

BÖLÜM 24

SEDATİF, HİPNOTİK VE ANKSİYOLİTİK KULLANIMIYLA İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

Hatice KAYA¹

Giriş

Sedatif hipnotik ve anksiyolitik ilaçlar birbirinden tamamen ayrı kategoriler olmayıp sıklıkla az ya da çok bu üç fonksiyonu da içeren ilaçları ifade etmek için kullanılmaktadır. Bunlar; benzodiazepinler (BZD, barbitüratlar ve Z Grubu ilaçlar olarak gruplandırılabilir (Şekil 1). Bu ilaçlar etkilerini GABA-A reseptörleri üzerinden gösterirler. İlk ortaya çıkan sedatif-hipnotik ilaçlar bromidlerdir. Daha sonra barbitüratlar, sonra da benzodiazepinler sedatif, hipnotik, miyorelaksan anksiyolitik ve antikonvülzan etkileri için kullanılmışlardır. Barbitüratlardan sonra kullanılmaya başlanan benzodiazepinler solunum depresyonu, sedasyon ve bağımlılık yapıcı özellikleri daha az, anksiyolitik özellikleri de daha yüksek olduğu için daha sık tercih edilmiştir.

Barbitürat asit deriveleri olan barbitüratlardan kısa etkili anestezik olarak intravenöz yolla kullanılırlar. Orta etkili sedatif hipnotik, uzun etkili ise antikonvülzan olarak kullanılırlar. En çok kötüye kullanılan tipleri orta etkili olanlardır.

20.yüzyılın ortalarında benzodiazepinler (BZD) güvenli sakinleştiriciler olarak ilaç sahnesine çıkmıştır. İlk BZD klordiazepoksitti, 1970 ve 80'ler-

de BZD'ler en sık reçete edilen ilaçlardan oldular. Ancak kısa bir süre sonra bağımlılığa dair raporlar ortaya çıktı ve bu bilgi yapılan hayvan ve insan çalışmalarıyla doğrulandı. BZD'ler yaygın ve uzun süreli kullanımındaki endişeler ve bağımlılık riskine rağmen halen en yaygın kullanılan ilaçlardandır (1,2).

Benzodiazepinler	Barbitüratlar	Z Grubu İlaçlar
<ul style="list-style-type: none">•Sedatifler•Alprazolam•Diazepam•Klonazepam•Klordiazepoksit•Hipnotikler•Flurazepam•Flunitrazepam•Lorazepam•Midazolam•Triazolam•Benzodiazepin antagonistleri•Flumazenil	<ul style="list-style-type: none">•Allobarbital•Amobarbital•Fenobarbital•Sekobarbital•Tiyopental	<ul style="list-style-type: none">•Zaleplon•Zolpidem•Zopiklon

Şekil 1. Sedatif hipnotik ve anksiyolitik ilaçlar

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler anksiyolitik, hipnotik, kas gevşetici, antikonvülzan ve anestezik etkilere sahiptir. En sık kullanım nedenleri anksiyolitik ve hipnotik etkileri içindir. Zamanlaması ve şiddeti değişmekle birlikte yan etkileri genelde benzerdir.

¹ Uzm. Dr., Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği doc.haticekaya@gmail.com

çok önemli gözükmektedir. Kısa süreli, hafif kaygıyı tedavi etmek için benzodiazepinlerin kullanımı uygun değildir. Benzodiazepinler, tek başına ya da uykusuzluk ya da kısa süreli psikosomatik, organik ya da psikotik hastalıkla birlikte ortaya çıkan, şiddetli, engelleyici ya da bireyi tahammül edilemez bir sıkıntıya maruz bırakan anksiyetenin kısa süreli (yalnızca 2 ila 4 hafta) rahatlatılması gereken durumlarda endikedir. Yine kılavuzlar, uykusuzluğun BZD tedavisi ile ilgili olarak büyük dikkat gösterilmesini tavsiye eder: Benzodiazepinler, yalnızca uykusuzluk çok şiddetli olup kişiyi aşırı sıkıntıya maruz bıraktığında uykusuzluk tedavisinde bir seçenek olarak görülmelidir (24).

Benzodiazepinler sıklıkla barbitüratlar için yeterli bir alternatif tedavi olduğundan, doktorlar nadiren reçete ederek barbitüratların kötüye kullanımını en aza indirmeye yardımcı olabilirler. Yoksunluk reaksiyonları durumunda, yakın klinik gözetim altında soruna neden olan ajanın yeniden verilmesi ve ardından azaltılması detoksifikasyon sürecine yardımcı olabilir.

Sonuç

Sedatif, hipnotik ve anksiyolitik ilaçlar oldukça yaygın kullanılan ve bağımlılık potansiyeli olan ilaçlardır. Bu ilaçlardan bağımlılık potansiyeli en yüksek olanlar sırayla barbitüratlar, benzodiazepinler ve Z-Grubu ilaçlardır. Özellikle BZD'ler hızlı etki etmeleri nedeniyle poliklinik şartlarında kolayca reçete edilmekte ve bazı özel koşullarda bağımlılığa neden olmaktadır. Bu nedenle yaşlılar, bakım gereksinimi olanlar, ek alkol ve madde kullanımı veya kişilik bozukluğu olanlarda daha dikkatli olunmalı, endikasyon dışı ve gereken sürenin üzerinde ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

Kaynakça

- Petursson H, Lader MH. Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6292): 643-645. doi: 10.1136/bmj.283.6292.643.
- Covi L, Lipman RS, Pattison JH, et al. Length Of Treatment With Anxiolytic Sedatives And Response To Their Sudden Withdrawal. *Acta Psychiatr Scand*. 1973;49(1): 51-64. doi: 10.1111/j.1600-0447.1973.tb04398.x
- D'Hulst C, Atack JR, Kooy RF. The complexity of the GABAA receptor shapes unique pharmacological profiles. *Drug Discovery Today*. 2009;14(17-18): 866-875. doi: 10.1016/j.drudis.2009.06.009.
- Stahl SM. *Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar*, (İ. Tayfun UZBAY, Çev. Ed.) İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2012; 316.
- Collinson N, Kuenzi FM, Jarolimek W, et al. Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the $\alpha 5$ subunit of the GABAA receptor. *J Neurosci*. 2002;22(13): 5572-5580. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-13-05572.2002.
- Hoffman EJ, Warren EW. Flumazenil: A benzodiazepine antagonist. *Clinical Pharmacology*. 1993;12(9): 641-656.
- Thompson Coon J. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Focus Altern Complement Ther*. 2010;7(2).
- Lavén M, Appel L, Moulder R, et al. Determination of flumazenil in human plasma by liquid chromatography- electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2004;808(2): 221-227. doi: https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.05.009
- Stahl SM. *Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar*, (İ. Tayfun UZBAY, Çev. Ed.) İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık;2012; 986.
- Şahiner Ş., Benzodiazepinler, Diğer Yatıştırıcılar ve Hipnotikler Öztürk M, Ögel K, Evren C, et al. (eds) *Bağımlılık içinde*. İstanbul; Gülmat Matbaacılık Yayıncılık 2019; 321.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*. Arlington; American Psychiatric Association Publishing; 2013.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). Well-Known Mechanism Underlies Benzodiazepines' Addictive Properties. *Natl Inst Drug Abuse*. 2012; 24(2).
- Hood SD, Norman A, Hince DA, et al. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2): 285-294. doi: 10.1111/bcp.12023.
- Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. *J Subst Abuse Treat*. 1991;8(1-2): 19-28. doi: 10.1016/0740-5472(91)90023-4.
- De Cuevas C Las, Sanz EJ, De La Fuente JA, et al. The Severity of Dependence Scale (SDS) as screening test for benzodiazepine dependence: SDS validation study. *Addiction*. 2000;95(2): 245-250. doi: https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2000.95224511.x.
- Lader M. Benzodiazepine harm: How can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2): 295-301. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x.
- File SE, Andrews N. Benzodiazepine withdrawal: behavioural pharmacology and neurochemical changes. *Biochemical Society symposium*. 1993;59: 97-106.
- Gupta MB, Nath C, Patnaik GK, et al. Effect of calcium channel blockers on withdrawal syndrome of lorazepam in rats. *Indian J Med Res*. 1996;103: 310-314.
- Andrews N, File SE. Increased 5-HT release mediates the anxiogenic response during benzodiazepine withdrawal: a review of supporting neurochemical and behavioural evidence. *Psychopharmacology*. 1993;112(1): 21-25. doi:

- <https://doi.org/10.1007/BF02247359>
20. Thomson JS, Donald C, Lewin K. Use of flumazenil in benzodiazepine overdose. *Emergency Medicine Journal*. 2006;23(2): 162.
 21. Saxon L, Hjemdahl P, Hiltunen AJ, et al. Effects of flumazenil in the treatment of benzodiazepine withdrawal - A double-blind pilot study. *Psychopharmacology*. 1997;131(2): 153-160. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130050278>.
 22. Denis C, Fatseas M, Lavie E, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;3: CD005194. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005194.pub2>
 23. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*. 2009;23(1): 19-34. doi: 10.2165/0023210-200923010-00002.
 24. Tallo D. *The British National Formulary*. *Nurs Stand*. 2016;31(10). 64-65. doi: 10.7748/ns.31.10.64.s47.