



## PSİKİYATRİDE AKILCI İLAÇ KULLANIMI

*Prof. Dr. Engin Eker*

Psikiyatride akılcı ilaç kullanımı ile ilgili gerekli bilgiler vermeden önce, beyin nörotransmitterleri ile psikiyatrik tablolar arasındaki bağlantıyı birkaç cümle ile özetleyelim.

1. Psikotropik ilaçların akılcı klinik kullanımı için nöroreseptörlerle onların reseptör bölgelerindeki interaksiyonlarını anlamak gerekir.
2. Bilindiği gibi dopamin reseptör yoğunluğu şizofren beyinde artar.
3. Antipsikotik ilaçlar dopamin reseptörlerini bloke eder, yeni ajanlar da hem dopamin ve hem de 5HT<sub>2</sub> reseptörlerini antagonize ederler.
4. Depresyon dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi transmitterlerin eksikliği veya bu nörotransmitterlerin değişmesinden kaynaklanır.
5. Antidepresanlar beyindeki dopamin, norepinefrin ve serotonin aktivitesini artırır.
6. Asetilkolin nörotransmisyonundaki eksiklik yaşlanma demans ve birçok psikotropik ilaçlarla korelasyon gösterir.
7. Beyin norepinefrin, serotonin ve  $\gamma$ -aminobutirik asid nörotransmisyonu anksiyete bozuklukların temelini oluşturur ve bu sistemdeki değişiklikler anksiyeteyi azaltan ilaçlarla düzelir.

### PSİKİYATRİK HASTANIN FARMAKOTERAPİSİ

1. Akılcı farmakoterapi ne zaman ilaç verilmesi, ne zaman verilmemesi yönünden kararlar gerektirir.
2. Günlük yaşam olaylarına karşı oluşan emosyonel cevaplar genellikle tedavi edilmemelidir.
3. Depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik hastalıklar farmakoterapi gerektirir.

4. Uygun tedavinin olmaması hastanın hastalığının ve ıstırabını uzatabilir.
  5. İlaçların akılcı kullanılmaması aynı anda yan etkilerin görülmesine yol açabilir.
  6. Ayrıntılı tıbbi ve psikiyatrik anamnez ile birlikte hastanın ilaç tedavisine karşı tutumunu da öğrenmek gerekir.
  7. Uygun ilaç tedavisi ayrıntılı bir şekilde seçilmelidir.
  8. Doz hastanın vereceği cevaba ve yan etkilere göre ayarlanmalıdır.
  9. Şayet açıklanamayan yan etkiler ortaya çıkarsa bütün ilaçlar geçici olarak kesilmelidir.
  10. Bir defada sadece bir ilaçla başlamak genellikle önerilir, diğer ilaçlar ilave edilmeden önce hastayı gözlemek gerekir.
  11. Arzu edilen cevap alınamazsa hastanın ilacı söylendiği gibi almadığı düşünülür.
  12. Benzodiazepinler gibi sedatiflerin vücutta birikeceği akılda tutulmalıdır.
  13. Çeşitli psikotropik ilaçlar verildiğinde psikotropik ve nonpsikotropik ilaçlar arasında oluşabilecek interaksiyonlara, aynı zamanda alkollü içeceklerle çeşitli ilaçlar arasında oluşabilecek karşılıklı etkileşime dikkat etmelidir. Yaşlı hastalarda çeşitli ilaçların duyarlılığının fazla ve süregen olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda çeşitli tıbbi hastalıklar psikiyatrik morbidite ile birlikte bulunabilir.
  14. İlaçları yazmadan önce, olası riskler ve yararlar konusunda hastaya bilgi vermelidir.
- Bu yazımızda özellikle, anksiyete, uykusuzluğun ve depresyonun tedavisinde ilaç seçimi ile ilgili pratisyen hekimlerin bilmesi gereken noktalar üzerinde durulacaktır.

### **ANKSİYETENİN TEDAVİSİ**

Özetlersek, yaşam olaylarına karşı oluşan anksiyeteyi ortaya koymalı ve farmakoterapinin endike olup olmadığını saptamalıdır. Bu durumda relaksasyon tekniği ve psikoterapi kısa süreli anksiyolitik tedaviye eklenmelidir. Spesifik bir tanıya varmak için değerlendirilmelidir. Tıbbi hastalıklar ve affektif hastalıklar anksiyete gibi görülebilir. Bu tablolar spesifik farmakoterapi ve medikal müdahale ile en iyi şekilde tedavi edilmelidir. Kısa süreli duruma bağlı anksiyete veya insomnia, arasıra verilen benzodiazepinler veya sedatif özelliği olan antihistaminiklerle tedavi edilebilir. Panik bozuklukları, agora-

fobi ve obsesif-kompulsif bozukluk SSRI, trisiklikler veya klonazepam ilave edilmiş MAOI'leri ile tedavi edilebilir. Yüksek doz, uzun süreli alprozalam gibi ilaçlardan kaçınmalıdır. Psikoz veya mani durumlarında anksiyete nöroleptiklerle ve lityumla tedavi edilmelidir. Nöroleptiklerle oluşmuş akatizi yanlışlıkla anksiyete olarak değerlendirilebilir. Burada yapılacak en iyi şey nöroleptik dozunu azaltmak, antiparkinsonian ilaçlar, benzodiazepinler veya propranolol vermektir. Bunlar anksiyetenin fizyolojik semptomlarını azaltabilirler. Nöroleptikleri genellikle nonpsikotik endişeli hastalara vermekten kaçınılmalıdır. Süregen şiddetli anksiyete sedatiflerin kötüye kullanılmasına ve bağımlılığa zemin hazırlayabilir. Özellikle jeneralize anksiyetede buspiron faydalı olabilir. İlacın bağımlılık riski yoktur. Posttravmatik stres bozukluğunu tedavi etmek zordur. Fakat çoğu kez SSRI'lara iyi cevap verir.

Panik ataklarında imipramin ve SSRI (fluvoksamin ve sertralin) verilir. İlâveten alprozalam (günde 2-6 mg) veya klonzepam (günde 1-3 mg) verilebilir. Beta blokerlerin verilmesi ile de bazı otonomik semptomlar azalabilir.

Jeneralize anksiyete bozuklukları tedavi edilmesi en zor anksiyete bozukluklarıdır. Benzodiazepinlerle tedavi edilir. Bu ilaçlar tek başına veya beta blokerlerle birlikte yararlı olurlar. Nöroleptikler çok nadir olarak kullanılır. Jeneralize anksiyetede, nöroleptiklerin uzun süre verilmesi tardiv diskinezi'ye neden olabilir. Difenhidramin gibi sedasyon yapıcı antihistaminikler bazen jeneralize anksiyete bozukluklarında etkilidir. Bağımlılık yapmamaları avantajdır. Buspiron jeneralize anksiyete bozukluklarının tedavisinde en önemli ilaçtır.

### UYKUSUZLUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİ

Insomnia tedavisinde en büyük risklerden biri değerlendirme yapmaksızın hemen hipnotiklerin verilmesidir. Bu durum alışkanlığa yol açar veya hipnotik ajanların uzun yarılanma sürelerinden dolayı hastanın bilincinde bir bulutlanma oluşur. Bir sedatif yazıldığında yanlışlıkla ve bilerek ilacın aşırı dozda alınma tehlikesi vardır. Alkol ile birlikte alındığında birikici etki sıklıkla görülür. Ayrıca fluoksetin gibi ilaçlar sedatifleri potansiyalize ederler. Bu durum klinik tabloyu karışık hale getirir ve yazılmış ilacın güvenilirliğini azaltır. Triazolam ve farmakolojik olarak bu ilaca benzer hipnotiklerden kaçınmalıdır. Sedatif antihistaminikler, sedasyon yapıcı siklik antidepressifler, klonazepam, alprozalam, lorazepam veya melatonin ve sağlanabiliyorsa daha yeni ilaçlara yönelmelidir.

Hasta yeterli bir uyku periyodundan sonra uykuya dalmada güçlük çekiyorsa hiç ilaç gerekmebilir veya uyku latensini azaltabilecek nisbeten gü-

venilir ilaçlar verilebilir. Sedasyon yapıcı antihistaminikler nisbeten normal uyku patterne sahip bir hastada uykunun başlangıcını hızlandırmak için kullanılabilir ve yeterli olabilir.

*Melatonin:* Uykunun doğal endojen ayarlayıcısı ve aydınlığa-karanlığa uyum sağlayıcısıdır. Uykuyu kolaylaştırır veya uyku oluşturur. Doz 1-5 mg'dır. Uykusuzluktan yakınarlarda uyku latensini azaltır. Jet lag durumlarında da kullanılır. En sık yan etkisi aşırı sedasyondur. Bu durum düşük dozlarda nadirdir. Alışkanlık, bağımlılık yapmaz.

En sık insomnia şekli gece boyunca sık uyanma, tekrar uykuya dalamamadır. Her ne kadar *benzodiazepinler* başlangıçta uykuya dalmada yardım edebilirlerse de, genellikle gece boyunca uyanmaları ve sabah erken uyanmaları önlemede sınırlı yararları vardır. Şayet bir benzodiazepin uyku oluşturmak için gerekli ise, yarılanma süresi kısa olanlar tercih edilir (Oksazepam gibi) (15-30 mg).

*Klonazepam:* Gece yatmadan önce 0.25-1.0 mg etkin uyku oluşturur, gece ve sabah erken uyanmaları azaltır ve gündüzleri de belirgin sersemlik yapmaz. Özellikle uykusuzluğu SSRI veya diğer antidepresanlarla oluşmuş hastalarda faydalıdır.

*Zopiclone* (Imovane)'in benzodiazepinlerle kimyasal bağlantısı yoktur. Antikonvulsant, adele gevşetici ve anksiyolitik aktivitesi vardır. Çabuk etkilidir. Eliminasyon yarılanma süresi 6 saattir. Belirgin yan etkileri yoktur veya hangover'a neden olmaz. Günde 7.5 mg erişkin dozudur.

Gece boyunca sık sık uyanma veya sabah erken uyanmalar hastada depresyon tablosunun olacağını düşündürür. Bazı vakalarda bu durum ilk veya tek semptomdur. Depresyon klinik olarak belirgin olmasa da, bu tip hastalar antidepresanlara oldukça iyi cevap verirler. *Amitriptilin*, *doksepin* veya *trazodon* kullanılır. Uyku latensinde bu tedavi ile birden azalma olabilir. Belirgin bir iyileşme olması için 2-3 haftalık bir tedavi periyodu gereklidir.

400-800 mg *meprobamate* uyku latensinde belirgin bir azalmaya neden olabilir. *Kloral hidrat* (500 mg-1.5 g) uykuya dalmada zorluk çeken hastalarda yararlı olabilir. Ancak bu ilaçların alışkanlık yapma tehlikeleri vardır. Hiçbiri gece veya sabah erken uyanma problemlerini düzeltmede yararlı değildir.

Benzodiazepinler uyku latensini ve uyanmaların sayısını azaltır. Uykunun birinci dönemi benzodiazepinlerle genellikle azalır. Aynı anda ikinci dönemde artma olabilir. Benzodiazepinler slow-wave uyku periyodunu (dönem 3 ve 4) azaltır. REM süresi genellikle kısalmır. Ancak düşük doz benzodiazepin kullandığı zaman bu azalma olmayabilir. Her ne kadar REM uykusundaki zaman

azalsa da, REM uykusu siklusları benzodiazepinlerle artar. Özellikle uyku süresinin geç dönemlerine doğru tüm olarak 4. dönem ve REM uykusunun kısalmasına rağmen, benzodiazepinlerin esas etkileri total uyku zamanını artırmalarıdır. Benzodiazepinlerin sürekli kullanılması daha ziyade REM uykusu üzerine olur (non-REM uyku parametrelerine oranla). Rüya döneminde bir artma görülür.

### DEPRESYON TEDAVİSİ

Bu konuda üzerinde durulması gereken noktaları özetleyelim.

1. Depresyon şiddeti ve süresi farmakoterapi için gerekli major belirleyicilerdir.

2. Depresyon nörotransmitter bozukluğu sonucu oluşur.

3. Yeterli dozda yazılan antidepresanlar anormal nörotransmisyonu düzeltir.

4. Antidepresanlara cevap genellikle 2-3 haftada oluşur.

5. Siklik antidepresanların yan etkileri sersemlik, ağız kuruluğu, kabızlık, tremor, cinsel disfonksiyon, terlemede artma, postural hipotansiyon, taşikardi ve kardiyak aritmilerdir.

6. SSRI'ların yan etkileri, sinirlilik, uykusuzluk, bulantı, diare, baş ağrısı ve cinsel fonksiyon bozukluğudur.

7. Psikotik depresyonda yüksek potensli nöroleptikler önce verilir, daha sonra antidepresan ilave edilir.

8. Tedavi 6-12 ay (tamamen depresyon iyileştikten sonra) sürmelidir. Sonra doz yavaş yavaş azaltılmalı, ilaç birden kesilmemelidir.

9. Hasta tedaviye cevap vermezse doz ayarlanması yapılır. Değişik nörotransmitterlere etki eden ilaçlar denenir. Lityum, tiroid preparatları, karbamazepin veya düşük doz nöroleptikler verilir. MAOI'lar denenebilir. Şayet hasta intihar riski taşıyorsa, yeterli dozda antidepresiflere cevap vermiyorsa ECT uygulanır.

Birçok depresif hasta psikiyatrist olmayan hekimler tarafından tedavi edilir. Psikiyatri hastanelerine başvuranların yaklaşık 1/4'ü depresyondadır.

Yaklaşık primer affektif hastaların % 15'i intihar nedeni ile ölür.

#### Antidepresiflerin tedavisinde uyulması gereken genel ilkeler

• Antidepresan ilaçların antidepresan etkinlikleri arasında bir fark yoktur ("A ilacı, B ilacından daha fazla antidepresan etkinlik gösterir" denemez.). Ancak önceden kestirilemeyen nedenlerle bazı antidepresan ilaçlar bazı has-

talara daha iyi gelmektedir. Öte yandan, hangi antidepresanın hangi hastaya daha iyi geleceğini öngörmemize yarayacak nesnel ölçütler de yoktur. Antidepresan ilaç seçimi daha çok "sakınılması gereken yan etkiler" göz önünde bulundurularak yapılır.

- Bununla birlikte bir hastanın önceki depresif epizodu hangi ilaçla tedavi edilmişse o sıradaki epizodunda da aynı ilaç kullanılmalıdır.

- Psikomotor ajitasyon gösteren depresif hastalarda sedatif etkisi fazla olan amitriptilin, mianserin gibi ilaçların seçilmesi gerekirken; psikomotor retardasyon gösteren hastalarda bu ilaçlardan özellikle kaçınılması gerekir. İmipramin, fluoksetin, venlafaksin verilebilir.

- Özel birtakım yan etkiler ortaya çıkarabilen antidepresan ilaçlar vardır. Bütün antidepresan ilaçlar epilepsi eşiğini düşürürlerse de konvülsiyon öyküsü olanlarda özellikle maprotilinden kaçınılmalıdır; antidepresan ilaçlar kilo almaya yol açabildikleri için obes hastalarda ya da kilo alma sorunu olan hastalarda SSRI'leri seçilmelidir. Mianserin kullanılıyorsa kan tablosu bozuklukları yapabileceği için düzenli aralıklarla kan sayımı yapılmalıdır. Trazodon kullanan hastalar priapizm tehlikesi açısından bilgilendirilmeli, böyle bir yan etki ortaya çıkarsa hemen başvurmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

- Özellikle kalp hastalığı olan hastalarda, glokomu olan hastalarda, prostatizm yakınmaları olan hastalarda ve demans tanısı almış olan hastalarda antikolinerjik yan etkileri olan trisiklik antidepresanlar kullanılmamalıdır. Demansda trisiklik antidepresanların antikolinerjik yan etkilerinin bellek ve dikkat üzerine olumsuz etkileri olur. Yeni miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalarda, herhangi bir derecede kalp bloku olanlarda trisiklik antidepresanlar seçilmemelidir. SSRI'lar verilebilir.

- Trisiklik antidepresanların kardiyak yan etkileri özellikle yaşlı hastalar için çok önemlidir. Postural hipotansiyon bu hastalarda düşmelere dolayısıyla kırıklara yol açabilmektedir.

- Serotonin gerialım inhibitörlerinin (SSRI) en sık görülen yan etkileri dispepsi, bulantı ve nadiren kusma gibi gastrointestinal yan etkiler, baş ağrısı ve sersemlik hissidir. Daha az sıklıkla anksiyete, ajitasyon, anoreksiya ve tremor görülebilir. Bu yan etkiler genellikle doza bağlıdır ve gelip geçici bir nitelik gösterir.

- Trisiklik antidepresanların yan etki insidansları yüksek olduğu için düşük dozla başlanmaları, etkin doza çıkılana dek dozun aşamalı olarak giderek artırılması önerilir. Bu işlem çok da yavaş yapılmamalıdır, en fazla 2 hafta içinde etkin doza ulaşılmış olması gerekir. Seçici serotonin gerialım inhibitör-

leri (SSRI) ve geriye dönüşlü monoamin oksidaz inhibitörleriyle (RIMA) tedaviye tam terapötik dozlarında başlanabilir.

- Depresyondaki bir hastada kullanılan antidepresan ilacın yararlı olmadığını söyleyebilmek için söz konusu ilaç "uygun dozda" ve "uygun sürede" kullanılmış olmalıdır. Uygun doz, bu ilaç için, en çok iki hafta içinde erişilen "antidepresan etkinin beklendiği doz aralığı"dır; uygun süre ise en az 4-6 haftadır. Diğer bir deyişle en az 4-6 hafta süreyle "antidepresan etkinin beklendiği doz aralığı"nda kullanılan bir antidepresan ilaca yanıt alınmazsa ancak ilacın değiştirilmesi yoluna gidilmelidir. Genel uygulamada sık yapılan bir yanlış, antidepresan ilaçların depresyondaki hastalara sub-terapötik dozlarda verilmesidir.

- Antidepresan ilacın değiştirilmesine karar verirse yeni seçilecek ilacın başka gruptan bir antidepresan ilaç olmasına özen gösterilmelidir. Sözelimi birinci ilaç bir trisiklik antidepresan ise yeni seçilecek ilaç bir SSRI ya da RIMA olmalıdır.

- Hastanın antidepresan ilaç tedavisine dirençli (refrakter) olduğundan söz edebilmek için en az iki değişik gruptan ilaç "uygun dozda" ve "uygun sürede" kullanılmış olmalıdır. Dirençli olduğu düşünülen hastalar bir psikiyatriste gönderilmelidir.

- Özellikle trisiklik antidepresanlar olmak üzere antidepresan ilaçlar tedavinin sonunda azaltılarak kesilmelidirler. Sözelimi trisiklik ilaçlar ayda 25 mg azaltılarak kesilir. Tedavinin sonunda ilacın dozunu azaltma girişiminde bulunduğu bir sırada hastanın belirtilerinde bir yinleme görülürse hemen o hastanın tedavisinde kullanılan tam doza geçilir ve bu noktadan sonra tedavi sanki yeni başlıyormuş gibi genel ilkeler uygulanır.

- Antidepresan ilaçlar yeterli bir süre kullanılmalıdır. Genel uygulamada hastaların üçte ikisinin antidepresan ilaçlarını birinci ayın sonunda bıraktıkları görülmektedir. Bu, tedavinin yetersiz olduğunu ve relaps olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Tedavinin erken bırakılmasının hastaların yaklaşık % 50'inde relapsa yol açacağına ilişkin kanıtlar vardır. Akut epizodun semptomatik düzelmesinden sonra ilaçlar en az 6 ay süreyle sürdürülmelidir.

- O sırada görülen epizodun dışında önceki 5 yılda bir ya da birden fazla depresif epizod geçirmiş olan hastalarda uzun süreli profilaktik tedavi yapılması düşünülmelidir (yani 5 yıllık bir süre içinde en az 2 epizod geçirmiş olan hastalar). Kısa süreli tedavide etkin olduğu görülmüş olan herhangi bir antidepresan ilaç uzun süreli profilakside de etkili olacaktır. Genellikle profilaksi için kullanılan dozların, tedavi için kullanılan dozların altında olması gerek-

tiği düşünölmektedir. Bu düşünce, kontrollü klinik çalışmalardan çok hastaların ilaçların yan etkilerini uzun süreli olarak yaşamak istememelerinden kaynaklanmaktadır. Antidepresan ilaçların profilaktik etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle tam dozlar (antidepresan etkinin beklendiği doz aralığı, olağan günlük doz, etkin doz) kullanılmıştır ve bu dozların önerilmesi gerektiği öne sürölmektedir. Profilaktik tedavinin süresi konusunda kesin bir kural belirlenmişt değildir.

• İntihar olasılığı bulunan depresif hastalar, bir yakının gözetiminde bir psikiyatriste gönderilmelidir. Bu hastalarda aşırı dozda alındıklarında toksik olabilecek antidepresanlardan kaçınılması gerekir. İntihar olasılığı çok yüksek olan ya da yakın bir geçmişte intihar girişiminde bulunmuş olan hastalar genellikle hastaneye yatırılmalıdır. Bu hastalara elektrokonvulsif tedavi (EKT) uygulanması düşünölmür.

#### KAYNAKLAR

1. Abay E, Alkın T, Aydın H. ve ark. Depresyonun ABC'si. Körođlu E (editör). Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri Uygulamasında Depresyon HYB, 1995, Ankara.
2. Bernstein J. Drug Therapy in Psychiatry. 3rd ed. Mosby-Year Book. Inc, 1995.
3. Stuhl SM. Psychopharmacology of Antidepressants. Martin Dunitz Ltd, London, 1997.
4. Cooper SJ. Anxiolytics, sedatives and hypnotics. In: Clinical Psychopharmacology. Edited by David J. Kug. Bell & Bain Ltd., Glasgow, 1995.
5. Jenkins SC, Hansen MR. Psikiyatristler için Cep Kılavuzu. Çeviren. T. Tunga Tüzer, Compos Mentis Yayınları, Ankara, 1996.
6. Preskorn SH. Outpatient Management of Depression. Professional Communications, Inc. NY., 1994.