

ALKOL KESİLME BELİRTİLERİNİN TEDAVİSİNDE DIAZEPAM VE KLONİDİNİN ETKİNLİĞİ; PLASEBO KONTROLLÜ ÇİFT KÖR BİR ÇALIŞMA

Zehra Arıkan*

Selçuk Candansayar**

Behçet Coşar**

Erdal Işık***

Alkol bağımlılığında ortaya çıkan kesilme belirtilerini her yıl binlerce alkolik yaşamaktadır. Bu yoksunluk durumu çok çeşitli belirtiler içerdiği gibi tedavisinde de çeşitli yollar önerilmektedir. Bir yandan bu dönemde farmakolojik tedavinin gerekli olduğu savunulurken (1,7,10,12,18), öte yandan da yalnızca psikolojik desteğin yeterli olduğu söylenmektedir (13,17,19). Ayrıca uygulanan farmakolojik yöntemlerde de belirgin bir standardizasyon yoktur. Klinisyenler daha çok kendi seçimlerine göre tedavi yöntemi uygular.

Yoksunluk belirtilerini düzeltmede en çok kullanılan ilaçlar benzodiazepinler ve clormethiazol'dur (16). Ancak alkol bağımlılarında bu benzodiazepin ve sedatifleri kötüye kullanım sıklığının artması, ilaç alkol etkileşim tehlikesinin ortaya çıkması ve bazı durumlarda benzodiazepin kullanımının tehlikeli olması (solunum yetmezliği, solunum inhibisyonu gibi durumlarda) başka ilaçları deneme araştırmalarını başlatmıştır (11).

Son yıllarda opiat kesilmesindeki başarılı kullanımları ile alfa-2 reseptör agonistleri dikkati çekmektedir. Alkol yoksunluğu belirtilerinin opiat kesilmesine çok benzemesi alkol kesilme döneminde alfa-2 reseptör agonistlerinden birisi olan klonidin kullanımını çalışmalarını başlatmıştır (4,6). Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak bir alfa-2 reseptör agonisti olan klonidin'in alkol yoksunluğu üzerine olan etkisini araştırmak istedik.

* Gazi Üni. Tıp Fak. Psikiyatri ABD Doç. Dr.

** Gazi Üni. Tıp Fak. Psikiyatri ABD Arş. Gör. Dr.

*** Gazi Üni. Tıp Fak. Psikiyatri ABD Prof. Dr.

YÖNTEM :

Araştırmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'ne tedavi olmak üzere başvuran ve DSM III-R tanı kriterlerine göre alkol bağımlısı oldukları tesbit edilen ve yatarak tedavi olmalarına karar verilen 45 hasta alınmıştır. Fiziksel rahatsızlığı, ek psikiyatrik hastalıkları, diğer madde bağımlılığı olanlar ve delirium tremens tablosu içinde bulunan ya da epileptik nöbet hikayesi verenler çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kliniğe yatmadan 24 saat önce alkol almayı bırakmış olmalarına özen gösterildi.

Hastaların çalışma gruplarından hangisine gireceklerine random usulü ile karar verildi. Gruplar 15'er kişi olarak belirlendi. Birinci gruba 30 mg/gün oral diazepam başlandı ve her gün 5 mg azaltılarak 7. günde kesildi. İkinci gruba 2 x 0.75 mg/gün klonidin 7 gün süre ile verildi. Üçüncü gruba ise 3 x 1 tablet/gün plasebo 7 gün süre ile verildi.

Hastaların kesilme belirtilerinin izlenmesinde AWS (Alcohol Withdrawal Score) kullanıldı (1). Bu ölçek alkol kesilme belirtilerini 6 bölüm altında toplamaktadır. Ölçek İngilizceyi iyi bilen bir çevirmence Türkçeye çevrildikten sonra yüzeyel geçerliliği yapıldı. Hastaların izlendikleri 8 gün boyunca sabah, öğlen ve akşam (saat 9-15-21) olmak üzere bir hemşire ve bir asistan doktor tarafından değerlendirilmeleri yapıldı. Ayrıca hastaların günde 3 kez ateşleri izlendi. Hastaların tümüne yatırıldıkları ilk gün destekleyici tedavi olarak 3500 cc mayı (1500 cc izotonik solüsyon 2000 cc % 5'lik dekstroz) ve ayrıca her gün 1000 mg B1, B6 vitamini verildi. Tüm hasta gruplarında yattıkları gün ve 8. gün olmak üzere karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), açlık kan şekeri, kan elektrolitleri, kan üre nitrojeni, gama glutamil transpeptidaz (GGT) bakıldı. Her 3 gruptan elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları alındı. Bulgular tablolar ve grafikler halinde düzenlendi.

BULGULAR

Araştırmaya alınan hastalardan bir kişide önceden diazepam bağımlılığı vardı. Ancak 3 aydır diazepam kullanmıyordu. Klonidin grubunda 9 kişi alkolü ilk kez, 4 kişi ikinci kez, 2 kişi ise dördüncü kez bırakmayı deniyorlardı. Diazepam alan grupta 10 kişinin ilk yatışı, 4 kişinin ikinci, 1 kişinin ise üçüncü yatışıydı. Plasebo grubunda ise

hastalardan 12'sinin ilk yatışı, 2'sinin ikinci, 1 kişinin ise üçüncü yatışıydı. Her üç grupta da 2., 3. ve 4. yatışları olanlar daha önceki yoksunluk dönemlerinde diazepam ile tedavi edilmişlerdir.

Hastalara tedavi başlandıktan sonra klonidin kullanılan grupta 1 kişide ikinci gün kısa süreli, işitsel halüsinasyon oluştu, ancak hastanın bilinç bozukluğu yoktu. Yine 1 kişide yattığı günün akşamına kadar süren ve akşam üzeri düzelen konuşma ve yürütme bozukluğu izlendi. Diazepam verilen hastalardan 1 hastada yatışının 3. günü başlayan ve 1 gün süren konfüzyon ve konuşma bozukluğu oldu. Konuşma bozukluğu 5. güne kadar devam etti sonra kayboldu. Yine 1 hastada bilinç bozukluğu olmaksızın kısa süren ve yatışının 2. günü çıkan işitsel ve göresel halüsinasyonlar oluştu ve aynı gün kayboldu. 1 hastada ise yattığının 2. günü grandmal tipi bir epileptik nöbet izlendi. Hastada daha önceden böyle bir öykü yoktu. Hastada 3. gün delirium tremens tablosu gelişti ve 6. güne kadar sürdü. Tedavi protokolü değiştirilmedi. Hastanın ek bir ilaca gereksinimi olmadı. Daha sonra çekilen EEG'si de normal bulundu. Plasebo alan grupta ise bu tür belirtilere rastlanılmadı.

Diazepam alan gruptaki hastalardan 6 kişi diareten yakındı. Bunlar 1. gün, 2 ve 3. gün, 4 ve 8. gün, 3 ve 4. gün, 7 ve 8. gün olmak üzere her hastada farklı günlerde ortaya çıktı. 1 hastada bulantı ve kusma oluştuysada 1 gün içinde geçti. Klonidin alan grupta ise 5 hastada 1 ve 5. günler arasında değişen diareler oldu. 2 hastada ise birer gün süren bulantı kusmalar oldu.

Her 3 grubunda ateş, nabız, solunumlarında normal dışı bir değer değişmesi olmadı. Zaman zaman belli bir yere oturtulamayan kısa süreli geçici taşikardiler oluştu. Çekilen EKG'leri sinüzal taşikardi olarak değerlendirildi.

Hasta yaş ortalaması, alkol alma süresi, olağan dozdan daha fazla düzeyde alkol alma süresi ve kan değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

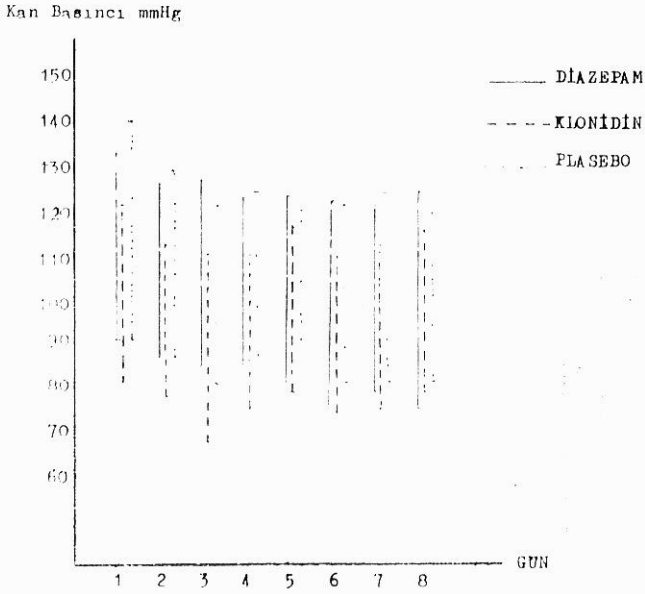
Tablo 2 ve Şekil 1'de ise kan basıncı ortalamaları belirtilmektedir. Tablo 3, Şekil 2,3,4,5,6'da ise tremor, terleme, başağrısı, uykusuzluk, huzursuzluk her üç gruptaki hastaların kaç tanesinde hangi günlerde ortaya çıktığı ve bu belirtilerin 3 ilaçtan nasıl etkilendiği gösterilmiştir.

Tablo 1 - Demografik ve Lab. Bulguları

	Diazepam		Klonidin		Plasebo	
Hasta sayısı	15	15	15	15	15	15
Yaş (ort.)	41.1	40.4	41.1	40.4	41.1	40.4
Ort. Alkol Alma Süresi (yıl)	23	22	23	22	23	22.8
Olağan olmayan düzeyde yüksek alkol alma süresi (yıl)	13.4	12.5	13.4	12.5	13.4	11.1
Günler	1	8	1	8	1	8
AKŞ (70-110 mg %)	94.5	90.6	91.3	93.7	89.0	84.0
BUN (7-25 mg %)	8.2	9.0	7.9	8.2	9.4	9.6
Kreatin (0.5-1.6 mg %)	0.9	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9
Na (137-146 mEq/Lt)	141	144	140	139	140	141
K (3.5-5.2 mEq/Lt)	4.5	4.7	4.3	5.0	4.6	4.7
Alkalem P-az (3-13 KA)	7.6	6.6	7.3	7.3	9.2	8.3
Tot. Prot. (6-8.4 gr/dl)	7.2	7.3	7.5	7.6	8.0	7.3
Albumin (3.5-5 gr/dl)	4.1	4.1	4.3	4.3	4.5	4.5
SGOT (5-40 Ü)	25	29	31	22	19	14
SGPT (5-40 Ü)	25	38	22	29	20	17
GGT (4-23 Ü/L erkek)	34	35	40	29	22	24

Tablo 2 : Her üç grubun 1. ve 8. gün arteriyel kan basıncı ortalamaları

GÜN	DIAZEPAM		KLONIDİN		PLASEBO	
	SİSTOLİK ± SD / DİASTOLİK ± SD	SİSTOLİK ± SD / DİASTOLİK ± SD	SİSTOLİK ± SD / DİASTOLİK ± SD	SİSTOLİK ± SD / DİASTOLİK ± SD	SİSTOLİK ± SD / DİASTOLİK ± SD	SİSTOLİK ± SD / DİASTOLİK ± SD
1	134.66±15.97 / 90.66±19.22 SD	122.00±22.42 / 81.33±9.15	141.33±25.03 / 90.66±17.71			
2	126.66±14.96 / 87.33±10.37	113.33±14.90 / 73.00±10.14	130.00±15.58 / 86.66±11.75			
3	129.00±13.73 / 84.66±9.15	110.66±21.53 / 68.00±11.25	122.00±25.71 / 81.33±10.60			
4	124.66±14.57 / 84.66±9.15	111.33±21.33 / 75.33±9.90	125.33±16.41 / 82.00±10.82			
5	124.00±12.42 / 81.33±9.90	116.66±11.75 / 79.66±9.90	120.66±12.22 / 79.33±10.99			
6	123.33±12.90 / 76.00±21.50	110.00±14.63 / 74.00±12.93	122.00±11.46 / 81.33±9.61			
7	122.00±12.07 / 79.33±10.32	113.33±11.75 / 75.33±9.15	124.66±14.57 / 80.66±19.44			
8	124.66±14.57 / 74.66±12.45	116.00±3.28 / 73.00±7.83	122.00±9.41 / 80.66±9.61			



Şekil 1 : Üç grubun arteriyel sistolik-diastolik kan basıncı ortalamaları

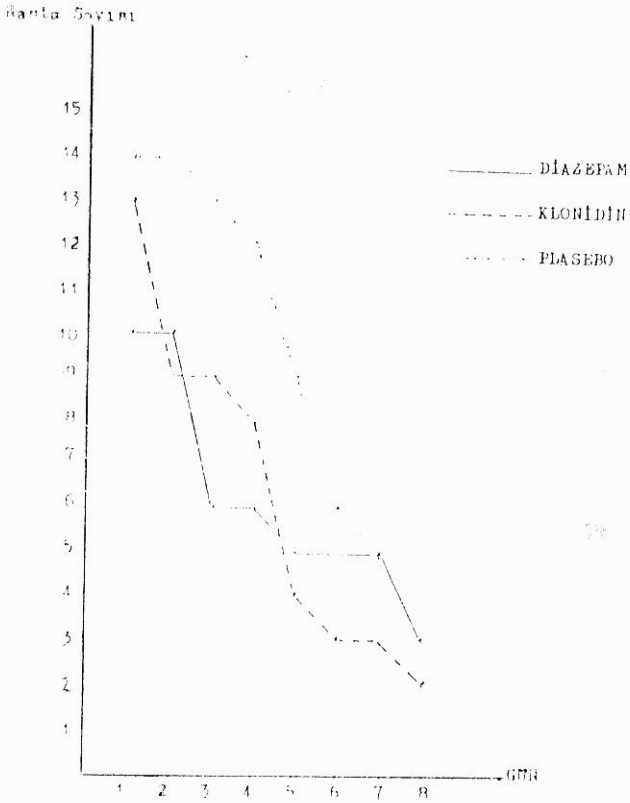
Tablo 3 - Üç grubun kesilme belirtilerinin tedavi sürecinde değişimi

Gün	Tremor			Baş ağrısı			Uykusuzluk			Anksiyete			Terleme		
	D	K	P	D	K	P	D	K	P	D	K	P	D	K	P
1	10	13	14	3	4	3	12	10	12	6	9	8	8	8	12
2	10	9	14	5	3	2	5	8	12	3	4	3	3	5	5
3	6	9	13	5	4	1	4	5	9	2	3	3	3	2	2
4	6	8	12	3	2	1	4	4	7	3	1	1	3	2	1
5	5	4	9	3	3	0	4	3	8	3	1	0	2	1	1
6	5	3	6	2	2	1	3	3	5	4	1	0	1	2	0
7	5	5	5	2	0	0	1	1	2	2	1	1	1	2	0
8	3	2	2	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0

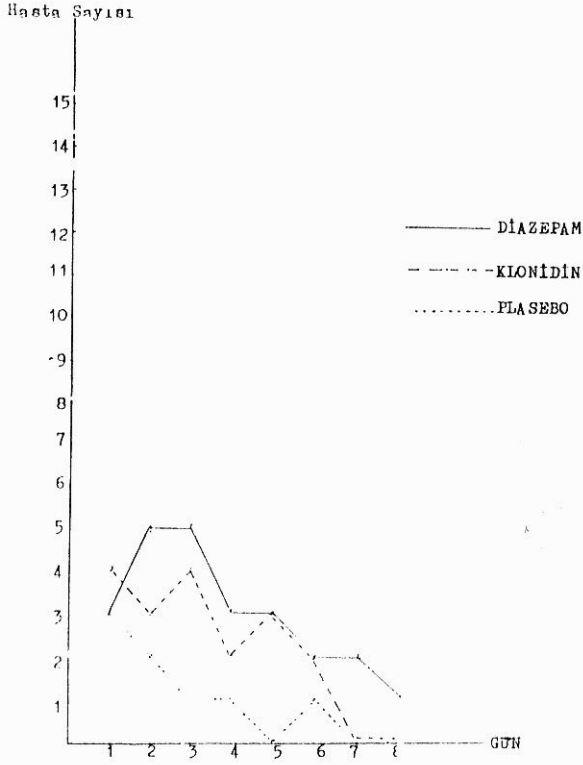
D : Diazepam

K : Klonidin

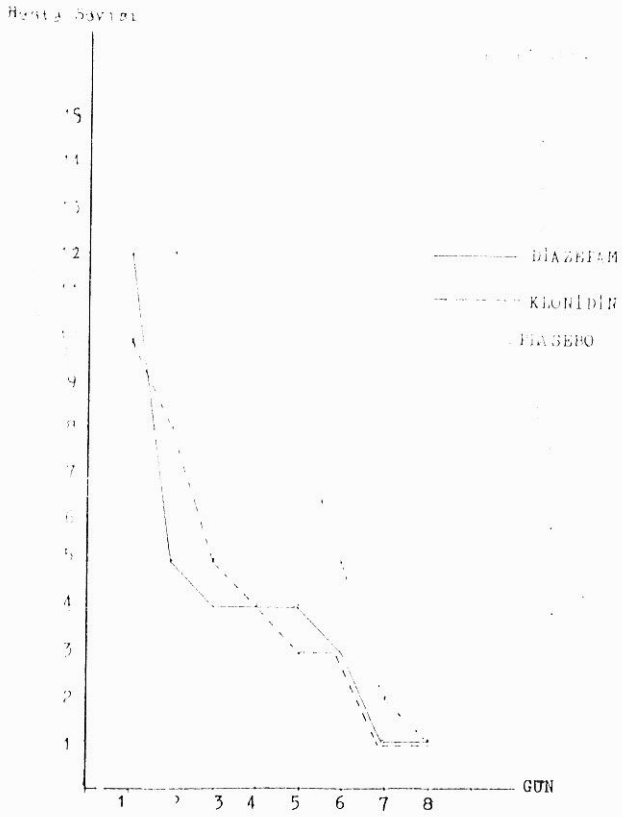
P : Plasebo



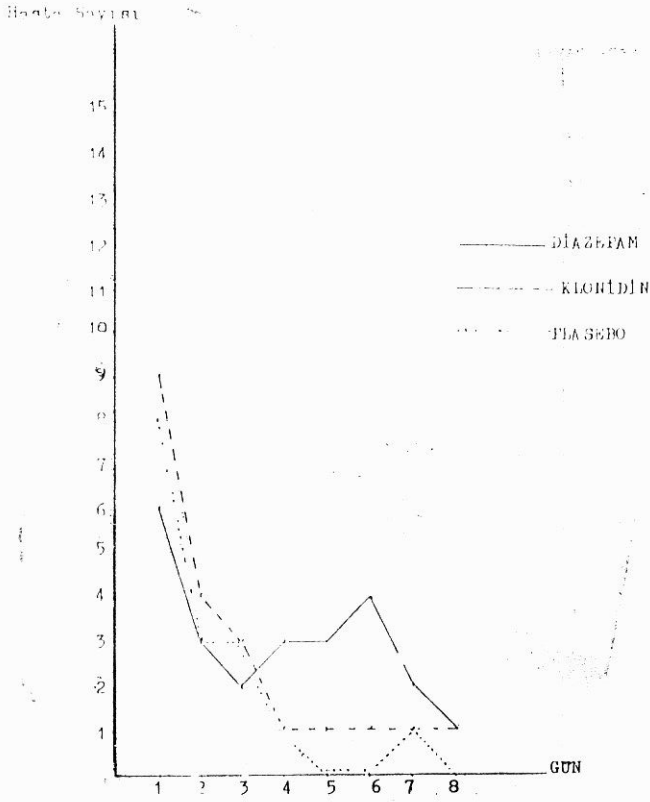
Şekil 2 : Üç grupta tremor bulgusunun günlere dağılımı



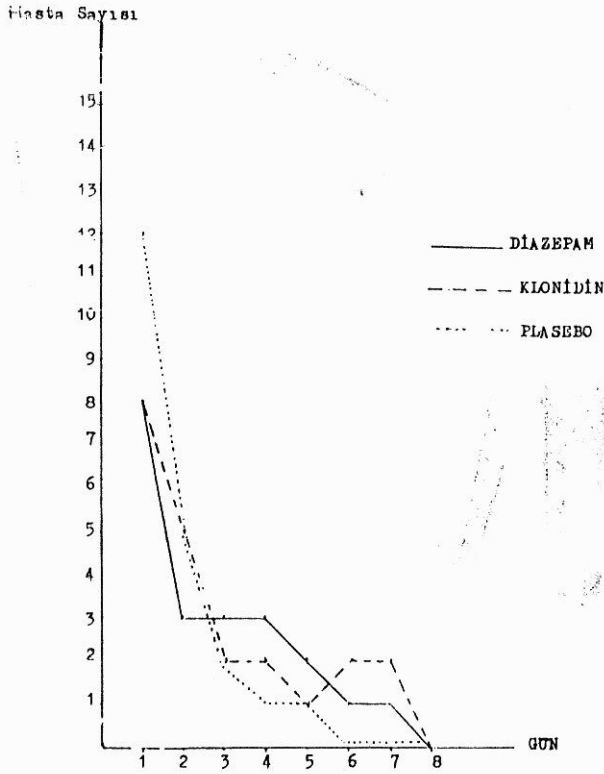
Şekil 3 : Üç grubun başağrısı yakınmasının günlere dağılımı



Şekil 4 : Üç grupta uykusuzluk yakınmasının günlere dağılımı



Şekil 5: Üç grupta huzursuzluk bulgusunun günlere dağılımı



Şekil 6 : Üç grupta terleme bulgusunun günlere dağılımı

TARTIŞMA

Diazepam, plasebo ve klonidin alan gruplardaki hastaların hastahaneye yatış özellikleri birbirine benzemektedir. Yalnızca plasebo grupta daha çok ilk yatış olduğunu görmekteyiz. Yine kesilme döneminde ortaya çıkan bulantı, kusma, diare gibi bulgular da her 3 grupta farklı değildir. Yani bedensel bulgular açısından hastalar birbirine benzer görünmektedirler.

Tablo 1'e baktığımızda her 3 hasta grubunun yaş ortalaması, alkol içme süresi ve alkol içimine olağan alkol alma dışındaki boyutlarda devam etme sürelerinde belirgin bir farklılık yoktur .

Hem plasebo hem klonidin alan grupta nöbet ya da delirium izlenmezken diazepam alan bir hastada delirium tremens tablosu izlenmiştir. Hastalarda delirium tremens oluşma riskinin içme süresiyle ilgili olduğu kadar yaşa da bağlı olduğu ve beyin fonksiyonlarının ileri yaşlarda daha çok etkilendiğini bildiren yayınlar vardır (15). Bu hastanın 49 yaşında olması ve 23 yıldır içki içmesi bu tabloyu ortaya çıkarmış olabilir. .

Yine Tablo 1'de izlediğimiz kan değerleri (AKŞ, KCFT, BUN, kan elektrolitleri) arasında belirgin bir fark izlenmemektedir. Bizim yönümüzden önemli olan GGT değerindeki düzelmeleri inceleyecek olursak, en belirgin düzelmelerin klonidinalan grupta ortaya çıktığını görmekteyiz.

Tablo 2'de ise plasebo, diazepam ve klonidin alan grupların kan basıncı ortalamalarının 8 günlük takibi izlenmektedir. Şekil 1'de ise bu sonuçlar grafik halinde gösterilmiştir. Klonidin alan grupta ilaca başlanmasından itibaren kan basıncı yüksekliği izlenmemekte ve 8 gün boyunca aynı seyretmektedir. Yapılan pek çok çalışmada klonidin en erken etkisinin taşikardi ve hipertansiyon üzerine olduğu vurgulanmaktadır (1,4,16).

Yoksunluk dönemindeki diğer belirtiler olan tremor, başağrısı, uykusuzluk, terleme ve huzursuzluk Tablo 3 ve Şekil 2,3,4,5,6'da görülmektedir. Terleme, başağrısı, huzursuzluk klonidin alan hastalarda plasebo ve diazepam alan gruplara göre daha hızlı düzelerken, tremor ve uykusuzluk hemen hemen diazepam alan grupla benzer şekilde düzelmeye göstermiştir. Bu konuda yapılan pek çok çalışmada çalışmamızdakine benzeyen sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle klonidin kan basıncı, taşikardi, tremor hatta uykusuzluk üzerine etkili olduğunu belirleyen çalışmalar vardır (1,4,8,16).

Çalışmalar alkol kesilme sendromunda izlenen tremor, huzursuzluk, taşikardi, kan basıncı değişiklikleri gibi bulguların yoksunluk döneminde izlenen üriner ve plazma katekolaminlerindeki artışın yol açtığı sempatik hiperaktivasyona bağlı olduğunu söylemektedirler (2,3).

Klonidin ise beyinde özellikle locus ceroleus'da noradrenerjik aktiviteyi düşürerek plazma ve üriner katekolamin düzeylerini azaltarak sempatik hiperaktiviteyi düzenlediği ve alfa-2 stimülan etkisiyle sedasyon yaptığı söylenmektedir (2,3,8,9).

Bazı çalışmacılar klonidinin ağır yoksunluk belirtilerinde etkili olmadığını savunurken (16), Fredman ve arkadaşları psikotik hastalardaki halüsinasyonların katekolaminlerce oluşturulduğunu ve klonidinle bastırıldığını göstermişlerdir (5). Bu nedenle ağır yoksunluk belirtilerinde de kullanılabilir denmektedir. Baumgartner (1987), Nutt ve Glue (1988) yaptıkları çalışmalarla bu görüşü paylaşmaktadırlar (1,20).

Klonidinle ilgili elde edilen sonuçlar ilacın bu sözü edilen etki mekanizmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yaptığımız bu çalışma ve literatürden elde ettiğimiz sonuçlar; klonidinin ancak bu konuda daha geçerli verilerin gelecekteki çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

ÖZET

Bu çalışmada alkol kesilme belirtilerinin medikal tedavisinde benzodiazepin, klonidin ve plasebo uygulananının karşılaştırması amaçlanmıştır. Bu amaçla G.Ü. Tıp Fak. Psikiyatri Kliniği Alkol Tedavi Bölümü'nde 1991 yılında 6 aylık dönemde yatarak tedavi gören ve DSM III-R kriterine göre alkol bağımlısı tanısı almış 45 erkek hasta araştırmaya alınmıştır. Hastalar random usulü (seçkisiz atama yöntemiyle) 15 kişilik 3 gruba ayrılmıştır. Hastalar yattıktan sonr 8 günlük süre ile kesilme ve delirium belirtileri yönünden takip edilmiş ve her bir gruba belirlenen ilaç verilmiştir. 1. ve 8. gün KCFT'lerine bakılmıştır. Elde edilen veriler klonidinin alkol kesilmesi döneminde kullanılabilecek alternatif bir ilaç olduğu yolundadır.

Anahtar Kelimeler : Alkol kesilme belirtisi, Benzodiazepin, Klonidin

SUMMARY

A Double Blind Placebo Controlled Study Of Diazepam And Clonidine Efficiency In The Treatment Of Alcohol Withdrawal Symptoms

In the treatment of alcohol withdrawal symptoms a double blind placebo controlled study was done with diazepam and clonidine. 45 male patients diagnosed as alcohol dependent by the criteria of DSM III-R were included in the study group. The study group was randomizedly divided in 3 groups with 15 patients in each group.

Alcohol withdrawal and delirium symptoms were carefully observed in the first 8 days of hospitalisation. Previously mentioned treatment modalities were administered. Liver function tests were done in the first and eighth days of the therapy.

Our results have shown that clonidine is an effective alternative agent in the treatment of alcohol withdrawal symptoms.

Key Words : Alcohol Withdrawal, Diazepam, Clonidine Symptoms

KAYNAKLAR

1. Baumgartner GR Rowen CR Pharm D : Clonidine vs chlordiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal synd. Arch Intern Med., Vol. 147, 1987.
2. Borg S Czamecka A Kvande H et al : Clinical conditions and concentrations of MOPEG in the cerebrospinal fluid of male alcoholic patients during withdrawal, Alcoholism : Clinical Experimental Research 9 : 103-108, 1985.
3. Borg S Kvande H Mossberg D et al : Central nervous system, noradrenaline metabolism and alcohol consumption in man, Pharmacol Biochem Behav 18 : 334-337, 1983.
4. Cushman P Sowers JR : Alcohol withdrawal syndrome; clinical and hormonal responses to alpha-2 adrenergic agonist treatment : The research society on alcoholism 361-364, 1989.
5. Freedman R Kirch D Bell J Adles LE Pecevich M Pachtman E Denver P : Clonidine treatment of schizophrenia. Double blind comparison to placebo and neuroleptic drugs. Acta Psychiat Scand 65 : 35-45, 1982.
6. Gold MS Pottash AC Sweeny D et al : Opiate withdrawal using clonidine, Journal American Med Association 243 : 343-346, 1980.
7. Goodwin DW Liskow BI : Pharmacological treatment of alcohol intoxication, withdrawal and dependence : A critical review. J. Stud. Alcoho 148 : 356-370, 1987.

8. Kulkarni SK Parale MP Kulkarni GK : Clonidine in alcohol withdrawal, a clinical report. *Methad Find Exptl Clin Pharmacol* 9 (10) : 697-698, 1987.
9. Linnoila M Medford I Nutt D et al : Relationship between serum cortisol, liver function and depression in detoxified alcoholics, *Alcoholism : Clinical and experimental research* 10 : 320-322, 1986.
10. Malcom R Ballenger JC Storgis ET : Double blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal, *Am. J. Psychiatry* 146 : 617-621, 1989.
11. McInnes GT : Chlormethiazole and alcohol : A lethal cocktail, *Br Med J* 1 : 592, 1987.
12. Moskowitz G Chalmers TC Sacks HS : Deficiencies of clinical trials of alcohol withdrawal. *Alcoholism; clinical and experimental research* 7 : 42-46, 1983.
13. Naranjo CA Sellers EM Chator K : Nonpharmacological intervention in acute alcohol withdrawal, *Clin Pharmacol Ther.* 34 : 214-219, 1983.
14. Nutt D Glue P Molyneux S Clark E : Alpha-2 adrenoreceptor function in alcohol withdrawal : A pilot study of the effects of iv clonidine in alcoholics and normals, *Alcohol Clin Exp Res* 12 : 14-18, 1988.
15. *Psychiatry : Diagnosis and therapy*/edited by Joseph A. Flaherty, Robert A. Channon, John M. Davis; 1988-1989 ed. p. cm. (Lange Clinical Manual) P 166-181, 1988-89.
16. Robinson BJ Robinson GM Mailing JBT Fracp et al : Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? *Alcoholism : clinical and experimental research* Vol 13 No 1 95-98, 1989.
17. Shaw JM Kolestar GS Sellers EM : Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal, *J. Clin Psychopharmacol* 1 : 382-389, 1981.
18. Spencer S : Use of injectable lorazepam in alcohol withdrawal, *Med. J. Aust* 2 : 211-212, 1980.
19. Whitfield CL Thompson G Lang A : Detoxification of 1024 alcoholics without psychoactive drugs, *JAMA* 293 : 1409-1410, 1978.