

# Yeni Nesil Antidepresan İlaçlar ve Uyku Üzerine Etkileri

Dr. Hanefi Özbek<sup>1</sup>, Dr. M. Yücel Ağargün<sup>2</sup>

## ÖZET:

YENİ NESİL ANTİDEPRESAN İLAÇLAR VE UYKU ÜZERİNE ETKİLERİ

Uyku bozuklukları depresif bozuklukların semptomatolojisinde önemli ve değişmeyen bir yere sahiptir. Kısa REM latensi, gece sık uyanma ve sabah çok erken uyanma ve bunların sonucunda da total uyku süresinin kısılması, major depresyondaki uyku sürdürümünün bozulduğunun ana göstergeleridir. Bu derlemede yeni nesil antidepresan ilaçların uyku üzerine etkileri, son literatürün ışığında gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** uyku, antidepresan ilaç, major depresyon tedavisi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:272-275

## ABSTRACT:

NEW GENERATION ANTIDEPRESSANT DRUGS AND ITS EFFECTS ON SLEEP

Sleep disorders have an important and unchangeable place in symptomatology of depressive disorders. Short REM latency, frequent night wakes, wake up too early in the morning and shortening of total sleep duration as the result of these are the basic indicators of sleep continuity deterioration in major depression. We reviewed the effects of new generation antidepressant drugs on sleep with the help of current literature.

**Key words:** sleep, antidepressant drug, treatment of major depression

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:272-275

## 1. Depresyonda Uyku Bozuklukları

Uyku ve sirkadyen ritmdeki değişiklikler depresyonun altta yatan patofizyolojisiyle yakından ilişkilidir. Major depresyonlu hastaların büyük çoğunluğu uyku kalitesinin bozuk olmasından yakınır. Öyle ki bu durum bir çok hastada ilk başvuru nedeni olabilir. Daha da ötesi, uyku bozuklukları depresyon için yaygın olarak kullanılan semptomaya dayalı derecelendirme ölçeklerinde ana tanı ölçütlerindedir. Geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar 1 yıllık bir izleme döneminde kalıcı uykusuzluk (insomnia) yakınması olan hastalarda olmayanlara göre 3 kat daha fazla oranda depresyon geliştiğini göstermiştir (1). Uyku-uyanıklık siklusündeki değişiklikler depresyonlu hastalarda hipotalamik-pitüiter adrenokortikal sistem başta olmak üzere diğer biyolojik ritimleri de etkileyebilir (2). Uyku deprivasyonu hastaların % 50'sinde mizaç değişikliklerine yol açar; hatta bipolar depresyonlarda maniye tetikleyebilir (3,4).

Sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında depresyonlu hastalarda uyku sürdürümünde ve mimarisinde değişiklikler ve REM (rapid eye movements) uykusunda

dezorganizasyon olduğu gösterilmiştir. Depresyonlu hastaların % 80'inden fazlası öznel uyku bozukluğu bildirmektedirler (5). Uyku latensinde uzama, gece sık uyanma ve sabah çok erkenden uyanma ve bunların sonucunda total uyku süresinin kısılması major depresyondaki uyku sürdürümünün bozulduğunun ana göstergeleridir. Polisomnografik çalışmalar semptomatik olan ve tedavisiz depresyonlu hastaların % 40-60'ında objektif uyku bozukluklarının bulunduğunu göstermiştir (5). Uyku mimarisindeki değişiklikler arasında özellikle ilk uyku siklusu sırasında olmak üzere yavaş dalga uykusunda (slow wave sleep: SWS) azalma ve evre 1 uykusunda artma dik-kati çekmektedir. REM uykusu organizasyonu bozuklukları; bu evrenin normalden erken başlaması ya da REM latensinde kısılma (<65 dakika), gecenin başlarında REM uyku miktarında artış, REM aktivite ve yoğunluğunda artıştır (5,6). Bu uyku değişikliklerinin depresyonun şiddetiyle orantılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (7,8). Daha da ilginç uyku EEG değişikliklerinin, özellikle REM latensi kısılmasının bipolar/unipolar ayrımında ve endojen ve psikotik semptomların varlığında önemli olduğu vurgulanmaktadır

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, <sup>2</sup>Psikiyatri AD VAN.

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Hanefi Özbek, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD 65200 VAN

Kabul tarihi: 16.09.2001

(9-11). Major depresyonlu hastalarda uyku bozukluklarının varlığı; hem uykusuzluğun hem de aşırı uyumanın (hipersomni) bulunması intihar davranışıyla ilişkili bulunmuş (12) ve kötü uyku kalitesinin intihar riskini artırdığı bildirilmiştir (13). Depresyonda görülen normal dışı uyku mimarisinin durumsal bir özellik mi olduğu, yoksa kalıcı bir özelliği mi temsil ettiği konusu hala tartışmalıdır (14).

## 2. Yeni Nesil Antidepresanlar ve Uyku:

### a) Mirtazapin ve Uyku

Mirtazapin noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan (NaSSA) olarak bilinen yeni bir antidepresan ilaçtır. Presinaptik alfa2-otoreseptör ve alfa2-heteroreseptör antagonisti olup, hem norepinefrin hem de serotonin salınımını artırır ve aynı zamanda noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyonu güçlendirir. Bunun yanısıra, 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerini güçlü bir şekilde bloke eder. Ruzight ve ark. (15) 6 sağlıklı gönüllüde tek doz mirtazapinin uyku üzerindeki etkisini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada mirtazapinin plaseboya göre uyku latensini kısalttığı, evre 1 uykusunu azalttığı ve delta uykusunu artırdığı bulunmuştur. Ayrıca REM latensinin uzadığı, evre 2 uykusunun arttığı ve gece uyanmalarının sayısının azaldığı tesbit edilmiştir. Mirtazapinin delta uykusunu artırıcı etkisinin özellikle 5-HT2 reseptör antagonisti olma özelliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Winokur ve ark. (16) Hamilton Depresyon (HAM-D) ölçeğinde uykuya ilgili maddelerde en az 4 puan alan 5 erişkin major depresyonlu hastada ilk hafta 15 mg/gün ve daha sonra 30 mg/gün dozunda mirtazapin uygulamışlar ve uyku latensinin anlamlı derecede azaldığını, toplam uyku süresinin ve uyku etkinliğinin arttığını tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada REM uyku parametrelerinin değişmediği ve uyku mimarisinin korunduğu gösterilmiştir. Bizim bir polisomnografik çalışmamızda (baskıda) major depresyonlu bir hastada mirtazapin uygulamasının üçüncü günden itibaren huzursuz bacak sendromu ve buna bağlı olarak uykusuzluk geliştiği gösterilmiş ve bu durum klonezapam 1 mg/gün verilerek tedavi edilmiştir.

### b) Venlafaksin ve Uyku

Venlafaksin bir serotonin-norepinefrin geri alım

inhibitörü (SNRI) olup çift etkili antidepresanlar sınıfındadır. Hem serotonin hem de norepinefrin geri alımını inhibe etmesi yanısıra, yüksek dozlarda dopamin geri alımını da inhibe eder. Salin-Pascual ve ark. (17) normal deneklerde venlafaksin 4 ardışık gece süresince, uyku üzerine etkisini araştırarak; deneklere ilk 2 gece 75 mg ve son 2 gece de 150 mg venlafaksin uygulamışlardır. Venlafaksin hem uyanıklık süresini hem de evre 1 uykusunu artırmıştır. Bunun yanısıra, evre 2 ve 3 uykusunu azaltmış, REM uykusunu süprese etmiştir. Bu etki ilk gece ve müteakip gecelerde gözlenmiştir. Sekiz sağlıklı denekğin altısında (% 75) venlafaksin uygulamasından sonra periyodik ekstremitte hareketleri ortaya çıkmış ve bunların da ikisinde aynı zamanda huzursuz bacak sendromu gelişmiştir. Bir başka polisomnografik, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışmada (18) major depresyonlu yatan hastalarda venlafaksin; uygulamanın 1 hafta ve 1 ay sonrası itibarıyla REM latensini uzattığı ve REM uyku süresini azalttığı tesbit edilmiş ve venlafaksin REM süpresant etkisinin kalıcı bir etki olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada venlafaksin trisiklik antidepresanlar gibi, delta dalga yoğunluğunun gecenin ilk yansına şift yaptığı tespit edilmiştir.

### c) Bupropion ve Uyku

Bupropion amfetamin ve katinona benzer bir kimyasal yapıya sahiptir. Bupropion yüksek dozları hayvanların santral nöronlarındaki dopamin geri alımını selektif bir şekilde inhibe eder. Bupropionun dopaminerjik etkilerinin bu mekanizma ile olabileceği ileri sürülmektedir (19). Nofzinger ve arkadaşları (20) depresyonlu 18 erkek hastada bupropion (n=7) ve fluoksetin (n=11) vererek uyku EEG'si üzerine etkilerini araştırdılar. Bupropion verilen depresyonlu hastalarda tedavi sonrasında REM latensinin azaldığını, REM yüzdesi ve süresinin arttığını, fluoksetinin ise REM latensini artırmaya meyilli olduğunu gösterdiler. Bupropionun neden olduğu REM uyku artışının nörofarmakolojik temelini ise bupropionun antidepresan etkisini oluşturan mekanizmalardan farklı bir mekanizma ile olabileceği ve açıklanmaya muhtaç olduğu yine bu makalede belirtilmiştir.

Bir makalede (21) bupropionun yan etkileri hakkında bilgi verilirken dengesiz uykudan söz edilmiş, ancak bu konuda bir açıklama yapılmamıştır. Yine başka bir makalede (22) bupropion diğer antidepresanların aksine REM uykusunu arttırabileceği ya da yoğunlaştırabileceği belirtilmiştir.

#### d) Nefazodon ve Uyku

Nefazodon fenilpiperazin yapısında (23), güçlü 5-HT<sub>2</sub> reseptör blokeri ve aynı zamanda orta derecede 5-HT ve norepinefrin geri alım inhibitörü özellikleri olan bir antidepresandır (24). Bu yönüyle nefazodonun farmakolojik profili SSRI'lerden, trisiklik antidepresanlardan, MAO inhibitörlerinden ve bupropiondan farklıdır. Yapıca trazodon'a benzer, fakat daha az sedasyon yapar (25). Nefazodon'un serotonin gerialımını inhibe etme oranı eski antidepresanlara göre en az on kez daha yüksektir (26).

Yapılan bazı çalışmalar, nefazodon'un REM uykusunu baskılamadığını ya da REM latensini artırmadığını sağlıklı deneklerde (25) ya da depresyonlu hastalarda (27) öne sürmektedir. Yapılmış bazı çalışmalarda ise nefazodon'un REM uykusunu % 5-8 kadar artırdığı bildirilmektedir (25,28). Buna karşılık Vogel ve ark.larının yaptıkları, sağlıklı 11 erkek ve 11 kadının denek olarak kullanıldığı çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada deneklere 16 gün boyunca nefazodon verilmiş; nefazodon'un REM uyku süresi, REM yoğunluğu ve nokturnal REM uyku dağılımına herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (29).

Armitage'ın sağlıklı yetişkinlerde ve major depresyonlu hastalarda yaptığı bir çalışmada nefazodon'un uyku kalitesini anlamlı derecede düzelttiği, hafif uykuda ve gece uyanmalarında azalmaya yol açtığı, REM uykusu üzerinde ise minimal düzeyde etkili olduğu açıklanmıştır (30).

Rush ve arkadaşlarının yaptıkları sekiz hafta süren, randomize, çift-kör bir çalışmada ayakta tedavi gören, nonpsikotik majör depresyonlu ve uykusuzluk şikayeti olan 64 hastaya nefazodon, 61 hastaya ise fluoksetin verilerek etkileri karşılaştırılıyor. Nefazodon ve fluoksetin'in eşit derecede antidepresan etkili olduğu, her iki ilacın güvenilir olup iyi tolere edildiği, özellikle nefazodon'un uykudan uyanma sayısını azalttığı, fluoksetin'in ise bunu artırdığı, nefazodon'un uyku kalitesinde fluoksetin'e göre daha fazla düzelmeye yol açtığı, fluoksetin'in REM uykusunu baskılayıcı bir etki göstermediği bildirilmiştir (31).

Armitage ve arkadaşlarının ayakta tedavi gören depresyonlu 43 hasta üzerinde yaptıkları sekiz haftalık, randomize, çift-kör bir çalışmada nefazodon verilen hastalarda fluoksetin verilen hastalara göre REM latensinin daha kısa olduğu, nefazodon'un daha iyi uyku kalitesi sağladığı bildirilmiştir (32).

#### Sonuç

Çoğu antidepresan ilacın terapötik etkinliği uyku üzerine olan etkileriyle ilişkili olabilir ve antidepresan ilaçların uyku üzerine etkilerinin araştırılması hem uyku hem de depresif bozukluğun patofizyolojik düzeneklerinin ortaya konulmasında büyük ölçüde katkı sağlayabilir. Antidepresan ilaçlar uyku üzerine etkileri açısından farklılık göstermektedir. Yeni nesil antidepresan ilaçlar klasik olanlara göre, özellikle REM uykusunu daha farklı düzeneklerle etkiliyor gibi gözükmektedir.

#### Kaynaklar:

1. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? JAMA 1989; 162:1479-1484.
2. Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. Psychopharmacology, the fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995; 996-1017.
3. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relaps: review and hypothesis. Am J Psychiatry 1990; 147:14-21.
4. Wehr TA. Sleep loss as a possible mediator of diverse causes of mania. Br J Psychiatry 1991; 159:576-578.
5. Reynolds CF III, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987. Sleep 1987; 10:199-215.
6. Buysse DJ, Kupfer DJ. Diagnostic and research applications of electroencephalographic sleep studies in depression: conceptual and methodological issues. J Nerv Ment Dis 1990; 178:405-414.
7. Kupfer DJ, Bulik CM, Grochocinski V. Relationship between EEG sleep measures and clinical ratings of depression. J Affect Disord 1984; 6:43-52.
8. Hubain P, Van Veeren C, Staner L, et al. Neuroendocrine and sleep variables in major depressed inpatients: role of severity. Psychiatry Res 1996; 63:83-92.

9. Fossion P, Staner L, Dramaix M, et al. Does sleep EEG data distinguish between UP, BPI or BPII major depressions? An age and gender controlled study. *J Affect Disord* 1998; 49:181-187.
10. Hubain P, Soverly D, Jönek L, et al. Relationship between the New Castle scale and sleep polysomnographic variables in major depression: a controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5:129-134.
11. Stefanos G, Staner L, Kekhofs M, et al. Shortened REM latency as a psychobiologic marker for psychotic depression? An age and polarity controlled study. *Biol Psychiatry* 1998; 44:1314-1320.
12. Ağargün MY, Kara H, Solmaz M. Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:249-251.
13. Ağargün MY, Kara H, Solmaz M. Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. *J Psychiatric Res* 1997; 31:377-381.
14. Staner L, Luthringer R, Macher JP. Effects of antidepressant drugs on sleep EEG in patients with major depression. *CNS Drugs* 1999; 11:49-60.
15. Ruigt GS, Kemp B, Groenhout CM, et al: Effects of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:551-554.
16. Winokur A, Sateia MJ, Hayes JB, et al: Effects of mirtazapine on sleep architecture in patients with major depression: a pilot study /abstract). *Biol Psychiatry* 1998; 43:1065.
17. Salin-Pascual RJ, Galicio-Polo L, Drucker-Colin R: Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:348-350.
18. Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand N, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharm Bull* 1996; 32:637-646.
19. Editor: Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology; Antidepressant agents*, Hollister LE, 6th edition, pp: 450, 1995, Printed in Lebanon by Typopress.
20. Nofzinger EA, Reynolds III CF, Thase ME, Frank E, Jennings R, Fasiczka AL, Sullivan LR, Kupfer DJ. REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. *Am J Psychiatry* 1995; 152:274-6.
21. Hausteil KO. Antidepressive drug against nicotine. A method for smoking cessation. *MMW Fortschr Med* 2000; 142:44-6.
22. Thase ME. Depression, sleep, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 4):55-65.
23. Eison AS, Eison MS, Torrente JR, Wright BN, Yocca FD. Nefazodone: Preclinical pharmacology of a new antidepressant. *Psychopharm Bull* 1990; 26:311-5.
24. Taylor DP, Carter RB, Eison AS, et al. Pharmacology and neurochemistry of nefazodone, a novel antidepressant drug. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (suppl 6):3-11.
25. Ware JC, Rose FV, McBrayer RH. The acute effects of nefazodone, trazodone and buspirone on sleep and sleep-related penile tumescence in normal subjects. *Sleep* 1994; 17:544-50.
26. Richelson E. Pharmacology of antidepressants - characteristics of the ideal drug. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:1069-1081.
27. Armitage R, Rush AJ, Trivedi M, Cain J, Roffwarg HP. The effects of nefazodone on sleep architecture in depression. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:123-7.
28. Sharpley AL, Walsh AES, Cowen PW. Nefazodone - a novel antidepressant - may increase REM sleep. *Biol Psychiatry* 1992; 31:1070-1073.
29. Vogel G, Cohen J, Mullis D, Kensler T, Kaplita S. Nefazodone and REM sleep: How do antidepressant drugs decrease REM sleep? *Sleep* 1998; 21:70-77.
30. Armitage R. The effects of nefazodone on sleep in depressed patients and healthy controls. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1999; 3:73-79.
31. Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, Vogel GW, Kaplita SB, Fleming JB, Montplaisir J, Erman MK, Alcala BJ, McQuade RD. Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 3-14.
32. Armitage R, Yonkers K, Cole D, Rush J. A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:161-168.