

Doksilamin Bağımlılığı: Bir Olgu Sunumu



Asena UZDU YAŞAR¹, Buket CİNEMRE²

ÖZET

Uykusuzluk şikâyeti yaşayan hastaların reçetesiz satın alabildiği ilaçlardan biri olan doksilamin süksinat, kötüye kullanım potansiyeli olan bir antihistaminiktir. Literatürde antihistaminik bağımlılıkları ile ilgili olgu bildirimleri yer alsa da doksilamin süksinat bağımlılığıyla ilgili çok fazla yayın bulunmamaktadır. Bilindiği kadarıyla Türkiye’de doksilamin süksinat bağımlılığı olan bir olgu henüz bildirilmemiştir. Burada uykusuzluk şikâyeti ile eczaneden aldığı 25 mg/gün doksilamin süksinatı kullanmaya başlayan ve gittikçe dozunu arttırarak son 3 yılda 125 mg/gün doza çıkartan, 5 yıl boyunca aralıksız doksilamin süksinat kullanımı olan bir hasta (43, erkek) ve tedavi süreci sunulmaktadır. Ayrıca olgu üzerinden doksilamin süksinat ve diğer antihistaminik bağımlılığının olası neden ve sonuçları tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antihistaminikler, ilaç bağımlılığı, doksilamin

SUMMARY

Doxylamine Addiction: A Case Report

Doxylamine succinate, one of the antihistamines available without a prescription for patients suffering from insomnia, is also an antihistamine with the potential for abuse. Although there are case reports about the addictive potential of antihistamines, there are not many studies on doxylamine succinate addiction in the literature. To our knowledge, there have been no case reports on doxylamine succinate addiction in Turkey. This case report presents a patient (43, M), who started using over-the-counter doxylamine succinate at 25 mg/day due to insomnia, gradually increased to 125 mg/day for the last 3 years continuing his doxylamine succinate intake for 5 years uninterrupted, as well as his treatment process. In addition, possible causes and consequences of doxylamine succinate and the potential for abuse of antihistaminic drugs are discussed through the case.

Keywords: Antihistamines, drug dependence, doxylamine

GİRİŞ

Doksilamin süksinat (DS) reçetesiz satılabilen ve FDA tarafından 1978’de yetişkinlerde uyku bozukluğu tedavisinde onaylanmış, spesifik olmayan antikolinergik ve sedatif etkili birinci kuşak H1 antagonistidir. Orta derece sedatif etkisinin yanı sıra yarılanma ömrü görece uzun (10-15 saat) olduğundan geç kullanıldığında sabah sersemlik gibi artık etki gösterebilmektedir. Zamanla sedatif etkilerine karşı tolerans gelişebilmektedir. Antikolinergik etkinliğe sahip olması nedeni ile bilinç sislenmesi (konfüzyon), görme bulanıklığı ve idrar retansiyonuna yol açabilir. İki haftadan daha uzun süre kullanımını önerilmemektedir (Yetkin 2016).

DS’nin reçetesiz satılması, reçetesiz satılan çoğu ilaçta olduğu gibi hastalara doktora gitmeden küçük rahatsızlıkları yönetebilme kolaylığı sağlamaktadır. Hastalar doktor tarafından verilmeyen bir ilacın daha masum ve zararsız olabileceğini düşünerek doksilamin süksinat ve dimenhidrinat

gibi antihistaminikleri kötüye kullanabilirler (Coombes ve Cooper 2019). Ayrıca aşırı kullanım nedeniyle fiziksel veya psikolojik bağımlılık geliştirebilirler. Antihistaminiklerin H1 reseptör antagonizması üzerinden nukleus akkumbens’te dopamin nörotransmisyonunu aktive ederek kötüye kullanım ve bağımlılığa neden olabileceği düşünülmektedir (Bahji ve ark. 2021). Literatürde dimenhidrinat (DH) ve difenhidramin gibi antihistaminik bağımlılığı ile ilgili vakalar tanımlanmıştır (Thomas ve ark. 2009, Gracious ve ark. 2010, Schifano ve ark. 2021). Doksilamin bağımlılığının yaygınlığı ile ilgili çok fazla çalışmaya rastlanmamakla beraber eczanede reçetesiz satılan ilaçlar ile ilgili yapılan bir çalışmada DS kullanan 36 kişinin %72,2’sinin 1 aydan, %61,5’inin 6 aydan daha uzun süre kullandığı, bir kişinin DSM-IV’e göre bağımlılık kriterlerini karşıladığı ve 4 yıldır DS kullandığı belirtilmiştir (Roussin ve ark. 2013). Türkiye’de ise antihistaminiklerle ilgili feniramin ve dimenhidrinat bağımlılık vakaları bildirilmiştir (Bilici ve ark. 2012, Kaya 2014). Bildiğimiz kadarıyla bu Türkiye’de

Geliş Tarihi: 18.04.2021, **Kabul Tarihi:** 01.08.2021, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 21.12.2021

¹Uzm., Antalya Atatürk Devlet Hastanesi, Psikiyatri AD., ²Dr. Öğr. Üyesi, Akdeniz Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Antalya.

AUY: <https://orcid.org/0000-0002-5076-6106>, **BC:** <https://orcid.org/0000-0001-6480-1454>

Dr. Asena Uzdu Yaşar, e-posta: uzduasena@gmail.com

bildirilen ilk doksilamin süksinat bağımlılığı olgusudur. Bu yazıda 5 yıldır aralıksız DS kullanan bir hasta sunulmuştur.

OLGU

43 yaşında, evli ve iki çocuklu, öğretmen olarak çalışan erkek hasta son 3 yıl 125 mg/gün olacak şekilde 5 yıldır aralıksız her gün doksilamin süksinat kullanmasına rağmen iki üç aydır olan uykuya dalarken zorlanma şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. DS almadığında huzursuzluk, mide bulantısı, terleme, baş ağrısı ve uykusuzluk şikâyeti olduğu için ilacını almaya devam ediyordu. Evde en az 10 adet DS kutusu bulundurmamak, önerilen dozun (25-50 mg/gün) çok üstünde ilaç kullanmak, bir yere gideceğinde mutlaka ilacını yanına almak, azaltmayı istemesine rağmen bırakamamak ve almadığında yoksunluk semptomları yaşamak, ilaçsız kaldığında ilacı bulana kadar tüm nöbetçi eczaneleri gezmek gibi ilaç kötüye kullanımı belirtilerini gösterdiği için hastada DSM-5'e göre Sedatif, Hipnotik ve Anksiyolitik ile İlişkili Bozukluk (ICD-10'a göre F13.20 Sedatif, Hipnotik veya Anksiyolitik Bağımlılığı) düşünüldü. Fizik muayenesi olağandı. Tam kan sayımı, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, serum ferritin, B12 ve D vitamini seviyelerini ölçen laboratuvar testleri yapıldı. TSH'deki hafif yükseklik (6,10 uIU/mL) (laboratuvar referans aralığı: 0,35-5,50 uIU/mL) dışında tüm değerler normal sınırlardaydı. TSH değerlerinin dönem dönem yükseldiği ve dâhiliye bölümü tarafından takipli olduğu öğrenildi. Yetersiz laboratuvar ekipmanı nedeni ile DS kan düzeyi bakılamadı.

Hastanın uykusuzluk şikâyeti 21 yaşındayken yaşadığı ilk romantik ilişkisi sonlandıktan sonra başlamış. Bu dönemde herhangi bir tedavi almamış. İki yıl sonra evlendiğinde uykusuzluk şikâyeti geçmiş. Uykusuzluğu, 36 yaşında iken eşi ile problemleri başladığında yinelemiş. Uykuya dalmakta zorlanma, sık sık uyanma ve yeniden yatamama şikâyetleri ile gittiği psikiyatrist essitalopram 10 mg/gün başlamış. İlaçtan çok fayda görmüş ve 6 ay kadar kullanmış. İki yıl sonra ilişkisinde problemler yaşadığı bir dönemde uykusuzluk şikâyeti tekrar başlamış ve eczacısının önerisiyle DS almış. İlk altı ay 25 mg/gün alıyorken, zamanla günlük dozunu yükseltmiş. Son üç yıldır 125 mg/gün alıyormuş. Şehir dışına çıkacağı zaman en az altı kutu DS yanına alıyor ve evde her zaman en az 10 kutu bulunduruyormuş.

Hasta polikliniğimize düzenli ve yüksek doz DS kullanımına rağmen devam eden uykusuzluk şikâyeti ile başvurdu. Bu şikâyete ek olarak birkaç aydır keyifsizlik, çökkün duygudurum, ilgi ve istek kaybının olduğu ve uygulanan Hamilton Depresyon Ölçeğinden (HAM-D) 27 puan aldığı görüldü. Venlafaksin 75 mg/gün ve ketiapin 25 mg/gün ile ayaktan takibine başlandı ve ihtiyaç duyduğu takdirde en fazla 75 mg/gün DS alması önerildi. İki hafta sonra yapılan kontrol muayenesinde 75 mg/gün DS aldığı uykusuzluk, huzursuzluk ve iç sıkıntısı şikâyetleri olduğu için 125 mg/gün almaya devam ettiği öğrenilen hastada ketiapin kesilerek diazepam 5

mg/gün başlandı. Yoksunluk belirtileri yaşadığı takdirde ilk iki hafta 50 mg/gün, son iki hafta 25 mg/gün DS alması önerildi. Dört hafta sonra depresif şikâyetlerinde kısmen azalma (HAM-D: 14) olan hastanın ilk iki hafta 50 mg/gün aldığı ve son iki haftada da haftalık 3-4 gün 25 mg/gün DS aldığı ve DS almadığı günlerde de şiddetli huzursuzluk ve uykusuzluk yaşamadığı görüldü. Mevcut tedavisine mirtazapin 15 mg/gün eklendi. Dört hafta sonraki kontrolünde depresif şikâyetlerinin geçtiği (HAM-D: 7), DS ile ilgili herhangi bir yoksunluk belirtisi yaşamadığı ancak eşi ile tartıştığı bir gün huzursuzluk yaşadığı sırada 25 mg/gün DS aldığı öğrenildi. Diazepam bir hafta içinde kademeli olarak kesilerek venlafaksin 75 mg ve mirtazapin 15 mg ile tedavisine devam edildi. Hastanın tedavisinin 2. ayından 5. ayın sonuna kadar çoğunlukla stres yaşadığı bir olayı takiben 5 defa DS 25 mg/gün aldığı ve son bir aydır DS alma arzusu duymadığı ve DS almadığı öğrenildi. Duygudurumu ötimik olan ve depresif şikâyetleri tamamen geçen hastanın aylık takiplerine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Uykusuzluk uykuya dalmakta güçlük, yeterli zaman ya da fırsat olmasına karşın uykunun süresinde, bütünlüğünde ve kalitesinde yetersizlik ile tanımlanır. Uykusuzluk oldukça yaygın görülen bir yakınmadır. Toplumun %30-50'sinde kısa süreli uykusuzluk görülürken, %10-15'inde kronik uykusuzluğa rastlanır (Yetkin 2016). Uyku bozukluğu yaşayan kişilerin yaklaşık %25'i reçetesiz satılan uykuya yardımcı olabilecek ilaçları kullanmaktadırlar. Reçetesiz satılan uyku yardımcıları olarak çok sık kullanılan DH ve DS için 2 haftadan fazla kullanım önerilmemekle birlikte çok sayıda yetişkin bu ilaçları kronik olarak kullanır (Krystal ve ark. 2019). Kronik kullanımı araştıran bir çalışmada 18-64 yaş arasındaki kişilerin %21'i, 65-74 yaş arasındaki kişilerin %37'si ve 75 yaşın üzerindeki kişilerin %47'si önceki ay 15 günden fazla reçetesiz uyku yardımcıları kullandığını bildirmiştir. Yaşlı yetişkinlerin eşzamanlı antikolinergik ilaç kullanım olasılığı ve genç yetişkinlerin alkol kullanma sıklığı göz önünde bulundurularak antihistaminiklerin kronik kullanımının özellikle yan etkiler açısından dikkate alınması önerilmiştir (Albert ve ark. 2017).

Antihistaminiklerin laboratuvar testlerinde antidepresan gibi davrandığı veya psikiyatri hastalarında anksiyolitik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Farmakolojik olarak etkisinin sadece histamin sistemi ile sınırlı olmayacağı düşünülmektedir. Antihistaminiklerin asetilkolin, serotonin, norepinefrin, dopamin ve opioid sistemi ile etkileşime girebileceğine dair kanıtlar vardır. Bu durum depresyon ve anksiyete üzerindeki etkilerini açıklayabilir (Roussin ve ark. 2013). Bu olguda hastanın eşi ile tartışmak gibi stres yaşadığı durumlarda kaygısını azaltmak için DS almaya ihtiyaç duyması DS'nin anksiyolitik etkisiyle ilişkili olabilir. Depresif şikâyetlerinin azalmasına paralel

olarak DS kullanım sıklığının azalması ise antihistaminiklerin antidepresan etkinliği olduğu görüşünü destekleyebilir.

Antihistaminiklerin kötüye kullanım potansiyeli, pek çok maddenin pekiştirici etkisinde rol oynayan dopamin sistemi ile etkileşimiyle ilgili olabilir (Esposito ve ark. 2020). Amfetamin ve kokainin pekiştirici etkileri kritik olarak akkumbens çekirdeğindeki dopamin salınımına bağlıdır. H1 antagonizmasının akkumbens çekirdeğinde dopamin seviyelerinde artışa neden olması ve striatumda dopaminin yeniden alınımını engellemesi gibi nörokimyasal kanıtlar bu görüşü desteklemektedir (Esposito ve ark. 2020, Bahji ve ark. 2021).

Antihistaminikleri kötüye kullanan bireylerde psikiyatrik şikâyetler sıklıkla belirgindir. Bildirilen vakaların çoğu şizofreni, depresyon, anksiyete bozukluğu veya madde bağımlılığı teşhisi konan hastaları içermektedir (Esposito ve ark. 2020). Psikiyatri polikliniğinde takip edilen hastalar reçetesiz satılan ve zararsız olduklarını düşündükleri bu tür ilaç kullanımlarını muayene sırasında doktora bildirmiyor olabilirler. Bu olguda polikliniğe başvuru nedeni uykusuzluk olmasına rağmen sorgulandığında depresif şikâyetlerin ve DS bağımlılığının eşlik ettiğinin görülmesi, kademeli doz azaltmanın yanında uygulanan antidepresan ve anksiyolitik tedavi ile depresif bozuklukla beraber DS bağımlılığının da tedavi edilmesi oldukça dikkat çekicidir. Psikiyatri polikliniklerinde bir diğer sık takip edilen hasta grubu olan şizofreni hastalarında ise antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerini azaltması amacıyla antikolinergik ve yatıştırıcı etkilere sahip antihistaminikler tedaviye eklenebilir. Ancak kronik kullanımda şizofreni hastalarında da antihistaminikleri kötüye kullanım eğilimi olabileceği ve yüksek doz antihistaminik kullanımının psikotik şikâyetleri arttırabileceği söylenmiştir (White ve ark. 2015). Psikiyatri polikliniğinde takip edilen hastalarda reçetesiz satılan ilaç kullanımının özellikle sorgulanması ve ele alınması kötüye kullanımı azaltmaya yönelik uygulanabilecek ilk adımlardan biridir.

Antihistaminik bağımlılığı bildirilen vakaların tedavisinde kademeli olarak doz azaltmanın, yoksunluk semptomlarını hafiflettiği gösterilmiş tek detoksifikasyon tedavi planı olduğu belirtilmiştir (Thomas ve ark. 2009). DH bağımlılığı ve depresif bozukluğu olan bir hastada kademeli doz azaltması yanı sıra essitalopram 10 mg/gün ve mirtazapin 15 mg/gün başlanmış ve iyilik hali yakalanmıştır (Kaya 2014). 15 yaşında bipolar bozukluk tip 2 ve anksiyete bozukluğu ile takip edilen geçmişinde opioid kullanım bozukluğu öyküsü olan bir hastada anksiyetesini gidermek amacı ile başlanan hidrosizine karşı gelişen bağımlılığa yönelik oral naltrekson kademeli olarak başlanmış (50 mg/gün) ve yoksunluk belirtilerinin geçtiği belirtilmiştir (Gracious ve ark. 2010).

Reçetesiz satılan ve kullanımı denetlenemeyen DS ve diğer antihistaminikler kronik kullanımın getirdiği yan etki yükü

yanı sıra kötüye kullanım/bağımlılık potansiyelini barındırmaktadırlar (Thomas ve ark. 2009, Roussin ve ark. 2013). Bağımlılık geliştirmiş kişilerin tespit edilememesi ve eşlik edebilecek psikiyatrik hastalıklar açısından değerlendirilememesi diğer önemli noktalardandır. Bu vaka hem günlük 125 mg/gün gibi önerilen dozun oldukça üstünde ve 5 yıl boyunca aralıksız DS kullanımı olmasıyla, hem de eşlik eden depresif bozukluğun tedavisine paralel olarak kötüye kullanımının sonlanması nedeniyle özellikle dikkat çekicidir. Psikiyatristlerin, eczacıların ve aile hekimlerinin DS ve diğer antihistaminiklerin kötüye kullanım/bağımlılık potansiyelinin farkında olması ve dikkate alması, hastaların reçetesiz satıldığı için zararsız olduğunu düşünebileceği bu tür ilaçların kötüye kullanım potansiyeli ve kronik kullanımına ikincil gelişebilecek yan etkileri konusunda bilgilendirilmesi ve uyarılması bu tür kullanımların önlenmesinde yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Albert SM, Roth T, Toscani M ve ark. (2017) Sleep Health and Appropriate Use of OTC Sleep Aids in Older Adults-Recommendations of a Gerontological Society of America Workgroup. *Gerontologist* 1;57: 163-70.
- Bahjia A, Kasurak E, Sterling M ve ark. (2021) Misuse and dependence of dimenhydrinate: A mixed studies systematic review. *Journal of Psychiatric Research* Volume 136: 581-8.
- Bilici R, Eksioğlu S, Tufan E (2012) Pheniramine Dependence: A Case Report. Poster Presentations, *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 22(Suppl.1): S147.
- Coombes H, Cooper RJ (2019) Staff perceptions of prescription and over-the-counter drug dependence services in England: a qualitative study. *Addict Sci Clin Pract* 14: 41.
- Esposito D, Belli A, Ferri R ve ark. (2020) Sleeping without Prescription: Management of Sleep Disorders in Children with Autism with Non-Pharmacological Interventions and Over-the-Counter Treatments. *Brain Sci* 10: 441.
- Gracious B, Abe N, Sundberg J (2010) The importance of taking a history of over-the-counter medication use: a brief review and case illustration of "PRN" antihistamine dependence in a hospitalized adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20: 521-4.
- Kaya FD (2014) A Patient With Dimenhydrinate Dependence: A Case Report. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 24: 184-7.
- Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH (2019) The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry* 18: 337-52.
- Roussin A, Bouyssi A, Pouché L ve ark. (2013) Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. *PLoS One* 8: e76499.
- Schifano F, Chiappini S, Miuli A ve ark. (2021) Focus on Over-the-Counter Drugs' Misuse: A Systematic Review on Antihistamines, Cough Medicines, and Decongestants. *Front Psychiatry* 12: 657397.
- Thomas A, Nallur DG, Jones N ve ark. (2009) Diphenhydramine abuse and detoxification: a brief review and case report. *J Psychopharmacol* 23: 101-5.
- White RF, Honer WG, Procyshyn RM ve ark. (2015) Dimenhydrinate use disorder with chronic psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 35: 105-7.
- Yetkin S (2016) Uyku Bozukluklarında Tedavi. *Psikofarmakoloji, Yüksel Nevzat (Ed) İstanbul, Ada Basım Yayın, s. 423-37.*