

## BAĞIMLILIK İÇİN ARAŞTIRMA TEMELLİ İLAÇ TEDAVİLERİNİN TANZİMİ

Çeviren: Uzm.Dr.E.Cüneyt EVREN\*

\*Psikiyatri Uzmanı, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği-İstanbul

Bağımlılık, kötüye kullanılan maddeye karşı tolerans ve fiziksel bağımlılık olarak tanımlanırdı.Tolerans, maddeye maruz kalma tekrarlandıkça, farmakolojik cevapta azalma şeklindeki adaptasyonu temsil eder.Fizyolojik bağımlılık, madde alımı kesildiğinde ya da belirgin olarak azaltıldığında ortaya çıkan, yoksunluk semptomlarıyla belirginleşen durumdur. Yoksunluk semptomları, madde metabolizma ve atılım yoluyla vücuttan kaybolduğunda başlayan, maddenin başlangıçtaki etkisinin zıt yönündeki "rebound" etkilerdir.Eğer tolerans ve yoksunluk bağımlıdaki tek problemler olsaydı, tedavi, bireyin yoksunluk semptomlarını gidermek için ilaçlar aldığı sırada vücudun kendini temizlediği süreci kapsayan, detoksifikasyondan ibaret olurdu.Eğer madde alımı tekrarlamazsa, dengeleyici mekanizmalar aşamalı olarak maddenin yokluğuna tekrar adapte olurlar. Biliyoruz ki, detoksifikasyon tedaviye başlamak için ilk adımdır ve maddesiz kalma durumu asıl başarı değildir.Tedavinin daha zor olan yanı, madde alma davranışına relapsdan korumadır.Vücudun adaptasyon gösterdiği, herhangi bir bilindik ilaçlarla tedavi gören ve bağımlı olmayanlarda, tolerans ve yoksunluk semptomlarının sıklıkla oluştuğunu belirtmek lazım. Bunlar yüksek tansiyon , anksiyete ve ağrı için kullanılan ilaçlardır.Gerçekten, bağımlılık gelişmesi korkusu, terminal dönemdeki kanser hastalarında bile ağrı tedavisinin yetersiz kalmasına ve bu da dolaylı olarak hastanın tek alternatif olarak gördüğü intiharların riskini arttırmaktadır.

Bağımlılık, sosyal ve psikolojik fonksiyonlarda yetersizlik veya sağlığa zararlı sonuçlanan, kompulsif madde arayışı davranışıyla karakterizedir. Başlangıçta madde alımı istemliyen, birey bağımlı hale gelince, madde alımına devam etmek ya da tekrar başlamak için karşı konulmaz istek duyar.Detoksifikasyondan ve uzun süreli maddeyi bırakmaktan sonra bile, samimi karşı koyma çabalarına rağmen, sıklıkla relaps gelişir.Daha önceki madde kullanımıyla ilgili insan ya da durumlar, istem dışı reaksiyonlar oluşturur ve relapsı provoke edebilir. Bu belirgin refleks paterni için biyolojik mekanizmalar, nörokimyasal seviyedeki hayvan modellerinden elde edilen verilerden yola çıkılarak oluşturulmuştur. Klinisyenin relaps yatınlığını farketmesi için kilit

nokta, maddeyi son kullandıktan sonra aylar ya da yıllar sonra devam eden beyin fonksiyonlarındaki değişiklikten temelini alır.Tabii ki beyin fonksiyonlarındaki bu değişiklikler, sosyal stres ve davranışsal tetikleyicilerle etkileşir.

Bağımlılığın tanı ve prognozundaki belirsizlik, bağımlı kişi tedavi için geldiğinde, sıklıkla bağımlılık sürecini etkileyen, sayısız sosyal ve psikolojik problemler olmasından kaynaklanmaktadır.Tipik hasta, zaman içinde madde kullanıcılarından, madde kötüye kullanıcısı ve bağımlısı şeklinde seyir gösterir.Sıklıkla bu süre zarfında, sosyal, uğraşsal, ailesel, tıbbi ve kanuni problemler gelişir. Bağımlılık Şiddet İndeksi'nin (The Addiction Severity Index), şiddeti değerlendirmek için 7 değişik sınıf değişkenleri vardır.Diğer alanlarda değil, fakat sadece kullanılan maddenin miktarında ağır seviyede değerlendirilen hastaların, nispeten daha iyi prognozu vardır. Buna karşıt olarak, ağır psikososyal komplikasyonlar gösteren, madde dışı alanlarda yüksek değerler gösteren hastalar, madde kullanım şiddetinin seviyesinden bağımsız olarak kötü prognoz gösterirler ve relaps olma riskleri yüksektir.

Psikiyatrik bozukluklar, sıklıkla bağımlılık bozukluklarıyla birlikte bulunur.Ansiyete bozukluğu, psikotik bozukluk ve depresyon gibi mizaç bozuklukları bunlardandır.Her ikisinde muhtemelen değişik madde gruplarında oluştuğu, iki çeşit muhtemel ilişki vardır.Var olan psikiyatrik bozukluk, psikiyatrik semptomlara karşı "self medikasyon" şeklindeki madde kullanımına başlama ihtimalinde artmaya neden olabilir.İkinci ihtimal, kronik madde alımı, beyinde ve sosyal etkileşimde değişiklik yaparak, bireyi psikiyatrik bozukluk gelişimine predispoze edebilir. Bu ikinci hipotez, bağımlılık bozukluklarıyla ilişkili birçok psikiyatrik semptomun, bağımlılık sürecinden sonra başlaması ve madde kullanımını bıraktıktan birkaç hafta sonra kendiliğinden düzelmesinin gözlenmesiyle desteklenmiştir. Düzelenmediği takdirde, özel psikoaktif ilaçlarla bu psikiyatrik bozukluklar tedavi edilmelidirler.

Bağımlılık bozukluklarının kronik yapısını anlamamızla, tedaviyi pnömöni gibi akut hastalıkların tedavi modelinden ziyade, diyabet ya da astım gibi kronik hastalık modellerinin temel alınması gerektiği

belirginleşmiştir. Akut ya da kısa süreli tedaviden kronik modele geçiş süreci halen devam etmektedir ve bu değişikliğe karşı direnç vardır. Amerikada sağlık

sistemi geleneksel olarak detoksifikasyona ödeme yapmakta, ancak uzun süreli relapsdan koruma için ödeme yapmamaktadır.

## İlaçla Tedavi Katagorileri

Eğer kronik madde kullanımının beyinde değişiklikler yaptığını kabul ediyorsak, "lezyonun" etkilerini geçiren ve davranış tedavisi yaklaşımını kolaylaştıran ilaçların arayışına girmek doğaldır. Halen davranış tedavileri, bozukluğun psikososyal yanıyla baş etmek için gereklidir, ancak her iki yaklaşım birlikte olabilir. Araştırmalar opioit, nikotin ve alkole bağımlı hastaların tedavileri için ilaçlar üretmiştir. İlaçla tedavi, detoksifikasyona ve relapsdan korunmaya yardımcı

olabilir. Her ne kadar, kokain ve diğer uyarıcılara bağımlılığın tedavisinde kullanılacak ilaçlar için yapılan araştırmalarda ilginç gelişmeler olsa da, henüz mümkün olan herhangi birşey bulunamamıştır. Uyarıcılar, halusinojenler, inhalanlar veya kanaboidler için mümkün olan tedaviler davranışsaldır ve ilaçla tedavi sadece birlikte bulunan psikiyatrik bozukluk varsa kullanılır.

## Detoksifikasyon

Detoksifikasyon, nikotin bağımlılığı tedavisinin başlangıcı olarak çok faydalıdır. Yoksunluğun ortaya çıkardığı rahatsızlık, deri yaması, sakız veya nazal spreye sağlanan ve aşamalı olarak dozu azaltılan nikotinle rahatlatılabilir. Detoksifikasyon sağlandıktan sonra, isteği ortadan kaldırmak ve kişiyi sigaradan uzak tutmaya yardımcı olmak için idame tedavisi olarak nikotin, bazen birkaç ay boyunca kullanılabilir.

Yoksunluk sendromu yaşamı tehdit edici olabileceğinden, alkol bağımlısı hastaların detoksifikasyonu çok önemlidir. Duyarlaşma oluşmasıyla, tekrarlayan yoksunlukların giderek ağırlaştığı, fakat yoksunluk semptomlarının tedavi edilmesinin, duyarlaşma sürecini geciktirdiği şeklindeki deliller vardır. Benzodiazepinler etkin bir şekilde yoksunluk sendromunu baskılar. Elektrolit ve vitaminlere dikkat edilmesiyle birlikte, hastaların çoğunun uzun süreli rehabilitasyon programına hazır olduğu, alkolden arınmış duruma güvenli bir şekilde girerler.

Eroin ve diğer opioidlere bağımlı hastaların detoksifikasyonu, sadece uzun süreli maddeden uzak kalmaya veya opioid antagonisti idameli rehabilitasyona hazırlamaya yardımcı olur. Çünkü çoğu hasta, maddeden uzak kalma programlarında hızla relaps olduklarından, her ne kadar toplum ve özel sağlık sistemleri tarafından desteklense de, detoksifikasyon genellikle başarısızdır.

Detoksifikasyon, metadon ya da diğer opioid agonistleriyle idameyi tercih eden opioid bağımlısı hastalar için uygulanamaz.

Opioid yoksunluk sendromu rahatsızlık verici olsa da, yaşamı tehdit edici değildir ve methadon gibi uzun etkili opioidlerle, doz aşamalı olarak azaltılarak kolaylıkla tedavi edilebilir. Kanuni kısıtlamalar nedeniyle detoksifikasyonda metadon kullanımı mümkün değilse, merkezi adrenerjik aktiviteyi baskılayan ilaçlar faydalı bulunmuştur. Bu ilaçlar, opioid yoksunluğundaki hayvan modellerinden geliştirilmiştir. Bu çalışmalar, otoreseptörlere alfa-2 agonistlerinin, lokus seruleusun presinaptik inhibisyonunu oluşturarak, opioit yoksunluğunun geniş adrenerjik komponentini etkin bir şekilde azalttığını göstermiştir. Bu yüzden klonidin ve lofeksidin, opioid yoksunluk semptomlarını tedavi amacıyla klinikte yerlerini almışlardır. Kokain veya amfetamin gibi uyarıcıların yoksunluk sendromu, birkaç günde düzelen ve özel tedavi gerektirmeyen, yorgunluk ve depresif semptomları kapsar.

Kronik bozukluk olarak bağımlılık, genellikle aylar ve yıllarla ölçülen uzun süreli tedavi gerektirir. Davranış tedavisiyle beraber kullanımında, relapsdan korumada etkinliği gösterilen ilaç tipleri, agonistler, antagonistler, agonist-antagonistler ve anticraving (istek azaltan) ilaçlar olarak sınıflandırılabilirler.

## Agonist İlaçlar

Metadon, eroine karşı isteği azaltan ve eğer hasta "kayar" ve bir opiat dozu alırsa, büyük ölçüde ödüllendirmeyi veya öforiyi engelleyen, yavaş başlangıçlı, uzun etkili mü opiad reseptör agonistidir. Öforiyi engelleyen mekanizma, çapraz tolerans olarak adlandırılır. Bu, aynı kategorideki bir maddeye karşı gelişen tolerans (duyarısızlaşma), o kategorideki tüm maddelere karşı gelişir prensibinden temelini almaktadır. Tabii ki metadonun idame dozu, bireyin

daha önce kullanmakta olduğu eroinin saflığına göre ayarlanmalıdır. Metadon idame dozundan, eşdeğer doz olarak daha yüksek eroin dozu, çapraz tolerans etkisini ortadan kaldırır. Uygun ayarlanmış metadon dozuyla, hasta uzun yıllar idame edilebilir. Opioidler için istek çok azalmış veya kaybolmuştur ve hastalar artık yapıcı aktivitelerin içine girebilir. Kognisyon ve uyanıklık durumunda yetersizlik olmaz ve yüksek eğitimi de kapsayan karmaşık görevlerde fonksiyon

görme sağlanabilir. Belirgin psikososyal problemleri olanlar için, ilaçlara ek olarak danışmanlık veya psikoterapi gereklidir. İdame için kullanılacak yeni agonist, levo-alfa asetil metadil (LAAM) dir. Bu maddenin, 72 saatden daha uzun süre yoksunluk ve isteği baskılayan, uzun etkili metabolitleri vardır ve haftada sadece iki-üç kez alınması gerekmektedir. Diğer yeni bir ilaç buprenorfin (henüz Amerikada kullanımı onaylanmamış), mü reseptörlerine parsiel

agonistik ve kappa reseptörlerine antagonistik etkilidir. Parsiel agonist olarak buprenorfin, sınırlı opiat etkileri geliştirir ve bu nedenle aşırı doz (overdose) nadirdir. Mü reseptörlerine afinitesi nedeniyle buprenorfin, etkin bir şekilde diğer opiat ve opioidlerin etkisini engeller ve böylece eroin kullanıma ihtimalini azaltır. Buprenorfinle tedavi edilen hastalar, metadon ve LAAM'la olduğu gibi bu ilaca bağımlı hale gelir, ancak buprenorfinin yoksunluk semptomları hafiftir.

## Antagonistler

Opioidlerin, opiat reseptörleriyle, farmakolojik etkilerini oluşturmak için nasıl etkileştiğini anlamamız, bu reseptörlere yüksek afinitesi olan, fakat opioid madde etkisini oluşturan hücresel olaylar zincirini aktive etmeyen, özel antagonistlerin geliştirilmesine neden olmuştur. Naltrekson, mü opiat reseptörlerine yüksek afiniteli ve delta ve kappa reseptörlerine düşük afiniteli antagonisttir. Metadondan farklı olarak agonistik etkisi olmadığından, opioid sakinleştirici ya da diğer subjektif etkiler gözlenmez. Naltrekson, opiat reseptörlerini meşgul ederek, daha sonraki eroin enjeksiyonlarının etkilerini bloke ettiğinden, ilk kullanıma sunulduğunda,

eroin bağımlılığı için en ideal ilaç olduğu düşünüldü. Tecrübeler, çoğu eroin bağımlısının metadon tedavisini, naltreksonda olmayan hafif opioid etkileri nedeniyle tercih ettiğini göstermiştir. Naltreksonu kullananlardan %10undan azında, bulantı ve disfori gelişmiştir. Her ne kadar opiat reseptörlerinin uzun süreli blokajının, nöroendokrin fonksiyonlarda yetersizlik yapması beklense de, birkaç yıl boyunca günlük naltrekson alan hastalarda bile çok az etkiler gözlenmiştir. Naltreksonun yavaş salınımlı enjeksiyon formunun ayda bir uygulanarak, oral kullanımdaki tedaviye uyumsuzluğa çözüm olacağı düşünülebilir.

## Agonist-antagonist ilaçlar

Klinik çalışmalarda etkinliği gösterilen ilginç kombinasyon, sigara içmeye relapsdan korumak için nikotin ve mekamilamin kombinasyonudur. Hipotez, reseptörlerin hem agonist hemde antagonist tarafından uyarılmasının daha etkin olacağı ve iki

ilacın yan etkilerinin birbirini yok edeceği şeklindeydi. Her ne kadar şu ana kadar klinik veriler bu hipotezi desteklese de, mekanizma bilinmemektedir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Anticraving (istek azaltıcı) ilaçlar

Madde isteği (craving) kavramı, duruma bağlı olarak değişik anlamları olabilecek, subjektif fenomen olduğu için eleştirilmiştir. Yakın zamanda antidepressan bupropion, nikotin isteğini azaltan ve depresif semptomların yokluğunda bile nikotin bağımlılığına relapsdan korumaya yardımcı olabilen ilaç olarak kullanıma sunulmuştur. Etki mekanizması bilinmemektedir, ancak çift-kör durumlar altındaki sonuçlar nikotin isteğini azaltmada ve sigaradan uzak kalabilen hasta sayısını arttırmada etkili olduğu şeklindedir. Detoksifikasyonda yoksunluk semptomlarını bloke etmek için nikotin yamaları ve daha sonra isteği azaltmak, böylece nikotinden uzak kalmaya yardımcı olmak için bupropionla devam etmek şeklindeki, çift ilaçla tedavi yaklaşımı uygulanabilir.

Çift-kör çalışmalar, detoksifikasyondan geçmiş, naltreksonla tedavi edilen alkoliklerin, hem alkol isteklerinde azalma, hem de relapslarının anlamlı derecede daha az olduğunu göstermiştir. 1980'lerin başındaki hayvan deneylerinde, opiat reseptör blokajının alkol isteğini azalttığını gösteren çalışmalar vardı. Şimdi, muhtemelen alkol endojen opioid sistemini aktive ettiği için, opiat reseptörleri bloke

edildiğinde alkolün daha az ödüllendirici olduğunu gösteren insan verileri vardır. Zamanımızda bu tedavi, alkoliklerin çok azında rehabilitasyona yardımcı olarak kullanılmaktadır. Fakat etkinliği giderek daha fazla farkedilmekte ve alkolizmde kullanımı, gelişiminin orijinal nedeni olan eroin bağımlılığında kullanımı geçmektedir. Opioid aşırı doz tedavisinde kullanılan uzun etkili opiat reseptör antagonisti nalmeferin'in de alkol relapsını azalttığı bildirilmiştir.

Akamprosot, kronik alkol kullanımını takip eden nöral aşırı uyarılabilirliği azaltıyor görünmektedir. Mekanizma belirsizdir, ancak eksitör aminoasit reseptör gen ifadesinde değişiklikleri kapsıyor olabilir. Bu tedavi, farelerde alkol alımını süprese eder ve naltreksonda olduğu gibi hayvan modellerindeki aktivitesi, klinik etkinliği göstermektedir. Çift-kör çalışmalarda, akamprosatin, alkoliklerin alkolden devamlı uzak kalma ihtimallerini arttırdığı ve eğer "kayma" olup da hasta alkol alırsa bunun süresini kısaltığı gösterilmiştir. Akamprosot, endojen opioid sistemi üzerinden etki etmediği için, etkisinin naltreksonunkine ilave olması ihtimaldir. Bu iki ilacın etkileşimini sınavan çalışmaların yapılması planlanmaktadır.

## Alkol Metabolizmasını Bloke Eden Tedavi

1995'e kadar, alkolizmi tedavi etmek için mümkün olan tek ilaç disulfiram'dı. Bu ilaç, alkolün metabolizmasını bloke ederek asetaldehit birikimine neden olmaktadır. Asetaldehit reaksiyonu öyle rahatsızlık vericidirki, hastanın alkol almasını engeller.

Bu ilacın halen alkolizmin tedavisinde yeri olmakla beraber, hastaların almak istememesi ve bu yüzden tedaviye uyum göstermemesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

## Bağımlılık Bozukluklarında Aşılar

Hastayı arzu edilen maddeye karşı immunize ederek, madde bağımlılığına relapsdan koruma düşüncesi ilk kez morfin için sınanmıştır. Maymunlar morfin-6-hemisukkinat-BSA ile immunize edildiler ve oluşan morfin antikorlarının eroin alımını azalttığı, fakat kokain alımını azaltmadığını bulundu. Bu teknik, muhtemelen sadece özel antikorların olduğu reseptörlerden ziyade, reseptörlerde tüm opioidlerin etkisini bloke eden özel antagonist olarak naltrekson kullanımı mümkün olduğundan, klinik çalışmalarda hiç test edilmedi. Yakın zamanda teknik kokain için kullanıldı. Yeni dengeli kokain konjugatıyla aktif immunizasyon, kokainin yol açtığı lokomotor aktiviteyi

ve stereotipik davranışı farelerde süprese etti, amfetamininkini etmedi. Kokainin beyin konsantrasyonu da ayrıca antikorlar tarafından düşürüldü ve diğer bir çalışmada kokain antikorlarının pasif transferinden sonra farelerde intravenöz kokain alımını azalttığı bulunmuştur. Halen yönelinmesi gereken ciddi problemler olduğu için, hayvanlarda doza bağlı ilişkileri içeren daha fazla davranışsal çalışmalar yapılması gerekmektedir. Relaps olmak isteyen hastalar, maddenin yüksek dozuyla veya farklı uyarıcı alarak mümkün olan antikorları kolaylıkla aşabilirler.

*"Science" dergisinin 3.Ekim.1997 tarihli (vol.278) sayısındaki, Charles P.O'Brien'in yazısından kısaltılarak tercüme edilmiştir.*