

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Farmaceutyczny
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Leki stosowane w zaburzeniach snu

mgr farm. Magda Marianna Piekarska

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej
Kierownik specjalizacji: mgr farm. Mariola Szulc

Gdańsk 2024

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	3
2. Zaburzenia snu	3
3. Rodzaje i przyczyny bezsenności	4
3.1. Leki przyczyniające się do problemów z zaśnięciem.....	4
4. Objawy bezsenności	5
5. Leki stosowane w leczeniu bezsenności	5
5.1. Pochodne benzodiazepiny	7
5.1.1. Triazolam.....	8
5.1.2. Estazolam.....	8
5.1.3. Brotizolam.....	9
5.1.4. Kwazepam.....	9
5.1.5. Flurazepam.....	10
5.1.6. Temazepam.....	10
5.2. Pochodne cyklopirolonu	11
5.2.1. Zopiklon.....	11
5.2.2. Eszopiklon.....	12
5.3. Pochodne pirazolopirymidyny	12
5.4. Pochodne imidazolopirydyny	12
5.5. Pochodne tetrahydroindenofuranu	13
5.6. Inne leki stosowane w leczeniu bezsenności	13
6. Higiena snu	14
7. Piśmiennictwo	15

1. Wstęp

Sen definiuje się jako stan czynnościowy ośrodkowego układu nerwowego, pojawiający się cyklicznie i przemijający w rytmie dobowym na zmianę z czuwaniem, podczas którego następuje zniesienie świadomości i częściowa bezwładność, występujący u człowieka i zwierząt wyższych. Jako zjawisko fizjologiczne, jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania organizmu, a czas jego trwania zmienia się wraz z wiekiem. Szacuje się, że noworodki przesypiają większość doby (około 23 godziny), dzieci do 1. roku życia – około 20 godzin, z kolei dzieci do 2. roku życia – około 15 – 18 godzin na dobę. Zapotrzebowanie na sen młodzieży w wieku szkolnym wynosi około 10 godzin, zaś osoby dorosłe wymagają 7 – 8 godzin snu na dobę. Osoby starsze potrzebują tego snu najmniej tj. 5 – 6 godzin na dobę [1].

Na podstawie obserwacji klinicznych i pomiarów elektrofizjologicznych stwierdzono, że w czasie snu pojawiają się dwie naprzemiennie występujące fazy: faza snu bez ruchów gałek ocznych, nazywana fazą snu NREM (ang. *Non – Rapid Eye Movement*), inaczej nazywaną snem głębokim, oraz faza z szybkimi ruchami gałek ocznych, nazywaną fazą snu REM (ang. *Rapid – Eye Movement*) [5]. Sen rozpoczyna się od fazy NREM i bezpośrednio po zaśnięciu w ciągu pierwszych 15 – 20 minut ulega pogłębieniu przechodząc kolejno z fazy płytkiej (faza I) przez fazy II i III aż do fazy głębokiej (faza IV), by przejść do fazy REM. Jednakże, rytm dobowy snu może ulegać zaburzeniom, które wymagają indywidualnego postępowania terapeutycznego. Do najczęściej występujących zaburzeń snu, zalicza się bezsenność, nadmierną senność, narkolepsję, zespoły śródsenne oraz zaburzenia przysenne [1].

2. Zaburzenia snu

Około jedna trzecia populacji ogólnej doświadcza objawów bezsenności co najmniej raz na jakiś czas [3]. Przez długi okres, bezsenność była rozpatrywana jako objaw innych chorób, przede wszystkim zaburzeń nastroju, ale rozwój wiedzy na temat patomechanizmów i konsekwencji bezsenności, doprowadził do wyszczególnienia jej jako odrębnej jednostki chorobowej. Według trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ang. *International Classification of Sleep Disorders – ICSD-III*) opracowanej przez *American Academy of Sleep Medicine*, bezsenność (ang. *insomnia disorder, ID*) definiuje się jako sytuację, gdy pacjent ma problemy z inicjacją snu (wydłużona latencja zasypiania), jego utrzymaniem (pojawiające się w nocy wybudzenia ze współwystępującymi trudnościami w ponownym zaśnięciu) lub z przedwczesnymi wybudzeniami [4]. *ID* rozpoznaje się na podstawie objawów, które występują u większości osób, tj. trudności

w zasypianiu lub trudności z powrotem do snu po przebudzeniu w nocy lub wcześniej rano niż to pożądane lub konieczne. Trudności te, są powszechnie określane jako trudności z inicjowaniem snu (ang. *difficulty initiating sleep, DIS*), trudności w utrzymaniu snu (ang. *difficulty maintaining sleep, DMS*) i wczesne budzenie się rano (ang. *early morning awakening, EMA*). Tym, co odróżnia osoby z zdiagnozowaną bezsennością od osób, które przypadkowo nie przespały nocy, jest to, że doświadczają tych problemów ze snem co najmniej trzy noce w tygodniu, przez trzy miesiące lub dłużej, nawet jeśli warunki i okoliczności dla prawidłowego snu, są idealne. Ponadto, w diagnostyce, przyjmuje się, że problemy ze snem subiektywnie powodują zaburzenia funkcjonowania w ciągu dnia (uczucie zmęczenia lub złe samopoczucie), upośledzenie funkcji poznawczych, zaburzenia funkcjonowania społecznego, zaburzenia nastroju, uczucie senności w ciągu dnia, problemy behawioralne, spadek motywacji i koncentracji, częstszego popełniania błędów trudności w funkcjonowaniu lub samopoczuciu w ciągu dnia [3]. Bezsenności objawia się znacznie częściej u kobiet, a także u osób starszych, oraz z chorobami współistniejącymi przewlekłymi. U osób powyżej 65 roku życia, częstotliwość pojawiania się symptomów bezsenności wynosi 30-48% [2].

3. Rodzaje i przyczyny bezsenności

Zaburzenia snu, w tym bezsenność, mogą być wywołane różnorodnymi czynnikami. Wśród nich, wymienia się problemy endogenne, związane z funkcjonowaniem organizmu i ośrodków odpowiedzialnych za sen (wywołujące m.in. nieregularny rytm snu i czuwania lub całkowity brak dobowego rytmu snu), choroby przewlekłe takie jak choroba Alzheimera oraz zaburzenia neurorozwojowe u dzieci, ale także czynniki zewnętrzne: stres, zmiana trybu życia, praca zmianowa czy podróże ze zmianą stref czasowych, powodujące tzn. *jet lag*. Czynnikiem wpływającym na wystąpienie bezsenności u danej jednostki są także typ osobowości, wiek i płeć. Uwzględniając długość czasu występowania symptomów wyróżnia się bezsenność przygodną (trwającą do kilku dni), krótkotrwałą (do 4 tygodni) oraz bezsenność przewlekłą (powyżej jednego miesiąca) [6].

3.1. Leki przyczyniające się do problemów z zaśnięciem

Czynnikiem, które mogą wywoływać trudności z zasypianiem lub utrzymaniem ciągłości snu, mogą być również używki, takie jak kofeina i alkohol, a także leki jak poniżej:

- beta – blokery, takie jak propranolol (*Propranolol WZF*), metoprolol (*Metocard*);
- wybrane leki przeciwdepresyjne, np. fluoksetyna (*Andepin, Bioxetin, Deprexetin*,

Seronil) i inne selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI*) oraz wenlafaksyna (*Alventa, Efectin ER, Faxigen XL, Faxolet ER, Oriven, Prefaxine, Symfaxin ER, Venlectine*) i bupropion (*Wellbutrin XR, Zyban*);

- selegilina (*Segan, Selgres*);
- piracetam (*Biotropil, Memotropil, Nootropil*);
- teofilina (*Afonilum SR, Baladex, Euphylinum, Theophyllinum, Theoplus, Theospirex, Theovent*);
- salbutamol (*Aspulmo, Sabumalin, Ventolin*);
- glikokortykosteroidy, takie jak predonizon (*Encorton, Rectodelt*) i deksametazon (*Dexamethasone, Dexapolcort, Dexaven, Ozurdex, Pabi - Dexamethason*);
- pseudoefedryna (*Cirrus, Cirrus Duo, Sudafed*) [2].

4. Objawy bezsenności

Objawy bezsenności (oprócz trudności z zasypianiem lub utrzymaniem snu) obejmują zarówno następstwa związane ze senem, jak i upośledzeniem dnia następnego. Pacjenci z bezsennością mogą doświadczyć natłoku myśli, nadmiernego zamartwiania się, wyższego ciśnienia krwi i tempa metabolizmu, wysokiego poziomu kortyzolu oraz zwiększonego ryzyka upadków i urazów, które mają zarówno medyczne, jak i ekonomiczne konsekwencje. Upośledzenie dnia następnego spowodowane bezsennością może obejmować problemy z codziennym funkcjonowaniem, zmęczenie, zmniejszoną czujność i zaostrzenie chorób współistniejących, co prowadzi do ogólnego obniżenia jakości życia pacjenta. U pacjentów cierpiących na bezsenność obserwuje się również zwiększoną aktywność elektroencefalograficzną podczas snu. Mimo, iż polisomnografia nie jest konieczna ani zalecana do wstępnej oceny bezsenności, to także inne narzędzia mogą być przydatne do przeprowadzenia dodatkowych badań, aby wykluczyć inne schorzenia, które mogą zakłócać sen, takich jak zespół niespokojnych nóg, zaburzenia nastroju, obturacyjny bezdech senny lub zaburzenia bólowe [8].

5. Leki stosowane w leczeniu bezsenności

Leczenie farmakologiczne w terapii bezsenności jest postępowaniem drugiego rzutu i obejmuje szereg leków. Chociaż niektóre z nich zostały zatwierdzone przez amerykańską Agencję

Żywności i Leków (ang. *US Food and Drug Administration, FDA*) i wykazały bezpieczeństwo i skuteczność, wiele z nich nie jest zatwierdzonych w leczeniu bezsenności i jest stosowanych niezgodnie z przeznaczeniem. Część leków dostępnych bez recepty, popularnie stosowanych w leczeniu bezsenności, dla których brakuje danych odnośnie ich skuteczności, a przyjmowanie ich jest związane ze znacznym ryzykiem działań niepożądanych, jest niezalecanych w leczeniu tego zaburzenia [10].

Zestawienie dostępnych i często stosowanych leków na bezsenność, stosowanych zgodnie ze wskazaniami (ang. *on label*) oraz leków stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami (ang. *off label*) na bezsenność w Europie przedstawiono w Tabeli 1 [10].

Tabela 1. Główne klasy leków stosowanych w leczeniu bezsenności w Europie.

Benzodiazepiny	diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, oksazepam, temazepam, triazolam
Agoniści receptora benzodiazepinowego	zopiklon, zaleplon, zolpidem, eszopiklon
Leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym	agomelatyna, amitryptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trazodon, trymipramina
Leki przeciwpsychotyczne	chlorprotiksen, lewomepromazyna, melperon, olanzapina, pipamperon, protipendyl, kwetiapina
Leki przeciwhistaminowe	difenhydramina, doksylamina, hydroksyzyna, prometazyna
Fitoterapeutyki	chmiel, kawa-kava, melisa, passiflora, kozłek lekarski, lawenda
Agoniści receptorów melatoniny	melatonina, ramelteon
Antagoniści receptora oreksyny	daridoreksant

Farmaceutyki stosowane w leczeniu bezsenności są często limitowane przez ryzyko związane z dystrybucją, takie jak upadki, senność następnego dnia i ryzyko uzależnienia; wiele z nich jest wymienionych w kryteriach Beersa[®] jako leki, których należy unikać u osób starszych. Wśród nich należy wymienić benzodiazepiny, trójpięściennowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, mirtazapinę oraz agonistów receptora benzodiazepinowego. Badania wskazały także, iż podawanie trazodonu i benzodiazepin wiązało się z wyższym ryzykiem upadków [8].

5.1. Pochodne benzodiazepiny

Pochodne benzodiazepiny stanowią podstawową grupę leków wykorzystywanych w terapii bezsenności. Benzodiazepiny są agonistami receptora typu A kwasu gamma-amino masłowego (GABA-A), który stanowi naturalny neuroprzekaźnik, hamujący czynność neuronalną w wyniku zwiększenia stężenia jonów chlorkowych w neuronach. Działanie kwasu gamma-amino masłowego jest potęgowane przez benzodiazepiny [1]. Zastosowanie tych leków wymaga szczególnej uwagi, ze względu na błędnie przyjęty pogląd, że benzodiazepiny są z wyboru bezpiecznymi lekami nasennymi. W czasie ich stosowania uzyskuje się początkowo dobre efekty. Jednakże, stosowanie benzodiazepin w leczeniu bezsenności jest ograniczone przez potencjalne nadużywanie i niewłaściwe stosowanie, a także powszechnie występujące działania niepożądane, takie jak senność następnego dnia, bezsenność z odbicia i złożone zachowania związane ze snem [8].

Cząsteczki benzodiazepin różnią się siłą, czasem i ukierunkowaniem działania oraz szybkością eliminacji z organizmu człowieka [1]. Niezależnie od rodzaju cząsteczki, benzodiazepiny są zalecane, zarówno przez Amerykańską Akademię Medycyny Snu, jak i przez Europejskie Towarzystwo Badań Snu, w krótkotrwałym leczeniu bezsenności. „Krótkotrwałe” leczenie oznacza terapię trwającą nie dłużej niż 4 tygodnie, jako iż większość metaanaliz wykazuje, że pochodne benzodiazepin mają pozytywny wpływ na sen, gdy są przyjmowane maksymalnie przez 4 tygodnie [10]. Biorąc pod uwagę ryzyko długotrwałego stosowania tych substancji, zwłaszcza biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność innych opcji leczenia oraz dowody naukowe, nie popiera się ogólnej pozytywnej rekomendacji benzodiazepin w długoterminowym leczeniu bezsenności powyżej 4 tygodni. Ogólnie rzecz biorąc, w niektórych przypadkach można rozpocząć długoterminowe leczenie (głównie niezgodne z przeznaczeniem) benzodiazepin, codziennie lub najlepiej okresowo, ale zalety i wady należy omówić indywidualnie dla każdego przypadku [9].

Ze względu na istnienie wielu różnych receptorów benzodiazepinowych, poszczególne leki z grupy benzodiazepin, wykazują zróżnicowany mechanizm działania. Wyróżnia się ukierunkowane działanie przeciwdrgawkowe, przeciwłękowe i nasenne – wśród benzodiazepin o ukierunkowanym działaniu nasennym podaje się: triazolam, estazolam, brotizolam, temazepam, kwazepam, flurazepam [1].

5.1.1. Triazolam

Triazolam jest doustną benzodiazepiną, stosowaną głównie w leczeniu bezsenności. Działanie usypiające benzodiazepin jest uwarunkowane ich zdolnością do zwiększania hamowania przewodnictwa synaptycznego za pomocą kwasu gamma-amino masłowego poprzez wiązanie się z receptorem GABA-A. Triazolam został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych w 1982 roku i szybko stał się najpowszechniejszym przepisywanym lekiem nasennym stosowanym w Stanach Zjednoczonych. Jednakże, obawy dotyczące jego bezpieczeństwa doprowadziły do wycofania go ze stosowania w Wielkiej Brytanii, a dostępność innych silnych, krótko działających leków nasennych spowodowała spadek jego ogólnego stosowania w Stanach Zjednoczonych. Obecne wskazania ograniczają się do krótkotrwałego leczenia bezsenności. Triazolam jest dostępny w wielu postaciach generycznych, min. pod nazwą handlową *Halcion* w tabletkach 0,125 mg i 0,25 mg. Zalecana dawka początkowa dla dorosłych wynosi 0,125 mg bezpośrednio przed snem, zwiększając ją do 0,25 mg w razie potrzeby; rzadko stosuje się większe dawki. Najczęstsze działania niepożądane triazolamu są zależne od dawki i obejmują senność w ciągu dnia, letarg, ataksję, dyzartrię i zawroty głowy. Na te działania niepożądane może rozwinąć się tolerancja, w tym tolerancja na działanie usypiające. Triazolam został powiązany ze złożonymi zachowaniami związanymi ze snem bez świadomości, dezorientacją, halucynacjami i amnezją anterogradową, trudnościami w tworzeniu nowych wspomnień. Podobnie jak wszystkie doustne benzodiazepiny, ma ostrzeżenie w ramce na etykiecie produktu podkreślające (1) ryzyko silnego uspokojenia i potencjalnie śmiertelnej depresji oddechowej w przypadku łączenia z opiatami, (2) przy długotrwałym stosowaniu ryzyko nadużywania, niewłaściwego stosowania i uzależnienia, które może prowadzić do przedawkowania i śmierci, oraz (3) ryzyko uzależnienia przy ciągłym stosowaniu i poważne potencjalnie zagrażające życiu objawy odstawienia w przypadku nagłego przerwania [1, 11].

5.1.2. Estazolam

Estazolam to benzodiazepina stosowana jako środek nasenny w terapii bezsenności. Estazolam został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych w 1990 r. do krótkotrwałego leczenia bezsenności i jest obecnie rzadko stosowany, ponieważ został zastąpiony przez skuteczniejsze i lepiej tolerowane środki. Jest dostępny w tabletkach 1 mg i 2 mg w kilku postaciach generycznych. Zalecana początkowa dawka doustna dla dorosłych wynosi 1 mg przed snem, którą można zwiększyć do 2 mg na noc, ale nie jest zalecana jako terapia przewlekła. Najczęstsze działania niepożądane estazolamu są zależne od dawki i obejmują senność w ciągu dnia, letarg,

ataksję, dyzartrię i zawroty głowy. Estazolam, podobnie jak wszystkie doustne benzodiazepiny, ma ostrzeżenie w ramce na etykiecie produktu podkreślające (1) ryzyko silnego uspokojenia i potencjalnie śmiertelnej depresji oddechowej w przypadku skojarzenia z opiatami, (2) przy długotrwałym stosowaniu ryzyko nadużywania, niewłaściwego stosowania i uzależnienia, które może prowadzić do przedawkowania i śmierci, oraz (3) przy ciągłym stosowaniu ryzyko uzależnienia fizycznego i psychicznego oraz poważnych, potencjalnie zagrażających życiu objawów odstawienia w przypadku nagłego przerwania stosowania [1,11].

5.1.3. Brotizolam

Brotizolam ułatwia zasypianie i wydłuża czas prawidłowego, nieprzerwanego snu. Wiąże się z dużym powinowactwem do miejsc receptorowych benzodiazepin i jest wskazany jako środek nasenny w leczeniu bezsenności, z właściwościami przeciwdrgawkowymi, przeciwłękowymi i rozluźniającymi mięśnie. Brotizolam ma „pośredni” okres półtrwania eliminacji wynoszący około 5 godzin. W badaniach klinicznych brotizolam w dawce 0,125 – 0,5 mg przyspieszał zasypianie i zmniejszał liczbę i czas trwania nocnych wybudzeń, wydłużając całkowity czas snu i skracając całkowity czas czuwania. Minimalna senność poranna i brak resztkowego upośledzenia sprawności psychomotorycznej zostały zidentyfikowane odpowiednio dla dawek < 0,5 mg przyjmowanych wieczorem i dawek w zalecany zakresie 0,125 – 0,25 mg. Z kolei, działania niepożądane mogą obejmować senność, ból głowy i zawroty głowy, jak również bezsenność z odbicia po nagłym odstawieniu brotizolamu [12].

5.1.4. Kwazepam

Kwazepam wykazuje przedłużone działanie nasenne i jest wykorzystywany w terapii bezsenności wywołanej jednocześnie trudnością w zasypianiu, częstym wybudzaniem i wczesnym wybudzeniem [1]. Lek został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych w 2007 roku, ale obecnie nie jest powszechnie stosowany, ponieważ został zastąpiony przez inne leki, które wiążą się z receptorem benzodiazepinowym w kompleksie receptora GABA-A, które wykazują krótszy czas działania i są lepiej tolerowane. Kwazepam jest dostępny w kapsułkach i tabletkach w dawce 15 mg, pod nazwą handlową *Doral*. Zalecana początkowa dawka doustna dla dorosłych wynosi 15 mg przed snem, którą można zmniejszyć do 7,5 mg na noc. Kwazepam jest zalecany tylko w tymczasowej terapii bezsenności, a nie jako lek w terapii przewlekłej. Najczęstsze działania niepożądane są zależne od dawki i obejmują senność w ciągu dnia, letarg, ataksję, dyzartrię

i zawroty głowy. Na te działania niepożądane rozwija się tolerancja, ale może się również rozwinąć tolerancja na skutki bezsenności. Kwazepam, podobnie jak wszystkie doustne benzodiazepiny, ma ostrzeżenie w ramce na etykiecie produktu, podkreślające (1) ryzyko silnego uspokojenia i potencjalnie śmiertelnej depresji oddechowej w przypadku skojarzenia z opiatami, (2) przy długotrwałym stosowaniu ryzyko nadużywania, niewłaściwego stosowania i uzależnienia, które może prowadzić do przedawkowania i śmierci, oraz (3) przy ciągłym stosowaniu ryzyko uzależnienia i poważnych, zagrażających życiu objawów odstawienia w przypadku nagłego przerwania [1,11].

5.1.5. Flurazepam

Flurazepam jest benzodiazepiną, zatwierdzoną w Stanach Zjednoczonych w 1970 r. do krótkotrwałego leczenia bezsenności. Przez wiele lat flurazepam był jednym z najczęściej przepisywanych leków nasennych. Obecnie jest rzadziej stosowany, ponieważ został zastąpiony przez benzodiazepiny i analogi benzodiazepin o krótszym okresie półtrwania i lepszej tolerancji. Flurazepam jest dostępny w wielu postaciach generycznych, np. *Dalmadorm* w kapsułkach 15 mg i 30 mg. Zalecaną dawką dla dorosłych jest 15 mg lub 30 mg na krótko przed snem. Przewlekłe stosowanie często powoduje tolerancję i spadek skuteczności. Najczęstsze działania niepożądane flurazepamem są zależne od dawki i obejmują senność w ciągu dnia, letarg i zawroty głowy. Flurazepam, podobnie jak wszystkie doustne benzodiazepiny, ma ostrzeżenie w ramce na etykiecie produktu, podkreślające (1) ryzyko silnego uspokojenia i potencjalnie śmiertelnej depresji oddechowej w przypadku skojarzenia z opiatami, (2) przy długotrwałym stosowaniu ryzyko nadużywania, niewłaściwego stosowania i uzależnienia, które może prowadzić do przedawkowania i śmierci, oraz (3) przy ciągłym stosowaniu ryzyko uzależnienia i poważnych, potencjalnie zagrażających życiu objawów odstawienia w przypadku nagłego przerwania stosowania [11].

5.1.6. Temazepam

Temazepam jest benzodiazepiną o średnim czasie działania, wykorzystywaną jedynie jako lek o działaniu uspokajającym i nasennym [1]. Temazepam został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych w 1981 roku i jest nadal szeroko stosowany, a rocznie wypisywanych jest ponad 2 miliony recept. Obecnie, jego wskazania ograniczają się do krótkotrwałego leczenia bezsenności. Temazepam jest dostępny w kapsułkach 7,5 mg, 15 mg, 22,5 mg i 30 mg w kilku postaciach generycznych i pod nazwami handlowymi: *Apo-Tamazepam*, *Normison*, *Restoril*, *Signopam*.

Zalecana dawka początkowa w bezsenność wynosi 7,5 mg przed snem, którą można zwiększyć w razie potrzeby, do maksymalnej dawki 30 mg. Najczęstsze działania niepożądane temazepamu są zależne od dawki i obejmują senność w ciągu dnia, letarg, ataksję, dyzartrię i zawroty głowy. Na te działania niepożądane może rozwinąć się tolerancja, ale może również pojawić się tolerancja na skutki bezsenności. Rzadkie, ale poważne działania niepożądane obejmują halucynacje, niepokój, pobudzenie i reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy. Temazepam, podobnie jak wszystkie doustne benzodiazepiny, ma ostrzeżenie w ramce na etykiecie produktu podkreślające ryzyko silnego uspokojenia i potencjalnie śmiertelnej depresji oddechowej w przypadku skojarzenia z opiatami, ryzyko nadużywania, niewłaściwego stosowania i uzależnienia przy długotrwałym stosowaniu, co może prowadzić do przedawkowania i śmierci, a także ryzyko uzależnienia przy ciągłym stosowaniu i poważne, potencjalnie zagrażające życiu objawy odstawienia w przypadku nagłego przerwania stosowania [11].

5.2. Pochodne cyklopirolonu

Agoniści receptora benzodiazepinowego (zopiklon, eszopiklon) zostały zaprojektowane tak, aby były bezpieczniejsze niż benzodiazepiny ze względu na krótsze działanie i niewielką różnicę w mechanizmie działania. Badania wykazały, że agoniści receptora benzodiazepinowego mają większe powinowactwo do receptorów GABA-A i krótszy okres półtrwania niż benzodiazepiny. Metaanalizy badań randomizowanych oceniających agonistów receptora benzodiazepinowego wykazały, że środki te poprawiają zasypianie, czas snu i jakość snu w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu bezsenności. Chociaż leki te oferują nieco bezpieczniejszą alternatywę dla benzodiazepin, mają inne ograniczenia, w tym działania niepożądane, takie jak senność następnego dnia, bezsenność z odbicia i złożone zachowania związane ze snem [8].

5.2.1. Zopiklon

Zopiklon jest popularnym lekiem niebenzodiazepinowym, różniącym się molekularnie od benzodiazepin, ale mający podobny mechanizm działania, zwiększający transmisję hamującego neuroprzekaźnika kwasu gamma-amino masłowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Stosowanie zopiklonu jest kontrowersyjne i wiąże się z nieprzewidywalnymi efektami. Do działań niepożądanych jego działania zalicza się nudności, resztkową senność, długotrwałe zmęczenie, suchość w ustach, ból głowy, amnezję, dezorientację, depresję, halucynacje, lunatykowanie, koszmary, brak koordynacji, załamanie, paradoksalne pobudzenie, uzależnienie od narkotyków oraz

zespół odstawienia [13]. Zopiklon jest dostępny pod takimi nazwami handlowymi jak *Imovane* i *Zopiclon* w dawce 7,5 mg [1].

5.2.2. Eszopiklon

Eszopiklon jest nowym rodzajem niebenzodiazepinowego leku uspokajającego i uważa się, iż jego mechanizm hipnotyczny jest spowodowany przez kompleks receptorów kwasu gamma-amino masłowego połączony z receptorami benzodiazepinowymi. Jego krótki czas szczytowy i okres półtrwania umożliwiają mu utrzymanie pierwotnego efektu terapeutycznego nawet przy przyjmowaniu niższych dawek. Metaanaliza sieciowa czasopisma *Lancet* sugeruje, iż w leczeniu bezsenności eszopiklon ma lepszą skuteczność kliniczną niż inne powszechnie stosowane leki na bezsenność, ale towarzyszy mu również pewna częstość występowania działań niepożądanych [14]. Eszopiklon jest dostępny pod nazwą handlową *Lunesta* w dawkach 1 mg, 2 mg i 3 mg [1].

5.3. Pochodne pirazolopirymidyny

Zaleplon jest środkiem nasennym, który wiąże się z miejscem benzodiazepiny typu 1 w kompleksie receptora kwasu gamma-amino masłowego podtypu A (GABA-A). Zaleplon wykazuje selektywność wobec określonych podtypów receptora benzodiazepin i nie wykazuje działania rozluźniającego nerwowo – mięśniowego, ani przeciwdrgawkowego standardowych benzodiazepin. Zaleplon ma szybki początek działania, a szczytowe stężenie w osoczu i okres półtrwania eliminacji wynoszą około 1 godziny każdy. Lepsze działanie w indukcji snu niż w jego podtrzymywaniu można wyjaśnić jego krótkim okresem półtrwania i szybkim początkiem działania. Zaleplon poprawia sen bez wywoływania efektów odbicia u pacjentów ambulatoryjnych cierpiących na bezsenność. Jest dostępny w postaci kapsułek doustnych 5 mg i 10 mg, pod nazwą handlową *Sonata*. Zaleca się rozpoczęcie terapii od 5 mg doustnie, przyjmowanych bezpośrednio przed snem, ale dawkę można zwiększyć do 10 mg doustnie bezpośrednio przed snem [15].

5.4. Pochodne imidazolopirydyny

Zolpidem jest związkiem niebędącym benzodiazepiną, który wykazuje szybkie działanie hipnotyczne o krótkim czasie trwania poprzez wiązanie się z receptorami benzodiazepinowymi, szczególnie w mózdku, co wskazuje na silniejsze preferowanie wiązania do receptorów benzodiazepin [16]. Stosowanie zolpidemu w sposób przewlekły nie jest zalecane, a jego działanie

nasenne utrzymuje się przez okres jednego tygodnia po odstawieniu. W pierwszej nocy po odstawianiu leku może pojawić się bezsenność. Zolpidem nie powoduje depresji oddychania, ale może nasilić niedotlenienie i wzrost stężenia dwutlenku węgla we krwi u osób z okresowym bezdechem w czasie snu. Występuje pod wieloma nazwami handlowymi m.in. *Hypnogen, Polsen, Nasen, Sanval, Stilnox*, w dawce 5 mg lub 10 mg [1].

5.5. Pochodne tetrahydroindenofuranu

Ramelteon jest agonistą receptora melatoniny, zatwierdzonym w 2005 r. do leczenia bezsenności. W badaniach randomizowanych ramelteon wykazał niewielką, krótkotrwałą poprawę czasu latencji snu trwałego (13 - minutowe skrócenie w porównaniu z placebo) i był dobrze tolerowany. Chociaż ramelteon jest bezpieczniejszy niż wiele innych leków na receptę, ze względu na lepszy profil działań niepożądanych, ma tendencję do bycia mniej skutecznym w leczeniu bezsenności ogólnie niż inne metody leczenia [8].

5.6. Inne leki stosowane w zaburzeniach snu

W leczeniu farmakologicznym bezsenności, wykorzystywane są także właściwości nasenne i uspokajające leków przeciwhistaminowych, tj. difenhidraminy i doksyłaminy. Jednakże, dowody dotyczące leków przeciwhistaminowych w leczeniu bezsenności są niewystarczające. Jeden przegląd systematyczny stwierdził, że nie ma wysokiej jakości randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych wykazujących skuteczność w porównaniu z placebo – co doprowadziło do wniosku, że dowody na skuteczność tych leków są niewielkie i może również wystąpić szybki rozwój tolerancji [9].

W farmakoterapii bezsenności, stosuje się także klometiazol, który jest pochodną tiazolu o działaniu nasennym, uspokajającym i przeciwdrgawkowym. Klometiazol podawany jest dożylnie w leczeniu ostrych stanów majaczenia alkoholowego, stanach drgawkowych oraz rzucawce poporodowej [1].

W przypadku pacjentów z silnymi zaburzeniami psychosomatycznymi, stosowane są benzodiazepiny o silnym działaniu przeciwlękowym i sedatywnym tj. alprazolam, diazepam, medazepam, lorazepam i chlordiazepoksyd [1].

Melatonina jest hormonem, wytwarzanym w szyszynce z tryptofanu, jest dostępna bezpłatnie w większości krajów europejskich i może być również przepisywana przez lekarzy w większości krajów europejskich pacjentom cierpiącym na bezsenność. Badania dotyczące

melatoniny (w tym melatoniny PR, ang. *prolonged – release melatonin*) informują o niewielkim dośrodkowym wpływie na parametry związane ze snem u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z bezsennością w krótkoterminowych badaniach. Biorąc pod uwagę dowody z badań nad melatoniną PR i fakt, że wiele organów ochrony zdrowia w Europie zatwierdziło stosowanie melatoniny PR przez okres dłuższy niż 4 tygodnie, można rozważyć jej krótkoterminowe i długoterminowe podawanie (≥ 55 lat) po rozważeniu zalet i wad. Głównym zastrzeżeniem dotyczącym melatoniny jest to, że jest ona produkowana przez bardzo różne źródła i można ją nabyć w różnych miejscach, takich jak supermarkety, internet, apteki i drogerie. Prawdopodobnie powoduje to znaczne różnice w jakości farmakologicznej [8].

6. Higiena snu

Podobnie jak w przypadku każdej choroby, lepiej jest zapobiegać bezsenności niż ją leczyć. Kształtowanie dobrych nawyków odnośnie dyscypliny rytmu okołodobowego i podkreślanie znaczenia snu dla zdrowia psychicznego i fizycznego, mogą zredukować częstotliwość występowania bezsenności. Należy pamiętać także o higienie snu, a w tym o postrzeganiu miejsca spoczynku jedynie jako miejsca snu. W momencie zdiagnozowania bezsenności, w pierwszej kolejności należy rozważyć wszystkie metody niefarmakologiczne leczenia, a dopiero po wyczerpaniu tych możliwości, sięgnąć po klasyczne leki nasenne.

7. Piśmiennictwo

- [1] Janiec W. (red.) *Farmakodynamika Podręcznik dla studentów farmacji*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2008
- [2] Tuszyński P.K. (red.) *Vademecum Farmaceutyczne. Psychiatria okiem farmaceuty*. Wydawnictwo Farmaceutyczne 2021.
- [3] Van Someren E.J.W. *Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences*. American Physiological Society 2020.
- [4] Siemiński M. *Bezsennaść – rozpoznanie i leczenie*. Lekarz POZ 2023.
- [5] Falup – Pecurariu C., Diaconu S., Tint D., Falup – Pecurariu O. *Neurobiology of sleep (Review)*. Experimental and Therapeutic Medicine 2021.
- [6] Wichniak A., Jankowski K.S. i in. *Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem i Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Część II. Diagnoza i leczenie* Psychiatr. Pol. 2017.
- [7] Bonnet M.H., Arandt D.L. *Risk factors, co – morbidities, and consequences of insomnia in adults*. UpToDate 2020.
- [8] David P.S. *Insomnia Management: A Review and Update. Supplement to The Journal of Family Practice* 2023.
- [9] Riemann R., Espie C.A., Altena E. *The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023*. Journal of Sleep Research 2023.
- [10] Siemiński M., Skorupa Ł., Wiśniewska-Skorupa K. *Diagnostyka i terapia bezsenności w praktyce ogólnolekarskiej Część II: Terapia bezsenności*. Varia Medica 2019
- [11] *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012
- [12] Palagini L., Bianchini C. *Pharmacotherapeutic management of insomnia and effects on sleep processes, neural plasticity, and brain systems modulating stress: A narrative review*. Frontiers in Neuroscience 2022.
- [13] Bamgbade O.A., Tai-Osagbemi J., Bamgbade D.O., Murphy-Akpieyi O., Fadire A., Soni N.K., Mumporeze L. *Clonidine is better than zopiclone for insomnia treatment in chronic pain patients*. Journal of Clinical Sleep Medicine 2022.
- [14] Ruo-Yang L., De-Liang Z., Ke-Yu C. *Efficacy and safety of eszopiclone combined with drug therapy in the treatment of insomnia after stroke: A network meta analysis and systematic review*. Plos One 2024.
- [15] Bhandari P., Sapra A. *Zaleplon*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

Publishing 2024.

[16] Edinoff A.N., Wu N., Ghaffar Y.T., Prejean R., Gremillion R., Cogburn M., Chami A.A., Kaye A.M., Kaye A.D. *Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia*. Health Psychology Research 2021.