

**GENERIKUS ALPRAZOLAM ÉS ANYAVEGYÜLET SZORONGÁSOLDÓ HATÁSÁNAK
ÉS TERÁPIÁS EGYENÉRTÉKUSÉGÉNEK VIZSGÁLATA PÁNIK BETEGSÉGBEN.**

Faludi Gábor dr., Sárosi Andrea dr., Molnár Annamária dr., Félegyházy Zsolt dr., Tutzer Júlia dr.

Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport,

Levelezési cím: Dr. Faludi Gábor

Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb

1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.

E-mail: faludi@kut.sote.hu

Internet: www.psych.kutvolgyi.sote.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi 15 évben nagyszámban születtek közlemények, melyek a nagypotenciálú benzodiazepinek, köztük az alprazolam szorongásoldó és antipánik hatásáról számolnak be. Tanulmányunk célja, hogy összehasonlítsuk a generikus alprazolam (EGIS) és az anyavegyület (Upjohn) szorongásoldó hatását és megítéljük terápiás egyenértékűségüket a pánikbetegség kezelésében.

Nyolc magyarországi centrumban 62, a DSM IV kritériumai szerint diagnosztizált pánikbeteg került kezelésre, mely 26 héten át tartott. A vizsgálati periódus alatt 9 betegvizit történt, az állapotváltozást primér (Hamilton Szorongás Skála) és szekunder (Bandelow pánik kérdőív) hatékonysági mutatók, mellékhatás méro skálák segítségével mértük. A kezelés biztonságát a vitális paraméterek és a nem várt mellékhatások rendszeres feljegyzésével követtük.

Az eredmények statisztikai értékelése azt mutatta, hogy a generikus alprazolam, a referencia alprazolammal egyenértékű terápiás hatású, jó anxiolitikum, a pánikbetegségben hatékony szer, hatáskezdeté gyors, jelentos antipánik és antifóbiás tulajdonsága mellett kiemelendo még a kezeléssel kapcsolatban mutatott nagyfokú biztonsága.

Kulcsszavak:: alprazolam, terápiás egyenértékűség, pánikbetegség

SUMMARY

In the last 15 years several papers were published about the anti-anxiety and antipanic effects of high potential benzodiazepines especially of alprazolam.

The main aim of our study was to compare the anxiolytic effect and the therapeutic equivalence of the generic alprazolam (EGIS) to the original compound (Upjohn) in panic disorder. In eight Hungarian centres 62 panic patients (diagnosed DSM IV. according to criteria) were enrolled to the 26-week-study. There were nine visits performed during the treatment period. The primary efficacy was assessed by Hamilton Anxiety Scale and the secondary efficacy was assessed by Bandelow Panic Rating Scale, side-effects were also recorded. Safety was monitored by recording the vital parameters and the adverse events. Statistical evaluation of the results showed that the generic alprazolam had the same therapeutic effect as the original one, it was found to be a fast-acting, reliable anxiolytic drug effective in panic disorder. In addition to its antipanic and antiphobic properties its high safety profile should also be emphasised.

Key-words: alprazolam, therapeutic equivalence, panic disorder

Irodalmi adatok szerint a szorongásos betegségek a népesség 3-5 %-át érintik. A viszonylagosan jól kidolgozott diagnosztika ellenére gyakran nem kapnak mégsem adekvát kezelést a páciensek, mivel tüneteiknek – rossz közérzet, szívritmuszavar, gyomor-bél vagy idegrendszeri panaszok, légszomj, megfelelően első lépésben általában a háziorvost, kardiológust gasztroenterológust, neurológust keresik meg panaszaiikkal. Sok esetben a szorongásos betegség diagnózisa csak az egyéb kórisme kizárása után kerül kimondásra. Az ellentmondásokat jelzi, hogy a szorongásoldók ugyanakkor a legtöbbször rendelt gyógyszerek közé tartoznak, közöttük is a benzodiazepinek a leggyakrabban felírt szerek közé tartoznak, a 60-as évektől receptszámuk folyamatosan emelkedik. A szorongás oldására korábban alkalmazott szereket (opiátok, barbiturátok, belladonna, meprobamat stb.) kedvezőtlen mellékhatásai miatt csaknem teljesen kiszorították a mindennapi orvosi gyakorlatból. A benzodiazepinek kevésbé toxikus, nagyobb terápiás szélességű, jól tolerálható, szorongásoldó, altató, izomrelaxáns és görcsgátló hatású vegyületek, melyek szorongásoldó képességük mellett az említett tulajdonságaiknak köszönhetően számos egyéb indikációs területen kerülnek alkalmazásra a klinikumban.^{1., 2.} Az utóbbi másfél évtizedben az ún. szelektív, nagypotenciálú benzodiazepinek használata terjedt el, igen jó szorongásoldó és antipánik hatásukat hosszú távon megtartják, toleranciajelenség az anxiolitikus hatásra nem, csak a szedatív és antikonvulzív tulajdonságukra alakul ki. Függséggel elsősorban azoknál a pácienseknél kell számolni, akiknek az anamnézisében más szerekkel való abúzus, dependencia vagy személyiségzavar szerepel.

A nagypotenciálú, anxioszelektivebb szerek közé tartozik az alprazolam is, mely szerkezetileg triazolobenzodiazepin,. Az elmúlt kb. tizenöt évben tanulmányok sora igazolta az alprazolam antipánik hatását, és az első benzodiazepin volt, amit pánik betegség kezelésére törzskönyveztek . 80 %-ban kötődik a plazmafehérjékhez, felezési ideje 12-15 óra, a májban metabolizálódik, fő metabolitja az alfaOH-alprazolam, melynek plazmaszintje igen alacsony, biológiai aktivitása kb. fele az anyavegyületének, emellett még egy inaktív benzofenon származék is keletkezik. ^{3.}

Az első placebóval kontrollált, multicentrikus, alprazolámmal végzett vizsgálatról Ballenger és munkatársai számoltak be 1988-ban. Tanulmányuk szerint az 5,7 mg/nap átlag dózissal kezelt pánikbetegek 55%-a vált rohammentessé a 8 hetes kezelés végére. Liebowitz és munkatársai 30 pánik beteg közül 22-ben találták hatásosnak az alprazolámot.⁴ Beszámolójuk szerint gyorsan csökkentette az anticipatoros szorongást, az elkerülő magatartást és meggátolta a pánik rohamok kialakulását. Lydiard és munkacsoportja placebóval hasonlította össze az alprazolam hatását pánik betegség kezelésekor és szignifikáns javulást írtak le az alprazolámmal kezelt csoportjában.⁵ Marks és munkatársai 154 agorafóbiával szövődött pánik betegben vizsgálták a szert, és átlagosan napi 5mg dózis mellett számoltak be a páciensek fóbiás panaszaink enyhüléséről.⁶ Schweizer és munkatársai 194 pánikbeteget vontak be egy nyolc hetes, placebo kontrollált, duplavak vizsgálatba, melynek során 4,7mg/nap átlag dózisban az alprazolám kezelés 6. hetére teljesen meggátolta a pánikrohamok és a fóbiás elkerülő magatartás kialakulását.⁷ Sanderson munkacsoportja tíz pánik beteget kezelt napi 1 mg alprazolámmal és placebóval, és az tapasztalták, hogy a placebo csoportban a széndioxiddal provokált pánik rohamok előfordulási gyakorisága 70 % volt szemben az alprazolam csoportban észlelt 10%-os rohamgyakorisággal..⁸ Noyes és munkatársai 241 betegben végzett összehasonlító tanulmányukban arról számoltak be, hogy az alprazolam ugyanolyan jól csökkenti a pánik betegség tüneteit, mint a diazepam és mindkét szer szignifikánsan hatékonyabb a placebónál.⁹ Sheikh idős pánik betegben az ajánlott adag felét alkalmazva megfigyelte, hogy az alprazolam jól csökkenti a betegség tüneteit és emellett jól tolerálható volt.¹⁰

Vizsgálatunk célja az volt, hogy összehasonlítsuk egy generikus alprazolam (Frontin, EGIS) és a referencia alprazolam (Xanax, Upjohn) hatásos dózisának és mellékhatásainak terápiás egyenértékuségét a pánikbetegség kezelése során, figyelemmel a kezelés biztonságára valamint a tolerancia és a dependencia jelenségekre is.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálat, nyílt, multicentrikus, randomizált, ön és csoportkontrollos felépítésű volt és nyolc magyarországi centrumban zajlott. A protokoll szerint részt vehettek benne úgy a fekvőbeteg, mind a járóbeteg ellátás keretében kezelt páciensek. A vizsgálat dokumentációját előzetesen az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) és a helyi Etikai Bizottságok jóváhagyták. A résztvevők a beteg tájékoztatás után egyetértő és beleegyező nyilatkozatukat adták. 18 és 65 év közötti nők, és férfiak kerülhettek be a vizsgálatba. Beválasztási kritérium volt a DSM IV ajánlásai szerint diagnosztizált pánikbetegség (agorafóbiával vagy anélkül) fennállása a Hamilton Szorongás Skálán (HAS) elért 18-nál nagyobb pontszámmal. Kizártuk a vizsgálatból azokat a pácienseket, akiknek a 17 kérdésből álló Hamilton Depresszió Skálán (HAMD) 12-nél több volt az összpontszáma, a pánikrosszullétet valamilyen organikus ok is magyarázhatta (pl. pajzsmirigybetegség), kóros vese- és májfunkció, terhesség, szoptatás, és a kezelőorvos által kontra indikációnak minősített egyéb állapotok (pl. súlyos belszervi betegség, suicid veszély). Nem vontuk be a kezeléssel azokat a betegeket, akik más szorongásoldót, hangulatjavítót és β -blokkolót- szorongásoldóként- szedtek és ezeknek a gyógyszerek elhagyása nem volt lehetséges.

A páciensek állapotát a HAS, HAMD, a Bandelow féle pánik kérdőív, „Szubjektív tünet”, a „Szubjektív tünet és mellékhatás” és a 10 fokozatú „Hatásosság” skálák kitöltésével követtük. Az említetteken kívül a terápia során a páciensek betegnaplót vezettek.

A kezelés biztonságát, a testsúlyt, a vérnyomást, a kísérő gyógyszereket, a nem várt mellékhatásokat rendszeresen monitoroztuk. A kezelés előtt és a befejezésekor belszervi és neurológiai vizsgálat, EKG és labor vizsgálatok történtek. Labor vizsgálatok közül – vörösvérsejtszám, fehérvérsejtszám, hemoglobin, hematokrit, süllyedés, szérum kreatinin, karbamid, vércukor, szérum bilirubin, gamma GT, SGOT, SGPT és pajzsmirigyfunkció mérést végeztünk. A 26 héten át tartó kezelés betegvizitjeire - összesen 9 volt - a beválasztáskor, a kezelés

1., 3., 6., 9., 12., 18., és 26. hetében került sor. Törekedtünk arra, hogy minden vizitet lehetőleg ugyanaz a vizsgáló orvos, ugyanabban a napszakban, ugyanazokkal a vizsgáló módszerekkel végezze.

A kezelést 3 x 0,25, súlyosabb esetekben 3x0,5 mg Frontinnal vagy ugyanilyen dózisu referencia Alprazolammal kezdtük el per os. A dózist a kezelorvos bármikor módosíthatta. Egyéni mérlegelés és a klinikai kép súlyosságától függően a maximális napi dózis 5-6 mg volt. Primer hatékonysági paraméternek a HAS pontszámainak változását tekintettük, secunder hatékonysági paraméterként a „Bandelow féle kérdőív, a HAMD, „ Szubjektív Tünet és Mellékhatás, a Hatásosság skálák értékeinek változásait vettük figyelembe.

Az egyes vizitek közötti szignifikancia vizsgálatnál, ha a két szomszédos viziten mért értékek között nem volt szignifikáns különbség, a következő vizitet vettük figyelembe.

A szorongásos tünetek összehasonlításakor az ún. nem-parametrikus Friedmann-Kendall féle próbát használtuk. Leíró statisztikai módszerek alkalmazásával kerültek kiértékelésre a „Szubjektív tünet skála” a betegnapló értékei, és a belgyógyászati valamint neurológiai és labor vizsgálati paraméterek.

EREDMÉNYEK

A bevont 62 beteg - átlagéletkoruk 35,6 év -21 férfi (33,9 %) és 41 (66,1%) közül 40 (64,5 %) került a generikum csoportba és 22 (35,5 %) kapott referencia alprazolamot. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a nem és kor szerinti megoszlásban. Mindkét alprazolam csoportban a primer hatékonysági mutatónak használt HAS összpontszám szignifikáns csökkenést mutatott ($p < 0,001$). A generikum csoportban a HAS összpontszáma a 27,1-es kiindulási értékről 5,5-re csökkent, a referencia alprazolammal kezelt betegcsoport HAS pontszáma a kezdeti 26,9

pontos átlagértékről 3,3 pontra mérséklődött (1. ábra). A HAS egyes tünet-clusterek közül a szorongás (2.ábra), félelem (3.ábra), koncentráció-figyelem (4.ábra) alskáláinak pontjai a 26 hét során szintén fokozatosan és szignifikánsan csökkentek, úgyszintén a kardiovaskuláris tünetek alakulását mérő alskála ponttrétekei (5.ábra), jelezve a szindróma különböző tüneteiben bekövetkező kedvező változásokat. A szekunder hatékonysági paraméternek használt Bandelow féle pánik-agorafóbia kérdőív eredményeit elemezve azt találtuk, hogy a kétféle alprazolammal kezelt pácienseknek szignifikánsan csökkent a pánikroham gyakorisága (6.ábra), a rohamok súlyossága (7. ábra). Mindkét csoport betegei az elkerülő viselkedés szignifikáns javulásáról és fóbias szorongásélmény csökkenéséről számoltak be (8. ábra), és a rohamok között állandósult félelem érzésének is jelentős mérséklődéséről számoltak be (9. ábra).

A Hamilton Depresszió Skálán kezelés előtt és után mért összpontszámokban is szignifikáns csökkenés figyelhető meg mindkét betegcsoportnál. A generikumot szedőknél 11,6- ról 4,7-re, a referencia alprazolamot szedőknél pedig 10,6 pontról 4,7 pontra mérséklődött az összpontszám (10. ábra).

A „Szubjektív Tünet Skálán” regisztrált panaszok közül a fejfájás, fáradtság, izomgyengeség mindkét csoportban kezelés előtti és utáni pontszámokban szignifikáns csökkenés tapasztalható, gastrointesztinalis panaszokra is mindkét kezelés pozitívan hatott. (11. ábra)

A vizsgáló orvosok a második vizittól egy 10 fokozatú „Hatásosság” skála segítségével értékelték a páciensek általános állapotát. A generikum kezelés egy hete után 6,1 pontos (kissé javult) érték a kezelés végére 8,81 (jelentősen javult) értékre változott, a referencia alprazolam kezelésre a 6,14 pontos érték a kezelés végére 9,18 (jelentős javulás) pontra változott. A javulás mértéke mindkét betegcsoportban szignifikáns volt. (12. ábra)

A páciensek 26,7 %-ának volt társuló szív – és érrendszeri, 13,8 %-ának emésztoszervi, 8,6 %-ának anyagcsere, 9,5 %-ának mozgásszervi és 9,5 %-ának allergiás betegsége az anamnézis szerint. A 14,7 %-uk dohányzott. 29 %-uk szedett más gyógyszert is a kezelés során.

A kezelés előtt és végén elvégzett belgyógyászati, neurológiai és labor vizsgálatok nem mutattak klinikailag szignifikáns eltérést. A betegek vérnyomását a vizsgálat ideje alatt folyamatosan monitoroztuk.

A bevont 62 paciens közül 49 (79 %) fejezte be a kezelést a protokoll szerint. A generikumot szedők közül 7 (17 %), a referencia alprazolam csoportból 6 (30 %) fejezte be a 26. hét előtt a kezelést. (1 és 2. táblázat).

GENERIKUM ALPRAZOLAM	A KEZELÉS BEFEJEZÉSÉNEK AZ IDOPONTJA	A KEZELÉS KORAI BEFEJEZÉSÉNEK AZ OKA
	3.hét	1 beteg- elköltözött 2 beteg- hatástalan kezelés 1 beteg- állapotrosszabbodás
	9. hét	1 beteg- hatástalan kezelés 1 beteg- mellékhatás
	12. hét	1 beteg- nem jelentkezett

1. táblázat A Frontin csoportból a kezelés befejezése előtt kilépett betegek

REFERENCIA ALPRAZOLAM	A KEZELÉS BEFEJEZÉSÉNEK AZ IDOPONTJA	A KEZELÉS KORAI BEFEJEZÉSÉNEK AZ OKA
	3.hét	1 beteg- elköltözött
	6. hét	2 beteg- mellékhatás

	9. hét	1 beteg- nem jelentkezett
	12. hét	1 beteg- nem jelentkezett
	18. hét	1 beteg- nem jelentkezett

2. táblázat A referencia alprazolam csoportból a kezelés befejezése előtt kilépett betegek

A kezelés alatt súlyos nem várt esemény nem lépett fel. A betegek által vezetett betegnapló szerint mindkét csoportban szignifikáns csökkenés észlelhető a fejfájás, fáradtság, szédülés, izomgyengeség tekintetében ($p < 0,001$). Értékelésük szerint alvásminőségük mindkét kezelés hatására átlagosan 30 %-kal javult.

MEGBESZÉLÉS

Az első hazai alprazolam generikum (Frontin) anxiolitikus hatását és terápiás egyenértékűségét hasonlítottuk össze anyavegyületével (Xanax), multicentrikus, nyílt, összehasonlító vizsgálat keretében. 62 beteg került kezelésre, közülük 40 a generikus alprazolamot és 22 a referencia alprazolamot szedte. A eredmények egyértelműen igazolták mindkét szer szorongásoldó, antipánik és antifóbiás hatását pánikbetegségben. Az összes hatékonysági mutató – primér és szekundér – a kezelés kezdeti értékeihez képest szignifikáns csökkenést mutatott már az első héttől fogva a kezelés végéig számító 26. hétig. A generikummal kezelt csoportjában - összehasonlítva az

anyavegyülettel kezeltekéhez - az állapotjavulás mértéke minden esetben az elvárt mértékben következett be.

A primér hatékonysági mutatóként használt HAS összpontszámainak alakulása mindkét csoportban azt jelezte, hogy a betegek szorongása szignifikáns módon gyorsan és jelentősen javult. A HAS ún. pszichés szorongás fofaktorán belül a legkifejezettebb változások a következő alskálákban voltak: az aggodalmaskodást, irritabilitást és rossz elóérzetet méro ún. „Szorongás” alfaktorban, az egyedülléttol, idegenektol, állatoktól, sötétségtol, tömegtol való félelmet jelento „Félelem” alfaktorban és a gyengült memória, figyelmetlenség, összpontosítás hiányának érzését jelento „Koncentráció és Figyelemzavar ” alfaktorban. A HAS ún. szomatikus szorongás fofaktorán belül a legkedvezobb tünetjavulást a pánikrohamot kíséro szívdobogás, mellkasi fájdalom, ájulásérzés, erek lüktetése, ritmuszavar élményét rögzító „ Kardiovaszkuláris tünetek” alfaktorában lehetett regisztrálni.

A szekunder hatékonysági mutatók közül a Bandelow féle pánik és agorafóbia skála faktorait tekintve mindkét csoportban a kezelés hatására szignifikánsan csökkent a spontán pánikroham gyakorisága és súlyossága. Mindkét szer hatásosan csökkentette az elorelátható félelemkelto (főbiás jellegu) helyzetek okozta rohamok számát és intenzitását, javult a bizonyos szituációkat - pl. közlekedési eszközök, társaság, sorbanállás, étterem stb.- elkerülo magatartás következtében létrejött rossz közérzet. Javult a betegség miatt korábban korlátozott szabadido eltöltésének esélye, a páciensek társasági élete, partnerkapcsolata és nem utolsósorban a munkateljesítménye. Az anticipátoros szorongást leginkább képviselo „félelem a félelemtol” érzése is szignifikánsan mérséklodött már a kezelés elso heteiben.

Az egyéb hatékonysági mutatók szerint mindkét szerrel történo kezelés közérzeti-hangulati változást is eloidézt. A vizsgálatba bevont pánikbetegek nem voltak depressziósok, ez kizáró kritérium volt, a HAMD értéke nem haladhatta meg a 12 pontot. A Hamilton Depressziós Skála kezdeti 11,6 vs. 10,6 átlagértékei a kezelés végére mindkét csoportban 4,7 pontra csökkentek, mely

azt jelzi, hogy a generikum és anyavegyület egyaránt hangulatilag pozitív hatású. Javult a páciensek alvása, agitáltsága és szomatikusan főleg a gasztrointesztinális tünetcsoport. Ezek persze nem jelentik azt, hogy antidepresszívumként önmagában alkalmazható az alprazolam.

A kezelést szubjektíve is kedvezőnek, eredményesnek ítélték a páciensek. A „Szubjektív Tünet Skála” hét fő tünetcsoportjának elemzése azt mutatta, hogy egyformán a gasztrointesztinális tüneteket javította mindkét kezelés, vegetatív tüneteket valamivel jobban mérsékelte a generikus alprazolam, míg az urogenitális tünetekre az anyavegyület hatott jobban.

A vizsgálók által kitöltött 10 fokozatú, a „nagyon rossz”-tól a „gyógyultig” terjedő skálán a 3. héttől kezdve folyamatos állapotjavulást figyelhettünk meg. Mindkét csoportban a változás szignifikáns volt és a javulás mértékében, gyorsaságában sem volt eltérés.

Mindkét szert jól tolerálták a betegek, sem a fizikális paraméterekben, sem a laboratóriumi leletekben nem találtunk eltérést. A kezelés során, súlyos nem várt esemény nem fordult elő, olyan mellékhatás, mely a páciens állapotát kedvezőtlen irányba befolyásolta volna nem lépett fel. Néhány esetben enyhe álmoságérzésről, fáradtságérzésről, felejtésről, homályos látásról számoltak be a betegek, ezek a tünetek a dózis csökkentésével párhuzamosan enyhültek, vagy elmúltak. Gyógyszer interakciókra, vagy abúzusra utaló tüneteket a kezelés során nem észleltünk. Az irodalom szerint is kivételesen biztonságos kezelési formáról van szó, mely túladagolásakor is a legritkább esetben okoz komolyabb toxikológiai problémát, feltéve, ha a mérgezés a szerrel önmagában történik.

Vizsgálatunknak nem volt célja az alprazolam kezelést követő megvonási tünetek tanulmányozása, mégis figyelmet érdemel az irodalomban és a klinikai gyakorlatban ismert jelenség, mely szerint a benzodiazepinek akár fokozatos, akár hirtelen elhagyását követő 2.-7. napban tüneti relapsus vagy enyhe-mérsékelt súlyos megvonási tünetcsoport alakul ki az esetek nagy részében.¹² Irodalmi tény az is ugyanakkor, hogy azoknak a pácienseknek, akik ezt követően képesek gyógyszermentesek maradni szorongás indexük alacsonyabb marad a gyógyszerelhagyást

megelőző értékhez képest.¹³ A statisztikák szerint a páciensek csupán 1/3-a nem képes gyógyszermentes maradni. Ellentétben a köz és néhány kutató véleményével a valódi dependencia és addikció rizikója valójában kicsi, ahhoz képest mennyire széles körben használják a nagypotenciálú benzodiazepineket.¹⁴

Tanulmányunk alapján megfogalmazható az a következtetés, hogy a szelektív, nagypotenciálú benzodiazepin alprazolam generikus változata hatékony antipánik, antifóbiás és általános szorongást csökkentő szer, mely terápiásan egyenértékű tulajdonságú az anyavegyülettel. A terápiás hatáshoz nem alakult ki tolerancia a 26 hetes követés során. Kevés mellékhatást okozó, nagy klinikai biztonsággal adható készítmény, mely a többi ismert antipánik szerrel ellentétben már a betegség korai szakaszában is kifejezetten hatásos, szignifikánsan enyhíti a pánikszorongás okozta tünetek túlnyomó többségét.

IRODALOM:

1. Wood WG: The diagnosis and management of panic disorder. *Psychiatr. Med.* 1990;8:197-209.
2. Katon W, Vitaliano PP, Russo J, Cormier L, Andreson K, Jones M: Panic disorder: epidemiology in primary care. *J. Fam. Pract.* 1986. 23:233-239.
3. Greenblatt DJ, Wright CE: Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications. *Clin. Pharmacokinet.* 1993; 24:453-471.
4. Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, Campeas R, Levin A, Davies SR, Goetz D, Klein DF: Alprazolam in the treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1986; 6:13-20.

5. Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, Rubin RT, Laraia M, DuPont R: A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 12:96-103.
6. Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, Kuch K, Noshirvani H, O'Sullivan G, Lelliott PT, Kirby M, McNamee G, Sengun S: Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *Br. J. Psychiatry.* 1993; 162:776-787.
7. Schweizer E, Patterson W, Rickels K, Rosenthal M: Double-blind, placebo-controlled study of a once-a-day, sustained-release preparation of alprazolam for the treatment of panic disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1993; 150:1210-1215.
8. Sanderson WC, Wetzler S, Asnis GM: Alprazolam blockade of CO₂-provoked panic in patients with panic disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1994; 151:1220-1222.
9. Noyes R, Burrows GD, Reich JH, Judd FK, Garvey MJ, Norman TR, Cook BL, Marriott P: Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 1996; 57:349-355.
10. Sheikh JI, Swales PJ: Treatment of panic disorder in older adults: a pilot study comparison of alprazolam, imipramin, and placebo. *Int. J. Psychiatry Med.* 1999. 29:107-117.
11. Jonathan RT, Davidson MD: Use of benzodiazepines in panic disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 1997. 58(suppl 2):26-28.
12. Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ: Long-term therapeutic use of benzodiazepines I: Effects of abrupt discontinuation. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 47: 899-907.
13. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ: Long-term therapeutic use of benzodiazepines II: Effects of gradual taper. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 47: 908-915.
14. Uhlenhuth EH, DeWit H, Balter M et al: Risks and benefits of long-term benzodiazepine use. *J. Clin. Psychopharmacol* 1988; 8: 161-167.

