

---

# Yaşlılık Çağı Psikofarmakolojisi: Benzodiazepinler

Doç. Dr. Haldun SOYGÜR\*

Anksiyete, yaşlılarda oldukça sık olarak ortaya çıkkan, ancak tanı ve tedavisinde önemli sorunlarla karşılaşılan bir durumdur. Toplam nüfusun %12'sini oluşturan 65 yaş üzeri grup, uzun süreli anksiyolitik ilaç kullanımının %15'inden sorumludur. Bu oran, genel nüfusunkinden 5 kat daha fazladır. Yaşlılık çağında emosyonel zorlanma yaşayan kişiler 18-29 yaş grubundakilere göre 4 kat daha fazla anksiyolitik ilaç kullanmaktadır (Banazak 1997, Kaplan ve Sadock 1998). Bakımevinde yaşayan yaşlıların yaklaşık %65'inin uyku şikayetleri olduğu ve bu kişilerin yarısından fazlasının son bir ay içinde en azından 5 gün için sedatif-hipnotik kullandıkları bildirilmiştir (Monane ve ark. 1996). Benzodiazepin (BDZ) grubu ilaçların kullanım sıklığı, yaşlılarda daha fazladır (Woods ve Winger 1995). Hafif veya orta düzeyde anksiyetesi olan yaşlı hastalar, BDZ'lerden etkili bir biçimde yararlanabilirler. Hastaların bir bölümü BDZ almayı düşük dozlarda uzun süre sürdürse de, çoğu hasta için tedavi kısa bir dönemi kapsar. Genel tıbbi rahatsızlıkları nedeniyle poliklinikten izlenen yaşlı hastaların çoğu, belirtilerini hafifletmek amacıyla zaman zaman BDZ kullanmakta ve bunların yarısından çoğu bu ilaçların yararlı olduğunu düşünmektedir (Pinsker ve ark. 1984, APA 1990).

Uzun süreli BDZ kullanan kişi tipik olarak, tıbbi hastalığı bulunan, anksiyetenin yanı sıra depresyonu da olabilen ve sık hekim ziyaretleri yapan yaşlı bir hastadır. Yaşlılarda uzun süreli BDZ kullanımının bir diğer amacı, kanser gibi ciddi tıbbi hastalığı olanlarda yaşam niteliklerini arttırmaktır (Salzman 1998).

BDZ'ler otuz yılı aşkın bir süredir özellikle anksiyete bozukluklarının tedavisinde önemli bir yer almışlardır. İlk olarak 1960'lı yılların başında klordiazepoksinin piyasaya sunulmasıyla kullanıma giren BDZ'ler, o güne değin aynı amaçla kullanılan ve toksisite ve bağımlılık sorunları açısından önemli dezavantajlar taşıyan barbitüratların yerini tutmak üzere geliştirilmişler ve giderek artan bir biçimde tüketilmeye başlanmışlardır. Bu artış 1970'li yılların ortalarında en üst düzeyine varmış, 1980'lerin başına doğru BDZ kullanımında bir azalma ortaya çıkmıştır. BDZ kullanımındaki azalmanın son on yıl içinde de sürdüğü gözlenmektedir. Bunun nedeni, toplumda BDZ bağımlılığına karşı gelişen korku ve yazılı/görsel basında yer alan eleştiriler olmuş ve BDZ'lerin yarar/zarar oranları yoğun bir biçimde tartışılmıştır. Bu tartışma günümüzde de sürmektedir (O'Brien-Counihan 1998). Amerika Birleşik Devletleri'nde genel nüfusun yaklaşık %1.5'inin düzenli olarak BDZ kullandığı saptanmıştır. Uzun süreli BDZ kullanımı, özellikle yaşlılık dönemi için geçerli olmak üzere ciddi sorunlar yaratabilir.

---

\* SSK Ankara Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ANKARA

**Tablo 1. 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

Uyuklama, bilişsel yetilerde bozulma, bellek sorunları, konfüzyon, psikomotor bozulma, düşme riskinde artma, paradoksal reaksiyonlar, depresyon, intoksikasyon, solunum sorunları, bağımlılık ve kötüye kullanım bu sorun alanlarının başlıcalarıdır (APA 1990).

### FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

BDZ'ler, GABA-BDZ-Klorit iyon kanalı kompleksinin bir parçası olan BDZ reseptörleri üzerinden etki gösterirler. Bu reseptörler ilk olarak 1977'de tanımlanmışlardır. Beyinde en fazla yoğunlukta BDZ reseptörünün gösterildiği alan olan amigdala, muhtemelen bu ilaçların etkileri açısından önemli bir anatomik lokalizasyondur. BDZ'ler kendi reseptörlerine bağlanarak, merkezi sinir sisteminin en yaygın inhibitör nörotransmitteri GABA'nın kendi reseptörüne afinitesini artırır ve hiperpolarizasyona neden olurlar. Beyinde esas olarak iki ana BDZ alt grubu vardır. Bunlar BZ<sub>1</sub> (omega 1) ve BZ<sub>2</sub> (omega 2) reseptörleridir. Ayrıca periferik dokularda üçüncü bir BDZ reseptörü (omega 3) de bulunmuştur. BZ<sub>1</sub> reseptörlerinin uykuya aracılık ettiği, BZ<sub>2</sub> reseptörlerinin ise bilişsel yetiler, bellek ve motor kontrolden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Kuramsal olarak, yalnızca BZ<sub>1</sub> reseptörlerini etkileyen bir BDZ agonisti çok az bilişsel yan etkiye neden olacaktır. Kuazepam ve halazepam BZ<sub>1</sub> reseptörlerine daha spesifik oldukları için mevcut diğer BDZ'lere göre daha az bilişsel yan etki ve bellek bozukluğu gösterirler. BDZ reseptörlerinin üç tip ligand bağlayabilme yetisi vardır: agonistler, ters agonistler ve antagonistler. Reseptör agonistleri; anksiyolitik, sedatif, hipnotik, antikonvülzan ve kas gevşetici etki oluştururlar. Ters agonist ligandlar; anksiyojenik ve prokonvülzan etki ve kas tonusu artışı gibi agonist ligandların etkilerine ters etkiler ortaya

çıkırırlar. Antagonist ligandlar ise, hem agonistlerin hem de ters agonistlerin etkilerini kompetitif olarak antagonize ederler (Janicak ve Aynd 1998). BDZ reseptör ligandları Tablo 1'de sunulmuştur.

### FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

BZD'lerin etki süreleri ve etkime hızları farmakokinetik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Lipofilisite ve emilim, etkime hızını etkilerken; etki süresi ve akümülyasyon, metabolizma ve eliminasyon tarafından tayin edilir.

**Lipofilisite:** İlaç emiliminde fizikokimyasal karakteristikler önemli bir rol oynar. Daha fazla lipofilik olan ilaçlar kan-beyin bariyerini daha kolay geçerler ve etkidikleri yere daha kolay ulaşırlar. BDZ'ler içinde diazepam, flurazepam ve kuazepam daha lipofilik olanlardır (Arnold 1991).

**Emilim:** Klorazepat dışında tüm BDZ'ler gastrointestinal sistemden tam olarak emilirler. Klorazepat, gastrointestinal sistemde dismetil-diazepam'a çevrilir ve bu formu ile emilir. BDZ'ler emilim hızları açısından farklılıklar gösterirler. Örneğin triazolam 1.3 saatte emilirken, flurazepam 3.6 saatte emilir. Özellikle hipnotik özellikte olanlarda etki başlangıcı için emilim hızı önemli bir belirleyicidir. Emilim hız ve oranı kullanım biçimi ile de ilgilidir. BDZ'ler oral kullanımda çok iyi bir emilim oranı gösterdikleri halde, kas içi uygulamada kas proteinlerine bağlanma ve eriticinin aktif bileşikten daha çabuk emilmesi gibi nedenlerle oldukça düşük bir emilim oranı gösterirler. Kas içi uygulama açısından görece en iyi emilim gösteren BDZ lorazepamdır ve acil psikiyatri pratiğinde diazepamın yerini almıştır (Janicak ve Aynd 1998).

**Proteine bağlanma:** BDZ'ler bu açıdan da farklılıklar taşırlar. Örneğin, serbest plazma proteinlerine bağlanma oranı diazepam için %0-2 arasında iken, bu oran lorazepam için %7-12'dir. Bu durum, özellikle ilaç etkileşimleri ve fizyolojik değişiklikler bakımından önem taşır (Janicak ve Aynd 1998, Ballenger 2000).

**Metabolizma:** BDZ'ler metabolizma profillerine göre üç ana gruba ayrılabilirler: İlk grup karaciğerde oksidatif metabolizma yoluyla biyotransformasyona uğrayanlardır. Bu gruptaki

**Tablo 2. Kısa ve uzun etkili BDZ'lerin özelliklerinin karşılaştırılması (Janicak ve Ayd 1998)**

Özellik	Kısa etkili	Uzun etkili
mg gücü (potens)	yüksek	düşük
Vücutta birikme	çok az ya da yok	yaygın
Rebound anksiyete	sık	sık değil
Bağımlılık riski	++++	+, ++
Yoksunluk belirtilerinin		
başlaması	1-3 gün	4-7 gün
süresi	2-5 gün	8-15 gün
şiddeti	ağır	hafif ya da orta
Paradoksal etkiler	sık	sık değil
Anterograd amnezi	sık	sık değil
Aktif metabolit	yok ya da çok az	çok

ilaçların aktif metabolitleri vardır. Grubun örnekleri arasında flunitrazepam ve medazepam verilebilir. İkinci gruptaki BDZ'ler konjugasyon yoluyla metabolize olurlar ve aktif metabolitleri yoktur. Lormetazepam ve temazepam bu gruptandır. Üçüncü gruptaki BDZ'ler yüksek düzeyde ilk geçiş etkisi gösteren ve kısa etkili ilaçlardır. Bu grup, brotizolam, midazolam ve triazolamı içerir. (Janicak ve Ayd 1998). Bu gruplar arasında bir çok önemli farklılıklar vardır. Oksidasyon yoluyla metabolize olan BDZ'lerin metabolizması yaşlılık, karaciğer hastalığı ve birlikte kullanılan diğer ilaçlar gibi faktörler tarafından etkilenir. Oksidasyon yoluyla metabolize olanlar, konjugasyon yoluyla metabolize olanlara göre, daha uzun yarı ömüre sahiptir. Buna istisna oluşturan durumlar da vardır. Örneğin triazolam çok kısa etkili olmasına karşın yüksek düzeyde ilk geçiş etkisi gösterir.

**Eliminasyon yarı ömrü:** BDZ'ler eliminasyon yarı ömürlerine göre, uzun etkililer, orta etkililer ve kısa etkililer olarak sınıflandırılırlar. Kısa etkili olanlar, uzun etkili olanlara göre, doz değişikliklerinden daha hızlı etkilenirler. Uzun etkili BDZ hipnotiklerin etkisi, genellikle bir sonraki güne dek sürer, bu özelliklerinden ötürü, gece uyanmaları ve sabah erken uyanma biçiminde kendini gösteren geç başlangıçlı insomnide etkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda gün içinde ortaya çıkabilecek anksiyete durumlarında da yararlı olurlar. Bu ilaçların günlük kullanımda birikme eğilimi gösterebilecekleri unutulmamalıdır. Flunitrazepamın yarı ömrü 20-30 saat, nitrazepamın yarı

ömürü 15-38 saat, medazepamın yarı ömrü 65 saat, flurazepamın yarı ömrü 77-150 saat, kuazepamın yarı ömrü 72-150 saattir. Flurazepam ve kuazepamın uzun yarı ömürleri, metabolitleri olan desalkilflurazepama bağlıdır. Orta etkili BDZ hipnotiklerin ertesi güne uzayan bazı rezidüel etkileri olabilir. Bu gruptan olan estazolamın yarı ömrü 15-18 saat, lormetazepamın yarı ömrü 10-12 saat, temazepamın yarı ömrü 8-12 saattir. Kısa etkili BDZ hipnotikler, hem dağılım özelliklerinden dolayı hemde hızlı atılmalarından dolayı plazma düzeylerinde hızlı bir düşüş gösterirler. Bu gruptaki ilaçların en yararlı olarak kullanıldıkları alan, erken başlangıçlı insomnidir. Günlük kullanımda birikme eğilimi göstermedikleri için ertesi güne herhangi bir rezidüel etki kalmaz. Midazolamın yarı ömrü 1.5-3.5 saat, triazolamın yarı ömrü 1.5-5 saat, brotizolamın yarı ömrü 3-6 saattir (Ballenger 2000). Kısa ve uzun etkili BDZ'lerin özellikleri Tablo 2'de karşılaştırılmıştır.

### İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Triazolam ve midazolam gibi BDZ'ler, esas olarak P450 3A 3/4 mikrozim sistemi yoluyla metilasyona uğrarlar. Diazepam gibi daha sık kullanılan BDZ'ler, aynı zamanda CYP 3A 3/4 ve CPY 2C 19 ile de metabolize olabilirler. Bu izoenzimleri inhibe eden ya da indükleyen herhangi bir ilaç, BDZ düzeylerini arttırma ya da azalma biçiminde etkileyebilir. Ketonekazol ve makrolit antibiyotikler (örneğin eritromisin), BDZ düzeylerini potansiyel bir toksisiteye neden olabilecek denli arttır-

**Tablo 3. BDZ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimleri (Salzman 1987)**

<b>BDZ ile etkileşen ilaç</b>	<b>Klinik sonuç</b>
Simetidin İzoniazid Disülfram Oral kontraseptifler Eritromisin Fluoksetin	Metabolizmanın inhibisyonuna bağlı olarak toksisite artışı
Rifampisin Fenitoin	Metabolizma artışına bağlı olarak azalmış klinik etki
Antiasitler Antikolinergikler	Oral emilimde gecikme
Digoksin	Artmış digoksin düzeyi
Alkol Nöroleptikler Narkotikler Antihistaminikler Sedatif - hipnotikler	Artmış MSS sedasyonu
Trisiklik antidepresanlar	Artmış MSS sedasyonu Amitriptilin, imipramin, desipramin kan düzeylerinde artış
L-Dopa	L-Dopa etkisinde artış
Aminofilin	Azalmış BDZ etkisi
Karbamazepin	Azalmış BDZ kan düzeyi

bilirler. Paroksetin, sertralin ve fluoksetin gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri de CYP 3A 3/4 izoenzimini inhibe edebilirler. Rifampisin, karbamazepin ve deksametazon ise, BDZ düzeylerini azaltabilir ve subterapötik bir kan düzeyine neden olabilirler (Janicak ve Ayd 1998). BDZ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimleri Tablo 3'te sunulmuştur.

#### **KULLANIM ALANI**

1996'da yayımlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün BDZ'lerin Rasyonel Kullanımına İlişkin Raporu'nun sonuçlarına göre, BDZ'lerin ana kullanım alanı yaygın anksiyete bozukluğu ve insom-

nidir. Bu iki ana kullanım alanında BDZ'lerin etkinliği ile ilgili olarak tam bir görüş birliği vardır. Psikiyatri dışı tıp pratiğinde de, epilepsi nöbetlerinin ve tetanusun acil tedavisinde, anesteziyolojide preoperatif sedasyon ve anestezinin sağlanmasında, sedasyonu gerektiren acil durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Panik bozukluğu, fiziksel hastalıklarla birlikte seyreden anksiyete durumları, psikotik ajitasyon, katatonik stupor, alkol yoksunluğu sendromu, kokain ve LSD intoksikasyonu, huzursuz bacak sendromu, kore, myoklonus ve ilaçlara bağlı akatizi, BDZ'lerden belirgin olarak yarar sağlayan diğer klinik durumlardır. Üzerinde daha az görüş

birliği sağlanmış muhtemel kullanım alanları; obsesif kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, sosyal fobi, bipolar I duygudurum bozukluğu, malign nöroleptik sendrom, tortikolis, parasomnilerdir. BDZ'ler ayrıca kanser kemoterapisi alan hastaların tedavisinde ek ilaç olarak kullanılabilirler. Depresyon tedavisinde kullanılan tek BDZ alprazolamdır ancak bu ilacın da ağır depresyonlarda etkili olmadığı ve bu kullanımın görece şüpheli kabul edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (Priest 1998).

### YAN ETKİLER

BDZ'lerin en yaygın yan etkisi, hastaların yaklaşık %10'unda görülen değişik düzeylerde uyuklama halidir. Bu yan etkinin ortaya çıkma olasılığına ilişkin olarak, hastaların ilaç kullandıkları sırada, özellikle taşıt sürme ve tehlikeli makinaları kullanmada çok dikkatli olmaları konusunda uyarılmaları gereklidir. Hastaların %1'inde sersemlik hissi, %2'sinde ataksi ortaya çıkabilir. Bu yan etkiler özellikle yaşlı hastalarda düşme ve kırıklara neden olabileceği için çok dikkatli olunması gereklidir (Woods ve Winger 1995).

BDZ'lere bağlı en ciddi yan etkiler, diğer sedatif ilaçlar ve alkolle birlikte alındıklarında gelişir. Bu tür kombinasyonlar uyuklama, disinhibisyon ve hatta solunum depresyonu etkilerinde artmaya yol açabilir (Kaplan ve Sadock 1998).

BDZ'lerin görece daha az görülen yan etkileri, mesleki performansı bozabilen hafif bilişsel defisitlerdir. Anterograd amnezi tüm BDZ'lerle görülebileceği gibi, özellikle yüksek potensli BDZ'ler ile ortaya çıkar ve terapötik dozdaki artışla bağımlıdır. Örneğin tek doz 0.25 mg alprazolam uygulamasının ardından herhangi bir bellek bozukluğu bildirilmemiştir, buna karşılık doz 0.5 mg ve 1.0 mg'a yükseltildiğinde, kelime öğrenme, uzamsal bellek ve sentaktik yargılamada yavaş yavaş bozulma olmaktadır (Vermeeren ve ark. 1998). Başta beyin hasarı olan ve demanslı hastalar olmak üzere, BDZ kullanan hastalarda agresyonda paradoksal bir artış gelişebileceği her zaman gözönünde tutulmalıdır (Jenike 1989, Ballenger 2000). BDZ'lerin bilişsel bozulmaya neden olabilecekleri ve bilişsel işlevlerdeki yaşa bağlı ya da demansla ilişkili gerilemeyi hızlandırabilecekleri konuları, yaşlıların bu ilaçları kullanmasıyla ilgili kaygıların önemli bir

bölümünü oluşturmaktadır (Salzman 1998).

### Karaciğer hastalığı olan hastalarda BDZ kullanımı

BDZ'ler karaciğerde metabolize oldukları için karaciğer hastalığı olan hastalarda BDZ kullanımı özel bir önem taşır. Sirozu olan hastalarda diazepam ve klordiazepoksinin yarı ömrünün, eşleştirilmiş normal kontrol grubundakilere göre, iki-üç kat daha uzadığı saptanmıştır. Akut viral hepatitte de plazma klirensi üzerinde daha hafif olmakla birlikte benzer bir etki söz konusudur. Bu durum klinik tablonun düzelmesiyle birlikte normale döner. Karaciğer hastalığı olan hastalarda BDZ dozu yaklaşık yarı yarıya azaltılmalıdır. Hem yaşlı hem de karaciğer hastalığı olanlarda seçilecek en uygun BDZ'ler lorazepam ve oksazepamdır (Jenike 1989).

### Akciğer hastalığı olan hastalarda BDZ kullanımı

Toksosite durumlarında solunum depresyonu riski açısından, barbitüratlarla karşılaştırıldıklarında BDZ'lerin çok daha güvenli ilaçlar oldukları görülmektedir. Solunum depresyonu riski bakımından kısa etkili BDZ'ler uzun etkili olanlardan daha güvenlidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda, diazepam ve lorazepamın karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki ilacın da hafif düzeyde solunumsal asidoza neden olduğu ancak lorazepamın belirgin hipoksi oluşturmadığı saptanmıştır. Akciğer hastalığı olan ve BDZ kullanılması gereken yaşlı hastalarda lorazepam tercih edilmelidir (Jenike 1989).

### 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 bu konuda istisna oluşturabilirler (Kaplan ve Sadock 1998). Genel olarak ilaç bağımlılığını belirleyen iki parametre vardır: birincisi ilaç etkisine tolerans gelişmesi, yani kişinin aynı miktarda madde almasına karşın, zaman içinde aynı etkiyi sağlayamaması ve aynı etkiyi sağlayabilmek için ilaç miktarını arttırmak zorunda kalması; ikincisi ilaç kesildiğinde yoksunluk belirtilerinin gelişmesidir. Kuramsal olarak ise bağımlılık, ilaç alıyor olmanın bir sonucu olarak

ortaya çıkan adaptif ancak fizyolojik bir değişimdir (Lader ve File 1987). BDZ'lerin anksiyolitik etkilerine tolerans gelişimi deney hayvanlarında gösterilmiş olmakla birlikte, insanda klinik olarak tolerans gelişip gelişmediği yeterince açık değildir. BDZ'lerin sedatif, hipnotik, antikonvülzan ve kas gevşetici etkilerine karşı ise tolerans geliştiği iyi bilinmektedir (File 1990, Palaoğlu ve ark. 1993).

BDZ'lerin kesilmesiyle ortaya çıkan yoksunluk sendromu belirtileri üç grup altında ele alınabilir. Birinci grup belirtiler "rebound belirtileri"dir. Rebound belirtileri hemen ortaya çıkan, kısa sürede kaybolan belirtiler olup, BDZ kullanımını gerektiren primer belirtilere benzerler, ancak daha da şiddetlidirler. Rebound anksiyete ve rebound uykusuzluk en sık görülen belirtilerdir. İkinci grup belirtiler "yineleme belirtileri"dir. Rebound belirtilerinden daha geç gelişirler ve daha uzun sürerler. Bir bakıma hastalık tablosunun yinelenmesi sözkonusudur. Üçüncü grup belirtiler "kesilme belirtileri"dir. Çoğu kez 1-2 hafta içinde ortadan kalkarlar. Kullanılan BDZ'nin kullanım süresinin uzunluğuna, kullanılan doza, ilacın azaltılma hızına ve yarı ömrüne bağlı olarak değişik şiddetlerde ortaya çıkabilir. BDZ'lerin birdenbire kesilmesi ve özellikle kısa yarı ömürlülerin kullanılmış olması daha şiddetli kesilme belirtilerine neden olur. Hafiften şiddetliye doğru aşağıdaki belirtiler kesilme belirtileri olarak gözlenebilir: Halsizlik, iştahsızlık, kulak çınlaması, baş ağrısı, disforik duygudurum, konsantrasyon bozukluğu, bulanık görme, ışığa/sese/dokunmaya aşırı duyarlılık, metalik tad alma, kusma, nöromüsküler iritabilite, taşikardi, kramplar, hipotansiyon, ataksi, myoklonus, kas ağrıları, parestezi, depresyon, paranoid belirtiler, epileptik nöbet ve deliryum (Sheikman 1991). Yoksunluk sendromunun insidansı konusunda bildirilen rakamlar çelişkili olmakla birlikte, sendromun bazı bulgularının, bu ilaçları kullanıp bırakanların yaklaşık %50'sinde ortaya çıktığı belirtilmektedir. BDZ bağımlılığı ve yoksunluk sendromu için yüksek risk faktörleri; ilacın kullanım süresinin uzunluğu, kullanılan dozun yüksek olması, kısa etkili BDZ kullanılmış olması, tedavinin birdenbire kesilmesi ve öyküsünde madde bağımlılığı bulunan kişilerin kullanımınıdır (Ballenger 2000).

Kuramsal olarak bir ilaca bağımlılık gelişmesi ile ilacın suistimal potansi birbirine karıştırılmaması gereken iki olgudur. İlaç kötüye kullanımını etkileyen iki önemli itici güç vardır: İlaç kesildiğinde bir yoksunluk sendromu oluşması ve bu belirtilerin ilacın tekrar verilmesi ile kaybolması ve ilacı devamlı alma isteğine yönelten kendi kendini yeniden pekiştirme (self-reinforcement) özelliğinin bulunması. BDZ'lerin, kendi kendini pekiştirme özelliği çok zayıf olduğu için, kötüye kullanım potensleri düşüktür. Bu nedenle öyküsünde madde bağımlılığı olmayan bir kişinin BDZ kötüye kullanımı çok nadirdir (Salzman 1990). BDZ kötüye kullanımı açısından aşağıdaki gruplar risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Yaşlılık, kadın olmak, medikal veya cerrahi öykü (özellikle kronik), çok sayıda ilaç kullanımı (%30'dan yüksek oranda BDZ bağımlılığı), Alkolizm (%20 BDZ kullanımı, %2-4 BDZ bağımlılığı), özellikle bağımlı, borderline ve antisosyal olmak üzere kişilik bozukluğunun varlığı (Kaplan ve Sadock 1998). Terapötik dozlarda BDZ'lere karşı bağımlılık gelişmesi, hekimler, hastalar ve sağlık politikalarını düzenleyenlerde önemli ölçüde kaygıya yol açmıştır. Klinisyenlerin ve hastaların, bağımlılığa yol açan herhangi bir ilacın verilmesi konusunda kaygı duymaları anlaşılabilir bir durumdur. Ancak farmakolojik bağımlılık, uzun süre uygulanan bir çok ilaç için söz konusudur ve neredeyse bütün psikotrop ilaçların ani olarak kesilmesiyle yoksunluk belirtileri görüldüğü bilinmektedir. Dijitaller, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, beta blokerler gibi yaygın kullanılan bir çok ilaç hatta kafein, ani olarak bırakıldığında, yoksunluk belirtilerine yol açabilmektedir. Etkili, güvenli ancak bağımlılık gelişme potansiyeli taşıyan bir ilacın kesilmesiyle ilgili zor klinik kararın, bireysel koşullar değerlendirilerek, hekim ve hasta tarafından verilmesi gerekir. Kronik hastalığı olan bir çok kişide, ilaç etkili ve güvenli olduğu sürece, BDZ bağımlılığı anlamlı olmayabilir (APA 1990, Salzman 1998).

#### **Kullanılmaması gereken durumlar**

BDZ'lerin mutlak olarak kullanılmaması gereken durum Myastenia Gravis'tir (Ballenger 2000).

#### **TOKSİSİTE**

BDD'ler diğer sedatif-hipnotik ilaçlarla karşılaştırıldıklarında, yaşlılarda dahi, tek başına

almaları durumunda güvenlik sınırları geniş ilaçlardır. Amerikan Zehir Kontrol Merkezi Birliği'nin 4 yılı aşkın bir zaman dilimini kapsayan araştırma sonuçlarına göre, bu süre içinde BDZ'lere bağlı 66 ölüm bildirilmiş, bunların sadece 5'inin tek başına BDZ aldığı saptanmıştır. Ölümün 3'ünün alprazolamla, 1'inin temazepamla, 1'inin triazolamla birlikte olduğu görülmüştür. Bu 5 olgunun yalnızca 1'inde post-mortem inceleme yapılmış ve hiç birinde BDZ düzeyleri bildirilmemiştir. Ölen hastalardan 2'sinin ağır tıbbi bozuklukları (biri diabetes mellitusa bağlı son evre böbrek yetmezliği hastası, diğeri kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastası) olduğu saptanmıştır (Jenike 1989). BDZ alan hastaların, birlikte alkol, antipsikotik ve antidepresan alıyor olmaları, toksisite durumunda ölüm olasılığını arttıran en önemli nedenlerdir. BDZ toksisitesinde, kompetitif reseptör antagonisti flumazenilin varlığı, mevcut durumla başetmeyi hayli kolaylaştırıcı olmuştur (Ballenger 2000).

#### KLİNİK KULLANIM, DOZ VE UYGULAMA

BDZ'lerin klinik kullanımlarındaki en yararlı sınıflandırma, etki sürelerine göre yapılan sınıflandırmadır. Buna göre BDZ'ler kısa, orta ve uzun etkili olanlar olarak sınıflandırılır. BDZ'lerin sedatif ve anksiyolitik etkileri genellikle uygulamadan sonraki 30-60 dk içinde başlar ve ilacın atılımı ile son bulur. Etkinin hızla başlaması, başlangıçta anksiyetede bir artış olmaksızın anksiyetenin hemen dindirilmesi, etkileri ancak bir kaç hafta sonra başlayan diğer antianksiyete ilaçlara (Seçici serotonin gerilim inhibitörleri, monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar) karşı BDZ'lerin önemli bir avantajıdır.

BDZ kullanımına karar verirken ve uygulamaya başlarken klinisyenin uyması gereken belirli ilkeler vardır: Tanının kesin olması önemlidir. Özellikle yaşlı hastalarda alta yatabilecek fiziksel bozukluklar özenle araştırılmalı ve yaşlılarda anksiyeteye ve uyku sorununa neden olabilecek tüm durumlar ayrıntılı olarak gözden geçirilmelidir. Anksiyete ve/veya uyku sorununun, bir ruhsal bozukluğun belirtisi olarak ortaya çıkıp çıkmadığı, özellikle bir depresif bozukluğa bağlı olup olmadığı iyi değerlendirilmelidir. BDZ tedavisine olabilen en düşük doz ile başlamalı ve hasta ilacın sedatif özellikleri ve suistimal potan-

siyeli ile ilgili olarak uyarılmalıdır. Tahmini olarak düşünülen bir tedavi süresi önceden planlanmalı ve dozlama buna göre yapılmalıdır. Özel bir durum söz konusu değilse tedavi 1 ayda sonlandırılmalıdır. Amerikan Besin ve İlaç Yönetimi (FDA) 4 aydan daha uzun süreli olarak sürekli BDZ kullanımını önermemektedir. Optimal bir terapötik yanıt elde edildiğinde BDZ tedavisi sonlandırılmalıdır. İlaç kesinlikle ani olarak kesilmemelidir. Doz yavaş azaltılmalıdır (haftada %25). Hangi endikasyonla başlanmış olursa olsun BDZ tedavisinin yanı sıra uygun psikoterapötik yaklaşımın tedavinin başlangıcından itibaren tedavinin bir parçası olması sağlanmalıdır. BDZ tedavisinin kesilmesi sırasında, kesilme işleminin daha iyi tolere edilmesinde ve görece hızlandırılmasında karbamazepin, valproat ya da beta blokerlerin kullanılması yararlı olabilir (Salzman 1998, Ballenger 2000, Sheikh 2000). Sık kullanılan BDZ'lerin klinik kullanımdaki özelliklerini yansıtan ve erişkinlerdeki doz aralıkları ile yaşlılarda tercih edilmesi gereken doz aralıkları Tablo 4'de sunulmuştur.

#### SONUÇ VE ÖNERİLER

*"Benzodiazepinler, ne her derde deva ne de bir lanettir. Bu ilaçların gelişi güzel kullanılması, her yaşta hasta için uygun olmayan ve mantıksız bir yaklaşımdır. Etkili ve güvenli oldukları bilinen bu ilaçların tedavi amaçlı yasal kullanımının, bağımlılık konularındaki tartışmalarla gölgelenmesi ise talihsiz bir durumdur. İstenmeyen etkiler, bağımlılık ve uygun olmayan kullanım gibi sorunlara karşın, benzodiazepin kullanımı başca ruhsal rahatsızlıklardan biri olan anksiyetenin farmakolojik tedavisi için uygun bir yaklaşım olmayı sürdürmektedir."*

Carl Salzman (1998)

Klinisyen yaşlı hastası için BDZ uygulamaya karar verdiğinde, uygulamada aşağıdaki etkenlerin varlığını mutlaka dikkatle değerlendirmelidir:

Yaşlı hastada ilaç farmakokinetiğinde değişiklikler olacaktır. Özellikle karaciğer metabolizmasındaki yaşlılığa bağlı bozulma nedeniyle, diazepam, klonazepam ve klordiazepoksit gibi uzun yarı ömürlü BDZ'ler, yinelenen dozlarla vücutta birikirler ve atılım süreleri yaşla birlikte önemli derecede uzar. Bu nedenle yaşlı hastalarda yarı ömrü kısa olan ve vücutta birikme olasılığı düşük

**Tablo 4. Sık kullanılan BDZ'lerin klinik kullanımdaki özellikleri (Sheikh 2000)**

BDZ	Yarı ömür (saat)	Aktif metabolit	Günlük ortalama doz (mg)	
			erişkin	yaşlı
Alprazolam	12-15	var (çok az)	05-6	0.25-3
Klordiazepoksit	7-28	var (çok sayıda)	25-100	5-50
Klonazepam	18-56	var	1-8	0.5-4
Klorazepat	30-200	var	15-60	7.5-30
Diazepam	20-60	var	5-30	2-15
Halazepam	15-50	var	20-160	20-80
Lorazepam	10-20	yok	1-6	0.5-30
Oksazepam	5-15	yok	15-90	10-45
Prazepam	25-200	var	20-60	10-20

olan, lorazepam ve oksazepam gibi BDZ'lerin kullanılması uygundur.

Yaşlı hastada ilaç farmakodinamiği de değişir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte merkezi sinir sistemindeki reseptörlerin sayı ve duyarlılığı değiştiği için, yaşlı hastalar gençlere göre BDZ etkisine daha duyarlı olurlar.

Yaşlı hasta, BDZ endikasyonu konulmasını gerektiren durum dışında, muhtemelen bir çok başka genel tıbbi durum bozukluğu olduğu ve bunların tedavisi için de bir çok ilaç kullandığı için, BDZ'lerin fiziksel hastalıkların varlığında kullanım ilkeleri ve diğer ilaçlarla etkileşimi çok iyi bilinmelidir.

Yaşlı hastanın ilaç tedavisine kompliansı gençlere göre çok daha düşüktür. Hasta ilacı alması gerekenden daha az ya da daha çok alabilir. Bu nedenle hasta, ailesi ve varsa bakıcısı ile mümkün olan en üst düzeyde işbirliği sağlanmalıdır.

Yaşlı hastada BDZ uygulamasında doz, hastanın tolere edebildiği en düşük doz olarak seçilmeli ve BDZ'lerin yaşlılardaki tedavi edici doz aralıkları iyi bilinmelidir.

BDZ grubu ilaçların, terapötik-toksik doz oranları bir çok başka ilaca göre çok daha yüksek olmasına karşın, yaşlı hasta BDZ'lerin etkilerine karşı daha duyarlı olduğu için, ilacın toksisitesine daha yatkın kabul edilmelidir. Bu durum özellikle BDZ'lerin diğer psikotrop ilaçlarla birlikte kullanıldığında söz konusudur. Yaşlı hastalarda, yarı ömrü uzun BDZ'ler kullanıldığında, düşme, taşıt kazaları ve sosyal izolasyon artabilir.

BDZ'lerin uzun süreli kullanımı, doz ve tedavi süresiyle bağlantılı olarak fizyolojik bağımlılığa neden olabilir. Yaşlı hastalarda, uzun süreli BDZ kullanımı gerektiğinde, terapötik yararların yanısıra istenmeyen etkiler ve bağımlılık gelişmesi riski dikkate alınarak bir yarar/zarar değerlendirilmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

American Psychiatric Association (1990) Task Force Report on Benzodiazepine Dependence, Toxicity and Abuse, Washington DC, American Psychiatric Press.

Arnold J (1991) Determinants of pharmacologic effects and toxicity of benzodiazepine hypnotics: role of lipophilicity and plasma elimination rates. J Clin Psychiatry, 52(Suppl):11-14.

Banazak DA (1997) Anxiety disorders in elderly patients. J Am Board Fam Pract, 10:280-289.

Ballenger JC (2000) Benzodiazepine receptor agonists and antagonists. Comprehensive Textbook of Psychiatry, BJ Sadock, VA Sadock (Ed), Philadelphia, Lippincot, Williams & Wilkins, s.2317-2324.

File SE (1990) The history of benzodiazepine dependence: a review of animal studies. Neurosci Biobehav Rev, 14:135-146.

Janicak PG, Ayd FJ (1998) Sedative-hypnotics in the elderly population. Geriatric Psychopharmacology, JC Nelson (Ed),

New York, Marcel Dekker Inc, s.347-366.

Jenike MA (1989) Geriatric Psychiatry and Psychopharmacology: A Clinical Approach. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, s.258-263.

Kaplan HI, Sadock BJ (1998) Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, Baltimore, Mass Publishing CO, s.989-996.

Lader M, File SE (1987) The biological basis of benzodiazepine dependence. Psychol Med, 17: 539-547.

Mohler H (1983) Benzodiazepine receptors: Differential ligands interactions and purification of the receptore protein. Benzodiazepine Recognition Site Ligands, G Biggio, E Costa (Ed), Raven Press, s.65-73.

Monane M, Glynn RJ, Anarn J (1996) The impact of sedative-hipnotic use on sleep symptoms in elderly nursing home residents. Clin Pharmacol Ther, 59:83-92.

O'Brien-Counihan U (1998) Problems with the use and misuse of benzodiazepines: a GP's perspective. Update on the Use of Benzodiazepines in General Practice, G Björling (Ed), London, Royal Society of Medicine Press, s.1-4.

Palaoglu Ö, Soygür H, Ayhan H (1993) Benzodiazepin tedavisinde yarar/zarar oranı: yeniden gözden geçirme gereksinimi, Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi, 1(4):348-355.

Pinsker H, Suljaga-Petchel K (1984) Use of benzodiazepines in primary care geriatric patients. J Am Geriatr Soc, 32:595-598.

Priest R (1998) Clinical indications for benzodiazepines: an international perspective with reference to the 1996 WHO Report, rational use of benzodiazepines. Update on the Use of Benzodiazepines in General Practice, G Björling (Ed), London, Royal society of Medicine Press, s.5-13.

Salzman C (1990) The APA Task Force Report on benzodiazepine dependence, toxicity and abuse. J Psychiatr Res, 24(Suppl 1): 35-37.

Salzman C (1998) Treatment of anxiety and anxiety-related disorders. Clinical Geriatric Psychopharmacology, C Salzman (Ed), Baltimore, Williams&Wilkins, s.342-368.

Sheikh JI, Cynthia TMH Nguyen (2000) Psychpharmacology: antianxiety drugs. Comprehensive Textbook of Psychiatry, BJ Sadock, VA Sadock (Ed), Philadelphia, Lippincot, Williams & Wilkins, s.3094-3096.

Sheikman MB (1991) Benzodiazepine withdrawal reactions: distinction from a recurrence of the pretreatment symptoms, prevention and treatment. New Concepts in Anxiety, M Briley, SE File (Ed), Pierre fabre Monograph series, MacMillan Press, s.256-263.

Vermeeren A, Jackson JL, Muntjewerff ND (1998) Comparison of acute alprazolam (0.25, 0.50, 1.0 mg) effects versus those of lorazepam 2 mg and placebo on memory in healthy volunteers using laboratory and telephone tests. Psychopharmacology, s.118:1-9.

Woods JH, Winger G (1995) Current benzodiazepine issues. Psychopharmacology, 118:107-115.

# 36. ULUSAL PS K YATR KONGRES

03-07 Ekim 2000  
Adora Golf Resort Hotel, Belek - ANTALYA

**Genel Sekreter:**

Do . Dr. O uz BERKSUN

**Bilimsel Sekreterlik:**

Do . Dr. Cem ATBA O—LU

Uz. Dr. Bedriye NC

**T rkiyede Psikiyatri E itimi**

**'al ma Grubu Sekreterli i:**

Do . Dr. Atilla SOYKAN

Uz. Dr. Halise DEVR MC ZG VEN

ANKARA N VERS TES TIP FAK LTES PS K YATR ANAB L M DALI,  
T RK YE PS K YATR DERNE— , T RK YE SOSYAL PS K YATR DERNE—