

İNSOMNİDE FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Dr. Turan ATAY

T.C. Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi
MEDICANA International İstanbul Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı

Medikal Tedavi:

FDA'nin onayladığı ilaçlar
Sedatizan etkileri nedeniyle kullanılan reçeteli ilaçlar
Antihistaminikler
Düzensiz bileşikler
Orexin antagonistleri şeklinde sıralanabilir.

FDA'nin Onayladığı İlaçlar

Benzodiazepinler (BDZ), FDA'nin insomni için onayladığı ilk ilaçlardır. Uzun etki süreli BDZ'ler: *Flurazepam* (Dalmene), *klonazepam* (ülkemizde Rivotril) ve *quazepam* (Doral). Orta-kısa etki süreli BDZ'ler: *Triazolam* (Halcion), *lorazepam* (Ativan), *alprazolam* (Xanax), *temazepam* (Restoril), *oxazepam* (Serax) ve *estazolam* (ProSom). Kısa etkili BDZ'ler, jet-lag etkisini azaltmada da kullanılabilir. BDZ'ler içinde FDA'nin onayladıkları *estazolam*, *quazepam*, *triazolam*, *flurazepam* ve *temazepam*'dir.

Non-benzodiazepin (nonBDZ) hipnotikler

İnsomninin farmakolojik tedavisinde BDZ'lerden sonra atılan ilk önemli adım bu ilaçlardır. Etki süreleri birçok geleneksel BDZ'lere göre daha kısa, tolerans gelişimi ve kötüye kullanım potansiyelleri de görece daha azdır. İmidazopiridin türevleri olup, uykunun yapısını fazla bozmazlar

İnsomninin depresyon veya anksiyete ile birlikte bulunduğu durumlarda da kullanılabilirler, yani sadece uykuya değil, duygulanım ve anksiyete ile ilgili semptomlara da faydalıdır.

ABD'de "z-drugs" olarak da bilinirler:

Zaleplon (Sonata)

Zolpidem (Ambien, Ambien CR, sublingual ve oral sprey)

Eszopiclone (Lunesta)

Eszopiclone, uzun süredir Avrupa'da ve Türkiye'de "İmovane" adıyla satılmakta olan *zopiclone*'nin bir türevidir.

Zaleplon: En kısa süreli etki eden hipnotiktir; çok kısa sürede vücuttan elimine edilir. Etkisi 30 dakika içinde başlar. Gece boyunca sık uyanan (esas olarak uykuyu sürdürmede güçlük çeken) insomni olgularından çok, sadece uykuya dalma güçlüğü olanlarda tercih edilmelidir. Hemen yatmadan önce veya-hasta ilacı aldıktan sonra en az dört saat uyuyacak kadar vakti varsa-gecenin daha ileri saatlerinde de alınabilir.

Zolpidem: ABD'de en çok reçete edilen hipnotiklerdendir. *Zaleplon*'dan daha uzun süre etki eder.

En az 7-8 saat uyumayı planlayan hastalar tarafından kullanılmalıdır. *Zolpidem*'in daha düşük dozlu dilalti formu (Intermezzo), gece ortasında aniden uyanıp tekrar uykuya dalmada güçlük çekildiği durumlarda kullanılır; ancak hastanın ilacı aldıktan sonra en az dört saat uyuyacak zamanı olmalıdır.

Eszopiclone: Hem uykunun bölünmeden sürdürülebilmesi hem de gündüz uyanıklık durumunun korunması konusunda başarılı bulunmuştur. BDZ'lerin ve diğer nonBDZ'lerin aksine *eszopiclone*, FDA tarafından uzun süreli insomni tedavisi için uygun görülen ilk uyku ilacıdır.

Sedatif etkili antidepresanlar (AD)

Trisiklik AD'lar: Sedatif etkileri ve uykuya dalmayı kolaylaştırıcı etkileriyle uzun süredir insomni tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde de bulunan *amitriptyline* (Laroxyl), bu amaçla en sık reçete edilenlerdendir. Bu ilaçların özellikle istenmeyen antikolinergik yan etkileri, yeni kuşak antidepresanların da piyasaya çıkmasıyla, kullanımlarını sınırlı hale getirmiştir.

Mirtazapine (Remeron): Tetrasiklik sınıftan bir AD'dir.

Trazodone (Desyrel): Serotonin geri alım inhibitörü ve 5-HT₂ reseptör antagonistidir.

Bunların etkisi, insomninin depresyonla birlikte olduğu durumlarda daha da belirgindir.

Doxepin (Silenor): Trisiklik bir AD'dir. FDA'nın 2010'da, uykuyu sürdürme gücünü çeken (geceleri sık veya sabah erken saatlerde uyanan) insomni olgularının tedavisi için onay verdiği ilk AD ilaçtır. İnsomni için onaylanan doz (3-6 mg), depresyon için olandan (100-200 mg) çok düşüktür. Aslında serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olarak etki etmesine rağmen, uyku getirici etkisinin, düşük dozlarda esas olarak selektif antihistaminik özelliklerine (H₁ reseptör antagonisti) bağlı olduğu düşünülmektedir. Trisiklik AD'larda görülen tipik antikolinergik etkileri yoktur. Uyku latansı üzerine önemli etkisi olmayıp, daha çok gece içi uyanıklıkları engellemektedir. Yan etkileri sedasyon, nasofarenjit, gastrointestinal yakınmalar ve hipertansiyondur.

Melatonin (MT) agonistleri

Melatonin, pineal bez tarafından üretilen doğal bir hormondur. İnsanlara verildiğinde belli oranda bir sedasyona yol açarak ve vücut ısısını düşürerek, uykuya dalmayı kolaylaştırıcı bir etki sağladığı gösterilmiştir. Uyku latansını kısaltmakta ve toplam uyku süresini arttırmaktadır. Ancak insomni tedavisindeki etkinliği ve uygulanması gereken doz hakkında yeterli ve tutarlı veriler yoktur (genellikle 3-12 mg doz aralığında önerilmektedir). Gece kullanıldığında hipnotik etki çok fazla değildir. Özellikle sirkadiyen ritm düzensizliklerine bağlı uykusuzluk yakınmalarında (jet lag, vardiyalı çalışma) kısa süreli olarak kullanılabilir. Yine sirkadiyen ritm düzensizliği nedeniyle uyku düzeni bozulmuş yaşlılarda ve körlerde tercih edilebilir. FDA tarafından insomni tedavisinde onaylanmış olmadığı gibi, ilginç olarak ABD'de birazdan sözünü edeceğimiz reçetesiz satılan düzensiz bileşikler kategorisine dahil edilmektedir. Ülkemizde de *Melatonina* adıyla 3 mg'lık tablet formunda satılmaktadır.

Çalışmalar; son zamanlarda melatonin'in kendisinden çok, melatonin agonistleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Ramelteon, 2005 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Uyku latansını kısaltıcı etkisini MT₁ ve MT₂ reseptörleri üzerinden sağlayan bir melatonin agonistidir. Uykuya dalma gücünü ile şekillenen veya sirkadiyen ritm bozukluğunun ön planda olduğu insomnilerde tercih edilmelidir. İnsomni tedavisi için önerilen dozu 8 mg/gün'dür. Ülkemizde de *Ramelda* adıyla bulunmaktadır. Seyrek olarak baş ağrısı, somnolans, dizziness ve boğaz kuruluğu gibi yan etkilere neden olabilir. Genel olarak iyi tolere edilmekte ve BDZ'lerin aksine bilişsel ve psikomotor bozukluğa yol açmamaktadır. Diğer nörotransmitter sistemleri ile de etkileşmediği için, başka ilaçlarla uyumu iyidir. Tek istisna fluvoksamin olup, bu ilacı kullananlarda kontrendikedir! Ciddi karaciğer sorunu olanlarda da kullanılmamalıdır. Bağımlılık ve tolerasyon riski yoktur.

Agomelatine: Yan etki profili oldukça sınırlı bir antidepresan ajan olarak kullanılabilceği anlaşılmıştır.

İlerideki çalışmaların, non-selektif melatonin agonistlerinden çok, selektif MT₁ veya MT₂ reseptör agonistleri üzerine yoğunlaşacağı beklenmektedir.

Sedatizan etkileri nedeniyle kullanılan reçeteli ilaçlar

İnsomni için değil, başka hastalıklar için kullanılan; ancak aslında kendileri açısından bir yan etki olarak değerlendirilebilecek sedasyon yapıcı özellikleri nedeniyle insomni için de reçete edilen ilaçlardır. Bu kapsamda biraz önce örneklerini verdiğimiz bazı *antidepresanlar*, *antiepileptikler* (*gabapentin*, *pregabalin*, *tiagabine*) ve *antipsikotikler* (*ketiapin*) örnek verilebilir. Bu ilaçların esas olarak kullanıldığı komorbid hastalıkların varlığında denenebilir; ancak insomninin ilk basamak tedavisi olarak tercih edilmeleri, kronik insomnilerde ya da komorbiditenin olmadığı durumlarda kullanılmaları uygun değildir.

Antihistaminikler

Sedatif etkileri eskiden beri bilinmekte, insomni hastalarının %25'i tarafından zaman zaman, %5'i tarafından da sürekli kullanılmaktadır. H₁ reseptör inhibisyonu üzerinden etki ederler. İnsomnide en çok kullanılanlar: *Diphenhydramine* (Benadryl), *Doxylamine* (Unisom), *Hydroxyzine* (Atarax, Vistaril)'dir. Yaygın kullanımlarına rağmen uykuya dalmada etkileri fazla değildir. Uykunun kalitesini bozan ve ertesi gün uykululuk yapan ilaçlardır. Ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık, taşikardi, idrar retansiyonu ve bellek bozukluğu gibi antikolinerjik yan etkileri belirgindir.

Düzensiz bileşikler

Bu kategoride, genellikle yardımcı gıda takviyeleri adı altında pazarlanan, aralarında alkolün de sayıldığı farklı yapıda doğal veya sentetik, sedasyon etkili maddeler bulunmaktadır. Tamamlayıcı veya alternatif tıp içinde değerlendirilebilir.

L-tryptophan ve *5HT_{2A} reseptör antagonistleri* (ritanserin, eplivanserin, volinanserin), yavaş dalga uykusunu arttırdıklarına yönelik veriler nedeniyle, özellikle uykunun sürdürülmesinde güçlük (gece sık uyanma) yakınması olanlarda kullanılmak üzere bir süre incelenmiş, ancak tatmin edici bir etki elde edilememesi üzerine çalışmalar durdurulmuştur.

Glisin: Bir aminoasit olup, özellikle Japonya ağırlıklı bazı yayınlarda insanlara gün içinde 9 gr oral verilmesiyle uyku ve non-REM latansının kısaldığı, uyku örüntüsünün bozulmadığı, hastaların subjektif olarak uyku kalitelerinden memnun kaldıkları, gün içi uyanıklıklarının da olumsuz etkilenmediği belirtilmektedir. Uykuya dalmayı kolaylaştırıcı etkisinin, dermal kan akımını artırarak vücut ısısını düşürmesine bağlı olduğu iddia edilmektedir.

Bitkisel kökenli ürünler, bazen tek çoğu zaman da kombine preparatlar şeklinde satılmaktadır. *Valerian*, uyku kalitesine kısmen olumlu etkisi olduğuna dair hakkında sınırlı da olsa veri bulunan tek bitkisel kökenli üründür. İnsomnide kullanılan diğer bitki kökenli ürünler arasında *şerbetçiotu*, *tutku çiçeği* (*passionflower*), *papatya* sayılabilir. *Kava* ise olası hepatotoksik etkisi, ayrıca anksiyolitik-, antidepresan-, hipnotik ilaçlarla ve alkolle tehlikeli etkileşim göstermesi nedeniyle, tercihen hiç kullanılmamalıdır.

Orexin antagonistleri

Orexin sistemi aslında uykuyla değil, uyanıklığın sürdürülmesi ile ilgili bir sistemdir. Orexin antagonistlerinin insomnide kullanılması yönünde araştırmalar, günümüzde en ümit verici alan olarak görülmektedir. Bu alanda iki kategori üzerinde çalışılmaktadır:

Tek (single) orexin reseptör antagonistleri (SORAs)

İkili (dual) orexin reseptör antagonistleri (DORAs).

SB-334867: SORA'ların ilk örneği olup, OX₁R antagonisti'dir. REM uykusu supresyonunu engeller. Ancak uyku latansının kısalması, uykuda geçen sürenin artması ya da uyanıklığın azalması yönünde anlamlı bir etkisi yoktur. OX₁R antagonisti kategorisinde araştırılan diğer bazı moleküllerin de uyku üzerine kayda değer olumlu etkisi bulunamamıştır. Araştırılan OX₂R antagonistlerinin sayısı, OX₁R antagonistlerine göre daha azdır. Araştırılan bazı moleküllerde total uyku süresinde bir miktar artış gözlenmiş, ilginç olarak bu artışa selektif olarak REM uykusundaki artış neden olmuştur. Hayvan deneyleri OX₂R antagonistlerinin, DORA'larda gözlemlendiği kadar olmasa bile, uyku getirici etkilerinin varlığını ve araştırılmaların sürdürülmesi gerektiğini göstermektedir.

DORA'lar: Her iki orexin reseptörünün birlikte antagonize edilmesinin, uyku getirici etkiyi arttıracak hipotezi, yapılan çalışmalarla büyük ölçüde doğrulanmış, bu kategoride bazı ilaçlarla klinik çalışmalar da başlamış ve kısa süre içinde FDA onayı alınması yönünde ümitler artmıştır.

Almorexant (ACT-078573) en fazla araştırılmış ve klinik faz III denemelerine ilk olarak başlanmış DORA'dır. İnsanlara verildiğinde iyi tolere edilmekte ve 200 mg ve üstündeki dozlarda uyanıklığı azaltmaktadır. 2011 yılında klinik çalışmalar, ilacı geliştiren firma tarafından ani ve sürpriz bir kararla, güvelik sorunları gerekçesiyle durdurulmuştur. Almorexant'ın en son insomni için değil, bilişsel performansa etkileri üzerine yeni bir klinik çalışması (NCT01243060) sürmekteydi.

Suvorexant (MK-4305), diazepane serisinin varyasyonu bir DORA'dır. Sağlıklı insanlarda 10 mg'lık en düşük doz, uykuya daldıktan sonraki uyanıklıkların sayısını azaltmakta; daha yüksek dozlar (50 ve 100 mg) ise uyku latansını kısaltıp, toplam uyku süresini arttırmaktadır. Uyku süresindeki artış esas olarak REM uykusu miktarının artmasına bağlıymış gibi görünmektedir. Ancak bu dozların sabah uyanma güçlüğü, uyandıktan sonra sersemlik, reaksiyon zamanında uzama ve baş ağrısı gibi yan etkilere neden olduğu görülmüştür. Dört haftalık kullanım süresinden sonra artık etki, gün içi uyanıklığın sürdürülmesinde güçlük, ribaund insomni, uykuya ilişkili kompleks davranışlar veya kesilme belirtileri gözlenmemiştir. Çok az sayıda uyku paralizisi (40 mg dozda 59 kişiden birinde), gündüz aşırı uykululuk (80 mg dozda 61 kişiden birinde) ve hipnagojik halüsinasyon (yine 80 mg dozda ve bir kişide) bildirilmiştir. Ne hayvan deneylerinde ne de şu ana kadarki insan deneylerinde katapleksiye rastlanmamıştır. Yine de orexin sistemi narkolepsi ile de ilişkili olduğundan, ilaç piyasaya verildiğinde klinisyenlerin, ilacı kullanacak hastalarda ileride narkolepsi semptomları çıkıp çıkmayacağını takip etmeleri gerekebilir. Ağustos 2014 'te FDA tarafından bu kategoride onaylanan ilk ilaç olmuştur. ABD'de *Belsomra* adıyla ve 5, 10, 15, 20 mg'lık formlarıyla piyasaya verilmektedir. Yatmadan 30 dakika önce ve planlanan kalkış zamanına en az yedi saat kala alınması önerilmektedir. Günlük doz 20 mg'ı aşmamalıdır. FDA'nin talebiyle yapılan testlerde, 20 mg'lık doz alanlarda ertesi gün araba kullanma performansında düşüş saptandığından; bu dozu alanların ertesi gün araç kullanmasının ve dikkat gerektiren işler yapmasının engellenmesi istenmektedir.

Sonuç olarak; anlatılan bu bilgiler doğrultusunda, yakın gelecekte insomninin medikal tedavisiyle ilgili çalışmaların *orexin antagonistleri*, *selektif melatonin agonistleri* ve *GABA-B sistemleri* üzerinde yoğunlaşacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shutte-Rodin S, Broch L, Buysse DJ, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. J Clin Sleep Med 2008; 4(5): 487-504.

2. Dohnt H, Gradisar M, Short MA. Insomnia and its Symptoms in Adolescents: Comparing DSM-IV and ICSD-II Diagnostic Criteria. *J Clin Sleep Med* 2012; 8(3): 295-299.
3. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(2): 307-349.
4. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700.