

정신과 영역에서 벤조다이아제핀계 약물의 사용과 문제점

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실

오 강 섭

Practice Guideline of Use of Benzodiazepines in Psychiatric Field

Kang Seob Oh, MD, PhD

Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Benzodiazepines are widely used for a variety of conditions in psychiatric field. In this article, the author reviewed the indications, the effects on anxiety and sleep disorders, the side effects, the drug-drug interactions, and the tapering strategies. Benzodiazepines were relatively safe and useful for the treatment of anxiety and sleep disorders. However, used clinically, benzodiazepines can induce many adverse effects (e. g. over-sedation, cognitive impairments, paradoxical effects, dependence and withdrawal symptoms, and so on). Currently available informations about their effects on the developing fetus is controversial. For this reason, pregnant women and nursing mother should be cautioned against the use of benzodiazepines. Drug-drug interactions have to be considered in combination treatments. For the tapering issues, gradual tapering was important to prevent the withdrawal symptoms. Especially, the tapering schedules have to be individualized for the each long-term benzodiazepine users. (Anxiety and Mood 2005;1 (1):37-42)

KEY WORDS : Benzodiazepines · Anxiety disorder · Sleep · Tapering.

서 론

벤조다이아제핀계 약물은 가장 대표적인 항불안제의 일종이다. 역사적으로 벤조다이아제핀계 약물은 1950년대 최초의 벤조다이아제핀계 약물인 myanesin이 개발되었으며¹ 1959년 chlordiazepoxide (librium)이 상표 등록되어 실제 임상에 사용되기 시작하였다.² 이후 약 30여개 이상의 약물이 개발되어 현재 사용되고 있다. 물론 벤조다이아제핀계 약물은 불안장애뿐만 아니라 각종 정신 질환은 물론 스트레스 관련 장애에도 널리 적용되어 사용되고 있다. 본 논문에서는 벤조다이아제핀계 약물의 특징, 임상적 적응증, 부작용, 약물 상호작용, 감량 및 중단 시의 주의점 등을 문헌 고찰을 통하여 재조명

하고자 한다.

본 론

현재 임상에는 약 20여 가지의 벤조다이아제핀계 약물이 사용되고 있다. 그들의 약물의 특징은 항불안작용 외에 진정-수면 작용, 항전간(anti-convulsant) 작용, 근육 이완 작용이 있다.³ 이러한 약물학적 특징을 바탕으로 임상적으로는 각종 불안장애(범불안장애, 공황장애, 사회공포증, 강박장애, 외상후 스트레스장애), 수면장애, 알코올 금단 증후군, 추체외로 증후군, 경련성 질환, 정신분열병 관련 스트레스 및 불안, 기타 스트레스 관련 장애, 양극성 장애-급성 조증 시기의 치료에 사용되고 있다.⁴ 벤조다이아제핀은 기존에 사용되던 barbiturate계 약물 등 다른 항불안제에 비하여 치료 효과가 빠르고, 부작용이 적으며, 다양한 generic 약물들이 있어 처방이 용이하고, 약물 상호작용이 적으며, 심혈관계 부작용이 적다는 장점이 있다. 그러나 의존성이 있고 금단 증상이 있으며 졸립, 운동기능저하, 인지기능저하 등의 부작용이 있고, 알코올과의 상호작용 등

접수일자 : 2005년 9월 3일 / 심사완료 : 2005년 10월 5일

Address for correspondence

Kang Seob Oh, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, 108 Pyung-dong, Jongro-gu, Seoul 110-746, Korea
 Tel : +82.2-2001-2214, Fax : +82.2-2001-2211
 E-mail : kangseob.oh@samsung.com

의 단점이 있다.

벤조디아제핀계 약물의 항불안작용

벤조디아제핀계 약물은 항불안제로써 다음과 같은 경우에 사용된다.

① 단기간의 불안 관련 증상 및 장애 : 불안을 동반한 적응장애와 같은 불안 관련 질환의 불안 증상 치료에 적용.

② 특정 불안장애의 치료 시 불안 증상의 단기간 완화 : 공황장애, 사회공포증, 외상후 스트레스장애와 같은 특정 불안장애의 치료 시 단기간 사용으로 불안 증상을 빠르게 완화시키려는 목적으로 사용.

③ 특정 불안장애의 장기 치료 : 범불안장애, 공황장애 등 각종 불안장애의 장기 치료로 적용.

④ 갑자기 나타나는 불안 증상의 완화를 위한 필요시 요법 : 공황장애, 사회공포증과 같은 불안장애에서 갑자기 나타나는 급격한 불안 증상을 완화하기 위하여 필요시에만 (as needed) 약물을 투여하는 경우.

특히 벤조디아제핀은 위의 상황에서 항불안효과를 위하여 사용하는 경우 항불안작용 외에 다른 부수적인 효과 (근육 이완 효과, 진정-수면 효과)를 기대할 수 있으며 작용 시간이 빠르고, 부작용이 적다는 장점이 있어 선호된다. 그러나 내성의 문제, 의존과 금단 증상, 인지장애와 같은 부작용의 문제로 사용에 제한점이 있다. 최근에는 각종 불안장애의 1차적인 치료제로 사용되기보다는 세로토닌 재흡수 억제제와 같은 1차 선택제와 같이 사용되는 경우가 늘어나고 있다. 이 경우 1차 선택제 약물이 효과가 나타나기 전까지 일시적으로 사용되거나 또는 부가적인 효과를 얻기 위하여 지속적으로 동시에 사용된다.

각각의 불안장애의 치료에 적용되는 벤조디아제핀계 약물의 사용 지침은 다음과 같다.

범불안장애

범불안장애의 치료에 널리 사용된다. 이는 효과가 빠르고 부작용이 적기 때문이다. 그러나 장기적인 사용에 대하여는 효과 및 부작용 측면에서 논란이 있다. 6개월 이상 약물의 용량의 증가 없이 효과가 유지되었다는 보고도 있다.⁵ 그러나 장기간 사용은 집중력 장애, 인지 장애, 기억력 장애 등이 나타날 수 있고 이는 이병율(morbidity) 및 사망률(mortality)과 관련될 수 있기 때문이다. 범불안장애는 만성적인 질환이므로 장기적인 약물 사용이 불가피하다.⁶ 이 경우 장기 사용 후에는 반드시 서서히 금단하는 것이 금단 증상의 예방을 위하여 필수적이다. 갑작스런 약물 중단은 금단 증상뿐만 아니라 반동 불안(rebound anxiety)

을 일으킬 수도 있다. 또한 장기간 사용시에는 반감기가 긴 약물을 사용하거나 금단 증상이 없는 다른 약물로의 교체 가 필요한 경우도 있다.⁷

공황장애

공황장애의 약물 치료로 alprazolam과 clonazepam이 효능을 인정받고 있다.^{8,9} Alprazolam은 최초로 미국 식품 및 의약품 안전청(FDA)에서 공황장애의 치료에 인가를 받은 약물이기도 하다.⁸ 그 외에 적지만 lorazepam, diazepam이 효과적이라는 보고도 있다. 벤조디아제핀계 약물은 공황발작의 횟수를 줄여주고, 예기 불안의 강도를 낮추어 주며 회피행동을 줄여주는 효과가 있다고 알려져 있다. Alprazolam의 경우 반감기가 비교적 짧기 때문에 하루에 3~4회 복용이 필요한 경우도 있다. 이에 비하여 clonazepam은 하루 1~2회 복용으로 충분한 경우가 많다.¹⁰ 최근에는 약물의 용량 및 적정화에 대한 관심이 높아지고 있다. Alprazolam의 경우 초기에는 하루에 0.25~0.5 mg을 3~4회 투여하고 유지 용량으로는 2~6 mg을 3~4회 분할하여 투여하도록 권장되고 있고 clonazepam의 경우 초기에는 하루에 0.25~0.5 mg을 2~3회 투여하고 유지 용량으로는 하루 1~3 mg을 2~3회 분할하여 투여하도록 권장하고 있다.

사회공포증

사회공포증의 경우 1980년대 후반부터 벤조디아제핀계 약물 사용에 대한 보고가 시작되었다. 이들 연구들은 alprazolam과 clonazepam의 치료 효과에 관한 연구들로 대부분의 개방형 연구(open trial)들은 모두 효과적인 것으로 나타나고 있으나¹¹⁻¹⁴ 이중맹검(double blind) 연구들은 혼합된 결과들을 보여주고 있다.^{15,16} 그러나 이들 연구들도 약물 금단 후에 높은 재발률을 보여주고 있기 때문에 서서히 금단하는 것이 요구된다. 일반적으로 일반형 (generalized type) 사회공포증의 치료에는 벤조디아제핀을 장기간 사용한다. 그러나 비일반형(non-generalized type) 사회공포증 환자들의 경우 수행불안을 완화하기 위하여 필요시에만 사용될 수 있다. 이미 알고 있는 불안을 일으키는 특정한 수행 상황에 앞서 필요시의 개념으로 사용된다. 그러나 이 경우 불안을 감소시킴으로서 수행을 잘 할 수 있는 반면에 진정과 같은 부작용으로 수행에 지장을 줄 수 있다는 단점이 있으므로 이에 대한 균형적인 시각이 필요하다. 벤조디아제핀계 약물은 수행불안을 감소시키고, 공포로 인한 회피행동을 줄여주고 또한 부정적 평가에 대한 두려움을 감소시켜주는 효과가 있다.¹⁶ 용량은 alpra-

zolam의 경우 2~5 mg/day, clonazepam의 경우 1~3 mg 이 추천된다.

외상후 스트레스장애

몇 개의 개방형 연구와 이중맹검 연구들이 있다. Alprazolam의 경우 일평균 4.25 mg 사용시 부분적으로 효과적이었다는 보고도 있다.¹⁷ 그러나 불안 증상은 감소하지만 외상후 스트레스장애의 핵심 증상들은 변화가 없었다. Clonazepam의 경우 6~21개월 동안 1~6 mg/day투여한 경우 악몽, 불면, 침입 회상(intrusive recollection), 재경험(flashback) 등의 증상이 호전되었다는 보고도 있다.¹⁸

일반적으로 벤조디아제핀계 약물은 다른 약물과 병용되어 사용된다. 외상후 스트레스장애의 벤조디아제핀계 치료시의 단점은 금단 증상이 나타날 수 있다는 점과 기분 증상에 효과가 없다는 점이다. 특히 서서히 금단하는 경우에도 심각한 분노 반응이 보고 된 경우가 있다.¹⁹ 따라서 충동 조절에 어려움이 있거나 우울과 같은 기분 증상이 있는 환자에서는 특히 조심스럽게 사용되어야 한다.

용량은 alprazolam의 경우 3~5 mg/day, clonazepam의 경우 1~6 mg/day가 추천되고 있다.

강박장애

강박장애의 경우 단독으로 사용되기 보다는 주로 다른 세로토닌계 약물과 병용 투여된다. Clonazepam은 다른 벤조디아제핀계와 달리 일부 동물 및 인체 연구에서 세로토닌계에 작용하는 것으로 나타나 세로토닌계 항강박장애 치료제에 추가하여 사용되는 경우가 있다.²⁰ 그러나 이의 효과에 대해서는 더 많은 후속 연구가 필요하다.

요약하면 가벼운 불안 증상이 있는 경우에는 일반적으로 벤조디아제핀의 사용은 추천되지 않는다. 급성 스트레스로 인한 적응 장애의 경우 수회 또는 수일간 사용될 수 있다. 불안 증상이 간헐적인 경우에는 2~4주간 투여하고 1~2주간에 걸쳐 감량하는 방식을 1회 또는 수회 반복할 수 있다. 공황장애 또는 공포 장애의 경우 초기에 2~4주간 투여하고 1~2주에 걸쳐 감량하고 다른 항우울제와 같은 1차 선택제를 사용한다. 범불안장애의 경우 4~6개월의 장기 투여가 효과적일 수 있다.

수면에 대한 영향 및 수면장애의 치료

벤조디아제핀계 약물은 전체 수면 시간을 연장시키고 수면 잠복기를 단축시키며, 수면 중 각성을 줄여준다. 그러나 서파 수면 시간이 줄어들고 렘수면이 감소하며 렘 주

기를 증가시키며 꿈꾸는 횟수를 증가시킬 수 있다.

불면증의 경우 일시적인 불면증은 최소한의 용량으로 1~2회 투여하는 것을 원칙으로 한다. 단기 불면증의 경우 최소한의 용량으로 가능하면 간헐적으로 투여하며 최대 2주 이내 사용이 추천된다. 이때에도 2~3일에 한 번 복용 등으로 지속적인 사용을 최대한 억제하는 것이 요구된다. 만성적인 불면증의 경우 일차적으로 불면증의 원인을 치료하는 것이 우선시 된다. 약물이 필요한 경우에는 벤조디아제핀계 약물을 지속적이 아닌 2~4주간의 단기간 사용을 원칙으로 하고 필요시 이를 반복한다.²¹

약물의 선택시에는 입면이 어려운 경우에는 반감기가 짧은 약물이 선호되고 수면 유지가 어려운 경우에는 반감기가 긴 약물이 선호된다. 그러나 반감기가 긴 약물의 경우 낮 시간에 약물로 인한 부작용(예 : hangover)이 나타날 수 있으므로 주의가 요망된다.²²

벤조디아제핀계 약물의 부작용

벤조디아제핀계 약물은 비교적 적은 부작용을 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 몇 가지 주의해야할 부작용은 다음과 같다.

과잉 진정(Over-sedation) 등 정신운동지연

수면 작용이 지나쳐 낮 시간이나 활동 중에 졸림을 호소하기도 한다. 반감기가 긴 약물에서 더 흔하지만 노인의 경우 반감기가 짧은 약물도 졸림을 나타낼 수 있다. 운동실조(ataxia)가 동반되기도 하고 언어가 느려지는 등 정신운동지연이 나타날 수 있다.²³

인지 장애(Cognitive impairments)

기억력 장애를 일으킬 수 있다. 주로 선행 기억(anterograde memory)의 장애를 나타낸다.²⁴ 급성 기억력 장애(acute amnesia)의 위험도는 반감기가 짧은 약물에서 더 높다. 학생 집단에서 벤조디아제핀계 약물의 사용은 기억력 장애의 주 원인이 될 수 있다. 삽화 기억(episodic memory)의 장애도 흔히 나타난다. 특히 알코올과 병용하는 경우 더욱 잘 나타난다. 1년 이상 장기 투여 시에는 시공간 감각(visuo-spatial sensory)능력 감퇴, 집중력(attention) 감퇴가 나타날 수 있다. 그러나 인지 장애는 대부분 일시적이거나 내성이 생기면서 곧 사라진다.²⁵

역설적 부작용(Paradoxical side effects) 및 우울

벤조디아제핀계 약물 사용시에 역설적으로 흥분, 짜증 공격성, 충동성, 우울 등이 나타나는 것이다. 역설적 부

용은 전체 벤조디아제핀계 약물 복용자의 5%에서 나타난다는 보고도 있다.²⁶

반억제 작용(disinhibition)으로 공격성이 증가하여 드물지만 실제 난폭 행동을 보이는 경우도 있고 때로 반사회적 성격과 같은 유형의 성격 변화를 나타내기도 한다.²⁷ 심각한 경우 환각, 이인증, 비현실감, 기타 정신 증상을 보일 수도 있다. 이러한 부작용은 모든 연령층에서 나타날 수 있으나 특히 소아-청소년기와 노년기에 더 흔하다. 모든 벤조디아제핀계 약물에서 나타날 수 있으나 반감기가 짧은 약물에서 더 흔하다. 단기 사용시에도 나타날 수 있으며 단 1회 복용시에 나타난 사례도 있다.²⁸ 우울 및 감정둔마(emotional blunting)가 나타나기도 한다. 우울이 심한 경우 자살 사고가 나타날 수 있다. 특히 고용량 사용 시 우울증의 위험도를 높이기 때문에 우울증이 나타난 경우 용량을 줄이거나 끊으면 우울증이 사라지기도 한다.²⁹ 우울의 원인은 아직 정확하지 않으나 벤조디아제핀계 약물이 단가아민(monoamine)의 활동성을 감소시키기 때문이라는 주장도 있다.³⁰

의존성과 금단 증상

벤조디아제핀계 약물 사용 시 심리적, 신체적 의존이 나타날 수 있다. 특히 고용량, 장기 사용, 강도가 센 약물 사용이 의존성을 높이는 위험 요인이 된다. 신체적 의존성이 있기 때문에 약물의 감량 시 또는 중단 시에 금단 증상을 경험하게 된다. 심리적 의존성은 약물에 더 많이 의존하게 만들고 자신감을 상실하게 하고 다양한 약물 찾는 행동(drug seeking behavior)을 하게 한다.³¹ 이들은 그릇된 공포심이나 예기 불안으로 인하여 약물을 중단하지 못하고 장기간 복용하게 된다. 치료 용량의 벤조디아제핀계 약물 금단 시에 주로 나타나는 금단 증상은 불안이다.³² 그 외에 자율신경계 불안정(autonomic instability)증상인 심계항진, 혈압의 변화, 떨림, 발한 등의 증상과 불면, 감각 과민성(sensory hypersensitivity)등이 나타날 수 있고 심각한 경우 경련, 섬망이 나타날 수 있다.³⁰ 금단 증상이 나타날 위험도를 높이는 요인들은 용량, 사용 기간, 약물 감량 기간, 정신 병리(의존성, 신경증성) 등이 있다(Table 1).³³ 금단 증상이 나타난 경우의 대처로는 우선 내과적, 정신과적 상태에 대한 평가가 필요하며 기타 다른 약물사용력을 조사하고 약물 농도와 알코올 농도 등이 확인되어야 한다. 다시 벤조디아제핀계 약물을 투여할지가 결정되어야 하고 금단 증상이 심각하여 투여가 필요한 경우 그 용량을 결정하여야 한다. 다시 사용하는 벤조디아제핀계 약물 용량의 결정은 병력, 임상 양상, 필요한 경우 내성 실험(tolerance test)결

Table 1. Risk factors of benzodiazepine withdrawal (discontinuation) syndrome

Dose of benzodiazepine
Duration of treatment
Rate of drug taper
Psychopathology : dependency, neuroticism
Others
- Pre-withdrawal level of anxiety, depression
- Lower educational level
- Passive-dependent personality disorder
- Sex (female)

과 등을 종합하여 결정된다. 다시 약물을 투여하는 경우에도 안정화된 이후에는 서서히 금단하여야 한다.³⁴

임신 관련 부작용

임신 초기에 벤조디아제핀계 약물 사용이 구개열(oral cleft), 골격계이상(skeletal abnormality)을 유발하였다는 보고가 있다.^{35,36} 그 외에도 첫 번째 3개월 동안 사용시에 서혜부 탈장(inguinal hernia), 유문협착(pyloric stenosis) 심장 기형(cardiac defects)의 사례 보고가 있다.³⁷ 그러나 벤조디아제핀계 약물의 사용이 주요한 기형의 위험도를 높이는 것은 아니라는 보고도 있다.³⁸ 따라서 아직은 임신시 사용에 관하여 논란이 많은 것이 사실이다. 분만시 벤조디아제핀계 약물의 복용에 관해서는 1~2회의 복용은 안전한 것으로 알려져 있다. 그러나 태아의 Apgar 점수를 낮출 수 있고 또한 태아의 혈중 빌리루빈의 농도를 높일 수 있다. 수유시의 약물 사용은 모유를 통하여 벤조디아제핀이 전달되므로 유아의 기면(lethargy) 또는 체온 조절 이상과 같은 부작용의 위험성을 높일 수 있으므로 유의하여야 한다.^{39,40}

약물 상호 작용

가장 흔한 벤조디아제핀계 약물의 상호작용의 결과는 지나친 진정 작용과 호흡 억제 작용이다. 특히 중추신경계 억제제인 알코올, barbiturates, 삼환계 및 사환계 항우울제, 도파민 수용체 길항제, 아편(opium)계 약물, 항히스타민계 약물과의 병용시에 흔히 나타난다. 리튬이나 항정신병 약물 병용시에는 운동실조(ataxia), 구음 장애(dysarthria)가 나타날 수 있다. Clozapine의 경우 벤조디아제핀계 약물과 병용시에 섬망을 유발한 경우도 있으므로 조심해야 한다. Carbamazepine은 alprazolam의 농도를 낮출 수 있다. Cimetidine, disulfiram, estrogen, 경구피임제 등은 벤조디아제핀의 농도를 높인다. 제산제 및 음식은 벤조디아제핀의 농도를 낮추고 흡연은 벤조디아제핀의 신진대사를 촉진한다.⁴¹

Table 2. Approximate therapeutic equivalent dose of benzodiazepines

Generic name	Trade name	Dose (mg)
Alprazolam	Xanax	1
Chlordiazepoxide	Librium	25
Clonazepam	Klonopin	0.5-1
Clorazepate	Tranxene	15
Diazepam	Valium	10
Flurazepam	Dalmane	30
Lorazepam	Ativan	2
Oxazepam	Serax	30
Triazolam	Halcion	0.25
Zolpidem	Stilnox	10

벤조다이아제핀계 약물의 감량 방법

벤조다이아제핀계 약물을 일정 기간 지속적으로 사용 후에는 서서히 감량하여야 한다.³²

일반적인 원칙은 다음과 같다.

1) 초기의 감량하는 용량은 diazepam 5 mg 또는 그에 상응하는 용량을 초과하거나 기존 약물의 10% 이상을 감량해서는 안된다(상응 용량은 Table 2 참조⁴²).

2) 첫 50%의 감량은 다음 50%의 감량시보다 더 빠르게 할 수 있다.

3) 용량의 25% 이상을 1주 만에 감량하는 것은 장기 사용자의 경우 너무 빠르다.

4) 마지막 20%의 용량이 남은 경우 더욱 천천히 감량한다.

5) 감량 및 중단이 어려운 경우 다른 보조 약물이나 치료법을 적용한다. 보조 약물로는 carbamazepine, 베타 수용체 차단제, valproic acid, clonidine, 항우울제(선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제 등), 칼슘 통로 억제제, cholecystokinin B 수용체 길항제 등이 사용된다. 기타 치료법은 인지행동치료 등 정신치료가 적용될 수 있다.^{34,43}

결 론

벤조다이아제핀계 약물은 현재 정신과 영역에서 가장 많이 사용되고 있는 약물 중의 하나인 만큼 이에 대한 정확한 지식을 갖고 사용하는 것이 매우 중요하다. 특히 약물의 적응증, 효과, 약물의 선택, 사용 용량, 사용 기간에 대한 현명한 판단이 요구된다. 또한 약물 사용시의 장점과 단점을 이해하는 것이 필요하고 이에 대한 정기적인 평가가 이루어져야 한다. 임신시에는 더욱 조심스러운 사용이 요구되고 다른 약물의 병용시에는 상호작용을 유의하여야

한다. 장기간 사용 후에 중단을 결정한 경우에는 서서히 일정에 따라 감량되어야 하며 개인의 생활 방식, 성격 등이 고려된 방식으로 감량되어야 한다. 또한 감량 시에는 철저한 관찰이 요구되며 필요한 경우 다른 보조 약물이나 정신치료 등이 병행되어야 한다.

중심 단어 : 벤조다이아제핀 · 불안장애 · 수면 · 약물감량.

REFERENCES

1. Randall LO. Discovery of benzodiazepines. In: Usdin E, Skolnick P, Tallman JF Jr, et al., editors. Pharmacology of Benzodiazepines. London: Macmillan Press;1982. p.15-22.
2. Sternbach LH, Reeder E. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. II: the rearrangement of 6-chloro-5-(2-chloromethyl-4-phenyl)quinazolin-3-oxide into 2-aminoderivatives of 7-chloro-5-phenyl-1,4-benzodiazepine 4-oxide. J Organ Chem 1961;26:1111-1118.
3. Hollister LE. Pharmacology and clinical use of benzodiazepines. In: Usdin E, Skolnick P, Tallman JF Jr, et al., editors. Pharmacology of Benzodiazepines. London: Macmillan Press;1982. p.26-36.
4. Ballenger JC. Benzodiazepines. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. Textbook of Psychopharmacology. Arlington: American Psychiatric Publishing Inc;2004. p.278-279.
5. Cohn JB, Wilcox CS. Longterm comparison of alprazolam, lorazepam and placebo in patients with an anxiety disorder. Pharmacotherapy. 1984;4:98-98.
6. Schweizer E, Rickels K. The long-term management of generalized anxiety disorder: issues and dilemmas. J Clin Psychiatry 1996;57(Suppl 1):9-12.
7. Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Am J Psychiatry 2000;157:1973-1979.
8. Spiegel DA. Efficacy studies of alprazolam in panic disorder. Psychopharmacol Bull 1998;34:191-195.
9. Davidson JR, Moroz G. Pivotal studies of clonazepam in panic disorder. Psychopharmacol Bull 1998;34:169-174.
10. Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, Otto MW, Sachs GS, Herman JB, et al. Double blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. J Clin Psychiatry 1991;52:69-76.
11. Lydiard RB, Laraia MT, Howel EF, Ballenger JC. Alprazolam in the treatment of social phobia. J Clin Psychiatry 1988;49:17-19.
12. Reich JR, Yates W. A pilot study of treatment of social phobia with alprazolam. Am J Psychiatry 1988;145:590-594.
13. Munjack DJ, Baltazar PL, Bohn PB, Appelton AA. Clonazepam in the treatment of social phobia: a pilot study. J Clin Psychiatry 1990;51(Suppl 5):35-40.
14. Reiter SR, Pollack MH, Rosenbaum JF, Cohen LS. Clonazepam for treatment of social phobia. J Clin Psychiatry 1990;51:470-472.
15. Gelernter CS, Uhde TW, Cimboic P, Amkoff BB, Vittone BJ, Tancer ME, et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatment of social phobia. A controlled study. Arch Gen Psychiatry 1991;48:938-945.
16. Davidson JR, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM, Smith R, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. J Clin Psychopharmacol 1993;13:423-428.
17. Braun P, Greenberg H, Lerer B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. J Clin Psychiatry 1990;51:236-238.
18. Lowenstein RJ, Hornstein N, Farber B. Open trial of clonazepam in the treatment of posttraumatic stress symptoms of multiple personality disorder. Dissociation 1988;1:3-12.
19. Risse SC, Whitters A, Burke J, Seurfield RM, Raskind MA. Severe withdrawal symptoms after discontinuation of alprazolam in eight patients with combat-induced posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 1990;51:206-209.
20. Jenike MA. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. In:

- Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, editors. *Obsessive-Compulsive Disorder: Practical Management*, 3rd Ed. St Louis: CV Mosby;1998. p.469-532.
21. Roth T, Roehrs TA. A review of the safety profiles of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiatry* 1991;52(suppl 9):38.
 22. Stahl SM. *Anxiolytics and sedative-hypnotics in Essential Psychopharmacology* 2nd ED. Cambridge: Cambridge University Press;2000.
 23. Lader M. clinical pharmacology of anxiolytic drugs: post, present and future, in *GABA Receptors and Anxiety, Neurobiology to Treatment*, Ed by Biggio G, Sannia E, Costa E, New York: Raven;1995. p.135-153.
 24. King DJ. Benzodiazepines, amnesia, and sedation: theoretical and clinical issues and controversies. *Hum Psychopharmacol* 1992;7:79-87.
 25. Miller LG, Greenblatt DJ, Barnhill JG, Shader RI. Chronic benzodiazepine administration, I Tolerance is associated with benzodiazepine receptor down regulation and decreased γ -aminobutyric acid_A receptor function. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:170-176.
 26. Lader M, Morton S. Benzodiazepine problems. *Br J Addict* 1991;86:823-828.
 27. van der Bijl P, Roelofse JA. Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:519-523.
 28. Hall RC, Zisook S. Paradoxical Reactions to Benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11(suppl 1):995.
 29. Smith BD, Salzman C. Do benzodiazepines cause depression? *Hosp Community Psychiatry* 1991;42:1101-1102.
 30. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I Benzodiazepines-Side Effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000;61:2121-2128.
 31. Ashton H. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. *Psychiatric Annals* 1995;5:158-165.
 32. Busto U, Sellars EM, Naranjo CA, Cappell H, Sonchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 1986;315:854-859.
 33. Rickels K, Case WG, Schweizer E, Garola-Espana F, Fridman R. Benzodiazepine dependence: Management of Discontinuation. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:63-68.
 34. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines II. Effects of Gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:905-918.
 35. Saxen I, Saxen L. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975;2:498.
 36. Istavan EJ. Drug-associated congenital abnormalities? *Can Med Assoc J* 1970;103:1394.
 37. Ighal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002;53:39-49.
 38. Ceizel A, Szentesi I, Szekeres I, Glauber A, Bucski P, Molnar C. Pregnancy outcome and health condition of offspring of self-poisoned pregnant women. *Acta Paediatr Hung* 1984;25:209-236.
 39. Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BF, Faich GA. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet* 1992;340:694-697.
 40. Jain AF, Lacy T. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *J Psychiatr Pract* 2005;11:177-191.
 41. Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Synopsis of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2003. p.1028.
 42. Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Synopsis of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.1025.
 43. Klein E, Uhde TW, Post RM. Preliminary evidence for the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal. *Am J Psychiatry* 1986;143:235.