

Benzodiazepinas y Drogodependencias.

Micó JA, Rojas O, Gibert-Rahola J.

Dpto. Neurociencias. Unidad de Neuropsicofarmacología.
Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

Introducción.

Hasta finales de los años 60, las síntomas de la ansiedad y el insomnio eran tratados principalmente con barbitúricos. Estos fármacos, además de tener una eficacia limitada en la ansiedad, causaban dependencia y severos síndromes de retirada tras una supresión brusca del tratamiento. El descubrimiento hace 30 años del clordiazepóxido, benzodiazepina ansiolítica, y el desarrollo de numerosos análogos, condujeron rápidamente al reemplazo de los barbitúricos por uno de los grupos farmacológicos más ampliamente prescritos a nivel mundial. Su uso terapéutico en psiquiatría incluye el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y los trastornos de pánico, y en otras áreas de la medicina son usadas como relajantes musculares, anticonvulsivos y en anestesia.

Las Benzodiazepinas (BZD) han mostrado tener menos efectos secundarios que los barbitúricos, ser relativamente seguras en sobredosis y tener menos riesgo de dependencia. Así, estos fármacos se convirtieron en los psicotrópicos más ampliamente usados en todo el mundo. Sin embargo, en los últimos años las asociaciones públicas han expresado su preocupación sobre la posible prescripción excesiva de estos fármacos (Public Citizen Health Research Group, 1987) y los psiquiatras a su vez, vienen advirtiendo sobre la capacidad de estos fármacos, sobre todo algunos de potencia alta y vida media corta, para producir efectos secundarios graves, así como producir dependencia farmacológica (Ashton, 1984; Herman, 1988; Peet y Moonie, 1977; Ramster et al., 1987). Después de esto, si bien ha disminuido el número de prescripciones para el uso a corto plazo de la ansiedad, su amplio uso en el tratamiento a largo plazo del insomnio continúa, y sigue siendo uno de los grupos farmacológicos más prescritos. En la tabla 1 se muestran algunas BZD.

Las propiedades farmacológicas de estos fármacos son esencialmente iguales, a pesar del hecho de que puedan ser prescritas para el tratamiento de la ansiedad o del insomnio. Hay pocas evidencias objetivas que sugieran que estos fármacos sean más específicos para el tratamiento de una de estas patologías. La razón para esta similitud en el perfil farmacológico reside en la similitud del mecanismo de acción y en su interrelación metabólica (ver Fig. 2).

No obstante existen diferencias farmacocinéticas significativas entre estos fármacos, que pueden ser clínicamente importantes a la hora de seleccionar el compuesto más adecuado (Jochemsen y Breimer, 1984). La vida media de las BZD no es predictiva de la aparición de su acción o de los efectos terapéuticos, sin embargo la tasa de absorción y distribución en el organismo son parámetros muy importantes para determinar la respuesta farmacodinámica como veremos más adelante.

Estructura química de las Benzodiazepinas.

En el sentido más riguroso, el término BZD se refiere a la estructura molecular (Fig. 1), compuesta de un anillo de benceno (A) acoplado a un anillo de diazepina (B). Puesto que todas las BZD importantes contienen también un anillo sustituyente 5-arilo (C), el término benzodiazepina se utiliza en general para referirse al núcleo completo de tres anillos.

Las BZD más utilizadas se pueden dividir en tres subgrupos:

- 1,4-Benzodiazepinas:

Contienen átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 4 del anillo diazepínico. A este grupo pertenecen las BZD más importantes desde el punto de vista terapéutico, e incluyen a diazepam, clordiazepóxido y lorazepam.

- 1,5-Benzodiazepinas:

Contienen átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 5 de anillo diazepínico. Ej. clobazam

- BZD tricíclicas:

Se componen a menudo del núcleo 1,4 benzodiazepina con un anillo adicional acoplado en las posiciones 1 y 2. Algunos de este grupo son el alprazolam, triazolam y midazolam.

Se han realizado numerosos intentos para correlacionar con exactitud la actividad farmacológica con la estructura química de las BZD, obteniéndose un éxito sólo limitado (Danneberg y Weber, 1983). El estudio de las relaciones estructura-actividad de las BZD sigue siendo objetivo de investigación. Sin embargo la ciclopirrolona zopiclona, no relacionada químicamente, ha mostrado ser útil como sedativo-hipnótico con un perfil tipo benzodiazepínico. Del mismo modo, las triazolopiridazinas han mostrado su utilidad como ansiolíticos en el hombre. Estos fármacos "no Benzodiazepinas" actúan también a través del receptor benzodiazepínico.

Farmacocinética.

Si las BZD ejercen su acción mediante la interacción con receptores en el SNC, el determinante principal de la ocupación de esos receptores es la concentración absoluta de fármaco en el plasma sistémico. La tasa de absorción es sumamente importante tras la administración oral de las BZD para determinar el inicio de los efectos farmacológicos (Greenblatt et al., 1984). Los cambios cronológicos de la ocupación de los receptores dependerá de las variaciones en las concentraciones cerebrales totales, las cuales dependen del patrón farmacocinético de distribución, eliminación y aclaramiento sistémicos (Miller et al., 1987a).

Las BZD pueden dividirse en tres grupos en base a su perfil metabólico (Abernethy et al., 1984):

- grupo I:

Aquellas que son biotransformadas en el hígado por reacciones oxidativas (N-desmetilación, hidroxilación), generando frecuentemente metabolitos activos (Greenblatt et al., 1984) que antes de su excreción también serán metabolizados. Un ejemplo es el clordiazepóxido (Fig. 2), que origina varios metabolitos activos importantes desde el punto de vista clínico.

- grupo II:

Benzodiazepinas conjugadas, no tienen metabolitos activos por lo que la actividad reside en el compuesto original (Greenblatt et al., 1984). Algunos de ellos son lorazepam, oxazepam.

- grupo III:

Aquellas que experimentan un fuerte efecto de primer paso antes de acceder a la circulación sistémica y su velocidad metabólica está muy unida al flujo sanguíneo hepático (Abernethy et al., 1984). Pueden tener metabolitos de vida media corta pero activos (Eberts et al., 1981). Ejemplos son triazolam, midazolam.

Las BZD que experimentan múltiples pasos metabólicos se acumulan de forma gradual y son eliminadas con más lentitud del organismo. Los metabolitos tienen su propia vida media de eliminación, usualmente ³30-50% más larga que el compuesto parental. En ancianos la vida media de eliminación se duplica o se triplica con frecuencia debido a la menor eficacia de la biotransformación hepática. En conjunto, las BZD que se eliminan con más rapidez del organismo se conocen como benzodiazepinas de vida media corta

(o corta a intermedia) y se acumulan en la sangre menos, pero con más rapidez que las de vida media larga, y se eliminan también más rápidamente.

En la práctica clínica se confunde a veces el término vida media de eliminación con duración de acción. El comienzo y la duración de acción de una benzodiazepina guardan relación con la absorción, la captación en el SNC y la unión a sus receptores. En dosis única o administración a corto plazo, el determinante del comienzo de acción es la absorción y liposolubilidad (para la penetración de la barrera hematoencefálica, BHE). Así pues algunos fármacos con vida media de eliminación larga, como el clorazepato y diazepam, tienen un comienzo de acción muy rápido por su rápida absorción y facilidad de atravesar la BHE. La duración de acción de un fármaco muy liposoluble, como el diazepam, también es más breve a pesar de su vida media larga, porque se redistribuye con rapidez fuera del SNC. Por el contrario, algunas BZD de vida media corta, como el oxacepam, se absorben lentamente, penetran con dificultad la BHE, pero se mantienen en el SNC más tiempo cuando se administra en dosis única. El atributo farmacocinético "vida media" adquiere significado clínico cuando se administra el fármaco a dosis múltiples durante un período prolongado de tiempo. Si se administra a intervalos frecuentes y regulares, el nivel plasmático asciende hasta alcanzar una situación estabilizada al cabo de aproximadamente cinco vidas medias, las mismas que se necesitarían para eliminar del organismo el 90% del fármaco. Así pues el conocimiento de la vida media tiene importancia sobre todo cuando se considera la obtención de niveles plasmáticos estabilizados o la supresión del tratamiento (Shader y Greenblatt, 1977).

Farmacología de las Benzodiazepinas. El receptor benzodiazepínico y la función GABA.

Schmidt et al. en 1967 fueron los primeros en mostrar que el diazepam podía potenciar los efectos inhibitorios del GABA en la médula espinal del gato. Más tarde se vió que este efecto se podía abolir si se deplecionaban los niveles endógenos de GABA, estableciéndose que el diazepam y las Benzodiazepinas relacionadas no actuaban de manera directa sobre el GABA, pero de alguna manera modulaban la transmisión inhibitoria vía GABA. Luego se demostró que las BZD se ligaban con gran afinidad y especificidad a elementos neuronales en el cerebro de los mamíferos y que existía una excelente correlación entre esa afinidad por esos sitios específicos y su potencia farmacológica para aliviar la ansiedad en animales y en el hombre (Leonard, 1992).

El GABA es un neurotransmisor aminoácido (ácido gamma-amino-butírico), y su receptor se diferencia de los receptores de los neurotransmisores clásicos, en que está formado por complejos receptores con lugares de acción para otros compuestos que modulan la respuesta del receptor al aminoácido o a sus agonistas. El receptor benzodiazepínico y el receptor del GABA son dos

entidades separadas situadas en la proximidad de un canal iónico común (Waddington, 1984). La fijación a su receptor del GABA, o un agonista GABAérgico como muscimol, causa un cambio en su disposición que conduce a un aumento en la permeabilidad de la membrana al ión cloruro y a la inhibición subsiguiente, por hiperpolarización, de la neurona postsináptica. La fijación del agonista de la benzodiazepina a su receptor causa un cambio en la disposición del receptor del GABA que aumenta la afinidad de fijación para su ligando, produciéndose un incremento en la acción del GABA (Bergman, 1986). En consecuencia, las Benzodiazepinas alargan notablemente el período durante el cual ni los estímulos aplicados ni los espontáneos pueden desencadenar una descarga neuronal (Harvey, 1985). Los barbitúricos, y hasta cierto punto el alcohol, producen también su efecto ansiolítico y sedativo facilitando la transmisión GABAérgica. Esta acción de compuestos no relacionados estructuralmente con las BZD, puede ser explicada por su capacidad de estimular lugares específicos en el complejo del receptor del GABA, pero actuando en lugares asociados más directamente sobre el canal cloruro (Fig. 3).

Diversos estudios han demostrado la existencia de dos tipos principales de receptores GABA llamados GABA-A y GABA-B. El receptor GABA-A está directamente relacionado con el canal cloruro y está ampliamente distribuido, especialmente en las regiones límbicas de cerebro; en cambio, el receptor GABA-B parece actuar directamente sobre el canal de potasio y disminuyendo la conductancia del calcio y está distribuido en el cerebro y en las terminales nerviosas periféricas. Mientras la estimulación del receptor GABA-A produce potenciales inhibitorios rápidos, la estimulación del receptor GABA-B produce potenciales inhibitorios lentos y despolariza directamente las membranas nerviosas (Leonard, 1992).

Estudios más recientes muestran al receptor GABA-A como un complejo multimérico formado por diferentes subunidades estructurales (Olsen y Tobin, 1990; Lüddens y Wisden 1991). Los compuestos capaces de interactuar con la subunidad α de este receptor, entre ellos las BZD, son clínicamente importantes en el tratamiento de desórdenes neurológicos y psiquiátricos tales como epilepsia y ansiedad (Olsen et al., 1986; Beer et al., 1990).

Efectos secundarios.

Los efectos secundarios más destacados de las BZD se producen a nivel del SNC. Los más característicos son sedación y somnolencia. La mayoría de los pacientes presentan una sedación de grado variable al comienzo del tratamiento (Greenblatt et al., 1983a; 1983b), pero es transitorio ya que se desarrolla tolerancia a este efecto. Las BZD producen con frecuencia ataxia, disartria, incoordinación, diplopía y vértigo (Greenblatt et al., 1983a; 1983b). En general, los efectos secundarios están en relación con la dosis y la

susceptibilidad individual, siendo los pacientes ancianos los más susceptibles. Las BZD interactúan con fármacos hipnóticos y con el alcohol, que potencian la sedación sobre el SNC, y aumentan también el efecto euforizante de los opiáceos.

Otros efectos característicos de las BZD son la alteración de la memoria y el rendimiento psicomotor. Numerosos estudios indican una alteración de la memoria en la fase de consolidación, sin alterar la entrada sensorial ni la retención (Angus y Rommey, 1984); dificultando la recuperación tardía. Otro tipo de alteración de la memoria que producen es la amnesia anterógrada, que no se asocia con el grado de trastorno psicomotor y sedación (Roache y Griffiths, 1985). Los trastornos de rendimiento cognitivo y neuromotor están bien documentados tanto en tratamiento agudo como crónico, y son las pruebas de rapidez psicomotora, coordinación-ataxia y atención sostenida las que mejor reflejan este efecto de las BZD (Ellinwood y Nikaido, 1987).

Existen comunicaciones de cambios afectivos desfavorables como hostilidad, especialmente bajo condiciones de frustración (Salzman et al., 1974; 1975). Para algunos esta pérdida de control es un efecto secundario de las BZD en pacientes con personalidad límite (Gardner y Cowdry, 1985), mientras para otros la aparición de hostilidad es relativamente rara y en la mayoría de los casos carece de importancia clínica (Dietch y Jennings, 1988).

Dependencia y tolerancia a las Benzodiacepinas.

Aunque con estos fármacos se observa una tolerancia funcional, que parece afectar más a los efectos sedativos y anticonvulsionantes que a los ansiolíticos, ésta carece de una magnitud normalmente destacable en la práctica clínica (Oswald et al., 1982; Owen y Tyrer, 1984). En cambio la dependencia y el síndrome de retirada que ocasiona un tratamiento con BZD sí tiene una importante relevancia clínica. La mayoría, si no todos, los fármacos sedantes-hipnóticos, incluyendo las BZD, producen dependencia fisiológica y síndrome de discontinuación en proporción con la cantidad consumida. La correlación entre dosis y gravedad de la dependencia ha sido comprobada en estudios con animales (Redmond, 1986). En la clínica se ha descrito dependencia tras la retirada de dosis altas de BZD de vida media larga (Abernethy et al., 1981; Ashton, 1984) y de vida media corta (Barton, 1981; Vital-Herne et al., 1985). Del mismo modo existen numerosos informes de dependencia fisiológica en respuesta a dosis terapéuticas de BZD de vida media tanto larga (Abernethy et al., 1981; Ashton, 1984; Marks, 1985), como corta (Barton, 1981; Cohn y Wilcox, 1984; Rickels et al., 1986). De esto se deduce que la dosis no es la única determinante del desarrollo de dependencia, sino que existen otros factores como duración del tratamiento, tipo de fármaco y factores relacionados con el paciente.

Como hemos visto el carácter cuantitativo de los síntomas de discontinuación es similar para las BZD de vida media larga y corta (Rickels et al., 1986). Sin embargo estos síntomas suelen comenzar antes y ser más graves cuando se suspenden súbitamente las BZD de vida media corta, que al suspender las de vida media larga. La variable crítica para predecir el momento de comienzo y la gravedad de los síntomas es, por tanto, la vida media de eliminación del fármaco (Hollister, 1981) aunque no todos los autores están de acuerdo (Böning, 1985). Por otro lado hay que decir que no todos los pacientes sufren síntomas de retirada graves (Laughren et al., 1982), ni incluso tras la administración de BZD de vida media corta y potencia alta.

En cuanto al mecanismo, existen evidencias de que un tratamiento crónico con BZD causa una regulación descendente del GABA (Cowen y Nutt, 1982; Miller et al., 1988). En caso de supresión del tratamiento, la disociación brusca de la benzodiacepina de sus receptores puede dar lugar a una reducción aguda del GABA (Cowen y Nutt, 1982). Esto provoca a su vez una mayor excitabilidad de SNC (una menor inhibición) que puede producir irritabilidad, hiperacusia, mioclonía, convulsiones, etc. Es probable que la pérdida del tono inhibitor GABAérgico después de suspender el tratamiento con BZD sea el causante, o al menos guarde relación, con el fenómeno de ansiedad por rebote. Miller y cols. (1987b) obtuvieron que dosis bajas y niveles sanguíneos bajos de alprazolam y triazolam, producían una regulación ascendente del receptor benzodiazepínico, lo que explicaría los síndromes de rebote entre una dosis y la siguiente o al disminuir la dosis.

Las benzodiacepinas en la dependencia a opiáceos.

El uso de fármacos psicotropos, entre ellos las benzodiacepinas, como fármacos de abuso por la población heroinómana está bien documentado. Los adictos a opiáceos usan las Benzodiacepinas como fármacos sustitutos, sobre todo flunitrazepam, diazepam y triazolam, cuando no encuentran la principal droga de abuso. La razón por la que los heroinómanos eligen estos psicotropos no está del todo clara.

Las BZD, además de otros fármacos no opiáceos como clonidina y algunos antidepresivos, son usadas en la desintoxicación a opiáceos. Ansiolíticos como diazepam y prazepam son usados en clínica para disminuir los síntomas en el síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) tanto en adultos (Sugerman et al., 1971), como en niños (Nathenson et al., 1971). Las bases farmacológicas de esta disminución de los síntomas no se conocen de manera precisa.

Se ha sugerido que las BZD pueden modular el sistema opioide a través del sistema GABAérgico. Este importante sistema de inhibición es capaz de reducir la actividad de otros sistemas de neurotransmisión tales como el serotoninérgico y el noradrenérgico (Sawynok, 1984; Lee et al., 1987), estrechamente implicados en el SAO a través de estructuras tales como el

locus coeruleus y el núcleo de rafe magnus (Gold et al., 1979; Maldonado et al., 1992). Por otro lado, Redgrave y Dean (1981) demostraron que la picrotoxina induce saltos característicos en el SAO en ratas no tratadas con opiáceos. La presencia de salto requiere una integración de los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico, lo que refuerza la hipótesis de la implicación GABAérgica mediada por otros sistemas. De esta manera las BZD podrían modular el SAO, disminuyendo la actividad de otros sistemas de neurotransmisión mediante una estimulación GABAérgica.

Apoyando esta hipótesis, nosotros hemos demostrado que agonistas benzodiazepínicos son capaces de atenuar algunos síntomas en el SAO (Gibert-Rahola et al., 1988; Maldonado et al., 1991; Valverde et al., 1992), y que este efecto está mediado, al menos en parte, por mecanismos noradrenérgicos y serotoninérgicos (Valverde et al., 1995).

Sin embargo, la transmisión GABAérgica no es la única conexión de las BZD y la dependencia a opiáceos. Las BZD pueden interactuar directamente con las neuronas centrales del sistema opioide (Wuster et al., 1980; Rosland y Hole, 1990; Nowakowska y Chodera, 1991). Además, la naloxona ha mostrado ser útil en la sobredosis o en la intoxicación aguda por flunitrazepam (Nicolai et al., 1981).

Se ha demostrado que tanto la analgesia (Sivam y Ho, 1985; Bianchi et al., 1993; Tejwani et al., 1993) como la tolerancia (Sivam y Ho, 1985) morfínica pueden ser modificadas por las BZD y otros agentes GABAérgicos. Por otro lado, el sistema GABAérgico ejerce una influencia inhibitoria en la expresión del gen de pro-enkefalina en el estriado (Reimer y Höllt, 1991).

En el curso del SAO se produce un descenso de los niveles cerebrales de GABA y esto podría ser responsable, al menos en parte, de la característica hiperexcitabilidad observada en el síndrome de retirada (Antonelli y cols., 1986).

Por lo tanto, vemos que las BZD pueden ser fármacos útiles en el manejo del SAO pero su potencialidad de abuso requiere un seguimiento del paciente. Existe una base clínica y farmacológica que justifica su utilización, que va en el plano clínico, por una inducción de sedación, ansiólisis y efecto hipnótico, y en el plano farmacológico, por una inducción de los mecanismos neurobiológicos que subyacen en el SAO.

	Vida media	Acumulación
<i>BDZ usadas en la ansiedad</i>		
Clordiazepóxido*	20-90	+++
Diazepam*	20-90	+++
Oxazepam	6-28	+
Lorazepam	8-24	±
Alprazolam	6-16	+
<i>BDZ usadas en el insomnio</i>		
Nitrazepam	16-40	+++
Temazepam	6-10	+
Lormetazolam	8-12	+
Loprazolam	6-12	+
Triazolam	4-10	-

* con metabolitos activos. +++ marcada, + alguna, ± ? alguna, - ninguna

Tabla 1. Algunas de las Benzodiazepinas más usadas.

Referencias.

Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Treatment of diazepam withdrawal syndrome with propranolol. *Ann Intern Med* 94: 354-355, 1981.

Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ochs HR et al. Benzodiazepine drug-drug interactions commonly occurring in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 8 (suppl 4): 80-93, 1984.

Angus WR, Romney DM. The effects of diazepam on patients' memory. *J Clin Psychopharmacol* 23: 21-23, 1985.

Antonelli T, Beani L, Bianchi C et al. Cortical acetylcholine release is decreased and gamma-aminobutyric acid outflow is reduced during morphine withdrawal. *Br J Pharmacol* 89: 853-860, 1986.

Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *Br Med J* 88: 1135-1140, 1984.

Barton DF. More on lorazepam withdrawal. *Drug Intell Clin Pharm* 15: 487-488, 1981.

Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, et al. In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: a new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* 31: 1007-1014, 1990.

Bergman SA. The benzodiazepine receptor. *Anaesthes Prog* (Sept/Oct): 213-219, 1986.

Bianchi M, Mantegazza P, Tammiso R, et al. Peripherally administered benzodiazepines increase morphine-induced analgesia in the rat. Effect of Ro 15-3505 and FG 7142. *Arch Int Pharmacodyn* 322: 513, 1993.

Böning J. Benzodiazepine dependence: clinical and neurobiological aspects. In: *Chronic Treatments in Neuropsychiatry* (Kemali D, Racagni G: eds.) Raven Press, New York, pp 185-192, 1985.

Cohn JB, Wilcox CS. Long-term comparison of alprazolam, lorazepam and placebo in patients with anxiety disorders. *Pharmacotherapy* 4: 93-98, 1984.

Cowen PJ, Nutt DJ. Abstinence symptoms after withdrawal of tranquillizing drugs: is there a common neurochemical mechanism? *Lancet* 2: 360-362, 1982.

Crawley NJ, Marangos PJ, Stivers J et al. Chronic clonazepam administration induces benzodiazepine receptor subsensitivity. *Neuropharmacology* 21: 85-89, 1982.

Danneberg P, Weber KH. Chemical structure and biological activity of the benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 16: 231S-243S, 1983.

Dietch J, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 49: 184-188, 1988.

Eberts FS, Philopoulos Y, Reineke LM et al. Triazolam dispositions. *Clin Pharmacol Ther* 29 (1): 81-93, 1981.

Ellinwood EH, Nikaido AM. Perceptual-neurometer pharmacodynamics of psychotropic drugs. In: *Psychopharmacology: The Third Generation in Progress*. (Meltzer HY, ed.) New York, Raven Press pp 1457-1466, 1987.

Gardner DL, Cowdry RW. Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 142: 98-100, 1985.

Gibert-Rahola J, Maldonado R, Micó JA, et al. Comparative study in mice of flunitrazepam vs diazepam on morphine withdrawal syndrome. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 12: 927-933, 1988.

Gold MS, Byck R, Sweeney DR et al. Endorphin-locus coeruleus connection mediates opiates action and withdrawal. *Biomedicine* 30: 1-4, 1979.

Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Current status of benzodiazepines: part I. *N Engl J Med* 309: 354-358, 1983a.

Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Current status of benzodiazepines: part II. *N Engl J Med* 309: 354-358, 1983b.

Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR et al. Benzodiazepine pharmacokinetics: An overview. In: *Antianxiety Agents* (Burrows, Norman, Davies: eds.). Elsevier Science Publishers, New York, pp 79-92, 1984.

Harvey SC. Hypnotics and sedatives. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (7th ed.) (Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F: eds.). Macmillan, New York, pp 339-371, 1985.

Herman JB. Comparing alprazolam and clonazepam in the treatment of panic disorders. *Currents* 7: 5-10, 1988.

Hollister LE. Pharmacology and pharmacokinetics of the minor tranquilizers. *Psychiatric Annals* 2: 26-31, 1981.

Jochemsen R, Breimer DD. Pharmacokinetics of benzodiazepines: Metabolic pathways and plasma level profiles. *Curr Med Res Opin* 8 (suppl 4): 60-79, 1984

Laughren TP, Battey Y, Greenblatt DJ et al. A controlled trial of diazepam withdrawal in chronically anxious outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 65: 171-179, 1982.

Lee EHY, Wang FB, Tang YP, et al. GABAergic interneurons in the dorsal raphe mediate the effects of apomorphine on serotonergic system. *Brain Res Bull* 18: 34353, 1987.

Leonard BE. Anxiolytics and the treatment of anxiety disorders. In: *Fundamentals of psychopharmacology*. (J Wiley & Sons: eds.). John Wiley & Sons, Chichester, pp 99-112, 1992.

Leonard BE. Basic aspects of neurotransmitter function. In: *Fundamentals of psychopharmacology*. (J Wiley & Sons: eds.). John Wiley & Sons, Chichester, pp 1-46, 1992b.

Luddens H, Wisden W. Function and pharmacology of multiple GABA-A receptor subunits. *Trends Pharmacol Sci* 12: 49-51, 1991.

Maldonado R, Micó JA, Valverde O, et al. Influence of different benzodiazepines on the experimental morphine abstinence syndrome. *Psychopharmacology* 105: 197-203, 1991.

Maldonado R, Stinus L, Gold LH et al. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 261: 669-677, 1992.

Marks J. Chronic anxiolytics treatment: benefits and risk. In: *Chronic Treatments in Neuropsychiatry* (Kemali D, Racagni G. eds.). Raven Press, New York, pp 173-183, 1985.

Miller LG, Greenblatt DJ, Paul SM et al. Benzodiazepine receptor occupancy in vivo: correlation with brain concentrations and pharmacodynamic actions. *J Pharmacol Exp Ther* 240: 516-522, 1987.

Miller LG, Greenblatt DJ, Barnhill FG et al. Benzodiazepines' receptor binding of triazolobenzodiazepines in vivo: increased receptor number with low dose alprazolam. *J Neurochem* 49: 1595-1601, 1987b.

Miller LG, Greenblatt DJ, Barnhill JG, et al. Chronic benzodiazepine administration I: tolerance is associated with benzodiazepine receptor downregulation and decreased gamma-aminobutyric acid receptor function. *J Pharmacol Exp Ther* 246: 170-176, 1988.

Nathenson G, Golden GS, Litt IP. Diazepam in the management of the neonatal narcotic withdrawal syndrome. *Pediatrics* 48: 523-527, 1971.

Nicolai P, Di Carlo M, Alfani F et al. La nostra esperienza sull intossicazione acuta da flunitrazepam. Riv Tossicol Sperim Clin 3: 47, 1981.

Nowakowska E, Chodera A. studies on the involvement of opioid mechanism in the locomotor effects of benzodiazepine in rats. Pharmacol Biochem Behav 38: 265-266, 1991.

Olsen RW, Venter JC. Benzodiazepine-GABA-A receptors and chloride channels: structural and functional properties. In: Receptor Biochemistry and Methodology. (Venter JC, Harrison L: eds.). Liss, New York, vol. 5, 1986.
Olsen RW, Tobin AJ. Molecular biology of GABA-A receptors. FASEB J 4: 1469-1480, 1990.

Owen RT, Tyrer PJ. Benzodiazepine dependence: a review of the evidence. Med Prog (May): 53-69, 1984.

Peet M, Moonie L. Abuse of benzodiazepines. Br Med J 1: 714, 1977.

Public Citizen Health Research Group. Drug induced tranquility. Health Letter 3: 6-8, 1987.

Ramster D, Barber AJ, Deb A et al. A policy on benzodiazepines (letter). Lancet 2: 1406, 1987.

Redgrave P, Dean P. Collicular picrotoxin alleviates akinesia but not sensory select in rats with 6-hydroxidopamine lesions of ventral midbrain. Psychopharmacol 75: 204-209, 1981.

Redmond DE. Alprazolam: high-dose kinetics in primates, in Agenda and Abstracts for Panic disorders Biological Research Workshop, Washington, DC, April 14-16, 1986

Reimer S, Höllt V. GABAergic regulation of striatal opioid gene expression. Brain Res (Mol Brain Res) 10: 49-54, 1991.

Rickels K, Case WG, Downing RW et al. One-year follow-up of anxious patients treated with diazepam. J Clin Psychopharmacol 6: 32- 36, 1986.

Roache JD, Griffiths RR. Comparison of triazolam and pentobarbital: performance impairment, subjective effects, and abus liability. J Pharmacol Exp Ther 234: 120-133, 1985.

Rosland JH, Hole K. Benzodiazepine-induced antagonism of opioid antinociception may be also abolished by spinalization or blockade of the benzodiazepine receptor. Pharmacol Biochem Behav 37: 505-509, 1990.

Salzman C, Kochansky GE, Shader RI et al. Chlordiazepoxide-induced hostility in a small group setting. *Arch Gen Psychiatry* 31: 401-405, 1974.

Salzman C, Kochansky GE, Shader RI et al. Is oxazepam associated with hostility? *Diseases of Nervous System* 36: 30-32, 1975.

Sawynok J. GABAergic mechanisms in antinociception. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 8: 581-886, 1984.

Shader RI, Greenblatt DJ. Clinical implications of benzodiazepine pharmacokinetics. *Am J Psychiatry* 134: 652-656, 1977.

Sivam SP, Ho IK. GABAergic drugs, morphine and morphine-tolerance. A study in relation to nociception and gastrointestinal transit in mice. *Neuropharmacology* 22: 767-774, 1983.

Sugerman AA, Mikstal MW, Freymuth HW. Comparison of prazepam and placebo in the treatment of convalescing narcotic addicts. *J Clin Pharmacol* 11: 383-387, 1971.

Tejwani GA, Rattan AK, Sribanditmongkol P, et al. Inhibition of morphine-induced tolerance and dependence by a benzodiazepine receptor agonist midazolam in the rat. *Anesth Analg* 76: 1052-1060, 1993.

Valverde O, Micó JA, Maldonado R et al. Changes in benzodiazepine-receptor activity modify morphine withdrawal syndrome in mice. *Drug Alcohol Depend* 30: 293-300, 1992.

Valverde O, Micó JA, Maldonado R et al. Study of the mechanisms involved in behavioral changes induced by flunitrazepam in morphine withdrawal. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 19: 973-991, 1995.

Vital-Herne J, Brenner R, Lesser M. Another case of alprazolam withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 142: 1515, 1985.

Waddington JL. Recent studies on the brain benzodiazepine receptor. *Ir J Med Sci* 153 (8): 263-267, 1984.

Wuster M, Duka T, Herz A. Diazepam-induced release of opioid activity in the rat brain. *Neurosci Lett* 16: 335-337, 1980.