

Utilizzi clinici delle benzodiazepine Focus on: benzodiazepine e disturbi d'ansia

Clinical uses of benzodiazepines. Focus on: benzodiazepines and anxiety disorders

L. Bossini, E. Borghini, A. Fagiolini

Università di Siena, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Sezione Psichiatria

Summary

Benzodiazepines (BDZs) are usually safe and well-tolerated medications, which may be effectively prescribed in Anxiety Disorders and several other conditions requiring an anxiolytic and hypnotic therapeutic effect. Most often, BDZs should be considered as a complementary, rather than alternative, treatment to antidepressants such as SSRIs and SNRIs or to psychotherapies. Nonetheless, BDZs may be very useful tools both in the acute treatment phase, due to their ability to control anxious symptoms before the antidepressants start working, and in the continuation-maintenance treatment phase, as augmenting agents. BDZs have proven very effective in panic disorder, generalized anxiety and, even if to a lower degree, in social phobia.

BDZ role in obsessive compulsive disorder and post traumatic stress disorder is not as strong but these medications may be useful for several patients with those diseases. BDZ are not devoid of side effects and risks such as tolerance and dependence. However, those risks may be reduced when BDZ are not used at high doses for long periods of time, when the choice of the specific compound is driven by an accurate evaluation of the specific pharmacokinetic properties and when patients at high risk of dependence are not prescribed these compounds, especially at high doses and for long periods of time.

Key words

Benzodiazepines • Anxiety • Anxiety disorders

Introduzione

L'introduzione, mezzo secolo fa, del clordiazepossido è stata una delle più importanti innovazioni nella storia della psicofarmacologia, e ha aperto la porta all'utilizzo delle benzodiazepine (BDZ) nel trattamento dei disturbi d'ansia e di tutte le altre condizioni che possano beneficiare dell'attività ansiolitica, ipnotica e sedativa propria di questi farmaci. Più di 3.000 composti sono stati sintetizzati, oltre 120 studiati per l'attività biologica e circa 35 introdotti nella pratica clinica in numerosi paesi del mondo^{1,2}.

Esistono in commercio numerose BDZ (Tab. I), con diverse capacità ansiolitiche, sedative, ipnotiche, o anticonvulsivanti. Inoltre le varie BDZ differiscono molto l'una dall'altra in termini di potenza. Dosi equivalenti variano di molto, anche fino a 20 volte. Per esempio 0,5 mg di alprazolam equivalgono a circa 10 mg di diazepam.

Come riportato in Tabella I, le BDZ differiscono anche nella velocità di metabolizzazione epatica e di eliminazione. Considerare accuratamente l'emivita di ogni singola BDZ permette di valutare il numero di somministrazioni giornaliere ed evitare l'accumulo. Ovviamente la velo-

cità di eliminazione di una BDZ è importante anche nella determinazione della durata dei relativi effetti. Tuttavia, la durata di azione è di solito molto inferiore all'emivita. Come mostra la Tabella I, esiste una considerevole variazione nella velocità di metabolizzazione ed eliminazione delle BDZ da un individuo all'altro; pertanto è sempre importante considerare le specifiche caratteristiche del composto prescritto, in modo da ridurre eventuali possibilità di effetti collaterali.

Il profilo di sicurezza migliore delle BDZ rispetto ai barbiturici ha contribuito a un alto tasso di prescrizione fin dalla loro scoperta³ e negli ultimi anni, nonostante la diffusione di antidepressivi con proprietà ansiolitiche come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), si è registrato un notevole incremento dell'uso di BDZ^{4,5}, vista la loro capacità di funzionare rapidamente nella fase acuta, di controllare – almeno in parte – gli effetti eccitatori iniziali degli antidepressivi, e di rappresentare un buon trattamento complementare agli antidepressivi in fase di mantenimento, ovvero quando questi iniziano a funzionare, aumentandone gli effetti.

Nonostante le BDZ siano considerate sicure e ben tollerate, possono talvolta avere effetti avversi come deficit della

Correspondence

Letizia Bossini, Department of Mental Health, University of Siena, AOUS, USL7, viale Bracci 1, 53100 Siena, Italy • Tel. +39-0577-586275 • Fax +39-0577-233451 • E-mail: bossini2@unisi.it

TABELLA I.

Caratteristiche farmacocinetiche di alcune BDZ (da Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche. II edizione.* Minerva Medica 2011, mod.). *Pharmacokinetic characteristics of certain BDZs.*

Benzodiazepine	t1/2 (ore)	Principali metaboliti attivi	t1/2 (ore) metabolita	Durata complessiva dell'effetto
Alprazolam	6-20	–	–	Intermedia
Bromazepam	10-20	–	–	Intermedia
Clobazam	12-30	Desmetilclobazam	35-45	Lunga
Clonazepam	20-40	–	–	Lunga
Clordiazepossido	5-30	Demoxepam	30-60	Lunga
		Nordazepam	40-150	
Delorazepam	80-100	Nordazepam	40-150	Lunga
		Lorazepam	10-16	
Diazepam	20-60	Nordazepam	40-150	Lunga
Flunitrazepam	15-30	Desmetilflunitrazepam	25-30	Lunga
Flurazepam	2-3	Desalchilflurazepam	40-100	Lunga
Lorazepam	10-16	–	–	Intermedia
Midazolam	2-3	–	–	Breve
Nitrazepam	25-300	7-acetamido-nitrazepam	–	Lunga
Oxazepam	5-15	–	–	Intermedia
Quazepam	20-50	2-oxoquazepam	20-50	Lunga
Triazolam	2-5	–	–	Breve

memoria, in particolare un'amnesia anterograda, e riduzione della capacità attentiva, che però, in molti casi, tende a scomparire con l'assunzione continuativa del farmaco. Deficit delle abilità visuo-spaziali possono invece comparire nel trattamento in cronico, e in particolare nei pazienti anziani (soprattutto quando le BDZ vengono usate a dosaggi eccessivamente elevati e per periodi lunghi) nei quali la somministrazione continuativa di dosaggi particolarmente elevati può arrivare a dare quadri simili al delirium e/o a peggiorare sintomi di demenza⁶. I pazienti devono essere inoltre informati anche circa gli effetti additivi delle BDZ e dell'alcol, in particolare quando vengono usati dosaggi estremamente elevati, che determinano degli effetti sedativi o di inibizione sul centro del respiro. Anche se di solito i pazienti possono assumere in modo sicuro piccole quantità di alcol, è ovviamente necessaria una particolare attenzione specie se si mettono alla guida di veicoli o mezzi pesanti⁷.

Le BDZ sono usate in tutte le fasce di età e subpopolazioni ma il consumo maggiore di BDZ si ha fra gli anziani, le donne, le persone con basso livello di istruzione e con un concomitante disturbo fisico⁵. Le persone più anziane richiedono spesso la prescrizione di composti a breve/media emivita, visto il rischio di accumulo che esiste per le BDZ a lunga emivita: questo è il risultato di una minore

efficienza nella metabolizzazione del farmaco. Ad alti dosaggi o in caso di accumulo, le BDZ possono causare maggior sedazione, confusione mentale, sonnambulismo, amnesie, atassia (perdita di equilibrio)^{8,9} (Tab. II). In rare occasioni, paradossalmente, le BDZ possono causare un'eccitazione che può provocare un incremento del livello di ansia, insonnia, incubi, allucinazioni nella prima fase del sonno, irritabilità, comportamento iperattivo o aggressivo e un aggravamento delle crisi per gli epilettici. Sono stati segnalati rari casi di eccessiva irritabilità e comportamento violento, particolarmente dopo somministrazione per via endovenosa¹⁰.

Inoltre, alcuni dei pazienti che assumono quotidianamente il farmaco acquisiscono progressivamente una minore sensibilità, a causa della riduzione del numero di recettori GABA_A per la BDZ sulla superficie delle cellule cerebrali, diminuendo l'inibizione della componente eccitatoria; tale fenomeno viene definito tolleranza e comporta la necessità di aumentare la dose del farmaco per ottenere i medesimi risultati¹¹. Uno studio dimostra lo sviluppo di tolleranza e di particolari effetti sul SNC entro le 24 ore dall'inizio del trattamento con BDZ¹².

Nella maggior parte dei casi però la tolleranza ai diversi effetti delle BDZ si sviluppa con l'uso cronico, soprattutto quando si usano dosi eccessive. È interessante notare

TABELLA II.Effetti collaterali delle BDZ. *Side-effects of BDZs.*

Effetti collaterali comuni	Effetti collaterali nell'anziano
Sedazione eccessiva	Più sensibili dei giovani agli effetti depressivi, pseudodemenza
Turbe della memoria	Confusione mentale, amnesia
Interazioni con altri farmaci	Sonnambulismo
Effetti stimolanti paradossi	Più frequenti gli effetti paradossi
Depressione, ottundimento emozionale	Atassia (perdita di equilibrio)

che la tolleranza ai diversi effetti delle BDZ si sviluppa in modo e con tempi diversi, per esempio la tolleranza agli effetti ipnotici si sviluppa velocemente, anche in poche settimane, mentre la tolleranza all'effetto ansiolitico si sviluppa più lentamente anche dopo mesi. Alcuni studi evidenziano tuttavia che la comparsa di tolleranza agli effetti ansiolitici non è molto comune. In due studi con un follow-up a 6 mesi, l'uno sul clorazepam¹³ e l'altro sull'alprazolam vs. diazepam¹⁴, non è stata rilevata tolleranza agli effetti ansiolitici, confermandone l'efficacia sui disturbi d'ansia.

La dipendenza farmacologica si può manifestare abbastanza rapidamente, già dopo 2-3 settimane di trattamento, soprattutto nel caso in cui siano somministrate elevate dosi di farmaco giornalmente. Nel caso in cui siano somministrate dosi terapeutiche, possono passare anche alcuni mesi prima che si instauri dipendenza e questo evento è relativamente raro quando si prescrivano BDZ a dosaggi non troppo vicini alle dosi massime prescrivibili e per periodi di tempo limitati. Tanto più lunga è la durata del trattamento e più alta è la dose, tanto maggiori sono le probabilità che questo accada. Nella maggior parte dei pazienti, tuttavia, non si verifica dipendenza. Si calcola infatti che solo il 10 e il 30% dei soggetti trattati con BDZ per lungo periodo possano sviluppare dipendenza dal farmaco⁶.

Alla dipendenza è strettamente connessa la comparsa di sintomi di astinenza, sia psicologici sia fisici, al momento della sospensione (Tab. III). Tutti questi sintomi sono stati descritti da pazienti che stavano riducendo la dose o che avevano sospeso l'assunzione di BDZ. Da sottolineare che, nella pratica clinica, si assiste a specifiche e soggettive combinazioni di questi sintomi senza che nessuna di queste manifestazioni sia specifica dell'astinenza dalle BDZ.

In generale la dipendenza e quindi l'astinenza possono essere controllate o evitate con una riduzione graduale della dose di farmaco assunto^{15,16} in modo da consentire ai recettori GABA_A di rigenerarsi e minimizzare gli effetti. Nel caso in cui le BDZ vengano prescritte per un breve periodo di tempo (1-2 settimane) e/o a dosaggi non trop-

TABELLA III.Sintomi da brusca sospensione di BDZ. *Symptoms of abrupt withdrawal of BDZs.*

Frequenti	Presenti in più del 50% dei casi di dipendenza: stati d'ansia, irritabilità, insonnia, cefalea, palpitazioni cardiache, nausea, tremori, sudorazione
Meno frequenti	Presenti dal 25 al 50% dei casi di dipendenza: dolori muscolari, vomito, sensazione di instabilità e di perdita dell'equilibrio, alterazioni del senso di percezioni con intolleranza ai suoni di elevata tonalità e alle luci intense
Rari	Riportati solo in pazienti trattati con alte dosi e per lunghi periodi di tempo: convulsioni, disturbi psicotici, stati depressivi

po elevati, si riduce nettamente il rischio di andare incontro a sintomi di tolleranza, dipendenza o astinenza e si migliora pertanto il rapporto tra beneficio e rischio¹⁵⁻¹⁸.

Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche delle BDZ

L'efficacia delle BDZ in risposta a sintomi ansiosi è sicuramente un dato certo e confermato fin dal loro primo utilizzo nella pratica clinica².

Direttamente o indirettamente, le BDZ influenzano quasi ogni aspetto del funzionamento del cervello.

La struttura chimica delle BDZ è simile per tutte ma le diverse catene laterali ("R") conferiscono specifiche peculiarità (Fig. 1).

Tutte le BDZ agiscono aumentando le azioni del GABA (acido gamma-aminobutirrico) neurotrasmettitore inibitorio. È interessante notare che circa il 40% di tutti i neuroni rispondono al GABA. Questo significa che il GABA è un tranquillante e ipnotico naturale dell'organismo. L'azione naturale del GABA è aumentata dalle BDZ, che generano così un'influenza inibitoria supplementare (talvolta eccessiva) sui neuroni.

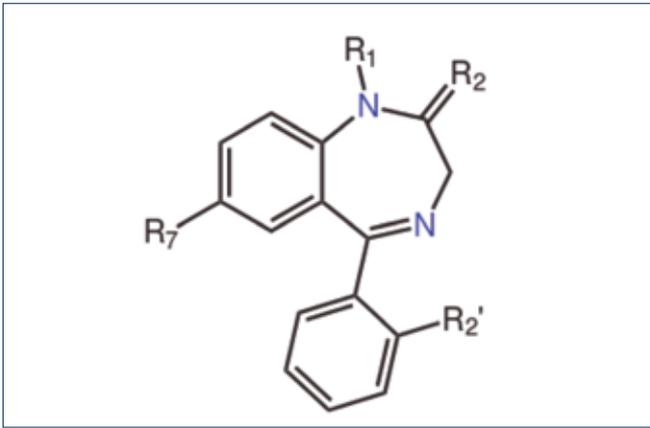


FIGURA 1.
Struttura chimica delle BDZ. *Chemistry of BDZ.*

Le BDZ hanno la capacità di favorire il legame del principale neurotrasmettitore inibitorio, l'acido gamma-amminobutirrico (GABA), a sottotipi di recettori per il GABA, che esistono come subunità multiple organizzate a costituire canali per il cloro attivati da ligandi^{19,20} come mostrato nelle due sezioni del canale in Figura 2 e 3. Il meccanismo d'azione a livello molecolare comporta il le-

game delle BDZ al recettore A del GABA (recettore GABA_A), dove agiscono come modificatori allosterici positivi: variando la conformazione spaziale del complesso proteico, aumentano l'affinità recettoriale per il GABA e incrementano la conduttanza agli ioni cloro della membrana cellulare neuronale, con conseguente inibizione dell'attivazione della stessa rete. A differenza dei barbiturici quindi, le BDZ non attivano direttamente i recettori GABA_A, ma necessitano del GABA per esprimere la loro efficacia. In conclusione si ha un'inibizione su altri sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare le vie noradrenergiche e serotoninergiche, implicate, come noto, nella biologia dell'ansia¹⁶.

Le BDZ sono farmaci ansiolitici potenti e sono efficaci sia in pazienti sani occasionalmente sottoposti a stress, che nei pazienti con ansia cronica. Gli effetti ansiolitici compaiono a dosaggi che provocano sedazione minima, ma è probabile che anche l'azione ipnotica, miorelassante e forse anche la blanda azione amnesica di tali farmaci, possano contribuire ad alleviare la tensione e l'insonnia associata al disturbo².

L'effetto relativamente selettivo sull'ansia è probabilmente legato al fatto che le BDZ sopprimono l'attività in molte aree del cervello limbico e in altre coinvolte nella genesi dell'ansia, comprese l'amigdala, l'ippocampo, l'ipotalamo, il locus coeruleus e i nuclei del rafe, inducendo la

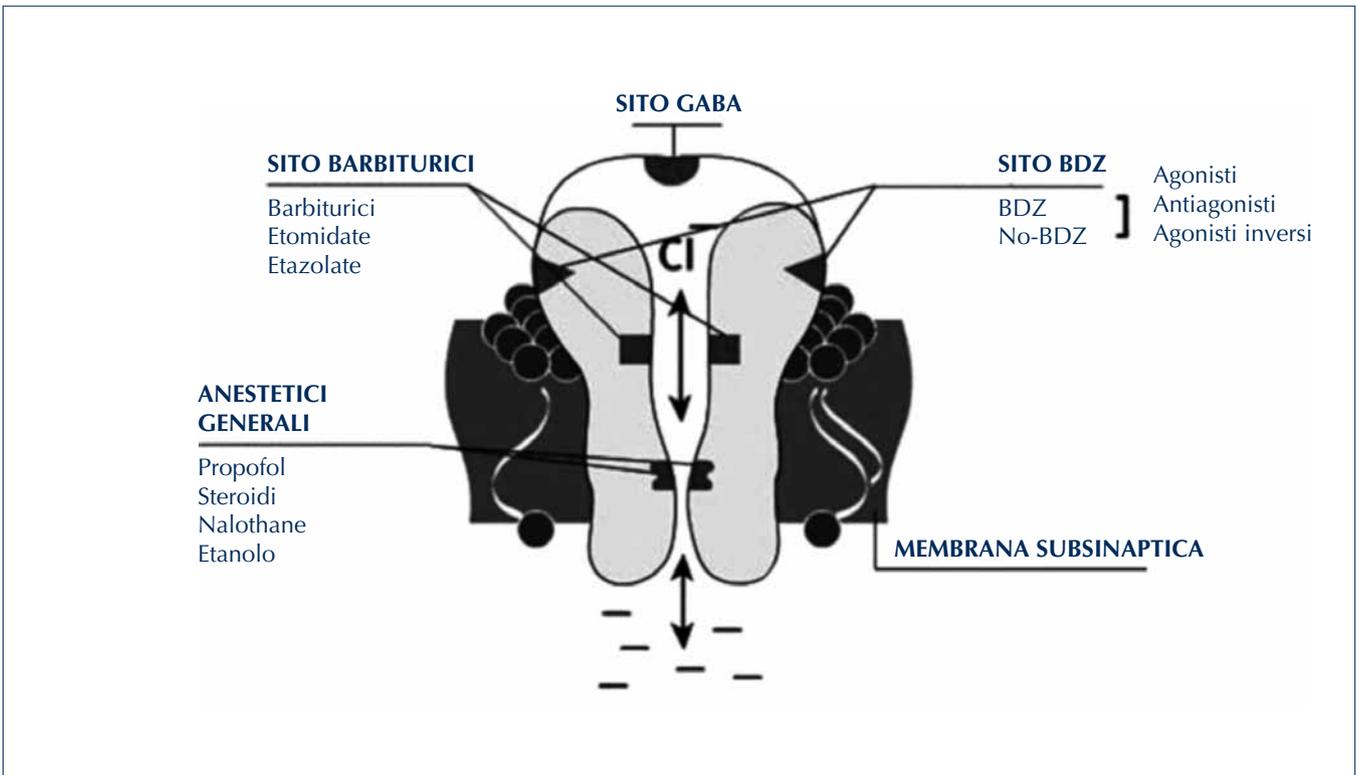
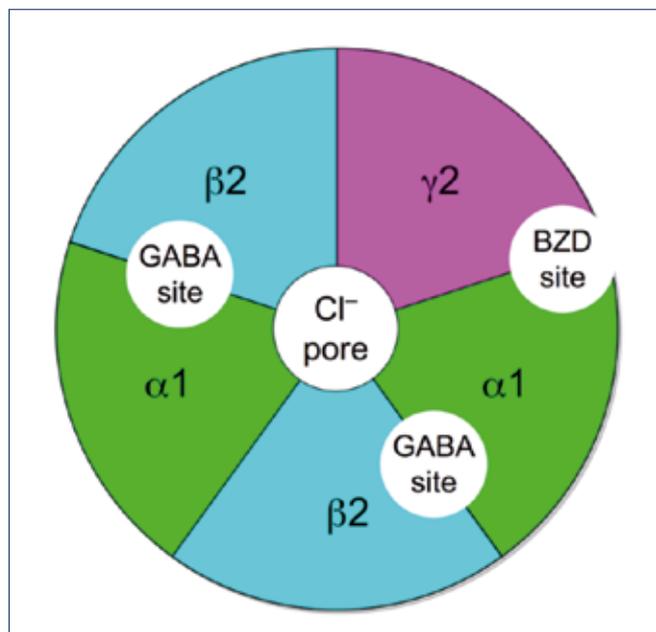


FIGURA 2.
Il recettore GABA_A (da Griffin et al., 2013, mod.)¹³⁷. *The GABA_A receptor (from Griffin et al., 2013, mod.)¹³⁷.*

**FIGURA 3.**

Rappresentazione schematica in sezione trasversale del recettore $GABA_A$. Schematic representation in cross section of the $GABA_A$ receptor.

riduzione di acetilcolina, noradrenalina, serotonina e dopamina in queste aree. Proprio la soppressione delle vie noradrenergiche e/o serotoninergiche sembra essere di particolare importanza in relazione agli effetti ansiolitici²¹. Tutti i neurotrasmettitori eccitatori sono necessari per il normale stato di veglia e reazione, per la memoria, per il tono e la coordinazione del muscolo, per le risposte emozionali, per le secrezioni delle ghiandole endocrine, per il controllo della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna e una miriade di altre funzioni che possono essere alterate dalle BDZ, vista la loro azione di soppressione su essi tramite l'incremento dell'attività inibitoria del GABA.

L'impiego clinico di questi farmaci è fortemente influenzato dalle loro proprietà farmacocinetiche, in particolare dal loro assorbimento e dal metabolismo, che ne determinano la rapidità d'azione e la durata dell'effetto farmacologico¹.

Nel caso dei disturbi d'ansia la somministrazione per via orale è quella maggiormente utilizzata, dato che le BDZ vengono quasi completamente assorbite a livello del tratto gastrointestinale. Meno comune è la somministrazione per via intra-muscolare, che può dar luogo a un assorbimento meno rapido e completo; mentre una valida alternativa è la via rettale, che garantisce tempi di assorbimento rapidi. La via endovenosa è invece riservata al trattamento delle urgenze, degli stati epilettici o in anestesiologia¹⁶.

Nel circolo sanguigno le BDZ si legano alle proteine plasmatiche, e date le loro spiccate proprietà lipofile passano con facilità le membrane biologiche, come la barriera ematoencefalica, arrivando al Sistema Nervoso Centrale (SNC) dove esercitano la loro azione¹⁶.

Le BDZ vengono metabolizzate principalmente a livello epatico, tramite ossidazione, glucuronazione e ossidoriiduzione. I diversi principi attivi seguono vie di metabolizzazione diverse. Alcune BDZ formano metaboliti attivi tramite il processo di ossidazione epatica, altre attraverso il processo di coniugazione con l'acido glucuronico dando vita a metaboliti inattivi pronti per essere eliminati. Tutte le BDZ sono eliminate per via prevalentemente renale e solo in minor misura tramite le feci.

Le BDZ non sono induttori enzimatici, ma molti sono metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4)¹.

Sebbene esistano somiglianze fra le varie BDZ, queste si differenziano per le proprietà farmacologiche: in base alla loro velocità di eliminazione dall'organismo si possono distinguere in BDZ a emivita media e lunga (caratterizzate da eliminazione lenta e formazione di metaboliti attivi) e emivita breve o ultrabreve (eliminazione rapida e senza formazione di metaboliti)¹⁶ (Tab. I).

L'insorgenza dell'effetto farmacologico e la durata d'azione dello stesso dipendono dalla velocità d'assorbimento, dal tempo di distribuzione nei tessuti, dalla quantità di farmaco che arriva al SNC e da quanti recettori legano la sostanza, ma anche dall'emivita di eliminazione⁶.

Esisteranno quindi BDZ con rapida insorgenza d'azione e lunga durata (e.g. diazepam) con picco plasmatico dopo circa un'ora dall'assunzione, ma anche BDZ i cui effetti si manifestano dopo poco tempo dall'assunzione, ma che hanno breve durata (e.g. triazolam). Il tempo richiesto per raggiungere lo steady state può essere desunto dall'emivita di eliminazione del farmaco: si considera che un intervallo di tempo pari a cinque volte l'emivita del farmaco sia necessario per raggiungere il picco plasmatico, quando il farmaco viene assunto a intervalli equivalenti all'emivita stessa⁶.

La rapidità d'azione è una caratteristica ricercata nel caso in cui la BDZ venga usata come ipnoinduttore; talvolta, per il trattamento dell'ansia, la rapidità d'azione non sempre viene considerata positiva: alcuni pazienti sperimentano tale rapido effetto come disturbante e indesiderato¹⁶.

Inoltre, con le BDZ a lunga emivita, la possibilità di effetti residui di sedazione dopo singole dosi e di effetti cumulativi conseguenti a somministrazioni multiple, devono essere tenute in considerazione specialmente nei pazienti anziani⁶. Tutte le BZD hanno un'uguale probabilità di sviluppare dipendenza. In genere il 10-30% degli utilizzatori di BZD a lungo termine possono sviluppare dipendenza. L'uso di dosaggi elevati (2-5 volte i dosaggi terapeutici) può favorire lo sviluppo di dipendenza⁶.

Le BDZ hanno indicazioni terapeutiche meno specifiche e più ampie rispetto a quelle di altre categorie di psicofarmaci, dal momento che un effetto ansiolitico e ipnotico può essere richiesto in svariate condizioni cliniche, tra loro abbastanza diverse, sia per sintomatologia, sia per gravità, che per decorso clinico.

Utilizzi clinici delle BDZ: focus on BDZ e disturbi d'ansia

Le maggiori indicazioni cliniche delle BDZ riguardano dunque il trattamento dei disturbi d'ansia, soprattutto quando sia necessaria un'azione immediata o un'augmentation delle proprietà a lungo termine degli antidepressivi. Le BDZ sono assai spesso utilizzate anche nella terapia dell'insonnia, dello stato di male epilettico, dello stato ansioso in comorbilità ad altri disturbi, oltre che con scopi pre-anestetici. La vastità di campi clinici in cui vengono usate le BDZ è il risultato di diversi principi farmacologici ampiamente convalidati: un indice terapeutico relativamente elevato, compresa la possibilità di disporre del flumazenil (antagonista selettivo) per il trattamento dell'overdose; un basso rischio di interazioni farmacologiche a seconda delle molecole, visto che non sono induttori enzimatici; un tasso di eliminazione lento, che può favorire una utile persistenza degli effetti sul SNC²². Tutte le BDZ esercitano cinque effetti principali, che sono usati a scopo terapeutico: ansiolitico, ipnotico, miorelaxante, anticonvulsivante e amnesico (indebolimento della memoria). Tutte le BDZ posseggono proprietà sedativo-ipnotiche, miorelaxanti, ansiolitiche e anticonvulsivanti in misura variabile e correlate al dosaggio utilizzato, ma le BDZ sono i farmaci maggiormente prescritti nella pratica clinica nel trattamento sintomatico a breve termine dell'ansia e dell'insonnia^{23 24} (Tab. IV).
Emerge inoltre da alcune metanalisi e sistematiche review che le aree cliniche nelle quali le BDZ sono più utilizzate sono i disturbi dell'umore, l'abuso di alcool, il

delirium, nel paziente agitato/violento nei disturbi psicotici e nella discinesia tardiva indotta da neurolettici²⁵⁻²⁸. Ovviamente la categoria diagnostica dove le BDZ sono tutt'oggi le più prescritte sono i disturbi d'ansia anche se dagli anni '60 ad oggi la terapia dei disturbi d'ansia ha subito un netto cambio di tendenza grazie all'aumentare delle evidenze neurobiologiche che rendono gli antidepressivi (in particolare SSRI e SNRI) i farmaci di prima scelta nelle principali linee guida internazionali^{26 28-29} lasciando le BDZ come seconda scelta e non raccomandandole nell'utilizzo a lungo termine, ma indicando l'associazione tra BZD e antidepressivi nelle prime settimane di trattamento.

Il DSM ha da sempre considerato un capitolo a sé stante la categorizzazione dei disturbi d'ansia a sottolineare la specifica psicopatologia e la diversa matrice rispetto al sintomo ansia che può accompagnare anche altre categorie di disturbi psichiatrici. Il capitolo sui disturbi d'ansia del DSM IV TR comprende il disturbo d'ansia generalizzata (GAD), il disturbo di panico (PD) con e senza agorafobia, il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), la fobia sociale, le fobie specifiche e il disturbo post-traumatico da stress (PTSD). Sulla base di nuove evidenze scientifiche sia sul piano clinico che neurobiologico, il DSM-5 ha visto una riclassificazione del PTSD e del OCD in sezioni separate³⁰.

Gli aspetti clinici da considerare nella terapia dei disturbi d'ansia riguardano anche la frequente comorbilità (intraepisodica o lifetime) non solo fra disturbi d'ansia ma anche con altre categorie diagnostiche (primi fra tutti i disturbi dell'umore) e anche con numerose patologie organiche che possono creare problemi di gestione terapeutica.

Comunemente il sintomo psichico "ansia" è accompagnato a livello fisico da una aumentata vigilanza, da tensione motoria e da iperattività del sistema nervoso autonomo²² con sintomi cardiovascolari, gastrointestinali e neurovegetativi. Proprio l'azione delle BDZ sul sintomo

TABELLA IV.

Effetti clinici delle BDZ. *Clinical effects of BDZs.*

Azione	Uso clinico
Anticonvulsivante	Convulsioni causate da intossicazioni da droghe o farmaci, alcune forme di epilessia
Ansiolitica	Ansia, disturbi d'ansia
Miorelaxante	Spasmi muscolari, spasticità
Amnesica	Premedicazione per operazioni chirurgiche, sedazione per piccoli interventi chirurgici
Ipnocica	Insonnia
Altri usi clinici che ne utilizzano gli effetti combinati:	
– Psicosi acute, stati di agitazione psicomotoria e aggressività	
– Disintossicazione da alcool	

psichico e fisico dell'ansia, e più in generale sul miglioramento del funzionamento globale del paziente, ne ha permesso l'ampia prescrizione in tempi relativamente brevi^{13 16 31}.

Esistono però grandi differenze psicopatologiche e di matrice clinica fra i diversi disturbi d'ansia che, verosimilmente sottesi da meccanismi neurobiologici diversi, determinano anche risposte diverse alla terapia con BDZ. Purtroppo gli studi sistematici e le review in tal senso sono, ad oggi, relativamente pochi.

Inoltre è riportata un'efficacia diversa di alcune BDZ nei vari studi e in diverse condizioni: da un lato sembrano rappresentare un trattamento efficace e sicuro con una tollerabilità e sicurezza, dall'altro non hanno nessuna efficacia sulla comorbilità, e possono dare numerosi effetti collaterali^{25 27-29}.

Esistono però numerosi suggerimenti e anche trial clinici che sottolineano l'enorme variabilità di risposta e suggeriscono un utilizzo delle BDZ diverso nei diversi disturbi d'ansia, sottolineando come le BDZ rimangono ad oggi un buon presidio terapeutico per la gestione di numerosi aspetti clinici dei disturbi d'ansia.

Disturbo di panico e BDZ

Sebbene numerose linee guida³² indichino gli antidepressivi, in particolare gli SSRI, come farmaci di scelta per il trattamento del DP, le BDZ rimangono un pilastro nella gestione della sintomatologia ansiosa⁶. Recenti studi dimostrano che negli ultimi 10 anni, la prescrizione delle BDZ nel DP eguaglia/supera quella degli SSRI^{33 34}. In effetti il DP è il disturbo d'ansia con il maggior numero di studi di efficacia del trattamento a breve termine con le BDZ.

All'inizio degli anni '90 l'alprazolam è stato approvato dalla FDA per il trattamento del DP e da allora è la BDZ più comunemente utilizzata per il trattamento del DP.

Uno dei primi studi controllati, randomizzati in doppio cieco sugli effetti delle BDZ nel DP confrontava l'efficacia alprazolam vs. placebo in 8 settimane di terapia. Dai risultati emerse la maggior efficacia dell'alprazolam a livelli sovrapponibili rispetto ad altri studi di confronto placebo/MAO e placebo/triciclici³⁵.

Un grande studio multicentrico controllato con placebo (*Cross National Collaborative Panic Study*) condotto in due fasi di 8 settimane ciascuna, ha valutato l'azione dell'alprazolam nel DP. Durante le prime otto settimane si confrontava l'azione del farmaco rispetto al placebo, e successivamente l'efficacia veniva confrontata sia col placebo sia con imipramina. I pazienti mostravano un significativo miglioramento in seguito al trattamento con la BDZ, anche nel lungo periodo^{36 37}. I dati supportano quindi l'efficacia dell'alprazolam nel trattamento delle molteplici dimensioni della malattia ansiosa: riduce la frequenza di comparsa

degli attacchi di panico, riduce l'ansia anticipatoria e l'evitamento nei pazienti con tale disturbo³⁸.

Tuttavia, a causa della sua breve emivita richiede somministrazioni giornaliere multiple (3-4 volte al giorno): questo può creare difficoltà pratiche per alcuni pazienti e può tradursi in sintomi di astinenza più rapidi e gravi quando il farmaco non viene assunto^{39 40}. Una formulazione del farmaco a rilascio prolungato (RP) è stata approvata dalla FDA, e consente di risolvere i problemi di cui sopra, permettendo spesso una monodose giornaliera, sebbene in alcuni casi una somministrazione due* volte al giorno di alprazolam a rilascio prolungato (RP) possa portare ulteriori benefici e massimizzare l'efficacia^{41 42}.

Il dosaggio iniziale, per i pazienti che non hanno mai assunto alprazolam in passato, dovrebbe essere 0,25 mg tre o quattro volte al giorno. La dose dovrebbe essere incrementata fino a 2-3 mg/die per la prima-seconda settimana. La dose massima di 5-6 mg/die può in rari casi essere necessaria per ottenere il controllo dei sintomi⁴¹.

Il clonazepam** è un altro farmaco approvato dalla FDA per il trattamento del DP, e numerosi studi clinici supportano la sua efficacia. La sua lunga emivita non porta a sintomatologia astinenziale grave, nel caso vengano saltate assunzioni di dosi e di solito è sufficiente somministrare il farmaco una-due volte al giorno⁴²⁻⁴⁴.

Questi fattori portano alcuni psichiatri a preferire il clonazepam rispetto ad altre BDZ per il trattamento di mantenimento e a lungo termine del DP. Il dosaggio iniziale di clonazepam dovrebbe essere fra 0,5-1 mg/die e può essere aumentato a dosi più elevate, se necessario. Studi sull'utilizzo del clonazepam suggeriscono che dosi giornaliere di 1-2 mg offrono il miglior equilibrio fra benefici terapeutici ed effetti collaterali^{45 46}.

Il bromazepam**, che ha la capacità di aumentare l'affinità del recettore per il proprio neurotrasmettitore, determinando una modifica dell'attività nel neurone e influenzando il comportamento del network neuronale, trova largo impiego come tranquillante minore, anticonvulsivante, sedativo e miorilassante^{16 47 48}.

A riguardo alcuni autori hanno sottolineato il vantaggio dell'utilizzo di tale molecola nel disturbo da attacchi di panico: il rapido assorbimento e la conseguente rapida distribuzione ai tessuti dopo somministrazione orale, con raggiungimento della massima concentrazione plasmatica dopo circa un'ora ed emivita intermedia (circa 20 ore), rendono il bromazepam un farmaco con scarsa incidenza di effetti avversi, buona compliance al trattamento e veloce miglioramento clinico^{16 49}.

Altri dati di letteratura mettono in evidenza l'azione del

* Si ricorda che la somministrazione di alprazolam RP riportata in Italia nella RCP è una volta al giorno.

** Si ricorda che in Italia altre BZD diverse da alprazolam non hanno indicazione per il disturbo di panico nella RCP.

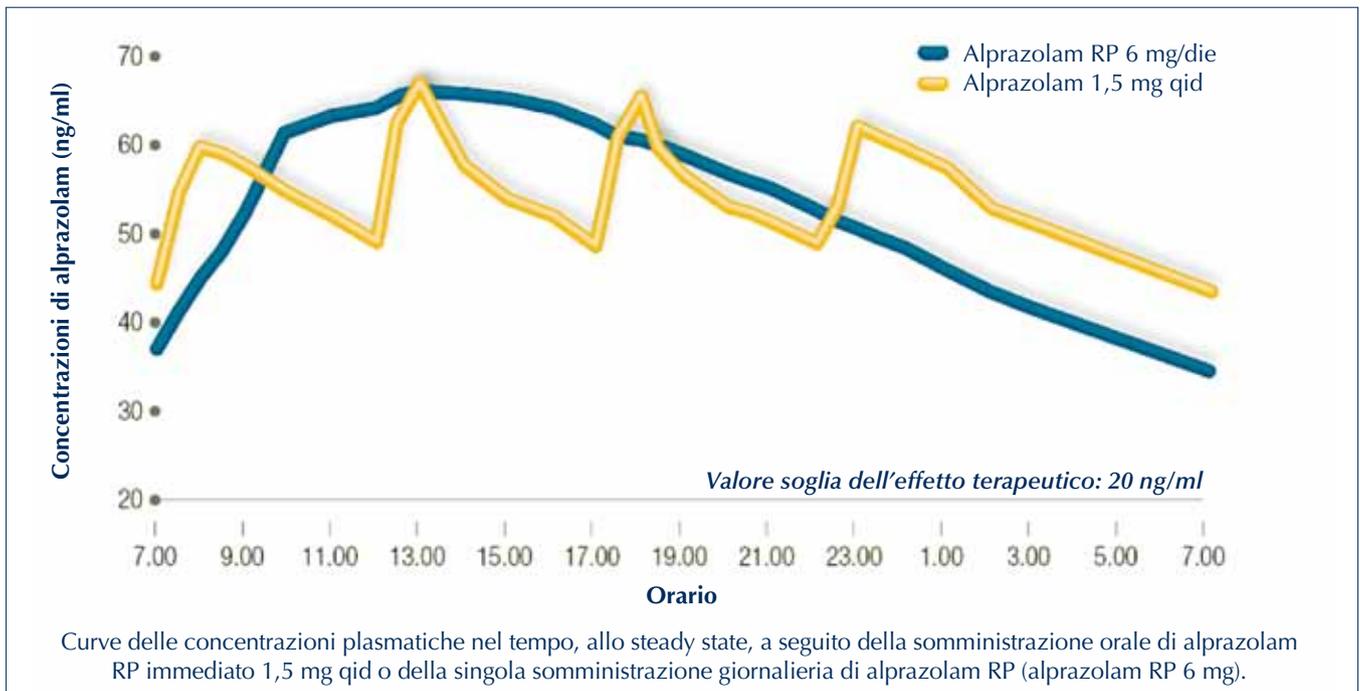


FIGURA 4.

Concentrazioni plasmatiche medie di alprazolam allo steady state. *Average plasma concentrations of alprazolam at steady state.*

bromazepam sulle manifestazioni ansiose associate a patologia cardiovascolare: la molecola è in grado di migliorare alcuni segni funzionali cardiaci, quali la tachicardia, palpitazioni e precordialgia⁵⁰.

Ulteriori studi suggeriscono che altre BDZ (ad esempio, diazepam, lorazepam), quando somministrate in dosi equivalenti, possono essere efficaci al pari dell'alprazolam nel trattamento di DP⁴⁹⁻⁵¹⁻⁵³.

Negli ultimi anni numerosi trial clinici sono stati condotti con alprazolam, clonazepam, diazepam e lorazepam. I risultati sembrano suggerire un'ottima efficacia di tutti questi principi attivi su tutti i sintomi nucleari del DP. Sono comunque stati classificati in base al "grado di raccomandazione 2" secondo le linee guida del *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP)²⁷. Ciò è coerente con la dimostrata efficacia in acuto, le scarse evidenze di efficacia nel lungo termine (anche in termini di prevenzione delle ricadute) e la potenziale induzione di tolleranza e dipendenza²⁵⁻²⁷.

Disturbo d'ansia generalizzato e BDZ

Nella patogenesi del disturbo, sembra coinvolto il sistema centrale GABAergico: i recettori benzodiazepinici periferici, in particolare a livello delle piastrine e dei linfociti, hanno dimostrato di avere anomalie nei pazienti con tale disturbo⁵⁴⁻⁵⁶. Inoltre la somministrazione di BDZ influisce sui soggetti affetti da GAD: le BDZ hanno mo-

strato di essere relativamente efficaci e sicure per il trattamento in acuto del GAD e sono tutt'oggi i farmaci più prescritti per tale disturbo⁵⁷⁻⁵⁸.

Numerosi trial clinici hanno dimostrato l'efficacia delle BDZ nel GAD: da uno dei primi trial condotto negli anni '90, da cui emerse una buona efficacia del diazepam nelle prime due settimane, soprattutto sui sintomi fisici del GAD, rispetto a placebo, imipramina e trazodone⁵⁹, a uno degli ultimi trial di confronto con placebo, nel quale è emersa la netta superiorità del farmaco attivo già nella prima settimana di trattamento⁵⁷.

Per quanto concerne la scelta della BDZ più appropriata per il trattamento del GAD, alcuni studi dimostrano che non esiste una BDZ migliore dell'altra: il diazepam ha il vantaggio dell'insorgenza dell'effetto terapeutico rapida e questo lo ha reso un farmaco molto utilizzato, e spesso anche abusato. BDZ più recenti, come l'alprazolam e il clonazepam, sono più potenti ansiolitici, e sono altrettanto diffusi. Sia per l'alprazolam che per il diazepam esistono numerosi studi di confronto sia con placebo⁶⁰⁻⁶⁴ che con farmaci attivi⁶⁵⁻⁷⁵.

Anche se esistono meno evidenze di efficacia per il lorazepam⁷⁶ e il bromazepam⁷⁷ sembra che nei soggetti anziani sia preferibile l'uso di sostanze che hanno emivita più breve, quali il lorazepam e l'oxazepam caratterizzati da una coniugazione diretta con acido glucuronico e assenza di metaboliti attivi⁵⁷⁻⁷⁸.

Tuttavia, l'efficacia di tale classe farmacologica a lungo ter-

mine è meno chiara⁷⁹⁻⁸¹. Spesso gli effetti collaterali che si associano al consumo del farmaco portano all'interruzione del trattamento, rebound della sintomatologia ansiosa o comparsa di una sindrome da sospensione. Tali eventi, associati al rischio di dar luogo a dipendenza, hanno portato alla ricerca di altri agenti per il trattamento di questo disturbo nel lungo periodo⁸². In particolare le WFSBP guidelines hanno inserito le BDZ come farmaci con maggior evidenza di efficacia per il GAD (evidenza "A") anche se sottolineano la scarsità degli studi nel lungo termine e suggeriscono il loro utilizzo solo dopo il fallimento di farmaci di altre categorie o della terapia cognitivo-comportamentale, in linea con un algoritmo di trattamento psicofarmacologico per il GAD recentemente pubblicato²⁸.

Disturbo ossessivo-compulsivo e BDZ

Da un punto di vista biochimico, è stato osservato che i sistemi serotoninergici e dopaminergici potrebbero essere particolarmente importanti nella mediazione del disturbo ossessivo compulsivo⁸³⁻⁸⁴. Infatti, mentre i trattamenti con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono associati a una significativa riduzione del metabolismo a livello di corteccia orbito-frontale, la somministrazione di agonisti della dopamina porta a comportamenti stereotipati e a un aggravamento dei sintomi di OCD. Da tali dati si può dedurre che alla base del disturbo è presente un'anomalia nella neurotrasmissione serotoninergica⁸³⁻⁸⁴.

La letteratura relativa all'utilizzo delle BDZ nel OCD sia per il trattamento in acuto del OCD, sia nel trattamento a lungo termine che a breve termine è molto scarna e con risultati contrastanti: secondo uno studio l'aggiunta di clonazepam al trattamento con sertralina ha migliorato maggiormente il quadro clinico⁸⁵; in un altro studio il clonazepam non differiva dal placebo in termini di efficacia clinica⁸⁶ così come il lorazepam⁸⁷, in alcuni è addirittura controindicato il loro utilizzo⁸⁸.

In realtà, nella pratica clinica, si vedono pazienti affetti da OCD con marcati stati di ansia, che può essere un epifenomeno del disturbo ossessivo, ma anche un disturbo in comorbilità con la diagnosi principale⁸⁹. In questi casi, osserviamo spesso un beneficio da parte delle BDZ, grazie alla loro efficacia sui sintomi ansiosi secondari alle ossessioni o alle compulsioni, anche quando non agiscono direttamente sul nucleo psicopatologico del disturbo.

Disturbo post-traumatico da stress e BDZ

Il PTSD rappresenta il disturbo psichiatrico nel quale la terapia presenta numerosi aspetti contrastanti e non univoci: nonostante le numerose evidenze relative alle alterazioni neurobiologiche, prima fra tutte l'atrofia ippocampale⁹⁰, in questo disturbo tutte le linee guida continuano a con-

sigliare un primo intervento psicoterapico sia per il PTSD acuto che cronico nei casi moderati e gravi e riservano solo ai casi di estrema gravità un approccio combinato⁹¹⁻⁹². Relativamente alla prima attuazione della farmacoterapia in tutti gli studi c'è concordanza per ciò che concerne la prima scelta, che ricade sempre sugli SSRI²⁶.

Sebbene le BDZ siano tra i farmaci più usati in ambito clinico, esistono pochi studi controllati sul PTSD. E, al pari del OCD, il PTSD è un disturbo per il quale esistono pochissime evidenze che supportino l'utilizzo delle BDZ. Sono stati studiati di più alprazolam⁹³⁻⁹⁴ e clonazepam. Essi, quando efficaci, sembrano migliorare i sintomi di iperattivazione e il sonno ma non agiscono sull'evitamento e poco sui sintomi intrusivi lasciando invariati i sintomi nucleari del disturbo⁹³.

Inoltre in uno studio controllato il clonazepam è risultato inefficace anche sui disturbi del sonno⁹⁵.

In uno studio controllato placebo/alprazolam alla dose di 3,75 mg/die per il trattamento del PTSD il trattamento diminuiva i livelli di ansia in misura considerevole rispetto al placebo, pur non agendo direttamente sui sintomi più specifici del PTSD⁹³⁻⁹⁶.

Anche altri studi più recenti confermano l'idea che l'alprazolam e il clonazepam siano associati a un miglioramento dell'ansia e dell'irritabilità, anche quando non esercitano effetti diretti sulla sintomatologia strettamente specifica del disturbo⁹⁷⁻⁹⁸.

Sono stati riportati rari casi di risposta paradossa, con disinibizione, aumento marcato di rabbia e aggressività, probabilmente dovuti a sintomi di astinenza o dipendenza. È opportuno dunque ricordare che, sebbene la BDZ possano determinare grandi benefici in molti pazienti, sono da evitare nei pazienti con alto rischio di abuso di alcool/farmaci⁹⁷⁻⁹⁹.

Alcuni autori suggeriscono l'importanza della somministrazione di ipnoinducenti nel periodo immediatamente successivo al trauma, infatti un miglioramento del sonno nelle fasi precoci potrebbe contrastare l'insorgenza e il mantenimento della sintomatologia¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Questo approccio è però contestato da altri autori⁹²⁻¹⁰²⁻¹⁰³, che suggeriscono cautela nell'uso immediato di BDZ nel PTSD. In conclusione quindi le BDZ devono essere usate con cautela nei pazienti con PTSD e raramente possono essere usate come monoterapia²⁷⁻¹⁰⁴.

Fobia sociale e BDZ

Il trattamento della FS prevede gli SSRI come prima scelta, in virtù della loro attività sui tre gruppi di sintomi (paura, evitamento, sintomi fisici) e il miglioramento del funzionamento socio-lavorativo e relazionale¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

Le BDZ rimangono tuttavia farmaci utili, sebbene raramente in monoterapia¹⁰⁷.

Dal primo studio pilota che riportò in 8 settimane un

miglioramento del gruppo in terapia con clonazepam rispetto ai controlli ¹⁰⁸ molti trials clinici sono stati effettuati prevalentemente con il clonazepam.

Due studi controllati sul clonazepam ne hanno dimostrato una certa efficacia: in uno studio in doppio cieco, della durata di 10 settimane, che coinvolgeva 75 pazienti ambulatoriali con diagnosi di fobia sociale, veniva somministrato clonazepam (da 0,5 a 3 mg/die) e si dimostrava una significativa efficacia in confronto al placebo, con un miglioramento in diversi cluster sintomatologici (prestazioni, la paura e evitamento fobico, sensibilità interpersonale, timori di giudizio negativo, disabilità). Il tasso di risposta è stato del 78,3% con clonazepam vs. 20% con placebo ¹⁰⁹.

L'alprazolam a dosaggi di 1-8 mg/die ha mostrato effetti modesti ^{110 111}. In un altro studio controllato l'alprazolam è stato paragonato a fenelzina e alla terapia cognitivo-comportamentale: dopo 12 settimane di terapia, il gruppo trattato con alprazolam ha mostrato solamente un modesto miglioramento, osservando una risposta al farmaco nel 38% dei pazienti vs il 20% del gruppo trattato con placebo, mentre un miglioramento più importante con recupero del funzionamento socio-lavorativo era associato al trattamento con fenelzina ¹¹⁰.

Seedat e Stein ¹¹², hanno valutato l'efficacia della coterapia con clonazepam + paroxetina vs. placebo + paroxetina, trovando risultati contrastanti.

L'utilizzo delle BDZ risulta molto utile nel caso l'elemento preponderante della sintomatologia sia un'invalidante ansia anticipatoria, ma se in associazione alla fobia sociale, troviamo nel paziente un abuso di sostanze è assolutamente controindicata la somministrazione di BDZ ⁸⁸. Sulla base dei dati disponibili è difficile trarre delle conclusioni sull'efficacia della BDZ nella fobia sociale: sicuramente la rapidità d'azione, la semplicità e la velocità degli aggiustamenti posologici sono comunque elementi a favore, soprattutto quando il loro uso sia attento e mirato, siano prescritte in co-terapia, e si evitino alte dosi per lunghi periodi ²⁷.

Uso delle BDZ nell'agitazione psicomotoria

La gestione farmacologica dell'agitazione psicomotoria è di fondamentale importanza in ambito psichiatrico. Tale stato insorge nell'ambito di numerose patologie psichiatriche così come in condizioni medico-organiche.

A livello di fisiologia cellulare l'agitazione psicomotoria è associata con un incremento patologico di dopamina e noradrenalina, con decremento del neurotrasmettitore inibitorio GABA e aumento o diminuzione dei livelli di serotonina ^{113 114}.

Le BDZ contrastano l'agitazione acuta attraverso la facilitazione della neurotrasmissione GABA-ergica responsabile del finale effetto ansiolitico e sedativo di questa classe di

farmaci, che secondo alcune ricerche sembrano possedere anche intrinseci effetti antipsicotici. Numerosi studi comparano la loro efficacia con quella degli antipsicotici tipici e la maggior parte di essi depongono per analoga efficacia in assenza dei gravi effetti avversi cardiaci e extrapiramidali ¹¹⁵. Le BDZ invece possono causare raramente depressione respiratoria, atassia o eccessiva sedazione, per cui è raccomandata cautela solo in pazienti con BPCO, negli anziani e in pazienti che assumano altre sostanze inibenti il SNC quali alcool, barbiturici, oppioidi ¹¹⁶.

Il lorazepam è la BDZ più ampiamente utilizzata in tale ambito in virtù delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche che la contraddistinguono. È un farmaco di prima scelta pertanto nel trattamento dell'agitazione in quanto unica BDZ con costante, completo e rapido assorbimento per via intramuscolare.

Normalmente somministrata al dosaggio di 1-2 mg per via orale o sublinguale, intramuscolare o endovenosa, presenta un picco plasmatico in 60-90 minuti (dopo la somministrazione orale o intramuscolare), una emivita di 12-15 ore e una durata d'azione di 9 ore circa ¹¹⁷.

Molti studi hanno evidenziato pari efficacia di lorazepam e aloperidolo nel trattamento dell'agitazione maniacale o psicotica e alcuni addirittura sostengono una superiorità del lorazepam ^{118 119}.

È particolarmente indicato inoltre l'uso nell'astinenza da alcool ^{120 121}.

Altre BDZ hanno dimostrato minore efficacia rispetto al lorazepam nell'agitazione acuta.

Il clonazepam ha un assorbimento inconsistente dopo somministrazione intramuscolare ¹²², una breve durata di azione ¹²³, un'efficacia terapeutica non significativa comparato al lorazepam ^{124 125} e in alcuni pazienti ha determinato aumento della psicosi e dell'agitazione ^{126 127}.

Anche il midazolam somministrato per via intramuscolare trova limitata applicazione in tal senso a causa della breve durata di azione di 1-2 ore circa ¹²⁸, mentre altre BDZ come diazepam e clordiazepossido sono limitate dalla estrema variabilità dei tassi di assorbimento intramuscolare. Infine va sottolineata l'importanza e l'efficacia della terapia combinata di BDZ e antipsicotici tipici che ha mostrato superiore efficacia rispetto alla somministrazione dei singoli principi (più rapida risoluzione dell'agitazione e necessità di un minor numero di iniezioni) ¹²⁹.

La maggior parte delle ricerche pubblicate sono proprio a favore della combinazione di aloperidolo e lorazepam (più frequentemente 5 mg di aloperidolo associati a 2 mg di lorazepam intramuscolo in unica somministrazione combinata) che sembrano aver garantito la maggiore efficacia terapeutica nello stato di agitazione psicomotoria e pertanto rappresentano allo stato attuale la strategia terapeutica più frequentemente utilizzata dai clinici ^{130 131}.

Conclusioni

Le BDZ possono essere particolarmente utili nel DP, nel GAD e, in maniera minore, ma comunque valida, nella FS. Risultati meno netti sono stati invece trovati nel disturbo ossessivo compulsivo e nel disturbo da stress post traumatico, soprattutto se usate in monoterapia, sebbene i casi di pazienti affetti da tali disturbi che traggano beneficio dalle BDZ non siano inusuali.

L'assunzione quotidiana del farmaco fornisce sollievo dei sintomi con una buona tollerabilità in una o due settimane nel 60-70% dei pazienti¹³²⁻¹³⁵.

Rispetto agli antidepressivi, le BDZ sono più efficaci per i sintomi fisici dell'ansia, soprattutto nelle prime tre settimane di trattamento¹³⁶ e danno pertanto al paziente un immediato sollievo dalla morsa dei sintomi ansiosi.

Tra i benefici delle BDZ sono inclusi infatti il controllo immediato dei sintomi ansiosi e le attività sedativa e ipnotica, benefici che spesso giustificano anche terapie protratte, soprattutto in augmentation a farmaci antidepressivi, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI), a farmaci antipsicotici e a stabilizzanti dell'umore¹³².

È di solito possibile mantenere nel tempo i benefici delle BDZ e prevenire la maggior parte dei rischi connessi all'uso di questi farmaci, ad esempio tenendo ben presenti la diversa potenza ed emivita delle varie BDZ, evitando dosaggi elevati per lunghi periodi di tempo, e cercando di evitare o quanto meno di limitare la prescrizione di questi composti nei pazienti ad alto rischio di sviluppare una dipendenza.

Nella nostra esperienza, basse dosi di BDZ raramente determinano problemi clinici mentre alte dosi, usate per periodi più lunghi, sono frequentemente associate a dipendenza e tolleranza. In conclusione, le BDZ rimangono farmaci efficaci, relativamente sicuri e ben tollerati, soprattutto quando si usano semplici accortezze cliniche che permettano di migliorare nettamente il rapporto tra rischi e benefici.

Conflitto di interessi

La dott.ssa Letizia Bossini non ha ricevuto alcun grant.

Il prof. Fagiolini è stato un consulente e/o un relatore e/o ha partecipato a simposi sponsorizzati da, e/o ha ricevuto finanziamenti di ricerca da: Angelini, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Sigma Tau e Takeda.

La dott.ssa Elisa Borghini non ha ricevuto grant di ricerca e non è stata consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati.

Bibliografia

¹ Brunton LL, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia - Il manuale*. Milano: Edizione McGraw-Hill 2008.

- ² López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. *The history of barbiturates a century after their clinical introduction*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1:329-43.
- ³ Denis C, Fatséas M, Lavie E, et al. *Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005194.
- ⁴ Ciuna A, Andretta M, Corbari L, et al. *Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines?* *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:629-34.
- ⁵ Veronese A, Garatti M, Cipriani A, et al. *Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation*. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:867-73.
- ⁶ Kaplan EM, DuPont RL. *Benzodiazepines and anxiety disorders: a review for the practicing physician*. *Curr Med Res Opin* 2005;21:941-50.
- ⁷ Kelly E, Darke S, Ross J. *A review of drug use and driving: epidemiology, impairment, risk factors and risk perceptions*. *Drug Alcohol Rev* 2004;23:319-44.
- ⁸ Ashton H. *Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use*. *Psychiatric Annals* 1995;25:158-65.
- ⁹ Longo LP, Johnson B. *Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives*. *Am Fam Physician* 2000;61:2121-8.
- ¹⁰ Ashton H. *Benzodiazepine abuse, drugs and dependence*. Routledge-London-New York: Harwood Academic Publishers 2002, pp. 197-212.
- ¹¹ Potokar J, Coupland N, Wilson S, et al. *Assessment of GABA(A) benzodiazepine receptor (G_{BzR}) sensitivity in patients on benzodiazepines*. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;146:180-4.
- ¹² Rosemberg HC, Chiu TH. *Time course for development of benzodiazepine tolerance and physical dependence*. *Neurosci Biobehav Rev* 1985;9:123-31.
- ¹³ Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, et al. *Longterm treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone*. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:444-50.
- ¹⁴ Burrows GD, Norman TR, Judd FK, et al. *Short-acting versus long-acting benzodiazepines: discontinuation effects in panic disorders*. *J Psychiatr Res* 1990;24:65-72.
- ¹⁵ O'Brien CP. *Benzodiazepine use, abuse, and dependence*. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 2):28-33.
- ¹⁶ Aguglia E, Minutolo G, Cannavò D. *Current clinical drug on benzodiazepine*. *Journal of Psychopathology* 2012;18:177-82.
- ¹⁷ Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, et al. *Nuspojave psiho-farmaka*. Zagreb: Medicinska naklada, Psihijatrijska bolnica Vrapce 2005.
- ¹⁸ Ashton H. *Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients*. *Br J Addiction* 1987;82:665-71.
- ¹⁹ Rudolph U, Knoflach F. *Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA_A receptor subtypes*. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:685-97.

- ²⁰ Barnard E. *GABAA receptors and opioid receptors as examples of multiple site receptor proteins*. *Alcohol Drug Res* 1985-1986;6:63-5.
- ²¹ Haefely W, Pieri L, Pole P, et al. *General pharmacology and neuropharmacology of benzodiazepine derivatives*. In: Hoffmeister H, Stille G, editors. *Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 55, II. Berlin: Springer Verlag 1081, pp. 113-62.
- ²² Katzung BG. *Farmacologia generale e clinica*. VI ed. Piccin-Nuova Libreria 2006.
- ²³ Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, et al. *Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders*. *Psychiatr Serv* 2003;54:1395-401.
- ²⁴ Clark RE, Xie H, Brunette MF. *Benzodiazepines prescription practices and substance abuse in persons with several mental illness*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:151-5.
- ²⁵ Ashok R, Sheehan DV. *Benzodiazepines*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. VA, USA: American Psychiatric Publishing 2006, pp. 539-69.
- ²⁵ Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et al.; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). *Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults*. *J Affect Disord* 2009;117:S5-14.
- ²⁶ Davidson JR, Connor KM. *Treatment of anxiety disorders*. In: Schatzberg A, Nemeroff CB, editors. *Essentials of clinical psychopharmacology*. VA, USA: American Psychiatric Publishing 2006, pp. 1425-66.
- ²⁷ Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al., on behalf of the WFSBP. *Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders*. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – first revision*. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248-312.
- ²⁸ Davidson JR, Zhang W, Connor KM, et al. *A psychopharmacological treatment algorithm for generalised anxiety disorder (GAD)*. *J Psychopharmacol* 2010;24:3-26.
- ²⁹ Koran LM, Hanna GL, Hollander E, et al.; American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder*. *Am J Psychiatry* 2007;164(Suppl 7):5-53.
- ³⁰ Bystritsky A, Khalsa SS, Cameron ME, et al. *Current diagnosis and treatment of anxiety disorders*. *P&T* 2013;38:30-57.
- ³¹ Biggio G. *Le benzodiazepine nel nuovo millennio: un contributo per una più razionale terapia a breve e a lungo termine dei disturbi d'ansia*. *Medicina psicosomatica* 2004;49:1-8.
- ³² Work Group On Panic Disorder. *Practice Guideline for the treatment of patients with panic disorder*. Second Edition - 2009.
- ³³ Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, et al. *Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia?* *Am J Psychiatry* 2003;160:1432-8.
- ³⁴ Benítez CI, Smith K, Vasile RG, et al. *Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:5-13.
- ³⁵ Chouinard G, Annable L, Fontaine R, et al. *Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo-controlled study*. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;77:229-33.
- ³⁶ Andersch JC, Rosenberg NK, Kullingsjo H. *Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in the treatment of panic disorder. A Scandinavian multicentre study*. *Acta Psychiatr Scand* 1991;365(Suppl):18-27.
- ³⁷ Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, et al. *Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in shortterm treatment*. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:413-22.
- ³⁸ Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, et al. *Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine*. *J Affect Disord* 1989;17:261-70.
- ³⁹ Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, et al. *A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:96-103.
- ⁴⁰ Schweizer E, Patterson W, Rickels K, et al. *Double-blind, placebo-controlled study of a once-a-day, sustained-release preparation of alprazolam in the treatment of panic disorder*. *Am J Psychiatry* 1993;150:1210-5.
- ⁴¹ Pecknold J, Luthe L, Munjack D, et al. *A double-blind, placebo-controlled, multi center study with alprazolam and extended-release alprazolam in the treatment of panic disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:314-21.
- ⁴² Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al. *Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder*. *J Psychopharmacol* 2003;17:276-82.
- ⁴³ Woods SW, Nagy LM, Koleszar AS, et al. *Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine treatment of panic disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:32-8.
- ⁴⁴ Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al. *Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:681-6.
- ⁴⁵ Moroz G, Rosenbaum JF. *Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages*. *J Clin Psychiatry* 1999;60:604-12.
- ⁴⁶ Valenca AM, Nardi AE, Mezzasalma MA, et al. *Therapeutic response to benzodiazepine in panic disorder subtypes*. *Sao Paulo Med J* 2003;121:77-80.
- ⁴⁷ Araújo F, Machado S, Paes F, et al. *The effects of bromazepam over the temporo-parietal areas during the performance of a visuomotor task: a qEEG study*. *Neurosci Lett* 2011;496:116-20.
- ⁴⁸ Minc D, Machado S, Bastos VH, et al. *Gamma band oscillations under influence of bromazepam during a sensorimotor integration task: an EEG coherence study*. *Neurosci Lett* 2010;469:145-9.
- ⁴⁹ Beaudry P, Fontaine R, Chouinard G. *Bromazepam, another*

- high-potency benzodiazepine, for panic attacks (letter). *Am J Psychiatry* 1984;141:464-5.
- 50 Pauchant M. *Trattamento dell'ansia associata ai sintomi cardiaci: studio con bromazepam su 100 pazienti*. *Medicine Acrituelle* 1986;13:3-8.
- 51 Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, et al. *Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study*. *J Clin Psychiatry* 1986;47:458-60.
- 52 McNair DM, Kahn RJ. *Imipramine compared with a benzodiazepine for agoraphobia*. In: Klein DF, Rabkin J, editors. *Anxiety: research and changing concepts*. New York: Raven Press 1981, pp. 69-80.
- 53 Noyes R Jr, Anderson DJ, Clancy J, et al. *Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia*. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:287-92.
- 54 Ferrarese C, Appollonio I, Frigo M, et al. *Decreased density of benzodiazepine receptors in lymphocytes of anxious patients: reversal after chronic diazepam treatment*. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:169-73.
- 55 Rocca P, Ferrero P, Gualerzi A, et al. *Peripheral-type benzodiazepine receptors in anxiety disorders*. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:537-44.
- 56 Weizman R, Tanne Z, Granek M, et al. *Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients*. *Eur J Pharmacol* 1987;138:289-92.
- 57 Brugnoli R, Girardi P. *Manuale di Farmacoterapia Psichiatrica*. Pisa: Pacini Editore 2012.
- 58 Rickels K. *Benzodiazepines in emotional disorders*. *J Psychoactive Drugs* 1983;15:49-54.
- 59 Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. *Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam*. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-95.
- 60 Elie R, Lamontagne Y. *Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety*. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:125-9.
- 61 Enkelmann R. *Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder*. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;105:428-32.
- 62 Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. *Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms*. *J Clin Psychiatry* 1988;49:293-301.
- 63 Lydiard RB, Ballenger JC, Rickels K. *A double-blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder*. *Abecarnil Work Group*. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 11):11-8.
- 64 Moller HJ, Volz HP, Reimann IW, et al. *Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group*. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:59-65.
- 65 Anseau M, Olié JP, von Frenckell R, et al. *Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder*. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;104:439-43.
- 66 Boyer WF, Feighner JP. *A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder*. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:173-6.
- 67 Rickels K, Case WG, Downing RW, et al. *Long-term diazepam therapy and clinical outcome*. *JAMA* 1983;250:767-71.
- 68 Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, et al. *Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial*. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:272-7.
- 69 Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. *Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam*. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1022-30.
- 70 Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. *A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:12-8.
- 71 Ross CA, Matas M. *A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder*. *Can J Psychiatry* 1987;32:351-5.
- 72 Hollister LE, Motzenbecker FP, Degan RO. *Withdrawal reactions to chlordiazepoxide ("Librium")*. *Psychopharmacologia* 1961;2:63-8.
- 73 Feighner JP, Merideth CH, Hendrickson GA. *A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychiatry* 1982;43:103-8.
- 74 Fontaine R, Annable L, Chouinard G, et al. *Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations*. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:80-7.
- 75 Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, et al. *Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder*. *Pharmacotherapy* 1985;5:290-6.
- 76 Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:240-9.
- 77 Llorca PM, Spadone C, Sol O, et al. *Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1020-7.
- 78 Baldwin DS, Waldman S, Allgulander C. *Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:697-710.
- 79 Wolf B, Griffiths RR. *Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class*. *Drug Alcohol Depend* 1991;29:153-6.
- 80 Pelissolo A, Bisserbe JC. *Dependence on benzodiazepines. Clinical and biological aspects*. *Encephale* 1994;20:147-57.
- 81 Kan CC, Breteler MH, Zitman FG. *High prevalence of benzodiazepine dependence in out-patient users, based on the DSM-III-R and ICD-10 criteria*. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:85-93.

- ⁸² Allgulander C. *Novel approaches to treatment of generalized anxiety disorder*. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:37-42.
- ⁸³ Denys D, van der Wee N, Janssen J, et al. *Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder*. *Biol Psychiatry* 2004;55:1041-5.
- ⁸⁴ Kim JJ, Lee MC, Kim J, et al. *Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: Statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images*. *Br J Psychiatry* 2001;179:330-4.
- ⁸⁵ Crockett BA, Churchill E, Davidson JR. *A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder*. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:127-32.
- ⁸⁶ Hollander E, Kaplan A, Stahl SM. *A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder*. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:30.
- ⁸⁷ Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, et al. *Doubleblind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:353-9.
- ⁸⁸ Hollander E, Kim S, Khanna S, et al. *Obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders: diagnostic and dimensional issues*. *CNS Spectr* 2007;12(Suppl 3):5-13.
- ⁸⁹ Biggio G. *Le benzodiazepine: dalle molecole alla pratica clinica*. Milano: Springer 2000.
- ⁹⁰ Bossini L, Tavanti M, Calossi S, et al. *Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus in drug-naïve patients with post-traumatic stress disorder without comorbidity conditions*. *J Psychiatr Res* 2008;42:752-62.
- ⁹¹ Foa EB, Keane TM, Friedman MJ. *Effective treatment for PTSD: practice guidelines from the International Society for Post Traumatic Stress Studies*. New York, NY: Guilford Press 2000.
- ⁹² Reeves RR. *Diagnosis and management of posttraumatic stress disorder in returning veterans*. *J Am Osteopath Assoc* 2007;107:181-9.
- ⁹³ Braun P, Greenberg D, Dasberg H, et al. *Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment*. *J Clin Psychiatry* 1990;51:236-8.
- ⁹⁴ Shalev AY, Bloch M, Peri T, et al. *Alprazolam reduces response to loud tones in panic disorder but not in posttraumatic stress disorder*. *Biol Psychiatry* 1998;44:64-8.
- ⁹⁵ Cates ME, Bishop MH, Davis LL, et al. *Clonazepam for treatment of sleep disturbances associated with combat-related posttraumatic stress disorder*. *Ann Pharmacother* 2004;38:1395-9.
- ⁹⁶ Albuher RC, Liberzon I. *Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review*. *J Psychiatr Res* 2002;36:355-67.
- ⁹⁷ Hermos JA, Young MM, Lawler EV, et al. *Long-term, high-dose benzodiazepine prescriptions in veteran patients with PTSD: influence of preexisting alcoholism and drug-abuse diagnoses*. *J Trauma Stress* 2007;20:909-14.
- ⁹⁸ Ravindran LN, Stein MB. *Pharmacotherapy of PTSD: premises, principles, and priorities*. *Brain Res* 2009;1293:24-39.
- ⁹⁹ Ramaswamy S, Madaan V, Qadri F, et al. *A primary care perspective of posttraumatic stress disorder for the Department of Veterans Affairs*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:180-7.
- ¹⁰⁰ Maher MJ, Rego SA, Asnis GM. *Sleep disturbances in patients with post-traumatic stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management*. *CNS Drugs* 2006;20:567-90.
- ¹⁰¹ Siracusano A, Niolu C. *Trattamento farmacologico del disturbo post-traumatico da stress*. *NOOS* 2006;3:243-76.
- ¹⁰² Hamner MB. *Clozapine treatment for a veteran with comorbid psychosis and PTSD*. *Am J Psychiatry* 1996;153:841.
- ¹⁰³ Matar MA, Zohar J, Kaplan Z, et al. *Alprazolam treatment immediately after stress exposure interferes with the normal HPA-stress response and increases vulnerability to subsequent stress in an animal model of PTSD*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:283-95.
- ¹⁰⁴ Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, et al. *SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations*. *Drugs* 2004;64:383-404.
- ¹⁰⁵ Wagstaff AJ, Cheer SM, Matheson AJ, et al. *Spotlight on paroxetine in psychiatric disorder in adults*. *CNS Drug* 2002;16:425-34.
- ¹⁰⁶ Van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ. *The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(Suppl 2):S15-23.
- ¹⁰⁷ Cassano GB, Baldini Rossi N, Pini S. *Psychopharmacology of anxiety disorders*. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2002;4:3.
- ¹⁰⁸ Munjack DJ, Baltazar PL, Bohn PB, et al. *Clonazepam in the treatment of social phobia: a pilot study*. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl):35-40 .
- ¹⁰⁹ Davidson JR, Potts N, Richichi E, et al. *Treatment of social phobia with clonazepam and placebo*. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:423-8.
- ¹¹⁰ Gelernter CS, Uhde TW, Cimboric P, et al. *Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study*. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:938-45.
- ¹¹¹ Davidson JR, Hughes DC, George LK, et al. *The boundary of social phobia: exploring the threshold*. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:975-83.
- ¹¹² Seedat S, Stein MB. *Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:244-8.
- ¹¹³ Van Kamman DP. *Gamma-aminobutyric acid and the dopamine hypothesis of schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1977;134:138-43.
- ¹¹⁴ Steiniger B, Kretschmer BD. *Glutamate and GABA modulate dopamine in the pedunculopontine tegmental nucleus*. *Exp Brain Res* 2003;149:422-30.
- ¹¹⁵ Allen MH. *Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence*. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 14):11-20.

- ¹¹⁶ Shorr RI, Robin DW. *Rational use of benzodiazepines in the elderly*. *Drugs Aging* 1994;4:9-20.
- ¹¹⁷ Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, et al. *Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam*. *J Pharm Sci* 1982;71:248-52.
- ¹¹⁸ Cohen S, Khan A, Johnson S. *Pharmacological management of manic psychosis in an unlocked setting*. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:261-4.
- ¹¹⁹ Salzman C, Solomon D, Miyawaki E, et al. *Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior*. *J Clin Psychiatry* 1991;52:177-80.
- ¹²⁰ Bird RD, Makela EH. *Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice?* *Ann Pharmacother* 1994;28:67-71.
- ¹²¹ Miller Jr WC, McCurdy L. *A double-blind comparison of the efficacy and safety of lorazepam and diazepam in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome*. *Clin Ther* 1984;6:364-71.
- ¹²² Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RI. *Clonazepam pharmacokinetics, brain uptake, and receptor interactions*. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl 10):4-9.
- ¹²³ Chouinard G, Annable L, Turnier L, et al. *A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with IM clonazepam and IM haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms*. *Can J Psychiatry* 1993;38(Suppl 4):114-20.
- ¹²⁴ Benazzi F, Mazzoli M, Rossi E. *Benzodiazepines and acute psychotic agitation [letter]*. *Can J Psychiatry* 1992;37:732-3.
- ¹²⁵ Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, et al. *Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania*. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:403-8.
- ¹²⁶ Binder RL. *Three case reports of behavioral disinhibition with clonazepam*. *Gen Hosp Psychiatry* 1987;9:151-3.
- ¹²⁷ Greenblatt DJ, Raskin A. *Benzodiazepines: new indications*. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:77-87.
- ¹²⁸ Medoza R, Djenderedjian AH, Adams J, et al. *Midazolam in acute psychotic patients with hyperarousal*. *J Clin Psychiatry* 1987;48:291-2.
- ¹²⁹ Barbee JG, Mancuso DM, Freed CR, et al. *Alprazolam as a neuroleptic adjunct in the emergency treatment of schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 1992;149:506-10.
- ¹³⁰ Battaglia J, Moss S, Rush J, et al. *Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study*. *Am J Emerg Med* 1997;15:335-40.
- ¹³¹ Bodkin JA. *Emerging uses for high-potency benzodiazepines in psychotic disorders*. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl 5):41-6.
- ¹³² Shader RI, Greenblatt DJ. *Use of benzodiazepines in anxiety disorders*. *N Engl J Med* 1993;328:1398-405.
- ¹³³ Ballenger JC. *Treatment of anxiety disorders to remission*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 12):5-9.
- ¹³⁴ Brunello N, den Boer JA, Judd LL, et al. *Social phobia: diagnosis and epidemiology, neurobiology and pharmacology, comorbidity and treatment*. *J Affect Disord* 2000;60:61-74.
- ¹³⁵ Gorman JM. *Generalized anxiety disorder*. *Clin Cornerstone* 2001;3:37-46.
- ¹³⁶ Fraser AD. *Use and abuse of the benzodiazepines*. *Ther Drug Monit* 1998; 20:481-9.
- ¹³⁷ Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, et al. *Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects*. *Ochsner J* 2013;13:214-23.