



OPIOİD YOKSUNLUK SENDROMUNDA KLONİDİN

— THE USE OF CLONIDINE IN OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME —

Dr. Armağan Y. SAMANCI*, Dr. Mansur BEYAZYÜREK*, Doç. Dr. Can TUNCER**

ÖZET: Yakın tarihli klinik çalışmalar, klonidinle yapılan kısa süreli tedavilerin opioid yoksunluk sendromunda etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca mianserinin oral klonidinle önemli ölçüde etkileşim göstermediği konusunda bulgular mevcuttur. Bu yazının amacı klonidin etkilerini okuyucuya aktarmaktır. Keza, klonidin ve mianserinle ilgili bir araştırma konusu bu yazının yazarları tarafından planlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Opioid, yoksunluk, klonidin, rebound, mianserin.

SUMMARY: Recent clinical investigations have shown that short term treatment with clonidine is effective in the treatment of opioid withdrawal syndrome. Moreover, there is evidence that Mianserin does not significantly interfere with responses to oral doses of clonidine. The purpose of this article is to get across effects of clonidine to readers. Anyway, a research subject in relation to clonidine and mianserin have been planned by the authors of this article.

Key words: Opioid, withdrawal, clonidine, rebound, mianserin.

Bir hipotansif ajan ve imidazolin derivesi olan klonidin noradrenalin tarafından uyarılan reseptörlerle karşılıklı etkileşim gösterir. Bu bahsedilen reseptörler beyinde olduğu gibi periferde de mevcuttur. Bugün klonidin tansiyon düşürücü etkisinin beyin sapında (Medulla oblongata) bulunan bazı noradrenalin reseptörlerinin aktivasyonu ile oluştuğuna inanılmaktadır (10). Reseptörler birer protein molekülüdür ve extrasellüler membranlarda veya sinir hücrelerinin içerisinde oluşur.

Nörotransmitter veya modulatorler diye adlandırdığımız kimyasal bileşikler reseptörlerle etkileşim göstererek görev yaparlar. Nörotransmitterlerle ilgili reseptörler yoğunlukla sinapslarda yerleşmişlerdir (10).

Adrenerjik reseptörler Alfa ve Beta reseptörler diye kabaca iki gruba ayrılabilir. Klonidin beyin noradrenerjik nöronlarının presinaptik bölgelerinde yerleşen Alfa 2 reseptörlerini uyarak etkilerini meydana getirir bu reseptörlerin uyarılması ile noradrenerjik nöronlarda uyarı oluşumu azalır ve bunun sonucu olarak beyindeki diğer nöron sistemleri üzerinde azalmış bir adrenerjik etki meydana getirir.

Kısaca Alfa 2 reseptör uyarısı bir negatif feedback etkisi tarzında nörondaki uyarı oluşumu ve iletiyi azaltır (2). Klonidin bu etkisi muhtemelen locus coeruleusdaki (LC) Alfa 2 adrenerjik reseptörlerinin aktivasyonu vasıtasıyla elde edilir.

OPIOİD YOKSUNLUK SENDROMUNDA KLONİDİN

1978'de Aghajanian kronik morfin tedavisinden sonra oluşan yoksunluğun LC'deki nöronların aktivasyonu ile ilgili olduğunu bildirdi. Yoksunluk sendromunun mekanizması gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Bugün bu sendromun hiç değilse kısmen noradrenerjik olayla ilgili olduğu bilinmektedir. LC noradrenerjik nöronların yansını ihtiva etmektedir. Genelde memelilerde bu bölge beyin noradrenalinin büyük kısmını içerir. LC'un elektriksel ya da farmakolojik uyarısı aynı yoksunluk belirtilerine benzer işaretlere yol açmaktadır. Klonidin ve morfin gibi maddeler bu uyarının etkilerini bloke etmektedir. Aynı şekilde LC'un nöronal aktivitesini ve noradrenalin salınımını azaltmaktadır.

Merkezi noradrenerjik aktivitenin artış mekanizması ve yoksunluk sendromunun mekanizması birbirine benzer şekilde çalışmaktadır. Noradrenerjik hücreler, opioid inhibitör reseptörlerle karışık bir biçimde iç içedirler. Endorfinler, opiatlar ve alfa noradrenerjik agonistler bu hücrelerin tonusunu azaltmaktadır.

Dışardan alınan opium derivelere ve opioidler merkezi noradrenerjik opiat reseptörlerini tutarak endojen opioid peptidlerin (endorfin) sentezini inhibe ederler. Buna paralel olarak noradrener-

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 4. Psikiyatri Birimi

** İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

jik postsinaptik alfa ve beta reseptörler artar. Yoksunluk esnasında ise, eksternal kaynaklardan gelen opium ve opioidlerin etkisi ile baskılanan nöradrenerjik aktivite, artmış reseptörlerin etkisiyle serbestleşir ya da bir rebound feromeni oluşur. Klonidinin genel sedatif ve analjezik özellikleri vardır. Sempatik tonusu ve postganglioner sinirlerin cevaplarını azaltır. Yoksunluk sendromunun üzerine etkili olabilen bütün bilinen etkenler (Beta blokerler, nöroleptikler, periferik alfa antagonistler nöradrenalin sentez inhibitörleri) nöradrenerjik fonksiyonları azaltırlar. Fakat bunlardan hiçbiri klonidinin nöradrenerjik aktivite ve LC üzerine inhibitör etkisi kadar etkili değildir. Klonidin küçük dozlarda dahi, noradrenalin salınımını inhibe edebilen etkenler arasında en etkili ve spesifik olanıdır (7).

Bu noradrenerjik nöronların klonidinle etkili olarak inhibe edildiği biliniyordu. İlk uygulama 1978'de Yale Üniversitesi'nde gerçekleştirildi, klonidin opioid yoksunluk sendromunda tedavi edici bir etkinliğe sahipti. Klonidin santral olduğu kadar periferik inhibisyon etkisi de yoksunluk semptomlarının engellenmesinde rol oynar. LC sisteminin inhibisyonu, Alfa 2 adrenoreseptörlerinin uyarılması anlamına gelir, dış uyarılara karşı aşırı derecede artmış duyarlılığı azaltır. Bilindiği gibi morfin yoksunluğu reaksiyonda dış strese karşı artmış bir duyarlılık mevcuttur, buna ilave LC sisteminin inhibisyonu dessendan LC projeksiyonlarının üzerindeki kolaylaştırıcı etkiyi de önler. Vesika ve kolon üzerindeki sakral preganglionik parasempatik kontrol, dessendan LC projeksiyonları tarafından muhtemelen kolaylaştırılmıştır. Böylece klonidinle LC inhibisyonu, diare gibi periferik semptomları da engelleyebilir. LC inhibisyonu haricindeki klonidinin diğer santral etkileri, opioid yoksunluğundaki başarısında rol oynayabilir.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

İlk olarak Yale Üniversitesi klinisyenleri Alfa 2 adrenerjik reseptörlerin opioid yoksunluk sendromundaki rolünü ve klonidini klinik uygulamalarda kullandılar.

Metadon devamlılık programına tabi 5 bağımlı, klonidinle detoksifiye edildi. Çalışmayı gerçekleştiren Gold M.S. ve arkadaşlarıydı (1978). Bu çalışmayı daha sonra diğerleri takip etmiştir.

Bu çalışmalar arasında tek kontrollü çift-kör çalışma (Klonidin ile metadon detoksifikasyonunu mukayese eden) Cami J. ve arkadaşları tarafından İspanya'da gerçekleştirildi.

Çalışma sonucu şöyleydi: Her iki tedavi yöntemi de etkiliydi fakat taburculuk esnasında metadon ile detoksifiye edilenler halen mevcut yoksunluk semptomları göstermişlerdir. Bu durum Klonidin grubunda meydana gelmemiştir. Diğer taraftan uyku bozukluklarının azaltılmasında ve

lakrimasyonda, metadon klonidinden daha başarılıydı. Birkaç yıldır eroin detoksifikasyonu için kullanılan ve bir opioid drog olan dextropropoxyphenin klonidinle mukayeseli çalışmaları ise gerçekleştirilmemiştir (1).

KLONİDİN DOZ TABLOSU

En sık kullanılan doz tablosu 1980'de Kleber ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Aşağıda tabloda 70 kg. bir şahsa ortalama 1.2 mgr/gün klonidin verilmiştir.

Tedaviye rağmen devam eden semptomlar ise insomni ve lakrimasyon olmuştur.

YAN ETKİLER

Klonidinin bir antihipertansiyon olarak kullanıldığında hallüsinasyonların ortaya çıkmasını sağladığı bildirilmiştir.

Tedavinin ani kesilmesinde ise hipomanilerin ortaya çıkışına yardımcı olmuştur. Depresyon yapıcı etkisi de bildirilmiştir. Deneysel kullanıldığı bir antipsikotik tedavi çalışmasında, psikotik semptomları ağırlaştırdığı gözlenmiştir. Trisiklik antidepressanlarla karşılıklı etkileşime girmektedir (1). Yüksek konsantrasyonda alfa adrenerjikleri stimüle ederek vazokonstriksiyon yapar, periferde de adrenerjik sinir uçları üzerinde NA salgılanmasını önlemede rol oynayan alfa 2 reseptörlerini selektif olarak uyurarak hipotansiyona ve vagusu uyurarak bradikardiye neden olur. Bunun yanı sıra ağız kuruluğu, konstipasyon, impotans (%0-24) ve jinekometri diğer yan etkiler arasında sayılabilir (2, 6). Rebound fenomeni genellikle 30 günden uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarda ilaç kesildiğinde ya da doz atlandığında oluşur. Belirtiler hipertansiyon, baş ağrısı, anxiete, insomni, terleme, bulantı, hipersalivasyon, kardiyak aritmiler şeklindedir. Ciddi boyutlara ulaşabilecek rebound fenomeninin önlenmesi için hastanın ilaçlarını düzenli olarak kullanıp kullanmadığı takip edilmeli, düzenlenen ilaç dozlarının atlanmasına izin verilmemelidir.

Rebound fenomeninin tedavisi: Klonidin vasodilatör opioid peptid olan Beta-endorfin seviyesini artırır. Bir opioid antagonisti olan naloxonun etkisi ise bunun tersi yönündedir. İlginç olarak klonidin intoksikasyonunda opioid intoksikasyonunda olduğu gibi, naloxon antidot olarak kullanılır. Klonidin klorpromazine benzer bir sedatif etki gösterir. STH artışına, CRH ve kortizol kan seviyelerinin düşüşüne neden olur. Metabolizma: Böbrekler vasıtasıyla, %75'i metabolize edilmeden atılır.

Gün: 0	Metadon
Gün: 1	Klonidin
Gün: 2	Klonidin

Mutad	Dozu
6 mikrogr/kg	Test Dozu
6 mikrogr/kg	Yatarken
7 mikrogr/kg	saat: 8.00'de
3 mikrogr/kg	saat: 15.00'de
7 mikrogr/kg	saat: 22.00'de

İnsonmiyi kontrol için gece dozunu arttır.
Kan basınca 90/60'dan düşük olursa dozu azalt.
İlave 0.4 mgr/gün Klondin gerektiğinde verilebilir.

Gün: 11

3 mikrogr/kg

saat: 8.00'de

1 mikrogr/kg

saat: 15.00'de

4 mikrogr/kg

saat: 22.00'de

Gün: 12

2 mikrogr/kg

saat: 8.00'de

2 mikrogr/kg

saat: 22.00'de

Gün: 13

2 mikrogr/kg

saat: 8.00'de

Klonidin dozunun tedricen azaltılması rebound hipertansiyon fenomeninden kurtulmak içindir.

Gün: 14

Klonidinsiz (1).

YENİ GELİŞMELER

1- Klondinin, opiate reseptör antagonistleri naloxon (IV) veya naltrexon (oral) ile beraber kullanımında detoksifikasyon periodunun kısaltıldığı görülmüştür. Çünkü opiate reseptör antagonistleri klondin ile sinerjik etkileşim gösterir. Klondin+oral naltrexone kullanımının yoksunluk belirtilerini 5 gün içinde sona erdirdiği bildirilmiştir (3).

2- Gold M.S. ve arkadaşları tarafından klondine benzer özellikleri olan yeni geliştirilmiş bir alfa-2 adrenerjik agonisti olan lofexidine'in klondin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Lofexidine'in avantajları daha az sedasyona ve hipotansiyona yol açmasıdır.

KLONİDİN VE MİANSERİN ARASINDAKİ İLİŞKİ

Teorik olarak bir alfa antagonist olan mianserin klondinle zıt olarak etkileşim göstermesi düşünülmüşken klinik uygulamada değişik sonuçlar vermektedir. Klondin ve mianserin kombinasyonu, klondinin hipotensif etkisini azaltmaz, fakat bradikardik etkisini zayıflatır. Mianserinin klondinin salivasyonu azalması, sedasyon, katekolamin çıkışını azaltma yetileri üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Mianserin klondinle hemen hemen hiç

karşılıklı etkileşime girmemesi bu tetrasiklik anti-depresanın opioid yoksunluk sendromu tedavisindeki klondin kullanımı esnasında klondinin yan etkisi olarak oluşan depresyonun sağaltımında kullanılabileceğini akla getirmektedir.

Zaten bu yazının amacı, yoksunluk sendromunda kullanımına başlanacak klondinin mianserinle ilişkisini araştırarak olan bir çalışmanın ön hazırlıklarını belirtmektedir (8, 4).

SONUÇ

Halen elimizde sentetik opioid droglarının (Metadon, Dextropropoxyphen) bulunmaması bunların opioid yoksunluk sendromunda kullanımını engellemektedir. Öte yandan benzodiazepinlerin opioid yoksunluk sendromundaki tedavi gücü bütün semptomların sağaltımında yeterli değildir. Klondinin benzodiazepin yoksunluk sendromundaki etkisizliği de bu açıdan ilgi çekici bir gözlemdir (5). Daha önce yurdumuzda antihipertansiyon ilacı olarak kullanılan klondin uykusuzluk, ağrı ve lakrimasyon haricindeki opioid yoksunluk semptomlarını ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca bağımlılık yapıcı herhangi bir özelliğinin bulunmaması klondinin diğer sentetik opioid droglarda olduğu gibi illegal kullanım olasılığını da ortadan kaldırmaktadır. Her ne kadar klondinin kötü kullanımına ait nadir yayınlar varsa da

bu yazılarda belirtilen vakalar genelde klonidini tek başına değil de bir diğer drogla beraber kullanılmaktadır (9). Düşünlük ve sedasyon etkisi klonidine göre düşük olan lofexidin ise kötü kullanım potansiyeli minimaldir. Bir klonidin analogu olan lofexidine ise daha az sedatif ve hipotansif olması nedeniyle klonidine üstünlük göstermektedir. Gerek klonidin gerekse lofexidin yazıda anlatılan özellikleri dolayısıyla yurdumuzdaki opioid bağımlılarının yoksunluk sendromunun sağaltımında seçkin tedavi ilacı olabilecek güçtedir.

Adı geçen ilaçların kullanımı, yoksunluk sendromları ağır seyreden ya da dayanma eşikleri düşük olan opioid bağımlısı hastaların tedavilerini yarım bırakmalarını önleyecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Agren Hans: Clonidine treatment of the opiate withdrawal. Acta psychiat. Scn. 1986: Suppl. 327: 91-113.
- 2- Braunwald Eugene: Harrison's Principles of Internal Medicine 12. Mac Graw-Hill 1987.
- 3- Charney Denis et al: The combined use of clonidine and naltrexon as a rapid safe and

effective treatment of abrupt withdrawal from methadone: Am J Psychiatry 1986 143: 831-837.

- 4- Elliot H.L. et al: Pharmacodynamic studies on mianserin and its interactions with clonidine: Eur J Pharmacol 1981 21: 97-102.
- 5- Goodman W et al: Ineffectiveness of clonidine in the treatment of the benzodiazepine withdrawal syndrome: Am J Psychiatry 1986 143: 900-903.
- 6- Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji 1984: Cilt 2
- 7- Lagrue G: La Revue du Praticien 1987 9:15-17.
- 8- Reid J Lot et al.: Pharmacodynamic studies on the interaction between Clonidine and the tetracyclic antidepressant mianserin in man: Department of Materia Medica: Stobhill General Hospital: Glasgow Scotland.
- 9- Schaut John, Schnoll Sidney: Four cases of clonidine abuse: Am J Psychiatry 1983: 140: 1625-1627.
- 10- Svenson Torgny: Clonidine in abstinence reactions: Acta Psychiatr Scan 1986: Suppl 327: 19-42.