

Leki Z w leczeniu bezsenności

Z-drugs in the treatment of insomnia

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kliniczne Centrum Zdrowia Psychicznego, SZPZLO Warszawa-Ochota



Bartosz Łoza

Kierownik Kliniki
Psychiatrii Oddziału
Fizjoterapii
II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego, Kierownik
Klinicznego Centrum
Zdrowia Psychicznego
Warszawa-Ochota.

STRESZCZENIE

Leki Z to grupa leków niebenzodiazepinowych, które są stosowane w terapii bezsenności. Leki Z, do których należą: zopiklon, zolpidem i zaleplon, odznaczają się szeregiem zalet w porównaniu z terapią benzodiazepinami. Poprawiają architekturę snu, a podczas ich przyjmowania rzadziej występują działania niepożądane. Szczególne korzyści wynikają ze stosowania leków Z w krótkotrwałej bezsenności (trwającej do miesiąca). Występuje wówczas mniejsze ryzyko bezsenności z odbicia i/lub rozwoju tolerancji w porównaniu z benzodiazepinami. Uważa się, że wszystkie leki z grupy Z oddziałują specyficznie nasennie poprzez indukcję jednostki α_1 receptora GABA-A.

Słowa kluczowe: zopiklon, zolpidem, zaleplon, bezsenność, leki Z

ABSTRACT

Z-drugs are the group of nonbenzodiazepine medicines which are used in the treatment of insomnia. Z-drugs, i.e. zopiclone, zolpidem and zaleplon, offer some substantial advantages over benzodiazepines. They improve the sleep architecture, as well as side effects occur less frequently than during benzodiazepine treatment. Z-drugs may be preferred over conventional benzodiazepines to treat short-term insomnia (less than 1 month) because they may be less likely to cause significant rebound insomnia and/or tolerance. All Z-drugs are considered to modulate the specific hypnotic-inducing subunit α_1 of the GABA-A receptor.

Key words: zopiclone, zolpidem, zaleplon, insomnia, Z-drugs

NAJWAŻNIEJSZE

Leki Z są środkami pierwszej linii w farmakoterapii bezsenności nieorganicznej.

HIGHLIGHTS

Z-drugs should be considered as the first-line pharmacotherapy for nonorganic insomnia.

Leki Z w leczeniu bezsenności

B. Łoza

WSTĘP

Leki nasenne należą do najczęściej zapisywanych na świecie. Ogromne zapotrzebowanie jest dodatkowo zaspokajane przez preparaty ziołowe i suplementy. Różnorodne skutki zdrowotne stresu cywilizacyjnego (bezsenność, zaburzenia lękowe i depresyjne) w sposób bezwzględny zwiększają zapotrzebowanie na te środki.

Jednak rozpatrywanie problemu bezsenności jedynie pod kątem zdrowia psychicznego jest nietrafne. Bezsenność bywa skutkiem, ale też przyczyną najpoważniejszych zjawisk medycznych, społecznych i ekonomicznych. Tylko koszty utraty produktywności z powodu zaburzeń snu były w ostatnich latach szacowane w USA na 63 miliardy dolarów [1], a koszty wypadków i błędów w pracy spowodowanych zaburzeniami snu – na 31 miliardów dolarów [2].

Od XIX w. wprowadzane są kolejne generacje leków nasennych. Obecnie już tylko historyczne znaczenie mają takie środki, jak: wodzian chloralu, sole bromu, laudanum (opiaty) i barbiturany. W latach 60. zostały one zastąpione przez znacznie bezpieczniejsze benzodiazepiny. Z kolei po upowszechnieniu się terapii benzodiazepinami stopniowo ujawniano coraz więcej związanych z nimi zdarzeń niepożądanych, w tym przede wszystkim zaburzenia architektury snu (efektywności snu) oraz ryzyko rozwoju tolerancji. W rezultacie kontynuowano poszukiwanie skuteczniejszych i bezpieczniejszych leków nasennych.

PODSTAWOWE LEKI Z

To biochemicznie niejednorodna grupa. Termin *leki Z* został spopularyzowany przez fakt, że większość nazw leków z tej grupy rozpoczyna się od litery Z. Wszystkie środki łatwo się wchłaniają, szybko metabolizują, mają korzystniejszy od benzodiazepin wpływ na sen, a ponadto są od nich bezpieczniejsze [3, 4]. Historia wprowadzania tych leków na rynek, biorąc pod uwagę pierwsze rejestracje na świecie, przedstawia się następująco:

- 1985 r. (Francja) – **zopiklon**, pochodna cyklopirolonu
- 1988 r. (Francja) – **zolpidem**, pochodna imidazopirydyny
- 1999 r. (EU/USA) – **zaleplon**, pochodna pirazolopirymidyny.

POZOSTAŁE LEKI GRUPY

1991

Alpidem był pierwszym lekiem z tej grupy wprowadzonym w 1991 r. do farmakoterapii zaburzeń lękowych (a nie do stosowania nasennego) [5]. Jakkolwiek lek został wycofany w 1994 r. ze względu na mało specyficzne oddziaływania

receptorowe (nie tylko ośrodkowe, ale także obwodowe), to jednak pozostaje potencjalnym przykładem możliwości rozwojowych grupy w innych wskazaniach niż tylko działania nasenne.

2004

Eszopiklon – izomer optyczny zopiklonu. Zarejestrowany w 2004 r. w USA. W Unii Europejskiej odmówiono jego rejestracji jako nowego leku, gdyż nie wykazano jego biochemicznej odrębności.

2005

Zolpidem o przedłużonym działaniu został zarejestrowany początkowo w USA w 2005 r. (postać CR). Tym samym stał się pierwszym lekiem nasennym „zaprojektowanym” do stosowania równocześnie w 2 wskazaniach: zaburzeniach zasypiania i trudnościach w utrzymaniu snu. Tabletki jest dwuwarstwowa, co umożliwi stopniowe, najpierw szybkie, a następnie wolne uwalnianie leku.

2007

Indiplon to lek, który został wstępnie zaakceptowany w procesie rejestracyjnym w USA w 2007 r., natomiast ostatecznie, z przyczyn prawdopodobnie pozamedycznych, nie doszło do jego ostatecznej rejestracji.

2011

W 2011 r. w USA zarejestrowano specjalną postać **zolpidemu (Intermezzo®)** do podawania śródnocnego, która zawiera mniejszą od standardowej dawkę jednorazową leku: 1,75 mg – rekomendowaną dla kobiet, oraz 3,5 mg – rekomendowaną dla mężczyzn. Lek, stosowany podjęzykowo, podaje się, o ile pacjent dysponuje jeszcze przynajmniej 4 h na potencjalny sen (podobnie jak zaleplon).

MECHANIZM DZIAŁANIA LEKÓW Z

Podstawowe działanie wszystkich leków Z wiąże się z ich pobudzającym wpływem na receptory GABA-A. GABA (kwas γ -aminomasłowy) jest głównym przekaźnikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym, mającym m.in. działanie nasenne. Leki Z modyfikują selektywnie aktywność podjednostki α_1 receptorów GABA-A [6]. Powoduje to – w wykorzystywanych w praktyce klinicznej dawkach – specyficzne działanie nasenne, bez uruchomienia efektów przeciwdrgawkowych czy miorelaksacyjnych.

LEKI Z A BENZODIAZEPINY W ZALECENIACH TERAPEUTYCZNYCH

- Zgodnie z oceną amerykańskich agencji rządowych [7], w niebezpośrednim porównaniu benzodiazepin krótko

działających i leków Z te pierwsze wywołują dwukrotnie więcej zdarzeń niepożądanych niż leki Z.

- W oficjalnym stanowisku brytyjskim porównanie efektywności leków Z i benzodiazepin długo działających wypada niekorzystnie dla benzodiazepin, natomiast różnica w stosunku do benzodiazepin krótko działających jest mniej wyraźna [8].
- Różnice farmakologiczne między lekami Z a benzodiazepinami zachęcają, by preferować leki Z jako pierwszą linię środków nasennych w bezsenności krótkoterminowej [9].

BEZSENNOŚĆ JAKO CEL FARMAKOLOGICZNY

- Tak zwana nieorganiczna bezsenność (F51.0 według klasyfikacji ICD-10) to stan niedostatecznej satysfakcji z funkcjonowania spowodowany zaburzoną ilością lub jakością snu, utrzymujący się przez znaczący czas i obejmujący trudności w zasypianiu lub utrzymaniu snu, a także przedwczesne wybudzanie.
- W uzupełnieniu powyższej definicji proponowane są różnego rodzaju kryteria ilościowe i jakościowe opisujące bezsenność. Najważniejszy jest podział na bezsenność krótkotrwałą i długotrwałą (utrzymującą się poniżej lub powyżej miesiąca), zasadniczo zmieniający wzorzec leczenia [4].
- Zwraca się uwagę na jakościowe konsekwencje bezsenności, takie jak: zmęczenie, zaburzenia poznawcze, utrudnienia w funkcjonowaniu społecznym i zawodowym, spadek motywacji, energii, inicjatywy, a więc zespół objawów zbliżonych do depresji, których obecność prowadzi do głębokiej dysfunkcjonalności [1, 2]. Wystąpienie zespołu depresyjnego uzasadnia zastosowanie leczenia przeciwdepresyjnego równocześnie z leczeniem bezsenności [10].
- W klasyfikacji ICD-10 zasadniczo zaleca się, by każdorazowo poszukiwać przyczyn bezsenności, a więc zaburzeń snu wtórnych do chorób somatycznych i/lub zaburzeń psychicznych. Umożliwia to podjęcie leczenia przyczynowego.
- Częścią **każdego** planu terapii bezsenności powinny być działania określane jako higiena snu [11], obejmujące m.in. brak drzemek w ciągu dnia, stałą porę zasypiania, wyciszenie miejsca snu, unikanie bezpośrednio przed snem aktywności psychicznej i fizycznej oraz konsumpcji substancji zaburzających sen (kofeiny, alkoholu). Należy iść spać tylko wtedy, kiedy odczuwa się senność. Okres oczekiwania na zaśnięcie nie powinien przekraczać 10 min. Jeśli w tym czasie do niego nie dojdzie, należy wznowić aktywność (a nie trwać w oczekiwaniu na sen). Redukcja poziomu przewlekłego

go stresu pozostaje w każdym przypadku działaniem podstawowym.

KLINICZNE RÓŻNICE W ZASTOSOWANIU LEKÓW Z

Podstawowe różnice kliniczne pomiędzy lekami Z wynikają z różnego czasu eliminacji tych środków z organizmu. Jak zaprezentowano w tabeli 1, najkrótszy czas eliminacji ($t_{1/2}$, okres półtrwania) dotyczy zaleplonu, pośredni – zolpidemu i najdłuższy – zopiklonu [3]. W rezultacie lekiem najbardziej uniwersalnym w tej grupie pozostaje zolpidem; jest on skuteczny zarówno w zasypianiu, jak i podtrzymywaniu snu, łącznie z zapobieganiem przedwczesnemu wybudzeniu. Efekt ten zapewnia podstawowa wersja leku. Ponadto zolpidem jest obecnie produkowany na świecie w specjalnych wariantach, w tym przesuującym okres działania leku od bardzo krótkiego, możliwego do stosowania śródnocnego, aż do formy o przedłużonym działaniu (postać CR). Stosowanie zaleplonu wskazane jest w celu ułatwienia zasypiania, także śródnocnego, jednak z zastrzeżeniem, że należy dysponować przynajmniej 4 h czasu przeznaczonego na sen. Zopiklon jest lekiem najdłużej działającym w grupie, a więc nie powinno się go stosować w trakcie wybudzeń śródnocnych, a jedynie w celu ułatwienia pierwszego zaśnięcia i podtrzymania snu.

Tabela 1. Kliniczne wskazania do stosowania leków Z i czas ich eliminacji z organizmu [3].

	Zaburzenia zasypiania	Wybudzenia śródnocne	Przedwczesne wybudzenia	Zaburzenia zasypiania, wybudzenia śródnocne i przedwczesne wybudzenia	Eliminacja z organizmu $T_{1/2}$ (h)
Zopiklon	+		+	+	5–6
Zolpidem	+	(+)	+	+	2,5–3
Zaleplon	+	+			1

Generalnie leki Z umożliwiają skrócenie latencji snu, zmniejszenie ilości czuwania wtrąconego i wydłużenie całkowitego czasu snu. Zolpidem wydłuża zarówno fazę drugą snu NREM, jak i najbardziej wartościowe dla wypoczynku fazy trzecią i czwartą snu głębokiego [12].

Jest możliwe bezpieczne stosowanie leków Z u pacjentów w wieku podeszłym 65+. W grupie tej połowa osób skarży się na trudności z zasypianiem. Zasadniczo należy stosować najmniejsze skuteczne dawki leków u pacjentów w wieku podeszłym [4, 12].

Trzeba podkreślić, że spośród wszystkich leków nasennych jedynie zolpidem został dopuszczony do stosowania przez pilotów – na podstawie przepisów Federalnego Urzędu

ds. Lotnictwa USA [13]. Dodatkowo, ale już w grupie suplementów, rekomendowana jest w tym zakresie także melatonina.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA LEKÓW Z

- Leki Z są bezpiecznymi środkami w leczeniu krótkotrwałej bezsenności. Zdarzenia niepożądane wynikają przeważnie z niewłaściwego ich stosowania [3].
- Łatwość sięgania po leki nasenne, swoista trywializacja ich stosowania powoduje, że zaniedbuje się w ogóle ustalanie przyczyn bezsenności. To powszechna postawa we współczesnej cywilizacji. Leki są stosowane tylko po to, by utrzymać dotychczasowy, kompulsywnie realizowany styl życia. Na przykład zapracowani, wypaleni i depresyjni pracownicy chcieliby wspierać się lekami przeciwdepresyjnymi czy nasennymi bez zmiany stylu życia, a w zasadzie by kontynuować eksploatację swoich zasobów. Lekceważy się podstawowe zasady farmakoterapii bezsenności, takie jak unikanie polipragmazji czy łączenia leków z alkoholem i innymi substancjami psychoaktywnymi. W takich przypadkach leki nasenne przynoszą doraźną poprawę, ale nie są w stanie zmienić sytuacji. Stopniowo, w warunkach utrzymywania się stresu, skuteczność farmakoterapii będzie spadać. Niezdolność do zaśnięcia jest spowodowana stresem, napięciem i w tym zakresie powinna nastąpić korekta, i w tym farmakoterapia może pomóc. Podobnie, planując wyczerpujący wysiłek intelektualny następnego dnia, nietrudno o błąd spowodowany nadmierną czy zbyt późno rozpoczętą medykamentacją snu. Szereg zdarzeń niepożądanych, takich jak: zaburzenia pamięci, zaburzenia orientacji czy senność w ciągu dnia, wynikają wprost z tego typu niezgodnych z zaleceniami zastosowań leków Z [3].
- Zolpidem, zopiklon i zaleplon mają korzystną **kategorię C ciążyową** (FDA, USA). Oznacza to, że stosowanie w ciąży leków Z powinno być zasadniczo ograniczone, chociaż nie jest wykluczone. Natomiast benzodiazepiny mają kategorię D, co oznacza, że potwierdzono ich szkodliwy wpływ na płód i ich stosowanie w ciąży jest zabronione.
- Ryzyko wzrostu tolerancji w przypadku leków Z jest niższe niż w przypadku benzodiazepin i wiąże się z zaistnieniem szeregu okoliczności klinicznych i socjodemograficznych [14, 15]. W badaniach duńskich w grupie 5000 kobiet i 5000 mężczyzn w wieku 65+ wykazano związek długoterminowego (ponad 4 tygodni) przyjmowania leków Z przede wszystkim z płcią (kobiety), z częstością wzrastającą wraz z wiekiem; z rozwodem lub wdowieństwem, wyższym wykształceniem, wyższy-

mi dochodami, a ponadto w przypadkach, w których równocześnie były stosowane inne leki psychotropowe, czyli w przypadkach współchorobowości [15]. Autorzy wykazali, że przewlekłe stosowanie leków wiązało się z brakiem wprowadzenia kompleksowej terapii, tj. przede wszystkim z brakiem racjonalnych zmian stylu życia jako jej elementu.

PODSUMOWANIE

- Leki Z (zopiklon, zolpidem, zaleplon) stanowią pierwszą linię w farmakoterapii krótkotrwałej bezsenności nieorganicznej.
- W grupie leków Z środkiem o najbardziej uniwersalnym potencjale klinicznym jest zolpidem.
- Leki Z wywierają korzystniejszy od benzodiazepin wpływ na architekturę snu i zapewniają większe bezpieczeństwo stosowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C et al. *Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey.* *Sleep* 2011; 34(9): 1161-1171.
2. Shahly V, Berglund PA, Coulouvrat C et al. *The associations of insomnia with costly workplace accidents and errors: results from the America Insomnia Survey.* *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(10): 1054-1063.
3. Gunja N. *In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving.* *J Med Toxicol* 2013; 9(2): 163-171.
4. Skalski M. *Farmakologiczne leczenie bezsenności.* *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2012; 4(3): 113-118.
5. Berson A, Descatoire V, Sutton A et al. *Toxicity of alpidem, a peripheral benzodiazepine receptor ligand, but not zolpidem, in rat hepatocytes: role of mitochondrial permeability transition and metabolic activation.* *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(2): 793-800.
6. Crestani F, Martin JR, Möhler H, Rudolph U. *Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo.* *Br J Pharmacol* 2000; 131(7): 1251-1254.
7. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C et al. *Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Summary, Evidence Report/Technology Assessment.* *Agency for Healthcare Research and Quality* 2005: 125.
8. NICE. *Technology Appraisal Guidance 77. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia.* *National Institute for Clinical Excellence.* April 2004.
9. Ramakrishnan K, Scheid DC. *Treatment options for insomnia.* *American Family Physician* 2007; 76(4): 517-526.
10. Carney CE, Edinger JD, Kuchibhatla M et al. *Cognitive Behavioral Insomnia Therapy for Those With Insomnia and Depression:*

A Randomized Controlled Clinical Trial. Sleep 2017; 40(4). DOI: 10.1093/sleep/zsx019.

11. Szelenberger W. Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2003; 1: 5-16.
12. Pławecka A. Zaleplon jako bezpieczny lek nasenny. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2014; 6(1): 15-20.
13. Reszczyńska M, Chorążka K, Łoza B et al. Leki psychotropowe dla kierowców. Jeszcze jeden powód, by stosować escitalopram. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2015; 7(3): 100-103.
14. Dean L. Comparing Newer Drugs for Insomnia. *PubMed Clinical Q&A. National Center of Biotechnology Information (NCBI)*. October 1, 2010 [online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0004925/>].
15. Andersen AB, Frydenberg M. Long-term use of zopiclone, zolpidem and zaleplon among Danish elderly and the association with sociodemographic factors and use of other drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(4): 378-385.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-495 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18