

Benzodiazepin Bağımlılığı

Ozan Ezgi Berberođlu
Veteriner Hekim

İ.Ü. DETAE, Sinirbilim AD

Madde Bağımlılığı

Bağımlılığa yol açan maddeler; genel olarak yaşamı sürdürmek için gerekli olmadığı halde keyif verici özellikleri nedeniyle tüketilirler ve kullanıcılarda bedensel, ruhsal, davranışsal ve bilişsel değişikliklere yol açarlar.

Madde bağımlılığı denildiğinde; insanın duygu, düşünce ve davranışı üzerinde doğrudan etkili, özgülüğü olan bir süreç anlaşılmalıdır.

Madde bağımlılığı tipleri, WHO

- Opyat tipi
- Alkol, barbitürat, benzodiazepin tipi
- Esrar tipi
- Kokain tipi
- Uyarıcı tipi
- Halüsinojen tip
- Solunan çözücü tipi
- Tütün tipi

ABD, Nash, 1997

Bir aylık dönem içinde;

200.000 kişi eroin
800.000 kişi amfetamin ve türevleri
1,5 milyon kişi kokain,
10 milyon kişi esrar,
11 milyon kişi alkol,
61 milyon kişi Nikotin

DSM IV' e göre aŐađıda sıralanan eylem veya belirtilerin en az bir tanesini 12 aylık bir süreç iide yineleyerek sergileyen kişinin bu maddeyi kötüye kullandığı kabul edilir:

- 1.** Madde temini için uđraŐ yüzünden önemli sosyal ve sorumluluk gerektiren aktivitelerden vazgeçmek veya bunları oldukça azaltmak.
- 2.** Fiziksel bir zarar görme veya baŐka birine zarar verme riskine rađmen(rneđin, trafikte araç kullanırken) madde almak.
- 3.** Maddenin kullanılması veya taŐınmasına bağlı yasal problemler yaŐamak (rneđin alkollü ilaç kullandığı için ceza alma veya illegal bir maddeyi taŐıdıđı için tutuklanma gibi).

DSM IV' e göre aŐađıda sıralanan belirtilerin tamamını veya bazılarını en az bir yıllık süreçte yineleyerek sergileyen kişi “**madde bağımlısı**” olarak kabul edilir.

1. Maddenin keyif verici etkisini duyumsayabilmek için dozun belirgin bir Őekilde arttırılması veya aynı dozun yinelenerek alınması sırasında baŐlangıçtaki keyif verici etkinin duyumsanamaması (tolerans).
2. Maddeyi alıŐ sıklığının ve alınan madde miktarının abartılı ölçüde artması.
3. Madde alınmadığı zaman yoksunluk krizinin ortaya çıkması. Krizin madde alımı ile hafiflemesi veya tamamen geçmesi.

4. Madde kullanımını kontrol etmeye veya tamamen bırakmaya yönelik başarısız girişimlerin olması.

5. Kişinin zamanını büyük ölçüde madde bulmaya ve stoklamaya yönelik faaliyetlere harcaması.

6. Madde kullanımına bağlı olarak sosyal ve iş aktivitelerinin giderek azalması.

7. Kullanılan maddeye bağlı olarak fiziksel ve psikolojik arazların ortaya çıkması ve bunların kullanılan maddeden kaynaklandığını bile bile madde kullanımının sürdürülmesi.

Madde bağımlılığında genetik yatkınlık

Bilimsel olarak tartışmalı

Dopamin D2 reseptörlerinin özellikle madde bağımlılığını ilgilendiren ödüllendirmenin genetik zemininde de önemli bir katkıya sahip olduğu yolunda araştırmalar mevcuttur.

Bu araştırmaların çoğunda yapılan ortak vurgu, dopamin D2 reseptör eksikliği ile ödüllendirmeye duyarlılıkta azalma olduğudur.

Yine son zamanlarda madde bağımlılığının bir “ödül eksikliği sendromu” olabileceği şeklinde görüş bildiren verilerde artış gözlenmektedir.

(Bowirrat & Oscar-Berman, 2005; Uzbay 2006)

Benzodiazepinler

İlk olarak 1960' lı yılların başında klordiazepoksinin

Sterbach ve arkadaşları Hoffmann La-Roche lab.

Barbitüratlar - toksisite ve bağımlılık
dezavantajları

Anksiyolitik ve minör trankilizan, sedatif-hipnotik (aka)

Genellikle BDZ' ler yüksek dozda hipnotik, düşük dozda anksiyolitik ve sedatif etkili.

BDZ' ler GABA-BDZ-Klorit iyon kanalı kompleksinin bir parçası olan BDZ reseptörleri üzerinden etki gösterirler. (1977)

Beyinde en fazla yoğunlukta BDZ reseptörünün gösterildiği alan amigdala.

Sınıflama:

1. Ultra kısa yarı ömürlü (<5 saat) : Triazolam, midazolam

2. Kısa yarı ömürlü (5 – 24 saat) : Oxazepam, lorazepam, alprazolam

3. Uzun yarı ömürlü (>24 saat) : Diazepam, klorazepat, klonazepam

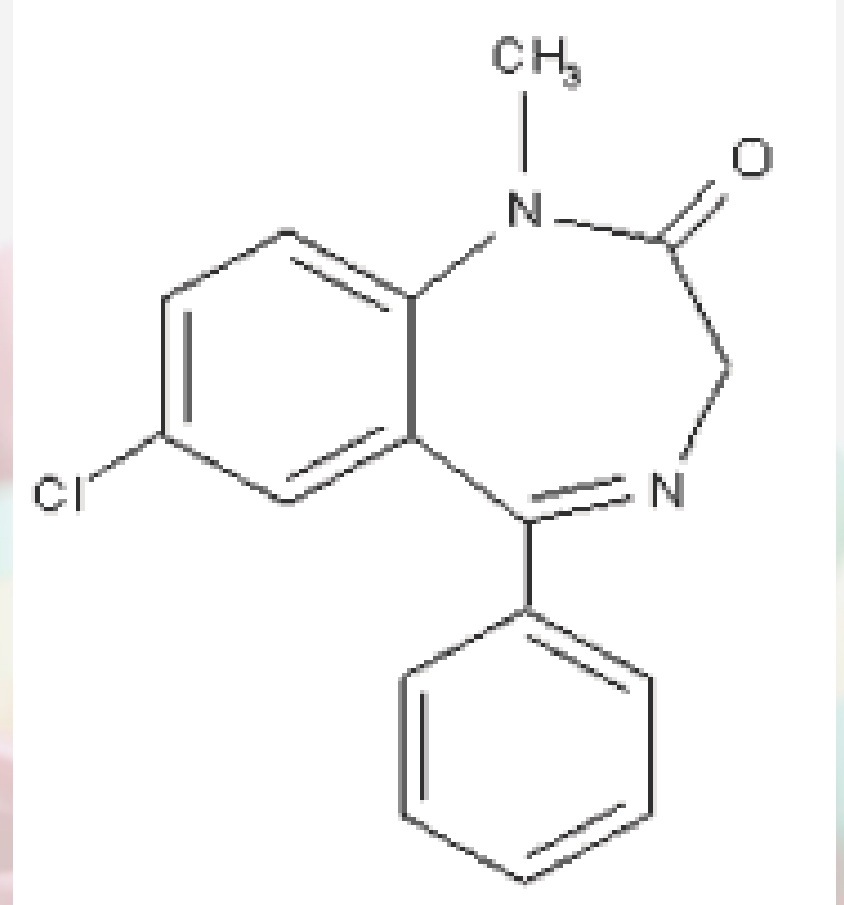
Parenteral BDZ prep: Klordiazopoxit, diazepam, midazolam* ve lorazepam*

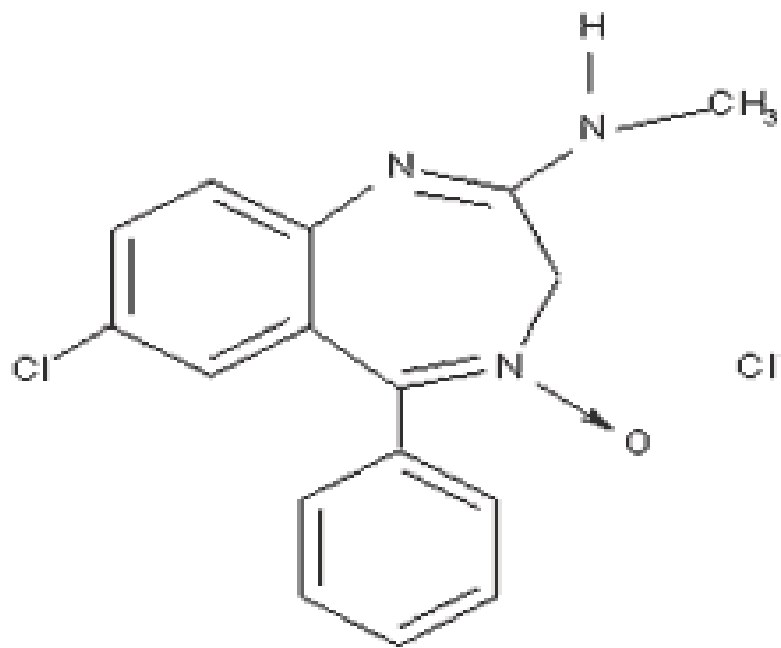
Sık kullanılan BDZ' lerin yarı ömürleri

BDZ	Yarı ömür (h)
Alprazolam	12 – 15
Klordiazepoksit	7 – 28
Klonazepam	18 – 56
Klorazepat	30 – 300
Diazepam	20 – 60
Halazepam	15 – 50
Lorazepam	10 – 20
Oksazepam	5 – 15
Prazepam	25 – 200

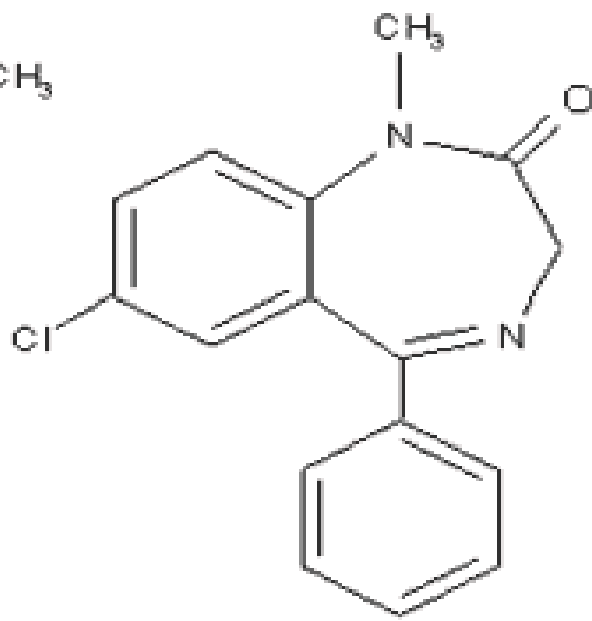
BDZ bileşikleri, benzen ve yedi köşeli diazepin halkalarından oluşur.

Klinikte kullanılan birçok BDZ' in diazepin halkasının beşinci pozisyonunda ikinci bir benzen halkası mevcuttur ve buradaki farklılıklara göre terapötik özellikleri değişir.

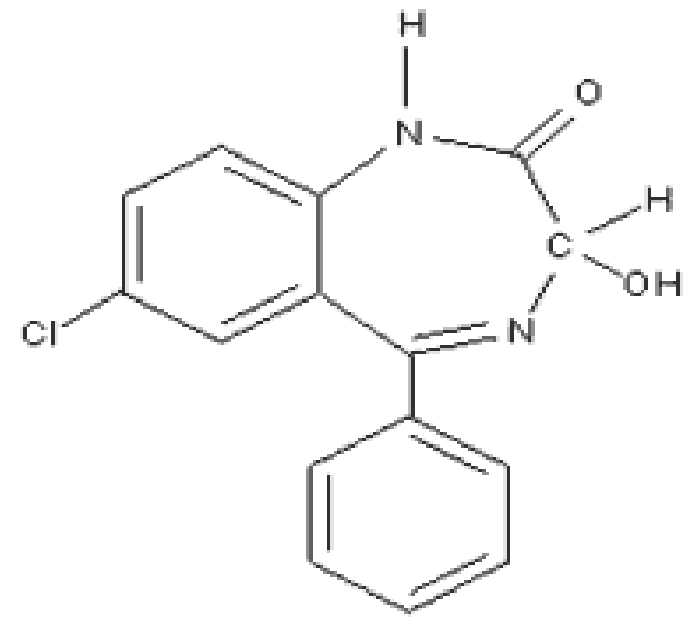




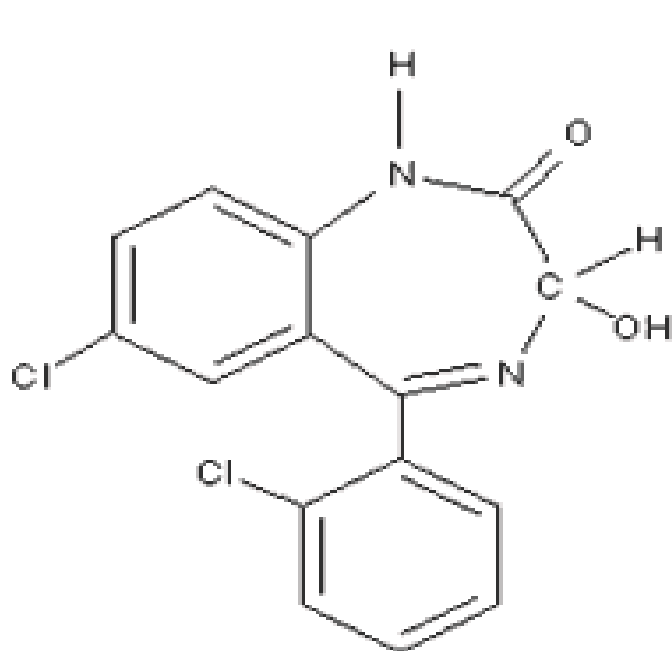
Chlordiazepoxide (**Librium®**)
Roche



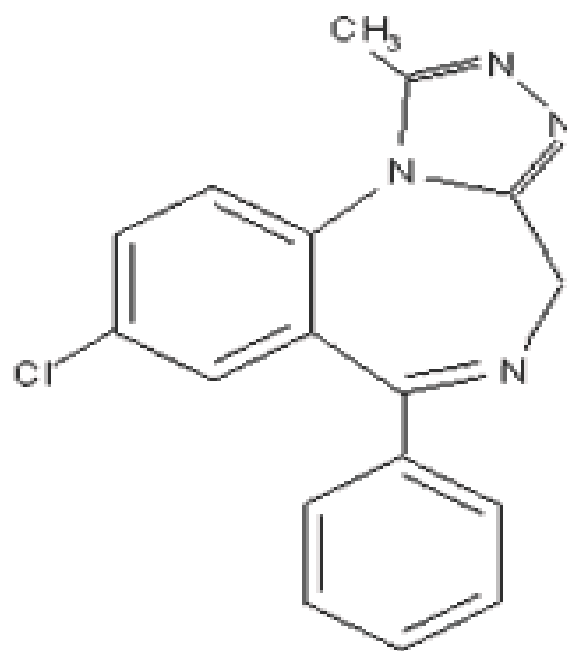
Diazepam (**Valium®**)
Roche



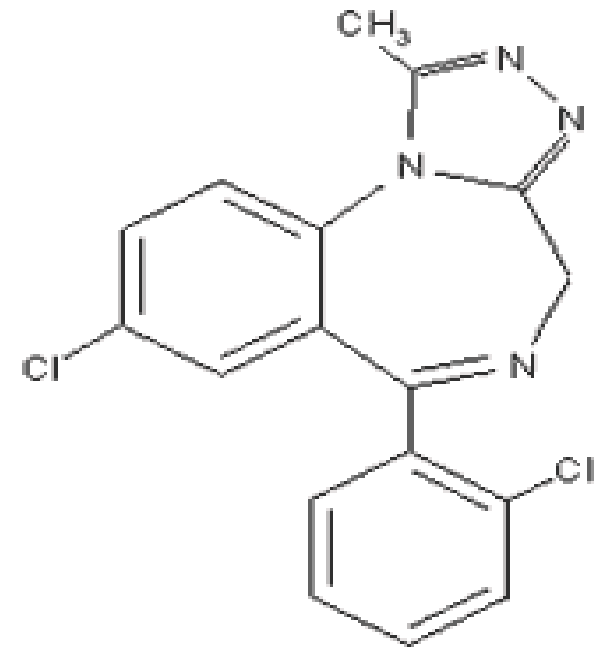
Oxazepam (**Serax®**)
Boehringer Ingelheim



Lorazepam (**Ativan®**)
Wyeth

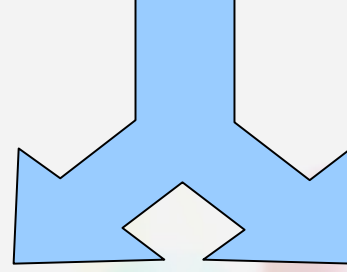


Alprazolam (**Xanax®**)
Pharmacia & Upjohn



Triazolam (**Halcion®**)
Pharmacia & Upjohn

Beyin



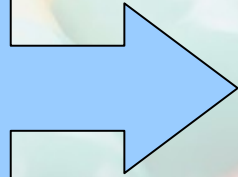
BZ1 (omega 1)
Cerebellumda yoğun

Uyku

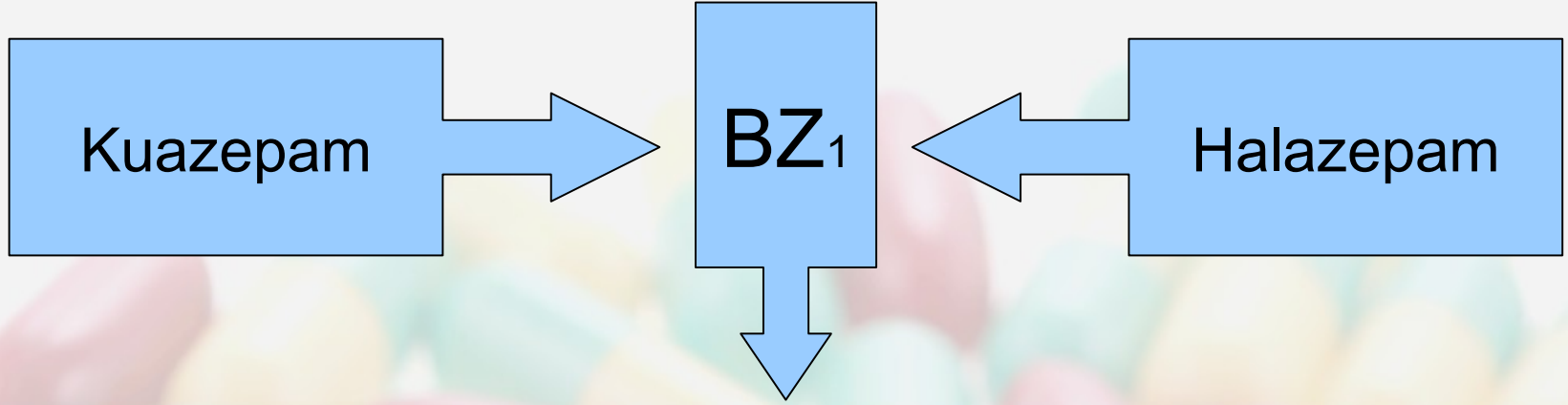
BZ2 (omega 2)
Limbik sistemde yoğun

Bilişsel yetiler
Bellek
Motor kontrol

Perifer



omega 3



Kuazepam ve halazepam BZ₁ reseptörlerine daha spesifik olduklarından mevcut diğer BDZ' lere göre daha az bilişsel yan etki ve bellek bozukluğu gösterirler.

BDZ reseptörlerinin ligand bağlama yetileri

- 1. Reseptör agonistleri:** Anksiyolitik, sedatif, hipnotik, antikonvülzan ve kas gevşetici etki
- 2. Ters agonist ligandlar:** Anksiyojenik, prokonvülzan etki ve kas tonusu artışı gibi agonist ligandların etkilerine ters etkiler
- 3. Antagonist ligandlar:** Hem agonistlerin hem de ters agonistlerin etkilerini kompetitif olarak antagonize ederler.

BDZ reseptör ligandları (Mohler 1983)

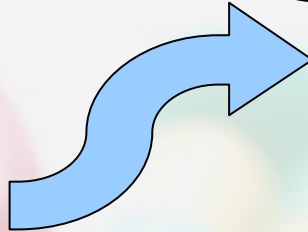
BDZ reseptör ligandları	Örnek
Pür reseptör agonistleri	Diazepam
Parsiyel reseptör agonistleri	Abekarnil
Pür ters reseptör agonistleri	DMCM
Parsiyel ters reseptör agonistleri	Beta karbolin
Reseptör antagonistleri	Flumazenil

BDZ

Oral alım

GIS

Absorbsiyon



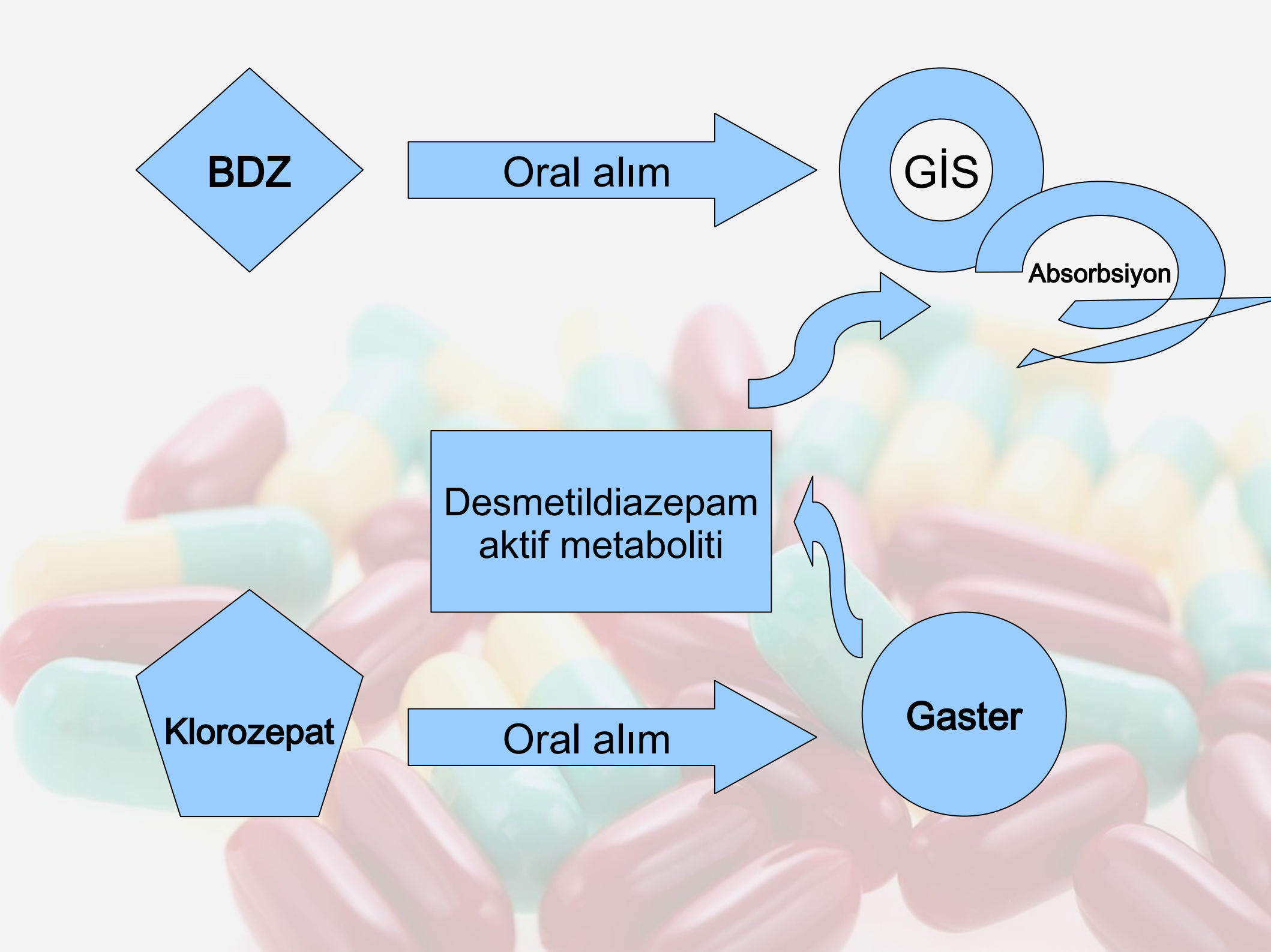
Desmetildiazepam
aktif metaboliti



Klorozepat

Oral alım

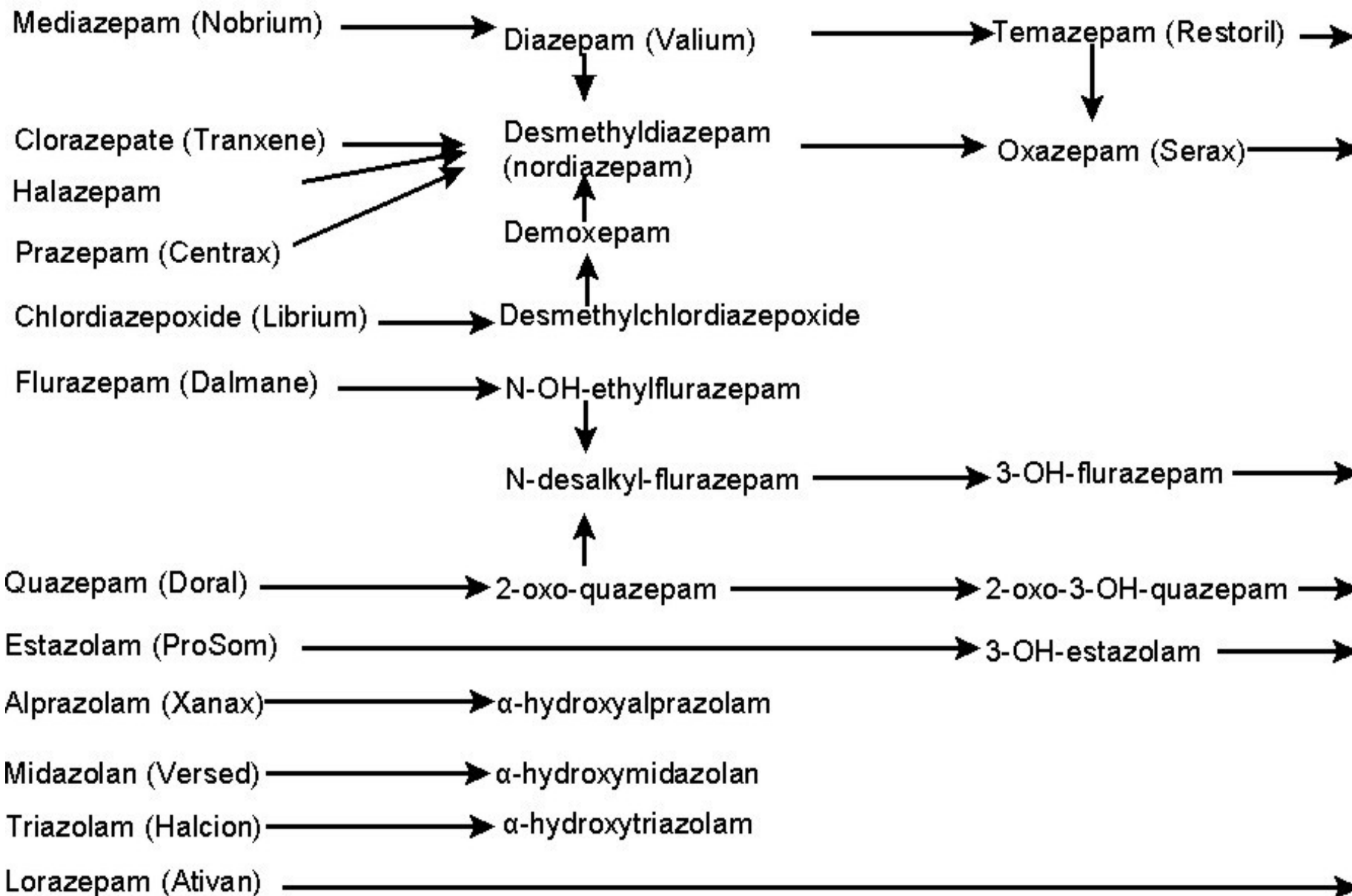
Gaster



DRUG

FUNCTIONALIZATION

OXIDATION

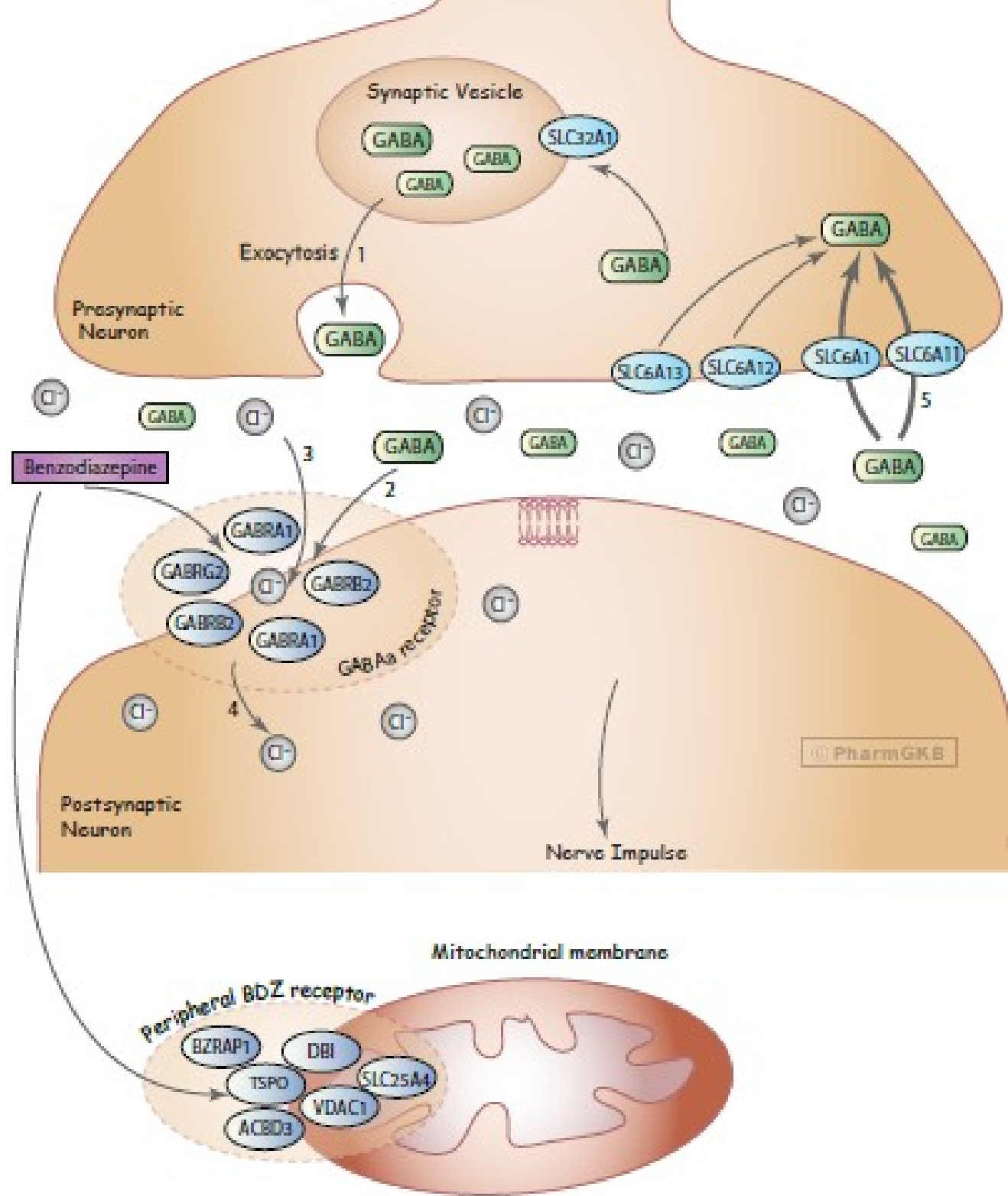


Conjugation by glucuronidation

BDZ' ler MSS' de inhibitör nt olan GABA' nın etkisini arttırırlar.

Reseptöre bağlanma ile GABA ve GABA agonistleri artar.

İyon kanalları aktive olur ve nöron içine klorid girişi artar.



Kullanım Alanı

1996 WHO, BDZ' lerin Rasyonel Kullanımına İlişkin Raporu:

BDZ' lerin ana kullanım alanı yaygın anksiyete bozukluğu ve insomnia.

Uzun dönemde kullanım:

- a. Kronik ağır medikal hastalığı bulunan hastalar.
- b. PD (Kötüye kullanıma ilişkin kanıt yok. Azalan dozda kullanım ve ilacın kesilmesi; yeni grup antidepresanlarla tedavi devamı).
- c. Kronik psikiyatrik bozukluğu olan ve akut strese karşı yenilenen dozlarda BDZ kullanan hastalar.

Psikiyatri dışı tıp pratiği

Epileptik nöbetler (b/v -fb)

Tetanusun acil tedavisi

Pre-op sedasyon

Sedasyonu gerektiren acil durumlar

PD

Psikotik ajitasyon

Alkol yoksunluđu syn.

Kokain & LSD intoksikasyonu

Fipronil toksikasyonu

Kedi – İştah stimülanı 0.02 mg/kg IV

Tolerans, yoksunluk, bağımlılık

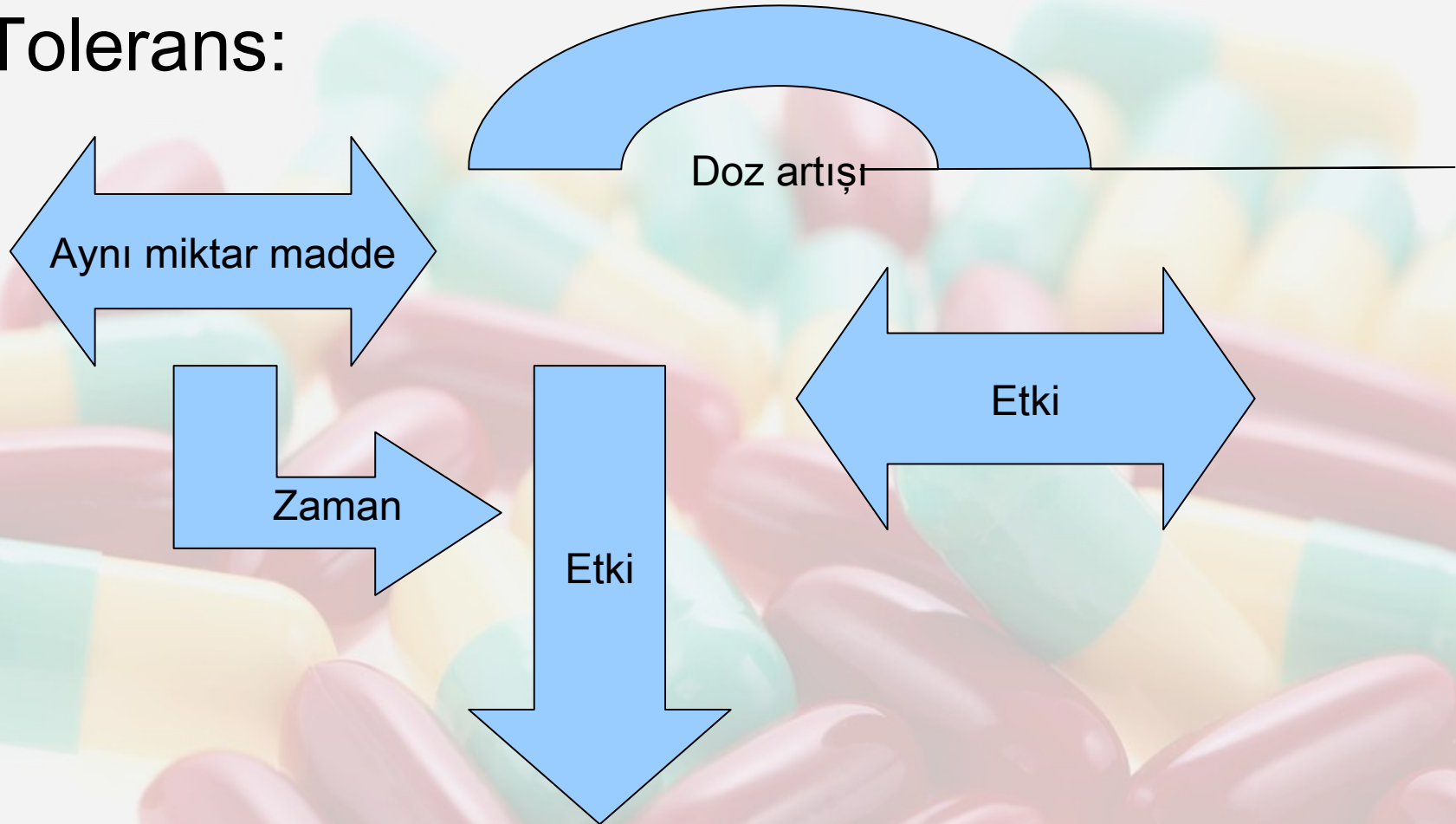
BDZ' ler kısa bir zaman dilimi için (1 – 2 hafta), orta derecede dozlarda kullanıldıklarında, genellikle belirgin olarak tolerans, bağımlılık ve yoksunluk belirtileri gelişmez.

Triazolam gibi kısa etkili BDZ' ler istisna oluşturabilir (Kaplan & Sadock 1998).

Günlük dozun iki ile beş misli kullanım durumunda altı aydan kısa sürede bağımlılık tablosu ortaya çıkar.

İlaç bağımlılığını belirleyen parametreler

1. Tolerans:



2. Yoksunluk: İlaç kesildiğinde ortaya çıkan belirtiler.

Bağımlılık: İlaç alıyor olmanın bir sonucu olarak ortaya çıkan adaptif ancak fizyolojik bir değişimdir (Lader & File 1987)

Yoksunluk sendromu belirtileri

1. Rebound belirtileri: Hemen ortaya çıkan, kısa sürede kaybolan. BDZ kullanımını gerektiren primer belirtilere benzerler (ancak daha şiddetli).

Rebound anksiyete ve rebound uykusuzluk en sık görülen belirtiler.

2. Yineleme belirtileri: Rebound belirtilerinden daha geç gelişir ve daha uzun sürerler. Bir bakıma hastalık tablosunun yinelemesi söz konusudur.

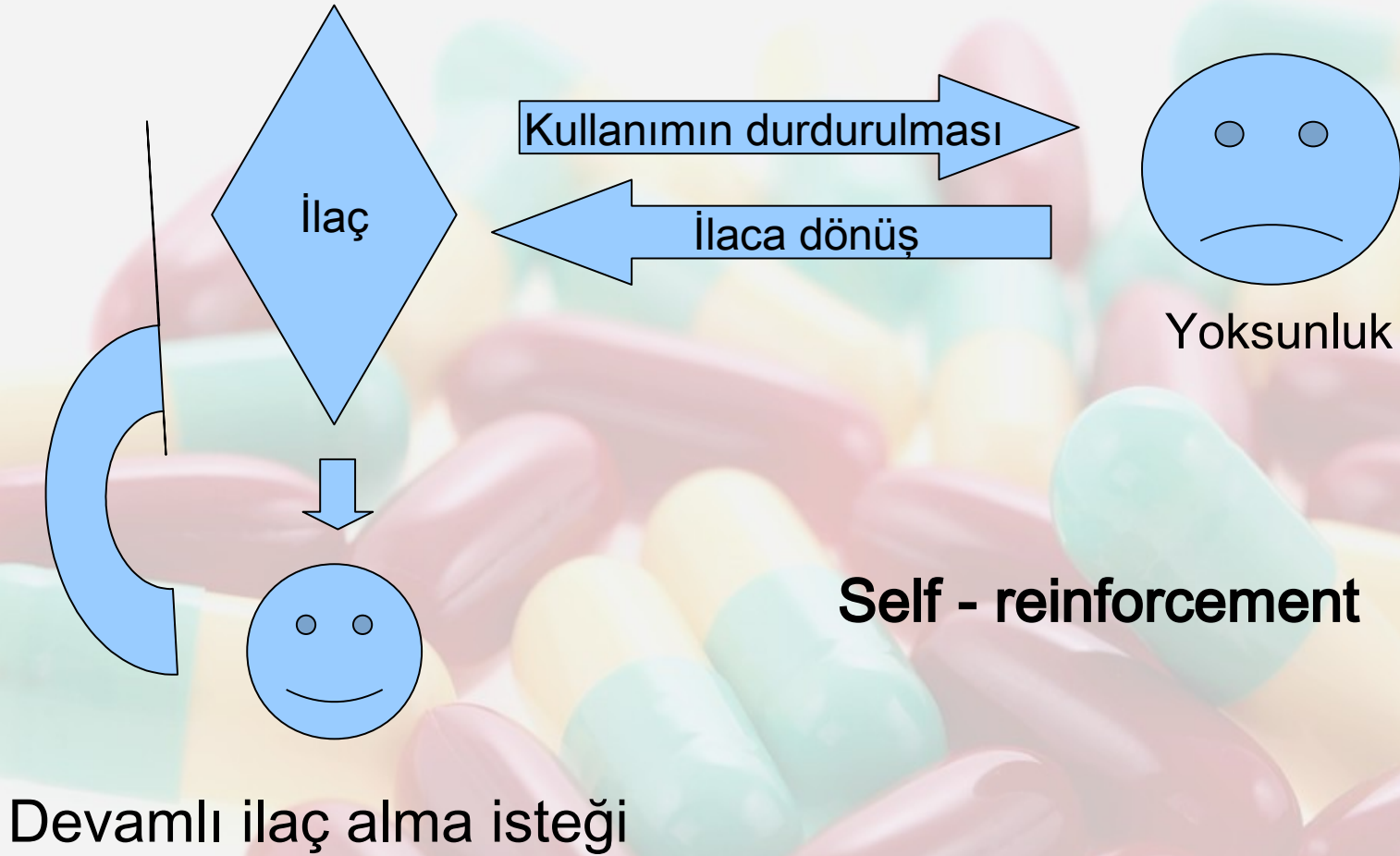
3. Kesilme belirtileri: Çoğunlukla 1 – 2 hafta içinde sonlanır. Ani ilaç kesme, kısa yarı ömürlülerde daha şiddetli. (Halsizlik, iştahsızlık, konsantrasyon bozukluğu...)

BDZ bağımlılığı ve yoksunluk sendromu için yüksek risk faktörleri

- İlacın kullanım süresinin uzunluğu
- Kullanılan dozun yüksek olması
- Kısa etkili BDZ kullanılmış olması
- Tedavinin ani kesilmesi
- Öyküsünde madde bağımlılığı bulunması

(Ballenger 2000)

İlaç kötüye kullanımını etkileyen itici güç



BDZ' in kötüye kullanımı, risk grupları

- Yaşlılık
- Kadın olmak
- Medikal veya cerrahi öykü (özellikle kronik)
- Çok sayıda ilaç kullanımı (%30 üzeri BDZ bağımlılığı)
- Alkolizm (%20 BDZ kullanımı, %2-4 BDZ bağımlılığı)
- Bağımlı,
- Borderline,
- Antisosyal kişilik bozuklukları

(Kaplan & Sadock 1998)