

Interesting topic

Benzodiazepine Dependence

วันอังคารที่ 10 พฤษภาคม 2548 เวลา 13.30-15.00 น.

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

อ.ดาวชมพู พัฒนาประภาพันธุ์ ประธาน

นพ.อาทิตย์ เล่าสู่อังกูร ผู้นำเสนอ

Introduction

Benzodiazepine(BDZ) dependence มักเป็นผลที่เกิดจากการกระทำโดยแพทย์ ดังนั้นมันเป็นสิ่งสำคัญสำหรับแพทย์ ที่ควรมีความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาBDZs และรักษา BDZ dependence ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม BDZ อย่างสม่ำเสมอเป็นเวลานาน ได้รับคำแนะนำให้หยุดการใช้ เนื่องจากการใช้ระยะยาวยังเป็นข้อสงสัยในด้านประสิทธิภาพ ความเสี่ยงต่อผลแทรกซ้อน มีผลต่อระบบประสาท และค่าใช้จ่าย ที่เกิดขึ้น

Definition

BDZ dependence คือ ภาวะพึ่งพิงต่อยากลุ่ม BDZ เมื่อได้รับยาเป็นระยะเวลา นาน จะเกิดภาวะ tolerance หรือ withdrawal symptoms ซึ่งภาวะดังกล่าวเกิดได้ทั้ง การพึ่งพิงทางกาย และทางจิตใจ ใน BDZ dependence จะแตกต่างการติดยาหรือสารเสพติด ตรงที่ปริมาณการใช้ยามักจะคงที่ระดับหนึ่งไม่เพิ่มมากขึ้นไปเรื่อยๆ และเหตุผลของการใช้ยาเนื่องมากจากการรักษาอาการเจ็บป่วย ใช้โดยถูกกฎหมาย ไม่ได้ใช้เพื่อตอบสนอง ความอยากยา หรือใช้อย่างผิดกฎหมาย

Table 1. Differences between Benzodiazepine Abuse and Dependence

Abuse	Dependence
Recurrent use leading to one of the following: <ol style="list-style-type: none">1. Failure to fulfill major role obligations at work, school or home;2. Continued use in situations which are physically hazardous such as driving or operating machines;3. Legal problems;4. Continued use despite problems caused by drug abuse.	Must at least fulfill three of the following criteria: <ol style="list-style-type: none">1. Tolerance; or2. Withdrawal symptoms and one of the following:<ul style="list-style-type: none">• BZD is taken in larger amount or longer duration than prescribed;• Unsuccessful effort to cut down use;• A great deal of time is spent in obtaining the drug;• Continued use despite knowledge of having drug-related problem.

History

ยาในกลุ่ม BDZ ถูกนำมาใช้ครั้งแรกเมื่อ ค.ศ.1960 และมีรายงานครั้งแรกเกี่ยวกับ BDZ dependence ในปี ค.ศ.1961 ยาในกลุ่ม BDZs ได้เข้ามาแทน barbiturate ในการช่วยลดอาการกังวล และช่วยให้นอนหลับ ซึ่งเริ่มใช้กันอย่างแพร่หลายเพราะเชื่อว่าปลอดภัยกว่ายาในกลุ่มเดิม ซึ่งต่อมาพบว่าเกิดภาวะดื้อยามากขึ้นหลังจากการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอเพียงไม่กี่วัน ต้องใช้ในขนาดที่สูงขึ้นเพื่อให้ได้ผลช่วยให้นอนหลับเท่าเดิม นอกจากนี้ยังพบการใช้ยาในกลุ่ม BDZs อย่างไม่ถูกต้องเพิ่มขึ้นในผู้ที่ใช้ยาเสพติด เช่น heroin, methadone, และผู้ที่ติดสุรา ซึ่งพบว่ามีรายงาน BDZ dependence ในกลุ่มดังกล่าวอยู่เป็นประจำ

Epidemiology

พบว่ามี การส่งจ่าย BDZ ระยะยาวในอังกฤษ ประมาณ 1,200,000 คน ในจำนวนนี้ พบว่ามี การใช้ยา BDZ ในขนาดที่สูงมาก หรือนำไปใช้ในทางที่ผิดเพิ่มขึ้น ซึ่งพบว่าอาจสูงถึงประมาณ 100,000 คน

สัดส่วนของผู้ที่มีภาวะ BDZ dependence ไม่ทราบจำนวนที่แน่นอน แต่หลักฐานจากผู้ป่วยที่เกิด withdrawal symptoms หลังจากหยุดใช้ยา มีประมาณ 30-40% ของผู้ที่ใช้ยาเป็นประจำ แต่สัดส่วนดังกล่าวน่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง เพราะมีผู้ป่วยบางส่วนไม่ได้เข้ารับการรักษา withdrawal symptoms ซึ่งประมาณแล้วน่าจะมีความเสี่ยง BDZ dependence ถึง 50% ของผู้ที่ใช้ยาเป็นประจำ

จากข้อมูลดังกล่าว เป็นไปได้ว่าครึ่งหนึ่งของผู้ที่ได้รับยา BDZ เป็นประจำ จะเกิดภาวะ BDZ dependence และอาจจำเป็นต้องได้รับคำแนะนำและรักษา withdrawal symptoms ด้วย

จากการศึกษาของ Owen and Tyrer พบ BDZ dependence ประมาณ 30% ของผู้ที่ได้รับยา BDZ ในขนาดปกติเป็นประจำ

จากการศึกษาในออสเตรเลียพบ BDZ dependence ประมาณ 45% ของผู้ที่ได้รับยา BDZ ในขนาดปกติเป็นประจำ

Etiology

ปัจจัยของการเกิด BDZ dependence อาจแบ่งได้เป็น

1.ปัจจัยด้านตัวยา (Drug)

- High doses: การใช้ยาในขนาดที่สูง เมื่อหยุดยาทันทีจะทำให้เกิดอาการถอนยารุนแรงได้

- High potency: เช่น triazolam, alprazolam, lorazepam มีโอกาสเกิด dependence ได้มากขึ้น
 - Half lives of BDZs: พบว่า short acting BDZ มีโอกาสเกิด dependence ได้มากกว่า long acting BDZ
 - Rapid onset of action: ยาที่ออกฤทธิ์เร็วมีโอกาสเกิด dependence ได้มากกว่า
2. ปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย (Patients)

- Physiological factors

BDZ receptor อยู่ใกล้กับตำแหน่งของ GABA type A receptor ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ควบคุมการผ่านเข้าออกของ chloride ion เมื่อ BDZ จับกับ receptor จะทำให้ chloride channel เปิดออก และ chloride ไหลเข้าสู่ neuron เป็นผลให้เกิดการยับยั้งของระบบประสาท การได้รับ BDZ เป็นเวลานาน จะทำให้ความไวต่อการกระตุ้นของ receptor เปลี่ยนแปลงไป เกิด tolerance โดยเมื่อถูกกระตุ้น การไหลเข้า cell ของ chloride จะลดลง และเกิด down regulating ของ GABA type A receptor ดังนั้นเมื่อหยุดยา BDZ ก็ทำให้ไม่มีตัวกระตุ้นการทำงานของ GABA type A receptor เป็นผลให้การยับยั้งของระบบประสาทลดลง เกิดอาการต่างๆตามมาได้เช่น anxiety, decreased sleep, agitation, motor excitability, เกิดการกระตุ้นของ central and peripheral nervous system

- Psychological factors

ผู้ป่วยมีความรู้สึกว่าคุณเองมีความต้องการใช้ยาซึ่งมักเกี่ยวข้องกับ personality โดย dependent and antisocial personality มักสัมพันธ์กับ BDZ abuse and dependence

- อาชีพที่เสี่ยง (Occupational hazard)

อาชีพแพทย์และพยาบาลมีโอกาสเข้าถึงยา BDZ ได้ง่าย

- Drug abuse or dependency

ผู้ที่ติดยาเสพติด หรือ ติดยา มีโอกาสเกิด BDZ dependence ได้มากกว่า

- Lack of medical supervision

การใช้ยา BDZ โดยไม่ได้รับการดูแล ควบคุม มีโอกาสเกิด BDZ dependence ได้

Clinical features

พบว่าผู้ที่ได้รับยา BDZ ในขนาดรักษา (therapeutic doses) เป็นประจำ สามารถเกิดภาวะ BDZ dependence ได้ ซึ่งอาการมักเกิดหลังจากได้รับยา BDZ ต่อเนื่องกันนาน 3-4 เดือนขึ้นไป หรือในขนาดที่สูงสามารถเกิดภาวะ dependence ได้

เร็วกว่านั้น หรือในผู้ที่ติดยาหรือสารเสพติดอื่นๆอยู่แล้ว เช่น ติดยา จะมีการ BDZ dependence ได้เร็วขึ้น อาจเกิดภายใน 5-10 วัน

เมื่อผู้ป่วยหยุดยา BDZ จะเกิด withdrawal syndrome ขึ้นมา ซึ่งอาการที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่จะเกิดอาการวิตกกังวล(anxiety) และ นอนไม่หลับ(insomnia) อาการที่รุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้ถ้า หยุดกะทันหัน อาจพบ Grand mal seizures และอาจพบ delirium ได้

Delirium ที่เกิดจาก BDZ withdrawal นั้นจะแตกต่างจาก delirium ที่เกิดจาก alcohol โดยผู้ป่วยมักจะซีดมากกว่าผิวแดง (flush) ความดันโลหิตมักอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยจะมีลักษณะเฉยๆ (blank) มากกว่าลักษณะงงงวย (perplexed)

อาการอื่นๆที่พบได้บ่อยใน BDZ withdrawal ได้แก่

- Anxiety and agitation
- Insomnia
- Irritability
- Tremulousness
- Gastrointestinal disturbances
- Dysphoria

การรับรู้ของระบบประสาทเปลี่ยนแปลงไปก็สามารถพบได้(perceptual distortion) แต่เกิดได้ไม่บ่อย เช่น ได้ยินเสียงดังอย่างประหลาด หูแว่ว มองเห็นภาพหลอน มักเป็นช่วงสั้นๆ มักบอกว่ามองเห็นไม่ชัดเหมือนมองผ่านม่าน มีความรู้สึกไม่เป็นตัวของตัวเอง depersonalization มีอาการชา รู้สึกว่าไต่กลิ้งหรือรบกวนไปจากปกติ บางคนมีอาการหวาดระแวงได้(paranoid)

อาการอื่นๆที่อาจพบ

- Pain and stiffness
- Muscular spasm
- Fasciculation
- Flu-like illness

หลังจากเกิด BDZ withdrawal แล้วโดยปกติอาการจะค่อยลดลงภายในระยะเวลาไม่กี่วัน การนอนจะกลับมาเป็นปกติได้ใช้ระยะเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ และจะกลับสู่ภาวะร่างกายปกติ(full normal health)ใช้ระยะเวลาประมาณ 1-2 เดือน แต่หลังจากนั้นอาการอาจเกิดได้เป็นระยะๆ (intermittently)

ซึ่งอาการต่างๆที่เกิดขึ้น ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายใจ(unpleasant) และ ทรมาน (distressing) ทำให้ผู้ป่วยหันกลับไปใช้ยา BDZ อีก

Treatment of dependence

Dosage reduction

หลายๆการศึกษาพบว่า การค่อยๆลดขนาดของ BDZ ที่ใช้ลงเป็นวิธีที่ประสบความสำเร็จ การลดขนาดที่เร็วเกินไปก็ทำให้เกิด withdrawal symptoms ได้ และถึงแม้ว่าการลดขนาดการใช้ยาบางอย่างช้าๆก็เกิดอาการวิตกกังวลได้เช่นกัน ซึ่งขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น personality, environmental stress, supporting, เหตุผลที่ได้รับยา BDZ เป็นต้น

การลดขนาดยา BDZ ที่ได้ผลดี จะต้องลดในขนาดที่ผู้ป่วยแต่ละคนสามารถทนต่ออาการที่อาจเกิดขึ้นได้ ซึ่งผู้ป่วยจะรู้สึกว่าตนเองเป็นผู้ควบคุมการลดยาดังกล่าว อย่างไรก็ตามการลดอัตราการใช้ยาดังกล่าวควรอยู่ในความดูแลของแพทย์ด้วยเสมอ

ขนาดของการลดยา ขึ้นอยู่กับขนาดของยาในตอนแรก que ผู้ป่วยจะเริ่มหยุดยา ผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดที่สูงจะสามารถทนต่ออาการขาดยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาขนาดต่ำกว่า

ในผู้ป่วยที่ใช้ยาอยู่ในขนาดของการรักษา คือ diazepam ไม่เกิน 20 mg/d (หรือยาอื่นในขนาดที่เท่ากัน) ให้ค่อยๆลดขนาด diazepam ลง 1 mg ทุกๆ 1-2 สัปดาห์ ซึ่งเป็นขนาดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ ถ้าขนาดเริ่มต้นเป็น diazepam 40 mg/d อาจลดขนาดการใช้ลง 2 mg ทุกๆ 1-2 สัปดาห์ จนกระทั่งขนาดที่ใช้ในแต่ละวันเหลือประมาณ diazepam 4-5 mg จึงค่อยๆลดครั้งละ 0.5 mg ของ diazepam การหยุดยาในช่วงสุดท้ายมักจะคิดว่ายาก เพราะว่าผู้ป่วยจะกังวลว่าตนจะเป็นอย่างไรหลังจากไม่ได้ใช้ยาแล้ว แต่สุดท้ายแล้วจะพบว่าง่ายกว่าที่คิด เมื่อหยุดการใช้ยาได้ผู้ป่วยจะรู้สึกได้ถึงความรู้สึกที่ไม่ต้องพึ่งยาอีก

การให้ผู้ป่วยจดตารางการลดขนาดการใช้ยาจะช่วยได้มากกว่าการบอกแบบปากเปล่า ผู้ป่วยจะรู้สึกว่ามีความกระตุนให้ทำให้ได้ดังเป้าหมาย และการใช้ตารางยังช่วยในการปรับลดเพิ่มยามตามอาการได้ด้วย เช่น ถ้าอาการถอนยาน้อยมากผู้ป่วยก็สามารถเพิ่มอัตราการลดยาให้เร็วขึ้นได้ แต่ถ้าเกิดมีอาการถอนยาเกิดขึ้นหรือมีความเครียดมากกระตุ้น ผู้ป่วยก็สามารถคงระดับยาหรือชะลออัตราการลดยาให้ช้าลงได้

ผู้ป่วย BDZ dependence ที่ใช้ยาอยู่ในขนาดการรักษา สามารถทำการปรับลดยาแบบผู้ป่วยนอกได้ ถึงแม้ว่าการปรับลดยาโดยการรับไว้รักษาในรพ. จะทำได้เร็วกว่า แต่การค่อยๆลดการใช้ยา โดยผู้ป่วยอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่ตนอยู่ประจำ จะทำให้ผู้ป่วยเรียนรู้ที่จะปรับตัวต่อปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้นพร้อมๆกันไปด้วย

การปรับลดยาโดยใช้ diazepam นั้น หลายๆการศึกษาแนะนำว่าสะดวก เนื่องจากเม็ดยามีหลายขนาดให้เลือกใช้ และยังมีฤทธิ์ช่วยคลายกังวลได้ดีในระหว่างช่วงกลางวันด้วย จึงแนะนำให้เปลี่ยนมาเป็น diazepam ในขนาดที่เท่ากับ BDZ ตัวเดิมที่ใช้อยู่ แต่การลดขนาดการใช้ยาโดยใช้ยาตัวเดิมที่ใช้อยู่ก็สามารถทำได้

Adjuvant drugs

ยาหลายชนิดได้รับการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการช่วยบรรเทาอาการ BDZ withdrawal

ยาด้านเศร้า(antidepressants) พบว่ามีความสำคัญที่ช่วยรักษาอาการในผู้ป่วย BDZ dependence เนื่องจาก อาการซึมเศร้านักพบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังได้ผ่านพ้นช่วงถอนยาไปแล้ว หลายๆการศึกษาพบว่ามียารายงานการฆ่าตัวตายร่วมด้วย ยาด้านเศร้าที่แนะนำให้ใช้เป็นกลุ่ม sedative tricyclic antidepressants เนื่องจากช่วยลดความกังวล และช่วยให้นอนหลับได้ดี เช่น imipramine, trazodone

Beta-blockers เช่น propranolol ช่วยลดอาการใจสั่น, กล้ามเนื้อกระตุก, tremor ได้ แต่โดยรวมแล้วมีผลน้อยต่ออาการด้านอื่นๆของ BDZ withdrawal ซึ่งทั้งยาด้านเศร้า และ propranolol ก็ต้องค่อยลดการใช้ลงจนหยุดหลังจากหยุดการใช้ BDZ ไปแล้ว

มีการนำ Carbamazepine มาใช้ใน BDZ withdrawal แต่จากบางการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างจากยาหลอกในการรักษา BDZ withdrawal แต่บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ขนาดยา BDZ ที่สูงในช่วงแรกจะได้รับประโยชน์จากการใช้ carbamazepine รักษาอาการถอนยา และมักนำกลุ่มยากันชักมาใช้ในการผู้ป่วย BDZ withdrawal ที่มีประวัติการชักมาก่อนด้วย

Valproate อาจช่วยลดอาการของ BDZ withdrawal ได้ จากการที่ valproate ไปเพิ่ม GABA type A receptor ทางอ้อม ทำให้อาการถอนพิษยาลดลงได้

Buspirone, clonidine, nifedipine พบว่าไม่ช่วยในการรักษา

Flumazenil พบว่าช่วยลดอาการถอนยาในช่วงหลังจากหยุดใช้ BDZ ไปแล้วได้ แต่อาจกระตุ้นอาการถอนยาให้มากขึ้น ถ้าผู้ป่วยกลับมาใช้ BDZ อีก

Sedative antihistamine ใช้เป็นบางครั้ง ในอาการที่จำเพาะ เช่น นอนไม่หลับ, flu-like symptoms เป็นต้น

Hypnotics (chloral hydrate, zopiclone) ใช้เป็นบางครั้ง ใช้ช่วงสั้น

Antipsychotics ไม่แนะนำให้ใช้

Table2. Pharmacologic treatment of benzodiazepine withdrawal

Proposed Drug Therapy	Hypothesized Mechanism of Action
Antidepressants (nortriptyline, trazodone, etc.)	Down regulate nonreuptake 5-HT ₂ receptors Treat underlying depression, anxiety
Sedative/anxiolytics (buspirone, oxazepam)	Treat underlying anxiety (depression) Maintain serotonergic function
Anticonvulsants (carbamazepine, valproate)	GABA-ergic effects (i.e., reduction in sodium-channel fluxes)
B-Blockers (propranolol)	Down-regulate peripheral adrenergic symptoms of withdrawal
Progesterone	Central anxiolytic effect from central nervous system steroid metabolism
Benzodiazepine partial agonists	Direct treatment of withdrawal Treat underlying anxiety
Benzodiazepine antagonists (flumazenil)	Attempt to up-regulate benzodiazepine receptor

5-HT, 5-hydroxytryptamine.

Anxiety management

ถึงแม้ว่าจะใช้วิธีค่อย ๆ ลดการใช้ยาลงอย่างช้า ๆ แต่ผู้ป่วยก็ยังสามารถที่จะเกิดอาการถอนยาได้หลากหลายอาการ ซึ่งเป็นได้ทั้งอาการถอนยาจริง ๆ หรือความกังวลที่เกิดขึ้นจากการเริ่มลดการใช้ยา เพราะฉะนั้นการช่วยเหลือทางด้านจิตใจ และการจัดการกับความกังวลอย่างมีประสิทธิภาพจะช่วยให้ประสบความสำเร็จในการหยุดการใช้ยา และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (prevention of relapse) ได้ดียิ่งขึ้น

ผู้ป่วยแต่ละคนก็ต้องการการช่วยเหลือทางด้านจิตใจมากน้อยแตกต่างกันไป เริ่มตั้งแต่ก็ให้การให้กำลังใจอย่างเต็มที่ ไปจนถึง cognitive behavioral therapy ซึ่งการช่วยเหลือนี้จะต้องทำต่อเนื่องทั้งระหว่างลดยาและหลังจากหยุดยาไปแล้ว อีกหลายเดือน การให้ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาก็เป็นสิ่งสำคัญ ผู้ป่วยบางรายกลัวกระบวนการหยุดยา การอธิบายถึงขั้นตอนว่าจะค่อย ๆ ลดการใช้ยาลงให้เกิดความทรมานน้อยที่สุด ซึ่งแต่ละคนจะไม่เท่ากันขึ้นกับความสามารถในการทนกับอาการของแต่ละคน และให้ผู้ป่วยเข้าใจว่าอาการถอนยาไม่ใช่โรค แต่เป็นอาการซึ่งจะเกิดขึ้นเพียงชั่วคราวเท่านั้น

Cognitive behavioral therapy ที่ใช้ในแต่ละการศึกษาจะแตกต่างกันออกไปบ้าง ได้แก่ การให้ความรู้เกี่ยวกับ BDZ withdrawal ทางวิดีโอทัศน์หรือเอกสาร, ให้คำแนะนำในการปรับตัวแก้ปัญหาต่อเหตุการณ์ต่าง ๆ (problem solving techniques), ฝึกปรับตัวต่อความกังวลและอารมณ์เศร้า, การปรับตัวกับบุคคลอื่น สอนสุขลักษณะในการนอน (sleep hygiene), BDZ diaries, drinking diaries, relaxation exercise เป็นต้น ซึ่งมีการศึกษาเปรียบเทียบหลายๆการศึกษาว่าการใช้วิธีค่อย ๆ ลดการใช้ยา ร่วมกับ cognitive behavioral therapy ดีกว่าการใช้วิธีค่อย ๆ ลดยาอย่างเดียวหรือไม่ พบว่า บางการศึกษาดีกว่า บางการศึกษาบอกว่าไม่ต่างกัน แต่ผู้เขียนหลายท่านก็ให้ความเห็นว่าการใช้ cognitive behavioral therapy ร่วมด้วยน่าจะได้ประโยชน์ไม่มากนักน้อย

Course and outcome of withdrawal

ในระหว่างขั้นตอนการรักษา BDZ withdrawal อาการถอนยาอาจเกิดเป็นๆ หายๆ ได้ อาการรุนแรงมากบ้างน้อยบ้างแตกต่างกันไป ผู้ป่วยจำเป็นต้องไม่ย่อท้อกับอาการที่เกิดขึ้น

จากวิธีการรักษาโดยค่อยๆลดขนาดยาลง(dosage reduction) ร่วมกับการช่วยเหลือด้านจิตใจอย่างเหมาะสม(psychological support) พบว่าประสบความสำเร็จในการหยุด BDZ ในอัตราที่สูง ประมาณ 90% การประสบความสำเร็จในการหยุด BDZ ไม่ได้ขึ้นอยู่กับ ระยะเวลาที่ใช้ยา(duration of use), ขนาดหรือชนิดของ BDZ (dosage or type), อัตราเร็วในการลดขนาดยา(rate of withdrawal), ความรุนแรงของอาการ(severity of symptoms), ประวัติโรคทางจิตเวช(psychiatric history), หรือโรคทางบุคลิกภาพ (personality disorder)

ผลการติดตามในระยะยาวพบว่า ผู้ป่วยสามารถหยุดการใช้ BDZ ได้นาน 1-5 ปี คิดเป็น 54% 66% 92% (ข้อมูลจากหลายการศึกษา) ผู้ป่วยที่มีการใช้ BDZ เป็นครั้งคราวคิดเป็น 6%-75% แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็สามารถหยุดได้อีกครั้ง ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเศร้า หลังหยุด BDZ คิดเป็น 20% โดยรวมแล้วผู้ป่วยรู้สึกว่าการหยุดการใช้ยาไปตนเองดีขึ้นกว่าตอนที่ใช้ยา BDZ อยู่คิดเป็น 80%

Reference

1. Ashton C.H: The Treatment of Benzodiazepine Dependence. *Addiction* 89: 1535-1541 · 1994.
2. Lennane K.J: Treatment of benzodiazepine dependence. *The Medical Journal of Australia*, Vol. 144, May 26, 1986.
3. Salzman C: Addiction to benzodiazepines. *Psychiatric quarterly*, Vol. 69, No. 4, Winter 1998.
4. Vormaa H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K. Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches. *Addiction*. 2002 Jul; 97(7): 851-9.
5. Harris JT, Roache JD, Thornton JE. A role for valproate in the treatment of sedative-hypnotic withdrawal and for relapse prevention. *Alcohol Alcohol*. 2000 Jul-Aug; 35(4): 319-23.
6. Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, Mandos L. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Dec; 19(6 Suppl 2): 12S-16S.

7. Spiegel DA. Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 1999 Dec; 19(6 Suppl 2): 17S-22S.
8. Weizman T, Gelkopf M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients: a comparison of two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. *Aust N Z J Psychiatry.* 2003 Aug; 37(4): 458-63.
9. Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, van de Lisdonk EH, Breteler MH, van den Hoogen HJ, Zitman FG. Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2003 Jun; 182:498-504.
10. Zitman FG, Couvee JE. Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off: report on behalf of the Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group. *Br J Psychiatry.* 2001 Apr; 178:317-24.
11. Vormaa H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K. Symptom severity and quality of life after benzodiazepine withdrawal treatment in participants with complicated dependence. *Addict Behav.* 2004 Aug; 29(6): 1059-65.
12. Ross J, Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. *Addiction.* 2000 Dec; 95(12): 1785-93.
13. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallieres A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry.* 2004 Feb; 161(2): 332-42.
14. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, Beauchemin JP, Gregoire JP, Morin CM. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ.* 2003 Nov 11; 169(10): 1015-20.