

原 著

睡眠薬を服用している高齢者と非高齢者に対する レンボレキサント導入に関する後方視的調査

大藪康平^{1,2}, 安高勇氣^{1,3}, 舌間清晃¹, 今任拓也², 右田啓介²,
岩崎克典⁴, 神村英利^{1,3}

¹福岡大学病院薬剤部, ²福岡大学薬学部医薬品情報学,
³福岡大学薬学部病院薬学, ⁴福岡大学薬学部臨床疾患薬理学

Retrospective Study on the Induction of Lemborexant Use in Elderly and Non-Elderly Patients Taking Sleeping Pills

Kohei Oyabu^{1,2}, Yuki Yasutaka^{1,3}, Kiyoteru Shitama¹, Takuya Imatoh², Keisuke Migita²,
Katsunori Iwasaki⁴ and Hidetoshi Kamimura^{1,3}

¹Department of Hospital Pharmacy, Fukuoka University Hospital,

²Department of Drug Informatics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University,

³Department of Pharmaceutical and Health Care Management,
Faculty of Pharmaceutical Science, Fukuoka University,

⁴Department of Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University

Received, December 27, 2023; Accepted, March 13, 2024

Abstract

Objective: To determine the actual status of lemborexant (LEM) prescriptions in the elderly in clinical practice.

Methods: The LEM prescription status was compared between elderly (age: ≥ 65 years) and non-elderly (< 65 years) patients admitted to Fukuoka University Hospital who started LEM treatment under sleeping pill conditions.

Results: The induction dose of LEM was lower in elderly patients than in the non-elderly patients and significantly increased by the time of discharge. The LEM prescription continuation rates of the elderly and non-elderly patients did not differ to a statistically significant extent. The usage of benzodiazepine (BZD) receptor agonists were significantly reduced immediately after LEM induction in elderly patients, with a particularly high proportion of patients receiving reduced doses of ultra-short- and short-acting drugs. There were no significant differences in the occurrence of adverse events or reasons for discontinuation between the elderly and non-elderly patients.

Conclusion: LEM was well tolerated by elderly and non-elderly patients, and may contribute to reducing the usage of BZD receptor agonists.

Key words: insomnia, orexin receptor antagonist, BZD receptor agonists

緒 言

日本の成人の21%が何らかの睡眠障害を抱えており¹⁾, とりわけ不眠症は人口の6~10%にみられ, 罹患率が高い^{2,3)}. また, 不眠症の患者は年齢とともに増加し, 60歳以上の罹患率は29.5%である¹⁾. 不眠症に対する治療は睡眠衛生と薬物療法が主流であり, 薬物としてはベンゾジアゼピン (benzodiazepine: 以下, BZD) 受容体作動薬, メラトニン受容体作動薬, オレキシン受容体 (orexin receptor: 以下, OXR) 拮抗薬が使用されている. 高齢者はBZD受容体作動薬の感受性が高く,

代謝・排泄の遅延により副作用 (認知機能低下, 転倒・骨折, 日中の倦怠感, せん妄等) が現れやすくなる^{4,5)}.

OXR拮抗薬は, BZD受容体作動薬とは異なる作用機序を有し, 本邦では2014年11月にスボレキサント (以下, SUV), 2020年7月にレンボレキサント (以下, LEM) が発売された. オレキシンは視床下部のニューロンから産生される神経ペプチドであり, OXRに作用することで覚醒の促進や維持に寄与している. 一方, OXR拮抗薬はOXRへのオレキシンの結合を可逆的に阻害することにより, 生理的な睡眠を促すとされている. また, OXR拮抗薬には筋弛緩作用がなく, 従来の

睡眠薬で問題となる持ち越し効果や反跳性不眠、退薬症候等の副作用が臨床試験において認められていない^{6,7)}。これらのことから、LEMは高齢者においても安全と考えられているが、実臨床での使用実態に関する報告は少ない。

そこで、本研究では、福岡大学病院（以下、当院）におけるLEMの使用状況を高齢者と非高齢者で比較した。

方 法

1. 対象

2020年7月～2021年12月に当院の一般病棟または精神科病棟に入院し、既に睡眠薬を使用している状態でLEMが導入された患者を対象とした。LEM導入時点で65歳未満の患者を非高齢者群、65歳以上を高年齢者群に分類した。20歳未満の患者、LEMと他の睡眠薬が同時に開始となった患者は除外した。

2. 調査項目

対象患者の年齢、性別、LEM導入前の睡眠薬、ジアゼパム（以下、DAP）換算量、LEM導入時の用量、LEMの処方継続率、有害事象、中止理由を電子カルテから後方視的に調査した。BZD受容体作動薬のDAP換算量は、稲垣・稲田らによる等価換算表⁸⁾を用いて算出した。処方継続率は、LEMが退院時まで継続された患者数をLEM導入患者数で除することにより算出した。有害事象の評価には、有害事象共通用語基準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）v5.0を用いた。

3. 統計解析

患者背景、LEMの処方継続率と有害事象における名義変数の解析にはFisherの正確確率検定、連続変数の解析にはMann-WhitneyのU検定を用いた。LEMの投与量およびDAP換算量の比較にはWilcoxonの符号

順位和検定、LEM導入直前と退院時におけるBZD受容体作動薬の比較にはMcNemar検定を用いた。全ての統計解析にはEZR ver 4.1.2を使用し、統計的有意水準は $P < 0.05$ とした。EZRはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科のホームページで無償配布されている⁹⁾。

4. 倫理的配慮

本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守し、福岡大学医に関する倫理委員会の承認を得て実施した（許可番号23-11-M2）。

結 果

1. 患者背景

調査期間中に睡眠薬を使用している状態でLEMが処方された患者は94名であり、このうち、20歳未満の患者2名、LEMと他の睡眠薬が同時に開始となった患者1名を除く91名を評価対象（高年齢者群63名、非高齢者群28名）とした。精神科医がLEMを処方した患者の割合は非高齢者群が57.1%（16/28名）、高年齢者群が41.2%（26/63名）で、有意な違いはなかった。

対象患者の背景を表1に示す。LEM導入時に使用されていた睡眠薬（BZD受容体作動薬、メラトニン受容体作動薬、OXR拮抗薬）の割合については、非高齢者群と高年齢者群で有意な差はなかった。なお、既に投与されていたOXR拮抗薬はSUVで、LEMの導入に伴い中止となった。LEM導入時の用量が2.5mgであった患者の割合は高年齢者群が31.7%（20/63名）で、非高齢者群10.7%（3/28名）と比べて有意に高かった（ $P < 0.038$ ）。シトクロムP450（CYP）3Aを中程度～強力に阻害する薬剤との併用のため、LEMの開始用量が2.5mgであった割合は、非高齢者群が100%（3/3名、ポリコナゾー

表1 患者背景

	非高齢者 (n = 28)	高年齢者 (n = 63)	P 値
性別			0.650 ^{a)}
	男	26 (41.3)	
	女	37 (58.7)	
LEM 導入時に使用されていた睡眠薬			
	ベンゾジアゼピン受容体作動薬	40 (63.5)	0.107 ^{a)}
	メラトニン受容体作動薬	4 (6.3)	1.000 ^{a)}
	オレキシン受容体拮抗薬	27 (42.8)	0.371 ^{a)}
LEM 導入時の用量			
	2.5mg	20 (31.7)	0.038 ^{a)}
	5mg	43 (68.2)	0.121 ^{a)}
	10mg	0 (0.0)	0.308 ^{a)}
LEM の使用期間 (日) [中央値 (範囲)]	22.5 (2-225)	14.0 (2-177)	0.165 ^{b)}

数値は人数 (%) で表記。 ^{a)} Fisher の正確確率検定、 ^{b)} Mann-Whitney の U 検定。 LEM：レンボレキサント

ル, イトラコナゾール, ジルチアゼムとの併用が各1名) に対して, 高齢者群では10% (2/20名, 2名ともクラリスロマイシンとの併用) であった。

2. LEMの処方継続率と安全性

LEMの処方継続率と有害事象を表2に示す。LEMの処方継続率は, 高齢者群85.7% (57/63名) および非高齢者群90.4% (24/28名) で, 両群間で有意な差はなかった。

有害事象の発生率は, 非高齢者群が10.7% (3/28名) であったのに対して, 高齢者群では3.1% (2/63名) と, 低い傾向がみられた。いずれの有害事象もグレード1で, 両群間で有意な差はなかった。また, 睡眠薬の中止理由についても, 両群間で有意な違いはなかった。

3. LEMの投与量

LEMが退院時まで継続された患者の投与量を表3に示す。LEM導入時の投与量は, 高齢者群では4.12 ± 1.20mg (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) で, 非高齢者

群 (4.90 ± 1.38mg) に比べて有意に低かった ($P < 0.024$)。一方で, 退院時のLEMの投与量は, 高齢者群では4.69 ± 2.01mg, 非高齢者群では5.42 ± 2.29mgであり, 両群間で有意差はなかった (表3-A)。

LEM導入時と退院時の投与量は, 高齢者群では4.12 ± 1.20mg および4.69 ± 2.01mg, 非高齢者群では4.90 ± 1.38mg および5.42 ± 2.29mgであり, 高齢者群で有意に増加していた ($P < 0.012$) (表3-B)。

4. BZD受容体作動薬の投薬状況

BZD受容体作動薬を使用していた高齢者群のDAP換算量はLEM導入直前が5.86 ± 3.58mgであったのに対して, 導入直後は2.96 ± 4.42mgとなり, 有意に低下した ($P < 0.001$)。一方, 非高齢者群のDAP換算量はLEM導入直前が9.86 ± 8.63mg, 導入直後が6.94 ± 7.58mgで, 統計学的に有意な違いはみられなかった (表4-A)。

退院時のDAP換算量は, 非高齢者群が3.61 ± 6.07mg, 高齢者群が2.61 ± 4.13mgで, 両群ともにLEM導入直前の換算量と比べて有意に減少した (表4-B)。

表2 処方継続と有害事象

	非高齢者 (n = 28)	高齢者 (n = 63)	P値 ^{a)}
処方継続	24 (90.4)	57 (85.7)	0.734
有害事象			
全体	3 (10.7)	2 (3.1)	0.077
悪夢	1 (3.5)	0 (0.0)	0.301
筋肉痛	1 (3.5)	0 (0.0)	0.301
ふらつき	1 (3.5)	0 (0.0)	0.301
傾眠	0 (0.0)	1 (1.5)	1.000
肝逸脱酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.5)	1.000
中止理由			
全体	4 (14.2)	6 (9.2)	0.490
効果不十分	1 (3.5)	4 (6.3)	1.000
有害事象	2 (7.1)	2 (3.1)	0.584
その他	1 (3.5)	0 (0.0)	0.308

数値は人数 (%) で表記。^{a)} Fisherの正確確率検定

表3 LEMの投与量 (mg)

A) 非高齢者と高齢者の比較			
	非高齢者 (n = 24)	高齢者 (n = 57)	P値 ^{a)}
導入時	4.90 ± 1.38	4.12 ± 1.20	0.0242
退院時	5.42 ± 2.29	4.69 ± 2.01	0.174
数値は平均値 ± 標準偏差で表記。 ^{a)} Mann-WhitneyのU検定			
B) 導入時と退院時の比較			
	導入時	退院時	P値 ^{a)}
非高齢者 (n = 24)	4.90 ± 1.38	5.42 ± 2.29	0.198
高齢者 (n = 57)	4.12 ± 1.20	4.69 ± 2.01	0.0115
数値は平均値 ± 標準偏差で表記。 ^{a)} Wilcoxonの符号順位和検定			

表4 DAP換算量 (mg) の推移

A) LEM導入直前 vs. 導入直後			
	LEM導入直前	LEM導入直後	P値 ^{a)}
非高齢者 (n = 12)	9.86 ± 8.63	6.94 ± 7.58	0.314
高齢者 (n = 40)	5.86 ± 3.58	2.96 ± 4.42	< 0.001
数値は平均値 ± 標準偏差で表記。 ^{a)} Wilcoxonの符号順位和検定			
B) LEM導入直前 vs. 退院時			
	LEM導入直前	退院時	P値 ^{a)}
非高齢者 (n = 12)	9.86 ± 8.63	3.61 ± 6.07	< 0.001
高齢者 (n = 40)	5.86 ± 3.58	2.61 ± 4.13	< 0.001
数値は平均値 ± 標準偏差で表記。 ^{a)} Wilcoxonの符号順位和検定			

表5 LEM 導入直前と退院時における BZD 受容体作動薬の投薬状況

薬効分類	作用時間	非高齢者 (n = 12)		P 値 ^{a)}	高齢者 (n = 40)		P 値 ^{a)}
		LEM 導入直前	退院時		LEM 導入直前	退院時	
睡眠薬	超短時間型	5 (41.7)	4 (33.3)	1.000	17 (42.5)	7 (17.5)	0.009
	短時間型	6 (50.0)	1 (8.3)	0.074	19 (47.5)	7 (17.5)	0.002
	中間型	4 (33.3)	2 (16.7)	0.480	4 (10.0)	4 (10.0)	1.000
抗不安薬	短時間型	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (2.5)	1 (2.5)	-
	中間型	1 (8.3)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	2 (5.0)	-
	長時間型	1 (8.3)	1 (8.3)	-	1 (2.5)	0 (0.0)	-
	超長時間型	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2 (5.0)	2 (5.0)	-
その他		0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (2.5)	1 (2.5)	-

数値は人数 (%) で表記。^{a)} McNemar 検定。睡眠薬：超短時間型 (ゾルピデム・ゾピクロン・エスゾピクロン・トリアゾラム)、短時間型 (プロチゾラム・リルマザボン)、中間型 (フルニトラゼパム)。抗不安薬：短時間型 (エチゾラム)、中間型 (プロマゼパム・ロラゼパム)、長時間型 (ジアゼパム)、超長時間型 (ロフラゼパム)、その他：クロナゼパム、LEM：レンボレキサント

また、表5に示すように、高齢者群ではLEM導入直前に超短時間型のBZD受容体作動薬が投薬されていた患者は17名(42.5%)であったのに対して、退院時には7名(17.5%)となり、有意に減少した($P < 0.009$)。同様に、短時間型のBZD受容体作動薬が投薬されていた患者は19名(47.5%)であったのに対して、退院時には7名(17.5%)となり、有意に減少した($P < 0.001$)。なお、BZD睡眠薬の減量・中止後に離脱症状がみられた患者はいなかった。

考 察

本研究では、睡眠薬を服用している患者におけるLEMの処方実態を高齢者と非高齢者で比較した。

LEMは年齢による用量調整が不要であり、高齢者においても通常は1日1回5mgより開始する。また、CYP3Aを中程度～強力に阻害する薬剤と併用する場合は、LEMの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、1日1回2.5mgへの減量が推奨されている。本研究では、LEMの開始用量が2.5mgであった患者の割合は、高齢者群で有意に高かった。CYP3Aを中程度～強力に阻害する薬剤との併用は、非高齢者群では3名で、いずれも開始用量は2.5mgであった。一方、高齢者群ではLEMの開始用量が2.5mgの患者20名のうち、CYP3A阻害剤との併用は2名であった。LEMの医薬品インタビューフォーム(2023年10月改訂、第8版、エーザイ(株))によると、健康成人と比較して健康高齢者(66～76歳)では、最高血中濃度(C_{max})および血中濃度時間曲線下面積(AUC)が上昇するとされており、高齢者群において2.5mgが多く選択された要因としては、薬物相互作用よりも生理機能の低下を考慮した結果と推測される。

本研究での有害事象の発現率は、非高齢者群の10.7%

に対して、高齢者群では3.1%で、低い傾向であった。LEMの最も多い有害事象は傾眠であるが、本研究では高齢者1名でのみ認められた。LEMを最大量の10mgで使用すると、睡眠効果は高くなるが、傾眠のリスクも高まることが知られている^{10,11)}。退院時のLEMの投与量に、高齢者群と非高齢者群で違いは認められなかったが、導入用量は非高齢者群と比べて、高齢者群で少量であり、高齢者に対しては低用量から慎重に導入されたことで、有害事象の発現率が低い傾向を示したと考えられる。

高齢者群におけるLEMの処方継続率は85.7%で、非高齢者群と遜色なかった。また、高齢者群ではLEMの導入用量は非高齢者群より低く、退院までに有意に増量された。したがって、高齢者においてはLEMを低用量から開始し、忍容性を確認しながら増量を行うことで、安全に使用することができると考えられる。しかしながら、本研究におけるLEMの使用期間の中央値は高齢者群で14.0日、非高齢者群で22.5日と短期間であったため、長期に使用した場合の安全性や忍容性については検討する必要がある。

高齢者では、BZD受容体作動薬の感受性亢進により認知機能の低下、転倒、骨折等の有害事象が多くみられ、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」では慎重に投与すべき薬剤に挙げられている¹²⁾。一方、LEMはBZD系薬の減薬に有効であることが報告されている^{13,14)}、高齢者を対象にした検討は行われていない。本研究より、非高齢者のみならず、高齢者においてもLEMの導入後、退院までにDAP換算量が有意に減少することが明らかとなった。また、高齢者群におけるDAP換算量の減少はLEMの導入直後から生じ、超短時間型と短時間型のBZD受容体作動薬投与患者が有意に減少することも判明した。これらのことから、LEMは高齢者においてもBZD受容体作動薬の減薬に有効と

考えられる。当院では、医師、薬剤師、看護師、事務職員で構成される医療安全管理部ワーキンググループの活動として、睡眠薬の適正使用に向けて不眠時指示の標準化について検討を行い、第一選択薬として ORX 受容拮抗薬を推奨する不眠時推奨指示を取り決めている¹⁵⁾。このような取り組みが、高齢者と非高齢者ともに BZD 受容体作動薬の減薬につながった一因かもしれない。

SUV も BZD 受容体作動薬の減薬に有効であることが報告されている^{16,17)}。しかし、BZD 系薬の減薬効果について、SUV と LEM の比較試験は行われていない。

BZD 受容体作動薬の減量・中止の際には離脱症状に注意が必要であり、DAP 換算量が 20 mg 未満の患者には 1~2 週間ごとに 1 mg の減量が推奨されている¹⁸⁾。BZD 受容体作動薬による離脱症状は短時間作用型では服用中止後 2 日以内、長時間作用型では 4~7 日以内に生じる¹⁹⁾。本研究では、高齢者群では中央値 14.0 日間で平均 6.25 mg、非高齢者群では中央値 22.5 日間で平均 3.25 mg と、推奨速度を超えた減量が行われたが、離脱症状は認められなかった。これまでに、BZD 系薬の離脱症状にはパロキセチン、トラゾドン、バルプロ酸ナトリウムの有効性が報告されているが²⁰⁾、LEM も有効であるかもしれない。

本研究では、高齢者と非高齢者ともに処方継続率は高く、有害事象発現率は低いことから LEM の安全性は高く、また高齢者に対しては開始用量として 2.5 mg と低用量から開始されている割合が高かったことから、高齢者の特性を考慮して使用する必要があると考えられる。一方で、高齢者群、非高齢者群ともに LEM 導入後、BZD 系薬の推奨速度を超えた減量が行われており、本研究では離脱症状は認められなかったものの、減量速度については改善すべき点であると考えられる。

本研究の限界として、後方視的調査であるため、LEM の有効性（睡眠状態の改善度）を評価していない。これまでに、BZD 系薬から LEM への切り替えは睡眠状況の悪化を認めなかったこと¹⁴⁾や、睡眠状況が改善したことが報告されている¹³⁾。また、SUV からの LEM への切り替えは睡眠状況の改善傾向を示したとされている¹⁴⁾。LEM の有効性をより正確に評価するには、アテネ不眠尺度などによる主観的評価、終夜睡眠ポリグラフ等々の客観的評価が必要である。このような課題はあるものの、本研究により、LEM は非高齢者と同様に高齢者に対しても安全に使用でき、BZD 受容体作動薬の減薬に有用であると考えられる。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

- 1) Kim K, Uchiyama M, Okawa M, Liu X, Ogihara R, An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population, *Sleep*, 2000, 23, 41-47.
- 2) Ohayon MM, Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn, *Sleep Med Rev*, 2002, 6, 97-111.
- 3) 米国精神医学会：不眠障害, 日本精神神経学会 (監修), 高橋三郎, 大野裕 (監訳): DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 東京, 2014, p356-362.
- 4) By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults, *J Am Geriatr Soc*, 2023, 71, 2052-2081.
- 5) Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE, Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits, *BMJ*, 2005, 331, 1169.
- 6) Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadda S, et al, Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: a phase 3 randomized clinical trial, *JAMA Netw Open*, 2019, 2, e1918254.
- 7) Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snavely DB, Hutzelmann J, et al, Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol*, 2014, 13, 461-471.
- 8) Inada T, Inagaki A, Psychotropic dose equivalence in Japan, *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 69, 440-447.
- 9) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48, 452-458.
- 10) Kishi T, Nomura I, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al, Lemborexant vs suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis, *J Psychiatr Res*, 2020, 128, 68-74.
- 11) Moline M, Zammit G, Yardley J, Pinner K, Kumar D, Perdomo C, et al, Lack of residual morning effects of lemborexant treatment for insomnia: summary of findings across 9 clinical trials, *Postgrad Med*, 2021, 133, 71-81.
- 12) 日本老年医学会・日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, メジカルビュー社, 東京, 2015, p26-31.
- 13) Suzuki H, Hibino H, Characteristics of patients who were able to switch from benzodiazepine hypnotics to lemborexant, *SAGE Open Med*, 2021, 9, 20503121211037903.
- 14) Okino K, Suzuki H, Tomioka H, Sanada K, Kawai K, Iwanami A, et al, Efficacy and safety of lemborexant as an alternative drug for patients with insomnia taking gamma-aminobutyric acid-benzodiazepine receptor agonists or suvorexant, *Hum Psychopharmacol*, 2023, 38, e2868.
- 15) 佐々木史香, 安高勇気, 大木伸泰, 池内忠宏, 兼重晋, 鷺山厚司ほか, 転倒転落予防のための睡眠薬選択—不眠時指示にスボレキサントを推奨した成果—, *日病薬師会誌*, 2020, 56, 1151-1154.
- 16) 堀田彰悟, 肥田裕丈, 松原匡希, 宮崎雅之, 野田幸裕, 山田清文, ベンゾジアゼピン系薬の長期使用患者におけるスボレキサントの導入に関する後方視的調査, *医療薬*, 2021, 47, 123-

- 131.
- 17) Hatano M, Kamei H, Inagaki R, Matsuzaki H, Hanya M, Yamada S, et al., Assessment of switching to suvorexant versus the use of add-on suvorexant in combination with benzodiazepine receptor agonists in insomnia patients: a retrospective study, *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2018, 16, 184-189.
- 18) Ashton H, The treatment of benzodiazepine dependence, *Addiction*, 1994, 89, 1535-1541.
- 19) 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.
- 20) Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, Young RM, Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis, *Addiction*, 2009, 104, 13-24.