

Zopiklon, Diazepam, Gabapentin ile Çoklu İlaç Kötüye Kullanımı: Olgu Sunumu

Multiple Drug Abuse with Zopiclone, Diazepam, Gabapentin: Case Report

Halil Özcan¹, Elif Özcan², Mehmet Fatih Üstündağ¹, Atakan Yücel²

ÖZET

Çoklu ilaç kötüye kullanımı madde bağımlılığında yaygın rastlanan bir fenomendir. Pek çok vakada iki, üç veya daha fazla psikoaktif madde aynı anda kullanılmaktadır. Bunların çoğu zaman farklı gruplardan ilaçlar olduğu gözlenmektedir. Olgumuzda 34 yaşında yabancı uyruklu kadın hastaya, 8 yıl önce kendi ülkesinde anksiyete bozukluğu tanısıyla paroksetin 20-40 mg/gün tedavisi başlanmış. Sonrasında tedaviye gabapentin ve zopiklon eklenmiş. Dört yıldır gabapentin ve zopiklon kötüye kullanımı olan ve artık ilacı temin edemeyen hasta tarafımıza başvurdu. Tedavi için başlanan diazepamı da kötüye kullandığı gözlemlendi. Tedaviye uyum gösteremeyen hasta takipten çıktı. İki adet benzodiazepin grubu ve bir adet antiepileptik grubu ilacı kötüye kullanan bu vakanın bir miktar farklı özelliğiyle literatüre katkısı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Çoklu İlaç Kötüye Kullanımı, Diazepam, Gabapentin, Zopiklon.

ABSTRACT

Multiple drug abuse is a common phenomenon within drug addiction. In many cases, individuals use two, three, or more psychoactive substances, usually from different drug groups, simultaneously.

A 34-year-old non-Turkish woman was diagnosed with anxiety disorder and began paroxetine 20-40 mg/day eight years ago in her home country. At a later date, gabapentin and zopiclone were added to her treatment. The patient, who had abused zopiclone and gabapentin for four years and was no longer able to obtain them, came to our outpatient clinic. Treatment with diazepam was begun and it was observed that she was also misusing it. Unable to adjust to her new treatment, she failed to return for follow up.

Due to a number of different factors, we believe that this case, in which the patient abused two different benzodiazepines and one antiepileptic, can contribute to the literature.

Key Words: Multiple Drug Abuse, Diazepam, Gabapentin, Zopiclone.

¹ Yrd. Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı
² Araş. Gör. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

Address reprint requests to:
Yrd. Doç. Dr. Halil Özcan, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Erzurum - TURKEY

E-mail address:
dr_atakanyucel@hotmail.com

Phone:
+90 (442) 344 73 62

Date of submission:
December 1, 2014

Date of acceptance:
February 8, 2015

GİRİŞ

Çoklu ilaç kötüye kullanımı ve bağımlılığı madde kötüye kullanımı olanlarda özellikle son 5 yıldır yaygın bir fenomen haline gelmiştir (1). Pek çok vakada iki, üç veya daha fazla psikoaktif madde aynı anda kullanılmaktadır. Farklı sınıflardaki maddelerin çeşitli birlikte kullanımları bilinmekle birlikte (2), genelde en sık eroin ve kokain; eroin ve ekstazi; eroin ve esrar birlikteliği şeklinde olmaktadır. Sıklıkla alkolle birlikte amfetamin, ekstazi ve kanabinoid birlikte kullanımı da görülebilmektedir. Bunlardan başka, tıbbi amaçlı olarak kullanılan benzodiazepin grubu sedatif ilaçlar da farklı maddeler ve ilaçlarla ya da farklı benzodiazepinlerin birlikte kullanımı şeklinde kullanılmaktadır.

Benzodiazepinler, tekrarlayan ya da düzenli kullanımlarda bir kaç hafta veya yıllar içinde psikolojik ve/veya fiziksel bağımlılık potansiyeli olan maddelerdir. Bir benzodiazepin türevi olan diazepam bağımlılık tedavisinde kullanılıyor olmasına rağmen, aynı zamanda kendisi fiziksel bağımlılık potansiyeline sahiptir ve uzun süreli kullanımı ile meydana gelen fiziksel bağımlılık durumlarında ciddi sorunlara yola açabilmektedir (3).

Yarılanma ömrünün kısa olması, aktif metabolitinin olmaması gün içerisinde sedasyona yol açmaması nedeniyle zopiklon, uykusuzluk tedavisinde yaygın kullanılan hipnotik bir ajandır (4). Zopiklon kimyasal yapısı itibarıyla benzodiazepinlerden farklı, etkilerini GABA-A reseptörleri aracılığıyla gösteren, bağımlılık ve tolerans gelişme riski benzodiazepinlere göre daha düşük bir ajan olmasına rağmen literatürde kötüye kullanımı ve bağımlılığıyla ilgili bilgiler mevcuttur (4,5,6,7).

Gabapentin santral sinir sisteminin önemli bir nörotransmitteri olan gamma-amino bütirik asitin yapısal analogu olan yeni kuşak bir anti-epileptik ilaçtır (8). Gabapentinin epilepsi dışındaki başlıca kullanım alanları nöropatik ağrı sendromları, psikiyatrik bozukluklar ve hareket bozukluklarıdır (9). Psikiyatrik bozukluklarda önceleri sadece bipolar bozuklukta manik ve depresif atakların tedavisinde kullanılırken, deney hayvanları üzerindeki çalışmalarda anksiyolitik etkisinin gösterilmesinin ardından (10) anksiyete bozukluklarında kullanımı ile ilgili olarak da çalışmalar yapılmıştır (11). Gabap-

entin kendisi bağımlılık tedavisinde kullanılmasına rağmen bağımlılık potansiyeli olduğunu düşündüren vaka bildirimleri de mevcuttur (12-14).

Bu olguda, zopiklon ve gabapentin kötüye kullanımı nedeniyle polikliniğimize başvurup tedavi için başlanan diazepamı da kötüye kullanan bir hasta sunulacaktır.

OLGU

Otuzdört yaşında bir süredir ilimizde eşinin ailesiyle yaşayan yabancı uyruklu kadın hasta polikliniğimize çeşitli yakınmalar nedeniyle yakınlarınınca getirildi. Alınan öyküde kendi ifadesiyle ülkesinde sekiz yıl önce başvurduğu doktor tarafından anksiyete bozukluğu olduğu söylenen 34 yaşında ya kendi ülkesinde paroksetin 20 mg/gün başlanmış ve izlemde 40 mg/güne çıkarılmış. Bu sırada zaman zaman hatırlamadığı dozlarda çeşitli benzodiazepinler de kullanan hastanın ilaç tedavisine anksiyete belirtilerinin tedavisi için güçlendirme amacıyla 4 yıl sonra gabapentin 600=>1200=>2400 mg/gün eklenmiş. Bu tedaviden de yeterli fayda görmeyen hastaya, uykusuzluk şikâyeti için ek olarak zopiklon 7,5 mg/gün önerilmiş. Ancak hasta zopiklonu rahatlatıcı etkisini fark etmesiyle birlikte günde 8-9 tablete kadar kullanmaya başlamış. Bu şekilde kendini iyi hissettiğini söyleyen hasta bir süre sonra zopiklonu bırakmadığını fark ederek iki kez meditasyon yöntemiyle tedaviye başvurmuş, ancak başarılı olamayınca meditasyonu bırakmış. Yaşadığı ülkede, ailesi ilimizde yaşayan Türk biriyle evlenen hastamız hayatında bir değişiklik olması ve çalışma planları nedeniyle Türkiye'ye gelmiş. İlk olarak geldiği ve 6 ay kadar yaşadığı bir büyük şehirde zopiklonu farklı doktorlara yazdırarak karşıyorken, son 3 aydır ilimize gelmesiyle beraber temin etmekte sorunlar yaşamaya başlamış. Haftada iki kez devlet hastanesinde psikiyatri uzmanına başvurmasına rağmen Türkiye'de ilacın kullanım dozunun günde 1 tabletle sınırlı olması ve bulunduğumuz ilde az sayıda serbest çalışan psikiyatri uzmanı olması nedeniyle kullandığı sayıda zopiklon alamamış. İlacı almadığı günlerde titreme, nefes darlığı, çarpıntı, baş dönmesi, gün boyu odadan çıkmayıp sürekli ağlama ve işe gidememe gibi şikâyetler olan hasta yakınları tarafından polikliniğimize getirildi. Yapılan ruhsal du-

rum muayenesinde; bilinç açık, oryante, koopereydi. Tutumu öfkeli, duygulanımı anksiyöz, duygudurumu depresifti. Anlık, yakın ve uzak bellek muayenesi normaldi. Düşünce süreci, içeriği normal olup, algı patolojisi gözlenmedi. Kendisinde Çoklu İlaç Kötüye Kullanımı (ÇİKK) olduğuna dair içgörüsü mevcuttu. Hastada ÇİKK ve karışık anksiyete-depresif bozukluk öntanımları düşünülerek yatırıldı. Yapılan laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, serum elektrolit düzeyleri, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folat seviyeleri) normal sınırlardaydı.

Çoklu ilaç kötüye kullanımı ve karışık anksiyete-depresif bozukluğa yönelik ilaç ve psikoterapötik müdahaleler planlandı. Sekiz yıldır yeterli dozda paroksetin kullanıyor olmasına rağmen tam düzelme sağlanamayan hastanın paroksetini azaltılarak çapraz titrasyonla duloksetin 30 mg/gün başlandı ve 1 hafta sonra 60mg/güne çıkıldı. Madde kullanımıyla ilgili detoksifikasyon tedavisi amacıyla ilk önce kullandığı kısa yarı ömürlü zopiklon kesilerek eşdeğer dozda uzun etkili diazepam 20 mg/gün tedavisi başlandı. Diazepamın 15 gün aralıklarla 2.5 mg/gün azaltılarak, takipte kesilmesi planlandı. Dört yıldır kullandığı gabapentin 2400 mg/gün dozunda ilk etapta herhangi bir değişiklik yapılmadı ancak sonra bu ilacın da azaltılarak kesilmesi planlandı. Hastanın Türkçe bilmemesi nedeniyle iletişim İngilizce kurulmaya çalışıldı, ancak kısıtlıydı. Servisteki izleminde gün içinde sık sık ek ilaç talebi ve huzursuzluk, keyifsizlik şeklinde şikâyetler tarifliyordu. Yapılan görüşmelerde geçmiş yaşantıları, şu andaki hayatı, yaşamından genel olarak mutlu olup olmadığı, varsa sorunları üzerinde konuşulmak istenen hasta bu konulardan bahsetmiyor, her defasında kullandığı ilaçlar ve onları kullanmadığında olan fiziksel ve psikiyatrik yakınmalarını anlatıyordu. Mevcut durumunda herhangi bir değişiklik olmayan hasta işe başlaması gerektiği gerekçesiyle yatışının 13. günü kendi isteğiyle taburcu oldu. Yapılan poliklinik kontrollerinde hastanın Türkçe bilmemesi nedeniyle muayeneler ve değerlendirmeler İngilizce yapılmaya çalışılmış olup; anksiyete ve depresif belirtilerle mücadele için önerilen psikososyal girişimlere (ilaç kötüye kullanımı ve bu durumun yaşamındaki pozitif ve negatif etkileri, gevşeme ve nefes egzersizleri, bedene odaklanan dikkatin yönünü değiştirme, yaşamsal değişikliklere) uyum sağlayamayan

hastanın diazepam dozu 12.5 mg/güne düşünce gün içerisinde titreme, nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı, baş dönmesi, iç sıkıntısı, keyifsizlik, isteksizlik şikâyetlerinin olduğu, bu nedenle de ek olarak 2.5-5 mg/gün diazepam aldığı ve reçete ettirebildiği dönemlerde zopiklon almaya devam ettiği öğrenildi. Her ne kadar hastada anksiyete ve depresif belirtilerin birlikte olduğu görülse de, daha önce yeterli dozda paroksetin kullanımı gözönünde bulundularak ve tedavi yanıtı için yeterli süre olmadığı düşünüldüğünden depresyon tedavisinde endike olan duloksetin dozu 90-120 mg/güne çıkıldı. Gabapentin dozu 1800 mg/güne azaltılan hasta huzursuzluk, sinirlilik, uykusuzluk, iç sıkıntısı gibi şikâyetler yaşadığını belirtti. Süreçte hastanın gabapentinini ilk başvurusundaki 2400 mg ve bazen daha yüksek dozlarda, elde edebildiğinde zopiklonunda 10 tablete kadar artırdığı ve detoksifikasyon tedavisi sırasında başlanan diazepamı günde 15-20 mg dozlarında birlikte kullanmaya devam ettiği, ara ara her üç ilacında dozlarını daha da artırdığı, önerilen doz azaltma girişimlerine uyum sağlayamadığı, birkaç günde bir polikliniğimize bu ilaçlardan yazdırmaya geldiği gözlemlendi. İlaç yazılmadığında öfkelenen ve uyumsuz davranışları olan hasta sonrasında takipten çıktı.

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda karışık yasal madde kullanımı olan bir vaka sunulmuştur. Yukarıda da belirttiğimiz üzere gerek hastanın anadilinin farklı olup Türkçe'yi anlamaması, iletişimin neredeyse tamamen İngilizce kurulmaya çalışılması, gerekse kısa süreli yataklı servis ve poliklinik takibi ve önerilere uyum sağlayamaması nedeniyle madde kullanımını başlatmış ya da artırıyor olabilecek biyopsikososyal faktörler yeteri kadar incelenememiştir. Bu nedenle hastanın değerlendirmesinin kısıtlı olarak yapılabildiğini belirtmek istiyoruz.

Hastamız kendisine önerilen zopiklon tedavisini kullanım amacından yüksek dozlarda kullandığı, ilaçtan keyif aldığı, ilaç almadığında ya da dozu azaldığında kesilme belirtileri yaşadığı için zopiklon kötüye kullanımı olduğu düşünülmüştür. Zopiklon, insomnia tedavisinde kısa süreli tek doz gece kullanımı şeklinde önerilen son derece etkili olduğu bilinen bir hipnotik ajan olmakla birlikte, bağımlılık

potansiyeli olup olmadığı hakkında veya bağımlılık potansiyelinin boyutuyla ilgili tartışmalar devam etmektedir. Pratikte, kliniklerimizde veya polikliniklerimizde insomnia (15) tedavisi için zopiklon kullanan hastalar arasında ilaç arama davranışı ya da sık ilaç talebi hiç de nadir olmayan bir durumdur. Hastamızın yaşadığı ülkede insomnianın ülke ekonomisine olan maliyetini araştırmak üzere yapılmış bir çalışmada insomnianın ülke nüfusunu %5' inden %30' una kadar değişen oranlarda etkileyebildiği gösterilmiş (16). Buna karşılık olarak da önemli bir miktarda hipnosedatiflerin reçete edildiği görülmüştür. Yine çalışmalarda; benzodiazepinler ve "Z" drug olarak tabir edilen zopiklon ve zolpidem'in reçete edilme oranının %5 den % 30'a kadar yükselebildiği gösterilmiştir (17, 18). İlk piyasaya çıktığında zopiklonun rebound ya da çekilme fenomeni ve bağımlılığa neden olmadığı öne sürülmüştür (18, 19). Pazarlama sonrası yapılan gözetim raporları da bunu desteklemiştir (20, 21). Bazı çalışmalarda "Z" drugların alışkanlık yapma olasılığının çok daha az olduğu gösterilmiş olmasına rağmen (22-24, hayvan çalışmalarından elde edilen verilerin, önceki verilerin aksine bağımlılık potansiyelini desteklediği görülmüş ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerle paralel olarak gözden geçirilmeye başlanmıştır (5-7).

Hastamızda gabapentin dozu 2400 mg'dan 1800 mg'a düştüğünde çeşitli bedensel ve psikiyatrik belirtiler yaşadığını ifade etmiş ve sonrasında ilaç dozunu ilk kullandığı dozlarda hatta daha yüksek dozlarda kullandığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle kesin olmamakla birlikte gabapentini de kötüye kullanıyor olabileceği düşünülmüştür. Gabapentinin anksiyete bozuklukları tedavisinde kullanılmasının yanı sıra bağımlılık tedavisi için de güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (12) kendisinin de kötüye kullanıldığı ve kullanımının durdurulması halinde yoksunluk belirtileri ile ilişkili semptomlar gözlemlendiğini bildiren vakalar yayınlanmıştır (13, 14). Gabapentin kötüye kullanımı ile ilgili bilgiler tutarsız olmakla birlikte, benzodiazepin, opioid veya stimulanlarla karşılaştırıldığında bu risk daha azdır (13).

Hastamız ayrıca detoksifikasyon tedavisi için başlanan diazepam dozunun azaltılma girişimlerine tahammül edememiş ve diazepamı önerilmemesine rağmen kendi kendine değişen dozlarda (15-20 mg/gün, bazı günler daha fazla) kullanmaya

devam etmiştir. Bağımlılık tedavisinde çekilme semptomlarının geçici de olsa çözümü için sık kullanılan bir seçenek olan benzodiazepinlerin uzun süreli kullanımda bağımlılık potansiyeli açısından tehlikeli olabilecek ajanlar olduğu bilinmektedir. Ancak diğer benzodiazepinlerle karşılaştırıldığında diazepam kesilmesi sırasında meydana gelen semptomlar, eliminasyon yarı ömrü uzun olmasından dolayı genellikle daha hafiftir. Kademeli doz azaltılması sırasında kullanılabilecek olan tablet formunun olması, uzun süreli etkiye sahip olması gibi sebeplerle, diazepam, benzodiazepinlere olan bağımlılık tedavisinde çekilme semptomlarının geçici de olsa çözümü için sık kullanılan bir seçenektir (25).

Sonuç olarak biz bu hastada çoklu ilaç kötüye kullanımı olduğunu düşünüyoruz. Madde bağımlılığı tedavisi, bağımlının kullandığı maddeye, kullanım süresine, kişisel özelliklere göre değişiklik gösterir ve takiplere devam etmeyen bizim vakamızda olduğu gibi çoklu ilaç kötüye kullanımı gibi karmaşık durumlarda tedavi yönetimi ve takip zorlaşır. Tedavi ortamının seçiminde bu konuda özelleşmiş, belirli bir tedavi programı olan tedavi birimleri tercih edilmelidir. Bu program, hastanın yoksunluk ve sonrasında devam eden maddesiz yaşamına yönelik ilaç tedavilerini ve psikososyal bir iyileşme programını kapsamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Kaufman E. The abuse of multiple drugs. I. Definition, classification, and extent of problem. The American journal of drug and alcohol abuse 1976; 3:279-292.
- 2- F N. Multiple Drug Abuse and Medicines U-FOLD at Uppsala University Conference; Uppsala, Sweden. 2012.
- 3- Lugoboni F, Mirijello A, Faccini M, et al. Quality of life in a cohort of high-dose benzodiazepine dependent patients. Drug and alcohol dependence 2014; 142: 105-109.
- 4- Israel AG, Kramer JA. Safety of zaleplon in the treatment of insomnia. Annals of Pharmacotherapy 2002; 36: 852-859.
- 5- Yanagita T. Dependence potential of zopiclone studied in monkeys. Pharmacology 1983; 27: 216-227.
- 6- Clee WB, McBride AJ, Sullivan G. Warning

- about Zopiclone misuse. *Addiction* (Abingdon, England) 1996; 91: 1389.
- 7- Dündar Y, Dodd S, Strobl J, et al. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2004; 19: 305-322.
 - 8- Palmer CM PHJM, Lopez-Ibor JJ, Andreasen N. Antiepileptic drugs. In: Gelder. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2000: 1326-1333.
 - 9- Magnus L. Nonepileptic uses of gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 66-72.
 - 10- Sethi A, Das BP, Bajaj BK. The anxiolytic activity of gabapentin in mice. *Journal of applied research in clinical and experimental therapeutics* 2005; 5: 415.
 - 11- Singh L, Field MJ, Ferris P, et al. The antiepileptic agent gabapentin (Neurontin) possesses anxiolytic-like and antinociceptive actions that are reversed by d-serine. *Psychopharmacology* 1996; 127 :1-9.
 - 12- Cousins MS, Roberts D, Wit Hd. GABA_B receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug and alcohol dependence* 2002; 65: 209-220.
 - 13- Howland RH. Gabapentin; can it be misused. *J Psychosocial Nurs* 2014; 52: 12-15.
 - 14- Markowitz JS, Finkenbine R, Myrick H, et al. Gabapentin abuse in a cocaine user: implications for treatment? *Journal of clinical psychopharmacology* 1997; 17: 423-424.
 - 15- Repchinsky C. Compendium of pharmaceuticals and specialties: the Canadian drug reference for health professionals. Canadian Pharmacists Association 2006.
 - 16- Chilcott LA, Shapiro CM. The socioeconomic impact of insomnia. *Pharmacoeconomics* 1996; 10: 1-14.
 - 17- Busto UE, Sproule BA, Knight K, et al. Use of prescription and nonprescription hypnotics in a Canadian elderly population. *The Canadian journal of clinical pharmacology= Journal canadien de pharmacologie clinique* 2000; 8: 213-221.
 - 18- Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *Bmj* 2005; 331: 1169.
 - 19- Hajak G. A comparative assessment of the risks and benefits of Zopiclone. *Drug Safety* 1999; 21: 457-469.
 - 20- Delahaye C, Ferrand B, Pieddeloup C, et al. Post marketing surveillance of zopiclone: interim analysis on the first 10,000 cases in a clinical study in general practice. *International clinical psychopharmacology* 1990; 5: 131-138.
 - 21- Allain H, Delahaye CH, LeCoz F, et al. Postmarketing surveillance of zopiclone in insomnia: analysis of 20,513 cases. *Sleep* 1991; 14: 408-413.
 - 22- Lader M. Rebound insomnia and newer hypnotics. *Psychopharmacology* 1992; 108: 248-255.
 - 23- Lader M. Zopiclone: is there any dependence and abuse potential? *Journal of neurology* 1997; 244: 18-22.
 - 24- Soyka M, Bottlender R, Möller HJ. Epidemiological evidence for a low abuse potential of zolpidem. *Pharmacopsychiatry* 2000.
 - 25- Ashton H. Protracted withdrawal from benzodiazepines: The post-withdrawal syndrome. *Psychiatric Annals* 1995.