

Zaleplon jako bezpieczny lek nasenny

Zaleplon as safe hypnotic

Anna Pławecka

Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza

STRESZCZENIE

Zaleplon jest środkiem niebenzodiazepinowym, pirazolopirymidynowym, przeznaczonym do krótkotrwałego leczenia bezsenności. Skraca on latencję snu. Czas połowicznego rozpadu wynosi około godziny, dzięki tej unikatowej właściwości może być przyjmowany po wybudzeniu w środku nocy. Badania wykazały, że zaleplon jest odpowiednim lekiem do inicjacji snu, natomiast jest mniej efektywny w leczeniu zaburzeń ciągłości snu. Stosowanie zaleplonu jest relatywnie bezpieczne. Jak pokazują dotychczasowe badania, największą zaletą tego leku jest to, że nie powoduje on efektów rezydualnych następnego dnia. Po 4 h od jego przyjęcia nie zaobserwowano wpływu na procesy poznawcze, sprawność psychomotoryczną i zdolność prowadzenia samochodu. Dlatego wydaje się on bezpieczny dla pacjentów w podeszłym wieku i tych, którzy chcą prowadzić samochód.

Słowa kluczowe: zaleplon, bezsenność, bezpieczeństwo, dawkowanie śródnocne, efekty rezydualne

ABSTRACT

Zaleplon is non-benzodiazepine, pyrazolopyrimidine hypnotic drug indicated for the short-term management of insomnia. Zaleplon shortens sleep latency. It has half-life of about an hour, and thanks to this unique characteristic it can be administered in the middle-of-the-night mode. Efficacy studies show that zaleplon is a suitable hypnotic for sleep initiation and maybe less effective in sleep maintenance. The use of zaleplon is relatively safe. The biggest advantage of zaleplon is that current evidence suggests it does not produce residual next-day side effects. Four hours after intake of zaleplon no effect on cognitive, memory, psychomotor performance and the ability to drive a car have been reported. That's why it seems to be safe in elderly group of patients and those who are likely to drive a car.

Key words: zaleplon, insomnia, safety, middle-of-the-night administration, residual effects

NAJWAŻNIEJSZE

Zaleplon może być przyjmowany doraźnie w razie wybudzenia się w nocy, jednak nie później niż 4 h przed planowaną pobudką.

HIGHLIGHTS

Zaleplon can be taken ad hoc in the event of wake-up in the night, but no later than four hours before the scheduled wake-up.



Anna Pławecka

Absolwentka Wydziału Lekarskiego w Zabrzu (Śląski Uniwersytet Medyczny). Asystent w Mazowieckim Specjalistycznym Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza.

Zainteresowania: sporty ekstremalne, podróże, color-field painting oraz zgłębianie faz snu w codziennej praktyce.

WSTĘP

Pacjenci cierpiący na bezsenność mają przede wszystkim dwa podstawowe problemy: z zasypianiem i/lub z utrzymaniem snu. Nie budzą się wypoczęci, są senni, co zaburza ich funkcjonowanie w trakcie dnia i wpływa na wykonywanie codziennych czynności. Jest to jeden z najczęstszych problemów zgłaszanych lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej. Z reguły pacjenci wówczas cierpią już na skumulowane zaburzenia poznawcze i behawioralne oraz z powodu nawarstwionych skutków społecznych. Leczenie bezsenności jest więc zawsze złożone – obejmuje usunięcie jej przyczyn i racjonalną farmakoterapię.

Już w starożytności poszukiwano leków o właściwościach uspokajających i nasennych. W tym celu używano korzenia mandragory, a Hipokrates zalecał nalewkę z niego w celu opanowania stanów lękowych. Z czasem poznano właściwości nasenne wielu preparatów roślinnych. Na przestrzeni XVIII i XIX w. środkiem często stosowanym w leczeniu bezsenności było laudanum – nalewka z opium. W 1869 r. wprowadzono do lecznictwa wodzian chloralu. Pod koniec XIX w. i na początku XX w. używano do tego soli bromu. W latach 30. XX w. zostały one wyparte przez barbiturany, które po raz pierwszy zsyntetyzował w 1863 r. Adolf von Baeyer. Wkrótce stały się one niezwykle popularne, dzisiaj jednak już praktycznie nie są używane jako środki nasenne z uwagi na liczne działania niepożądane, takie jak wysoki potencjał uzależniający, kumulowanie się w organizmie i niewielką różnicę między dawką terapeutyczną a toksyczną. W latach 60. XX w. przełomem okazało się wprowadzenie na rynek benzodiazepin. Pierwszym lekiem z tej grupy był chlorodiazepoksyd. Został on zsyntetyzowany w 1957 r. w laboratoriach koncernu farmaceutycznego Hoffman-La Roche przez absolwenta Uniwersytetu Jagiellońskiego, Leona Sternbacha (1908–2005). Wprowadzono go do lecznictwa w 1960 r., jako pierwszy lek z tej grupy, pod nazwą handlową Librium. W 1963 r. pojawiła się na rynku kolejna zsyntetyzowana przez Sternbacha benzodiazepina – diazepam, pod nazwą handlową Valium [1]. Stosowanie benzodiazepin, chociaż znacznie bezpieczniejszych od barbituranów, nadal wiązało się z wieloma ograniczeniami. Prowadzono więc dalsze prace badawcze, które doprowadziły do zsyntetyzowania tzw. leków Z.

KRYTERIA ROZPOZNANIA BEZSENNOŚCI

Zgodnie z definicją ICD-10 bezsenność jest to niedostateczna ilość i/lub jakość snu, występująca co najmniej 3

razy w tygodniu przez co najmniej miesiąc. Warunkiem rozpoznania jest upośledzone funkcjonowanie za dnia.

Bezsenność trwająca ponad miesiąc wymaga postępowania diagnostycznego. Zalecane jest stosowanie kwestionariuszy wspomagających rozpoznanie i monitorowanie przebiegu leczenia, takich jak Ateńska Skala Bezsenności (AIS, *Athens Insomnia Scale*) [2].

Kryteria rozpoznania bezsenności według American Academy of Sleep Medicine (2005)

1. Trudności w zasypianiu, utrzymaniu snu lub budzenie się zbyt wcześnie, sen niepokrzepiający lub złej jakości.
2. Pacjent ma warunki, by się wyspać.
3. Za dnia stwierdza się przynajmniej jeden z poniższych objawów:
 - zmęczenie, ogólne złe samopoczucie
 - zaburzenia uwagi lub pamięci
 - upośledzone funkcjonowanie społeczne lub zawodowe, gorsze postępy w nauce szkolnej
 - zaburzenia nastroju lub drażliwość
 - senność w ciągu dnia
 - spadek motywacji, energii, inicjatywy
 - częstsze błędy lub wypadki w pracy, albo podczas prowadzenia pojazdów
 - napięcie, bóle głowy, objawy żołądkowo-jelitowe
 - martwienie się lub obawy dotyczące skutków bezsenności.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Przez wiele lat w leczeniu bezsenności dominowały benzodiazepiny. Są one nadal stosowane, jednak objawy rezydualne występujące następnego dnia, takie jak zmniejszenie czujności, zmęczenie zaburzające funkcjonowanie w trakcie dnia i rozwój tolerancji oraz wysoki potencjał uzależniający, doprowadziły do rozwoju nowej grupy leków nasennych – niebenzodiazepinowych hipnotyków, potocznie nazywanych lekami Z. Zaliczamy do nich: zolpidem, zopiklon, eszopiklon (który jest aktywnym enancjomerem zopiklonu) i najnowszy – zaleplon. Porównanie podstawowych parametrów leków Z przedstawiono w tabeli 1.

Zolpidem

Jest lekiem nasennym z grupy imidazopirydyn. To wybiórczy agonista podjednostki typu ω_1 receptora $GABA_A$ (stanowi on jednostkę α kompleksu receptora $GABA_A$). Modulacja działania kanałów dla jonów chlorkowych

Tabela 1. Porównanie właściwości farmakologicznych leków Z.

Lek	Ciągłość snu	Jakość snu	T _{1/2}	Funkcjonowanie następnego dnia
Zaleplon	– skrócenie latencji snu – zmniejszenie ilości czuwania wtrąconego	– wydłużenie stadium 2. NREM	1 h	– brak negatywnego wpływu
Zolpidem	– skrócenie latencji snu – zmniejszenie ilości czuwania wtrąconego – wydłużenie czasu snu	– wydłużenie stadium 2. NREM – możliwe zmniejszenie ilości snu głębokiego	2–3 h	– brak negatywnego wpływu lub nieznaczne upośledzenie
Zopiklon	– skrócenie latencji snu – zmniejszenie ilości czuwania wtrąconego – wydłużenie czasu snu	– wydłużenie stadium 2. NREM – zmniejszenie ilości snu głębokiego	6 h	– wpływ porównywalny z benzodiazepinami o pośrednim czasie działania

przez ten receptor prowadzi do wystąpienia specyficznego sedatywnego działania zolpidemu. Działanie uspokajające występuje po dawkach mniejszych niż potrzebne do wystąpienia działania przeciwdrgawkowego, miorelaksacyjnego i przeciwlękowego.

U ludzi zolpidem skraca latencję snu, zmniejsza liczbę przebudzeń nocnych i wydłuża czas trwania snu. Badania wykazały, że zolpidem wydłuża zarówno fazę 2., jak i sen głęboki (fazy 3. i 4.). W zalecanych dawkach nie wpływa na sen REM, zapobiega natomiast wczesnemu porannemu budzeniu. Maksymalne stężenie we krwi występuje po 0,5–3 h, a T_{1/2} = 2,5 h. Okres półtrwania wynosi od 0,7 do 3,5 h, a u pacjentów w podeszłym wieku nie ulega wydłużeniu [4].

Zopiklon

Należy do grupy pochodnych cyklopirolonu. Wykazuje zdolność do wypierania benzodiazepin z miejsca ich wiązania, mimo iż wiąże się z kompleksem GABA w innym miejscu niż benzodiazepiny [4]. Spośród leków nasennych ma on najdłuższy czas działania i jest w związku z tym wskazany u osób z zaburzeniami snu w postaci przedwczesnych wybudzeń. W przypadku zaburzeń zasypiania zopiklon musi być podawany wcześniej niż inne leki, ponieważ później od nich osiąga stężenie maksymalne w surowicy. Szczyt stężenia w surowicy występuje po 1,5–2 h i T_{1/2} = 6 h [5]. Jest to więc lek powodujący najwięcej objawów rezydualnych. Wpływ na aktywność psychomotoryczną następnego dnia po zażyciu jest po-

równywalny z wpływem obserwowanym w przypadku stosowania benzodiazepin.

Zolpidem i zopiklon nie są lekami idealnymi i w miarę upływu czasu w literaturze fachowej zwiększa się liczba informacji wskazujących na ich potencjał do wywołania działań niepożądanych. Okazuje się, że zolpidem w dawce 40 mg wywołuje podobne niepożądane efekty ośrodkowe jak 20 mg diazepamu: niepamięć następczą, zaburzenia świadomości, somnambulizm, iluzje, zaburzenia sprawności psychomotorycznej, interakcje z alkoholem oraz w miarę podawania – wydłużenie latencji snu (rozwój tolerancji) [6].

Zaleplon

To niebenzodiazepinowy lek nasenny z grupy pirazolo-pirymidyn. Jest on środkiem z grupy Z o najkrótszym czasie półtrwania i najkrótszym czasie do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi (0,7–1,1 h). T_{1/2} wynosi ok. 1 h. Jest więc lekiem z wyboru zarówno dla pacjentów z zaburzeniami zasypiania, jak i z zaburzeniami utrzymania snu, chociaż może być stosowany także u pacjentów z wczesnym porannym budzeniem się. Jego unikatowym działaniem jest to, że w zależności od zaplanowanego efektu może być przyjmowany przed snem lub w czasie wybudzenia się ze snu w ciągu nocy, jednak nie później niż na 4 h przed planowanym wstaniem z łóżka. W innych przypadkach jego zażycie może powodować negatywne objawy rezydualne następnego dnia rano. W związku ze szczególnym profilem farmako-

kinetycznym jest on szczególnie przydatny u pacjentów aktywnych, z krótkim czasem wypoczynku nocnego.

DAWKOWANIE WIECZORNE

W wielu randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach wykazano korzystny wpływ zaleplonu podawanego wieczorem na poprawę parametrów snu u pacjentów z pierwotną bezsennością. Walsh i wsp. wykazali w grupie 132 osób, że zaleplon w dawkach 5 mg i 10 mg znacząco skracał latencję snu w porównaniu z placebo w trakcie dwutygodniowego, regularnego podawania leków. Całkowity czas snu i liczba wybudzeń nie były zależne od dawki.

W innym badaniu Walsh i wsp. porównywali wpływ zaleplonu w dawce 10 mg z wpływem placebo u pacjentów z pierwotną bezsennością w ciągu 5 tygodni. Wykazali oni, że zaleplon w dawce 10 mg znacząco skracał okres latencji snu.

DAWKOWANIE ŚRÓDNOCNE

Ultrakrótki czas półtrwania zaleplonu daje klinicyście możliwość stosowania go doraźnie w razie przebudzenia u pacjentów z zaburzeniami utrzymania ciągłości snu. Jednak nie powinien on być podawany później niż 4 h przed planowaną pobudką, w przeciwnym razie wpływa na wyniki testów psychometrycznych, szczególnie po zastosowaniu dawki 20 mg.

INNE WSKAZANIA

Krótki czas półtrwania zaleplonu skłonił badaczy do poszukiwania innych wskazań. Ta właściwość czyni z niego potencjalnie idealny lek do inicjowania drzemki w trakcie dnia u pacjentów, u których z uwagi na wykonywany zawód wymagana jest szybka regeneracja, np. żołnierzy, personelu medycznego. Próbowano również wykorzystać zaleplon w premedykacji przed drobnymi procedurami chirurgicznymi, np. ekstrakcją zęba. Wyniki badań skuteczności leku w powyższych wskazaniach pozostają nadal niejednoznaczne. Wydaje się, iż badania mogą w przyszłości doprowadzić do znalezienia nowych beneficjentów stosowania tego leku.

ZASTOSOWANIE U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

Zaburzenia snu są bardzo częstym problemem terapeutycznym w podeszłym wieku. Tylko 20% osób w wieku

po 65. r.ż. śpi prawidłowo, połowa skarży się na zaburzenia zasypiania, budzenie się w nocy lub zbyt wcześnie, z poczuciem braku wypoczynku. U ponad 30% chorych występuje bezsenność. Ocenia się, że 20–40% osób w wieku podeszłym przyjmuje zapisywane przez lekarzy leki nasenne, natomiast następne 35–40% przyjmuje leki niezapisane przez lekarza [8].

Zazwyczaj stosuje się połowę dawki zalecanej u osób dorosłych. W przypadku zaleplonu jest to najczęściej 5 mg. W badaniu kontrolowanym placebo wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zaleplonu w dawkach 5 mg i 10 mg na grupie 422 osób w podeszłym wieku, cierpiących na bezsenność [9]. Latencja, czas trwania snu, liczba wybudzeń oraz jakość snu były monitorowane w ciągu 2 tygodni, przy użyciu kwestionariusza. Obie dawki znacząco redukowały subiektywną latencję snu. Walsh i wsp. zbadali 48 pacjentów w wieku 60–80 lat, cierpiących na chroniczną bezsenność, którym podawali zaleplon w dawkach 2 mg, 5 mg, i 10 mg lub placebo [10]. Badania polisomnograficzne wykazały, że latencja snu była znacząco skrócona dla wszystkich trzech dawek. Subiektywna latencja snu była znacząco zredukowana i całkowity czas trwania snu był istotnie wydłużony dla dawek zaleplonu 5 mg i 10 mg.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Do najczęściej wymienianych działań niepożądanych zalicza się: amnezje, parestezje, senność, ataksję, dezorientację, bolesne miesiączkowanie. Możliwa jest euforyzacja.

INTERAKCJE

Dla zaleplonu wykazano zaledwie kilka istotnych interakcji, znacznie mniej niż w przypadku benzodiazepinowych leków nasennych. Może to być związane z faktem, że jest to stosunkowo nowy lek i przeprowadzono niewiele badań nad jego interakcjami [11].

Nie wykazano istotnej interakcji między zaleplonem a ibuprofenem [12] oraz digoksyną [13]. Ewentualne interakcje są związane z hamowaniem bądź indukowaniem oksydazy aldehydowej i CYP3A4, ponieważ pod ich wpływem zaleplon ulega przemianie do nieaktywnych metabolitów, które następnie ulegają sprzężeniu z kwasem glukuronowym i wydalane są głównie z moczem. Cymetydyna zwiększa stężenie zaleplonu o 85%, a stosowana równolegle z erytromycyną powoduje zwiększenie stężenia zaleplonu o 34%. Leki indukujące

CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital) stosowane jednocześnie z zaleplonem mogą zmniejszać jego skuteczność [4]. Wenlafaksyna i paroksetyna nie wpływają na farmakokinetykę leku. Zaleplon powodował zwiększenie stężenia warfaryny o 17%, jednakże nie wpływał na jej farmakokinetykę [7].

POTENCJAŁ UZALEŻNIAJĄCY

Nie ma jednoznacznych dowodów, że stosowanie zaleplonu może prowadzić do uzależnienia fizycznego i psychicznego. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań wydaje się, że ryzyko jest ograniczone, a do ewentualnego rozwoju uzależnienia przyczynić się może stosowanie dużych dawek, przez dłuższy czas, a także podawanie leku pacjentom, u których w wywiadzie stwierdzono nadużywanie alkoholu i leków. Duńscy badacze wykazali na grupie 5000 kobiet i 5000 mężczyzn w wieku powyżej 65. r.ż., że długoterminowe stosowanie leków Z (powyżej 4 tygodni) jest związane z czynnikami socjodemograficznymi, takimi jak: płeć żeńska, zaawansowany wiek, bycie wdową lub po rozwodzie, wyższe wykształcenie i wysoki dochód brutto, jak również z zażywaniem innych leków psychotropowych [14].

EFEKTY REZYDUALNE I FUNKCJONOWANIE W TRAKCIE DNIA

Stosowanie większości leków nasennych niesie ze sobą ryzyko sedacji kolejnego dnia po przebudzeniu i upośledzenia funkcji poznawczych, pamięci, sprawności psychomotorycznej, a u osób starszych zwiększa ryzyko upadków.

Badania wykazały, że zaleplon podany wieczorem nie powoduje następnego dnia zaburzeń funkcji poznawczych, sprawności psychomotorycznej ani pamięci. Zaobserwowano zależność między dawką leku a wystąpieniem senności i upośledzeniem sprawności psychomotorycznej, nie wykazano jednak upośledzenia pamięci.

Z uwagi na wyjątkowe właściwości zaleplonu: krótki czas działania i możliwość zastosowania doraźnie w razie przebudzenia w nocy u pacjentów mających problemy z utrzymaniem ciągłości snu, badano upośledzenie sprawności psychomotorycznej po podaniu śródnocnym. Efekty rezydualne były widoczne po przebudzeniu wcześniej niż 4 h po podaniu leku. Nieliczne badania wykazały upośledzenie sprawności psychomotorycznej tylko w przypadku przyjęcia dawki większej niż zaleca-

na. Wielu pacjentów przyjmujących leki nasenne jest leczonych ambulatoryjnie z powodu bezsenności i na co dzień prowadzą samochód. Nieliczne badania sprawdziły efekt przyjęcia zaleplonu na zdolność prowadzenia samochodu następnego dnia. Wszystkie one dowiodły, że przyjęcie zalecanej dawki leku zarówno wieczorem przed snem, jak i po przebudzeniu w nocy nie osłabiało tej zdolności.

HIGIENA SNU

W wielu przypadkach właściwa higiena snu może zlikwidować problem z zasypianiem. Dlatego leczenie bezsenności powinno stanowić kompromis między leczeniem farmakologicznym a behawioralnym. Przestrzeganie zasad higieny snu obejmuje powstrzymanie się od drzemek w ciągu dnia, udawanie się na spoczynek i wstawanie o stałych porach, unikanie wysiłku fizycznego i angażujących emocjonalnie działań tuż przed snem, zapewnienie ciszy i neutralnej temperatury w sypialni i abstynencję od kofeiny, alkoholu oraz nikotyny. Przestrzeganie zasad higieny snu daje dobre wyniki u wszystkich pacjentów, niezależnie od przyczyn bezsenności.

Kontrola bodźców jest prawdopodobnie najczęściej stosowaną niefarmakologiczną metodą leczenia bezsenności. Celem metody jest wytworzenie nowych nawyków, kojarzenie łóżka (sypialni) tylko ze snem i osłabienie asocjacji z aktywnością, która może zakłócać sen. Wyrobienie nowych, pożądanych nawyków wymaga przestrzegania wymienionych poniżej reguł:

1. Pacjent może się położyć do łóżka tylko wtedy, gdy odczuwa senność.
2. Łóżko służy do snu, a nie do czytania, oglądania telewizji, jedzenia czy deliberacji. Jedynym wyjątkiem od tej reguły jest seks.
3. Jeśli pacjent po położeniu się do łóżka nie może zasnąć w ciągu ok. 10 min (orientacyjnie, bez patrzenia na zegarek), to powinien wstać, wyjść do innego pomieszczenia, zająć się czymś i wrócić dopiero wtedy, gdy poczuje się senny.
4. Budzik powinien być nastawiony zawsze na tę samą godzinę, niezależnie od tego, ile czasu chory spał w nocy.
5. Należy się powstrzymać od drzemek w ciągu dnia. Jeśli jednak nie jest to możliwe, drzemka powinna się odbywać zawsze o tej samej porze.

Przestrzeganie dwóch ostatnich reguł pozwala wytworzyć stały rytm snu i czuwania [3].

PODSUMOWANIE

Zaleplon znacznie skraca latencję snu, poprawia jego subiektywną jakość. Wyniki badań dotyczące wydłużenia snu nocnego są mniej jednoznaczne. Przyjmowanie zaleplonu jest relatywnie bezpieczne, działania niepożądane zazwyczaj są łagodne i szybko mijają. Podany więcej niż 4 h przed planowaną pobudką nie upośledza pamięci, funkcji poznawczych, sprawności psychomotorycznej ani nie wpływa na zdolność prowadzenia samochodu kolejnego dnia. Zaleplon prezentuje się korzystnie w porównaniu z innymi lekami nasennymi pod względem wielu cech, jednak należy wziąć pod uwagę także mniejsze doświadczenie w stosowaniu go.

PIŚMIENICTWO

1. Sławiński B. Wynalazca nad wynalazcami. *Alma Mater, Kraków* 2007; 93: 54-57.
2. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual*. Wyd. II. American Academy of Sleep Medicine; Westchester, Illinois, 2005.
3. Szelenberger W. *Zasady leczenia bezsenności. Standardy Medyczne w Praktyce*, Warszawa 2012.
4. Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji. *Zaleplon. Charakterystyka produktu leczniczego*. Warszawa 2008.
5. Wciórka J, Pużyński S, Rybakowski J. *Psychiatria. Tom III*. Elsevier Urban & Partner; Wrocław 2012: 152-155.
6. Szelenberger W. *Bezsennosc. Wydanie II. Via Medica; Gdańsk* 2007: 54-55.
7. Monti JM, Pandi-Perumal SR, Möhler H. *GABA and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Springer; Basel 2010: 468-474.
8. Wciórka J, Pużyński S, Rybakowski J. *Psychiatria. Tom III*. Elsevier Urban & Partner; Wrocław 2012: 219.
9. Hedner J, Yaeche R, Emilien G, Farr I, Salinas E. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. *The Zaleplon Clinical Investigator Study Group. Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15 (8): 704-712.
10. Walsh JK, Fry J, Richardson GS, Scharf MB, Vogel GW. Short term efficacy of zaleplon in older patients with chronic insomnia. *Clin Drug Invest* 2000; 20(3): 143-149.
11. Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interaction with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs* 2003; 17(7): 513-532.
12. Sanchez Garcia P, Carcas A, Zapater P, Rosendo J, Paty I, Leister CA. Absence of an interaction between ibuprofen and zaleplon. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57(12): 1137-1141.
13. Sanchez Garcia P, Paty I, Leister CA, Guerra P, Frias J, Garcia Perez LE, Darwish M. Effect of zaleplon on digoxin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57(24): 2267-2270.
14. 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.
15. Ebbens MM, Verster JC. Clinical evaluation of zaleplon in treatment of insomnia. *Nature and Science of Sleep* 2010; 2: 115-126.

Adres do korespondencji:

Anna Pławecka
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza
05-802 Pruszków, ul. Partyzantów 2/4