

Nytta och risker med bensodiazepiner

Aktuell faktaanalys

CHRISTER ALLGULANDER,
docent, universitetslektor i
allmän psykiatri
Christer.Allgulander@ki.se

läkare i allmän psykiatri; båda
vid institutionen för klinisk
neurovetenskap, Karolinska
institutet, Stockholm

MUSSIE MSGHINA, docent, över-

Syftet med denna översikt är att sammanfatta kunskapsläget avseende den kliniska användningen av bensodiazepiner. Preparaten används inom många specialiteter, och en aktualiserad kunskapsöversikt på svenska har inte skrivits på många år. Det finns intressanta nya rön rörande beroendemekanismer.

År 1903 introducerades det första barbitursyraderivatet barbital (Veronal) av E Merck i Tyskland. Barbitursyraderivat användes för oroliga och sömnlösa patienter, vid mani, essentiell tremor, migrän med mera [1, 2]. Fram till mitten av 1950-talet utgjorde barbituraterna basläkemedel vid oro och sömnstörning. Mellan 1959 och 1974 konstaterades 27 000 barbituratrelaterade suicid enbart i Storbritannien, varför läkare uppmannades att i stället förskriva bensodiazepiner. Dessa introducerades och marknadsfördes under 1960-talet för vida indikationer och uppskattades för den avsevärt lägre kliniska toxiciteten och deras förutsägbara effekter jämfört med barbituraterna.

Bensodiazepinförskrivningen ökade kraftigt fram till mitten av 1970-talet, då den inflytelserike psykofarmakologen Malcolm Lader reagerade [3, 4]. Han ansåg att medlen blivit ett substitut för rådgivning bland socialt utsatta grupper. Vidare menade han att utsättningssymtom efter terapeutisk dosering genererade onödiga långtidsbehandlingar. Medierna förstärkte dessa farhågor.

Ifrågasättandet av bensodiazepinernas värde sammanföll i tiden med att en reviderad nosologi för psykiatrisk diagnostik introducerades 1980; DSM-III. Amerikanska läkemedelsföretag var först med att lansera preparat för de nya ångestsyndromen: alprazolam för paniksyndrom och buspiron för generaliserad ångest. År 1988 godkändes fluoxetin, en specifik serotoninupptagshämmare, med indikationen depression. Därmed inleddes en ny era med serotonin- och noradrenalinupptagshämmare (SSRI/SNRI), som under 1990-talet kom att bli förstahandsbehandling av depression och ångestsyndrom. Intressant nog gjordes inga systematiska jämförelser med bensodiazepiner [5]. »Z-medlen« zopiklon, zaleplon och zolpidem, kortverkande bensodiazepinreceptoragonister, introducerades för behandling av sömnstörning.

I dag finns 34 bensodiazepiner på FN:s förteckning (United Nations Convention on Psychotropic Substances, Schedule IV), vars syfte är att licensbelägga tillverkningen, få juridisk kontroll över import och export samt receptbelägga medlen och diazepam är med på WHO:s förteckning över »essential medicines«.

■ fakta 1

Indikationer för användning av bensodiazepiner

- Sömnstörning
- Adjuvans inom anestesi
- Ångestsyndrom: generaliserad ångest, specifika fobier, paniksyndrom
- Anpassningsstörning
- Organiska hjärnsyndrom: akut delirium tremens, pre-delirium, demenssjukdomar
- Ångest vid förstärkningsyndrom som initial adjuvans
- Schizofreni, kataton typ, och för snabb sedering
- Akut mani
- Fobiskt undvikande personlighetsstörning
- Alkohol- och drogabstinens
- För suicidala patienter med uttalad ångest
- Status epilepticus
- Tardiv dyskinesi, akatisi
- Spasticitet; t ex spastisk paraplegi, akut torticollis
- Kontraindikationer (relativa): myasthenia gravis, sömnapné, allvarlig lungsjukdom

Indikationer

Bensodiazepiner används för olika indikationer inom allmänmedicin, neurologi, anesthesiologi och psykiatri [6] (Fakta 1).

Bensodiazepiner är indicerade för patienter med ångestsyndrom som inte har svarat på förstahandsbehandling med SSRI/SNRI-preparat, eller som får ångestförstärkning och sömnstörning eller oönskad sedering av sådana preparat [7]. Särskilt viktigt är att behandla ångest vid depression eftersom sådan ångest kan trigga suicidhandlingar [8]. Vid generaliserad ångest rekommenderas pregabalin som andrahandspreparat och därefter bensodiazepiner [9, 10].

Farmakodynamik

Den huvudsakliga effekten av bensodiazepiner är att modulera effekten av det hämmande signalämnet GABA på GABA_A-receptorn [11]. Samma verkningsmekanism konstateras för zopiklon, zolpidem och zaleplon, trots att de är strukturellt olika inbördes och i jämförelse med bensodiazepiner. Många andra ämnen verkar på liknande sätt, till exempel barbiturater, neurosteroider, analgetika och alkohol [12]. Det finns 14 gener som kodar för GABA_A-receptorerna subenheter [13]. Bensodiazepiner utövar sannolikt sin anxiolytiska effekt genom att stimulera vissa GABA_A-receptorsubenheter i limbiska strukturer såsom amygdala och septum. Hindras den hämmande neurotransmissionen framkallas ångestbeteende, och ökas den framkallas motsatta beteendet hos möss [14]. Vidare har

■ sammanfattat

Denna faktaanalys av nytta och risker med bensodiazepiner beskriver rön och teorier om toleransutveckling och beroendemekanismer.

De flesta patienter som förskrivs bensodiazepiner på psykiatriska och neurologiska indikationer har nytta av dem.

Bensodiazepinanxiolytika ger snabb ångestlindring, vilket är värdefullt i många sammanhang.

Toleransutveckling och minnesrubbnings förekommer vid långtidsbehandling.

Äldre patienter med fallten-

dens bör behandlas försiktigt.

Bensodiazepinhypnotika lindrar tillfällig sömnstörning som går ut över arbetsförmåga och relationer.

Bensodiazepiner mildrar utsättningssymtom vid avgiftning i slutenvård efter substansmissbruk.

En minoritet med predisponerande personlighetsdrag och blandmissbruk bör inte förskrivas bensodiazepiner i öppen vård eftersom de inte använder preparaten på avsett sätt.

nya rön visat att aktiviteten i HPA (hypothalamic pituitary adrenal axis) moduleras av bensodiazepiners effekt på CRF (corticotropin-releasing factor) [15].

Ärftlighet och verkningsmekanismer vid beroende

Forskningen rörande beroendemekanismer är intensiv. 89 gener har identifierats för beroendefenotypen för alkohol, met-amfetamin, nikotin och barbiturater, vilka reglerar särskilda minnesystem som anses vara av betydelse för beroenduteveckling (explicit memory) [16, 17]. Dessa långverkande minnes effekter kan vara av större betydelse än den initiala strävan efter eufori. De styr individen till ett tvångsmässigt drogintag och ger upphov till »sug« (craving), som utlöses av sociala påminnelser. Dopamininsöndring är av betydelse för att förstärka drog beteendet och öka självadministrationen [18]. Beroendeframkallande medel påverkar direkt eller indirekt hjärnans belöningssystem genom att generera en insöndring av dopamin [19]. De mest beroendeframkallande medlen är heroin, kokain, marijuana, alkohol och nikotin [19].

GABA-receptorer kan vara inblandade i regleringen av drogintag och beroende, men dessa mekanismer är inte klarlagda [20]. Till exempel har barbiturater tre distinkta effekter på GABA_A-receptoraktiviteten, men föga är känt om de strukturella förändringarna som ligger till grund för dessa funktionella effekter [21].

I motsats till dessa substanser, som skapar en positiv belöningseffekt genom dopamininsöndring, har bensodiazepiner inte visats generera extracellulärt dopamin. Tvärtom reduceras dopaminnivåer av bensodiazepiner [22-24]. Därför kan inte bensodiazepiner inducera dopaminmedierat beroende [25-27]. En studie har däremot visat en inverkan av diazepam i glutamattransmissionen i dopaminerga neuron [28].

Utsättningssymtom

Utsättningssymtom förväxlas ofta med beroende. Detta missförstånd härrör från begreppet lågdosberoende, som lanserades i början av 1980-talet [29]. Med lågdosberoende avsågs förekomsten av utsättningssymtom efter terapeutiska doser av bensodiazepiner, något som förekommer i mycket varierande omfattning: från 5 till 75 procent av patienter som behandlats under minst ett år [30]. Bland dessa symtom finns en förstärkning av patientens ursprungliga ångest och sömnbesvär, (rekylfenomen), agitation, dysfori, trötthet, illamående, tremor, tinnitus, muskelryckningar, parestesier, perceptuella förändringar och konfusion [31, 32].

Den partiella bensodiazepinagonisten flumazenil reducerade i en studie utsättningssymtom signifikant bättre än 120 mg oxazepam som trappades ned under en vecka [33]. Troligen normaliseras och uppregleras bensodiazepinreceptorer genom att flumazenil återställer den allosteriska strukturen av GABA-receptorn. Detta kan vara ett potentiellt terapeutiskt hjälpmedel för att underlätta utsättningen.

Många andra läkemedel ger också utsättningssymtom och rekylfenomen, till exempel plötsligt avbruten behandling med SSRI/SNRI preparat, antipsykosmedel, litium, kortikosteroider, betablockerare, betastimulerare, protonpumpshämmare med flera [34-36]. Utsättningssymtomens art beror på substansens farmakodynamik och halveringstid i plasma.

»Utsättningssymtom förväxlas ofta med beroende. Detta missförstånd härrör från begreppet lågdosberoende som lanserades i början av 1980-talet.«

»Ordet craving (sug på svenska) förekommer i vetenskapliga sammanhang åtminstone så tidigt som 1937«.

En triad av utsättningssymtom har beskrivits för SSRI/SNRI-preparat, i synnerhet venlafaxin och paroxetin. En glömd dagsdos kan framkalla yrsel, illamående och parestesier [37]. Även om dosen av dessa läkemedel reduceras successivt beskriver många patienter sådana utsättningssymtom under ett par veckor efter avslutet. Fluoxetin, som har en betydligt längre halveringstid, ger betydligt mindre dramatiska utsättningssymtom.

Tolerans

Förvärvad tolerans mot effekterna av en substans beror på en sammansatt mekanism utifrån individens farmakogenetiska profil, hur länge substansen tillförts, i vilken dos samt andra okända faktorer [38]. Tolerans avseende bensodiazepiner, till exempel mot den antikonvulsiva effekten, kan utvecklas efter kronisk exponering som en följd av förändringar i uttrycket av GABA_A-receptorernas subenheter i specifika områden av hjärnan [13].

Finns förvärvad tolerans mot de anxiolytiska respektive hypnotiska effekterna av bensodiazepiner? Tolerans utvecklas snabbt mot den initiala sedationen och koordinationsstörningen vid användning av anxiolytiska bensodiazepiner, men inte nödvändigtvis mot den anxiolytiska effekten och störningen av minnesfunktioner. Doshöjningar till följd av tolerans är inte obligata [24]. I en studie av patienter med generaliserad ångest hade 45 procent utvecklat måttlig eller uttalad ångest efter ett års bensodiazepinbehandling, vilket enligt författarna kan förklaras med inadekvat dosering och/eller toleransutveckling [39]. En del patienter utvecklar tolerans mot den hypnotiska effekten av bensodiazepiner, inklusive Z-medlen, och det finns fallbeskrivningar av missbruk även med Z-medlen, men risken förefaller lägre än med traditionella bensodiazepinhypnotika nitrazepam och flunitrazepam [40].

Sug

Ordet craving (sug på svenska) förekommer i vetenskapliga sammanhang åtminstone så tidigt som 1937, då Science publicerade en artikel om sug efter vitamin B₁ bland råttor. 1950 förekom termen i en artikel om fenomenet bland alkoholberoende individer. Sug är numera en väletablerad term i detta sammanhang, men man bör vara medveten om att den sedan länge används även i allmänspråket, till exempel om vatten, godis och sex, utan att samma fysiologiska förhållanden föreligger.

För att operationalisera termen sug i beroendeforskning måste alltså hänsyn tas till substansens verkningsmekanism. En modellsubstans är kokain, för vilken ett formulär med 45 frågor utarbetats [41]. Det omfattar en önskan att använda kokain (»Min önskan att använda kokain är oemotståndlig«), avsikt och planering (»Jag tänker hela tiden på hur jag ska skaffa kokain«), och förväntan att lindra abstinens eller dysfori (»Om jag kunde använda kokain skulle jag tänka mer klart«). I en PET-studie av kokainmissbrukare kunde svaren korreleras med dopamininsöndring i dorsala striatum [42].

Ett frågeformulär med analoga ordalydelser utvecklades i Holland och tillämpades på patienter med bensodiazepinbehandling, till exempel »Jag ska ta bensodiazepin så snart som möjligt; Jag skulle uppskatta en bensodiazepin nu« [43]. Formuläret testades på 193 primärvårdspatienter som deltog i en

»En underskattad biverkan av underhållsbehandling med bensodiazepiner är minnesrubbing.«

utsättningsstudie [44]. Patienter med höga svarspoäng avvek i graden av psykopatologi, nedstämdhet och personlighetsdrag [45, 46].

Minnesrubbing

En underskattad biverkan av underhållsbehandling med bensodiazepiner är minnesrubbing (47-49). I en metaanalys av studier av individer som behandlats under i genomsnitt tio år påvisades kognitiva störningar i flera domäner [50]. Förbättrad kognitiv funktion noterades efter utsättning, men det kunde ta upp till sex månader, framför allt i verbalt minne och arbetsminne, psykomotorisk snabbhet och koordinationsprestationer [51]. Inga morfologiska hjärnavvikelser påvisades i datortomografi av 20 långtidsanvändare av bensodiazepiner [52].

Riskpatienter för utsättningssymtom

Flera individfaktorer har identifierats bland patienter som får utsättningssymtom av bensodiazepiner; främst fobiskt undvikande personlighetsdrag och negativa förväntningar (nocebo) [30, 48, 53-59]. En ångestbenägen kognitiv stil predicerade utsättningsbesvär i en utsättningsstudie av alprazolam, något som inbjuder till försök att underlätta utsättningen med KBT [60]. En kanadensisk studie fann stöd för denna idé, medan en holländsk studie inte gjorde det [61, 62]. De som misslyckades att avsluta bensodiazepinbehandlingen hade använt högre doser, hade dålig följsamhet och drack alkohol oftare [63].

Riskpatienter för icke-medicinskt bruk

1990 publicerades en rapport av den amerikanska psykiatriska föreningen om de potentiella riskerna med bensodiazepiner [64]. Av den framkommer följande: »Fysiologiskt beroende av bensodiazepiner i form av utsättningssymtom kan utvecklas vid terapeutiska doser...Bensodiazepiner har inga starka egenförstärkande egenskaper och missbrukas inte i allmänhet. När missbruk förekommer är det så gott som uteslutande bland personer som också aktivt missbrukar alkohol, opiater och andra sedativa/hypnotika.«

Går det att identifiera sådana riskpatienter i fråga om bensodiazepinmissbruk, det vill säga icke-medicinsk användning? En amerikansk studie av 134 patienter fann vissa riskfaktorer: borderline, histrionisk respektive antisocial personlighetsstörning, somatoformt syndrom, blandmissbruk av alkohol och centralstimulantia samt sociopatisk familj [65]. Ett typiskt beteende är parallella besök hos flera läkare för att få recept på psykofarmaka [66]. Andra avancerade metoder att skaffa bensodiazepiner är receptförfälskning och smuggling och att låta anhöriga söka läkare för att få recept. Numera skaffas bensodiazepiner troligen via Internet, på samma sätt som potensförstärkare, anabola steroider och andra substanser.

Tre urval av den svenska befolkningen som deltog i SCB-undersökningar om levnadsförhållanden, totalt 32 679 vuxna, undersöktes i en samkörning av personuppgifter med Patientregistret [67]. Under en 15-årsperiod registrerades totalt

»Numera skaffas troligen bensodiazepiner via Internet, på samma sätt som potensförstärkare, anabola steroider och andra substanser.«



38 intagningar i slutenvård med diagnosen läkemedelsmissbruk enligt ICD-8, det vill säga 3,5 per 100 000 personår. Av dessa avsåg 21 blandmissbruk med alkohol, gatudroger och läkemedel. I Stockholms län diagnostiserades läkemedelsmissbruk (sedativa, hypnotika och analgetika) för 676 individer i slutenvård under en fjortonårsperiod, vilket gav en risk på 3,0 per 100 000 personår [68].

Ikke-medicinsk användning av receptbelagda läkemedel sammanhänger med personlighetsstörningar och uttalade psykiska besvär [69, 70]. Vissa blandmissbrukare självmedicinerar alkoholabstinens, för att »komma ned« efter CNS-stimulantia eller för att potentiella effekter av opioider [71]. Missbruksrisken med tillgång till dödliga läkemedel och kunskap om hur de ska användas. Även i ett Stockholmsmaterial från 1980-talet var risken för fullbordat självmord extremt hög bland patienter som fick diagnosen läkemedelsberoende i slutenvård [74].

Förskrivningsstatistik

Apoteket AB beräknar antalet terapeutiska doser av läkemedel per 1000 invånare och dag (DDD/TID; defined daily doses per thousand inhabitants per year). År 2006 förskrevs 50 DDD/TID av bensodiazepiner, varav 60 procent utgjordes av Z-medel (zopiklon, zolpidem, zaleplon), 28 procent av bensodiazepinanxiolytika (lorazepam, oxazepam, alprazolam, diazepam) och 12 procent av bensodiazepinhypnotika (nitrazepam, flunitrazepam). Z-läkemedlen förskrevs med en stark köns- och ålderskorrelation, med nästan dubbelt så stor användning bland kvinnor som bland män, och mest i åldersgruppen 75 år och äldre. En motsvarande stark köns- och ålderskorrelation saknas beträffande bensodiazepinanxiolytika. I andra europeiska länder ligger förskrivningen på mellan 43 och 62 DDD/TID [75]. Som jämförelse kan nämnas att förskrivningen av SSRI/SNRI-preparat år 2006 i Sverige var 65 DDD/TID.

I Folkhälsoenkäten 2007 rapporterade 5 procent av de deltagande männen och 8 procent av kvinnorna i åldrarna 16–84 år användning av anxiolytika, inklusive bensodiazepiner, under de senaste tre månaderna. Användning av antidepressiva läkemedel uppgavs av 6 respektive 9 procent. Bland dem som uppgav användning av något av dessa läkemedel förekom en större andel arbetslösa med sjukbidrag och immigranter från länder utanför EU.

I en receptstudie i Schweiz konstaterades att 1,6 procent av patienterna använt mer än dubbel ordinerad dos, samt att flertalet använt lägre doser än vad som ordinerats [75]. Utifrån detta uppskattades att 0,16 procent av den vuxna befolkningen i Schweiz använde bensodiazepiner felaktigt.

Bland 106 patienter i ett holländskt samhälle som för första gången förskrevs bensodiazepiner noterades en allmän förbättring i hälsorelaterad livskvalitet under en sexmånadersperiod jämfört med en matchad referensgrupp [76]. I en annan kohort förstagångsförskrivna (föräldrar till offer för en naturkatastrof i Holland) noterades ingen ökning i långtidsanvändning under fyra år jämfört med kontrollpersoner i samhället [77].

Även om den rapporterade användningen av anxiolytika varierar en hel del mellan olika länder och etniska grupper kan man framför allt påvisa tydlig samvariation med psykisk sjuk-

»I motsats till många narkotiska medel har bensodiazepiner en dämpande ... effekt på centrala nervsystemet.«

lighet samt att det finns särskilt stort behov av bensodiazepiner i specialistpsykiatrisk vård [78–84].

DISKUSSION

Faktaunderlaget av indikationer och risker visar att de flesta patienter som förskrivs bensodiazepiner på psykiatriska och neurologiska indikationer har nytta av dem. Bensodiazepin-anxiolytika ger snabb ångestlindring, vilket kan vara värdefullt vid en krisreaktion, initialt i en depression, vid akut mani och vid agiterad psykos. Bensodiazepinhypnotika lindrar tillfällig sömnstörning som går ut över arbetsförmåga och relationer. Bensodiazepiner mildrar utsättningssymtom vid avgiftning i slutenvård efter substansmissbruk.

En minoritet med predisponerande personlighetsdrag och blandmissbruk bör inte förskrivas vare sig bensodiazepiner, Z-läkemedel eller analgetika i öppen vård eftersom de inte använder preparaten på avsett sätt.

Liksom för andra receptbelagda läkemedel ansvarar förskrivande läkare för att effekt och biverkningar utvärderas och patienten följs upp. Ofta räcker det med en kortare tids behandling, och man slipper då potentiell toleransutveckling och utsättningssymtom. I enstaka fall behövs underhållsbehandling [85]. Man ska då observera att vissa patienter utvecklar tolerans, som kan föranleda substitution med läkemedel med andra verkningsmekanismer under långsam utsättning av bensodiazepinpreparatet. Vissa patienter kan få minnesrubbingar. Patienten ska informeras om att minimera alkoholintaget i samband med mediciner och att vara uppmärksam på ned-sättning av reaktionsförmågan.

Beträffande äldre patienters risker med bensodiazepinbehandling verkar det ibland föreligga en sammanblandning av orsak och verkan [86]. Agiterade och oroliga äldre har troligen en ökad falltendens både dagtid och nattetid som i sig ökar risken för frakturer. Detta kan förvärras eller förbättras av bensodiazepinbehandling, beroende på graden av sedation och koordinationspåverkan. Ansvarig läkare bör utvärdera detta i varje enskilt fall. Oxazepam torde vara ett bra alternativ som anxiolytikum, eftersom preparatet har enkel metabolism, inga aktiva metaboliter, kort halveringstid och inga metabola interaktioner av vikt med andra läkemedel.

Vissa patienter avbryter bensodiazepinbehandling utan utsättningssymtom, medan andra behöver trappa ned dosen under veckor och månader. Det rör sig inte bara om utsättningssymtom, utan om negativa förväntningar och återinsjuknande. KBT kan övervägas för att underlätta utsättning. Ett nytt förslag är att fasa ut bensodiazepinpreparatet och fasa in pregabalin, men erfarenheterna hittills är begränsade [87, 88]. Pregabalin har andra verkningsmekanismer (påverkar neurotransmissionen av glutamat, noradrenalin och substans P) än bensodiazepiner och SSRI/SNRI-preparat.

I dag finns en betydande kunskapsbas rörande hjärnans belöningssystem. I motsats till många narkotiska medel har bensodiazepiner en dämpande, icke euforiserande, effekt på centrala nervsystemet. När patienter uttrycker tillfredsställelse med behandlingen, och därför vill fortsätta, uppfattas det ibland felaktigt som tecken på beroende. I själva verket förbättras vanligen patientens funktionsförmåga [89]. Dessa förhållanden uppmärksammades av DSM-III 1980 och DSM-IV 1994, och kommer enligt liggande förslag att ytterligare poäng-

teraser i kriterierna för substansrelaterade störningar i DSM-V, som publiceras 2013 [<http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/Substance-RelatedDisorders.aspx>].

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Christer Allgulander är ledamot av Advisory Board, Pfizer AB. Han har medverkat i att utforma två IPULS-kurser om generaliserat ångestsyndrom för H. Lundbeck AB och Pfizer AB samt haft föreläsningssupplett för Läke-medelscentrum, Stockholms läns landsting, Landstinget i Dalarna, Linköpings universitet, Svenska kyrkans pastoralinstitut i Uppsala, Pfizer AB, AstraZeneca AB och Eli Lilly AB. Mussie Msghina är ledamot av Läkemedelssakkunniga, Läkemedelscentrum, Stockholms läns landsting.

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

2. Allgulander C. Barbiturates. I: Stolerman, JP, redaktör. Encyclopedia of Psychopharmacology. Heidelberg: Springer; 2010. p. 196-201.
4. Lader M. Benzodiazepines – the opium of the masses? Neuroscience. 1978;3(2):159-65.
6. Rational use of benzodiazepines. Genève: WHO; 1996. Report 11.
7. Allgulander C, Nutt D. Benzodiazepines. I: Stolerman JP, redaktör. Encyclopedia of Psychopharmacology. Heidelberg: Springer; 2010. p. 218-3.
9. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Müller HJ: WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. World J Biol Psychiatry. 2008;9(4):248-312.
18. Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. Eur Neuropsychopharmacol. 2007;17:377-93.
24. Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA-A receptor modulation and beyond. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90:74-89.
30. Humphreys SA, Hallström C. Benzodiazepine discontinuation phenomena. I: Baillière's Clinical Psychiatry. Hypnotics and anxiolytics. Nutt DJ, Mendelson WB, redaktörer. London: Baillière Tindall; 1995. p. 485-503.
45. Mol AJJ, Oude Voshaar RC, Gorgels WJM, Breteler MHM, van Balkom AJLM, van de Lisdonk EH, et al. The absence of benzodiazepine craving in a general practice benzodiazepine discontinuation trial. Addict Behav. 2006;31:211-22.
50. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. CNS Drugs. 2004;18:37-48.
52. Busto UE, Bremner KE, Knight K, ter Brugge K, Sellers EM. Long-term benzodiazepine therapy does not result in brain abnormalities. J Clin Psychopharmacol. 2000;20:2-6.
59. Roy-Byrne P, Russo J, Pollack M, Stewart R, Bystritsky A, Bell J, et al. Personality and symptom sensitivity predictors of alprazolam withdrawal in panic disorder. Psychol Med. 2003;33:511-8.
65. Van Valkenburg C, Akiskal HS. Which patients presenting with clinical anxiety will abuse benzodiazepines? Hum Psychopharmacol. 1999;14:S45-51.
70. Posternak MA, Mueller TI. Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence. Am J Addict 2001;10:48-68.
73. Allgulander C, Ljungberg L, Fisher LD. Long-term prognosis in addiction on sedative and hypnotic drugs analyzed with the Cox regression model. Acta Psychiatr Scand. 1987;75:521-31.
76. Van Hulten R, Teeuw B, Bakker A, Lefkens HG. Initial benzodiazepine use and improved health-related quality of life. Pharm World Sci. 2005;27:41-6.
77. Dorn T, Yzermans CJ, van der Zee J. Prospective cohort study into post-disaster benzodiazepine use demonstrated only short-term increase. J Clin Epidemiol. 2007; 60:795-802.
81. Hawley CJ, Tattersall M, Dellaportas C, Hallström C. Comparison of long-term benzodiazepine users in three settings. Br J Psychiatry. 1994;165:792-6.
84. Pélassolo A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Anxiety and depressive disorders in 4,425 long term benzodiazepine users in general practice. Encephale. 2007;33:32-8.