

BENZODİAZEPİNLER “ YARARLANIM VE KÖTÜ KULLANIM ÖLÇÜTLERİ ”

Benzodiazepines
“ The Dimensions Of Use And Misuse ”

Dr Ali Özgen¹ , Prof. Dr. Sunar Birsöz²

ÖZET

Benzodiazepinler genel tıpta ve özellikle psikiyatride ; anksiyete , insomnia , kas spazmları , epilepsi ve diğer psikofizyolojik semptomları içeren hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır . Dünya Sağlık Örgütü tarafından güvenli ve etkili bir ilaç grubu olarak önerilmiştir . 1960 ‘ lardan sonra ilaç pazarına sunulmaları sonucu birçok durumlarda barbitüratlar ve meprobomat grubu ilaçların yerini almıştır . Bu gözden geçirme yazısında amaç benzodiazepinlerin etki ve etkinlik mekanizmalarıyla kullanım alanlarını özetlemek ve bu konuda varolan önyargıları bilimsel veriler ışığında tartışmaktır .

Anahtar kelimeler : Benzodiazepinler , endikasyonları , yanlış kullanım , benzodiazepin fobisi

SUMMARY

Benzodiazepines are the medications used to treat many of the frequent symptoms seen in medical practice and especially in psychiatry , including anxiety , insomnia , muscle spazms , epilepsy and other psychophysiologic disorders . They were recognized as safe and effective drugs by The World Health Organization (WHO) . After they were introduced on market in 1960’s , benzodiazepines replaced of barbiturates and meprobomates in the treatment of above disorders . In this review , we aim to make a summary about the effect and the efficacy of benzodiazepines and discuss the prejudice about themes on the light of current scientific literature .

Key Words : Benzodiazepines , indications , misuse , benzodiazepino - phobia .

Giriş

Benzodiazepinler , nöropsikiyatride kullanılan en etkili ve güvenli farmakolojik tedavilerden birisi olup ; genellikle anksiyolitik ve minor trankilizan olarak da isimlendirilirler . Benzodiazepinlerin anksiyete dışı endikasyonları da ortaya çıktıktan sonra bu isimlendirme yetersiz kalmıştır . Ayrıca yine yanlış olan ; major trankilizanlarla , minor trankilizan teriminin kullanımının bir karışıklık yaratabilmesidir .

Benzodiazepinler bazen de sedatif-hipnotik olarak sınıflandırılırlar . Sedatif bir ilaç gün boyunca anksiyeteyi azaltır , yoğun heyecanı hafifletir ve genellikle hastayı sakinleştirir . Sedatif ilaçlarla anksiyolitikler arasındaki en belirgin fark ; sedatiflerin patolojik durumları anksiyolitiklerden daha az tedavi edici etkisinin olmasıdır . Hipnotik

¹ Uz. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D.

² Prof. Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D.

ilaçlar ise uyku hali ve uyuşukluk yaparak uykuyu artırır . Genelde benzodiazepinler yüksek dozda hipnotik , düşük dozda anksiyolitik ve sedatif etki gösterir .

Benzodiazepinlerin psikiyatrideki önemi daha önce keşfedilmiş olan ve barbitürat , kloral hidrat , meprobomat ve diğer benzodiazepin dışı (nonbenzodiazepin) bileşiklerin yerini almasıyla artmıştır . 1957 'de ilk benzodiazepin olan klordiazopoxit keşfedilmiştir . Zaman içinde bir çok yeni benzodiazepin bileşikleri klinik uygulamaya sokulmuş ve özellikle anksiyete ve uyku bozuklukları tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır . Yaygın kullanım , farklı moleküler yapıda benzodiazepinlerin sentezine ve ilaç pazarına sunulmasına yol açmıştır . Halen kırk kadarı kullanımda olmak üzere yüzlercesi sentez edilmiştir . Sonuçta benzodiazepinler bir dönem en çok kullanılan ilaçlar arasına girmiş ancak bağımlılık yapma potansiyellerinin ortaya çıkması ile bu akım tümüyle tersine çevrilmiş ve bir " Benzodiazepinofili " den " Benzodiazepinofobi " ye geçiş yaşanmıştır . Amacını fazlasıyla aşan bu karşıt yaklaşım ilacı güvenilir dozlarda kullanım sonucu yarar görebilecek pek çok hastanın tedavi şansını azaltacak düzeylere ulaşmıştır . Ülkemizde ise psikotrop ilaçlar arasında özellikle benzodiazepinlere uygulanan " yeşil reçete " koşulu ilaca ulaşma sorunları dışında bu durumdan utanç duyma , dışlanma gibi bir " stigmatizasyon " olgusu yaratmıştır .

Yüksek potensi , etkinin hızlı başlaması , tolere edilebilir yan etki profili ve doz aşımında güvenilirliği nedeniyle genel tıpta çok geniş bir tedavi alanında ve nöropsikiyatrik sendromlar içinde anksiyete bozuklukları , panik bozukluk (1) - (2) , fobilerde (3) , şizofrenide (4) , bipolar I ' de görülen mani ve ajitasyonun tedavisinde ve epilepside kullanılır . Farmakolojik etkileri anksiyolitik , hipnotik , antikonvulzan , myorelaksan ve amnestik olmak üzere beş temel grupta değerlendirilir .

Sınıflama

3 genel kategoriye ayrılırlar :

- Ultra Kısa Yarı Ömürlü (< 5 saat) : Triazolam , midazolam
- Kısa Yarı Ömürlü (5 – 24 saat) : Oxazepam , lorazepam , alprazolam
- Uzun Yarı Ömürlü (> 24 saat) : Diazepam , klorazepat , klonazepam

Parenteral olarak 4 benzodiazepin mevcuttur : Klordiazopoxit , diazepam , midazolam* ve (lorazepam*)

Kimyasal Yapısı

Benzodiazepin bileşikleri , benzen ve yedi köşeli diazepam halkalarından oluşur . Klinikte kullanılan bir çok benzodiazepinin , diazepam halkasının beşinci pozisyonunda ikinci bir benzen halkası mevcuttur ve buradaki farklılıklara göre terapötik özellikleri değişir .

Farmakokinetik

Bir çok benzodiazepinin oral alımından sonra emilimi tama yakındır ve gastrointestinal sistemde hiç değişikliğe uğramadan absorbe edilirler . Ancak klorozepat midede hızlı bir şekilde aktif metaboliti desmetildiazepam'a çevrilir ve gastrointestinal sistemden bu şekilde emilir . Hızlı emilenlerin (diazepam , alprazolam , lorazepam , triazolam) etkisi çabuk ortaya çıkar ve bu etki o ilacın yağda çözünürlüğünün ne kadar yüksek olduğuna bağlıdır . Etkinin hızlı başlaması tek doz benzodiazepin alan epizodik anksiyete nöbeti ve hızla uykuya dalma ihtiyacı olan hastalar için önem taşımaktadır . Peak plazma seviyesine ortalama bir-üç saatte ulaşırlar . Ayrıca enterohepatik sirkülasyondan

* Türkiye 'de yoktur .

dolayı ikinci bir plazma peak seviyesi de altı-on saatte görülebilir . Yavaş emilenlerin (oxazepam , temazepam) ise daha uzun etki başlangıç süresi vardır .

Benzodiazepinler ; klorozepat dışında parantel olarak aktiftir . Tamamı karaciğerde metabolize edilir ve mikrozomal enzimleri stimüle etmezler . Bundan dolayı kendi metabolizmalarını da otoindükte etmezler . Klordiazopoxit önce diazepamı sonra desmetildiazepamı ve son olarak da oxazepamı metabolize olur ve glukronid forma çevrilir . Bütün bu bileşiklerin benzodiazepin reseptörlerine agonistik etkisi vardır . Kısa etkili olanlar doğrudan glukronid forma çevrildiği ve aktif metaboliti olmadığı için kısa yarı ömre sahiptirler . Bu nedenle de yaşlılarda ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda daha güvenli olarak kullanılırlar .

Benzodiazepinler ve metabolitleri tüm vücuda ve özellikle limbik sistem hipotalamus , talamus ve serebrospinal sıvıya dağılırlar . Bir çoğu plazma proteinlerine bağlanır ve idrarla dışarı atılırlar (5) .

Farmakodinamik

Benzodiazepinler , SSS 'de inhibitör nörotransmitter olan GABA 'nın etkisini arttırmaları . Stereospesifik benzodiazepin reseptörleri gama reseptörleri ile yakından ilişkilidir . Birleşim bölgelerine benzodiazepinlerin bağlanması ile GABA ve GABA agonistleri artar . Böylece iyon kanalları aktive olur ve nöron içine klorid girişi artar. Anksiyolitik , hipnotik ve kas gevşetici etkili benzodiazepinler , benzodiazepin agonistleri olarak bilinirler . Flumazenil , benzodiazepinlerin sedatif etkisini ortadan kaldırmak için kullanılan tek benzodiazepin antagonistidir .

Araştırmalar sonucu iki tip benzodiazepin reseptörü bulunmuştur (BZ1 ve BZ2 ya da W_1 - W_2) (6) . BZ1 yoğun olarak serebellumda , BZ2 ise limbik sistemde bulunmaktadır . BZ1 reseptörleri özellikle uykuya aracılık eder . BZ2 ise daha çok kognisyon , bellek ve motor kontrol ile ilişkilidir . Teorik olarak sadece BZ1 reseptörüne etki eden bir agonistin daha az yan etkisi vardır (Quazepam , halazepam) .

Endikasyonları

Yaygın anksiyete bozukluğu , anksiyete ile birlikte uyum bozukluğu , patolojik olmayan anksiyetenin görüldüğü yaşam olayları benzodiazepinlerin psikiyatrideki ana kullanım yerleridir . Genelde hastalar kısa süreli olarak tedavi edilirler . İkinci en önemli kullanım alanı insomniadır . Bütün benzodiazepinler REM uykusunda orta derecede ; üçüncü ve dördüncü uyku devresinde ise hafif azalmaya yol açarlar .

Benzodiazepinler arasında alprazolamın trisiklik ilaçlar kadar antidepresan etkisi vardır ancak major depresyonda etkili değildir . Depresyonda alprazolam 1-1.5 mg/gün dozda başlanır ve genelde 4 - 5 mg/gün 'e kadar yükseltilebilir . Bazı araştırmacılar 10 mg/gün doz olarak da kullanmıştır .

Agorafobili ya da agorafobisiz panik bozukluk ve sosyal fobide alprazolam ve klonazepam gibi yüksek potensli benzodiazepinler etkilidir (7) . Yine yüksek potensli benzodiazepinler 10-15 mg dozlarında yalnız olarak ya da diğer antimanik ve antipsikotiklerle kombine olarak kullanılabilir . Akut manide plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (8) . Antipsikotiklerle birlikte kullanılırsa yüksek doz benzodiazepin kullanımını azaltır . Ancak etkinlik bakımından sadece antipsikotik ve kombine kullanım arasındaki etki farkı belirlenmemiştir . Lityum , valproik asit ve nöroleptikler ile birlikte güvenli bir şekilde kullanılabilirler . Ancak karbamezapin benzodiazepin plazma düzeyini dolayısıyla etkinliğini azaltır .

Hayvan deneylerinde benzodiazepinlerin nigrostriatal dopamin salınım ve dolanımını azalttığı gösterilmiştir . Şizofrenik hasta beyin otopsilerinde , hipokampusta düşük yoğunlukta GABA tutunum yüzeyleri saptanması GABA- dopamin

interaksiyonundaki bozulmanın stres sonucu şizofrenik alevlenmeleri ve bazı hastalardaki benzodiazepinlerin olumlu etkisini açıklayabilir (9) . Benzodiazepinlerin yol açtığı nigrostriatal dopamin salınım ve dolanımındaki azalma nöroletiklerle ortaya çıkan post – sinaptik dopamin reseptör blokunu daha da artırır ve böylece dopamin nörotransmisyonunda net bir azalma olur . Antipsikotiklere ek olarak benzodiazepin kullanıldığında % 30 – 50 arasında teropötik üstünlük sağlanır (10) – (11) . Ancak sadece benzodiazepinlerle etkili bir dopaminerjik azalma sağlamak için kullanılması gereken doz 100 mg diazepamı eşdeğer olup , bu da pratik olarak şizofeniye böyle bir uygulamayı geçersiz kılar . Ayrıca benzodiazepinler antipsikotiklere bağlı akatizi tedavisinde propranonolden sonra ikinci seçenek olarak kullanılmaktadır .

Benzodiazepinlerin bir diğer kullanım alanı alkol çekilme sendromudur . Genelde klordiazepoksite kullanılır . Ayrıca özellikle lorazepam olmak üzere birçok benzodiazepin madde kötüye kullanımı sonucu gelişen (amfetamin dışında) akut psikotik ajitasyonlarda da kullanılır . Intramuskuler lorazepamın katatonide kullanıldığına dair bildirimler de mevcuttur (12) – (13) .

Son zamanlarda ise özellikle klonazepamın obsesif kompulsif bozuklukta kullanımı üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (14) . Bu çalışmalarda klonazepamın serotonin bağlanma yüzeyinde bir up regülasyona yol açtığı ve bu yolla serotonin sentezini etkilemeden 5-HT kullanımında azalma olduğu gösterilmiştir . Sistemik araştırmalarda serotonerjik ajanlara etki eden güçlendirici ajan olarak sadece haloperidol ve klonazepam bulunmuştur (15) . OKB ‘ de klonazepamın etkisi hızlı olup , anksiyolitik etkiye bağlı değildir . Akut tedavide SSS ‘de 5 - HT düzeyini artırır , kronik kullanımda ise serotonin kullanımını azaltır (16) .

Pek çok psikiyatrik hastalıkta etkinliği kanıtlanmış bulunan benzodiazepinler psikiyatri dışı disiplinlerde de güvenilir tedavi olanakları sunan ilaçlardır . Genel tıpta temel endikasyon alanlarından bir tanesi aşırı uyarılmışlık durumlarındaki olumlu etkileridir . Anjina pectoris veya akut koroner yetmezlik gibi durumlarda benzodiazepinler aşırı uyarılmışlığı baskılar , ağrıyı yatıştırır ve gereğinde hastayı rahatlatıcı bir uykuya sokarak yaşam kurtarıcı işlev görür (17) . Miyokard enfarktüsü geçirmiş hastaların akut dönem sonrası tedavilerinde de kalbi ani veya beklenmedik yoğun psikososyal stresin vurucu etkisine karşı koruma altına alır .

Yoğun bakım ünitelerinde ise özellikle insomnia , ağrı , çeşitli medikal girişimler , uzun süreli hospitalizasyona bağlı gelişen psikosomatik yakınmalar için de kullanılmaktadır . Ancak burada bu ilaçların solunum depresyonu yaratan etkisi ve bilinç durumunu etkilemesi göz önünde tutulmalıdır .

Benzodiazepinlerin yaygın kullanım alanı bulduğu disiplinlerden biri de nörolojidir . Uzun süreli tedavide klonazepam çocuklarda izlenen konvulziyon tiplerinde , myoklonik , atonik , atipik absens , infantil spazmların tedavisinde diğer antiepileptik ilaçlarla kombine edildiğinde güçlendirici etki sağlamaktadır . Status epilepticus gibi yaşamı tehdit edici nörolojik acil durumda parenteral benzodiazepin kullanımı çok daha yaygın ve etkindir (18) .

Ayrıca benzodiazepinler anesteziyolojide de yaygın kullanım alanı bulmuş ilaçlardır . Güvenli amnezi , aşırı sedasyona yol açmaksızın anksiyeteyi azaltmaları , operasyon sırasında kullanılacak narkotik dozunun azaltılmasına olanak sağlamaları nedeniyle hem preanestezik medikasyonda hem de cerrahi anestezi boyunca sıkça kullanılırlar (19) .

Gastrointestinal sistem üzerine stresin olumsuz etkisi uzun süredir bilinmektedir . Stres gastrik motilite ve asid salınımını artırır . Dolayısıyla benzodiazepinlerin başta gastrik ve duodenal ülser olmak üzere ülseratif kolit , irritable barsak sendromu gibi

psikosomatik olarak tanımlanabilecek hastalıkların tedavisinde yadsınamaz bir yeri vardır (20) .

Ayrıca benzodiazepinler tetani , kramp , katılık , spazm gibi kas iskelet sistemi hastalıklarında tonusu azaltmak suretiyle ; ankilozan spondilite sabah sertliği için , vertebral disk hernilerinde ağrı için , egzema , ürtiker , eritrodermi , nörodermatit (21) , vitiligo , psöriazis gibi psikiyatrik komponentleri de olan dermatolojik hastalıklarda başarıyla kullanılmaktadır .

Etkileri ve yan etkileri

Benzodiazepinlerin en genel etkisi SSS depresyonudur . Limbik sistemdeki benzodiazepin reseptörleri antianksiyete etkisinden , korteksteki reseptörler antikonvulzif etkisinden ve talamustaki reseptörler ise hipnotik etkisinden sorumludur . Uyuşukluk (% 10) , mental konfüzyon , dengesizlik ve düşüncede bulanıklık yaparlar . Bundan dolayı ağır işlerde çalışan ya da iş makineleri kullanan hastalar bu konuda uyarılmalıdır . Yüksek dozlarda ataksi (< % 2) , dizartri ve oryantasyon bozukluğu gelişebilir . En ciddi yan etkiler özellikle alkol gibi diğer sedatif maddelerle birlikte alındığı zaman ortaya çıkar . Bu kombinasyon akut solunum depresyonuna yolaçabilir . Ayrıca başta hafiflik hissi , vertigo , baş ağrısı , bulanık görme ve gece kabuslarına da neden olabilir . Uykuda yürüme , self – mutilasyon ve şiddet gibi davranış bozukluklarına da sebep olduğu bildirilmiştir (22) – (23) . Agresyon özellikle beyin hasarı olup benzodiazepin kullanılan hastalarda görülmüştür .

Anterograd amneziden dolayı küçük cerrahi girişimler ve kardiyoversiyon öncesi kullanılmaktadır .

Terapötik dozlarda kalp hızı ve pulmonal fonksiyonlara etkisi olmamakla birlikte ; yüksek kalp hızlı veya hiperventilasyonlu anksiyöz hastalarda kalp ve pulmonal fonksiyonların normal limitlere inmesini sağlamaktadır . Yüksek doz benzodiazepinler diğer SSS ilaçları narkotikler , alkol , barbitüratlarla birlikte kullanılırsa respiratuar distres , apne ve kardiyak arreste yol açabilirler .

Genitüriner sistemde ise inkontinansa yol açarlar . Bu özellikle , yaşlılarda konfüzyona bağlı olarak gelişir . Ayrıca seksüel disfonksiyon ve azalmış libidoya da yol açabilirler . Bunlar genellikle doza bağımlıdır ve doz azaltımı ya da diğer bir benzodiazepine geçilmesi ile sorun çözümlenir .

Seyrek olarak da eklem ağrıları , kaslarda güçsüzlük , dispne , nötropeni , ateş , ağızda kuruluk , makulopapüler döküntü , el ve ayaklarda yanma hissine yol açtığı bildirilmiştir .

Yaşlı hastalarda ve hepatik hastalığı olanlarda yanetki ve toksisite özellikle tekrarlayan ya da yüksek dozda alım sonrası ortaya çıkar (24) . Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uyku-apne bozukluğu olanların solunum fonksiyonlarında bir düzensizlik ve bozulma görülebilir . Benzodiazepinler madde bağımlılığı , kognitif bozukluğu , renal hastalık , hepatik hastalık , porfiriya , SSS depresyonu ve myastenia gravis olanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır .

Anne sütü ve Gebelik

Benzodiazepin türü ilaçlar hem amniyotik sıvıda hem de anne sütünde bulunur . Özellikle uzun yarı ömürlü benzodiazepinler yeni doğumda birikim yaparak , sedasyon , letarji , solunum problemleri , sarılık ve kilo kaybına yol açarlar . “ **Floopy Infant Sendromu**” denilen , hipotoni ve yere yığılma şeklinde gözlenen bir komplikasyona sebep olabilirler . Hamilelikte benzodiazepin kullanımı sonucu teratojenik etki ile ; multiple konjenital anomaliler , intrauterin büyümede yavaşlık , yeni doğanda yoksunluk belirtileri ,

hipotoni ve emme zayıflığı ile belirgin neonatal depresyon , hiperbilirubinemi , hipotermi , asidoziz , kardiyak aritmiler bildirilmiştir .

Bağımlılık , Yoksunluk ve Tolerans

Benzodiazepin bağımlılığına oldukça sık rastlanmakla birlikte , bunun diğer madde bağımlıları dışında kimde gelişeceğini saptamak mümkün değildir. Bu ilaçlar hem reçeteyle hem de yasadışı kaynaklardan temin edilebilirler. Reçete edilmiş benzodiazepin kullanan kişiler nadiren bunları kötüye kullanırken bu ilaçları yasadışı yollardan satın alanlarında da bir kısmında bağımlılık yada kötüye kullanım gelişmeyebilir. Benzodiazepinler parti yada iyi vakit için çok az oranda kullanılırlar. Son çalışmalarla benzodiazepinlerin minör öforik madde olarak kabul edildiği ve kokain, alkol gibi maddelerin yanında ihmal edilebilir bir değere sahip olduğu görülmüştür.

Genel olarak bakıldığında benzodiazepinler uzun dönemde üç grup hastada kullanılmaktadır. Birinci ve en büyük grubu kronik, ağır medikal hastalığı olan hastalar oluşturur. İkinci grup ise panik bozukluğu olan hastalardır. Bu grup hastalarda benzodiazepin kötüye kullanımının herhengi bir delili yoktur ve sıklıkla doz azaltılarak kesilir ve tedaviye yeni grup antidepresanlarla devam edilir. Üçüncü grup ise kronik psikiyatrik bozukluğu olan ve akut strese karşı yenilenen dozlarda benzodiazepin kullanan hastalardır. Bu grup hastalarda kişilik bozukluğu da varsa kronik kullanım ve bağımlılık gelişebilir. Bu nedenle benzodiazepinlerin alkol ve madde bağımlıları ile borderline kişilik bozukluğu olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır .

Kısa süreli benzodiazepin kullanımında genellikle tolerans , bağımlılık , çekilme etkileri gözlenmez . Ancak kısa etkililerde bu kural her zaman geçerli değildir . Ayrıca anksiyolitiklere kendi içinde cross - tolerans da gelişebilir . Sedatif , hipnotik ve anksiyolitik etkilerine karşı kısmen tolerans gelişebilir ve kademeli doz artışı gerekli olabilir . Daha az bir grup hastada ise sedasyon etkisine tolerans gelişirken anksiyolitik etki aynen devam eder ve uzun süre ilaç kullanılabilir .

Yoksunluk belirtileri hastanın ilacı ne kadar süre aldığına , ilaç dozuna , yarı ömrüne ve ne dozda azaltıldığına bağlıdır . Kronik benzodiazepin kullanımı sonucu doza bağlı olmaksızın da % 50 hastada hafif yoksunluk belirtileri gözlenir (25) . Orta derecede yoksunluk belirtileri ; uykusuzluk , baş dönmesi , baş ağrısı , anoreksi , kulak çınlaması , görme bulanıklığı ve titremedir . Bunların bir kısmı anksiyete belirtileri ile karışır . Ağır yoksunluk belirtileri ise hipotansyon , hipertermi , nöromuskuler irritabilite , psikoz ve epileptik nöbetlerdir . Kısa yarı ömürlü benzodiazepinlerde bu belirtiler daha şiddetli olarak gözlenir .

Uzun süre dozu arttırmadan ilaç kullanan hastalarda ise aylar hatta yıllar boyu ilaç kullanımı sürdürülebilir . Buna rağmen her 6 – 12 ayda bir hastanın durumu kontrol edilmeli ve ilacı bırakmaya hazır olup olmadığı araştırılmalıdır . Psikosomatik dengesini kararlı bir doz uygulamasıyla sürdüren hastalara potansiyel bir ilaç bağımlısı gözüyle bakılmamalıdır .

Benzodiazepin doz aşımında solunum depresyonu , koma , nöbet ve hatta ölüm gözlenebilir (26) . Benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumazenil kullanımı ile benzodiazepin doz aşımı artık daha rahat tedavi edilebilmektedir . Flumazenil intravenöz olarak 0.2 mg olarak uygulanır ve hastanın bilinç durumuna göre toplam 3 mg'a kadar doz arttırılabilir.

Benzodiazepin Tatili ve İlaç Kesilmesi

Uzun süreli benzodiazepin tedavisi sırasında uygulanan bir yöntemdir . Amaç ; biriken metabolitleri vücuttan temizlemektir . Uzun etkili benzodiazepinler için ilaç bırakma süresi 1 haftadan uzun olmalıdır . Orta ve kısa etkili benzodiazepinlerde 2 – 7 gün

arası ilaç bırakılır (27) . Ortaya çıkacak çekilme belirtilerini tolere edebilme konusunda hastalar cesaretlendirilmeli , amaç açıklanmalıdır .

İlaç kesilmeye karar verildiğinde ortalama 2 – 4 haftaya yayılmalıdır . Kısa yarı ömürlü benzodiazepinler kullanılıyorsa , uzun yarı ömürlü eş değer doz benzodiazepin kullanımına geçilmeli ve her gün terapötik doz % 5 – 10 azaltılarak tedavi düzenlenmelidir (28) . Gerekirse fenobarbital türevlerine geçip bu ilacın kademeli azaltımı ile tedavi sürdürülmelidir . Epileptik yatkınlığı olanlarda karbamezapin eklenmesi ile ilaç azaltımı gerçekleştirilmelidir .

Benzodiazepin çekilme sonrası sendromu (Postwithdrawel Syndrome) terimi İngiliz Psikiyatrisinde kullanılan yoksunluk belirtilerinin aylar hatta yıllar sonra devamına verilen bir tanımdır . Benzodiazepin tedavisi tekrar başlasa bile devam edebilir ve klinik olarak anksiyeteden ayrılamaz . Gerginlik , belirsiz bir korku , huzursuzluk , titreme , çarpıntı ve gastrointestinal belirtiler ön plandadır . Kognitif terapi yararlı olabilir .

İlaç Etkileşimleri

Benzodiazepinler çok geniş bir alanda kullanıldıkları için hekimlerin ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir . Antiasidler benzodiazepin emilimini azaltırlar . Antihistaminikler , barbitüratlar , siklik antidepressanlar ve etanol ile birlikte kullanımı sonucu SSS depresyonu artar . Simetidin , disülfiram , eritromisin , östrojen , fluoksetin ve izoniazid mikrozomal enzimlerle etkileşerek benzodiazepinlerin plazma seviyelerini artırırken ; karbamazepin ise azaltır . Ayrıca sigara içimi de benzodiazepin metabolizmasını artırıp , plazma seviyesini düşürür . Benzodiazepinler ise fenitoin ve digoxin plazma seviyelerini arttırabilir .

Sonuç

Ülkemizde psikotropik ilaçlar içinde benzodiazepin grubu ilaçlar sıklıkla bir üvey evlat muamelesi görmektedir ve hakettiği etkinlikte kullanılmamaktadır . A.B.D. ' nde 15 dolayındaki benzodiazepin grubu ilacın ancak yarısı ülkemizde bulunmakta ve bir kısmı da kolayca temin edilememektedir . Benzodiazepinlerin bağımlılık riskine karşılık ; başka madde bağımlıları olan hastalar dışında kimlerde gelişeceğini saptamak mümkün değildir . Genel hekimlikte en sık başvuru nedeni değişik psikososyal streslerin oluşturduğu somatoform bozukluklardır ve bunların başında da anksiyete ve buna ilişkin semptomlar gelmektedir . Özellikle akut dönemde ortaya çıkan belirtilerin kalıcı olmasını önlemede benzodiazepinler tedavide ayrıcalıklı bir yere sahiptir . Ne yazık ki geniş bir hekim grubu ve toplum içinde ‘ ’ **benzodiazepin fobisi** ‘ ’ yayılmakta ve bu ilaçları kullanan hastalara karşı daha ilacı alma aşmasında bir **stigmatizasyon** yaratılmaktadır . Bu korku hastanın anksiyetesini arttırmakta ve tedavi şansını azaltmaktadır .

Sonuç olarak bir ilacın kullanımında bazı risklerin olması o ilacın yararlı olabileceği durumlardaki etkin kullanımını engellememelidir . Bu açıdan bakıldığında benzodiazepinler hala yeri doldurulmamış ve etkin kullanılması gereken bir ilaç grubudur . Biz hekimlerin görevi de uygun tedaviyi sağlamak kadar önyargıları ve yanlış inanışları düzeltmek olmalıdır .

Kaynaklar

- 1 -) Ballenger J C : Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety . J Clin Psychiatry . 1998 ; 59 Suppl 8 : 47 - 54 .
- 2 -) Rosenbaum J F : The pharmacotherapy of panic disorder . Bull Menninger Clin . 1996 Spring ; 60 (2 Suppl A) : 54 – 75 .
- 3 -) Cohen S I : Phobic disorders and benzodiazepines in the elderly . Br J Psychiatry . 1992 Jan ; 160 : 135 .

- 4 -) Sunar B , Turgay A : Psikiyatride ilaç tedavisi . Medikomat Hekimler Yayın Birliği 1994 : 98 – 99 .
- 5 -) Breimer D D , et al. : Clinical pharmacokinetics of hypnotic benzodiazepines : a summary . Br J Clin Pharmacol . 1983 ;16 Suppl 2:277-278 .
- 6 -) Doble A , Martin I L : Multiple benzodiazepine receptors : no reason for anxiety . Trends Pharmacol Sci 1992 ;13: 76 .
- 7 -) Pecknold J C , Swinson R P , Kuch K , Lewis C P : Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial . Arch Gen Psychiatry 1988 ;45 : 429 .
- 8 -) Bradwejn J , Shiqui C , Koszycki D , et al. : Double - blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania . J Clin Psychopharmacol 1990 ; 10: 403 .
- 9 -) Easton M S , Janicak P G : Benzodiazepines (BZ) for the management of psychosis . Psychiatric Medicine 1991 ; 9: 125 .
- 10 -) Wolkowitz O M , Pickar D : Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal . Am J Psychiatry 1991 ; 148: 714 .
- 11 -) Wolkowitz O M , et al . : Benzodiazepine augmentation of neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia . Psychopharmacol Bull . 1992 ; 28 (3) : 291 – 5 .
- 12 -) Armstrong S C . Treatment - refractory catatonia , ECT and parenteral lorazepam . Am J Psychiatry . 1999 ;156 (1) :160 .
- 13 -) Ungvari G S , et al . Lorazepam for chronic catatonia : a randomized , double – blind , placebo - controlled cross - over study. Psychopharmacology (Berl) . 1999 ; 142 (4) : 393 - 8.
- 14 -) Bodkin J A & White K : Clonazepam in the treatment of obsessive compulsive disorder associated with panic disorder in one patient . J Clin. Psychiatry 1989 ; 50: 265 .
- 15 -) Hewlett W H , Vinogradov S & Agras W S : Clonazepam treatment of obsessions and compulsions . J Clin Psychiatry 1990 ; 51: 158 .
- 16 -) Leonard H L : New developments in the treatment of obsessive-compulsive disorder . J Clin Psychiatry 1998 ; 58: Suppl 14:39 .
- 17 -) Beitman B D , et al . Alprazolam in the treatment of cardiology patients with atypical chest pain and panic disorder . J Clin Psychopharmacol 1998 ; 8 (2) : 127 – 30 .
- 18 -) Fountain N B , et al . Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus . Clin Neuropharmacol. 1999 ; 22 (5) : 261 - 7.
- 19 -) Hirota K , et al . Relation between bispectral index and plasma catecholamines after oral diazepam premedication . Eur J Anaesthesiol. 1999 ; 16 (8) : 516 – 8 .
- 20 -) Stokes D K Jr . Lorazepam in anxiety associated with chronic enteritis and ulcerative colitis . J Clin Psychiatry 1978 ; 39 : 53 – 7 .
- 21 -) Ahumada Padilla M . Diazepam in the treatment of neurodermatosis . Medicina (Mex) 1965 ; 25 (964) : 219 – 21 .
- 22 -) Salzman C , Kane J M , Lieberman J A : Adverse effects of psychotropic drugs. New York : Guilford Press 1992 pp 139 - 152 .
- 23 -) Prantazelli M R : Benzodiazepine bağlı davranış değişikliği . Exp Neurol 1989 : 104 .
- 24 -) Rodighiero V . Effects of liver disease on pharmacokinetics . An update . Clin Pharmacokinet 1999 ; 37 (5) : 399 – 431 .
- 25 -) Miller L G , Greenblatt D J , Barnhill J G , Shader R I . Chronic benzodiazepine administration I . J Pharmacol Exp Ther 1988 ; 246 : 170 .

26 -) Gaudreault P , Guay J , Thivierge R L , et al. : Benzodiazepine poisoning . Clinical and pharmacological considerations and treatment . Drug Safety 1991 ; 6 : 247 .

27-) Noyes R , Garvey M J , Cook B L , Perry P J :Benzodiazepine withdrawel . J Clin Psychiatry 1998 ; 49 : 382 .

28 -) Schweiser E , Rickels K , Case G , Greenblatt D J : Long term benzodiazepine use . Arch Gen Psychiatry 1990 ; 47 : 908 .