

Anksiyete Tedavisinde Kullanılan İlaçların Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği

İ. Tayfun UZBAY*, Nevzat YÜKSEL**

XIX. yüzyılın sonlarına doğru barbitüratların sentezlenmesine kadar anksiyete tedavisinde kullanılabilen herhangi bir ilaç yoktu. İnsanlar kaygı ve gerginliklerini gidermek için eski çağlardan beri rahatlatıcı etkilerini keşfetmiş oldukları alkol (etil alkol) ve benzeri keyif vericileri kullanmışlardır (Brick ve Carlton 1998). Almanya'da Adolf von Baeyer isimli araştırmacı, 1864 yılında, malonik asid ve ürenin kondensasyonu ile barbitürik asid (malonil üre) isimli yeni bir kimyasal madde sentezledi. Barbitürik asid davranış üzerine etkisiz bir bileşik olmakla beraber, molekülde yapılan küçük değişikliklerle elde edilen barbitüratlar etkili bileşiklerdi (Dundee ve McIlroy 1982). İlk sentezlenen barbitürat türevleri 1900'lü yılların başlarında tedavide kullanılmaya başlanan barbitital ve fenobarbital oldu. Her iki ilaç ta sedatif ve antikonvülzan etkileri ile o zamana kadar kloralhidrat ve bromidlerden başka seçeneği olmayan hekimler tarafından sık olarak kullanılmaya başladı (McKim 2000). Bu iki bileşiği izleyerek binlerce farklı barbitürat türevi sentezlenmekle beraber bunların ancak 50 kadarı tedavide kullanım olanağı bulabilmiştir. Barbitürat bileşikleri XX. yüzyılın ikinci yarısına kadar anksiyetenin yanısıra artritren yatak ıslatmaya

kadar 77 çeşit rahatsızlığın tedavisinde kullanılmış veya denenmiştir (Reinisch ve Sanders 1982).

Barbitürat türevlerine kronik kullanımda hızla fiziksel bağımlılık gelişmesi ve tedavi aralıklarının (etkin ve toksik dozları arasındaki aralık) dar oluşu bunların anksiyete tedavisinde kullanımını oldukça kısıtlamıştır. Günümüzde anksiyete tedavisinde barbitürat türevleri kullanılmamaktadır (McKim 2000).

İDEAL BİR ANKSİYETE GİDERİCİ İLAÇTA BULUNMASI GEREKEN ÖZELLİKLER

Günümüzde psikoaktif ilaçlar oldukça yaygın olarak yazılmaktadır. Yurt dışında yakın tarihlerde gerçekleştirilen bir çalışmanın sonuçları anksiyete giderici ve antidepresanların tüm reçetelenen ilaçların %20'sini oluşturduğunu göstermektedir (Linden ve ark. 1999). Anksiyete gidericilerin bu kadar sık reçetelenmesi, anksiyete sıklığının giderek artması ve yeni anksiyete giderici ilaçların tedaviye girmesi anksiyetenin farmakolojik tedavisinde rasyonel ilaç kullanımını gündeme getirmektedir. Anksiyete tedavisinde rasyonel ilaç kullanımı için en önemli koşul ise anksiyete giderici amaçla kullanılan ilacın bazı kriterlere uymasının gerekli görülmesidir. Anksiyete giderici amaçla kullanılan bir ilaç aşağıda sıralan dört ölçüte uyduğu ve/veya yaklaştığı ölçüde ideal bir anksiyete giderici olarak kabul edilir (Oglesby 1999):

1. İlaç anksiyeteyi etkili bir şekilde hafifletmelidir. İlacın etkinliği anksiyetenin kaynağı ve şiddetine bağlı olmalıdır.

* Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Deneysel Psikofarmakoloji Araştırma Ünitesi, ANKARA

**Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

Nakane ve ark. 1994) ve adenozin gerialımını inhibe ederek adenoziyerjik aktiviteyi arttırıcı (Stone 1999) etkilerinin de anksiyete giderici etkilerine katkı sağlaıabileceğine işaret etmektedir.

Benzodiazepinler genellikle yaygın anksiyete bozukluğu üzerine etkili ilaçlardır (Carvey 1998, Davidson 2001). Alprazolam ve lorazepam panik atakların kontrolünde de etkili bulunmuştur. Benzodiazepinlerin fobilerin kontrolü veya tedavisindeki etkinliği ise tartışmalıdır (Carvey 1998).

Benzodiazepinler anksiyete giderici etkilerini genellikle belirgin bir sedatif etki göstermeyen dozlarında oluştururlar. Ancak doza ve kişinin yatkınlığına bağlı olarak belirgin sedatif etkileri de vardır. Yüksek dozlarda hipnotik etkileri belirginleşir, motor koordinasyonu bozarlar ve psikomotor reaksiyon hızını azaltırlar. Anksiyete giderici etkili benzodiazepinlerin sedatif ve motor koordinasyonu bozucu etkilerine zaman içinde tolerans gelişebilir (Haefley 1985). Anksiyete giderici etkilerine tolerans gelişip gelişmediği konusu ise tartışmalıdır (Rang ve ark. 1998). Anksiyete tedavisinde kullanılan benzodiazepinlerin başlangıç oral anksiyete giderici dozları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Anksiyete giderici etkili benzodiazepinlerin farmakokinetik özellikleri

Oral yoldan kullanılan benzodiazepinler yağda çözünme özelliklerine göre değişen absorpsiyon hızlarına sahiptir. Anksiyete giderici benzodiazepinler içinde yağda çözünürlüğü en yüksek olan diazepamdır. Yağda çözünürlüğü yüksek olan diazepam daha düşük olan alprazolam, lorazepam ve oksazepam göre gastrointestinal kanaldan daha hızlı absorbe

edilir ve etkisi daha süratli başlar (Grenblatt ve Shader 1985).

Anksiyete giderici etkili benzodiazepinler karaciğer mikrozomal enzimleri aracılığı ile metabolize edilirler. Diazepamın karaciğerde oluşan metaboliti nordazepam (desmetildiazepam) da diazepam benzer etkilere sahiptir ve diazepamın etkilerinin diğer ilaçlara göre daha uzun sürmesinden de sorumludur. Gerek aktif metabolitler gerekse aktif olmayan metabolitler glukuronidasyonla glukuronat formuna çevrilerek idrarla vücuttan atılır (Grenblatt ve Shader 1985). Anksiyete giderici amaçla kullanılan benzodiazepinlerin kendilerinin ve aktif metabolitlerinin yarılanma ömürleri, etki süreleri ve anksiyete giderici etkileri dışındaki farmakolojik etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Yan etkileri

Benzodiazepinlerle tedavinin başlangıcında en sık karşılaşılan yan etki sedasyon, uyuşukluk ve uykuya eğilim gibi belirtilerdir ve bu yan etkilere zaman içinde hızla tolerans gelişir (Smith 1992, Rickels ve Schweizer 1998). Özellikle diazepam gibi uzun etki süreli benzodiazepinlerde sedatif yan etki çok daha belirgindir ve ilaç alımını izleyen ertesi günde de devam edebilir. Buna "artık etki" (hangover) adı verilir ve nordazepam gibi aktif metabolitlerin organizmadan atılmasının uzun sürmesi ile ilişkilidir (McKim 2000). Gerek akut gerekse kronik kullanımda doza ve kişinin duyarlılığına bağlı olarak, özellikle nispeten yüksek dozlarda anterograd amnezi, motor koordinasyonda bozulma, nistagmus ve ataksi gibi yan etkiler oluşturabilirler (Smith 1992, Rang 1998, Davidson 2001).

Benzodiazepinlerin tedaviyi kısıtlayan en önemli yan etkileri kronik kullanıldıklarında doza ve kullanım süresine bağlı kişiye göre değişen süre ve şiddette fiziksel bağımlılık oluşturmaları ve kesilmeleri halinde yoksunluk sendromuna neden olmalarıdır (Smith 1992). Benzodiazepin yoksunluk sendromu şiddeti ve görülme sıklığı kişiye göre değişen anksiyete, tremor (özellikle ellerde ve göz kapaklarında), uykunun REM döneminde uzamaya bağlı olarak belirgin uykusuzluk, görsel ve işitsel halusinasyonlar, epileptik nöbetler, taşikardi, terleme, kusma, karın krampları ve deliryum gibi semptomlarla karakterizedir ve benzodiazepin kullanan kişide fiziksel bağımlılık geliştiğinin en somut göstergesidir (Petturson ve Lader 1981, Rang ve ark. 1998). Benzodiazepinlere bağımlılık gelişmesi riski yüksek

Tablo 1. Anksiyete giderici benzodiazepinlerin başlangıç oral dozları*

İlaç	Başlangıç oral doz
Diazepam	5-10 mg
Klordiazepoksid	10-20 mg
Oksazepam	15-30 mg
Lorazepam	1-2 mg
Alprazolam	0.25-05 mg
Prazepam	10-20 mg
Halazepam	20-40 mg
Klorazepat	7.5-30 mg

*Smith 1992

Tablo 3. Benzodiazepinlerle gözlenen klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri*

Etkileştiği ilaç	Ortaya çıkan etki
Alkol	Birbirlerinin özellikle sedatif, kas gevşetici ve motor koordinasyonu bozucu etkilerini arttırırlar. Yüksek dozlarda birlikte alınmaları solunum depresyonu ve ölüme neden olabilir.
Anestezik	Anesteziklerin yaptığı sedasyon BZ'ler tarafından arttırılır.
Antiasid	Diazepamın absorpsiyonu antiasidler tarafından bir miktar geciktirilir.
Antikolinergik	BZ'lerin absorpsiyonu antikolinergikler tarafından geciktirilir.
Antihistaminik	Sedatif etkide artış.
Antihipertansif	Antihipertansif etkide artış ve hipotansiyon.
Baklofen	Sedasyonda artış.
Barbitürat	Birbirlerinin özellikle sedatif, kas gevşetici ve motor koordinasyonu bozucu etkilerini arttırırlar. Yüksek dozlarda birlikte alınmaları solunum depresyonu ve ölüme neden olabilir.
β-blokör	Propranolol ve metoprolol diazepamın vücuttan atılımını anlamlı ölçüde yavaşlatır ve etkinliğini arttırır. Ayrıca hipotansif etkide artış.
Siklofosfamid	Siklofosfamid toksisitesinde artış.
Alprazolam + Dekstropoksifen	Alprazolamın sedatif etkisinde artış.
Digoksin	BZ düzeylerinde ve etkinliğinde artış.
Simetidin	Simetidin diazepam ve klordiazepoksidin metabolizmasını inhibe eder. Lorazepam ve oksazepam ile etkileşmez.
Heparin	Kan BZ düzeylerinde geçici yükselme.
İzoniazid	İzoniazid diazepamın vücuttan atılımını geciktirirken oksazepam ile etkileşmez.
Ketokonazol	Oral ketokonazol alınması klordiazepoksidin etkinliğinde orta derecede bir artışa neden olur.
L-Dopa	Diazepam levodopanin etkinliğini antagonize ederek parkinson belirtilerinin şiddetlenmesine neden olurlar.
Lityum	Hipotermi gelişebilir.
T. Antidepresan	Sedatif etkide artış.
Narkotik analjezik	Karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini arttırırlar.
Nöroleptik	Sedatif ve motor koordinasyonu bozucu etkilerde artış. Hipotansiyon ve solunum depresyonu görülebilir. Eğer BZ iv verilmişse ani ölüm riski.
Omeprazol	Omeprazol diazepamın klerensini (vücuttan atılımını) %50 oranında yavaşlatabilir.
Ksantinler	Kafein ve teofilin BZ'lerin sedatif etkilerini antagonize eder. Bu ilaçlar doz aşımında yararlı olabilir.
Mirtazepin	Sedatif etkide artış.
Tütün	Sigara içme BZ'lerin klerensini arttırarak etkinliklerini azaltır.
Rifampisin	Rifampisin özellikle diazepamın klerensini oldukça yavaşlatarak vücutta birikmesine neden olabilir.

* Bazire 1995'den özetlenmiştir. BZ= Benzodiazepin

Bağımlılık riskini arttıran uzun süreli tedavide zaman zaman tedaviye ara vererek benzodiazepin yerine plasebo vermek ve tekrar benzodiazepin tedavisine dönmek bağımlılık riskini azaltır.

3. Benzodiazepinlerin eliminasyon yarılanma ömürleri bireyler arasında geniş ölçüde değişkenlik gösterir. Bir hasta için etkili olan doz başka biri için etkisiz veya belirgin yan etki potansiyeline sahip olabilir.

5 saat). İdrarla değişmeden atılan buspiron miktarı ise oldukça düşüktür (Gammans ve ark. 1986).

Buspironun vücuttan atılımı karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda ve yaşlılarda yavaşlayabilir. Bu nedenle karaciğer hastalarında ve yaşlılarda dozun ayarlanması gerekebilir (Dalhoff ve ark. 1987, Trevor ve Way 1995, Yüksel 2001).

Yan etkiler

Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, sinirlilik, uykusuzluk, göğüs ağrısı, miyoklonik çekilmeler, kulak çınlaması ve yorgunluk buspiron tedavisi esnasında ortaya çıkan belli başlı yan etkiler olarak belirtilmektedir (Newton ve ark. 1986, Smith 1992, Rang 1998, Carvey 1998). İlacın etkin ve toksik dozları arasındaki mesafe geniştir (Smith 1992) bu nedenle doz aşımından ölüm nadirdir.

Buspiron gebelikte benzodiazepinlere göre daha güvenli bir ilaç olarak kabul edilmekle beraber, gebelikte güvenli olduğunu kanıtlayacak ölçüde yeterli veri yoktur. Bu nedenle gebelerde özellikle gebeliğin ilk döneminde buspiron kullanılması tavsiye edilmez (Bazire 1995). Buspironun insanlarda anne sütüne geçip geçmediği ile ilişkili literatürde her hangi bir bilgi bulunmamakla beraber, deney hayvanı çalışmalarının sonuçları süte geçtiğine işaret etmektedir. Bu nedenle emzirenlerde de buspiron kullanılması tavsiye edilmemektedir (Bazire 1995).

İlaç Etkileşmeleri

Buspironun fluoksetin ile birlikte kullanımı anksiyete giderici etkinliği azaltır. Trazodon ile birlikte kullanımında serum SGPT/ALT düzeylerinde yükselmeler ortaya çıkabilir. MAO inhibitörleri ile birlikte buspiron kullanımı kontrendikedir (Bazire 1995).

ANKSİYOLİTİK ETKİLİ ANTİDEPRESANLAR

Trisiklik antidepresanlar

Amitriptilin, imipramin ve desipramin gibi trisiklik antidepresanların antidepresan etkilerinin yanısıra yaygın anksiyete bozukluğu, panik ataklar, obsesif kompulsif bozukluk, sosyal fobi ve posttravmatik stres bozukluğu gibi anksiyete tiplerinde yararlı etkileri saptanmıştır (Lydiard ve ark. 1996, Ninan 1999, Feighner 1999, Davidson 2001). Bununla beraber, bazı çalışmaların sonuçları imipramin gibi bazı trisiklik antidepresanların sosyal fobi tedavisinde etkili olmadığına işaret etmektedir (Simpson ve ark. 1998, Zohar ve Westenberg 2000). Bazı yazarlar trisiklik antidepresanların özellikle yaygın anksiyete bozuk-

luğunun tedavisinde en az benzodiazepinler kadar etkili olduğunu ileri sürmektedirler (Johnstone ve ark. 1980, Davidson 2001). Bununla beraber, benzodiazepinlerin aksine, trisiklik antidepresanlar anksiyetenin önlenmesinde etkisizdir (Muskin ve Fyer 1981, Davidson 2001) ve anksiyete giderici etkileri ancak uzun süreli kullanımda ortaya çıkar (Hohen-Saric 1982).

Trisiklik antidepresanların anksiyete giderici etki düzeneği net olarak belirlenebilmiş değildir. Bununla beraber anksiyete giderici etkiden sorumlu olabilecek bazı görüşler ileri sürülmüştür. Birçok trisiklik antidepresan presinaptik noradrenerjik otoresptörleri uyararak lokus seruleusta noradrenerjik aktiviteyi azaltmaktadır (Nybäck ve ark. 1975). Lokus seruleusun uyarılması ve noradrenalin düzeyinin artmasının korku duyumsama, taşikardi, tremor, ağız kuruluğu, kan basıncında artış, gastrointestinal sistemde peristaltik hareketlerde artış, terleme ve pupilalarda genişleme gibi otonomik ve emosyonel anksiyete semptomlarına neden olduğu (Redmond ve Huang 1979, Hohen-Saric 1982, Ninan 1999) göz önüne alındığında lokus seruleus üzerindeki inhibitör etkilerin trisiklik antidepresanların özellikle somatik anksiyete belirtilerinin giderilmesindeki etkilerinden sorumlu olduğu düşünülebilir. Uzun süreli antidepresan tedavisinin beyin hipokampus gibi bazı bölgelerinde adrenerjik b reseptörlerin yoğunluğunda ve uyarılabilme yeteneklerinde değişiklikler oluşturabileceği ve bunun anksiyete giderici etkinlikte rolü olabileceği de ileri sürülmüştür (Hohen-Saric 1982). Bu görüş henüz net bir şekilde kanıtlanamamıştır ve spekülatif olma özelliğini sürdürmektedir. Bununla beraber, trisiklik antidepresanların anksiyete giderici etkilerinden onların lokus seruleus, santral noradrenalin alın ve adrenerjik b reseptörleri ile etkileşmelerinin sorumlu olduğunu ancak bu etkileşmenin ayrıntılarının henüz net olarak bilinmediğini ileri sürebiliriz.

Amitriptilin, imipramin ve desipramin oral yoldan alındıklarında gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olurlar. Her üç ilaç karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve aktif metabolitleri olan nortriptilin, desipramin ve desmetilimipramine dönüşür. En yüksek plazma konsantrasyonuna sırasıyla 6, 2 ve 4 saatte ulaşırlar. Amitriptilinin eliminasyon yarılanma ömrü 8-24 saat, desipraminin eliminasyon yarılanma ömrü 12-24 saat, imipraminin eliminasyon yarılanma ömrü ise 4-18 saat arasında değişir (Bazire 1995).

Tablo 4. Trisiklik antidepresanlarla gözlenen klinik olarak önemli ilaç etkileşmeleri*

Etkileştiği ilaç	Ortaya çıkan etki
Alkol	Sedatif ve motor koordinasyonu bozucu etkilerde ve prokonvülzan etkide artış.
Antikolinergikler	Özellikle yaşlılarda antikolinergik yan etkilerde belirgin artış.
Antihistaminikler	Sedasyonda ve antikolinergik etkilerde artış.
Baklofen	Multiple sklerozisli hastalarda kas tonusunda kaybolma.
Barbitüratlar	Barbitüratlar enzim indüksiyonu ile özellikle amitriptilin ve desipraminin plazma düzeylerini azaltırlar.
Klonidin	Klonidinin antihipertansif etkinliği azalır.
Diltiazem	TCA'ların vücuttan atılmaları yavaşlar. Özellikle kardiyotoksik yan etkiler belirginleşir.
Disülfiram	Amitriptilin disülfiramın etkisini artırır.
Fenfluramin	Plazma TCA düzeylerinde ciddi artışlar. TCA intoksikasyonu olabilir.
Guanetidin	Guanetidinin antihipertansif etkisi ortadan kalkar.
H ₂ Blokörleri	Artmış TCA plazma düzeyleri ve etkileri.
Lityum	Myoklonus, nörotoksikite ve epileptik nöbetler görülebilir.
Morfin	Amitriptilin morfinin analjezik etkisini potansiyelize eder.
Nöroleptikler	Birbirlerinin kan düzeylerinde ciddi artışa neden olurlar. Özellikle antikolinergik yan etkiler belirginleşir ve tardif diskinezi riski artar.
Oral kontraseptif	Oral kontraseptifler trisiklik antidepresanların yan etkilerini şiddetlendirebilir.
Fenindion	Kanama riskinde artış.
Fenilbutazon	TCA'ların absorpsiyonunda yavaşlama.
Sukralfat	Amitriptilin absorpsiyonunda azalma.
Sempatomimetikler	Hipertansiyon ve aritmiler ortaya çıkar.
Verapamil	TCA'ların vücuttan atılımı yavaşlar ve yan etkileri şiddetlenir.

* Bazire 1995'ten özetlenmiştir. TCA= Trisiklik antidepresan

sanlar ve benzodiazepinler kadar ayrıntılı bilgi yoktur. Sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin vücuttan atılmadan önce karaciğerde metabolize edilirler. Sitalopramın metaboliti olan demetilsitalopram, fluoksetinin metaboliti olan norfluoksetin ve sertralinin metaboliti olan norsertralin SSRI özelliği gösteren aktif metabolitlerdir. Sertralin ve paroksetinin eliminasyon yarılanma ömrü bir gün, sertralinin aktif metaboliti olan desmetilsertralinin eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 gün kadardır. Fluoksetinin eliminasyon yarılanma ömrü 24 gün arasında, aktif metaboliti norfluoksetinin eliminasyon yarılanma ömrü ise 7-15 gün arasında değişir (Preskorn 1994, Caccia 1998).

SSRI'lar trisiklik antidepresanlara göre daha düşük şiddette kardiyotoksik ve antimuskarinik yan etkilere sahiptir. Sedatif etkileri düşüktür. Bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi gibi gastrointestinal sorunlar,

anksiyetede artış (tedavinin başlangıcında), başağrısı, tremor, epileptik nöbetler, hipomani ve mani, terleme ve cinsel işlev bozuklukları SSRI'lar ile tedavide karşılaşılan belli başlı sorunlardır. Epileptiklerde ve manik evreye giren hastalarda SSRI'lar kullanılmamalıdır. Gebelik ve emzirmede güvenli olduklarını kanıtlayabilecek yeterli veri yoktur. Bu nedenle gebelerde ve emzirenlerde mümkün olduğunca kullanılmaması önerilmektedir (Bazire 1995, Kayaalp 2001).

SSRI'lar ile belli başlı ilaç etkileşmeleri Tablo 5'te verilmiştir:

Serotonin noradrenalin gerilim inhibitörleri

Bu grubun en önemli üyesi olan venlafaksin ile ilişkili tüm bilgiler ayrıntılı olarak bu ek sayının son maddesinde ele alınacağından burada anlatılmamıştır.

Doksilamin gece sedasyonu sağlama ve uykusuzluğun tedavisinde kısa süreli olarak kullanılabılır (Kayaalp 2001). Hidroksizin H1 reseptörlerin yanısıra muskarinik kolinerjik reseptörleri de bloke eder ve antimuskarinik etkileri de vardır (Davidson 2001). Lader ve Scotto (1998) gerçekleştirdikleri çok merkezli ve plasebo kontrollü bir çalışmada hidroksizinin buspirona yakın oranda yaygın anksiyete bozukluğunu tedavi ettiğini gözlemlemişlerdir. Ancak hidroksizinin rutin olarak yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanımı söz konusu değildir ve Lader ve Scotto'nun bulgularının daha fazla sayıda çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Doksilaminin oral 25 mg dozunda yatmadan yarım saat önce kullanılması tavsiye edilir. Hidroksizinin anksiyete giderici dozu oral günde 4 kez 50-100 mg arasındadır (DiGregorio ve Barbieri 1997).

Uyuşukluk ve ağız kuruluğu, görme bozukluğu, idrar retansiyonu ve gastrointestinal bozukluk gibi antimuskarinik etkiden kaynaklanan sorunlar ile taşikardi ve aritmiler doksilamin ve hidroksizinle karşılaşılabılır başlıca yan etkilerdir. Gebelikte güvenli oldukları kanıtlanmamıştır. Emzirenlerde süte geçebilir. Eğer alınan doz fazla ise bebekte sedasyon ve antikolinerjik yan etkiler ortaya çıkarabilir (Kayaalp 2001).

Gerek doksilamin gerekse hidroksizin alkol, benzodiazepinler ve antikolinerjik etkili başka ilaçlar ile birlikte additif yönde etkileşir ve birlikte kullanılmamalıdır (Bazire 1995). Bu ilaçların glokom ve prostat hipertrofisi olanlarda ve aritmi problemi olanlarda kullanılması kontrendikedir (Bazire 1995, Kayaalp 2001).

DİĞER ANKSİYOLİTİK İLAÇLAR

Zopiklon ve zolpidem

Zopiklon ve zolpidem benzodiazepin yapısında olmayan ancak GABA benzodiazepin reseptör kompleksinde benzodiazepin bağlanma noktasına bağlanarak etkili olan ilaçlardır (Bazire 1995). Her iki ilaç uykusuzluk tedavisinde kullanılır ve kısa süre içinde başlayarak 6-8 saat kadar süren bir uyku temin ederler (Bazire 1995, Kayaalp 2001). Uyku bozukluğu dışında anksiyete bozukluklarının ve anksiyete semptomlarının tedavisinde pek kullanılmazlar. Rodentlerde gerçekleştirilen bir çalışmada (Griebel ve ark. 1998) anksiyete giderici etkinlikleri oldukça düşük bulunmuştur.

Zopiklon ve zolpidem oral yoldan 7.5 ve 10 mg dozlarında yatmadan önce kullanılmalıdır. Yaşlılarda bu dozlar yarı yarıya azaltılmış olarak uygulanır (Kayaalp 2001).

Yan etkileri benzodiazepinlere göre daha hafiftir. Benzodiazepinlerin aksine artık etkileri yoktur. Uyuşukluk, sersemlik, baş dönmesi, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, ağızda metalik tat ve saldırganlık gibi bazı davranış bozukluklarına neden olabilirler. Her iki ilacın da bağımlılık yapma potansiyeli vardır ve alkol ve madde kötüye kullanımı öyküsü veya riski olanlarda da kullanımları sakıncalıdır. Ayrıca miyastenia gravis, solunum yetmezliği, uyku apnesi, ağır karaciğer hastalığı, gebelik ve emzirmede kullanılmaları kontrendikedir (Kayaalp 2001). Bununla beraber, bağımlılık yapma riskleri benzodiazepinlere göre düşük kabul edilir ve uzun süreli tedavi sonrası kesilme semptomları oluşturmazlar (Holm ve Goa 2000).

Her iki ilaçta benzodiazepinler, barbitüratlar, alkol ve nöroleptikler ile additif yönde etkileşirler ve birlikte kullanılmaları sakıncalıdır. Kan zopiklon düzeyinin metoklopramid ile anlamlı ölçüde arttırılırken, atropin ile anlamlı ölçüde azaltıldığı bildirilmiştir (Bazire 1995).

Abecarnil

Abecarnil beta-karbolin yapısında ve GABA reseptöründe yer alan benzodiazepin bağlanma noktası ile doğrudan etkileşen bir ilaçtır. Beta-karbolinlerin benzodiazepin reseptörleri üzerinden etkileri genellikle bu reseptörlerin antagonizması ve benzodiazepinlerin zıddı etkilerin ortaya çıkması ve anksiyetenin şiddetlenmesi şeklinde olmakla beraber, abecarnil ilginç olarak anksiyete giderici etkilere sahiptir (Oglesby 1999). Yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalar abecarnilin özellikle yaygın anksiyete bozukluğu (Pollack ve ark. 1997, Lydiard ve ark. 1997) ve yaşlılık anksiyetesinin (Small ve Bystritsky 1997) tedavisinde etkili olduğuna işaret etmektedir.

İki ayrı klinik çalışmada abecarnilin uzun süreli kullanımının ani olarak kesilmesinin yoksunluk semptomlarına neden olmadığı gözlenmiştir (Lydiard ve ark. 1997, Aufdembrinke 1998). Alprozalam ile abecarnilin bağımlılık yapma riskini karşılaştıran bir başka klinik çalışmada da abecarnilin alprozalamla göre daha düşük bir kötüye kullanım potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmüştür (Mumford ve ark. 1995). Bununla beraber, Small ve Bystrisky (1997) kronik abecarnil kullanımının kesilmesi sonrası rebound olarak anksiyete semptomlarının daha da

- Kayaalp SO (2001) BNF/TİK Türkiye İlaç Klavuzu □2001 Formülleri. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş.
- Kozak W, Valzelli L, Garattini S (1984) Anxiolytic activity on locus coeruleus□mediated suppression of muricidal aggression. *Eur J Pharmacol*, 105:323□326.
- Laakmann G, Schüle C, Lorkowski G ve ark. (1998) Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology*, 136:357□366.
- Lader M, Scotto J□ (1998) A multicentre, double□blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology*, 139:402□406.
- Linden M, Lecrubier Y, Bellantuono C ve ark. (1999) The prescribing of psychotropic drugs by primary care physicians: An international collaborative study. *J Clin Psychopharmacol*, 19:132□140.
- Lydiard RB, Brawman□Mintzer O, Ballenger JC (1996) Recent developments in the psychopharmacology of anxiety disorders. *J Consult Clin Psychol*, 64:660□668.
- Lydiard RB, Ballenger JC, Rickels K (1997) A double□blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder. Abecarnil Work Group. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 11):11□18.
- McKim WA (2000) *Drugs and Behavior □An Introduction to Behavioral Pharmacology*. 4. Baskı, New Jersey, Upper Saadle River, s.154□178.
- Mumford GK, Rush CR, Griffiths RR (1995) Abecarnil and alprazolam in humans: Behavioral, subjective and reinforcing effects. *J Pharmacol Exp Ther*, 272:570□580.
- Nakane H, Shimizu N, Hori T (1994) Stress□induced norepinephrine release in the rat prefrontal cortex measured by microdialysis. *Am J Physiol*, 267(6 pt 2):R1559□R1560.
- Newton RE, Marunycz JD, Alderdice MT (1986) Review of the side□effect profile of buspirone. *Am J Med*, 80(Suppl 3B):17□21.
- Ninan PT (1999) The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry*, 60(Suppl 22):12□17.
- Nutt D (2001) Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 11):22□27.
- Nybäck H, Walters JR, Aghajanian GK ve ark. (1975) Tricyclic antidepressants: Effects on the firing rate of brain noradrenergic neurons. *Eur J Pharmacol*, 32:302□312.
- Oglesby MW (1999) Predicting anxiolytic and anxiogenic drug phenomena. In: Gülhane Psychopharmacology Symposium. H Aydın, İT Uzbay (Ed), Ankara, Gülhane Military Medical Academy Printing Office, s.81□96.
- Petturson H, Lader MH (1981) Benzodiazepine dependence. *Br J Addict*, 76:133□145.
- Pollack MH, Worthington JJ, Manfro GG ve ark. (1997) Abecarnil for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo□controlled comparison of two dosage ranges of abecarnil and buspirone. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 11):19□23.
- Preskorn SH (1994) Antidepressant drug selection: Criteria and options. *J Clin Psychiatry*, 55(Suppl 9A):6□22.
- Preston GC, Ward CE, Brooks P ve ark. (1989) Effects of lorazepam on memory, attention and sedation in man: Antagonism by Ro 15□1788. *Psychopharmacology*, 97:222□227.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM (1999) *Pharmacology*, 4th Edition, Edinburgh, Churchill Livingstone, s.528□538.
- Redmond DE, Huang YH (1979) New evidence for a locus coeruleus□norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci*, 25:2149□2162.
- Reinisch JM, Sanders SA (1982) Early barbiturate exposure: The brain, sexually dimorphic behavior and learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 6:311□319.
- Rickels K (1990) Buspirone in clinical practice. *J Clin Psychiatry*, 5(Suppl):51□54.
- Rickels K, Schweizer E (1998) The spectrum of generalized anxiety in clinical practice: The role of short□term, intermittent treatment. *Br J Psychiatry*, 173(Suppl 34):49□54.
- Rocca P, Fonzo V, Scotta M ve ark. (1997) Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 95:444□450.
- Rodgers RJ (1998) Animal models of "anxiety": Where next? *Behav Pharmacol*, 8:477□496.
- Shader RI, Greeblatt DJ (1993) Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med*, 328:1398□1405.
- Sheehan G, Dunbar DC, Fuell DL (1992) The effect of paroxetine on anxiety and agitation associated with depression. *Psychopharmacol Bull*, 28:139□143.
- Simpson HB, Schneier FR, Campeas RB ve ark. (1998) Imipramine in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol*, 18:132□135.
- Smith CM (1992) Antianxiety drugs, *Textbook of Pharmacology*. CM Smith, AM Reynard (Ed), Philadelphia, W.B. Saunders Company, s.271□297.
- Small GW, Bystritsky A (1997) Double□blind, placebo□controlled trial of two doses of abecarnil for geriatric anxiety. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 11):24□29.
- Stone TW (1999) Actions of benzodiazepines and the benzodiazepine antagonist flumazenil may involve adenosine. *J Neurol Sci*, 163:199□201.
- Taylor DP (1990) Serotonin agents in anxiety. *Ann NY Acad Sci*, 600:545□557.
- Trevor AJ, Way WL (1995) Sedative□hypnotic drugs. *Basic and Clinical Pharmacology*, BG Katzung (Ed), 6th Edition, Connecticut, Appleton & Lange, s.335□349.
- Uzbay İT, Üstel İ (1987) Gebelik ve Sigara Alkol İlaçlar (Broşür). TEB Ankara Eczacı Odası Yayınları.
- Uzbay İT (1994) Flumazenil: Spesifik benzodiazepin reseptör antagonisti. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*, 2:252□260.
- Yüksel N (2001) *Ruhsal Hastalıklar*, 2. Baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi San. ve Tic. Ltd. Şti., s.668□689.
- Zohar J, Westenberg HG (2000) Anxiety disorders: A review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*, (Suppl);403:39□49.