

ANKSİYETE VE UYKU İLAÇLARI

Dr. Hüseyin DORUK

GATA Geriatri Bilim Dalı, Ankara

Anksiyete İlaçları

Anksiyete, belirli tehdit edici durumlar karşısında hayatta kalmak için gerekli normal uyuma yönelik duygusal ve fiziksel bir cevaptır. Kişinin günlük hayatını sürdürmesine engel olacak şekilde uygunsuz ve aşırı şiddette anksiyete ortaya çıkarsa bu durum "Patolojik Anksiyete" olarak adlandırılır.

Anksiyete bozuklukları yaşlılarda en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biri olmasına, yaşlıların yaşam kalitesini azaltmasına ve sağlık hizmetlerini kullanma sıklıklarının ve de sağlık harcamalarını artırmasına neden olması açısından oldukça önemlidir.

Anksiyolitik ajanlar (genellikle benzodiazepinler olarak tanımlanan) en sık kullanılan psikotrop ilaçlardır.

İlk major anksiyolitik grup olan barbituratlar, sedatif-hipnotik ve antiepileptik ajanlar olarak geliştirilmiş ve ilk olarak 1900'ler de pazardaki yerlerini almışlardır. Bir karbamat türevi olan mebrobamat, sedatif-anksiyolitik bir ajan olarak, yaklaşık 60 yıl sonra pazara sunulmuştur. Bu iki ilaç grubu giderek kullanımı azalmasına rağmen, düşünülmenin ötesinde bir reçetelendirme sıklığına sahiptir.

1960'ların başında pazara giriş yapan benzodiazepinler, anksiyeteye yönelik mevcut farmakolojik yaklaşımları derinden sarsmıştır. Anksiyolitik-hipnotik özellikleri, yüksek dozlarında sahip oldukları daha geniş güvenlik marjinleri ve fiziksel bağımlılık oluşturma potansiyelleri zaman geçmeden fark edilmiştir. Alprozolam ve lorazepam, depresyonla ilişkili anksiyetede endike olup, bazı çalışmalar antipanik ve antidepresan özelliklerinin imipramin ve fenelzin ile benzerlik gösterdiğine işaret etmektedir. Klonazepamın'ın de lorazepam gibi bazı antipanik etkileri olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen şu anda kullanımda olan tüm benzodiazepinler hem kronik anksiyete hem de stresli yaşantılar veya tıbbi durumlara sekonder olarak ortaya çıkan anksiyete durumlarının tedavisinde faydalıdır.

Bir seratonin 1A (5-HT_{1A}) agonisti olarak karma dopaminergik etkileri de olan buspiron'un ABD'de 1987 yılında anksiyetede kullanımı onaylanmıştır.

Öte yandan, antikonvülzanların anksiyete durumlarında kullanımları gittikçe yaygınlaşmaktadır. Gabapentin ve pregabalin gibi ajanlar bazı anksiyete bozukluklarının tedavisinde daha sık kullanılan antidepresanlara alternatif veya adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.

Anksiyeteye yönelik daha az kullanılan farmakolojik yaklaşımlar antihistaminik ve otonom ajanları (beta bloker gibi) içermektedir. Antihistaminikler başlıca genel bir sedatif etkiye sahip olup, onlardan daha sık kullanılan otonom ajanlar ise hem periferik ve merkezi nonadrenerjik aktiviteyi hem de anksiyeteye özgü çoğu bulguyu (tremor, palpasyon ve terleme gibi) baskılayarak etki gösterirler. Fenotiyazinler, birçoğu için anksiyete kullanım endikasyonu bulunsa da, özellikle son yıllarda ABD'de bu amaçlı kullanımları giderek azalmakta

olan ajanlardır. Atipik antipsikotikler de anksiyolitik etkilere sahip gözükmektedir. Atipik antipsikotiklerin tedaviye dirençli obsesif kompulsif bozukluğu (OKS) ve panik bozukluğu gibi bazı anksiyete hastalıklarında kullanımları, tardif diskineziye yol açma risklerinin daha düşük olması nedeniyle gittikçe artmaktadır.

Çok sayıda yeni grup antidepresan ilacın (esasen selektif seratonin gerilim inhibitörleri (SSRI) ve venlafaksin gibi) tüm anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılması çokça tartışar bulmuş olmakla birlikte, insomnia tedavisinde kullanımları o denli cazip değildir. Ancak, mirtazepin ve trazodon hipnotik bir olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Klomipramin OKB tedavisinde etkinliği gösterilmiş tek trisiklik antidepresan (TSA) ilaçtır. Ancak, SSRI grubu ilaçların tümü aynı zamanda OKB tedavisi içinde etkin ajanlar olarak gözükmektedir.

Çok genel bir bakış ile benzodiazepinlerin sıklıkla bulgu giderilmesinde en hızlı etki profiline sahip ajanlar olduğu, antidepresanlar için bu sürenin haftalar ile, bilişsel-davranışlı tedaviler ile ise 3 ay veya daha uzun bir zaman dilimiyle temsil edildiği söylenebilir. Bilişsel-davranışlı tedavi programlarına katılımları sayesinde durumlarında iyiyeye gidiş gözlenen bazı hastaların, kaydettikleri bu iyileşmeyi ilaç tedavisi alan hastalara göre, tedavi sonrası çok daha uzun bir dönem boyunca koruyabildiğini gösteren kanıtlar mevcuttur.

Uyku İlaçları

İnsomnia yaygın bir sorundur. Çeşitli toplum taramaları insomnia belirtilerinin yetişkinlerin yaklaşık üçte birinde olduğunu göstermiştir.

Benzodiazepinler en yaygın reçete edilen sedatif hipnotiklerdir. Her ne kadar çoğu benzodiazepinin hipnotik özelliği olsada, FDA tarafından hipnotik olarak endikasyon alanlar flurazepam, temezepam, estazolam, kuazepam ve triazolam'dır. Her ne kadar hipnotikleri uzun süre kullanımından kaçınmak akıllıca olsada, uzamış benzodiazepin kullanımı sıklıkla söylendiğinden daha az zararlı olabilir ve gerçekten bazı yararlar sağlayabilir. Plasebo kontrollü çalışmalar hipnotik etkinliklerinde 24 haftaya kadar azalma olmadığını, tek kör çalışmalarda etkinliğin bir yıla kadar sürdüğü gösterilmiştir. Bugüne kadar, hangi hipnotik benzodiazepinin ne zaman etkisiz olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

Dört benzodiazepin olmayan ilacın da (zolpidem, zalepron, eszopiklon ve ramelton) hipnotik olarak FDA onayı vardır.

Triazolam, zolpidem ve eszopiklonun etkinliklerinin plasebo kontrollü çalışmalarda 4-5 hafta, tek kör çalışmalarda 6 haftaya kadar devam ettiğine dair kanıt mevcuttur. Diğer, daha az resmi kriterler kullanılan çalışmalar (uykunun kişi veya gözleyen tarafından değerlendirildiği) faydanın bir yıla kadar sürdüğünü göstermiştir.

Trazadonun yatarken verilen 50-200 mg'lık dozu hipnotik etkiye sahiptir. Yan etkileri sabah mahmurluğu ve nadir görü-

len priapizmdir. Hipnotik etkilerine tolerans oluşursa bile bu aylar veya yıllar sonra gelişir. İlacın bilinen kötüye kullanılma olasılığı ve belirgin çekilme belirtileri yoktur.

Diğer TSA'lar içerisinde amitriptilin, imipramin, doksepin bu konuda az çalışılmalarına rağmen iyi hipnotiktirler. Triptamin en çok çalışılan ve uykuya yardımcı olduğu gösterilmiş TSA'dır.

Gabapentinin ağrı, bipolar bozukluk, anksiyete ve insomnia tedavisinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Yatarken alınan 100-900 mg ve belki daha yüksek dozları güvenli gözükmektedir.

Antihistaminik ilaçlar yoğun sedatif etkileri nedeni ile hipnotik amaçlı kullanılabilirler. Difenhidramin, hidroksizin, doksilamin süksinat bu ilaçlar arasındadır.