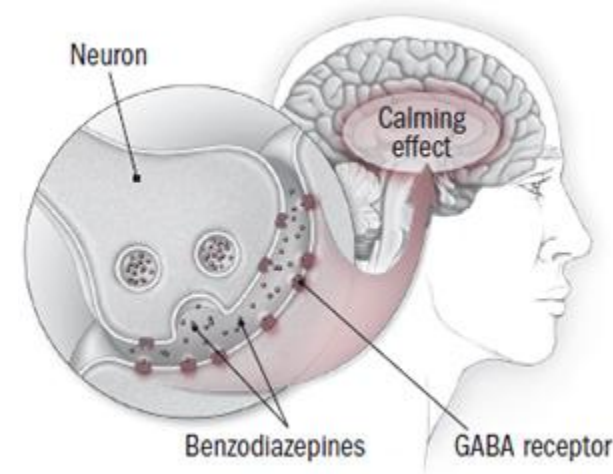


BENZODIAZEPIN KULLANIM ALANLARI

Doç. Dr. Tarık OCAK
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakóltesi
Acil Tıp AD



Tarihçe

- Benzodiazepinler (BDZ), anksiyete ve onunla ilişkili bozukluklarda 1960 yılından beri kullanılan ilaçlardır.
- Hızlı etkili olması ve yan etkilerinin az olması gibi özellikler bugünde sık tercih edilme nedenleridir.

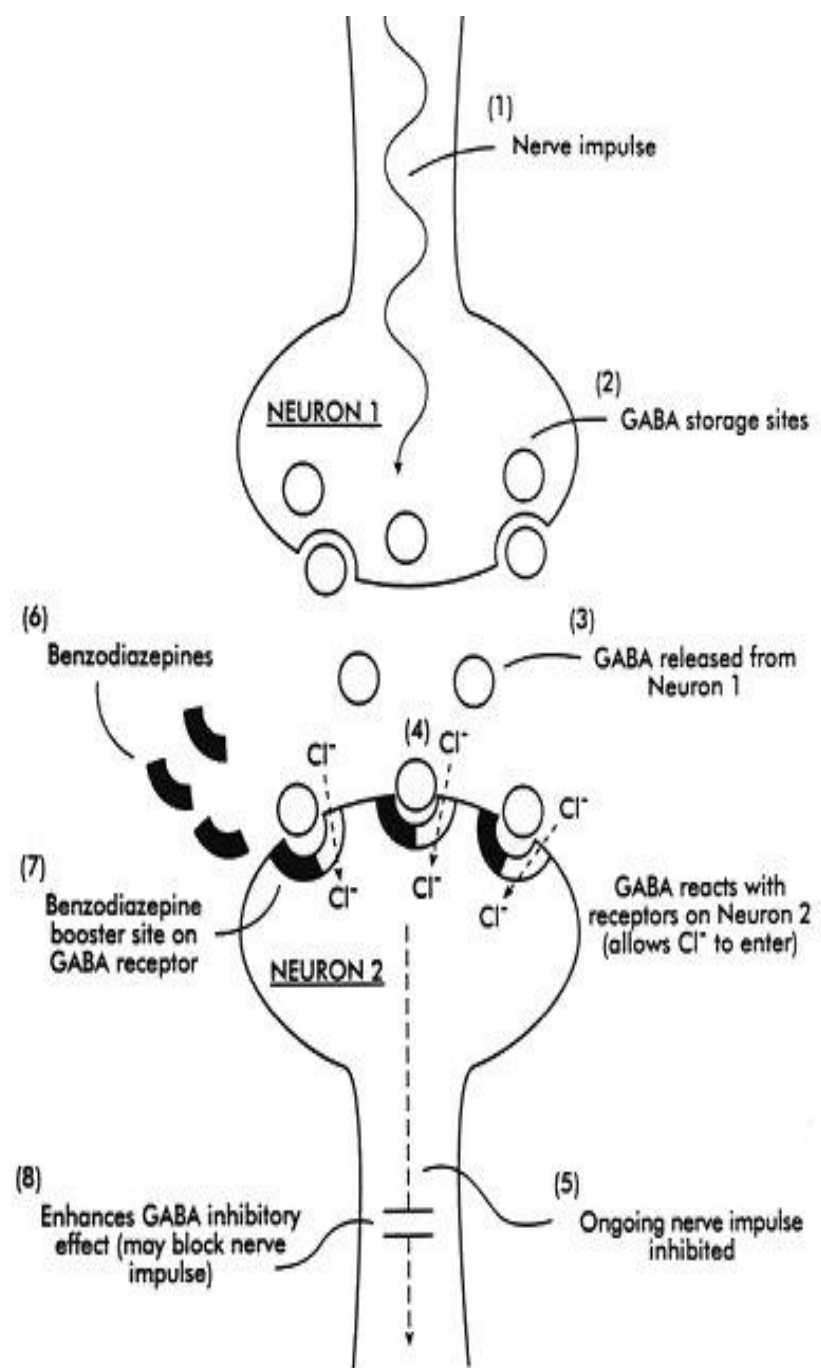


Farmakodinamik

- Nöral transmisyonda inhibitör rol oynayan GABA etkilerini arttıırırlar.
- GABA-A alt tipi; BDZ, alkol ve barbütüratlar için bağlanma bölgeleri içerir.
- BDZ bağlanma bölgesi MSS'de serebral kortekste çok yoğun olup, daha az limbik yapı, serebellar korteks, talamus ve hipotalamustadır.



- GABA'yı module ederek, Cl^- iyonlarının membrandan geçişini kolaylaştırırlar. Böylece nöron eksitasyonu inhibe edilir.



- Üç BDZ reseptörü belirlenmiştir;
- BDZ-1; sedatif-hipnotik,
- BDZ-2; antikonvulsan ve
- BDZ-3; GABA-A Cl kanal kompleksiyle ilgisi yoktur ve sedatif etkili değildir.



Farmokokinetik

- Tüm BDZ'ler, lipofiliktirler, iv bolus dozu takiben hızla kan beyin bariyerini geçerler.
- Beyinde ve BOS'da birikme gözlenmez, plazma ve BOS'daki yarılanma ömrü aynıdır, tekrar dağılım ve hepatik metabolizma BOS'dan eliminasyonu etkiler.



- BDZ'ler plazma albuminine ortalama %40 oranında bağlanır.
- Renal ve hepatik hastalığı olanlarda, malnütrisyonunda, hipoalbuminemide ilacın serbest fraksiyonu artacağından klinik etki artar, bu durumlarda ilaç dozunun azaltılması gerekir.
- Eliminasyon hepatik biyotransformasyona bağlıdır.
- GI yolla ve safra ile atılım sonucu, ince barsaklardan tekrar emilerek, ilk enjeksiyondan 4-6 saat sonra ikinci bir pik etki oluşur ve tekrar sedasyon gelişebilir.

- Vasudevan AE, Goh KL, Bulgiba AM. Impairment of psychomotor responses after conscious sedation in cirrhotic patients undergoing therapeutic upper GI endoscopy. Am J Gastroenterol. 2002;97:1717-21.



- Gebelik kategorisi D olup, özellikle Lorazepam kullanımının anal atrezi ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır.

- Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, d'Amato T, Robert E. Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns: results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. J Clin Psychopharmacol. 2001;21:456-8.



Nörolojik Etkileri

- MSS'de doz bağımlı depresyon yapar, seçilen doza ve preperata bağlı olarak günlük sedasyondan, genel anesteziye kadar farklı etki oluştururlar.
- Düşük dozlarda anksiyolitik olup konsatrasyonu arttıkça sedatif ve amnestik etki oluştururlar.
- Uzun kullanımdan sonra tolerans gelişir, alkol ile çapraz tolerans vardır.
- Ancak anksiyolitik etkiye tolerans gelişmez.



- iv verildiklerinde anterograd amnezi yaparlar; 10 mg diazepam ya da 5 mg midazolam, kısa fakat çok yoğun amnezi oluştururlar, lorazepamın ise amnestik etkisi daha geç sonlanır.
- Amnestik etki hoş olmayan girişimlerin hatırlanmasını önler, en belirgin midazolamla gözlenir.



Yaygın kullanılan sedatif ajanların özellikleri.

Sınıf	Analjezi	Anksiyoliz	Dispne	Amnezi
Opioid	++++	++	++++	0
Benzodiazepin	0	++++	0	++
Propofol	+	+++	?	++
Haloperidol	+	++++	0	0
Paralitikler	0	0	0	0



Antikonvülzan Etkisi

- Kortikal ve hipokampal BDZ reseptörleri bu etkiyi sağlamaktadır.
- Klonazepam bu amaçla en çok tercih edilen ajandır.
- Çocuklarda izlenen konvulziyon tiplerinde, myoklonik, atonik, atipik absens, infantil spazmların tedavisinde diğer antiepileptik ilaçlarla kombine edildiğinde güçlendirici etki sağlamaktadır.
- Parenteral BDZ kullanımı, Status epileptikus gibi yaşamı tehdit edici nörolojik acil durumda çok daha yaygın ve etkindir.



KVS

- KVS'de depresyon oluşturmaz.
- Ancak sistemik vasküler resistansda düşme sonucu kardiyak debide hafif azalma oluşturabilirler.
- Postural hipotansiyona neden olabilirler.
- Anksiyolitik ve amnezik özellikleri nedeniyle kardioversiyonda sedasyon için kullanılırlar.



Solunum sistemi

- Normal terapötik dozlarda oral kullanımda solunum depresyonu yapmazlar.
- iv uygulamada; opioid eklenmesi, enjeksiyon hızı, hastanın fiziki durumu gibi nedenler solunum depresyonuna neden olabilir.



- Tidal volümdeki hafif düşme, solunum hızı artırılarak kompanze edilir.
- CO₂'e cevap ihmal edilecek kadar az değişir.
- Midazolamla iv sedasyon sırasında hastaların O₂ desteğine ve yakın gözleme ihtiyaçları olabilir.
- Kapnograf kullanımının önemi giderek artıyor.
- Clinical Policy: Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department. Ann Emerg Med. 2014;63:247-258.



Carbon dioxide accumulation during analgosedated colonoscopy: Comparison of propofol and midazolam. World J Gastroenterol 2012;18(38):5389-96

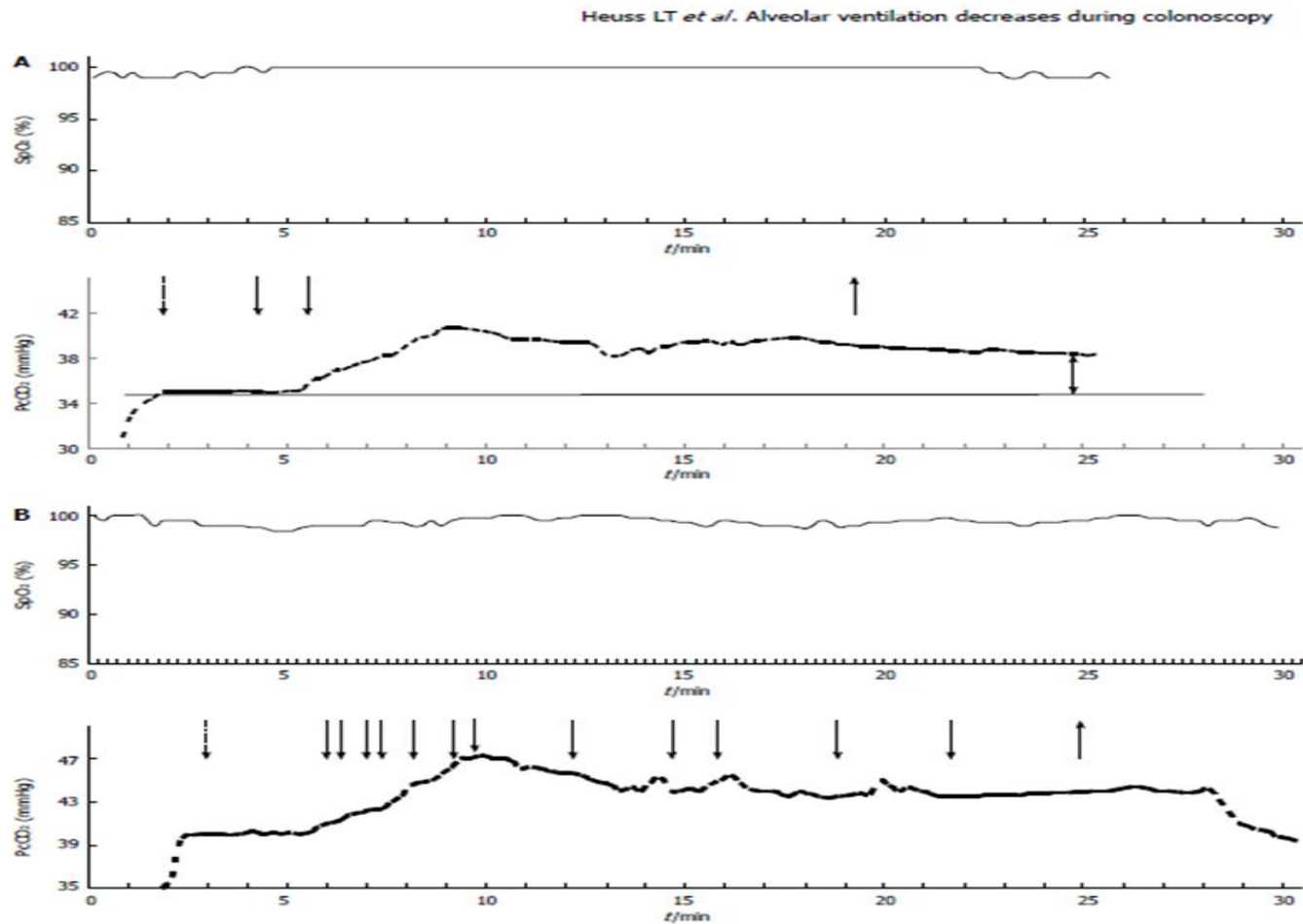
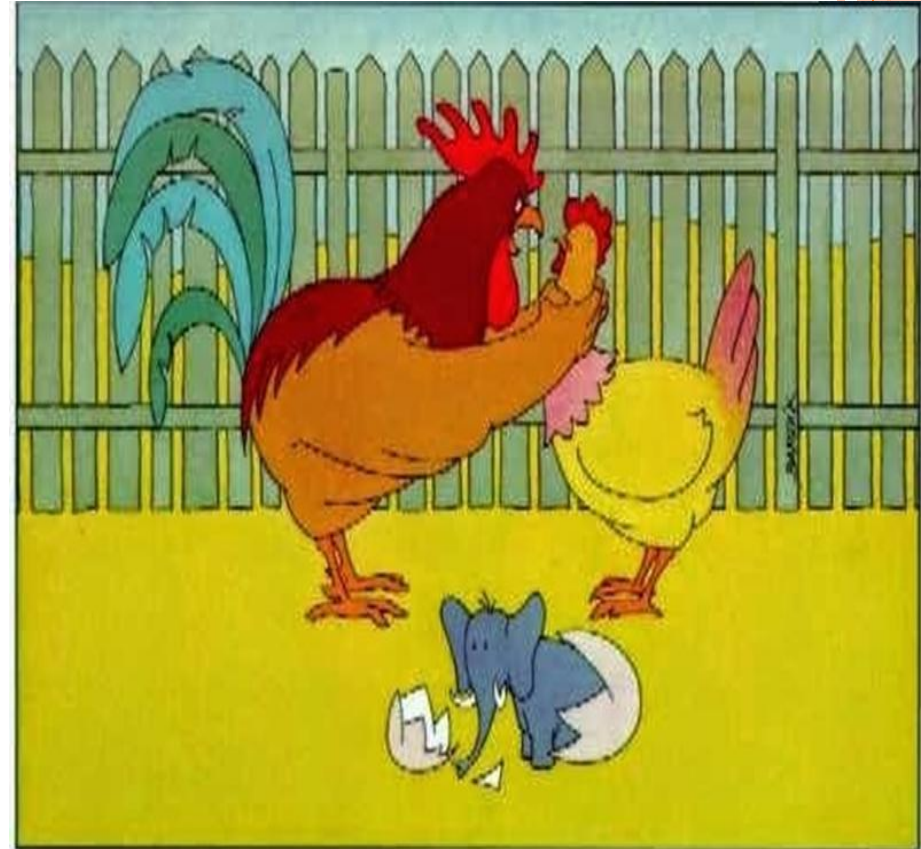


Figure 1 A typical course of oxygen saturation measured by pulse oximetry and transcutaneous carbon dioxide tension following administration of at-fentanil (dashed arrow) and midazolam (A) or propofol (B) (solid arrows as indicated). The upright arrow indicates the end of the procedure. The double arrow highlights the difference after termination of the procedure.

BDZ'lerin Anksiyete Giderici Olarak Klinik Kullanım Alanları

1. Anksiyete Bozukluğunda
2. Panik Bozukluğunda
3. Özgül Fobide
4. TSSB
5. SAB
6. OKB



1. Anksiyete Bozukluğunda Kullanımı

- Yan etkiler ve bağımlılık potansiyeli göz önünde bulundurularak ilaçsız kontrol altına alınamayan anksiyetelerde kısa süreli olarak kullanılmasında fayda vardır.



2. Panik Bozukluğunda Kullanımı

- Etkinliğinin hızlı başlaması ve erken dönemde yan etkilerinin az olması nedeni ile tedavinin başlangıcında BDZ'ler AD'a üstünlük sağlamaktadır.
- Özellikle alprazolam ve klonazepam gibi yüksek potensli BDZ'ler bu noktada daha etkili görünmektedir.
- Bölünmüş dozlarda alprazolam (Xanax) 5-6 mg/g ve günde 1 veya 2 doza bölünmüş klonazepam 1-3 mg/g önerilir.



3. Özgül Fobide Kullanımı

- Uzun süreli kullanımda yeri yok.

4. TSSB'de Kullanımı

- Temel belirtiler üzerine etkinliğinin olmadığı, uykusuzluk gibi belirtilerde ise semptomatik etkinliğinin olduğu bildirilmiştir.



5. SAB(Sosyal Anksiyete Bozukluğu)'da Kullanımı

- Kötüye kullanım ve bağımlılık riskinin varlığı kullanımını azaltmaktadır.

6. OKB'de Kullanımı

- Tek başına kullanımının yeri yoktur.
- Çok şiddetli anksiyete yaşanan dönemlerde yardımcı olabilir.



BDZ'lerin Sedatif-Hipnotik Olarak Klinik Kullanım Alanları

1. İnsomnia
2. Manik ve Psikotik Eksitasyonda
3. Kardiyak Hastalarda
4. Premedikasyonda



1. İnsomnia'da Kullanımı

- Uykuya dalma süresini kısaltır, gece uyanmalarını azaltır ve toplam uyku süresini artırır.
- Uzun kullanımlardan sonra ani kesilmeleri rebound uykusuzluğa neden olabilir.



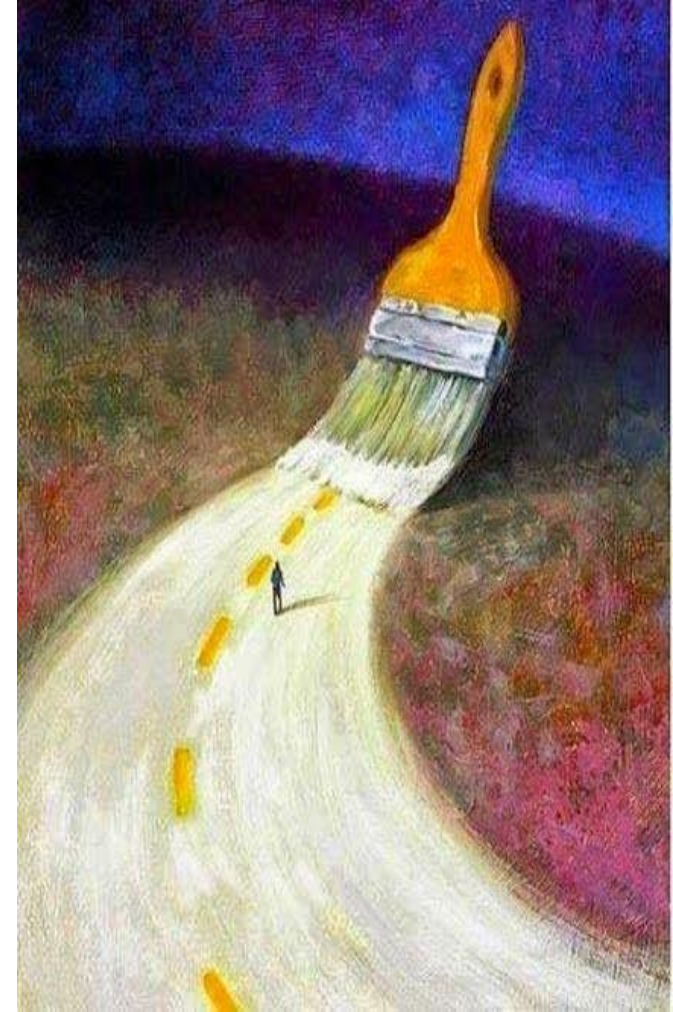
2. Manik ve Psikotik Eksitasyonda Kullanımı

- Sedasyonu sağlamak yada anksiyeteyi gidermek için lorazepam (2-10mg), diazepam (10-40 mg) veya klonazepam (4-8 mg) kullanılabilir.
- Lityum , valproik asit ve nöroleptikler ile birlikte güvenli bir şekilde kullanılabilirler.
- Yapılan uygulama ile istenen etki oluşmayan hatta ajitasyonu daha da artan hastalarda paradoks etki ihtimali değerlendirilmelidir. Bu hastalarda BDZ konusunda ısrar etmemek gerekir.



3. Kardiyak Hastalarda Kullanımı

- BDZ'ler; Anjina pektoris veya AKS gibi durumlarda aşırı uyarılmışlığı baskılar ve hastayı rahatlatıcı bir uykuya sokarak yaşam kurtarıcı işlev görebilirler.
- Miyokard enfarktüsü geçirmiş hastaların akut dönem sonrası tedavilerinde de kalbi ani veya beklenmedik yoğun psikososyal stresin vurucu etkisine karşı koruma altına alırlar.



4. Premedikasyonda Kullanımı

- BDZ'ler, hipnotik etkileri ve anterograd amnezi yapıcı etkileri ile acil girişimler öncesinde, anestezi öncesinde, endoskopik işlemlerde ve postoperatif dönemde oluşabilecek ajitasyonlarda da kullanılabilirler.
- Kısa etkililerin bu hastalarda daha isabetli bir tercih olacağı unutulmamalıdır.



Jenerik ad	Preparat adı	Eşdeğer doz	Günlük doz	Emilim hızı	Aktif metabolitleri	Metabolizma yolu	Yarı ömürleri
Alprazolam	Xanax	0.5	0.25-8	Orta	hidroksi alprazolam, desmetil alprazolam, 4-hidroksi alprazolam	Oksidasyon	6-20
Klordiazepoksid	Librium Librizan	25	5-100	Orta	Desmetil klordiazepoksid, demokzepam, desmetil diazepam, oksazepam	Oksidasyon	12-48
Klorazepat	Tranxilene	7.5	5-25	Hızlı	Desmetil diazepam	Oksidasyon	30-200
Diazepam	Diazem Nervium	5	2-50	Çok hızlı	Desmetil diazepam, oksazepam	Oksidasyon	20-100
Lorazepam	Ativan	1	1-4	Orta	Yok	Konjugasyon	10-20
Oksazepam	Serepax	15	10-60	Yavaş	Yok	Konjugasyon	5-20
Klonazepam	Rivotril	0.25	0.5-5	Orta	Yok		18-28
Zopiklon	Imovane	7.5	7.5-15	Çok hızlı	N-desmetil zopiklon	Oksidasyon, demetilsasyon	3.5-6



Uzun Etkili BDZ (Etki süresi 1-3 gün)

Diazepam: En fazla lipofilik olandır.

- Antikonvulsif ve kas gevşetici etkileri vardır.
- Plazma proteinlerine %98 bağlanır.
- Solunum depresyonu yapmaksızın sorunsuz indüksiyon sağlar, ancak enjeksiyonu ağrılıdır.
- iv kullanımda doza bağlı anterograd amnezi yapar.
- Plasentadan geçer.
- 10 mg/ 2 ml lik ampülleri vardır.
- İndüksiyon için 0.3 mg/kg önerilmektedir.



- **Flurazepam:** REM uyku fazını en az baskılayandır. Kabuslara neden olabilir. Çok uzun etkili olup, yarı ömrü 40-100 saattir.
- **Flunitrazepam (Sarı Bomba):** Yüksek bağımlılık riskine sahiptir.
- Premedikasyon ve anestezi indüksiyonunda 0.015-0.030 mg/kg dozlarında im/iv kullanılır.
- Solunum sistemi ve KVS üzerine etkisi minimaldir.
- 2 mg'lık tabletleri ve 2 mg/ml ampulleri vardır.



- **Klonazepam:** Kas gevşetici özellikte olup, absans nöbet profilaksisinde, mani ve panik bozukluk profilaksisinde kullanılır.
- **Klordiazepoksit:** Anesteziye premedikasyonda, alkol yoksunluğu tedavisinde kullanılır. Porfiriada kötüleşmeye neden olur.



Orta Etkili BDZ (10-20 h)

- Alprazolam: Panik atakların tedavisinde ilk tercihtir.
- Bromazepam
- Temazepam



- **Lorazepam:** Glukronidasyonla inaktif bir metabolite metabolize olur (diazepam gibi oksidasyonla metabolize olanlara göre üstünlük gösterir).
 - Hepatik disfonksiyonda ve MV gerektiren hastalarda diğer gruplara göre tercih edilir.
 - 0.5, 1, 2 mg tb. ve 2 ve 4 mg/ml parenteral formları vardır.
 - Doz: 0.03-0.05 mg/kg bolus ya da 2-4 mg/4-6 saat.
-
- Horinek EL, Kiser TH, Fish DN, MacLaren R. Propylene glycol accumulation in critically ill patients receiving continuous intravenous lorazepam infusions. Ann Pharmacother. 2009;43:1964-71.



Kısa Etkili BDZ (Etki süresi 2-8h)

- **Triazolam:** Hipnotik etki nedeni ile uykuya dalma problemlerinde kullanılır.
- **Midazolam:**
- 1976'da Fryer ve Walser tarafından sentezlenmiştir.
- Asidik solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.
- Dormicum, Hypnovel, Versed adları ile piyasada bulunur. 5 mg/ml, 5 mg / 5 ml, 15 mg / 3 ml ve 50 mg / 10 ml olarak bulunur.
- SF, Dekstroz, RL ile karıştırılabilir.
- iv veya infüzyon şeklinde uygulamalarda 1 mg/ml olacak şekilde sulandırılarak hazırlanmalıdır.



- Başlangıç redistrübisyonu midazolamda kısa olup hızlı derlenmeyi sağlar.
- Kan-beyin bariyerini hızla geçerek 30-100 sn içinde etkisi başlar, 3 dk içinde max etkiye ulaşır.
- im uygulandığında ilk etki 5 dk'da, max etki 20-30 dk'da oluşur.
- Eliminasyon yarı ömrü de belirgin olarak kısadır (1.5-3 saat).
- KC ve renal yetmezliğinde %50 doz azaltılmalıdır.

- E. Celis-Rodrígueza, C. Birchenallb, M.Á. de la Calc, G. Castorena Arellanod et all. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. Med Intensiva. 2013;37(8):519-74



- Sedatif-hipnotik, anksiyolitik, antikonvülzan, kas gevşetici etkileri vardır.
- Anterograd amnezi yaparlar, venöz irritasyon yapmazlar, im enjeksiyonu ağrılı değildir.
- Hafif solunum depresyonu oluşturabilirler.
- 0.075 mg/kg iv dozu CO₂ cevap eğrisinde hafif depresyon yapar.
- Periferik dirençte ve kan basıncında hafif düşme yaparlar.
- Plasental bariyeri çok az geçer, gebelerde kullanılabilir. Teratojenik veya karsinojenik etkisi bildirilmemiştir. Kafa içi basıncını düşürürler.



- **Sedasyon:** Premedikasyonda 0.07-0.08 mg/kg kullanılır.
- **Anestezi indüksiyonu:** Midazolamın 0.2-0.3 mg/kg dozlarıyla indüksiyonu, 4-5 mg/kg tiyopentalden daha yavaştır.
- Premedikasyonda veya indüksiyon başlangıcında genellikle opioid kullanılması tavsiye edilir, bunu takiben gittikçe artan dozlar hasta izlenerek verilir.
- Emirlerle cevap verememe indüksiyon sonu olarak kabul edilmelidir.
- Laringoskopiye kardiyovasküler cevabı azaltır.

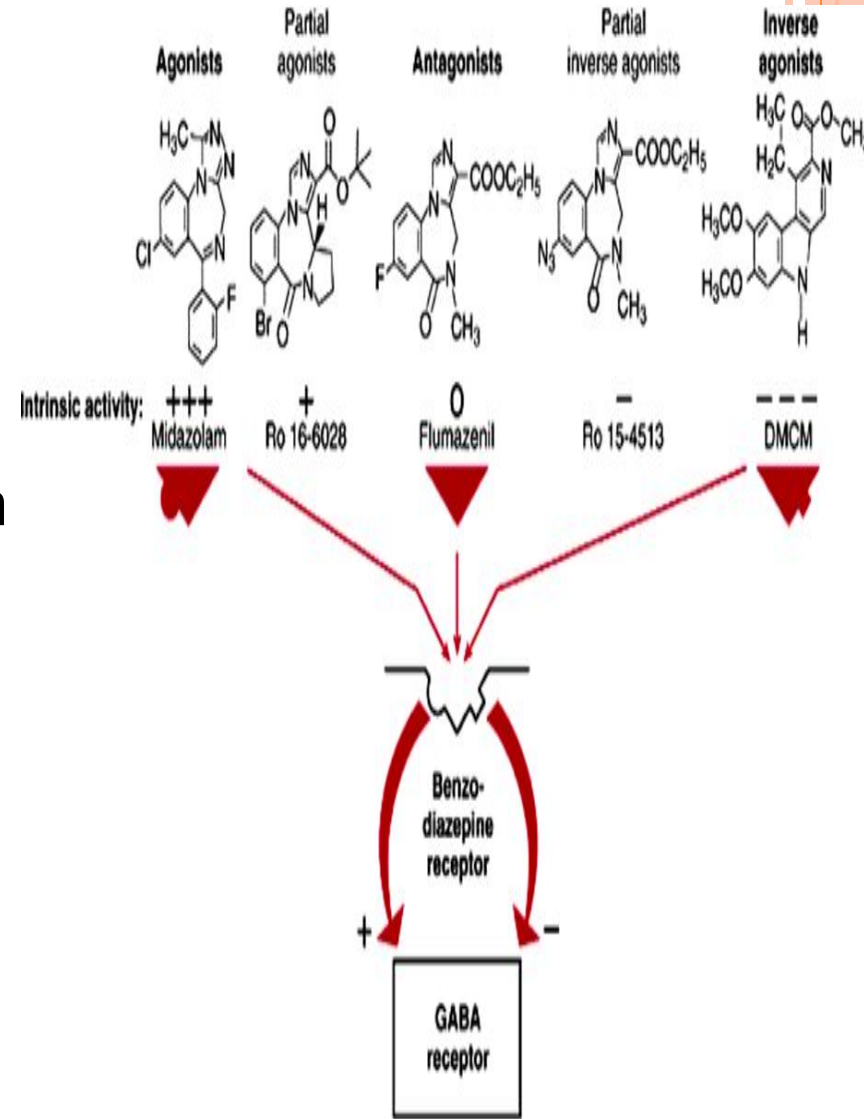


- Tekrarlanan bolus doz uygulaması kısa işlemler için uygulanabilirse, infüzyon teknikleri tercih edilmelidir.
- Hedef plazma düzeyi 300 ng/ml olacak şekilde infüzyon hızı; 0.25 mg/kg bolus enjeksiyonu takiben, 0.165 mg/kg/st ilk 15 dk, 0.125 mg/kg idame olarak ayarlanır.
- Kişisel farklılıklar veya cerrahi uyarının şiddeti nedeniyle ihtiyaç belirdiğinde ilave olarak 2.5-5 mg bolus doz geçici olarak hipnotik derinliği artırır.



BDZ Antagonisti Flumazenil

- Klinik dozlarda saf kompetitif BDZ antagonistidir. Reversibl bağlanır.
- iv uygulamayı takiben 5-8 dk'da beyinde max konsantrasyona ulaşır. Yarılanma ömrü 1 saatten azdır.
- iv olarak 0.2 mg bolus dozu takiben hasta cevabı izlenerek 0.1-0.2 mg tekrarlanan dozlar titre edilerek 1 dk aralıklarla verilir, toplam 1 mg üstüne çıkılmaması önerilir.



Flumazenilin Klinik kullanımı

- Gerektiğinde BDZ'lere bağlı sedasyonu kaldırmak için kullanılır (aşırı doz, ventilatörden ayırma, ayaktan hasta gibi).
- Yüksek dozlarda bile iyi tolere edilir, daha uzun etki için infüzyon şeklinde verilebilir.
- Midazolamla yarılanma ömrü benzer olduğundan tekrar sedasyon (resedasyon) beklenmez, fakat diğer BDZ'lerle 100-400 mg/st infüzyon uygundur.



- Karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopatide, koma kısmen flumazenil ile kaldırılabilir.
- Beyin hasarı olanlarda kafa içi basınç artabileceğinden kullanılmamalıdır.
- Uzun süre BDZ kullananlarda veya bağımlılarda, şiddetli yoksunluk sendromu oluşturabilir.



BDZ'lerin Diğer Kullanım Alanları

1. Alkol Bağımlılığı
2. Antipsikotik Yan Etkilerine Karşı
3. Depresyonda
4. Psikosomatik Bozukluklarda
5. Kas Gevşetici Etki



1. Alkol bağımlılığı

- Alkol bırakmada ve destek tedavisinde BDZ'ler önemli rol üstlenirler.
- Diazepam 40-50 mg'a kadar verilebilir.
- KC yetmezliğinde lorazepam 4-6 mg/g
- Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2010.

2. Antipsikotik Yan Etkilerine Karşı

- Özellikle akatizi tedavisinde antiparkinson ilaçlardan daha etkilidirler.
- Parkinsonizm tedavisinde etkinliği sınırlıdır.



3. Depresyonda kullanım

- BDZ'ler arasında alprazolamın trisiklik ilaçlar kadar AD özelliği vardır, ancak major depresyonda etkili değildir.
- Depresyonda alprazolam 1-1.5 mg/gün dozda başlanır ve genelde 4-5 mg/gün'e kadar yükseltilebilir.

4. Psikosomatik Bozukluklarda Kullanımı

- Dermatozlar,
- Stres tipi gastrik ülserler,
- Premenstruel sendrom



5. Kas Gevşetici Etkisi

- BDZ'ler yüksek dozlarda retiküler formasyon ve striatal bölgedeki reseptörleri aracılığı ile kas gevşetici etki göstermektedirler.
- Tetanoz, spazm, hipertonisite gibi durumlarda ve sevikalji, dorsalji, lumbalji, diskinezi ile akut distonide kullanılmaktadır.



Delirium

- Benzodiazepines are not indicated for the management of delirium, since they can produce excessive sedation, respiratory depression and a worsening of the cognitive dysfunction.
 - Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. Cochrane Database Syst Rev. 2009. CD006379.
- Entübe olmayan ya da NIV uygulanan hastalarda gelişen deliriumda BDZ'lerden kaçınılması tavsiye edilmiştir.
 - Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, Yildiz H, Demirkiran H, Ekerbicer H. Sedation during noninvasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: a randomized, double-blind, prospective study. Curr Ther Res. 2010;71:141---53.



TEŞEKKÜRLER

