 1415-1424.
- Pruneti C, Giusti M, Boem A, Luisi M (2002) Behavioral, psycho-physiological and salivary cortisol modifications after short-term alprazolam treatment in patients with recent myocardial infarction. *Ital Heart J* 3(1):53-9.
- Rickels K, Csanalosi I, Greisman P, Mirman MJ, Morris RJ, Weise CC, Weiss G (1980) Ketazolam and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Pharmacol* 20(10):581-9.
- Rickels K, Csanalosi I, Greisman P, Cohen D, Werblowsky J, Ross HA, Harris H (1983) A controlled clinical trial of alprazolam for the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 140(1):82-5.
- Rickels K. (1988): Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal: prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry* 45 (5): 444-450.
- Rickels K., Case W.G., Schweitzer E., Garcia-Espana F., Fridman R. (1991): Long-term benzodiazepine users after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry* 148 (6): 757-761.
- Rickels K., Schweizer E., Case W.G., Greenblatt D.J. (1990): Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 47 (10): 899-907.
- Rosental W, Mikus P (1985) Anxiety treatment with outpatients. Efficacy and tolerance of alprazolam and bromazepam. *Psychol Med* 17:1429-1437.
- Roy-Byrne PP, Cowley DS, Hommer D, Ritchie J, Greenblatt D, Nemeroff C (1991) Neuroendocrine effects of diazepam in panic and generalized anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 30(1):73-80.
- Royal College of Psychiatrist (1997): Benzodiazepines: Risks, benefits or dependence. A re-evaluation. Council Report CR 59. Royal College of Psychiatrists, London
- Rush AJ, Erman MK, Schlessler MA, Roffwarg HP, Vasavada N, Khatami M, Fairchild C, Giles DE (1985) Alprazolam vs amitriptyline in depressions with reduced REM latencies. *Arch Gen Psychiatry* 42(12):1154-9.
- Salzman C, Fisher J, Nobelk, Glassman R, Wolfson A, Kelly M (1992) Cognitive improvement following benzodiazepine discontinuation in elderly nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* 7:89-93.
- Schneider-Helmert D (1988) Why low-dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. *Acta Psychiatr Scand* 78:706-11.
- Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ (1990): Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II Effect of gradual taper. *Arch. Gen. Psychiatry* 47 (10): 908-915.
- Singh AN, Nair NP, Suranyi-Cadotte B, Schwartz G, Lizondo E (1988) A double blind comparison of alprazolam and amitriptyline hydrochloride in the treatment of nonpsychotic depression. *Can J Psychiatry* 33(3):218-22.
- Smith BD, Salzman C (1991) Do benzodiazepines cause depression? *Hosp Comm Psychiatry* 42: 1101-2.
- Sonne LM, Bruun-Hansen J (1986) Alprazolam and bromazepam in the treatment of anxiety. A randomized, double-blind comparison in psychiatric outpatients. *Ugeskr Laeger* 148(23): 1392-5.
- Subhan Z, Harrison C, Hindmarch I (1986) Alprazolam and lorazepam single and multiple-dose effects on psychomotor skills and sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 29(6):709-12.
- Tata PR, Rollings J, Collins M, Pickering A, Jacobson RR (1994) Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Psychol Med* 24(1): 203-213.
- Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, Otto MW, Sachs G, Herman JB, Cohen LS, Spier SA (1991) Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clinical Psychiatry* 52:69-76.
- Tyrer P. (1991): The benzodiazepine post-withdrawal syndrome. *Stress Med* 7 (1): 1-2.
- Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, Easton C (1989) Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affect Disord* 17(3): 261-70.
- Weissman MM, Prusoff B, Sholomskas AJ, Greenwald S (1992) A double-blind clinical trial of alprazolam, imipramine, or placebo in the depressed elderly. *J Clin Psychopharmacol* 12(3):175-82.
- Wetzel H, Heuser I, Benkert O (1988) Benzodiazepines for catatonic symptoms, stupor, and mutism. *Pharmacopsychiatry* 21(6):394-5.

