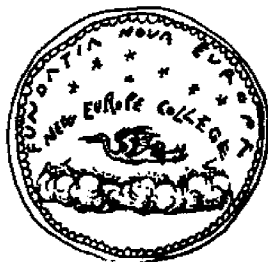


COLEGIUL NOUA EUROPĂ



ACTUALITĂȚI ÎN TULBURĂRILE ANXIOASE

Sub redacția Dr. Radu Teodorescu



Actualități în tulburările anxioase
Copyright © 1999 - Editura **CRIS CAD**

ISBN 973 – 98624 – 1 – 1

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL ANXIETĂȚII

Dr. Lucian C. Alexandrescu

Notă: Dată fiind varietatea deosebită a producătorilor și denumirilor comerciale ale medicamentelor psihotrope accesibile în prezent în România, nu vom folosi decât Denumirile Comune Internaționale (DCI) ale medicamentelor menționate în acest capitol. Pentru denumirile comerciale și detaliile de condiționare farmaceutică ale produselor (cale de administrare, cantitate de substanță activă pe tabletă/fiolă, număr de tablete/fiole per flacon etc), cititorul este rugat să consulte lucrările naționale de referință, cum ar fi Agenda Medicală©, și/sau informațiile de prescriere ale firmelor producătoare. De asemenea, prezența sau absența unor produse în acest capitol nu constituie în nici un fel o apreciere asupra calităților/utilității lor clinice.

INTRODUCERE

Cea mai importantă chestiune de principiu în domeniul terapiei farmacologice a anxietății este „Când trebuie să tratăm anxietatea?”. Am putea da cel puțin trei răspunsuri simple:

1. Atunci când este primară (dacă anxietatea, mai mult sau mai puțin intensă, este secundară unei boli, condiții, administrării unor produse anxiogene etc, este preferabil să tratăm/înlăturăm cauza ei; dar cauza poate să nu fie întotdeauna influențabilă, sau timpul necesar tratamentului poate fi prea îndelungat).

2. Atunci când este patologică (dar anxietatea poate, cel puțin tranzitoriu, să fie intensă fără ca, din punct de vedere clinic, situația persoanei respective să poată fi încadrată nosologic cu certitudine într-una sau alta din rubricile diagnostice ale sistemelor curente).

3. Când impietează asupra „funcționării” persoanei, asupra performanțelor comportamentale (este bine cunoscut faptul că între performanță și nivelul anxietății există o relație exprimată grafic printr-o curbă de forma unui U răsturnat: la niveluri nule sau mici ale anxietății performanța este redusă – datorită dezinteresului, neimplicării etc; la niveluri medii performanța atinge valori optime, prin efectul psiho-comportamental activator, „mobilizator”, al anxietății; la niveluri ale anxietății care depășesc anumite limite cu specificitate individuală, performanța scade, chiar până la zero – omul respectiv „îngheață de frică” sau, oricum, acționează timorat, ezitant, eronat sau în mod prea agitat, dezordonat).

Acestor trei situații li se mai adaugă una evidentă pentru medicul psihiatru: anxietatea ar trebui tratată dacă pacientul suferă de o tulburare anxioasă diagnosticabilă, incluzând: tulburarea prin anxietate generalizată, prin panică (atacurile de panică), tulburările fobice (inclusiv fobiile sociale), cele obsesiv-compulsive și tulburarea de stres posttraumatic. În sfârșit, o altă eventualitate este aceea în care pacientul însuși solicită tratament anxiolitic, considerând inacceptabilă suferința subiectivă pe care i-o produce anxietatea. Uneori (destul de rar), aceasta se întâmplă chiar în cazuri în care, din punctul de vedere al medicului, sindromul anxios respectiv nu este suficient de intens pentru a justifica terapie specifică.

Dacă Epictet (sec. II d.C.) afirma că anxietatea este „nu o frică de boală, durere sau moarte, ci o frică de frică” și continua „ceea ce îngrijorează omul și îl deosebește de animale nu sunt lucrurile ca atare, ci părerile și fanteziile sale despre lucruri”, în 1980 Lewis (citată de Cassano, 1983) dă următoarea definiție operațională a anxietății: stare emoțională neplăcută, cu o calitate subiectivă de frică sau de o

altă emoție înrudită cu aceasta, direcționată spre viitor și care apare fie în absența unui pericol recunoscut, fie în fața unui pericol disproportionat față de emoția căreia pare să îi fi dat naștere. Se însoțește și de disconfort somatic subiectiv și de tulburări somatice obiective (tahicardie, transpirații, tremor etc).

În numeroase situații clinice poate fi utilă distincția între câteva tipuri principale de anxietate:

- anxietatea stare, legată de o anumită situație cu durată limitată în timp;

- anxietatea trăsătură, a „veșnicilor îngrijorați”, manifestare relativ constantă, puțin dependentă de circumstanțele de mediu, a unei predispoziții durabile a personalității;

- anxietatea (liber) flotantă, denumită acum anxietate generalizată, de natură difuză – cu adevărat „teamă fără obiect” – și cu fluctuații relativ reduse în timp;

- anxietatea fobică sau „concentrică”, în care există un obiect al fricii (anumiți stimuli sau situații fobice, inclusiv de natură „socială”, de interacțiune umană), dar pericolul reprezentat de stimulul fobic este considerat practic nesemnificativ de către cei care nu suferă de fobia în cauză;

- atacurile de panică, reprezentând crize anxioase extreme, care apar fără vreo legătură evidentă cu un stimul din mediu, de manieră „endogenă”;

- anxietatea anticipativă (față de un eveniment viitor a cărui producere este certă, de exemplu – un examen sau un interviu pentru o slujbă), în care obiectul fricii se referă de fapt la necunoscut sau nereușită, la ceea ce ar putea „merge prost”; de asemenea, anxietatea anticipativă premerge unor evenimente iminente obiectiv neplăcute (cum ar fi confruntarea unei persoane ostile sau a unei alte situații dificile).

Toate aceste forme de anxietate nu se exclud reciproc.

MEDICAȚIA ANXIOLITICĂ

Există o serie de compuși (medicamentoși sau nu) care exercită efecte asupra anxietății (vezi și Janke și Netter, 1983).

Cu efect (primar sau secundar) de inducere/accentuare a anxietății):

Simpatomimetice (adrenalina, orciprenalina); adrenalina este principalul neurotransmițător al stresului și, în cadrul unui răspuns de stres, anxietatea este principalul semnal al iminenței unui pericol. Adrenalina pregătește organismul pentru răspunsul „*fight or flight*” (luptă sau fugi, confruntă sau evită), dar nu întotdeauna stresorii vieții sunt stimuli prezenți, concreți, față de care răspunsurile potrivite sunt cele fizice. Așa cum se spune însă chiar și în limbajul curent, „adrenalina se varsă” totuși, iar efectele ei periferice (similare până la identitate cu simptomele somatice ale anxietății) sunt interpretate de subiect, pe plan psihic, drept anxietate, datorită tendinței de atribuire pe care o posedă oamenii.

Psihostimulante (amfetaminele, metilfenidatul): chiar dacă cresc (relativ) capacitatea de efort intelectual și scad nevoia de somn, aceste substanțe (droguri) induc anxietate.

Antidepresivele activatoare (nortriptilină, protriptilină, desipramină, clomipramină, destul de frecvent inhibitorii selectivi ai serotoninei – SSRI) au, la o anumită proporție a pacienților, proprietăți anxiogene pe termen scurt, în special dacă dozele inițiale sunt prea mari sau dozajul este crescut intempestiv. O situație destul de asemănătoare se întâlnește și în cazul substanțelor **neuroleptice activatoare sau incisive** (tioproperazină, flufenazină) care, de multe ori, necesită asocierea, eventual temporară, cu un neuroleptic sedativ. În cazul neurolepticelor este posibilă confundarea unor fenomene extrapiramidale destul de frecvente (akatzie, tasikinezie) cu anxietatea.

Drogurile psihodisleptice (psihotomimetice), cum ar fi LSD sau psilocibina, care pot fi anxiogene în funcție de conținutul

halucinațiilor pe care le induc și/sau prin caracterul reacției persoanei respective la apariția unor tulburări majore de percepție. În unele cazuri, reacțiile respective pot atinge intensitatea intoxicațiilor idiosincratice (*bad trips, mauvais voyage*), în care intensitatea anxietății și reacția față de halucinații pot conduce la tulburări comportamentale majore.

Alte substanțe cu proprietăți anxiogene includ catecolaminele, hormonii corticoizi, ACTH-ul, hormonii tiroidieni.

Cu efect (primar sau secundar) de diminuare a anxietății:

Simpaticoliticele beta-adrenergice (beta-blocantele), propranololul și altele. Acestea preîntâmpină simptomatologia periferică a anxietății (tahicardie etc). Se presupune că, simțindu-se „liniștit” somatic, anxietatea psihică a subiectului va descrește și ea. În principiu, beta-blocantele pot fi utile în tracul excesiv al actorilor sau al vorbitorilor în public, la pacienții cu fobie socială, precum și în alte cazuri în care este necesară anxioliză fără nici o sedare sau afectare a performanțelor intelectuale (beta-blocantele nu trec bariera hemato-encefalică, neexercitând efecte cerebrale directe).

Antihistaminicele (în general cele mai vechi – prometazina, hidroxizinul) au efecte (secundare) anxiolitice/sedative și hipnoinductoare utile uneori la pacienții psihiatrici.

Sedativele și hipnoticele (alcool, barbiturice, analgezicele centrale). Acestea produc anxioliză în urma puternicului efect sedativ-central pe care îl posedă. Sedarea afectează performanțele psihomotorii și este, în general, puțin dependentă de circumstanțele externe (alcoolul sau hipnoticele barbiturice își fac efectul indiferent de situația în care se găsește persoana/pacientul). Pe de altă parte, componenta euforizantă a efectului alcoolului face din acesta substanța cea mai folosită ca automedicație anxiolitică/sedativă, antidepresivă, uneori hipnoinductoare („păhărelul de seară”).

Prin analogie cu substanțele anxiogene, **antidepresivele și neurolepticele sedative** au proprietăți anxiolitice utile clinic

(amitriptilina, doxepina, sau levomepromazina, propericiazina, clorpromazina): antidepresivele sedative nu necesită asocierea cu un tranchilizant, iar neurolepticele sedative se asociază adesea (complementar sau în scop corector) cu neurolepticele incisive sau activatoare. Pe de altă parte, administrarea vesperală a antidepresivelor sau neurolepticelor sedative facilitează instalarea somnului, până la a elimina necesitatea prescrierii unui medicament hipnoinductor aparte.

Tranchilizantele de tip benzodiazepinic sau de alte tipuri reprezintă principala categorie de medicamente anxiolitice.

Afirmațiile de mai sus nu au un caracter absolut. Antidepresivele și neurolepticele „anxiogene” nu au astfel de efecte secundare la unii bolnavi, sau aceste efecte sunt puțin semnificative clinic. Pe parcursul tratamentului, în unele cazuri, ele pot diminua până la dispariție anxietatea pacientului, fără să mai fie necesară asocierea unui tranchilizant (sau neuroleptic sedativ). Pe de altă parte, la unii pacienți cu patologie anxioasă unii psihiatri preferă să prescrie nu un tranchilizant, ci doze mici dintr-un neuroleptic, în general sedativ (10-30 mg/zi de tioridazin, 4-12 mg/zi levomepromazină, sau mici doze de propericiazină, zuclopentixol, sau de haloperidol, care este un neuroleptic polivalent). Acest lucru prezintă cel puțin două dezavantaje: efecte secundare (în special anticolinergice) mai mari decât acelea ale unui tranchilizant și potențiala expunere a pacientului la o doză cumulativă totală de neuroleptice mai mare (conducând la un risc mai mare de diskinezie tardivă). Incidența accidentelor mai severe (leucopenie, sindrom neuroleptic malign) nu pare să constituie o problemă practică majoră la astfel de doze, dar nici nu poate fi complet neglijată. O altă posibilă „complicație” a tratamentului poate proveni din faptul că, după citirea prospectului medicamentului, bolnavul poate să creadă că i se ascunde adevărul și că suferă de o boală mult mai gravă decât în realitate („psihoză”, schizofrenie etc), fiind necesare explicații corespunzătoare înaintea instituirii tratamentului. Singurul avantaj important, chiar esențial în unele

cazuri, al prescrierii neurolepticelor în doze mici, „tranchilizante“, ar fi riscul practic nul de dependență fizică (cea psihologică rămânând însă, în continuare, o posibilitate; totuși, anxioliza realizată de dozele mici de neuroleptice sedative nu are o componentă euforizantă, nefiind percepută favorabil de bolnav decât în mod relativ, în comparație cu starea premergătoare tratamentului). Pe de altă parte, există impresia că efectele neurolepticelor în doze mici sunt expuse unei variabilități interindividuale mai mici decât efectele multor tranchilizante, putându-se conta, deci, pe o acțiune clinică mai sigură.

BENZODIAZEPINELE

Tranchilizantele benzodiazepinice constituie, de departe, grupa de medicamente anxiolitice prin excelență. Acest lucru se datorează atât eficienței, cât și bunei lor toleranțe în doze uzuale și în supradozaj (index terapeutic mare). Efectele secundare și potențialul de abuz ale benzodiazepinelor sunt cu mult mai mici decât cele ale altor sedative-hipnotice (barbituricele sau tranchilizantele nebarbiturice de tipul meprobramatului). Anual, medicii de toate specialitățile din toată lumea eliberează sute de milioane de prescripții de benzodiazepine.

Unele sau altele din produsele benzodiazepinice au indicații extrapsihiatrice (în preanestezie, anestezia generală, sedarea intraoperatorie cu menținerea conștienței pacientului, pentru miorelaxare înaintea unor proceduri exploratorii, ca anticonvulsivante).

Din punctul de vedere al denumirilor folosite pentru tranchilizantele benzodiazepinice se mai pot menționa cele de agenți antianxioși sau anxiolitice. Denumirile de „tranchilizante minore“ (benzodiazepinele) și „majore“ (neurolepticele) ar trebui proscrise, deoarece nu introduc decât confuzie, cu atât mai mult cu cât, relativ recent, au apărut și „agenții antipsihotici atipici“ (cum ar fi clozapina, risperidonul și olanzapina), care nu mai au nimic comun cu

„tranchilizantele“ și care **nu** au proprietăți anxiolitice dacă se administrează în doze mici (ca neurolepticele sedative).

Potrivit autorilor americani (vezi Kaplan și Sadock, 1996, p. 49), benzodiazepinele (clasificate uneori și ca sedative-hipnotice) au trei tipuri de acțiuni: acțiune hipnoinductoare (de facilitare a instalării și menținerii somnului), în doze mari; acțiune anxiolitică (de diminuare a anxietății patologice), în doze medii; și acțiune sedativă (de reducere a activității diurne, moderare a agitației și, în general, de liniștire a pacientului), în doze mici.

Totuși, alți autori, în special europeni, fără a contesta efectul hipnoinductor al dozelor mari de benzodiazepine, consideră că anxioliza este prezentă atât la dozele mici, cât și la cele medii (în mod proporțional cu doza), în timp ce sedarea (care înseamnă mai mult decât anxioliza și conduce la afectarea performanțelor, în primul rând motorii dar și intelectuale) este un efect care poate deveni nedorit și care crește o dată cu creșterea dozelor, dar se manifestă mai intens (începând de la doze mai mici) pentru unele produse benzodiazepinice în comparație cu altele. În tabelul următor (Pöldinger, 1983), o serie de benzodiazepine sunt listate în ordinea descreșterii acțiunii hipnotice și sedative (rangul 1 semnificând maximul) și a creșterii acțiunii anxiolitice propriu-zise (rangul 16 semnificând efectul anxiolitic maxim).

1. Flunitrazepam
2. Flurazepam
3. Triazolam
4. Lormetazepam
5. Nitrazepam
6. Temazepam
7. Diazepam
8. Clorazepat
9. Lorazepam
10. Prazepam

11. Oxazepam
12. Bromazepam
13. Clordiazepoxid
14. Camazepam
15. Clobazam
16. Medazepam

Mecanism de acțiune

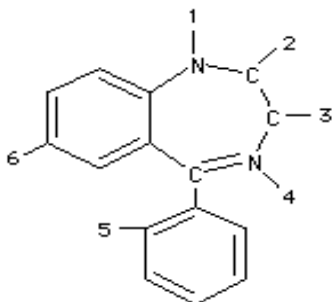
Toate benzodiazepinele au afinitate specifică pentru situri receptoare asociate cu siturile de legare ale acidului gama-amino-butaric (GABA) și cu canalele de clor (Kaplan și Sadock, 1996, p 52). Ele produc creșterea afinității receptorilor GABA-ergici pentru GABA și, prin aceasta, creșterea influxului neuronal de ioni de clor, cu consecințe membranare depolarizatoare.

În SNC există două tipuri de receptori benzodiazepinici: BZ_1 (sau ω_1) și BZ_2 (ω_2). Se consideră că primii sunt implicați în medierea producerii somnului, în timp ce receptorii BZ_2 ar avea legătură cu cogniția, memoria și controlul motricității. Benzodiazepinele cu afinitate relativă superioară pentru receptorii BZ_1 , cum ar fi quazepamul și halazepamul, ar putea induce, în consecință, mai puține efecte adverse de tip amnezic și o mai redusă afectare a performanțelor cognitive.

Faptul că toate benzodiazepinele au același mecanism de acțiune face lipsită de logică prescrierea a două sau mai multe preparate de acest tip la același bolnav. Se poate prescrie însă un tranchilizant benzodiazepinic în cursul zilei, în asociere cu un hipnoinductor benzodiazepinic seara la culcare.

Clasificarea benzodiazepinelor

Formula structurală generică a nucleului benzodiazepinic este următoarea:



Este vorba despre un ciclu benzenic alipit unui heptaciclu diazepinic. De asemenea, toate benzodiazepinele importante din punct de vedere clinic posedă și un al doilea ciclu benzenic (atașat în poziția 5 a ciclului diazepinic).

În funcție de substituirile de pe atomii numerotați (1-6), benzodiazepinele se clasifică în:

2-ceto-benzodiazepine (grup cetonic în poziția 2), 3-hidroxi-benzodiazepine (grup hidroxi în poziția 3), și triazolo-benzodiazepine (cicluri triazolo în pozițiile 1 și 2). Câteva exemple din fiecare grupă (Schatzberg și Cole, 1991): **2-ceto-benzodiazepine:** clordiazepoxid, diazepam, prazepam, clorazepat, halazepam, flurazepam; **3-hidroxi-benzodiazepine:** oxazepam, lorazepam, temazepam; **triazolo-benzodiazepine:** alprazolam, adinazolam, triazolam, estazolam. În afara acestor trei grupe principale există alte trei, care nu includ, încă, numere mari de produse: **imidazo-benzodiazepine** (midazolam), **nitro-benzodiazepine** (clonazepam) și **2-tionă-benzodiazepine** (quazepam).

În general, ca și în cazul altor psihotrope (cum ar fi neurolepticele), prezența în molecula benzodiazepinelor a substituirilor cu unul sau mai mulți atomi de halogeni – clor, brom, fluor (iodul nu este tolerat de unii pacienți) – conduce la intensificarea acțiunii medicamentului respectiv.

În lucrarea *Psychotropics 97/98* (De Prins, 1997) se includ 62 de benzodiazepine (inclusiv unele în curs de cercetare/dezvoltare), pe lângă alte zeci și zeci de produse care nu se încadrează în grupele descrise mai sus și/sau au efecte „atipice” (se pare că și în cazul benzodiazepinelor începe să își facă loc adjectivul „atipic”...). Este

iluzoriu să ne imaginăm că un medic, orice pregătire ar avea, ar putea folosi în practică măcar jumătate din benzodiazepinele despre care apar publicații în literatura de specialitate. Majoritatea psihiatrilor probabil că nu prescriu în mod curent mai mult de maximum 8–10 produse, chiar dacă pot încerca mai multe. De altfel, se poate spune că între substanțele din grupul benzodiazepinelor există mai multe asemănări decât deosebiri. Efectul caracteristic al medicamentelor din acest grup, tranchilizarea, este același pentru toate benzodiazepinele (cu o mențiune specială în privința alprazolamului, asupra căruia vom reveni). Componentele acestui efect (dependente de doză dar, într-o anumită măsură, și de unele proprietăți intrinseci ale substanțelor) rămân, în toate cazurile, hipnoinducția, sedarea și anxioliza.

Diferențele dintre benzodiazepine se datorează diferențelor farmacologice și farmacokinetice dintre ele: absorbție și distribuție (în administrare orală și injectabilă), metabolizare și metaboliți, perioadă de semiviață plasmatică (timpul în care nivelul plasmatic al unui medicament scade la jumătate din valoarea inițială). Caracteristicile clinice care derivă din proprietățile de mai sus sunt viteza de manifestare a efectului clinic, durata acestui efect, eventualele fenomene de cumulare sau sevraj (la întreruperea abruptă a tratamentului).

Absorbția

Absorbția gastrică a tuturor benzodiazepinelor este foarte bună, aproape integrală, dar viteza cu care se realizează diferă de la un produs la altul. Astfel, deși clorazepatul este mai întâi transformat în desmetildiazepam și abia ulterior preluat din tractul gastro-intestinal, viteza sa de absorbție este mare. Administrarea concomitentă a antiacidelor (alcaline) și a alimentelor descrește absorbția gastrică a benzodiazepinelor.

Rata rapidă de absorbție este caracteristică următoarelor benzodiazepine: clonazepam, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam; următoarele benzodiazepine se absorb lent: oxazepam, prazepam, în timp ce alprazolamul, clordiazepoxidul, halazepamul, lorazepamul (administrat oral) și temazepamul ocupă o poziție intermediară.

Administrarea injectabilă se asociază cu absorbție rapidă și certă numai în cazul lorazepamului, deși și alte benzodiazepine (inclusiv diazepamul) sunt condiționate în forme injectabile. După administrarea injectabilă (dar uneori și după cea orală) se poate produce un al doilea vârf al concentrației plasmatică a medicamentului, la 6-12 ore după cel inițial, datorat eliminării prin bilă și reabsorbției, în tractul gastro-intestinal, a unor metaboliți activi sau a unor cantități din medicamentul administrat inițial, dar încă nedezactivat hepatic. Acest fenomen poate prezenta importanță specială în anesteziologie.

Administrarea intravenoasă a benzodiazepinelor în clinica psihiatrică este riscantă și, în cazurile marilor agitații psihomotorii, în care ar fi putea indicată din punct de vedere teoretic, este greu de realizat practic.

Distribuția

Viteza instalării efectului clinic util al benzodiazepinelor depinde de viteza cu care ele ajung nu în sânge, ci la locul lor de acțiune – în creier. Produsele mai lipofile (mai liposolubile) realizează acest lucru mai rapid, dar și efectul lor încetează mai repede, datorită faptului că ele se distribuie (se diluează) ușor prin difuziune și în alte constituente lipidice ale corpului (fenomen mai evident la pacienții cu obezitate și, într-o măsură mai limitată, la femei). Produsele mai puțin lipofile (mai hidrofile), cum ar fi lorazepamul, au un debut mai lent al acțiunii (în special dacă sunt administrate *per os*), dar efectul obținut este mai persistent. În general, proprietățile lipo- sau hidrofile ale unei

benzodiazepine pot determina în mai mare măsură decât alte proprietăți (viteză de absorbție, semiviață plasmatică etc) viteza de instalare și durata utilă clinic a acțiunii lor.

Benzodiazepinele cu viteză mare de instalare a efectului clinic (în administrare intramusculară – gluteală sau deltoidiană), în primul rând lorazepamul, tind să înlocuiască neurolepticele ca medicamente de elecție pentru intervenția de urgență în cazurile de agitație psihomotorie (psihotică sau ca urmare a consumului de droguri – cu excepția amfetaminelor). De asemenea, benzodiazepinele injectabile se folosesc și în cazurile de stupor catatonc sau depresiv și în intervențiile asistate medicamentos.

Metabolizarea

Benzodiazepinele 2-ceto sunt metabolizate hepatic prin oxidare, care este un proces relativ lent și presupune un grad relativ ridicat de integritate a funcțiilor hepatice. Mai mult, unele 2-ceto-benzodiazepine (clorazepat, prazepam) sunt inactive ca atare, constituind prodruguri, precursori ai unor metaboliți activi. Unul dintre aceștia este desmetildiazepamul, a cărui semiviață plasmatică este de 60 de ore. La rândul său, desmetildiazepamul este metabolizat în continuare în oxazepam (cu semiviață de 9 ore).

Triazolo-benzodiazepinele se metabolizează hepatic tot prin oxidare. Totuși, metaboliții lor activi au o semiviață sensibil mai scurtă decât cei ai 2-ceto-benzodiazepinelor, astfel că triazolo-benzodiazepinele au efecte de durată cel mult medie.

Metabolizarea hepatică prin oxidare poate fi afectată (încetinită) de administrarea concomitentă a altor medicamente (cimetidină, propranolol, disulfiram, eritromicină, fluoxetină, izoniazidă, cloramfenicol, propoxifen, allopurinol, estrogeni – din compunerea anticoncepționalelor, antidepressive triciclice, alcool – în administrare acută), prin competiție pentru enzimele microsomale, cu creșterea nivelurilor plasmatică ale benzodiazepinelor respective.

Benzodiazepinele metabolizate hepatic prin glucurono-conjugare (lorazepam, oxazepam, temazepam, vezi mai jos) nu sunt afectate sau sunt afectate nesemnificativ din punct de vedere clinic de aceste interacțiuni medicamentoase. Administrarea alprazolamului sau triazolamului în asociere cu medicamente care inhibă izoenzima citocrom P450III A4 (Kaplan și Sadock – 1996 citează nefazodonul, fluvoxamina și eritromicina) duce la creșterea nivelurilor plasmatică ale benzodiazepinelor respective.

Pe de altă parte, metabolismul benzodiazepinelor poate fi crescut la fumători, sub tratament cu rifampicină, carbamazepină și în etilismul cronic, iar benzodiazepinele pot crește nivelurile plasmatică ale fenitoinii și digoxinei.

3-hidroxi-benzodiazepinele se metabolizează hepatic prin conjugare (glucuronidare). Acest proces este mai puțin influențat de înaintarea în vârstă și de alte afectări ale funcțiilor hepatice, este mai rapid decât oxidarea și nu conduce la formarea de metaboliți activi. Întregul proces al intrării, metabolizării și eliminării din organism al acestor benzodiazepine este mai simplu și mai sigur. Cei mai importanți reprezentanți ai 3-hidroxi- benzodiazepinelor sunt oxazepamul (semiviată plasmatică de 9 ore), lorazepamul (14 ore) și temazepamul (hipnoinductor, semiviată de 8 ore).

Benzodiazepinele se mai clasifică și în funcție de „potența” lor. În general, produsele pentru care doza terapeutică zilnică este mai mică de 10 mg sunt considerate „potente” (și posedă anumite calități terapeutice în tulburarea prin panică), în timp ce agenții cu doze terapeutice zilnice de ordinul zecilor de miligrame sunt încadrați în categoria benzodiazepinelor cu potență joasă.

Potența farmacologică a unui medicament se referă, de fapt, la afinitatea sa relativă față de siturile receptoare de care se leagă (potență ridicată= afinitate mare)

Mai recent (Kaplan și Sadock, 1996, p. 56), au fost calculate echivalentele unei doze (în miligrame) a unor benzodiazepine mai răspândite, față de doza de 5 mg de diazepam:

Actualități în tulburările anxioase

Alprazolam	0,5
Clordiazepoxid	10
Clonazepam	0,25
Clorazepat	7,5
Diazepam	5
Estazolam	0,33
Flurazepam	5
Halazepam	20
Lorazepam	1
Midazolam	1,25-1,7
Oxazepam	15
Prazepam	10
Quazepam	5
Temazepam	5
Triazolam	0,1-0,03

În conformitate cu aceste echivalențe de doză, benzodiazepinele cu potență ridicată sunt cele cu echivalent de doză mai mic de 1 mg, cele cu potență medie au echivalente între 1 și 10 mg, iar cele cu echivalente mai mari de 10 mg sunt considerate benzodiazepine cu potență joasă.

Principalele benzodiazepine cu potență ridicată (alprazolam, clonazepam, estazolam, triazolam) sunt benzodiazepinele care dispun de indicații noi, care diferă față de indicațiile de grup ale benzodiazepinelor. Aceste noi indicații sunt: depresia (pentru alprazolam), tulburările bipolare, tulburarea prin panică (atacurile de panică), tulburările fobice.

La vârstnici, dar și la unii pacienți mai tineri, benzodiazepinele cu potență ridicată predispon la efecte secundare din domeniul tulburărilor de memorie (de exemplu, amnezia eventualelor scurte treziri nocturne), în timp ce produsele cu potență joasă au un profil al efectelor secundare în care predomină cele de tip sedativ (suprasedare, afectarea coordonării motorii, cu căderi sau alte

accidente). La bolnavul vârstnic pare să fie de preferat utilizarea unei benzodiazepine cu potență joasă, în doze mai mici decât cele de la adultul mai tânăr.

Durata de semiviață plasmatică a benzodiazepinelor

Trebuie să operăm o distincție între semiviața plasmatică a produsului administrat (dacă el este activ ca anxiolitic, adică nu este doar un prodrug) și semiviața metaboliților săi activi. Există destul de numeroase situații în care o benzodiazepină cu semiviață lungă (cum ar fi diazepamul, 40 de ore) acționează rapid și pentru o durată simțitor mai scurtă decât s-ar putea deduce judecând după durata semivieții sale. Factorii suplimentari care intervin sunt, în primul rând, lipofilia produsului și viteza de absorbție din aparatul digestiv.

Din punct de vedere practic, considerațiile farmacocinetice clasice, bazate pe semiviața medicamentului, pot să nu constituie decât un singur descriptor, adesea înșelător, al acțiunii unei benzodiazepine. Viteza de instalare a efectului clinic și durata acestuia depind nu numai de o însumare, ci de o interacțiune destul de complexă a factorilor constituiți de calea de administrare, viteza de absorbție, modul de distribuție, lipo/hidrofilie, metabolizare, semiviața produsului-părinte, semiviețile metaboliților, eventuale interacțiuni medicamentoase și altele.

Cu toate aceste rezerve, perioada mai lungă sau mai scurtă a semivieții plasmatice a unei benzodiazepine conferă anumite proprietăți medicamentului respectiv. Un produs cu semiviață plasmatică îndelungată va necesita o perioadă mai îndelungată de administrare înainte de a atinge niveluri plasmatice constante, adică așa-numita *steady state*, starea de echilibru dinamic în cursul căreia aporturile de medicament (dozele administrate) sunt egale cu eliminările acestuia din organism. În cazul unui produs cu semiviață lungă, *steady state* (constanța nivelurilor plasmatice) se va atinge târziu, după mai multe zile sau una, chiar două săptămâni. Cu alte

cuvinte, între creșterea/scăderea dozelor și creșterea/scăderea coresponzătoare a nivelurilor plasmaticice ale medicamentului va exista o perioadă semnificativă de latență sau întârziere. Nivelul plasmatic util din punct de vedere clinic va apărea după un interval relativ lung; pe de altă parte, dacă dozele administrate au fost prea mari, după scăderea acestora va fi nevoie de un timp mai lung pentru revenirea nivelurilor plasmaticice în interiorul limitelor terapeutice. În perioada respectivă bolnavul va fi expus efectelor secundare dependente de doză (proportionale cu doza administrată) ale medicamentului. Din acest motiv, este recomandabil ca, la vârstnici, să nu se folosească benzodiazepine (sau alte psihotrope) cu perioadă îndelungată de înjumătățire plasmatică. Vârstnicii sunt în special vulnerabili la efectele secundare de tip ataxic/ebrios ale benzodiazepinelor, care favorizează căderile, cu posibile accidentări grave (traumatisme cranio-cerebrale, fracturi – favorizate de fenomenele osteoporotice frecvente la această categorie de bolnavi).

Un alt risc important pe care îl implică semiviața plasmatică lungă a unor benzodiazepine este acela al manifestării fenomenului de cumulare: efectul clinic întârziind să apară, medicul crește dozele (sau nu scade o doză inițială mai mare, „de atac”), cantitățile administrate se însumează (se acumulează) și rezultă, la mai multe zile după începerea tratamentului, într-un nivel plasmatic mai mare decât cel terapeutic, eventual – într-un nivel plasmatic toxic, cu întregul cortegiul de efecte secundare firești într-o asemenea situație.

Pe de altă parte, la întreruperea tratamentului cu o benzodiazepină cu semiviață lungă, intervalul dintre oprirea tratamentului și dispariția clinică a efectului tranchilizant și/sau a eventualelor efecte secundare ale tratamentului este lung. Fenomenul este și mai evident la pacienții cu afectări semnificative ale funcției hepatice. Dacă, din felurite motive, pacientul **trebuie**, la un moment dat, să fie pe deplin alert din punct de vedere mintal (să conducă mașina, să facă față unei inspecții fiscale, să susțină un examen sau un interviu pentru angajare

etc), el **nu** va putea fi în cea mai bună stare mintală și psihomotorie pentru acest lucru.

Fenomenul de cumulare este important și în cazul asocierii benzodiazepinelor cu alte psihotrope cu proprietăți de deprimare ale SNC, pe care benzodiazepinele le potențează, în unele cazuri marcat. Importanța clinică a acestui fapt se poate regăsi în formă majoră, uneori cu caracter vital, în situații de urgență (intervenții chirurgicale de urgență, accidente etc) sau atunci când un alt medic nu știe că bolnavul urmează deja un tratament tranchilizant.

Un avantaj al benzodiazepinelor cu semiviată plasmatică îndelungată este riscul redus al survenirii sindromului de sevraj la întreruperea bruscă a tratamentului. Nivelul plasmatic va scădea, desigur, dar prea lent pentru a favoriza apariția sindromului de abstenență. În cazul hipnoinductoarelor benzodiazepinice cu durată prea lungă de acțiune, trezirea se poate însoți de fenomene neplăcute, de buimăceală, oboseală și capacitate redusă de activitate, cu alte cuvinte – de persistența efectului medicamentului și în cursul stării de veghe, după trezirea din dimineața următoare administrării.

În cazul benzodiazepinelor cu semiviată plasmatică scurtă, situațiile descrise mai sus se transformă în opusul lor. Totuși, acest lucru nu trebuie să conducă la concluzia obligatorie că produsele cu semiviată scurtă sunt de preferat din punct de vedere clinic. Tranchilizantele de acest fel trebuie administrate frecvent (în trei prize zilnice), ceea ce poate constitui un inconvenient pentru anumiți pacienți (cum ar fi aceia care nu doresc să fie văzuți luând medicamente sau cei care sunt neglijenți/ambivalenți în privința terapiei medicamentoase), descrescând complianța la tratament. La unii bolnavi, hipnoinductoarele cu durată de acțiune prea scurtă pot să nu realizeze o protecție suficientă a somnului pe parcursul întregii nopți. De asemenea, după un tratament susținut și/sau relativ îndelungat, întreruperea bruscă a tratamentului cu benzodiazepine cu semiviată scurtă conferă risc ridicat pentru apariția unui sindrom de sevraj.

Produsul	Metaboliți activi principali	Semiviața medie a metaboliților (ore)	mg/zi (adultți)
Alprazolam	aa-hidroxiaprazolam, 4-hidroxiaprazolam	12	0,5-6
Clordiazepoxid	demetilclordiazepoxid, demoxepam	100	15-100
Clonazepam	– (glucuronidare)	34	0,5-10
Clorazepat	demetildiazepam, oxazepam	100	7,5-60
Diazepam	demetildiazepam, oxazepam	100	2-60
Estazolam	4-hidroxiestazolam, l-oxoestazolam	17	1-2
Flurazepam	dealkilflurazepam, N-1-hidroxietylflurazepam	100	15-30
Halazepam	demetildiazepam, oxazepam	100	60-160
Lorazepam	– (glucuronidare)	15	2-6
Midazolam	(i.m.)1-hidroxietylmidazolam	2,5	1-5
Oxazepam	– (glucuronidare)	8	30-120
Prazepam	demetildiazepam, oxazepam	100	20-60
Quazepam	2-oxoquazepam, N-dealkiloxoquazepam, 3-hidroxi-2-oxoquazepam glucuronid	100	7,5-30
Temazepam	– (glucuronidare)	11	15-30
Triazolam	– (glucuronidare)	2	0,125-0,250

În mod convențional, se consideră că produșii cu semiviața medie a metaboliților activi **mai mică** de 25 de ore au durată **scurtă** de acțiune. În SUA midazolamul este indicat numai în anesteziologie.

Toleranță, dependență, sevrăj

După 2-4 săptămâni de tratament sistematic (și chiar mai devreme pentru unele efecte secundare cum ar fi sedarea excesivă) apar manifestări ale fenomenului de toleranță la benzodiazepine (efectul clinic, util sau advers, devine mai puțin evident). Unii pacienți, la risc pentru dependență, își „escaladează dozele” (își cresc, din proprie

inițiativă, doza zilnică de benzodiazepine). Acest fenomen trebuie diferențiat de eventuala creștere – în limite rezonabile – a dozelor ca urmare a expunerii ocazionale mai mari la stres a pacientului. Dacă bolnavul își crește doza zilnică în absența unui motiv serios pentru aceasta și/sau dincolo de limitele terapeutice acceptate, tratamentul trebuie întrerupt iar riscul crescut de dependență (sub forma creșterii dozelor fără avizul medicului) trebuie menționat în documentația medicală a pacientului respectiv.

Formele severe ale dependenței fizice de benzodiazepine sunt rare (chiar excepțional de rare, dacă ținem seamă de frecvența tratamentelor cu tranchilizante). Destul de frecvent, aceste cazuri se referă la pacienți care abuzează nu numai de benzodiazepine, ci și de alte psihotrope cu potențial adictiv, eventual și de alcool.

Dependența psihică (psihologică) este mult mai frecventă, dar se referă – de regulă – la administrarea în doze zilnice mici. Un exemplu frecvent este acela al pacientului/pacientei în vârstă, care ia, de ani de zile, 10-20 mg de diazepam seara la culcare, susținând cu tărie că, în lipsa acestuia, nu poate dormi toată noaptea („am încercat de mai multe ori, dar nu merge...“). Atitudinea în astfel de cazuri este fie de a reduce administrarea până la o doză lipsită de efecte secundare semnificative, fie de a nu interveni în nici un fel (în special dacă fenomenele adverse sunt nule sau minore).

Chestiunea sevrajului (sindromului de abstenență) post-benzodiazepinic este controversată. Unii autori susțin că sevrajul este o eventualitate excepțională (după tratamente îndelungate și cu doze mari). Alții, dimpotrivă, susțin că întreruperea bruscă a unui tratament benzodiazepinic este urmată în aproape toate cazurile de un sindrom de sevraj mai mult sau mai puțin intens. Totuși, fenomenele de sevraj care apar în absența dependenței nu pot fi considerate decât reacții tranzitorii de readaptare, posibil însoțite și de reapariții ori de manifestări de *rebound* (hipercompensare) ale simptomatologiei pentru care s-a prescris inițial tratamentul tranchilizant.

Sevrajul adevărat (cu dependență) are o simptomatologie mai complexă și relativ caracteristică (după Kaplan și Sadock, 1996a, p. 280): anxietate, insomnie, hiperestezie la lumină, hiperestezie la zgomot (cu reacții exagerate de tresărire), tahicardie, ușoară hipertensiune sistolică, tremor, cefalee, transpirații, crampe abdominale, dorința de medicament, convulsii (în cazurile severe). Multe din simptomele sevrajului (insomnie, anxietate, astenie, cefalee, tremorul, transpirațiile, tinnitusul, dificultățile de concentrare) pot fi considerate ca aparținând de afecțiunea tratată, prelungind prescrierea benzodiazepinelor. Spre deosebire de acestea, alte simptome reprezintă, de regulă, manifestări ale sevrajului propriu-zis: grețuri și pierderea apetitului, depresie, depersonalizare și/sau derealizare, hiperestezia senzorială (gustativă, olfactivă, tactilă, pentru lumină), percepțiile anormale sau senzațiile de mișcare (ale membrilor sau corpului).

Sindromul de sevrăj benzodiazepinic poate să apară la intervale foarte variabile de la întreruperea tratamentului: de la câteva ore (în cazul produselor cu durată scurtă de acțiune) până la trei săptămâni și, cel puțin unele dintre ele, pot persista pentru câteva săptămâni sau luni după întreruperea tratamentului.

Apariția sevrajului depinde în foarte mare măsură de factori individuali. Unii pacienți iau benzodiazepine ani de zile fără nici un fel de manifestări ale sindromului de abstenență, în timp ce alții fac sindrom de sevrăj după un tratament de numai câteva săptămâni. Ca regulă practică, pericolul de dependență și sevrăj impune evaluarea atentă a pacientului la inițierea tratamentului benzodiazepinic, dar nu trebuie să împiedice instituirea acestui tratament atunci când este indicat din punct de vedere clinic, chiar dacă trebuie aplicat timp îndelungat (de exemplu, alprazolamul sau alte benzodiazepine cu potență ridicată la pacienții cu atacuri de panică).

Autorii citați mai sus prezintă o serie de factori de risc importanți pentru dezvoltarea sindromului de sevrăj benzodiazepinic: tipul de medicament (produsele cu potență ridicată și/sau semiviată plasmatică

scurtă, cum ar fi alprazolamul, triazolamul, lorazepamul); durata tratamentului și mărima dozelor (risc direct proporțional); durata întreruperii tratamentului (oprirea intempestivă, abruptă, crește riscul apariției unor simptome de sevraj severe, inclusiv convulsii); diagnosticul (bolnavii cu tulburare prin panică sunt mai predispuși la apariția sindromului de sevraj); personalitatea bolnavului (personalitățile cu trăsături pasiv-dependente, histrionice, somatizante sau astenice sunt mai vulnerabile la dezvoltarea unui sindrom de sevraj).

Formularul Național Britanic (*British National Formulary*, 1993, p. 140) recomandă următoarea procedură de întrerupere treptată a unui tratament de durată și cu doze mari de benzodiazepine: doza zilnică se scade cu câte o optime ($1/8$, interval admis $1/10$ - $1/4$) la fiecare două săptămâni. Dacă pacientul ia alt produs decât diazepamul, se recomandă transferul pe tratament cu diazepam, care se efectuează în modul următor:

1. Benzodiazepina se înlocuiește cu doza zilnică echivalentă de diazepam, administrată, de preferință, seara.

Formularul Național Britanic consemnează următoarele doze echivalente cu 5 mg de diazepam:

Clordiazepoxid	15mg
Lorazepam	0,5 mg (500 micrograme)
Nitrazepam	5 mg
Oxazepam	15 mg
Temazepam	10 mg
Triazolam	0,125-0,250 mg (125-250 micrograme)

2. Doza de diazepam se scade cu 2-2,5 mg la fiecare două săptămâni; dacă apar simptome de sevraj, reducerea dozei se întrerupe (se păstrează aceeași doză) până la ameliorarea simptomelor.

3. Se continuă scăderea dozei, la nevoie cu cantități mai mici la fiecare două săptămâni; reducerea prea lentă este preferabilă celei prea rapide. Cantitățile cu care se reduce administrarea diazepamului

depind de mărimea dozei inițiale și de durata tratamentului și pot avea valori de la 500 micrograme de diazepam la două săptămâni (un sfert de tabletă de 2 mg) până la 2,5 mg la fiecare două săptămâni.

4. În cele din urmă, tratamentul se întrerupe complet. Durata scăderii dozelor în vederea întreruperii tratamentului poate să varieze de la 4 săptămâni la un an sau chiar mai mult.

Poate fi utilă participarea pacientului la un program de consiliere. Beta-blocantele nu trebuie administrate decât dacă celelalte măsuri terapeutice eșuează, iar neurolepticele sunt contraindicate, pentru că pot agrava simptomatologia de sevraj. Antidepresivele nu se prescriu decât dacă există depresie clinică.

Autorii americani recomandă o schemă mai simplă de întrerupere a tratamentului, implicând reducerea dozei zilnice cu un sfert la fiecare săptămână. De asemenea, ei semnaleză utilitatea asocierii, în unele cazuri, a carbamazepinei (400-500 mg/zi) pe parcursul întreruperii tratamentului benzodiazepinic.

Prudența recomandărilor britanice își poate găsi o explicație în valul relativ recent de câteva sute de procese intentate de diferiți pacienți din Marea Britanie care au solicitat despăgubiri bănești pentru faptul că au devenit „dependenți” de benzodiazepine în urma tratamentului de acest fel prescris de un medic.

În 1980, Donald Klein (citată de Kaplan și Sadock, 1996a, p. 55) spunea: „Există multe comunicări asupra unor pacienți menținuți pe tratament benzodiazepinic timp de ani de zile, cu beneficii vizibile și fără dezvoltarea toleranței. Totuși, prescrierea acestor medicamente pe termen nedefinit fără o psihoterapie de însoțire corespunzătoare reprezintă o practică îndoielnică”.

Efecte adverse

Pentru orice medic care a prescris vreodată benzodiazepine (deci – pentru toți medicii care tratează bolnavi) este evident că, folosite corect, aceste medicamente sunt printre cele mai bine tolerate din

întreaga medicină. Efectele lor secundare cele mai frecvente la doze terapeutice sunt – de regulă – puțin intense și tranzitorii (somnia diurnă, la 10 la sută din bolnavi), amețeală și dificultăți de coordonare motorie (la sub 1 și, respectiv, 2 procente). Chiar dacă, în majoritatea cazurilor, acestea reprezintă efecte secundare banale și trecătoare, ele pot pune probleme la pacienții care sunt conducători auto sau care lucrează cu mașini sau echipamente ori în locuri de muncă în care sunt necesare reacții sau decizii exacte și rapide. Din punct de vedere legal, medicul care prescrie benzodiazepine (sau alte psiholeptice) are obligația de a avertiza bolnavii (în special pe cei ambulatori), precum și, dacă este cazul, familia pacientului, în această privință. Din punctul de vedere al eticii și deontologiei profesiei medicale, obligațiile medicului se opresc aici. Problema eventualei încetări a exercitării ocupațiilor sau profesiunilor respective ține, pe de o parte, de pacient și familia sa (ca persoane prezumabil responsabile social) și, pe de altă parte, de autoritățile competente, care nu pot (sau nu ar trebui să poată) să oblige medicul să intre în conflict cu obligațiile sale de confidențialitate în privința diagnosticului și tratamentului bolnavilor săi.

Asocierea benzodiazepinelor cu alcoolul sau cu alte deprimante ale SNC poate conduce la agravarea marcată a efectelor adverse menționate mai sus, putând pune în pericol, uneori, viața bolnavului.

Alte efecte secundare mai frecvente ale benzodiazepinelor se referă la astenie, grețuri, vărsături, vedere neclară, disconfort epigastric, deficit cognitiv (ușor) – care poate deveni semnificativ în funcție de circumstanțele ocupaționale sau de viață ale pacientului.

Se afirmă că unele benzodiazepine (în special cele cu potență ridicată și în special triazolamul) pot facilita manifestări comportamentale violente, exprimarea agresivității preexistente, pot accentua – paradoxal – anxietatea sau agitația. Cazurile respective sunt rare. Poate fi indicată schimbarea produsului benzodiazepinic cu unul cu potență redusă și/sau creșterea sau scăderea dozei administrate, în funcție de situația clinică.

Nu putem încheia acest capitol fără a menționa buspironul, anxiolitic nebenzodiazepinic, din clasa azaspiroanelor (azaspirode-candionă), care acționează asupra receptorilor serotoninici 5HT_{1A}. Mecanismul său de acțiune diferit de cel al benzodiazepinelor justifică eventuala sa asociere cu acestea și este demonstrat și de faptul că nu are efect asupra sindromului de sevraj indus de benzodiazepine. Efectul buspironului se instalează după cel puțin câteva zile de tratament sau săptămâni de tratament (asemănător efectelor antidepresivelor), fiind sesizat, de regulă, de către bolnav după circa o săptămână și atingând maximul după 3–4 săptămâni. În consecință, buspironul nu este indicat ca anxiolitic „la nevoie”. Buspironul nu induce suprasedare, nu afectează reacțiile psihomotorii, nu pare să interacționeze cu alcoolul și are un potențial de abuz și dependență foarte redus (în doze mari produce o senzație subiectivă cu totul neplăcută). Totuși, asocierea sa cu IMAO ireversibili este contraindicată (poate produce crize hipertensive). Întreruperea tratamentului, chiar intempestivă, nu este urmată de sindrom de sevraj.

Buspironul are indicații în cazurile rezistente la tratamentul anxiolitic benzodiazepinic, în insomniile severe și la întreruperea tratamentului benzodiazepinic (inițierea cu suficient timp înainte a buspironului preîntâmpină reapariția simptomelor anxioase preterapeutice sau reacțiile de tip *rebound*, dar **nu** și un eventual sevraj benzodiazepinic, astfel că scăderea benzodiazepinelor trebuie efectuată tot lent, conform indicațiilor prezentate anterior).

Doza uzuală este de 30 mg/zi (în trei prize), atinsă plecând de la 5 mg de trei ori pe zi. Supradozajele (întâmplătoare sau suicidare) nu au fost letale.

BIBLIOGRAFIE

1. British National Formulary, No. 25 (Mar. 1993), London.
2. Cassano G.S. *What is Pathological Anxiety and What is Not*. Pp 287–93 în: *The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice*. Costa E (Ed.), Raven, New York, 1983.
3. De Prins L. *Psychotropics 97/98*. Lundbeck, Copenhagen, 1997.
4. Janke W., Netter P. *Anxiolytic Effects of Drugs: Approaches, Methods, and Problems*. *Neuropsychobiol* 9:33–40, 1983.
5. Kaplan H.I., Sadock B.J. *Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment. Second Edition*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996.
6. Kaplan H.I., Sadock B.J. *Pocket Handbook of Clinical Psychiatry. Second Edition*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996a.
7. Pöldinger W. *Compendium de Psychopharmacologie*. Ed. IV. Roche, Basel, 1983.
8. Predescu V., Alexandrescu L. *Tranchilizantele*. Pp. 538–53 în: *Psihiatrie*. Predescu V (sub red.), vol. 1. Ed. Medicală, București, 1989.
9. Schatzberg A.F., Cole JO. *Manual of Clinical Psychopharmacology. Second Edition*. American Psychiatric Press, Washington, 1991.