

BÖLÜM 6

ŞİZOFRENİ TEDAVİSİNDE BENZODİAZEPİNLER

Okan EKİNCİ¹

GİRİŞ

Şizofreni pozitif, negatif, ve bilişsel semptomlarla karakterize ciddi yetiyitimine ve işlevsellik kaybına neden olan kronik bir ruhsal bozukluktur. Uluslararası tedavi kılavuzları, şizofreninin uzun dönem yönetiminde akut ve kronik hastalık dönemleri için birinci basamak ilaç olarak antipsikotik monoterapiyi önermektedir. (1,2) Ancak, birçok şizofrenik hasta yeterli süre ve dozda antipsikotik farmakoterapiye rağmen -direnci hastalık durumunda altın standart tedavi olan klozapin ile tedavi edildiğinde dahi- semptomlar ve işlevsellik açısından tam remisyona ulaşamaz.(3) Bu nedenle, güçlendirme tedavileri yüksek klinik önem arz etmektedir. Bu bağlamda, şizofrenide çeşitli antipsikotiklerin birlikte uygulanması, antidepressanlar, beta-blokerler, duygudurum dengeleyiciler ve benzodiazepinlerin tedaviye eklenmesinin etkinliği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ancak genel olarak bakıldığında, tedavi yanıtını klinik olarak anlamlı bir şekilde geliştirmek için uygun stratejilere dair kanıtlar halen yetersizdir. (4)

Benzodiazepinler hipnotik, anksiyolitik, antikonvülsan, kas gevşetici ve amnestik özelliklere ve çeşitli hastalıklar için kullanım endikasyonuna sahip bir ilaç grubudur. Temel klinik endikasyonları anksiyete ve uyku bozukluklarıdır (5), aynı zamanda yaygın olarak psikotik veya manik hastalarda ajitasyonun hızlı yatıştırılması için kullanılır, ayrıca bazı hareket bozuklukları için de faydalı oldukları bilinmektedir.(6) Benzodiazepinler muhtemelen şizofreni patogenezinde önemi olan mesolimbik yolakta dopaminin sinaptik öncesi salınımının inhibisyonu ve bazı prefrontal aktiviteleri iyileştirme yoluyla antipsikotik ve antimanik etkilerini ortaya koyarlar.(7,8) Bununla birlikte, benzodiazepinlerin şizofrenide antipsikotik tedaviyle birlikte uzun dönemde kullanımlarının faydalı olduğuna dair ikna edici kanıtlar yetersizdir.(9) Dahası özellikle uzun dönem kullanımda benzodiazepinlerle tedavi yan etkilerle de ilişkilidir.

Aşırı uyku hali, kognitif yetilerde bozukluk, anksiyetede artış, bağımlılık ve yoksunluk belirtileri başlıca istenmeyen yan etkilerdir.(10)

¹ Doç. Dr., Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD., Uşak, drokanekinci@yahoo.com

Bu bölümde şizofrenili hastaların tedavisinde benzodiazepinlerin etkinliği, kullanım şekilleri ve yan etkilerini, güncel literatür ışığında ortaya koymak ve benzodiazepinlerin kullanım ilkeleri konusunda klinisyenlere rehber olmak amaçlanmıştır.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER VE ETKİ MEKANİZMASI

Benzodiazepinler, GABA-A reseptörlerinin allosterik agonistleridir, tipik olarak nöronlarda Cl akışına aracılık eden ligandla aktive edilmiş Cl kanallarında hiperpolarizasyona yol açarlar ve postsinaptik iletide hızlı bir inhibisyon yaratırlar. Benzodiazepinlerin etkinlikleri GABA'nın varlığı ve büyük ölçüde mevcut reseptör alt birimlerinin türüne bağlıdır. GABA alfa1 ve γ 2 alt birimlerini içeren GABA reseptörleri için afiniteleri en yüksektir. Benzodiazepinler alfa ve gama alt birimleri tarafından oluşturulan cebe bağlanırlar ve GABA-A reseptöründe konformasyonel bir değişime neden olurlar ve bu yolla GABA'nın reseptöre bağlanmasına izin verirler.(11)

Çoğu benzodiazepin, elimine edilmeden önce iyi emilir, yaygın olarak dağılır ve metabolize edilir. Reseptör profilleri benzerdir, ancak potensleri ve yarı ömürleri farklıdır. Çeşitli metabolik yolları olması farmakogenetik profillerini ve ilaç etkileşimlerini etkiler. Benzodiazepinler yarı ömürleri açısından kısa, orta ve uzun şeklinde sınıflandırılır. Kısa etkili olanların eliminasyon yarı ömrü ortalama 1-12 saat, orta etkili olanların eliminasyon yarı ömrü ortalama 12-40 saat ve uzun etkili olanların ise ortalama eliminasyon yarı ömrü 40-250 saat arasındadır. Bunların yanında bu ilaçların lipide çözünürlükleri de birbirinden farklıdır ve bu hem etkinlik ve etki süresi hem de yan etkiler açısından farklılıklara neden olur.(12)

Benzodiazepinlerin çoğu karaciğer tarafından sitokrom P450 enzim sistemi sayesinde metabolize edilir. Birçok benzodiazepin aynı zamanda CYP3A4 enziminin substratıdır. Bunun, hastalar benzodiazepinleri özellikle CYP3A4 enzimi indükleyicileri veya inhibitörleri olarak işlev gören ilaçlar ile birlikte aldığında önemi vardır. Benzodiazepinlerin bazılarının metabolitleri de aktiftir ve sonuç olarak, bu ilaçlar vücuttan çok daha yavaş elimine edilir. Yaygın olarak kullanılan benzodiazepinlerden aktif metabolitleri olan ikisi temazepam ve diazepam'dır. Her ikisinin de aktif metaboliti oksazepam'dır. Ayrıca alternatif glukuronidasyon yolu ile metabolize edilen birkaç benzodiazepin vardır. Bu ilaçların (lorazepam ve oxazepam) metabolize edilmeleri için hepatik enzim sistemine ihtiyaçları yoktur ve bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha güvenli kullanılabilirler.(13)

ŞİZOFRENİ YÖNETİMİNDE BENZODİAZEPİNLERİN ETKİNLİĞİ, YAN ETKİLERİ VE KULLANIM ŞEKİLLERİ

Şizofreninin farmakolojik tedavisi temel olarak birinci kuşak ya da ikinci kuşak antipsikotiklerin kullanımından oluşur. Şizofreni tedavisinde özellikle hastalığın akut hecmelerinde çoğunlukla pozitif semptomlar üzerine odaklanılmaktadır. Burada amaç, klinik stabilitenin sağlanması (idame tedavisi), atakların önlenmesi (profilaktik tedavi) veya pozitif semptom alevlenmesinin kısmen tedavisidir. Farmakolojik seçeneklerin çoğalmasi ile antipsikotik ilaçların da ötesinde seçenekler tedavide düşünülmektedir. Tedaviye dirençli bir hasta için antipsikotik ilaç tedavisini güçlendirmek amacıyla lityum, anti epileptik ilaçlar ve anksiyete giderici ilaçlar düşünülmüştür; ve hastalıkla ilişkili diğer sorunları (depresyon için antidepressan ilaçlar, uyku için hipnotikler ve saldırganlık için beta blokerler gibi) tedavi etmek veya antipsikotik yan etkileri azaltmak için de diğer bazı ilaçlar önerilmiştir.(14-17) Ayrıca, prodromal belirtiler de dahil olmak üzere negatif semptomların farmakoterapisine artan ilgi vardır, glisin ve D-sikloserin bu amaçla çalışılan iki önemli ilaçtır. (18, 19)

Bu bağlamda benzodiazepinler şizofreni tedavisinde klinisyenler tarafından bir güçlendirme stratejisi olarak kullanılabilirler. Bunun yanında şizofrenili olgularda uyku bozukluğu, antipsikotik yan etkilerin tedavisi, anksiyete ve saldırganlık yönetiminde de zaman zaman tercih edilmektedirler.(4,20) Bu çeşitli kullanımlara rağmen, literatürde benzodiazepin kullanımı üzerine yapılan araştırmaların genellikle şizofreni hastalarında uzun süreli kullanımla ilgili olumsuz sonuçlara odaklandığını belirtmek gerekir. Bununla birlikte, şizofreni hastalarında kısa süreli BDZ kullanımının klinik sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar, benzodiazepinlerin şizofreni hastalarında uzun süreli kullanımının bilişsel bozulmadan, pnömoniye ve kansere kadar birçok istenmeyen etkiye sahip olduğunu bildirmektedir.(21-23) Öte yandan, şizofreni hastalarının bağımlılık için daha düşük risk altında olabileceğine dair önceki bazı bulgulara rağmen, BDZ grubundaki ilaçların istismar ve bağımlılık riski taşıdığı da bilinmektedir. (24, 25) Güncel ve geniş örneklemlerli bir çalışmada şizofrenili olgularda uzun dönem BDZ kullanımının intihara bağlı olan ve olmayan ölümleri de anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir.21 Diğer yandan bazı çalışmalar yine uzun dönemli kullanımın bilişsel işlevleri kötüleştirdiğini ve bu yolla hastalık gidişini de olumsuz yönde etkilediğini vurgulamaktadırlar.(23)

Şizofreni yönetiminde nüksün erken tespiti halinde ; antipsikotik ilaç tedavisinin başlanması (ilaç almayan hastalar için); ilaç dozunun artırılması (düzenli ilaç alanlar için); psikososyal açıdan stresi azaltmaya yönelik müdahaleler, duygusal

destek ve yakın gözlem sağlamak; gelişen psikopatolojinin dikkatle gözlenmesi ve bir hastanın ilk atağı olması durumunda tanısının netleştirilmesi gereklidir. Bununla birlikte, psikotik nüksden önce müphem klinik değişiklikler ve bazı uyarıcı belirtiler de yaygındır.(26) Bazı hususlar, anksiyolitik ilaçların, özellikle de benzodiazepinlerle tedavinin, bu erken uyarı işaretlerine odaklanması durumunda nüksün önlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Şizofrenili olmayan hastalarda hafif psikotik semptomlar genellikle hipnotik sedatif ilaçlarla yatıştırılabilir. Benzodiazepin ilaçlar daha önce de bahsedildiği gibi γ -aminobütirik asit geri besleme mekanizmaları ile dopaminerjik sistemlerde nörotransmisyonu azaltır ve hem geleneksel hem de yeni antipsikotik ilaçların kısmen dopamin nörotransmisyonu azaltma yolu ile etkili olduğu bilinmektedir. Bunun kanıtı da aşkar psikoz dönemlerinde bir benzodiazepin ile antipsikotik tedavinin eklenmesi ile ajitasyonun belirgin azaldığının gözlemlenmesidir.(27, 28) Öte yandan 2.000'den fazla katılımcıyı içeren 31 çalışmanın sistematik bir incelemesinde antipsikotiklere benzodiazepinlerin eklenmesinin şizofreni semptomları üzerinde süregelen bir terapötik etkiye sahip olmadığı ve genel psikopatoloji skorlarında da anlamlı iyileşme sağlamadığı bildirildi.(9) Dahası, şizofreni hastaları zaten nörobilişsel olarak ciddi bir bozulma sürecine girmiş olabilir, ve altta yatan bu bilişsel bozukluklar uzun süreli benzodiazepin kullanımı ile daha da kötüleşebilir. (29, 30)

ŞİZOFRENİDE BENZODİAZEPİN KULLANIM SIKLIĞI

Görünüşte sınırlı yararlı etkilerine rağmen benzodiazepinlerin şizofreni ve diğer psikotik bozukluklu olgularda, spesifik bir tedaviden çok antipsikotiklere destekleyici ilaç olarak kullanımlarının dünyanın birçok bölgesinde oldukça yaygın olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda ABD'de %43-%63, İtalya'da ise %47 gibi oldukça yüksek oranlar bildirilmektedir.(24, 31, 32) Çin'de benzodiazepin kullanım %29.9 ila %34.8 arasında değişmektedir.(33) Ülkemizde çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise şizofrenili olgularda %31.6 gibi yine yüksek oranda benzodiazepin kullanımı olduğu bildirilmektedir.(34) Bununla birlikte şizofreni hastalarında benzodiazepinlerin kullanım şekilleri ve süresi, endikasyonları, optimal dozu ve klinik yanıtın belirleyicileri ile ilgili bilgilerimiz halen sınırlıdır. (35-37) Ayrıca, benzodiazepin çalışmaları genellikle kullanım süresi ve doz belirleyicilerini birarada değerlendirmemektedir. Muhtemelen potansiyel suistimal ve bağımlılık endişesinin bir yansıması olarak da kısa süreli düşük doz kullanım kılavuzlarda önerilmektedir ve bu durumun kullanım sıklığı ile ilişkili sonuçları etkilemesi olasıdır.(38)

Büyük ölçekli gözlemsel klinik çalışmalardan birisi olan CATIE çalışmasında

şizofreni hastalarında anksiyolitik ve hipnotiklerin başlangıç kullanım oranları sırasıyla % 18 ve %16 olarak bildirilmiştir.(39) Diğer yandan, Dünya Çapında Şizofreni Polikliniği Sağlık Sonuçları çalışmasında, kuzeyde, Afrika ve Orta Doğu'da ve Doğu Asya'da belirgin olmak üzere benzodiazepinlerin kullanım oranları ülkeye göre oldukça değişken olabilir.(40, 41) Dahası, rapor edilen prevalans oranlarının, benzodiazepinlerin sadece uzun bir süre boyunca kullanılmalarının değerlendirmeye alınması ihtimali nedeniyle gerçek prevalansı yansıtmaması muhtemeldir. Gerçekten de, toplum tabanlı veriler kullanılarak yapılan bir anket çalışmasında, şizofreni hastalarında yıllık benzodiazepin kullanım oranının % 41 gibi yüksek bir oran olduğu bildirilmiştir.(32)

ŞİZOFRENİ TEDAVİSİNDE BENZODİAZEPİNLERİN KISA SÜRELİ VE UZUN SÜRELİ KULLANIM ŞEKİLLERİ VE OLASI ETKİ MEKANİZMALARI

GABA nöronları beyin aktivitesini korumaya yardımcı olan inhibitör sinyaller taşır, Glutamat ise uyarıcı sinyaller taşır, optimal çalışma seviyelerinde her ikisi de kendi aralarında işbirliği yaparak beynin işlevselliğini sürdürmesini sağlar. Bu ikisi arasındaki etkileşim aynı zamanda dopamin seviyelerini uygun seviyelerde tutar. Bu dengedeki bozulma şizofrenide GABA iletiminde ve merkezi glutamat aktivitesi değişimlere neden olur ve dolayısı ile inhibitör etki yokluğu nedeniyle dopaminerjik nörotransmisyonunda ve dopamin düzeylerinde yükselme ortaya çıkar ki bu psikoz atağının başlatıcısı olabilir. Benzodiazepinlerin presinaptik dopamin salınımını azalttığına inanılmaktadır. Dirençli şizofrenide mezolimbik yolakta dopaminerjik nöronların antipsikotiklere postsinaptik adaptasyonunu geciktirmek yoluyla antipsikotiklerin etkisini güçlendirdikleri de öne sürülmektedir. Benzodiazepinler ayrıca antipsikotiklerin daha az etkili olduğu ve strese karşı özel duyarlılığı olan mezokortikal yolakta da etki gösterir.(7, 8) Şizofrenide benzodiazepin kullanımı için kanıtlar, çoğunlukla orta ve uzun etkili benzodiazepin formları için yaygındır. İlginç bir şekilde, ilaca dirençli şizofrenide kısa yarı ömürlü benzodiazepinlerin de ek tedavi olarak etkili olduğu bildirilmiştir.(28, 42)

Şizofrenide uzun dönemli benzodiazepin kullanımı çoğunlukla yüksek kaygı düzeyleri, komorbid anksiyete bozuklukları ve uyku bozuklukları ile ilişkili görünmektedir.(43) Yakın tarihli bir meta-analiz çalışması, şizofrenide komorbid kaygı bozukluk prevalansı oranlarını %14.9 olarak raporladı.(44) Ayrıca saldırganlık yönetimi için de uzun dönemli benzodiazepin kullanımı halen azımsanmayacak sıklıktadır.(37,45) Şizofrenili olgularda akut psikotik kötüleşme dönemlerinin dışında, atak öncesi dönemde ve ataklar arası dönemlerde de yoğun anksiyete belirtileri olduğu bilinmektedir. Psikodinamik pencereden, Freud psi-

kotik belirtileri altta yatan anksiyeteye karşı bir savunma olarak yorumlamıştır. (46) Bu teoriyi destekler nitelikte anksiyete, şizofrenili hastalarda %69 gibi yüksek oranlarda görülebilir. Anksiyete, şizofrenide pozitif ve negatif hastalık semptomlarının yanı sıra depresyon, içgörü, kötü prognoz ve düşük yaşam kalitesi gibi bazı hastalık özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. (47) Bu olgularda benzdiazepinlerin kullanımının anksiyeteyi ve buna bağlı psikopatolojik değişkenleri iyileştirebileceği ve hastalığın seyrine olumlu katkı sağlayabileceği ileri sürülebilir. Bu düşüncüyü destekler biçimde, şizofreni hastalarının bir alt grubunun yüksek düzeyde kaygıya sahip olabileceği ve bu hasta grubunda kaygıyı azaltmaya yönelik müdahalelerin psikoza karşı ikincil koruma sağlayabileceği öne sürülmüştür. (46, 48) Bazı çalışmalar, benzdiazepin kullanımının, hastalık öncesi dönemde limbik aktiviteyi ve dopamin hiperaktivitesini azaltarak atak gelişimini önlediğini öne sürmüştür. (26, 49) Ek olarak, benzdiazepinlerin şizofreni hastalarında bazı prefrontal serebral fonksiyonları iyileştirdiği bulunmuştur. (8)

Yukarıda tartışılan mekanizmalar göz önüne alındığında şizofreni hastalarında kısa süreli benzdiazepin kullanımının, uzun süreli kullanımın neden olduğu kötü sonuçların aksine, psikotik nüks riskini azaltarak hastalığın seyri üzerinde olumlu etkileri olabileceği varsayılabilir. Bununla ilişkili olarak, çok yakın tarihte ülkemizde yapılan 1710 şizofrenili olgunun dahil edildiği bir çalışmada, uzun dönemli, kısa süreli ve hiç benzdiazepin almayan hastalar bazı klinik gidiş özellikleri yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları kısa süreli benzdiazepin kullanımının hem uzun süreli kullanımla hem de hiç benzdiazepin kullanılmaması ile kıyaslandığında hastalığın bazı klinik gidiş özellikleri üzerinde olumlu etkileri olduğunu bulmuştur. Çalışmada 2 yıllık takip sürecinde, kısa süreli (6 aydan daha az süre ile) benzdiazepin kullanan hastaların daha az psikiyatrik yatış sayısına, ve toplam yatış süresine, daha az psikiyatrik ilaç bırakma ve intihar oranlarına ve daha az acil servise başvurma sayısına sahip oldukları bulunmuştur. Diğer yandan ilgili çalışmanın yazarları, şizofrenide kısa süreli benzdiazepin kullanımının sağladığı olumlu etkilerin mekanizmasının belirsiz olduğunu ve çalışmanın kesitsel ve geriye dönük doğası nedeniyle bulgulara ihtiyatlı yaklaşılması gerektiğini de belirtmişlerdir. (34)

ŞİZOFRENİDE BENZODİAZEPİNLERLE İLİŞKİLİ BİLİŞSEL BOZULMA VE MEKANİZMASI

Nöroanatomik bir bakış açısından, son zamanlarda şizofrenide benzdiazepinlerin olumsuz etkilerinin dorsal medial prefrontalde kortikal gabaerjik disfonksiyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür. (50) Ölüm sonrası çalışmalar şizofrenili olgularda GABAerjik nöronların presinaptik bileşenlerinde, örneğin glutamik

asit dekarboksilazda azalma ve postsinaptik GABA reseptör yoğunluğunda değişiklikler olduğunu göstermektedir.(51) Diğer yandan ikincil $\alpha 2$ içeren GABA (A) reseptörlerinin yetersizliğinin şizofreninin patogenezinde rol oynadığı varsayılır ve bu yetersizlik aynı zamanda bilişsel bozuklukta da rol oynayabilir.(52) Bununla birlikte, şizofreni hastalarında uzun süreli benzodiazepin kullanımının bilişsel işlev üzerindeki etkilerinin mekanizması şu ana kadarki çalışmalarda kısmen anlaşılabilmektedir.

Bulgular kısa süreli benzodiazepin uygulamasının, frontoparietal aktivasyon ve temporo-singulat deaktivasyon üzerine anormal yönde etki ederek deneklerde çalışma belleği kapasitelerini azalttığına işaret etmektedir.(53) Dahası, Japonya'da şizofrenili olgularda yapılan kesitsel bir çalışmada uzun dönemli benzodiazepin kullanımı, daha düşük çalışma belleği kapasiteleri ile motor hız, ve daha düşük Kısa Bilişsel Değerlendirme puanları ile ilişkili bulundu.(54) Şizofrenideki bu etkilerinin yanısıra benzodiazepin kullanımının, etki büyüklüğü sırasına göre çeşitli nöropsikolojik fonksiyonlarda da bozucu etkileri gösterilmiştir: duyuşsal işlem, psikomotor hız, sözel olmayan hafıza, görsel-uzamsal yetenekler, işlem hızı, problem çözme, dikkat/konsantrasyon, sözel hafıza, genel zeka, motor kontrolü, çalışma belleği ve sözel akıl yürütme bunlardan bazılarıdır.(55)

Benzodiazepinlerin bu olumsuz etkilerine ilişkin olarak, beyin sağlığı üzerinde yaşlandırıcı etkileri olması veya beyin hacminde azalma yapmaları gibi mekanizmalar öne sürülmesine rağmen, açık mekanizması halen tam bilinmemektedir.(56, 57) Son zamanlarda kronik benzodiazepin kullanımı, farelerde beyin plastisitesinde azalma ile ilişkilendirilse de insan üzerindeki etkileri konusunda yapısal beyin görüntüleme çalışmaları yetersizdir.(58) Literatürde öncü çalışmalar genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak yapılmış ve benzodiazepin kullanımının esas olarak ventriküler genişleme üzerindeki etkisi vurgulanmıştır. 59-63 Dahası, benzodiazepinlerin beyin üzerindeki etkileri üzerine yapılan daha önceki BT çalışmalarının sonuçları tutarsızdır ve konu kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. Örneğin, benzodiazepinlerin beyin üzerindeki etkileri üzerine yapılan geçmiş çalışmalardan bazıları ,uzun süreli benzodiazepin kullanımının BT ile tespit edilebilen beyin yapılarında anormalliğe yol açmadığını raporlarken (59, 60, 64) bazıları benzodiazepinlerin artmış ventrikül-beyin oranı ile ilişkili olduğunu bildirmektedir.(62, 63) Güncel bir MRI çalışmasında ise şizofrenili olgularda benzodiazepin kullanımının doz bağımlı olarak kaudat nucleus hacminde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (65)

Benzodiazepinlerin insanlarda moleküler düzeyde beyin yapılarını nasıl etkileyebileceği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak, hayvan çalışmalarında tekrarlayan benzodiazepin uygulamalarından sonra özellikle hipokampusta

beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir. (66) Bilindiği gibi BDNF nöronal bağlantıları ve sinaptik etkinliği düzenler ve nöral plastisitede önemli rol oynar.(67, 68) Diğer bir çalışma ise benzodiazepinlerle tedavi edilen farelerin piramidal nöronların dikenlerinin yoğunluğunda azalma gösterdiğini ortaya koymuştur.(58)

SONUÇ

Benzodiazepinler şizofrenide hem kısa hem de uzun süreli olarak, özellikle antipsikotikleri güçlendirici veya destekleyici tedavide yaygın biçimde kullanılmaktadırlar. Benzodiazepinlerin her ne kadar tedavide güçlendirici ajan olarak etkin olabileceği bildirilmişse de, özellikle uzun dönem kullanımın şizofrenili olgularda bilişsel işlevlerde bozulma, bağımlılık ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Kısa süreli benzodiazepin kullanımının ise şizofreni hastalarında daha az hastaneye yatış sayı ve süresi, daha düşük psikotropik ilaç bırakma ve intihar oranı gibi daha iyi klinik seyir özellikleri ile ilişkili olduğu bildirilse de, bu konudaki kanıtlar halen çok yetersizdir. Bu alanda yapılacak daha geniş örneklemli ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Diğer yandan psikiyatristler şizofrenili hastalarının tedavisi sırasında, benzodiazepin kullanımından tamamen kaçınmak yerine, kullanım süresini ve dozunu mümkün olduğunca düşük tutmalı, faydaları potansiyel yan etkileriyle dengeleyerek dikkatli bir kullanım ilkesi benimsemelidirler. Bu bağlamda, şizofrenide benzodiazepinlerin kullanım ilkelerini daha açık ifade eden, sistematik olarak ortaya koyan ve günlük pratiğe uygulanabilen tedavi kılavuzlarının geliştirilmesi de faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. WFSBP task force on treatment guidelines for schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part2: update on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World.J. Biol. Psychiatry 2013; 14: 2-44.
2. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. American psychiatric association, steering committee on practice guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 1-56.
3. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. Schizophr. Res. 2011; 133: 54-62.
4. Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23: 1023-1033.
5. Ashton H. The treatment of benzodiazepine dependence. Addiction 1994; 89: 1535-1541.
6. Gillies D, Beck A, McCloud A, et al. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005; 19(4): Art. No. CD003079.
7. Gaillard R, Ouanas A, Spadone C, et al. Benzodiazepines and schizophrenia, a review of the

- literature. *Encephale* 2006; 32: 1003–1010.
8. Lewis DA, Cho RY, Carter CS, et al. Subunit-selective modulation of GABA type A receptor neurotransmission and cognition in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2008; 165: 1585–1593.
 9. Volz A, Khorsand V, Gillies D, et al. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 1: CD006391. DOI 10.1002/14651858.CD 006391.
 10. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines : potency, withdrawal, and rebound. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; 65 (5): 7–12.
 11. Kelly MD, Smith A, Banks G, et al. Role of the histidine residue at position 105 in the human alpha 5 containing GABA(A) receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands. *Br J Pharmacol.* 2002 ;135(1): 248-256.
 12. Fox C, Liu H, Kaye AD (2011). Antianxiety agents. In: Manchikanti L, Trescot AM, Christo PJ, et al, eds. *Clinical Aspects of Pain Medicine and Interventional Pain Management: A Comprehensive Review* (pp:543-552) Paducah, KY: ASIP Publishing.
 13. Lorman WJ. Pharmacology Update: Benzodiazepines. *J Addict Nurs.* 2017;28(2): 96-97.
 14. Kane JM. Schizophrenia. *N Engl J Med* 1996; 334: 34–41
 15. Christison GW, Kirch DG, Wyatt RJ. When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17: 217–245.
 16. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull* 1995; 18: 515–542.
 17. Siris SG, Adan F, Cohen M, et al. Targeted treatment of depression-like symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 85–89.
 18. Goff DC, Tsai G, Manoach DS, et al. Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1213–1215.
 19. Heresco-Levy U, Javitt DC, Irmilov M, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 610–617.
 20. Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 2005; 65: 1207–1222.
 21. Fontanella CA, Campo JV, Phillips GS, et al. Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 661-667.
 22. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012; 345: e6231.
 23. Fond G, Berna F, Boyer L, et al. FACE-SZ (Fonda Mental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicenter FACE-SZ data set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 268: 17-26.
 24. Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, et al. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatric Services* 2003; 54: 1395–1401.
 25. Wheeler A, Kairuz T, Sheridan J, et al. Sedative-hypnotic treatment in an acute psychiatric setting: comparison with best practice guidance. *Pharm World Sci* 2007; 29: 603–610.
 26. Carpenter WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al. Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 299–303.
 27. van Kammen DP. γ -Aminobutyric acid (Gaba) and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 138–143.
 28. Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 714–726.
 29. Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, et al. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 975–982.
 30. Wu CS, Wang SC, Chang IS, et al. The association between dementia and long-term use of

- benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2009; 17: 614–620.
31. Magliano L, Fiorillo A, Guarneri M, et al. Prescription of psychotropic drugs to patients with schizophrenia : an Italian national survey. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 60: 513–522.
 32. Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; 65: 151–155.
 33. Xiang YT, Weng YZ, Leung CM, et al. Clinical and social determinants of long-term use of benzodiazepines and its impact on quality of life of Chinese schizophrenia patients. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 269–274.
 34. Ekinci O, Ekinci A. Short-term, but not long-term, beneficial effects of concomitant benzodiazepine use on clinical course in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2022 Jan 17. doi: 10.1097/YIC.0000000000000392. Epub ahead of print. PMID: 35045532.
 35. Fang SY, Chen CY, Chang IS, et al. Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines : a population-based study. *Drug and Alcohol Dependence* 2009; 104: 140–146.
 36. Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, et al. Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users in family practice. *Family Practice* 2006; 23: 65–72.
 37. Haw C, Stubbs J. Benzodiazepines – a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *Journal of Psychopharmacology* 2007; 21: 645–649.
 38. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH (2018). Depression and anxiety disorders. In: *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th Edition. (Chapter 3, pp:360-385). Informa Healthcare.
 39. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatric Services* 2006; 57: 1094– 1101.
 40. Novick D, Bousono M, Suarez D, et al. Use of concomitant medication with antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005; 29: 972–982.
 41. Karagianis J, Novick D, Pecenek J, et al. Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO): baseline characteristics of pan-regional observational data from more than 17,000 patients. *International Journal of Clinical Practice* 2009; 63: 1578–1588.
 42. Prakash J, Mitra AK. Management of negative symptoms in Schizophrenia: looking positively. *Delhi. Psychiatry. J.* 2008; 11 (1): 32–38.
 43. Chouinard S, Poulin J, Stip E, et al. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2004; 30: 957–967.
 44. Achim AM, Maziade M, Raymond É, et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull* 2011; 37: 811–821. doi:10.1093/schbul/sbp148
 45. Gillies D, Sampson S, Beck A, et al. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:C D003079.
 46. Hall J. Schizophrenia – an anxiety disorder? *Br J Psychiatry* 2017; 211: 262–263.
 47. Temmingh H, Stein DJ. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs* 2015; 29: 819-832.
 48. Bulbena-Cabre A, Bulbena A. Schizophrenia and anxiety: yes, they are relatives not just neighbours. *Br J Psychiatry* 2018; 213: 498.
 49. Du Y, Grace AA. Peripubertal diazepam administration prevents the emergence of dopamine system hyperresponsivity in the MAM developmental disruption model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2013; 38: 1881–1888.
 50. Taylor SF, Demeter E, Phan KL, et al. Abnormal GABAergic function and negative affect in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2014; 39: 1000–1008. doi:10.1038/ npp.2013.300

51. Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, et al. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1574–1583. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.01.022
52. Engin E, Liu J, Rudolph U. $\alpha 2$ -containing GABA(A) receptors: a target for the development of novel treatment strategies for CNS disorders. *Pharmacol Ther* 2012; 136: 142–152.
53. Menzies L, Ooi C, Kamath S, et al. Effects of gamma-aminobutyric acid-modulating drugs on working memory and brain function in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 156–167.
54. Kishi T, Moriwaki M, Kawashima K, et al. Investigation of clinical factors influencing cognitive function in Japanese schizophrenia. *Neurosci Res* 2010; 66: 340–344. doi:10.1016/j.neures.2009.12.007.
55. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004; 18: 37–48.
56. Koutsouleris N, Davatzikos C, Borgwardt S, et al. Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr. Bull.* 2014; 40: 1140–1153.
57. Schnack HG, van Haren NE, Nieuwenhuis M, et al. Accelerated brain aging in schizophrenia: a longitudinal pattern recognition study. *Am. J. Psychiatry* 2016; 173: 607–616.
58. Curto Y, Garcia-Mompo C, Bueno-Fernandez C, et al. Chronic benzodiazepine treatment decreases spine density in cortical pyramidal neurons. *Neurosci. Lett.* 2016; 613: 41–46.
59. Lader MH, Ron M, Petursson H. Computerized axial brain tomography in long-term benzodiazepine users. *Psychol. Med.* 1984; 14: 203–206.
60. Moodley P, Golombok S, Shine P, et al. Computed axial brain tomograms in long-term benzodiazepine users. *Psychiatry Res.* 1993; 48: 135–144.
61. Perera KMH, Powell T, Jenner FA. Computerized axial tomographic studies following long-term use of benzodiazepines. *Psychol. Med.* 1987; 17: 775–777.
62. Schmauss C, Krieg JC. Enlargement of cerebrospinal fluid spaces in long-term benzodiazepine abusers. *Psychol. Med.* 1987; 17: 869–873.
63. Uhde TW, Kellner CH. Cerebral ventricular size in panic disorder. *J. Affect Disord.* 1987; 12: 175–178.
64. Busto UE, Bremner KE, Knight K, et al. Long-term benzodiazepine therapy does not result in brain abnormalities. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000; 20: 2–6.
65. Huhtaniska S, Jääskeläinen E, Heikka T, et al. Long-term antipsychotic and benzodiazepine use and brain volume changes in schizophrenia: The Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2017; 266: 73–82. doi: 10.1016/j.psychres.2017.05.009.
66. Licata SC, Shinday NM, Huizenga MN, et al. Alterations in brain-derived neurotrophic factor in the mouse hippocampus following acute but not repeated benzodiazepine treatment. *PLoS One* 2013; 8: e84806.
67. Duman RS. Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment. *Dialog. Clin. Neurosci.* 2004; 6: 157–169.
68. Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *J. Neurosci. Res.* 1999; 58: 76–87.