

BENZODİAZEPİN BAĞIMLILIĞI

Dr.Salih BATTAL*

ÖZET

Psikiyatride benzodiazepinlerin kötüye kullanım ve bağımlılık potansiyelleri nedeniyle bu grup ilaçların endikasyonlarının uygun seçimi ve dozajlarının ayarlanması önemlidir. Bu yazıda benzodiazepin bağımlılığı ile ilgili çeşitli görüşler gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Benzodiazepin, Bağımlılık, Kötüye kullanım.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1:3 (1-2), 1991

SUMMARY

Benzodiazepine Dependence

Suitable choice of according to indications and adjustment of dosage of benzodiazepine group drugs are gaining importance due to abuse and dependence potentials in psychiatric practice. In this article, various views on benzodiazepine dependency were reviewed.

Key Words: Benzodiazepine, Dependency, Abuse.

Bull. Clin. Psychopharm. 1:3 (1-2), 1991

Benzodiazepinler, anksiyolitik, sedatif antikonvulsan ve kas gevşetici özellikleri olan; klinik kullanımda oldukça yararlı ilaçlardır. Oldukça emniyetli ve etkili ilaçlar olması, diğer sedatif e hipnotiklere göre belirgin avantajlarının bulunması, tüm dünyada her yıl yüz milyonlarca benzodiazepin reçetesinin yazılmasına neden olmaktadır. Ancak yüksek dozlarda uzun süreli ve tedavi dışı kullanımda bağımlılık yapan, kötü kullanıma müsait olan ilaçlardır.

Benzodiazepin kullanımı halen dünyada çok yaygın olmakla beraber, zaman zaman getirilen yasaklar, bağımlılık ve kötü kullanım la ilgili yayınlar bu ilaçların yazılmasında kullanımında azalmalara neden olmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1976 yılında 7 ülkede yaptığı çalışmada erişkinlerin %1.9'unun minor trankilizan kullandığını saptamış; erişkinler arasında, hanımların % 39.9'u, erkeklerin % 18.7-sinin yılda en az 2 gün doktor tavsiyesiyle benzodiazepin kullandığı ileri sürülmüştür. Mellinger ve arkadaşlarının 1981 yılında yaptıkları bir çalışmada insanların % 84'ünün zaman zamanda olsa benzodiazepin kullandıklarını belirtmişlerdir.

Daha sonraki yıllarda benzodiazepin kullanımlarında azalmalar dikkati çekmektedir. Örneğin Almaya'da 1981-1984 yılları arasında benzodiazepin kullanımının azaldığı ileri sürülmüştür. İngilte-

re'de 1981-1985 yılları arasında benzodiazepin reçetelerinin 30 milyondan 26 milyona düştüğü belirtilmiştir. Ülkemizde de benzodiazepinler yeşil reçeteye bağlanmadan evvel kullanımı oldukça fazlayken bugün yeşil reçetenin bürokratik zorlukları nedeniyle üretimi azalmış ve eczanelerde satılmaz hale gelmiştir.

Benzodiazepinler, amaç dışı ve aşırı kullanıldığında, bağımlılık yapan, ani bırakıldığında yoksunluk belirtilerine ve hatta epileptik nöbete neden olan ilaçlardır. Ancak terapötik kullanımda, belirli süre (1-2 ay) kullanıldığında hiçbir probleme neden olmayan ilaçlardır. Benzodiazepinler uzun süre kullanıldıklarında veya kısa zamanda yüksek dozlarda kullanımda, ilacın kesilmesi halinde yoksunluk belirtileri görülmektedir. Bir iki yazıda, normal dozlarda tedaviden kısa zaman sonra yoksunluk belirtileri olabileceği belirtilmiştir.

Mark (1978) benzodiazepinlerin fiziksel bağımlılık yaptığını, kronik kullanımlarda % 15-44 arasında bağımlılık oluştuğunu belirtmiştir. Benzodiazepinlerin yoksunluk belirtileriyle ilgili olarak, pek çok yayın vardır. Bu yayınlardan benzodiazepinlerin terapatik kullanımında 6 ay veya daha fazla kullanılanların % 17'sinde ilaç kesilmesini takibeşin anksiyete depresyon ve uyku bozuklukları görülmüştür. Uzun etkili benzodiazepinlerin günde 15-25 mg dozda çok uzun süre kullanılanlarda, kısa etkili benzodiazepinlerden özellikle Alprozolam'ın 3-10 mg, 8-26 hafta arasında kullanılanların; ilacı bıraktıklarında yoksunluk belirtileri ve epileptik nöbet gösterdikleri ileri sürülmektedir.

Uzun etkili benzodiazepinlerin yanılma ömürlerinin uzun olması nedeniyle kısa etkili benzodiazepinlere göre daha az yoksunluk semptomuna yol açtığı, kısa etkili benzodiazepinlerin ani kesilmelerinde daha ciddi yoksunluk belirtilerinin ortaya çıktığı belirtilmektedir.

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) 1987 yılında benzodiazepin yazım kurallarını saptamak amacıyla bir çalışma grubu oluşturmuştur. Raporun sonucunda çalışma grubunun tavsiyelerinin oy çokluğuyla alındığı, tam bir oy birliğinin sağlanmadığı belirtilmiştir. Ancak tüm psikiyatristlerin tavsiyelere uymalarının gerekliliği belirtilmiştir.

Çalışma grubunun araştırmasına göre; yetişkinlerin bir çoğunun ara sıra benzodiazepin aldığı belirtilmiştir. Tedavi amacıyla benzodiazepin kullananların üçte ikisinin 60 günden daha az ilaç aldığı görülmüştür. Yetişkinlerin az bir kısmının bir yıl veya daha fazla benzodiazepin kullandığı anlaşılmıştır. Bunların yıllardır erişkin popülasyonun % 1.65'inin teşkil ettiğini ileri sürmüşler ve bunları 4 grupta değerlendirmişlerdir.

(*) Psikiyatri Profesörü, G.A.T.A. Psikiyatri ABD.

Benzodiazepin Bağımlılığı /BATTAL

Bir yıl veya daha uzun süreli ilaç kullananların birinci grubunu, yaşlılar oluşturmaktadır. Bu kişiler tıbbi hastalıklı olan ve ilaçları psikiyatrist dışındaki hekimler tarafından yazılanlardır.

İkinci gruptakiler ise panik bozuklukları veya agorofobisi olan hastalardır.

Bu iki grupta da benzodiazepinlerin kötü kullanımları nadir görülmektedir. Doz artımı söz konusu değildir. Hastalarda, hekimlerde bu ilaçların gerekli olduğuna inanmaktadırlar.

Üçüncü gruptaki hastalar disforisi olan hastalardır. Bunlar genellikle tıbbi ve psikiyatrik bozuklukları olan hastalardır. Bu grup semptomları kronik ve karmaşık olan; uzun dönem benzodiazepin kullanım endikasyonu olmayan hastalardır. Bu grupta benzodiazepinlerin kötü kullanımları olabirli ayrıca alkol ve benzeri kötüye kullanılan maddeleri birlikte kullanmakta olan kişilerdir.

Dördüncü grup, kronik uyku bozukluğu olan hastalardan oluşmaktadır. Araştırma verileri devamlı 30 gecedan fazla alınan benzodiazepinlerin uzun dönemli hipnotik etkisini desteklememesine rağmen, bazı hastaların yatma zamanı benzodiazepin almadan uyuyamadıklarını belirtmişlerdir. Düzenli olarak gece alınan benzodiazepinlerin ne ölçüye kadar insomniayı önlediği veya kronik uyku bozukluğunu tedavi ettiği bilinmemektedir.

Benzodiazepinlerin terapötik kullanımında da potansiyel tehlikeleri bulunmaktadır. Kronik terapötik kullanımda ilacın ani kesilmesi halinde hastalarda rebound, tekrar eden veya yoksunluk belirtileri görülmektedir.

Rebound semptomları ilacın kesilmesinden sonra ilk olarak görülen semptomlardır. Bunların ilacın ayna görüntüsü gibidir. Ortaya çıkan şiddetli kaygı, uykusuzluk ve huzursuzluk hastanın tekrar ilacı dönmelerini doğuracak kadar şiddetli olabilir. Bazı kısa etkili benzodiazepinlerde rebound semptomları ilaç kullanımı sırasında da ortaya çıkabilir. Bu durum hastalar ilacı bağımlı hale gelmesine ve doz artımına neden olabilir. Genellikle rebound semptomlardan sonra ortaya çıkan diğer kesilme semptomları ilacın ilk yazıldığı zamanki semptomlarla aynı olabilir. Bu durum hem hastayı hem doktoru konfüzyona sokabilir. Bu semptomların hastalığı tekrar mı, yoksa ilaç kesilme belirtileri mi olduğunu ayırtmak zordur. İlacın kesilmesiyle ortaya çıkan yoksunluk semptomlarının en ciddi olanı bazan görülen epileptik nöbetler ve psikozdur.

Yüksek dozlarda, uzun süre kullanımdan sonra ilacın ani kesilmesi bu belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Epileptik nöbet riski, antiepileptik ilaç kullanımıyla daha fazla olmaktadır. Diğer yoksunluk semptomları, kulak çınlaması, depresyon ve deniz tutması hissini içerir. Bütün kesilme semptomları özellikle ani ilaç bırakılmasından sonra olmakla birlikte yüksek dozda veya terapötik dozda uzun süre ilaç alanların ilacı azaltarak keserken de görülebilir. Kesilme semptomları hem uzun hem de kısa etkili benzodiazepinler için aynıdır. Ancak klinik gözlemler kısa etkili benzodiazepinlerin uzun etkili benzodiazepinlere göre daha şiddetli ve daha erken dönemde kesilme sendromu ortaya çıkardığını göstermektedir. Dozlar çok yavaş azaltıldığında bu kesilme semptomlarının şiddeti azalır. Gözlemleri destekleyen araştırma bulguları olmamasına rağmen kısa etkili benzodiazepinlerin, uzun etkililere göre bağımlılık yapma olasılığının daha fazla olduğu sanılmaktadır.

Genç ve orta yaş grubunda benzodiazepin toksisitesi, diğer sedatif hipnotik ve alkolle birlikte değilse genellikle hafiftir. Sedasyon, düşecekmiş hissi, psikomotor aktivitede bozulma benzodiazepinlerin iyi bilinen yan etkileridir. Araç kullanma becerileri, düzenli terapötik dozda benzodiazepinlerle bozulmaz, fakat benzodiazepin alkolle karıştırıldığında veya ilk benzodiazepin alınan günlerde araba kullanımı tehlikeli olabilir. Doktor, hastalarını bu konularda uyarmalıdır.

Yaşlılarda benzodiazepin toksisitesi hem akut hem de kronik benzodiazepin kullanımı sırasında ciddi boyutlara ulaşabilir. Kognitif bozukluklarla birlikte, düşecek gibi olma, denge kaybı görülebilir. Yaşlılarda benzodiazepin kullanımında ciddi tedbirler alınmalı, hastalar fazla doz almamaları konusunda uyarmalıdır.

Özetle, benzodiazepinler, uygun hastalara dikkatle yazıldığında önemli terapötik ilaçlardır. Standart dozlarda, kısa süreli tedavi-

lerde toksisite ve bağımlılık söz konusu değildir. Yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımda toksisite ve bağımlılık riski fazla olan ilaçlardır.

Benzodiazepinlerinkötü kullanımı, alkol, afyon, kokain, esrar veya diğer sedatif ve hipnotikleri ktü kullananlar arasında yaygın olmasına karşın, kötü kullanım ilaçları değildir.

Bu nedenle, doktorun uygun hastaya benzodiazepin yazarken kendisini rahat hissetmesi önemlidir. Fakat yazmadan önce toksisite ve bağımlılık potansiyellerini düşünmeli, uzun süre benzodiazepin veya yüksek dozda benzodiazepin alan hastalara benzodiazepin riskleri anlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- BATTAL, S.: Anksiyete Tedavisinde Benzodiazepinlerin Yeri ve Tedavi İlkeleri. Yeni Tıp Dergisi, 16-21, 1988.
- 2- BATTAL, S.: Anksiyete Tedavisinde Psikofarmakolojik Tedaviler. XXIV ncü Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı, UDK Yayınları, 2 nci Cilt, 1990, s.87.
- 3- BATTAL, S.: Anksiyetede Psikofarmakolojik Tedaviler ve Karşılaşılan Güçlükler. Psikiyatrik Tedaviler ve Davranışçı Teknikler Sempozyumu kitabı. Dilek Matbaası, 1990, s.29-42.
- 4- CANTOPHER, T.: Chronic Benzodiazepine Dependence. A Comparative Study of Abrupt Withdrawal Under Propranolol Cover Versus Gradual Withdrawal. British Journal of Psychiatry, 406-411, 1990.
- 5- DUNBAR, G.C.: Pattern of Benzodiazepine Use in Great Britain as Measured by a General Population Survey. British Journal of Psychiatry 836-841, 1989.
- 6- HYMAN, S.E.: Benzodiazepines. Handbook of Drug Therapy, 1987, pp 115-133.
- 7- SALZMAN, C.: The APA Task Force Report on Benzodiazepine Dependence Toxicity and Abuse. The American Journal of Psychiatry, 151-152, 1991.
- 8- WARDLE, J.: Behaviour Therapy and Benzodiazepines: Allies or antagonist. British Journal of Psychiatry, 163-168, 1990.
- 9- WARNER, M.D.: Alprazolam and Withdrawal Seizures. (Brief Report), The Journal of Neurosis and Mental Disease, 208-2090, 1990.
- 10- WOODS, J.H.: Abuse Liability of Benzodiazepines. Pharmacological Reviews, 254-390, 1987.
- 11- ZORUMSKI, C.F., ISENBERG, K.E.: Insights into the Structure and Function of GABA-Benzodiazepin Receptors: Ion Channels and Psychiatry. The American Journal of Psychiatry, 162-173, 1991.

STRATEGIES IN ANXIETY AND PANIC: ACUTE INTERVENTION AND LONG TERM MANAGEMENT.

MYRIAM VAN MOFFAERT, M.D. PH.D.

Anxiety disorders have recently been recognized into a new classification scheme in the third edition of the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual (DSM III). The anxiety disorders are divided into four categories. The term neurosis is not used in DSM III: conditions characterized by hypochondriacal, hysterical, or depressive symptoms are placed under other categories. Namely axis II personality disorders.

Classification

1- Panic disorders

The central feature of panic disorder is a series of unprovoked anxiety attacks, involving an overwhelming subjective feeling of panic and terror. In addition, several associated symptoms, mostly physical occur: dyspnea, palpitations, chest pain or unsteady feelings, feelings of unreality (derealization and/or depersonalization), paresthesias, hot and cold flashes, sweating, faintness, trembling and shaking, and a fear of dying, going crazy, or losing control of oneself.

2.- Phobic disorders

The phobic disorders are characterized by fear and avoidance of certain objects or situations with subsequent restriction of a person's normal activities. Agoraphobia is characterized by the fear of being alone or, paradoxically, of being in a public place. This disorder usually exists with panic attacks but can occur in their absence. Social phobia differs from agoraphobia in that the patient has the specific though irrational, fear of behaving in an embarrassing or humiliating manner in public. Simple phobias are associated with specific objects and tend to be less socially incapacitating than agoraphobia or social phobia. Such simple phobias are usually focused on particular objects or animals such as snakes or spiders.

3- Post-traumatic stress disorders

Certain events such as accidents, natural disasters, combat, and torture, are stressful to almost all persons. The post-traumatic stress disorders are pathologic reactions to these events and are characterized by reexperiencing the event through nightmares, intrusive recollections, or "flashbacks" in which the person vividly relives the trauma; "psychic numbing" with a constricted affect

and emotional detachment; or autonomic overactivity with hypervigilance, insomnia, and an exaggerated startle response to minor stimuli. The onset of these symptoms can be acute or delayed for months to years. This disorder has been frequently seen among Vietnam war veterans.

4- Generalized anxiety disorder

This is the revised term for anxiety neurosis. It is characterized by socially disabling anxiety without an identifiable cause that persists for at least 1 month. Increased psychomotor tension (shakiness, jitteriness, fidgeting), autonomic overactivity, apprehensiveness, and hypervigilance are common.

Other, less common, anxiety subtypes are Obsessive-compulsive disorder (characterized by recurrent ideas, thoughts, images, or impulses (obsessions) that incessantly invade the consciousness and seem senseless or repugnant to the person. These obsessions are usually accompanied by ritualistic stereotyped behaviours (compulsions) and Atypical anxiety disorder (a category reserved for patients who appear to have primary anxiety but do not meet the criteria for any of the above conditions).

Epidemiology

According to the National Institute of Mental Health (NIMH) sponsored Epidemiologic Catchment Area (ECA) study, anxiety disorders are now recognized as the largest single psychiatric disorder group in the United States, with a one-month prevalence of 7.3 % of the population. Total anxiety disorder rates for women are higher in those between the ages of 18 and 44 years (10 % to 12%) than in those aged 45 years and older (7% to 8%).

Among men, rates for any anxiety disorder are in the 5% range between the ages of 18 and 64 years, with a significant drop to 3.6 % for those aged 65 years and older.

Specific aspects of panic disorder: the panic history. Although the first attack and most subsequent panic attacks are unprovoked, adverse life situations and events are often present in the background

(*) Professor of Psychiatry, Psychiatrische Kliniek Universitair Ziekenhuis

De Pintelaan 185 9000 Gent. BELGIUM

when panic attacks first appear. Not uncommonly, the first panic attack occurs during a life-threatening illness, following an accident, or at the loss of a close interpersonal relationship.

Subsequent panic attacks

After the first panic attack, the patient usually forgets about the incident and anxiety returns to a normal level, without evidence of serious anxiety symptoms. A few days to weeks later, however, a second spontaneous panic attack occurs. Each panic attack tends to include the same cluster of symptoms for each specific patient.

Postattack events

In some patients the disorder becomes static at this stage; panic attacks continue, but patients return to normal between attacks. Although their ability to function is not seriously disrupted, such patients view the panic attacks as both painful and feared.

Most patients develop some degree of anticipatory anxiety after repetitive panic attacks; so, with each successive attack, rather than returning to a baseline state, the intermittent level of anxiety rises. Careful questioning of these patients reveals that this anxiety is generated by the fear of having another anxiety attack.

Phobic avoidance behaviour

The development of phobias in patients with panic disorder is influenced by the number and severity of panic attacks, the treatment received, the attitudes of important people in the patient's life, and the patient's personality.

Patients with panic disorders are probably more prone to develop depression than are normal individuals. Because of this, the suicide rate of this group may be higher than normal.

A serious complicating factor in both panic disorder and agoraphobia is the development of drug and alcohol abuse.

A final common complication of panic disorder and agoraphobia is the development of pathological dependency.

Anxiety attacks presenting as a medical emergency

Psychiatrists see acute anxiety attacks with a considerable delay, as they remain longer in the care of primary physicians because of the dominant somatic presentation of the disorder. The diversity of somatization profiles allocates those patients to disparate medical specialties (pneumology, cardiology, emergency departments, neurology) where the physician tends to be more impressed by the symptom pattern that is specific for his particular field than by the psychological anxiety features. Psychiatrists working in institutions or in general psychiatric departments seldom see these patients in the early phases. Unless their disorder has led to complications such as depression, hypochondriasis or agoraphobia, the patients are not routinely referred for psychiatric consultation.

The biology of panic attacks

The strongest argument for the biological basis of panic attacks is Pitts and McLure's finding (1967) which shows that sodium lactate infusion precipitates an anxiety attack with the same clinical sensations as the spontaneous panic or the phobic reaction in individuals with panic disorder, but generally fails to do so in non-panic patients. Drugs which block "natural" panic attacks also

block the lactate-induced anxiety crises.

The mode of action of lactate is not established; it has been suggested that alterations Ca^{2+} , pH and redox reactions contribute to the anxiogenic effect. However, none of these hypotheses are as yet been confirmed.

Interestingly, treatment with antidepressants not only prevents spontaneous panic attacks but also panic induced by lactate.

Other stimuli that can induce anxiety in panic disorder patients are yohimbine (an alpha-adrenoceptor antagonist), caffeine and CO_2 . Since all three treatments induce an increase in brain noradrenergic neurons originating in the locus coeruleus, these findings are compatible with the concept of an increased brain noradrenergic activity in panic. Also the beta-adrenoceptor antagonist isoproterenol is anxiogenic - the putative involvement of beta-adrenoceptors in the pathophysiology of panic attacks is, however, refuted by the lack of effect of beta-adrenoceptor antagonists in spontaneous as well as lactate-induced panic.

Strategies in the treatment of acute anxiety states

In treating anxiety, the physician must be prepared to (1) assess the efficacy of treatment over time; (2) determine when prolonged use is warranted; (3) discern if the patient is developing a tolerance to medication; (4) respond quickly and appropriately if a withdrawal syndrome become evident upon discontinuation of therapy

General principles of benzodiazepine anxiolytic efficacy

Benzodiazepines work by binding to specific CNS receptor sites, which are enriched in cortical and limbic forebrain areas. The net effect of the interaction of benzodiazepines with their receptors is to enhance the inhibitory properties of the neurotransmitter gammaaminobutyric acid (GABA).

GABA is the primary inhibitory neurotransmitter in the brain. GABA is known to increase the permeability of chloride ions through its receptor located on the chloride ion channel.

When a benzodiazepine binds to its receptor, GABAergic neurotransmission is facilitated, and the rate of chloride ion transport across the cell membrane is increased. The net effect is to hyperpolarize the cell and render it less excitable.

Recent experiments with benzodiazepine receptor antagonists suggest that an alteration in the GABA/benzodiazepine receptor complex itself may underlie the development of tolerance and perhaps dependence.

Specific tactics in panic

Tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, and triazolobenzodiazepines. Exposure, cognitive, and behaviour therapies complete the adjunctive treatment regimen.

Advantages and disadvantages of tricyclic antidepressants are: delayed onset of action, exacerbation of anxiety symptoms, anticholinergic side effects, and other disadvantages are also discussed here.

Monoamine oxidase inhibitors are of questionable value in combating phobias. Dietary restrictions, delayed onset, weight gain, and other disadvantages outnumber the advantages.

Triazolobenzodiazepines have the advantage of rapid onset and are well tolerated. Some dependence/withdrawal symptoms and sedation are among the disadvantages.

Triazolobenzodiazepines

Although classical benzodiazepines decrease the free-floating anxiety symptoms of panic attack patients, they have been reported as ineffective for treating the symptom cluster that is related to panic specifically. In a novel category of benzodiazepines, the triazolobenzodiazepines, Alprazolam has been extensively investigated and proven to be an effective anti-panic drug in world-wide trials. The efficacy of Alprazolam and its superiority over placebo especially for spontaneous panic attacks, is clear. However, it is not to be forgotten that Alprazolam doses between 2.5 to 6 mg are needed, with some patients needing up to 9 mg/day, which is higher than the average anxiolytic dose. A positive aspect of Alprazolam treatment is its quick onset of action, within the first week of treatment, and the low drop-out rate due to a particularly well-tolerated drug regimen. The most frequently reported side effect is sedation, which, tends to diminish spontaneously or after dose reduction.

Tolerance for Alprazolam is very rare: patients are reported to be on Alprazolam for 6 to 7 months without developing tolerance. In fact, after this long treatment a dose decrease with the same effect is reported as possible. Dependence is an important issue. After 1 year of treatment dependence will have developed in 30% to 50% of all patients. So the tapering period must be particularly monitored with a lowering of the daily regimen by 0.5 mg every 4 days as a rule. The differential diagnosis between rebound, relapse or withdrawal is difficult. If symptoms start soon, withdrawal is the most plausible explanation, while in a relapse, symptoms, which will be known symptoms, will start later. For a differential diagnosis the symptoms should be observed during up to 3 weeks. If they remain, a relapse is probable; if they subside, they are withdrawal symptoms. tegretol and Clonidine have both been used to get through the withdrawal state rapidly. In the choice of drug regimen the associated symptomatology decisive. If obsessive-compulsive features are associated, the use of imipramine should be given priority because Alprazolam has no particular effect on obsessive-compulsive features. On the other hand, Alprazolam is particularly effective on the somatization, and is consequently a first choice when multiple somatic anxiety symptoms are present.

The minimum treatment period is 6 months; triazolobenzodiazepines are the first choice of medications: the need for a slow taper period is indicated. Alprazolam and certain other benzodiazepines also have been found to be as effective as tricyclic antidepressants (TCAs) in the treatment of panic disorder. recent studies have demonstrated alprazolam's clinical efficacy across the full range of panic disorder symptoms, as well as an onset of action more rapid than that of imipramine, the TCA considered the "gold standard" for treatment of panic disorder.

Side effects

Clinical studies have shown that alprazolam has a side effect profile similar to that of other benzodiazepines.

although drowsiness and lightheadedness occur less frequently than with diazepam. Experience with overdose is limited but serious adverse events have not been reported to date. Side effects may be accentuated in the elderly or debilitated patient. As other benzodiazepines are known to reach the placenta and be excreted in breast milk, alprazolam should also be avoided in pregnancy, and in nursing mother until full human distribution data are available.

Dosage

Dosage should be individualised, starting at 0.25 mg to 0.5 mg thrice daily. In the elderly the starting dose is 0.25 mg twice daily. The dose is titrated upwards according to the needs of the patient to the recommended maximum of 4 mg/day in divided doses. Initial doses may be given at bedtime to minimise daytime lethargy. Abrupt withdrawal after longer term administration should be avoided.

Ease of administration, minimal side effects, rapid onset of action, and perceived ease of use of benzodiazepines as compared with TCAs make them acceptable to physicians who treat panic disorder.

Although beta-blocking agents may be helpful in reducing the cardiovascular symptoms such as palpitations and tachycardia, they do not on the whole provide comprehensive symptom relief. They may be indicated in the early phases of instauration of progressive doses of tricyclic antidepressants to patients who are oversensitive to symptoms such as tachycardia.

Combination of medication and behaviour strategies

The behavioral procedures classically used in panic disorder are systematic desensitization in vivo or in imagination, individually or in group and flooding, i.e. a sudden and complete exposure.

Most important is the fact that the type or recovery during behavioural treatment exclusively differs from that on Alprazolam treatment; while the latter are symptom-free during drug treatment, patients in a behavioural treatment still have some residual anxiety once the treatment is stopped.

Discontinuation of benzodiazepines

While withdrawal symptoms may occur with rapid discontinuation of benzodiazepines, gradual tapering of dosage may control the degree of the patient's discomfort.

In addition, if anxiety develops upon discontinuation of benzodiazepine therapy, the physician must distinguish between true withdrawal phenomena, short-term rebound anxiety, and recurrence, and then plan appropriate interventions.

REFERENCES

- 1- BALLENGER, J.C.: Biological aspects of panic disorder. *Am. J. Psychiatry*, 143: 4, 516-518.
- 2- KAHN, J.R.; STEVENSON, E.; TOPOL, P.; KLEIN D.F.: Agitated depression Alprazolam, and panic anxiety. *Am. J. Psychiatry*, 143: 9, 1172-1173.
- 3- KLERMAN, G.L.: Current trends in clinical research on panic attacks, agoraphobia, and related anxiety disorders. *J. Clin Psychiatry*, 47: 6 (suppl), 37-39.
- 4- SHEEHAN, D.V.: Current views on the treatment of panic and phobic disorders. *Drug Therapy Hospital*, 74-93.