



A DRUG-RESISTANT RECURRENCE OF THE PRIMARY ILLNESS OR A PERSISTENT WITHDRAWAL SYNDROME? “MIRROR” SYMPTOMS IN PATIENTS IN LONG-TERM TREATMENT WITH BENZODIAZEPINES

LEKOOPORNY NAWRÓT WYJŚCIOWEJ CHOROBY CZY PRZEWLEKŁY ZESPÓŁ ODSTAWIENNY? OBJAWY „LUSTRZANE” U PACJENTÓW PRZEWLEKLE LECZONYCH BENZODIAZEPINAMI

Correspondence to/
Adres do korespondencji:

Anna Basińska-Szafrąńska
Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień
Instytut Psychiatrii i Neurologii
w Warszawie
ul. Sobieskiego 9
02-957 Warszawa, Polska
e-mail: basinska@ipin.edu.pl

Anna Basińska-Szafrąńska

Department of Prevention and Treatment of Addictions, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Submitted/Otrzymano: 07.06.2019
Accepted/Przyjęto do druku: 31.07.2019

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Abstract

Purpose: In benzodiazepine (BZD) iatrogenic addiction, doses often run behind the growing level of the patient's need. This creates experience of deficiency (withdrawal) symptoms, despite continued drug intake. As mirror reflections (negatives) of all the therapeutic actions of the drug, they mimic the original ailment, with extra symptoms. Despite observed resistance to standard treatment and responsiveness exclusively to BZD, these may be misinterpreted as a genuine malady, which dooms the outcome. Such mistakes need to be prevented.

Case description: Two patients who began taking BZD to treat anxiety (female) and stress (male), over time became disability pensioners for “drug-resistant” anxiety disorders and “drug-resistant” somatic complaints. These ineffective treatments lasted until the dependence scenario was recognised. Proper treatment (detoxification) eliminated symptoms or made them responsive to standard treatment.

Comment: Treating the “mirror” symptoms as a drug-resistant, genuine malady (or new diseases) worsens the patient's condition and prognosis. Proper identification of the origin of a growing set of symptoms may result in a spectacular improvement.

Key words: benzodiazepine, drug dependence, “mirror” symptoms, iatrogenic disease, drug resistance.

Streszczenie

Cel: W przebiegu długotrwałego leczenia benzodiazepinami (BZD) dawkowanie często nie nadąża za rosnącymi potrzebami uzależnionego organizmu. To sprawia, że pacjenci doświadczają objawów niedoboru (odstawiennych) mimo stałego przyjmowania leku. Ponieważ objawy te są lustrzanym odbiciem (przeciwieństwem) wszystkich leczniczych działań leku, imitują wyjściową dolegliwość, wzbogaconą jednak o nowe objawy. Choć są niepodatne na leczenie według standardów, ustępując jedynie po BZD, bywają leczone jako wyjściowa choroba, co znacząco pogarsza rokowanie. Celem artykułu jest poszerzenie wiedzy na temat długotrwałego leczenia BZD w celu zapobiegania tego typu pomyłkom.

Opis przypadku: Dwoje pacjentów leczono długotrwanie i nieskutecznie do momentu prawidłowej identyfikacji uzależnieniowego podłoża objawów. Przyjmując BZD z powodu lęku (kobieta) lub napięcia (mężczyzna), z czasem zostali rencistami z powodu „lekoopornych” zaburzeń lękowych i „lekoopornych” dolegliwości somatycznych. Prawidłowe leczenie (detoksykacja) wyeliminowało objawy lub uczyniło je podatnym na leczenie standardowe.

Komentarz: Leczenie objawów „lustrzanych” jako lekoopornych objawów wyjściowej choroby (lub nowych chorób) pogarsza stan pacjenta i rokowanie. Właściwa identyfikacja podłoża powiększającego się zestawu objawów może spowodować spektakularną poprawę.

Słowa kluczowe: benzodiazepiny, uzależnienie od leków, objawy „lustrzane”, schorzenia jatrogenne, lekooporność.

PURPOSE

In patients receiving long-term benzodiazepine (BZD) treatment, the similarity between the primary symptoms of their illness (against which BZD was introduced) and symptoms secondary to BZD-dependence is an underestimated problem.

The mechanism of this similarity seems obvious, however. With regular use, the human body adapts to a medication, which leads to a diminishing clinical effect (tolerance). In long-term exposure, adaptation mechanisms set a new equilibrium, where the presence of BZD in the body, as fully compensated, becomes the state perceived as normal, and it is the shortage of BZDs which becomes a deviation.

This deviation (BZD level lower than that to which the patient is adjusted) presents itself as a state (symptoms) opposite to a regular drug effect, as is normal with unbalanced adaptation mechanisms which counteract the drug [1]. Hence anxiety, agitation/insomnia, increased muscle tone or convulsions appear, as opposites to the basic actions of the BZDs.

This mechanism, stereotypically attributed to an abrupt drug withdrawal, is often not taken into account when the patient regularly takes the medicine. Meanwhile, it often actually occurs in long-term users, especially between doses of a short-acting BZD (or non-BZD, such as zolpidem or clomethiazol) or when patients (self-disciplining or with limited access to the drug) maintain a dose unchanged or unadjusted to the current level of adaptation.

In spite of such a maintained administration of BZD, symptoms similar to those initially treated not only “reappear”, but are permanently present, unless the patient takes more drugs to make up for the imbalance. Despite the obviousness of this mechanism underlying the dependence, these (withdrawal) symptoms are still frequently but wrongly considered to be a recurrence of the primary ailments [2].

Furthermore, such “mirror” symptoms [3] are not confined to those mimicking the original ones [2] (as the opposite to the particular drug action originally employed) but gradually come to be accompanied by negatives of the other main effects of the drug [4, 5]. Moreover, a growing set of other symptoms [6] results from inter-transmitter imbalance. Hence, not only does the initially treated symptom “recur” (and tend to become per-

CEL

U pacjentów długotrwale leczonych benzodiazepinami (BZD) niedocenionym problemem jest podobieństwo objawów pierwotnych, tj. tych, które spowodowały włączenie BZD, do objawów wtórnych do uzależnienia od tych leków.

Mechanizm tego podobieństwa wydaje się oczywisty. W miarę regularnego stosowania organizm adaptuje się do substancji, co jest odczuwane jako słabnący efekt kliniczny (tolerancja). W sytuacji długotrwałej ekspozycji mechanizmy adaptacyjne ustalają nowy stan równowagi, w którym stan po zażyciu leku, jako w pełni skompensowany, jest odczuwany jako normalny, a odchyleniem staje się niedobór BZD.

Odchylenie to, o kierunku przeciwnym do działania leku (gdyż taki kierunek mają niezrównoważone mechanizmy adaptacyjne) [1], jest odczuwane jak substancja o działaniu odwrotnym, dlatego pojawiają się lęk, niepokoń/bezsenność, wzmożone napięcie mięśni oraz drgawki.

Ten mechanizm, stereotypowo kojarzony z zespołem odstawienia leku, często nie jest brany pod uwagę, gdy pacjent regularnie przyjmuje BZD. Tymczasem występuje u stosujących lek przewlekle, szczególnie pomiędzy dawkami BZD krótko działających (ale też np. zolpidemu czy klometiazolu), a także gdy pacjenci, samodyscyplinujący się lub z ograniczonym dostępem do leku, utrzymują dawkę niezmienną lub niedostosowaną do poziomu tolerancji.

Mimo stałego przyjmowania leku objaw leczony pierwotnie nie tylko więc „powraca”, ale odtąd występuje stale, o ile pacjent nie uzupełni niedoboru. Mimo oczywistości tego mechanizmu, leżącego u podstaw symptomatologii uzależnienia, objawy te są często traktowane jako nawrót pierwotnych dolegliwości [2].

Co więcej, te „lustrzane” [3] objawy nie ograniczają się do imitujących dolegliwości wyjściowe [2] (tj. odwrotnych do tego określonego działania BZD, które wykorzystywano pierwotnie), gdyż zaczynają towarzyszyć im objawy będące przeciwieństwem pozostałych działań klinicznych leku [4, 5]. Dołącza się też wiele innych objawów wynikających z zaburzenia równowagi między neuroprzekaznikami [6]. Problem polega więc nie tylko na tym, że „nawraca” (a następnie ma tendencję do występowania permanentnego) objaw leczony na początku, ale

manent), but many other symptoms develop that were previously absent [7]. For example, a person who initially combatted recurrent insomnia, ends with persistent insomnia plus anxiety, agitation, tension muscle pain, tachycardia, tremor and many other ailments.

By not being aware of the withdrawal origin of the symptoms (since the drug is being continuously administered), the expanding "mirror" symptomatology is often treated as a progression (new symptoms) of the primary illness, while accompanying somatic symptoms are misrecognized and mistreated as distinct diseases. At this stage, standardized treatment of new symptoms or the alleged disease(s) will be unsuccessful, which is obvious, since the only drug to fully cure the lack of some substance is that very substance. However, this "failure of correct treatment" leads rather to an unjustified conclusion of "other-drug resistance", which serves as an excuse for further BZD administration, continued against standard practice [8, 9]. Furthermore, that faulty conclusion is maintained in spite of the observation that the symptoms of "new somatic illness(es)" also respond better to BZDs than to the nominally dedicated medication. The continuation (and escalation) of BZDs as "the only effective treatment" brings the patient to the verge of a disability.

The goal of this elaboration is to illustrate the extent to which an appropriate recognition of the actual (dependence-related) origin of the "mirror" symptoms opens a path to rapid improvement. A thorough detoxification from BZDs, in particular when controlled with serum-BZD level monitoring [10], makes it possible to distinguish between primary and secondary (withdrawal) symptoms, as the latter disappear at the end of detoxification. At this point the primary symptoms (if still present), not dominated by the secondary ones anymore, will again effectively respond to the standard treatment.

CASE DESCRIPTION

Case 1

A 56-year-old female patient suffering for 30 years from anxiety disorder. Initially treated with clomipramine with an improvement good enough for her to give up visits to the clinic and discontinue the treatment over time. After recurrence of anxiety during stressful circumstances, clomipramine was restarted but with lorazepam as an adjuvant treatment. After the first doses of lorazepam the patient found clomipramine useless and discontinued it, continuing on lorazepam alone. She gave up visits to the psychiatrist and received prescriptions from her GP instead. After a temporary improvement, the anxiety recurred so the doctor kept increasing the doses of lorazepam. Meanwhile, apart from the anxiety, the patient developed irritability and insomnia. Several attempts to restart clomipramine did not resolve these symptoms.

dołączają się też objawy, których wcześniej nie było [7]. Na przykład osoba pierwotnie zmagająca się z nawracającą bezsennością ostatecznie pozostanie z problemem bezsenności stałej, a ponadto z lękiem, pobudzeniem, bólami napięciowymi mięśni, tachykardią, drżeniem i wieloma innymi dolegliwościami.

Przez nieświadomość odstawiennego podłoża objawów (wobec kontynuowanego przyjmowania leku) coraz bogatsza „lustrzana” symptomatologia traktowana jest często jako dalszy rozwój (nowe objawy) wyjściowego zaburzenia, a objawy somatyczne rozpoznaje się i leczy jako choroby odrębne. Na tym etapie farmakoterapia według standardów przewidzianych dla leczenia domniemanej choroby zakończy się fiaskiem. To oczywiste, gdyż jedynym lekiem, który w pełni leczy brak substancji, jest ta substancja. Jednak „niepowodzenie zalecanego leczenia” wiedzie częściej do nieuprawnionej konkluzji „lekooporności”, służącej tłumaczeniu dalszego stosowania BZD wbrew przyjętym zasadom [8, 9]. Wniosek ten bywa podtrzymywany nawet wobec obserwacji, że również objawy „nowych, somatycznych chorób” ustępują lepiej po BZD niż po lekach nominalnie przeznaczonych do ich leczenia. Kontynuacja podawania i zwiększanie dawek BZD jako jedyne go skutecznego leku z czasem prowadzi pacjentów na skraj inwalidztwa.

Celem opracowania jest pokazanie, do jakiego stopnia prawidłowe rozpoznanie rzeczywistego (uzależnieniowego) podłoża „lustrzanych” objawów przynosi szybką poprawę. Gruntowna detoksykacja od BZD, szczególnie monitorowana stężeniem BZD w surowicy [10], pozwala oddzielić objawy pierwotne od wtórnych (odstawiennych), które pod koniec detoksykacji zanikają. Z kolei objawy pierwotne (o ile jeszcze istnieją), niezdominowane już przez objawy wtórne, reagują na leczenie według standardów i mogą być skutecznie leczone.

OPIS PRZYPADKU

Przypadek 1

Pacjentka, 56 lat, od 30 lat leczona z powodu zaburzeń lękowych. Początkowo stosowano klomipraminę z poprawą na tyle dobrą, że pacjentka zarzuciła kontakt z poradnią i z czasem odstawiła lek. Po kilku latach, w okolicznościach stresu, lęk wystąpił ponownie, włączono klomipraminę, ale również, pomocniczo, lorazepam. Chora po zażyciu pierwszych dawek lorazepamu uznała za niecelowe przyjmowanie klomipraminy, którą odstawiła, kontynuując wyłącznie stosowanie lorazepamu i rezygnując z wizyt u psychiatry na rzecz pozyskiwania recept od lekarza ogólnego. Po okresie poprawy stwierdziła, że lęk powraca, lekarz zwiększał więc dawki lorazepamu. Tymczasem lękowi zaczęła towarzyszyć bezsenność i drażliwość. Próby kolejnego włączenia klomipraminy nie usunęły tych dolegliwości. Próbowano stosować kolejno

There were subsequent attempts with citalopram, paroxetine and venlafaxine (the latter was discontinued due to elevated blood pressure observed in the patient and attributed to this drug). In parallel, the patient continued lorazepam, which provided her with some relief. In order to cope with a growing tolerance, trials to use it interchangeably with diazepam, estazolam or clonazepam were made. The patient started to suffer from headaches and back pain, which became chronic over time, as well as palpitations and uncontrollable hypertension (treated with the combined use of four antihypertensive drugs, to poor effect). In spite of BZD dose progression, the patient's condition systematically worsened. In recent years she has been admitted to the emergency department several times due to cardiovascular crises.

By the time of her admission to the detoxification ward, the patient had been a legally disabled pensioner for 10 years due to drug-resistant anxiety disorder and drug-resistant arterial hypertension. She was under the care of her family, with their financial support. The underlying drug dependency was only diagnosed after a first *grand mal* seizure that took place prior the patient's hospitalization.

At an advanced stage of the detoxification driven by BZD serum level monitoring [10], there was a systematic improvement of the somatic symptoms (pain, tremors) and the number of antihypertensive drugs was reduced to one. Anxiety was eventually controlled with venlafaxine, which, when reapplied following adaptation to BZD absence, was well tolerated.

Case 2

A 34-year-old male patient, 10 years earlier was offered alprazolam by a friend when feeling upset after a family argument. Since he experienced a satisfactory short-term effect, in similar circumstances afterwards (a protracted family conflict), facing his more and more depressive mood, the patient consulted a psychiatrist asking for an alprazolam prescription. A depressive adjustment disorder was diagnosed and the patient was consecutively prescribed perazine, citalopram, and mianserin. However, the patient would discontinue these drugs after a few days of the treatment because he did not observe a rapid effect similar to that he remembered with the alprazolam. Eventually, the patient asked his GP to prescribe him the drug, complaining of the alleged inefficacy of other treatment attempts.

Due to increasing dyspnoea, for 6 years the patient had been seeking help from GPs since he associated the symptom with his work in a ceramic tile factory. The patient requested prescriptions for anti-asthmatic drugs and periodically used up to three simultaneously. In spite of the above, the dyspnoea attacks recurred more and more frequently, also after the patient had changed his job. Worse still, the dyspnoea started to be accompanied by paroxysmal anxiety. The patient was referred for

citalopram, paroksetynę i wenlafaksynę. Tę ostatnią odstawiono, obserwując u chorej stany podwyższonego ciśnienia, które przypisano leкови. Jednocześnie przez cały czas przyjmowała lorazepam, po którym odczuwała ulgę, ale który, wobec objawów tolerancji, próbowano zmieniać na inne leki (diazepam, estazolam, klonazepam). Z czasem zaczęła cierpieć na coraz częstsze bóle głowy i pleców, które stały się przewlekłe, podobnie jak kołatanie serca oraz nadciśnienie, w przypadku którego nie można było dopasować skutecznego leczenia (chora przyjmowała cztery leki hipotensyjne naraz, z miernym efektem). Mimo zwiększania dawek BZD stan chorej systematycznie się pogarszał. W ostatnich latach chora była kilkakrotnie przywożona do szpitali w momentach kulminacji objawów ze strony układu krążenia.

W chwili przybycia na oddział detoksykacyjny od 10 lat pozostawała na rencie z powodu lekoopornych zaburzeń lękowych i lekoopornego nadciśnienia tętniczego, korzystając z opieki i pomocy finansowej rodziny. Problem uzależnienia jako wiodący rozpoznano dopiero w toku diagnostyki napadu *grand mal*, który miał miejsce w ostatnim roku przed hospitalizacją.

Na zaawansowanym etapie leczenia detoksykacyjnego prowadzonego pod kontrolą stężenia BZD w surowicy [10] stwierdzono systematyczne ustępowanie dolegliwości mięśniowych (ból napięciowy, drżenia), liczbę leków hipotensyjnych zredukowano do jednego. Lęk ostatecznie opanowano wenlafaksyną, której ponowne zastosowanie w okolicznościach adaptacji do nieobecności BZD było dobrze tolerowane.

Przypadek 2

Pacjent, 34 lata, 10 lat wcześniej w sytuacji zdenerwowania po scysji rodzinnej otrzymał od kolegi alprazolam z satysfakcjonującym efektem doraźnym. W powtarzających się okolicznościach (przewlekły konflikt w rodzinie) i wobec narastającego przygnębienia zasięgał porad psychiatry, sugerując przepisanie mu alprazolamu. Rozpoznano zaburzenie adaptacyjne depresyjne i przepisywano kolejno perazynę, citalopram, mianserynę, które jednak pacjent po kilku dniach odstawiał, nie stwierdzając szybkiego efektu, jaki pamiętał po alprazolamie. Ostatecznie poprosił o przepisywanie tego leku lekarza ogólnego, informując go o nieskutecznych jakoby próbach innego leczenia.

Od 6 lat z powodu narastających duszności szukał pomocy u internistów, kładąc je na karb pracy w wytwórni płytek ceramicznych. Domagał się leków przeciwastmatycznych i przejściowo otrzymywał nawet trzy naraz. Mimo to ataki duszności powtarzały się coraz częściej, także po zmianie pracy. Co więcej dusznościom zaczął towarzyszyć napadowy lęk. Został przekazany specjalistom, lecz pulmonolodzy nie stwierdzili nieprawidłowości, sugerując kontakt z psychiatrą. Z cza-

a specialist consultation but pulmonologists found no abnormalities and suggested a psychiatric consultation. Over time, these episodes took the form of full-blown panic attacks. During the subsequent years, the anxiety took a generalised form; the patient refused to leave his apartment, quit his job and was supported by his partner. He also gave up his social life, as he would feel embarrassed when taking alprazolam in front of his friends. Even though the above-mentioned family conflict was resolved in the meantime, the patient continued on alprazolam (multiple doses throughout the day) as the only drug that helped him in his supposed neurosis, and he reached the dose of 6 mg/day. Besides the previous complaints, the patient developed sleep disturbances, tinnitus and arterial hypertension. He was consulted by a laryngologist, an internal medicine doctor and a psychiatrist; no somatic background of the symptoms was found, but drug dependency was diagnosed instead.

After a detoxification driven by serum BZD monitoring [10], preceded by a switch from alprazolam to diazepam, at present the patient does not experience any form of anxiety or dyspnoea, nor any other somatic symptoms. The patient has undergone substance abuse psychotherapy, including training in non-medical emotion management. At present, the patient is employed again.

COMMENT

In a prolonged course of benzodiazepine treatment, a regression after an initial relief does not have to be a tolerance-related recurrence of the original symptoms.

The appearance of new symptoms, oppositely aligned with the remaining (not therapeutically used as yet) actions of the drug ("mirror" symptoms), should point away from the diagnosis of a developing original condition, in favor of considering a drug deficiency (withdrawal) scenario. This hypothesis can be confirmed if the observed symptoms (including somatic ones) recede exclusively with the continued benzodiazepine administration.

Despite the situation being perceived as "a drug resistant condition", correct treatment, i.e. benzodiazepine detoxification, dramatically clarifies the clinical presentation and makes the original condition responsible to standard treatment.

sem epizody przybrały postać pełnoobjawowych napadów paniki. W kolejnych latach lęk przybrał charakter uogólniony, pacjent nie chciał opuszczać mieszkania, zrezygnował z pracy, pozostając na utrzymaniu partnerki. Mimo że rodzinna sytuacja konfliktowa została tymczasem rozwiązana, kontynuował zażywanie alprazolamu (wielokrotnie w ciągu dnia) jako jedyne leku, który pomagał na domniemaną nerwicę, dochodząc do dawki 6 mg/dobę. Zaprzestał kontaktów towarzyskich, gdyż krępowała go konieczność przyjmowania alprazolamu przy znajomych. Poza dotychczasowymi dolegliwościami w ostatnim czasie rozwinęły się zaburzenia snu, szumy i piski w uszach, nadciśnienie tętnicze. Był konsultowany laryngologicznie, internistycznie i psychiatrycznie. Nie stwierdzono somatycznego podłoża obserwowanych dolegliwości, natomiast stwierdzono uzależnienie.

Obecnie po przebytej detoksykacji monitorowanej stężeniem BZD w surowicy [10], poprzedzonej zamianną alprazolamu na diazepam, pacjent nie odczuwa lęku w żadnej postaci ani też duszności oraz innych objawów somatycznych. Przeżył psychoterapię odwykową, włącznie z treningiem nefarmakologicznego radzenia sobie z emocjami. Obecnie znów pracuje zawodowo.

KOMENTARZ

W trakcie przedłużonego leczenia BZD pogorszenie następujące po początkowej poprawie nie musi oznaczać nawrotu objawów wyjściowych, związane go ze wzrostem tolerancji.

Wystąpienie nowych objawów, odwrotnych do pozostałych, tj. niewykorzystywanych w danym przypadku działań terapeutycznych leku (objawów „lustrzanych”), powinno odwieść od stwierdzenia dalszego rozwoju schorzenia wyjściowego na rzecz rozważenia roli objawów wynikłych z niedostatku leku (odstawiennych). Hipotezę taką potwierdzi obserwacja wyłącznej podatności objawów (również somatycznych) na kolejne dawki BZD.

Mimo pozorów „zaburzenia lekoopornego”, podjęcie właściwego leczenia, tj. detoksykacji od BZD, spektakularnie poprawia obraz kliniczny i podatność na standardowe leczenie choroby wyjściowej.

Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

Absent./Nie występuje.

References/Piśmiennictwo

1. Wesson DR, Smith DE. Benzodiazepine and other sedative-hypnotic dependence. In: *Psychiatry*. 4th ed. Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB (eds.). John Wiley & Sons, Ltd. 2015, pp. 1549-1560.
2. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 2): 28-33.
3. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines II: waking up on sedatives: providing optimal care when inheriting benzodiazepine prescriptions in transfer patients. *J Clin Med* 2018; 7: 20.
4. Fernandez L, Cassagne-Pinel C. Benzodiazepine addiction and symptoms of anxiety and depression in elderly subjects. *Encephale* 2001; 27: 459-474.
5. van Vliet P, van der Mast RC, van der Broek M, Vestendorp RG, de Craen AJ. Use of benzodiazepines, depressive symptoms and cognitive function in old age. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 500-508.
6. Nimmo R, et al. The Benzo Group: Benzodiazepine Symptoms List, 2000. Available at: www.benzo.org.uk/slistz.htm#1.
7. Risse SC, Whitters A, Burke J, Chen S, Scurfield 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.
8. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances: prescribing practice, epidemiology and the treatment of withdrawal. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015; 112: 1-7.
9. Davies J, Rae TC, Montagu L. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in England: a survey of general practice. *Br J Gen Pract* 2017; 67: 609-613.
10. Basińska-Starzycka A, Jamroży A, Habrat B. Benzodiazepine discontinuation and withdrawal treatment. Individualization of treatment based on using clinical assessment and pharmacokinetic monitoring. *Alcohol Drug Addict* 2009; 22: 75-86 [In Polish].