

고용량 졸피뎀 의존 및 디아제팜을 사용한 금단증상의 해독 증례

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 정신건강의학교실,¹ 성안드레아 신경정신병원 정신건강의학과,² 국립서울병원 정신건강의학과,³ 서울대학교 사회과학대학 인류학과⁴

이상진¹ · 고석만² · 최정원³ · 박한선^{2,4}

High-Dose Zolpidem Dependence and Detoxification from Withdrawal Symptoms Using Diazepam

Sang-Jin Rhee, MD¹, Seok-Man Ko, MD²,
Jung-Won Choi, MD³ and Hanson Park, MD^{2,4}

¹Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, St. Andrews Neuropsychiatric Hospital, Icheon, Korea

³Department of Psychiatry, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

⁴Department of Anthropology, College of Social Science, Seoul National University, Seoul, Korea

Received December 12, 2011
Revised March 1, 2012
Accepted March 30, 2012

Address for correspondence

Hanson Park, MD
Department of Psychiatry,
St. Andrews Neuropsychiatric Hospital,
586-2 Pyogyo-ri, Majang-myeon,
Icheon 467-813, Korea
Tel +82-31-639-3836
Fax +82-31-639-3830
E-mail hansonpark@snu.ac.kr

Zolpidem is a nonbenzodiazepine hypnotic for the treatment of insomnia, and known as a relatively-safe medication. However, there have been several case reports of zolpidem abuse and dependence these days. Even though some withdrawal symptoms like seizures can occur, there has not been any standard detoxification method until now. A high dose of zolpidem has similar pharmacological properties as the rest of the benzodiazepines, even though the usual dose of zolpidem has a selectivity to the type 1 benzodiazepine receptors. We report a rare case of high-dose addiction and successful detoxification by cross-titration with diazepam.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2012;51:134-138

KEY WORDS Addiction · Dependence · Detoxification · Diazepam · Withdrawal · Zolpidem.

서 론

물질의존은 내성을 유발하는 물질 사용으로 인해 기능이 손상되며, 금단을 유발하는 경우를 말한다.¹⁾ 의존을 잘 유발하는 약물로 벤조디아제핀(benzodiazepine) 계열 약물이 잘 알려져 있다. 벤조디아제핀은 gamma-aminobutylic acid type A(이하 GABA_A) 수용체에 직접 작용하여 신경의 탈분극을 감소시키는데, 시간이 경과하면 신경전도성의 평형상태가 변하면서 동일한 약리학적인 효과를 내기 위해서 더 많은 용량의 벤조디아제핀이 필요하게 된다.^{2,3)} 이때 용량을 계속적으로 증가시키면, 경련의 역치도 같이 증가하게 되므로 갑작스러운 약물의 중단은 해당 수용체에서 벤조디아제핀의 갑작스러운 유리를 유발하여, 반동성의 금단 증상 및 경련을 유발하게 된다. 이는 불면의 치료를 위한 벤조디아제핀의 장기적인 사용시 흔히 일어날 수 있는 신경적응성의 변화이다.⁴⁾

졸피뎀(zolpidem)이나 조피크론(zopiclone) 등의 약물은 벤조디아제핀과 유사한 효과를 가지면서 내성이나 금단 증상이 거의 나타나지 않아 새로운 비벤조디아제핀(nonben-

zodiazepine) 계열 약물로 불린다. 이러한 비벤조디아제핀 약물의 대표격인 졸피뎀은 GABA type A 수용체 중에서도 α₁ 서브유닛에 대해 고도의 선택성을 가진다. 앞서 언급한 바와 같이 벤조디아제핀 계열의 약물이 가지고 있는 반동성 불면이나 금단 증상이 적어서, 임상현장에서 불면증의 치료약제로서 종전의 벤조디아제핀을 빠르게 대체해나가고 있다.

하지만 졸피뎀을 과량 복용하는 경우 복합 수면 행동(complex sleep behavior)이나, 항불안효과 및 기억 상실을 유발하는 것으로 알려져 있다.^{5,6)} 졸피뎀 사용시 일반적인 치료 용량에서는 벤조디아제핀에 비해 금단, 의존 발생의 가능성이 적은 반면에, 고용량 사용 후 중단할 때 나타나는 금단증상은 벤조디아제핀과 유사하다. 즉, 졸피뎀을 과량 복용하다 중단할 경우 그 금단 증상으로 불안 증상 및 빈맥, 발한과 같은 자율신경계 증상뿐만 아니라 경련이 유발되기도 한다.⁷⁾ 이 같은 현상으로 미루어보아 일반적인 치료 용량을 넘어서는 경우, 졸피뎀은 GABA type A 수용체 α₁ 서브 유닛에 대한 선택성을 상실하고 벤조디아제핀과 비슷한 약동학적 특징을 가지는 것으로 추정되고 있다.

짧은 반감기의 벤조디아제핀을 고용량으로 사용한 경우, 점진적으로 감량하면서 동일한 역가를 지니는 긴 반감기의 벤조디아제핀으로 교체하는 것이 효과적인 해독방법으로 정립되어 있다.^{8,9)} 반면 고용량 졸피뎀의 해독 및 의존 치료에 대한 방법은 아직 의견이 분분하다. 디아제팜(diazepam)을 사용하여 고용량의 졸피뎀 의존성을 성공적으로 치료한 사례가 있어 이를 증례 보고하고자 한다.

증례

32세 여자 환자가 내원 1일 전까지 수면을 이루기 위해 졸피뎀 400 mg을 복용한 후 수면제 의존을 치료하기 위해 본원 정신건강의학과 안정 병동에 입원하였다. 환자는 약 15년 전 고등학교 3학년 재학 당시, 대학입시 공부를 위해 일찍 자고 일찍 일어나려는 목적으로 집 근처 내과의원에서 졸피뎀을 처음으로 처방받았다. 당시 대략 반 알 정도를 간헐적으로 복용하였고, 고등학교 졸업 이후 복용을 중단하였다.

환자는 약 7년 전 예체능 관련 직업을 가지면서 직업적인 스트레스로 인한 불면을 해소하기 위해서 졸피뎀을 다시 복용하기 시작하였다. 초기에는 10~20 mg 정도 복용하던 중에, 점차 내성이 생겨 약 1년 만에 100 mg 정도로 복용량이 증가하였다. 해외 출장이나 공연 시 시차적응을 이유로 졸피뎀 사용량이 늘어났으며, 늘 100여 알 이상 소지하여야 심리적 안정을 찾을 수 있었다. 종종 수면을 이루기 위해서 200 mg 이상 복용해야 했고, 필요한 양의 졸피뎀을 구하기 위해서 여러 병의원을 전전하였다. 약 5년 전 졸피뎀 의존을 우려하여 개인정신과의원 외래에 방문하였으나, 졸피뎀을 중단하면서 불면, 불안이 악화되었고 압도적인 갈망감을 느껴 다시 졸피뎀을 복용하였다.

2009년 1월 18일에 한번에 500 mg 가량의 졸피뎀을 복용하였고, 다음날 외출 후 지남력이 손상되어 거리를 헤매이게 되었다. 심각한 불안 및 초조감 보이면서 묻는 질문에 횡설수설 답하는 모습 보여 응급실에 내원하였다. 위세척(gastric lavage) 등의 응급 처치 이후 2009년 1월 28일까지 정신건강의학과 안정병동에서 입원치료를 받았다. 당시 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision 진단 기준상 1축으로 수면제 의존(Hypnotic dependence) 진단 하에 퀴티아핀(Quetiapine) 75 mg, 에시탈로프람(Escitalopram) 20 mg, 알프라졸람(Alprazolam) 2.5 mg을 사용하였다.

그러나 지속적인 불면과 불안은 호전되지 않은 상태에서 자의로 퇴원하였고, 이후 다시 바로 졸피뎀을 복용하기 시작하였다. 원하는 양의 졸피뎀 처방이 어려워지자, 의사 도장을

을 절취하여 처방전을 위조해 약을 구하다가 경찰에 적발되었고, 이 사건을 계기로 2009년 7월 17일 본원 정신건강의학과 안정병동에 재입원하였다. 약 두 달간의 입원치료 기간 동안 퀴티아핀 200 mg, 에시탈로프람 20 mg, 미르타자핀(mirtazapine) 15 mg, 트라조돈(trazodone) 50 mg, 알프라졸람 1 mg을 사용하면서 불면증은 다소 호전되는 양상이었으나, 병동 내에서 대인관계상의 문제 지속되면서 또다시 자의로 퇴원하였다. 이후 다시 보다 넓은 지역의 병의원들을 돌아다니면서, 과량의 졸피뎀을 처방받아서 복용하는 의존성 지속되었다. 평균 200~300 mg 가량 복용하면서 불안이 줄어들고 안도감을 느끼는 경향이였으며, 사용량은 환자의 자각 증상에 따라서 전혀 복용하지 않거나 혹은 최대 1000 mg까지 복용하는 심한 편차를 보였다.

2011년 여름 정부터 의약품처방조제지원서비스(Drug Utilization review, 이하 DUR)로 인해서 병원에서 처방을 거절당하는 일이 잦아졌고, 비축해둔 졸피뎀 양이 부족해지게 되었다. 그러던 중 2011년 11월 6일에 다시 의사 도장을 절취하여 처방전을 위조해 졸피뎀 확보를 시도하다가, 약국에서 역시 의약품처방조제지원서비스에 의해서 처방전 위조사실이 발각되어 불구속 입건되었다. 이후 경찰조사를 받으면서도, 비축해둔 졸피뎀을 대략 하루 평균 200~300 mg 가량 복용하는 등 남용이 지속되었다. 이에 대한 정신과 치료를 위해 2011년 11월 23일 본원 정신건강의학과 안정병동에 입원하였다.

내원 당시 벡우울척도(Beck Depression Inventory)는 23점으로 주관적인 우울감이 있었으며, 특히 야간에 예민하고 불안한 양상 관찰되었다. 약물남용 선별검사(Drug Abuse Screening Test)에서는 17점으로 평가되었다. 생체 징후는 안정적이었고, 혈액검사, 심전도검사 모두 정상 범위 내였고 소변검사에서는 벤조디아제핀 양성 외에 특이 소견은 없었다. 인지기능검사상에서는 특별한 이상이 관찰되지 않았다. 과거 흡연력은 약 6개월 전부터 하루에 반갑 정도를 피우기 시작했다고 하였으며, 음주력에 대해서는 대학교 무렵부터 1주일에 1번 정도, 한번에 3잔 정도 마시는 사교적 음주자(social drinker)로 평가되었다. 다른 약물에 대한 의존성은 부인하였다.

내원 전 일주일간 졸피뎀을 하루 평균 200 mg 이상 복용한 것으로 간주하여, 6시간마다 5 mg의 디아제팜을 경구로 투여하였고, 5일 간에 걸쳐 감량(tapering)하였다(표 1). 이후로는 다른 벤조디아제핀 투약 없이 관찰하면서 금단 증상 여부를 추적 관찰하였다. 입원 1일째에 금단 증상으로 불면, 불안을 호소하여 로라제팜 4 mg을 총 3회 근주하여 수면을 이룰 수 있었다. 입원 2일째 역시 밤이 되면서 불안, 예민해지는 모습을 보였고 로라제팜 근주 없이는 수면을 1~2시간

Table 1. 5-Day detoxification schedule

Day	Oral diazepam regimen	Additional benzodiazepine	Concomitant medication
1	5 mg q6h for 24 h	Lorazepam 12 mg i.m.	
2	2 mg q6h for 24 h		
3	2 mg q8h for 24 h		Trazodone 50 mg
4	2 mg q12h for 24 h		Trazodone 75 mg
5	2 mg q24h for 24 h		Trazodone 75 mg

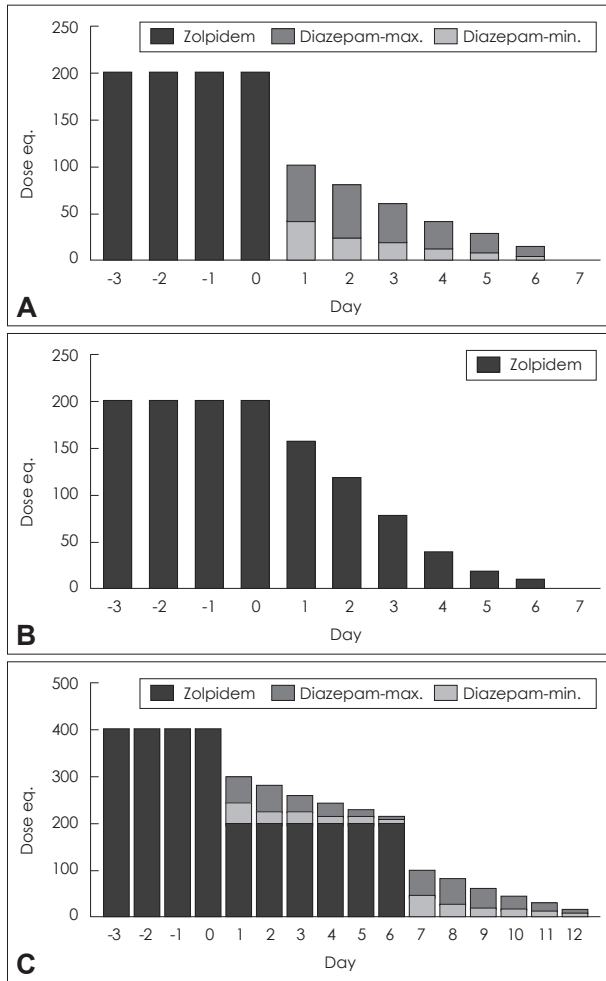


Fig. 1. The methods of zolpidem detoxification. A : Abrupt switching method. B : Direct tapering method. C : Cross-titration method. eq: Equivalent.

밖에 이루지 못했다. 입원 3일째부터 입면(sleep initiation)에 문제가 지속되어 트라조돈을 병용하면서 수면을 조절하였다. 트라조돈 100 mg/day, 퀴티아핀 25 mg/day 복용하면서 입면까지 약 1시간 정도 걸렸지만, 입원 8일째부터는 평균 6시간 정도의 수면을 이룰 수 있었다. 금단 증상으로는 불면, 불안 이외에 입원 5일째부터 손의 미세한 수부 진전(hand tremor) 나타났으나, 다른 추가적인 투약 없이 경과를 관찰하였고 입원 9일경에 호전되었다. 이후 입원 19일에 이르기까지 입면에 1시간 정도 걸리는 것은 변화 없었지만, 6시간

정도 수면을 이룰 수 있었고, 밤에 불안해하는 모습은 감소한 상태였다. 디아제팜에 의한 부작용은 관찰되지 않았고, 인지기능은 다소 개선되는 양상이었으나 의미 있는 변화로 보기는 어려운 정도였다. 생체징후는 안정적이었고, 금단 증상은 호전된 상태였다. DSM-IV-TR 진단 기준상 I축 진단으로는 수면제 의존(hypnotic dependence), II축 진단으로는 연극성 인격장애(histrionic Personality disorder)의 경향이 강한 B형 성격특성(cluster B personality trait)으로 진단하였다.

고찰

졸피뎀은 수면제로 사용된 최초의 비벤조디아제핀 계열 약물이다. GABA_A 수용체 서브유닛(α_1)에 선택적으로 결합하여 작용한다.¹⁰⁻¹³ α 서브유닛에는 적어도 6가지 아형이 있는 것으로 현재까지 알려져 있다. 그 중 1형 서브유닛은 주로 수면을 담당하며, 나머지 서브유닛 아형은 근이완, 항경련 및 항불안효과와 관련이 있는 것으로 보인다. α_1 서브유닛에 대한 선택성으로 인해 졸피뎀은 낮은 내성발생도를 보이고, 남용의 가능성도 적은 것으로 받아들여지고 있다.¹⁰ 그러나, 일반적으로 사용되는 5~10 mg의 용량을 초과하는 고용량에서는 이러한 선택성이 소실되고, 다른 GABA 수용체 서브유닛에 결합함으로써 벤조디아제핀과 비슷한 약리학적 성질을 가지게 된다.

벤조디아제핀은 약물의 효과가 빨리 나타날수록 강화효과가 크고 남용의 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.¹⁴ 남용 가능성이 높다고 알려진 알프라졸람, 트리아졸람(triazolam) 및 에스타졸람(estazolam) 등의 약물은 실제로 1시간 후에 최고혈중농도를 보인다.^{2,11} 따라서 급격히 흡수되고, 복용 후 0.8~2.6시간에 최고혈중농도에 도달하는 졸피뎀의 경우, 높은 수용체 선택성이 소실되면 작용시간이 짧은 다른 벤조디아제핀과 마찬가지로 남용가능성이 높아질 것으로 보인다.^{10,13,15}

세계적으로 졸피뎀 의존에 대한 보고는 많이 이루어지고 있는 실정이다. 특히 졸피뎀을 일반의약품(over-the counter)으로 구입할 수 있는 국가에서 남용의 사례들이 많이 보

고되고 있으며, 의존과 남용의 예는 점점 증가하는 추세이다.^{16,17)} 졸피뎀 남용과 의존에 대한 36건의 사례를 보고한 Hajak 등¹⁷⁾에 의하면 이들은 졸피뎀을 하루 평균 400 mg을 복용하였고, 이 중에는 최대 1200 mg까지 복용한 사례가 있었다. 그리고 거의 대부분에서 내성과 금단 증상을 보였으며, 약 반수에서는 주간에도 졸피뎀을 복용하였다.¹⁷⁾ 또한 고용량의 졸피뎀에 만성적인 의존성을 보인 경우, 갑작스러운 중단으로 인한 금단 경련도 수 건 보고된 바 있다.^{7,18-20)} 금단 경련이 보고된 증례는 대개 130 mg에서 600 mg까지 복용한 경우였고, 1600 mg을 복용한 경우도 보고된 바 있다.²⁰⁻²²⁾ 본 증례의 환자도 하루에 최대 1000 mg까지, 수년 이상 상용량의 10배 이상을 남용한 경우였다.

국내에서는 졸피뎀 의존에 대한 보고는 아직 없으며, 응급실 방문 환자를 대상으로 한 졸피뎀 급성 중독에 대한 보고가 있을 뿐이다.²³⁾ 급성 중독의 경우, 삽화적인 자살 시도를 목적으로 음독하는 경우가 많고, 그러한 경우에도 경과 수 일 내에 호전되며 특별한 합병증을 일으키지 않는 등, 경과가 양호한 편이다.^{17,23)} 국내에서 고용량 졸피뎀 의존 사례가 드문 것은 국내에서는 전문의약품으로 분류되어 처방전없이 구매하기 어렵고, 다량 확보가 쉽지 않기 때문인 것으로 보인다. 본 증례의 경우도 처방전 위조라는 극단적인 방법을 통해서 졸피뎀을 다량 확보하였다가, 의약품처방조제지원시스템을 통해서 남용 사실이 드러나게 되었다.

고용량 졸피뎀 의존에 대한 해독방법으로 현재까지 확립된 학계의 정설은 없는 실정이다. 그러나 현재까지의 증례보고를 통해서 대체로 3가지 방법들이 제안되고 있다(그림 1).²⁴⁾ 졸피뎀을 끊고 긴 반감기의 벤조디아제핀을 등가용량으로 사용하는 급속변경법(Abrupt switch method), 졸피뎀을 유지하면서 용량을 줄여나가는 직접감량법(Direct tapering method), 그리고 졸피뎀을 감량하면서 등가용량의 벤조디아제핀을 함께 사용하는 교차조정법(Cross-titration method)이 있다. 이 중 졸피뎀을 끊고 벤조디아제핀으로 변경하여 감량하는 첫번째 방법에 대한 임상례가 가장 많이 보고되었다.²⁴⁻²⁹⁾

의존 치료시 사용하는 긴 반감기의 벤조디아제핀 계열 약물로는 클로로디아제폭사이드(chlordiazepoxide), 디아제팜 및 클로나제팜(clonazepam)이 있다. 이들 중에는 항불안, 항경련, 수면 및 근육 이완효과를 모두 가진 디아제팜이 보다 효과적인 것으로 보고된 바 있다.²¹⁾ 본 증례에서도 이를 참고하여 디아제팜을 사용하였다.

이론적으로 벤조디아제핀으로 변경하여 해독하는 경우, 복용중인 졸피뎀의 등가용량을 사용하는 것이 합당하다. 그러나 졸피뎀 10 mg에 대한 디아제팜의 등가량은 5 mg인데(1 : 0.5), 하루 평균 160~1600 mg의 졸피뎀을 복용하는 만성

고용량 의존증의 경우 80~800 mg이라는 고용량~초고용량의 디아제팜을 처방해야 하는 문제가 생긴다. 이에 대해서 Chen 등²⁴⁾은 1 : 0.15~0.5(졸피뎀:디아제팜)의 비율을, 금단 치료시 적절한 등가용량으로 제시하고 있다. 본 증례에서는 과거 1000 mg까지 복용한 바 있으나, 내원 전 일주일간 하루 평균 200 mg 이상을 복용한 것으로 간주하여, 등가용량에 다소 미달하는 20 mg의 디아제팜으로 변경하여 5일간에 걸쳐 감량하였다. 그러나 보다 고용량을 사용하였다면 초기 금단증상을 줄이고, 로라제팜(lorazepam) 주사의 필요성을 줄일 수 있었을 것으로 보인다. 또 다른 증례에서 200 mg의 디아제팜을 사용한 경우에도 특별한 부작용이 보고되지 않은 바 있으며, 200 mg 이상의 디아제팜이 필요한 경우, 졸피뎀 감량을 단계적으로 나누어 진행할 수 있을 것으로 보인다.²¹⁾

결론

졸피뎀은 벤조디아제핀 계열의 약물에 비해서, 비교적 남용가능성이 적은 안전한 수면제로서 많이 처방되고 있는 실정이지만 국내에서는 전문의약품으로 분류되어 만성적인 과량 복용이 현실적으로 쉽지 않아 임상인들의 관심이 적은 편이다. 그러나 본 증례와 같이 고용량을 장기간 사용할 경우 의존성과 금단 증상을 유발할 수 있으며, 그 치료방법에 대한 임상적인 경험도 축적되지 않은 편이다. 따라서 그 진단과 치료에 있어서 임상인들의 세심한 주의가 필요하다고 하겠다.

중심 단어 : 중독 · 의존 · 해독 · 디아제팜 · 금단 · 졸피뎀.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) American Psychiatric Association. Task Force on D-I. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.;2000.
- 2) Joseph TD, Robert LT, Gray CY, Gary RM, Barbara GW, Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Medical;2008. p.1083-1098.
- 3) Doble A. New insights into the mechanism of action of hypnotics. J Psychopharmacol 1999;13:S11-S20.
- 4) Follès P, Mancuso L, Biggio F, Cagettì E, Franco M, Trapani G, et al. Changes in GABA(A) receptor gene expression induced by withdrawal of, but not by long-term exposure to, zaleplon or zolpidem. Neuropharmacology 2002;42:191-198.
- 5) Hwang TJ, Ni HC, Chen HC, Lin YT, Liao SC. Risk predictors for hypnosedative-related complex sleep behaviors: a retrospective, cross-sectional pilot study. J Clin Psychiatry 2010;71:1331-1335.
- 6) Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, Gitsa OE, Liappas AI, Nikolaou ChK, et al. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanisms and clinical management. J Psychopharmacol 2003;17:131-135.
- 7) Tripodianakis J, Potagas C, Papageorgiou P, Lazaridou M, Matikas N.

- Zolpidem-related epileptic seizures: a case report. *Eur Psychiatry* 2003; 18:140-141.
- 8) Alexander B, Perry PJ. Detoxification from benzodiazepines: schedules and strategies. *J Subst Abuse Treat* 1991;8:9-17.
 - 9) Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:249-255.
 - 10) Wagner J, Wagner ML, Hening WA. Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother* 1998;32:680-691.
 - 11) Rush CR. Behavioral pharmacology of zolpidem relative to benzodiazepines: a review. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;61:253-269.
 - 12) Darcourt G, Pringuey D, Salliere D, Lavoisy J. The safety and tolerability of zolpidem--an update. *J Psychopharmacol* 1999;13:81-93.
 - 13) Lobo BL, Greene WL. Zolpidem: distinct from triazolam? *Ann Pharmacother* 1997;31:625-632.
 - 14) Sellers EM, Ciraulo DA, DuPont RL, Griffiths RR, Kosten TR, Romach MK, et al. Alprazolam and benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 1993;54 Suppl:64-75; discussion 76-77.
 - 15) Curtis JL, Jermaine DM. Sleep disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. New York: McGraw-Hill;2002. p.1323-1334.
 - 16) Hajak G, Bandelow B. Safety and tolerance of zolpidem in the treatment of disturbed sleep: a post-marketing surveillance of 16944 cases. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:157-167.
 - 17) Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003;98:1371-1378.
 - 18) Aragona M. Abuse, dependence, and epileptic seizures after zolpidem withdrawal: review and case report. *Clin Neuropharmacol* 2000;23: 281-283.
 - 19) Gilbert DL, Staats PS. Seizure after withdrawal from supratherapeutic doses of zolpidem tartrate, a selective omega 1 benzodiazepine receptor agonist. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:118-120.
 - 20) Sethi PK, Khandelwal DC. Zolpidem at supratherapeutic doses can cause drug abuse, dependence and withdrawal seizure. *J Assoc Physicians India* 2005;53:139-140.
 - 21) Harrison M, Busto U, Naranjo CA, Kaplan HL, Sellers EM. Diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:527-533.
 - 22) Barrero-Hernandez FJ, Ruiz-Veguilla M, Lopez-Lopez MI, Casado-Torres A. [Epileptic seizures as a sign of abstinence from chronic consumption of zolpidem]. *Rev Neurol* 2002;34:253-256.
 - 23) Suh JH, Roh HK, Eo EK, Cheon YJ, Jung KY. Clinical characteristics of acute zolpidem intoxication. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2008;6:91-98.
 - 24) Chen SC, Chen HC, Liao SC, Tseng MC, Lee MB. Detoxification of high-dose zolpidem using cross-titration with an adequate equivalent dose of diazepam. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:210.e5-e7.
 - 25) Madrak LN, Rosenberg M. Zolpidem abuse. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1330-1331.
 - 26) Svitek J, Heberlein A, Bleich S, Wiltfang J, Kornhuber J, Hillemecher T. Extensive craving in high dose zolpidem dependency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:591-592.
 - 27) Chu BC, Lai TJ, Chang CM. Seizures after supratherapeutic doses of zolpidem withdrawal: a case report. *Taiwanese Psychiatry Taiwanese Psychiatry* 2008;22:148-152.
 - 28) Rappa LR, Larose-Pierre M, Payne DR, Eraikhuemen NE, Lanes DM, Kearson ML. Detoxification from high-dose zolpidem using diazepam. *Ann Pharmacother* 2004;38:590-594.
 - 29) Jana AK, Arora M, Khess CR, Praharaj SK. A case of zolpidem dependence successfully detoxified with clonazepam. *Am J Addict* 2008;17: 343-344.