



# Amlodipin ile İlişkili İkincil Hipersomni Olgusu

## A Case of Secondary Hypersomnia Associated with Amlodipine

İD Güray Koç, İD Bülent Devrim Akçay\*, İD Sinan Yetkin\*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

Gün içi aşırı uyku hallerinin yaşamlarında ciddi sorunlara yol açabilmektedir ve genel popülasyonda oldukça yaygın görülen bir semptomdur. İlaç kullanımına ve medikal durumlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Gün içi aşırı uykuluğu olan hastalarda birincil hipersomni tanısı konulmadan önce ikincil nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Bu olgu sunumunda idiyopatik hipersomni tanısı ile takip edilen ancak aşırı gün içi uykuluğu neden olabilecek durumlar arasında Obstrüktif Uyku Apne sendromu ve geçikmiş uyku fazı mevcut olmakla birlikte hipersomni durumunun öncelikle amlodipin ile ilişkili olduğu tespit edilen bir hasta sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Hipersomni, amlodipin, ilaç yan etkisi

### Abstract

Excessive daytime sleepiness is a symptom which can cause serious problems in patients' life and is widely common in general population. It may occur depending on drug use and medical conditions. Secondary reasons must be investigated before making the diagnosis of primary hypersomnia in patients with excessive daytime sleepiness. In this case report, a patient who was followed up with the diagnosis of idiopathic hypersomnia, but was diagnosed as hypersomnia associated with amlodipine use along with conditions that Obstructive Sleep Apnea syndrome and delayed sleep phase syndrome may cause excessive daytime sleepiness, was presented.

**Keywords:** Hypersomnia, amlodipine, drug side effect

### Giriş

Gündüz aşırı uykuluğu, uyanmak ve gün içinde uyanık kalmayı sağlayamamak olarak tanımlanmıştır (1). Artmış gün içi uykululuk, hastaların yaşamlarında ciddi sorunlara yol açabilmektedir ve genel popülasyonda oldukça yaygın görülen bir semptomdur. Çoğu zaman bir semptom olarak uyku ve uyanıklık mekanizmalarını etkileyen ikincil nedenlere bağlı ortaya çıkar. Gündüz aşırı uykululuğunu her zaman bir semptom olarak ele almak ve incelemek gerekir. Bir semptom olarak değerlendirirken de uyku ve uyanıklığın bütünlüğü içinde detaylı inceleme yapılmalıdır. Literatürde uykululuk, gündüz aşırı uykululuk, hipersomni ve hipersomnolans genellikle artmış uykuya dalma eğilimi olarak tanımlanmakla beraber, hipersomni ve hipersomnolans teknik olarak istemsiz, uygunsuz, açıklanamayacak ölçüde, daha güçlü bir uykuya dalma eğilimi için kullanılmaktadır (2,3). Gündüz aşırı uykuluğu genellikle uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, sirkadiyen ritim bozuklukları ve noktürnal uykuyu bozan diğer nedenler ile ilgilidir (4). Ancak bu durumlar dışlandıktan sonra santral hipersomniya tanısı konulmalıdır ve gündüz aşırı uykuluğu nadiren bir sendromu işaret eden santral nedenli hipersomniyle bağlı

ortaya çıkmaktadır. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması 3. baskısında santral sinir sisteminin intrinsik anomalilerine bağlı olarak ortaya çıkan narkolepsi, idiyopatik hipersomniya gibi birincil durumlar ve medikal, psikiyatrik bozukluklar gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ikincil durumlar tanımlanmıştır (1).

İdiyopatik hipersomniyanın %0,0035 prevalans oranı ile çok nadir rastlanan bir hastalıktır (5). Tanı kriterleri içerisinde 24 saat içinde 11 saat veya daha fazla uyku zamanının olması ve bu durumu açıklayacak başka bir uyku bozukluğunun olmaması ve ilaç kullanımına bağlı olmaması gerektiği de vardır (1).

Amlodipin oral dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür ve hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı vardır. Tekli tedavi veya diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Voltaj bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek vasküler düz kasların kontraktilesini azaltarak vazodilatasyona neden olur ve kan basıncını düşürür. Yan etkileri arasında baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, uykululukta görülmektedir (6).

Bu olgu sunumunda idiyopatik hipersomni tanısı ile takip edilen, ancak göz ardı edilen ilaç etkisinin tabloyu nasıl

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Güray Koç, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 505 935 74 03 E-posta: gurayerhan@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2477-5244  
Geliş Tarihi/Received: 01.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 13.01.2019

©Telif Hakkı 2018 Türk Uyku Tıbbi Derneği / Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

etkilediğini gösteren ikincil hipersomniyalı bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

## Olgu Sunumu

Elli sekiz yaşında, kadın hasta, sabah uyanmakta güçlük, gün boyunca devam eden uykuluk ve gündüz uyuklamaları şikayeti ile merkezimize başvurdu. Hastanın ilk müracaatında bekleme sırası ve görüşme aralarında oturduğu yerde uyuklamaları gözlemlendi. Öyküsünde; yakınmalarının yaklaşık 11 yıl önce başladığı, günün yaklaşık 20 saatini uyuyarak geçirdiği, iş yerinde veya diğer ortamlarda uyukladığı, uyanık kalmakta güçlük yaşadığı, kendisine verilen stimulanlar (metilfenidat, modafinil) ile uykuluk halinin ancak 16-18 saate düştüğü anlaşılmaktadır. Katapleksi, uyku paralizi, hipnopompik veya hipnagogik halüsinasyon tanımlanamamaktaydı. Çocukluk döneminde belirgin uyurgezerlik ve halen horlama dışında başka bir uyku bozukluğu da bildirilmemekteydi.

2010 yılında yapılan bir polisomnografi (PSG) çalışmasında hafif düzeyde Obstrüktif Uyku Apne sendromu [solunum bozukluğu indeksi (RDI): 8,5] ve Çoklu Uyku Latans testinde (ÇULT) ortalama uyku latansı 4,2 dakika ile uyku başlangıcı hızlı göz hareketi (SOREM) gözlenmemişti. Çalışma sonucuna göre idiyopatik hipersomni tanısı ile modafinil 200 mg/gün tedavisi başlanmıştı. Hastanın tıbbi, nörolojik ve psikiyatrik muayenesi normal olup, hipertansiyon dışında geçirilmiş bir rahatsızlık ta mevcut değildi. Laboratuvar ve beyin görüntüleme çalışmaları normal sınırlardaydı. PSG çalışmasına alındığı gün Stanford uykuluk puanı 4-5, Epworth uykuluk puanı 21 olarak saptandı. Çalışmadan 10 gün önce modafinil kullanımı kesilmiştir. Antihipertansif (amlodipin 5 mg, atenolol 100 mg) ilaçlarına devamı istenmiştir. Antihipertansif ilaçlarını hiç kesmeden düzenli kullanan hasta, PSG kaydı günü ilaçlarını yanına almaması nedeni ile çalışma ilaçsız yapılmıştır. Hastanın PSG çalışması yapılmış ve hasta onamı alınmıştır. Hastanın PSG çalışmasını takiben gündüz bir gün öncesine göre uykululuğunun dramatik şekilde azaldığı, canlı, uyanık olduğu gözlemlendi. Stanford uykuluk puanı 1-2 idi. PSG çalışmasında REM döneminde artan Obstrüktif Uyku Apne sendromu (toplam uyku süresi RDI: 22,3, REM RDI: 50,9) saptandı. ÇULT testinde ortalama uyku latansı 14 dakika ile SOREM gözlenmedi (Şekil 1a, b). Hastanın uyku verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

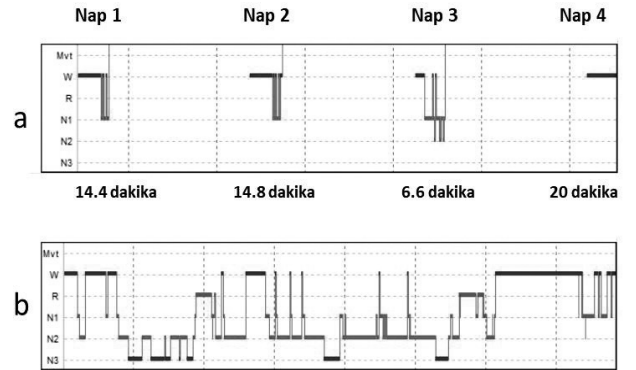
Kardiyoloji konsültasyonu ile amlodipin tedavisi kesilerek, antihipertansif tedavisi değiştirildi. Pozitif havayolu basıncı (PAP) titrasyon çalışmasından da yararlanan hasta sürekli PAP (CPAP) tedavisine alındı. Epworth uykuluk puanı 9 ile takibe alındı. Uyku günlüğü takiplerinde gecikmiş uyku fazı ritim bozukluğu da saptanan hasta ilaç (amlodipin), Obstrüktif Uyku Apne sendromu ve gecikmiş uyku fazı ritim bozukluğu olarak ikincil hipersomni olarak tedavileri düzenlenmiş ve tedavilerden yararlandığı gözlenmiştir.

## Tartışma

Amlodipin, çok nadir olarak hipersomniye neden olmakla birlikte özellikle kombine ilaçlarla kullanıldığında yan etkileri artmaktadır (7). Mohan ve ark. (7) amlodipin 5 mg/gün, olmesartan 20-40 mg/gün ve hidroklorotiyazid 12,5 mg/gün ilaç kombinasyonu ile 4763 hastayı incelemişler ve sadece ikisinde (%0,04) hipersomni tespit etmişlerdir. Amlodipine bağlı ilaç yan

**Tablo 1. Uyku değişkenleri**

Toplam kayıt süresi (dk)	466,2
Toplam uyku süresi (dk)	323
Uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süresi (dk)	131,7
Uyku latansı (dk)	44,5
REM latansı (dk)	100
Uyku etkinliği (%)	69,3
Dönem N1 (TUS, %)	15,2
Dönem N2 (TUS, %)	56,7
Dönem N3 (TUS, %)	18
Dönem R (TUS, %)	10,2
Apne hipopne indeksi	22,3
Apne-indeksi	3,3
REM dönemi apne-hipopne indeksi	50,9
REM dönemi apne indeksi	3,6
Oksijen desatürasyonu indeksi	14,5
Ortalama oksijen satürasyon	90
Toplam bacak hareketi indeksi	0,6
Periyodik bacak hareketi indeksi	0
TUS: Toplam uyku süresi, dk: Dakika, REM: Hızlı göz hareketi	



**Şekil 1a, b.** Polisomnografi çalışmasının hipnogramı hastanın Çoklu Uyku Latans testi çalışması

etkilerinde en sık görülen yan etkiler doz bağımlı olarak ödem (10 mg/gün dozunda %10,8 oranında) ve dozdan bağımsız olarak baş ağrısıdır (%7). Somnolans ise dozdan bağımsız olarak %1,4 olarak görülmektedir. Ayrıca somnolans kadınlarda erkeklerden daha fazla olarak görülmektedir (8,9). Somnolans ve hipersomni birbirinden ayrı durumlardır. Hipersomnolans uykuya dalmada anormal yatkınlığı tanımlamaktadır ve amlodipine bağlı olarak %1,4 oranı ile nispeten daha sık görülmektedir ancak hipersomni 24 saatlik periyotta artmış uyku miktarını tanımlamak için kullanılmaktadır ve amlodipinin de içinde bulunduğu kombinasyonda ancak %0,04 oranı ile çok nadir olarak görülmektedir (3,8). Atenolol gibi beta-blokerler ise beta reseptörleri ve 5 HT-reseptör antagonizmi, ayrıca melatonin süpresyonu ile genellikle insomniyaya neden olmaktadır (10).

Olgumuz daha önce idiyopatik hipersomni tanısı ile takip edilmekteydi. İdiyopatik hipersomni, kronik nörolojik bir hastalıktır ve patolojik gün içi uykululuğu vardır, uzamış uyku süresi hastalığa eşlik edebilir veya etmeyebilir (11). Gerçek prevalansı bilinmemektedir. Narkolepsi ile karşılaştırıldığında her on narkolepsi hastasına karşın bir idiyopatik hipersomni hastası görüldüğü tespit edilmiştir (11). Uykululuk semptomu birçok hastalıkta görülebileceğinden ve idiyopatik hipersomni tanısı için spesifik bir bulgu olmadığı için ayırıcı tanısının yapılması zor olmaktadır. Gecikmiş uyku fazı sendromu da ayırıcı tanılarında bir tanesidir. Gecikmiş uyku fazı sendromunda gece saat 3'te yatıp sabah 11'de kalkmaya alışmış birisi çalışmak için sabah saat 8'de kalkmak zorunda olduğunda gün içinde uykululuk hali hissedecektir (11). Gene aynı şekilde Obstrüktif Uyku Apne sendromu varlığında dinlendirici olmayan uyku süresi sonucunda hastalar gün içinde uykululuk halini sıklıkla hissetmektedirler (12). Hipersomni varlığında ikincil nedenler mutlaka araştırılmalıdır (13,14).

Olgumuzda gün içi aşırı uykululuğa neden olabilecek durumlar arasında Obstrüktif Uyku Apne sendromu ve gecikmiş uyku fazı mevcut olmakla birlikte ÇULT çalışmasında ortalama uyku latansının çok düşük olması ve gün içi uykululuğunun 20 saate kadar çıkması, amlodipin almadığı gün yapılan ÇULT testinde, ortalama uyku latansının belirgin artması, takiplerinde tedavisi kesildiğinde yakınmalarının belirgin düzelmesi, hipersomni durumunun öncelikle amlodipin ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak; hastalarda santral orijinli hipersomni tanısı konulmadan önce ilaç kullanımı, etkileşimi gibi ikincil nedenlerin dikkatli araştırılması gerekmektedir. Amlodipin ile hipersomni arasındaki ilişkiyi vurgulamak için bu olgu sunumu yapılmıştır.

#### Etik

**Hasta Onayı:** Hastanın polisomnografi çalışması yapılmış ve hasta onamı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Y., Konsept: G.K., B.D.A., S.Y., Dizayn: G.K., B.D.A., S.Y., Veri Toplama veya İşleme: G.K., B.D.A., S.Y., Analiz veya Yorumlama: G.K., B.D.A., S.Y., Literatür Arama: G.K., Yazan: G.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd edition. Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Yetkin S Özgen F. Hipersomnili Hastanın Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Sciences, Uyku ve Uyku Bozuklukları Özel Sayısı 2007;3:13-8.
3. Berkowski JA, Shelgikar AV. Disorders of Excessive Daytime Sleepiness Including Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia. Sleep Med Clin 2016;11:365-78.
4. Perez-Carbonell L, Leschziner G. Clinical update on central hypersomnias. J Thorac Dis 2018;10(Suppl 1):S112-S23.
5. Billiard M, Dauvilliers Y. Idiopathic Hypersomnia. Sleep Med Rev 2001;5:349-58.
6. Bulsara KG, Cassagnol M. Amlodipine. 2018 Aug 14. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508/>
7. Mohan JC, Jain R, Chamle V, Bhargava A. Short Term Safety and Tolerability of a Fixed Dose Combination of Olmesartan, Amlodipine and Hydrochlorothiazide. J Clin Diagn Res 2015;9:OC10-3.
8. NORVASC (amlodipine besylate) [Highlights of Prescribing Information] Pfizer Labs; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/019787s047lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019787s047lbl.pdf) [updated Revised: May 2011]
9. Elliott WJ, Bistrika EA. Perindopril arginine and amlodipine besylate for hypertension: a safety evaluation. Expert Opin Drug Saf 2018;17:207-16.
10. Van Gastel A. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. Sleep Med Clin 2018;13:147-59.
11. Trotti LM. Idiopathic Hypersomnia. Sleep Med Clin 2017;12:331-44.
12. Benbir Şenel G. Pathophysiology, signs and symptoms in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. Türkiye Klinikleri Ear Nose and Throat- Special Topics 2018;(3):1-8.
13. Savrun Y, Demir AB, Sıvacı AÖ, Bora İ, Zarifoğlu M. Our Cases of Secondary Narcolepsy with Three Different Etiology: Review of the Literature. J Turk Sleep Med 2015;(3):72-6.
14. Koç G Akçay BD, Karadaş Ö, Yetkin S. A Case of Pleiosomnia Following Traumatic Brain Injury. J Turk Sleep Med 2017;4:90-4.