

ANKSİYOLİTİK VE SEDATİF- HİPNOTİKLER

100.

BÖLÜM

Gülseren TAŞKIRAN¹

GİRİŞ

Anksiyolitikler anksiyeteyi azaltan, gelecekle ilgili daha sakin ve rahat düşünmeyi sağlayan ilaçlar, sedatif-hipnotikler ise uykuya dalma, sürdürme ya da kısmî anestezi sağlayan ajanlardır (1). Etkin bir sedatif ilacın anksiyeteyi azaltırken santral sinir sistemini (SSS) baskılayıcı etkisi minimumdur (2, 3). Nadiren, ajite ve anksiyöz bir hastada, sedasyon istenen bir etki olabilir (4).

Uyku-uyanıklık nörobiyolojisinde; histamin, dopamin, nörepinefrin, serotonin ve asetilkolinin aktivasyonu temel rol oynar ve bu nörotransmitterler uyarılmayı birlikte düzenleyen retiküler etkinleştirici sistem olarak adlandırılırlar; sedatif ilaçlar bu sistemi birçok noktada bloke ederler (5).

Bundan başka hipotalamusta uyku ve uyanıklığı açık-kapalı anahtar gibi kesintili olarak düzenleyen bir başka devre daha vardır. Açık anahtar; uyandırıcı olarak bilinir ve hipotalamusun tubulomamiller nukleusunda (TMN) yerleşmiştir, kapalı anahtar; uyutucu olarak bilinir ve hipotalamusun ventrolateral preoptik nukleusunda yerleşiktir (VLPO). İki temel nörotransmitter uyku-uyanıklık anahtarını düzenler, bunlar TMN'den salınan histamin ve VLPO'dan salınan gamma-aminobütirik asit (GABA)'tir. Uykusuzluk, GABA etkinliğini sağlayarak uyandırıcıyı inhibe eden ilaçlarla ya da uyandırıcıdan salınan histaminin etkinliğini bloke eden ve post-sinaptik H₁ reseptörü gibi etki eden ilaçlarla tedavi edilebilir. Uyku-uyanıklık anahtarının düzenleyicisi olarak diğer iki grup nöron da gösterilmiştir; bunlar lateral hipotala-

musun oreksin içeren nöronları (LAT) ve suprakiazmatik nukleusun (SKN) melatonine duyarlı nöronlarıdır. Melatonine duyarlı nöronlar, uyku uyanıklık anahtarının günlük ritmini ayarlar (5).

Bu bölümde anlatılacak olan ilaçlardan benzodiyazepinler (BZD) ve barbitüratlar, vücutta ortak etki mekanizmasıyla benzer klinik yanıtlar (anksiyolitik, sedatif, antiepileptik, kas gevşetici, anestezik) oluştururken, buspiron, antidepresanlar ve antihistaminikler gibi diğerleri ise farklı etki mekanizmaları ile daha sınırlı klinik yanıt göstermektedirler.

BZD, barbitüratlar ve yeni hipnotikler ile SSS'ni etkileyen diğer bazı ilaçlar (alkol, etomidat ve propofol gibi anestezikler), GABA A reseptörü moleküler komponentine bağlanırlar ve bu reseptör inhibitör bir nörotransmitter olan GABA ile aktive olur. GABA A-Cl kanalı makromoleküler kompleksi, pentamerik yapıda olup (2); α , β , γ ve δ alt ünitelerinin kombinasyonundan oluşan bir reseptördür (3). BZDler, GABA A reseptörüne GABA'nın bağlanmadığı kendine özgü alanından bağlanarak GABA'nın etkilerini artırırken (3), en yeni hipnotikler (zolpidem, zopiklon vs.) benzodiyazepinlerden daha selektif davranarak α_1 subünitesini içeren GABA A'ya bağlanırlar. GABA A α_1 subünitesinin; sedasyon, amnezi, antikonvülzan ve ataksi, α_2 ve α_3 subünitesinin; anksiyolitik ve kas gevşetici etkinlik, α_5 subünitesinin ise bellek bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5, 2). En eski sedatif-hipnotik ilaç grubu olan barbitüratlar ise GABA A reseptörleri üzerine diğer

¹ Uzman Doktor, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, dr_gtekeli@hotmail.com
ORCID iD: 0000-0001-6852-6904

KAYNAKÇA

- Devane, CL. (2016). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anxiolytics and Sedative/Hypnotics. M. Jann et al. (eds). Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents içinde (247-266). İsviçre: Springer International Publishing.
- Katzung, BG. (2018). Basic & Clinical Pharmacology. (14th edit). USA: Mc Graw Hill Education Lange.
- Whalen K, editör. Lippincott Illustrated Reviews Pharmacology. 7th ed. USA: Wolters Kluwer; 2019.
- Bourin M. Clinical pharmacology of anxiolytics. Arch Depress Anxiety. 2018;4(1):021-025.
- Stahl, SM. (2015) Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. (Tunç ALKIN, Çev.Ed.). İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevi .
- Bourin M, Thibaut F. Benzodiazepines: tackling the symptoms of withdrawal. Neuropsychiatry. 2013;3:263-265.
- Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D, et al. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs: a systematic review and meta-analysis. Aust N Z J Psychiatry. 2016;50(6):520-33.
- Elbe D, Black TR, McGrane IR, Procyshyn RM. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents. (2019) (4th edition). Canada: Hogrefe publishing.
- Soares N, Kanungo S. Management of Adverse Effects of Sleep Medications in Pediatrics. Current Psychopharmacology. 2018;7:36-48.
- Taylor, D, Barnes, TRE, Young, AH. (2018). The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. (13th edit.). USA: Wiley Blackwell.
- Kuang H, Johnson JA, Mulqueen JM. The Efficacy of Benzodiazepines as Acute Anxiolytics in Children: A Meta-Analysis. Depress Anxiety. 2017;34(10):888-896.
- Simeon JG, Ferguson HB, Knott V, et al. Clinical, cognitive, and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with over anxious and avoidant disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31:29.
- Graae F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG. Clonazepam in childhood anxiety disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1994; 33:372.
- Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM. Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1990; 29:773.
- Leonte KG, Puliafico A, Na P, et al. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. 2019. <https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-anxiety-disorders-in-children-and-adolescents>.
- Badin E, Haddad C, Shatkin JP. Insomnia: the Sleeping Giant of Pediatric Health. Current psychiatry Reports. 2016;18:47.
- Taylor, D, Barnes, TRE, Young, AH. (2018). The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. (13th edit.). USA: Wiley Blackwell.
- Ganzberg, SI, Wilson, S. (2015). Sedative and Anxiolytic Agents. S Wilson (ed.). Oral Sedation for Dental Procedures in Children içinde (39-56). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Wolf B, Griffiths RR. Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class. Drug Alcohol Depend. 1991;29(2):153-156.
- Authier N, Balayssac D, Sautereau M, et al. Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome. Ann Pharm Fr. 2009; 67(6): 408-13.
- Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, et al. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. J Psychopharmacol. 2013; 27:967-971
- Beck T, Garcia-Trevino JA, Ramirez BA. (2017). Hypnotics and sedatives. Sidhartha D. Ray (ed). Side effects of drugs annual 39 içinde (57-63). USA: Elsevier B.V.
- Nayak RB, Lohit S, Chate SS, et al. Etizolam: Use and safety profile in children and adolescent. Al Ameen J Med Sci. 2016; 9(3):206-209.
- Sugiyama A, Saitoh A, Iwai T, et al. Riluzole produces distinct anxiolytic-like effects in rats without the adverse effects associated with benzodiazepines. Neuropharmacology. 2012; 62:2489-2498
- Curran, S, Musa, S, Sajjad, A. (2015). Hypnotics and Anxiolytics. Sidhartha D. Ray (ed). Side effects of Drugs Annual 37 içinde (57-61). USA: Elsevier B.V.
- Gringras P et al. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017; 56:948-957.
- Cortese S, Wang F, Angriman M, et al. Sleep Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: Diagnosis, Epidemiology, and Management. CNS Drugs. 2020; 34: 415-423.
- Brigo F, Igwe SC, Del Felice A. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev, issue 4, 2016. Art. No: CD006967. DOI: 10.1002/14651858. CD006967.
- Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, et al. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: A randomized placebo-controlled trial. J Sleep Res. 2012;21:700-709.
- Asano M, Ishitobi M, Kosaka H, et al. Ramelteon monotherapy for insomnia and impulsive behaviour in high functioning autistic disorder. J Clin Psychopharmacol. 2014;34:402-403.
- Stahl S. M. (2017). Stahl's Essential Psychopharmacology prescriber's guide (6th edit). UK: Cambridge University press.
- Alao A, Selvarajah J, Razi S. The use of clonidine in the treatment of nightmares among patients with co-morbid PTSD and traumatic brain injury. Int J Psychiatry Med. 2012; 44:165-169.
- Zell-Kanter M, Toerne TS, Spiegel K, et al. Doxepin toxicity in a child following topical administration. Ann Pharmacother. 2000;34:328-329.
- Golupchik P, Sever J, Weizman A. Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: Open-label trial. Clin Neuropharmacol. 2011;34:216-219.