

## NEUROLOGIA

# Czy istnieje idealny lek nasenny?

Iwona Kazimierska

Lek nasenny powinien być skuteczny w stosunku do wszystkich rodzajów zaburzeń snu. Do tego bezpieczny (bez ryzyka tolerancji i uzależnienia), pozbawiony działań niepożądanych oraz niewchodzący w interakcje lekowe, a także tani, bo leczenie może trwać długo.

Profesor dr hab. n. med. Monika Białecka z Zakładu Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej Katedry Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie podczas zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego dokonała przeglądu dostępnych leków stosowanych w bezsenności. Jej zdaniem nie ma idealnego leku nasennego.

## Te związki promują sen

– Mechanizm działania leków stosowanych w zaburzeniach snu związany jest z fizjologiczną rolą wielu neuroprzebieżników. Podstawowy „zwalniacz” ośrodkowego układu nerwowego, czyli kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), odpowiada m.in. za mechanizm działania bardzo często stosowanych leków nasennych, a mianowicie benzodiazepin (BZD) oraz leków Z – mówiła ekspertka.

Histamina to związek, który w ośrodkowym układzie nerwowym odpowiada za zegar biologiczny, rytm dobowy i podtrzymywanie stanu czuwania. Leki działające na receptory histaminowe H1 mogą być stosowane zarówno w terapii bezsenności, jak i nadmiernej senności, wszystko zależy od rodzaju ich interakcji z receptorem. – Blokując receptory histaminowe H1, promujemy sen, w tym mechanizmie działa doksepin, natomiast blokowanie autoreceptora H3 promuje czuwanie, a pitolisant, lek o wspomnianym powyżej mechanizmie działania, jest stosowany w terapii narkolepsji – kontynuowała prof. Monika Białecka.

Oreksyny (hipokretyny) regulują procesy utrzymania snu w ciągu nocy i czuwania w dzień. W terapii bezsenności stosowane są leki działające antagonistycznie w stosunku do receptorów dla oreksyn, tzn. OXR. Do tej grupy należą suworeksant i lemboreksant. Adenozyna ma duże znaczenie w promowaniu snu. Benzodiazepiny m.in. zwiększają stężenie adenozyny i być może jest to jeden z mechanizmów działania nasennego tej grupy leków. Kofeina natomiast antagonizuje działanie receptorów dla adenozyny i dlatego można ją traktować jako związek psychostymulujący. Melatonina reguluje zegar biologiczny, wpływa na rytm dobowy. Dostępne są leki, które działają na receptory melatoninowe MT1, MT2, m.in. ramelteon, tasimelteon.

– Serotonina również jest neurotransmiterem o istotnym znaczeniu w architek-



”

prof. Monika Białecka:

Terapia lekiem nasennym powinna trwać nie dłużej niż 4 tygodnie. Później częstota stosowania leku nasennego musi się stopniowo zmniejszać (zalecana jest terapia przerywana od 1 do 5 dni w tygodniu)

turze snu, ponieważ m.in. promuje sen głęboki i hamuje sen fazy REM. Częstym działaniem niepożądanym występującym w trakcie terapii depresji lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor – SSRI) są zaburzenia snu wynikające z faktu wydłużenia latencji snu. Z drugiej strony SSRI mogą być stosowane w leczeniu koszmarów sennych występujących w fazie REM, m.in. z powodu skracania czasu snu fazy REM – zauważyła prof. Monika Białecka.

Również acetylocholina odgrywa istotną rolę w fizjologii snu. Co istotne, niektórzy pacjenci stosujący rywastygminę czy done-

pezil skarżą się na gorszą jakość snu, podczas gdy u innych wprowadzenie do leczenia odepnięcia inhibitorów acetylocholinesterazy wpływa korzystnie, to znaczy promuje sen.

## Jakich efektów oczekujemy

– Z farmakologicznego punktu widzenia, chcemy, żeby lek nasenny skracał latencję snu w stosunku do placebo co najmniej o 10 minut przy normie wynoszącej 30 minut, chociaż norma może być różna w zależności od wieku. Pożądanym efektem leku nasennego to także wydłużenie całkowitego czasu snu o co najmniej 20 minut czy też zmniejszenie czasu wybudzeń o co najmniej 20 minut (uznana norma to 30 minut). Chcemy również wydłużyć całkowity czas snu, uwzględniając przy tym wiek pacjenta. U osób powyżej 60. roku życia 5–6 do maksymalnie 7 godzin to optymalny czas snu. W młodszym wieku jest to 6,5–7 godzin, chociaż parametr ten może być kwestią indywidualną. Co istotne, terapia lekiem nasennym powinna trwać nie dłużej niż 4 tygodnie. Później częstota jego stosowania musi się stopniowo zmniejszać (zalecana jest terapia przerywana od 1 do 5 dni w tygodniu) – wyjaśniała ekspertka.

## Wybór leków nasennych nie jest duży

– Mimo że stosunkowo wiele leków wykazuje działanie nasenne, tylko nieliczne uzyskały rekomendacje ośrodków opiniotwórczych. Dla przykładu American Academy of Sleep Medicine (AASM) rekomenduje stosowanie tylko dwóch BZD: temazepamu i triazolamu. W Polsce natomiast dopuszczone do leczenia są również nitrazepam, estazolam i lormetazepam. Wszystkie te leki, poza triazolamem, mają pośredni czas działania, czyli dłuższy niż 5 godzin i krótszy niż 24 godziny. W wielu rekomendacjach znajduje się zapis, że benzodiazepiny o krótkim okresie półtrwania są bezpieczniejsze u starszych pacjentów, o ile w ogóle osoby po 65. roku życia powinny przyjmować BZD – mówiła prof. Monika Białecka. Kolejna grupa to tzw. leki Z – eszopiklon, zolpidem oraz zaleplon. Są one rekomendowane przez AASM, przy czym w Polsce zaleplon, lek o bardzo krótkim okresie półtrwania, jest niedostępny. Dostępny natomiast i wielokrotnie nadużywany jest zopiklon. Został on wprowadzony do użycia przez Food and Drug Administration, ale ze względu na profil działań

niepożądanych nie jest obecnie stosowany w Stanach Zjednoczonych.

Suworeksant, lek działający na receptory dla oreksyny, jest niedostępny w Polsce, podobnie jak ramelteon działający na receptory MT1, MT2. Dostępna jest natomiast doksepin, ale nie w dawce rekomendowanej w leczeniu bezsenności.

## Jak działają benzodiazepiny

– Mechanizm działania BZD jest bardzo dobrze opisany. Leki te łączą się z receptorem GABA-A. Powoduje to zwiększenie powinowactwa endogennego neuroprzebieżnika hamującego, czyli GABA, do jego miejsca wiązania, to zaś otwiera kanał chlorkowy. Jony chloru niosące ze sobą ładunek ujemny wchodzi do wnętrza komórki, powodując jej hiperpolaryzację, czego skutkiem jest zahamowanie aktywności określonych struktur ośrodkowego układu nerwowego – wyjaśniała ekspertka.

Receptory benzodiazepinowe typu A składają się z różnych podjednostek. Jest to dosyć istotne, ponieważ powinowactwo do tych jednostek kształtuje efekt farmakologiczny leku. Uważa się, że podjednostka  $\alpha 1$  odpowiada za promocję indukcji snu, a podjednostki  $\alpha 2$  i  $\alpha 3$  są związane z innymi efektami, m.in. działaniem przeciwlękowym.

Z tego wynikają różnice między profilami farmakologicznymi BZD. Takie BZD, jak temazepam, wykazują powinowactwo zarówno do receptora  $\alpha 1$ , jak i  $\alpha 2$ , w związku z tym stosowane są nie tylko w przypadku trudności z zasypianiem oraz utrzymaniem snu, lecz także jako leki uspokajające, przeciwlękowe, w mniejszym stopniu przeciwdrgawkowe i miorelaksacyjne.

Benzodiazepiny są w większości intensywnie metabolizowane w wątrobie. Temazepam jest głównie sprzęgany z kwasem glukuronowym, następnie wydalany przez nerki (w 80 proc.), w związku z tym należy pamiętać o konieczności korekty dawek tego leku u pacjentów z zaburzeniem funkcji wątroby oraz nerek.

## Dlaczego należy zachować dużą ostrożność, stosując BZD

Ze względu na mechanizm działania temazepam wykazuje zarówno korzystne efekty farmakologiczne, jak i działania niepożądane, m.in. tolerancję. – Niektóre publikacje wskazują, że tolerancja pojawia się już po 7–14 dniach od momentu rozpoczęcia terapii.

”

prof. Monika Białecka:

Leki Z mogą wpływać niekorzystnie, m.in. prowokować mutagenезę, w związku z tym ich zastosowanie kojarzone jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej

Podczas stosowania temazepamu obserwuje się również objawy resztkowe, zaburzenia zachowania w trakcie snu, bezsenność po odstawieniu oraz niestety uzależnienie. W związku z tym BZD należy stosować rozważnie, odpowiednio krótko i co istotne, odstawić bardzo wolno i stopniowo, szczególnie u chorych, u których czas terapii był długi (np. kilka miesięcy) – przypomniła prof. Monika Białecka.

Benzodiazepiny powinny być stosowane niezwykle ostrożnie w populacji pacjentów starszych i z chorobami neurologicznymi z powodu ryzyka zaburzeń równowagi i zawrotów głowy. W sposób istotny zwiększają one ryzyko upadków. Ten efekt nie zależy od dawki ani okresu półtrwania leku. Zdecydowanie częściej wspomniane działania niepożądane pojawiają się u chorych stosujących politerapię (więcej niż 5 leków), szczególnie gdy BZD są przyjmowane z opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

– Kolejną istotną kwestią są zaburzenia poznawcze. Niedawno opublikowana metaanaliza wykazała dość sprzeczne wyniki. Według jednych autorów BZD, szczególnie te o długim okresie półtrwania, stosowane dłużej niż 3 lata zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych. Tymczasem inne publikacje wskazują na potencjalnie protekcyjne działanie tej grupy leków ze względu na czynnościowe zmniejszenie aktywności transmisji glutaminergicznej. Są również prace mówiące o braku związku między zaburzeniami poznawczymi a przewlekłą terapią BZD – wyjaśnia prof. Monika Białecka.

– W poradni neurologicznej często spotykam pacjentów, którzy przyjmują BZD z opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Choć w ChPL nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do łączenia tych dwóch grup leków, należy się mocno zastanowić nad koniecznością stosowania takiej terapii, głównie ze względu na profil bezpieczeństwa. Łączenie BZD z opioidowymi lekami przeciwbólowymi zwiększa ryzyko zgonu, m.in. na skutek zaburzeń oddychania. Taka terapia nasila również ryzyko prób samobójczych, szczególnie u pacjentów ze współwystępowaniem chociażby zespołu stresu pourazowego. Czynniki ryzyka są m.in. starszy wiek, dobowe dawki leków, a także czas terapii i wielochorobowość – zwracała uwagę prof. Monika Białecka.

Ekspercka podkreśliła, że BZD nie wykazują działania przeciwpsychotycznego ani przeciwdepresyjnego, a poza alprazolamem są to leki, które nasilają objawy depresji.

### Leki Z w bezsenności krótkotrwałej

Niebenzodiazepinowe leki nasenne (leki Z: eszopiklon, zopiklon, zolpidem, zaleplon) charakteryzują się dominującym powinowactwem do receptora  $\alpha 1$ , a zatem powinny być stosowane wyłącznie w terapii zaburzeń snu. Wydaje się, że są to leki z wyboru do leczenia bezsenności przygodnej, krótkotrwałej. W trakcie ich stosowania należy się liczyć z ryzykiem wystąpienia tolerancji i uzależnienia, ale w porównaniu z klasycznymi BZD jest ono mniejsze. Czas stosowania to maksymalnie 4 tygodnie, następnie – tak jak w przypadku BZD – terapię należy przerwać. – Leki Z mają nieco lepsze parametry farmakokinetyczne niż BZD, brakuje w ich przypadku czynnych metabolitów, co nie wydłuża rzeczywistego czasu działania leków – oceniła prof. Monika Białecka.

Eszopiklon, zolpidem, a w Polsce również zopiklon są stosowane w bezsenności z zaburzeniami zasypiania i utrzymania snu.

– Eszopiklon, stosunkowo nowy lek na polskim rynku, nieco różni się od pozostałych leków Z. Chodzi o szybkość narastania tolerancji (czas utrzymywania się skuteczności). Jako jedyny z grupy leków Z może być stosowany warunkowo do 6 miesięcy. Badania kliniczne wykazały, że jest on skuteczny w przypadku bezsenności współistniejącej np. z depresją. Można go łączyć z lekami przeciwdepresyjnymi, choćby fluoksetyną czy citalopramem – mówiła prof. Monika Białecka.

### Propozycja dla pacjentów w starszym wieku

– Doksepina, antagonist receptorów  $H1$ , według mnie jest bardzo ciekawym lekiem należącym do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Generalnie doksepina wykazuje działanie przeciwdepresyjne, ale w dawkach zdecydowanie wyższych niż te, które są rekomendowane w celu osiągnięcia efektu nasennego. Doksepina w niskich dawkach, tzn. 3 mg i 6 mg, wpływa wyłącznie na receptor histaminowy  $H1$ , w związku z czym nie ma działania cholinolitycznego, które jest kojarzone z wystąpieniem efektów niepożądanych. Utrudnieniem jest to, że w Polsce lek ten nie jest dostępny w dawkach rekomendowanych w zaburzeniach snu. Niemniej wydaje się, że doksepina jest bardzo ciekawą propozycją do leczenia zabu-

rzeń snu, szczególnie u pacjentów starszych – uważa prof. Białecka.

### Bardzo bezpieczna melatonina

Zaburzenia zasypiania, zła jakość snu (trudności z jego utrzymaniem), endogenne zaburzenia snu (opóźnienie, przyspieszenie fazy snu) to sytuacje, w których można sięgnąć po melatoninę. Zdecydowanie lepiej stosować wersję leku o przedłużonym okresie uwalniania, a nie tę o krótkim okresie półtrwania (dłuższy czas działania leku oraz brak działania polegającego na hamowaniu uwalniania endogennej melatoniny). Warto pamiętać, że po 55. roku życia synteza melatoniny ulega zmniejszeniu. W przypadku braku skuteczności lek należy odstawić po 2 tygodniach, a w przypadku skuteczności po 2 miesiącach. – Melatonina ma m.in. rekomendacje w bezsenności pocovidowej. Jest lekiem bardzo bezpiecznym, generalnie nie wchodzi w interakcje lekowe. W literaturze można znaleźć zaledwie kilka opisanych przypadków interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, a konkretnie z warfaryną. Prawdopodobnie melatonina wykazuje słabe działanie przeciwzakrzepowe, a in vitro również przeciwagregacyjne. Przejściowo może dojść do wzrostu wskaźnika INR podczas leczenia warfaryną, zwłaszcza w trakcie wprowadzania do leczenia melatoniny. Warto jednak podkreślić, że opisana interakcja nie ma istotnego znaczenia klinicznego – zauważyła prof. Monika Białecka.

### Ramelteon o wątpliwej skuteczności, suvoreksant z bardzo dobrymi opiniami

W trakcie stosowania agonistów receptora MT (ramelteon, tasimelteon) nie obserwowano ani uzależnienia, ani też tolerancji, w związku z czym nie ma ram czasowych ich przyjmowania. Leki te są wskazane w leczeniu bezsenności z zaburzeniami zasypiania. Trzeba jednak pamiętać, że zasypianie też jest odruchem, zatem skutkiem przewlekłego stosowania teoretycznie bezpiecznego ramelteonu mogą być problemy z zasypianiem po jego odstawieniu.

– W 2020 r. ukazała się metaanaliza dotycząca skuteczności leków nasennych, w szczególności w trakcie dłuższego leczenia, np. powyżej 4 tygodni. Analizowano w niej wpływ leków na czas latencji snu, czuwanie wtrącone i całkowity czas snu. Jeżeli popatrzymy na efekty ramelteonu i placebo w kontekście redukcji czasu czuwania, można się zastanowić, czy ten lek jest rzeczywiście skuteczny – mówiła prof. Monika Białecka.

Suvoreksant, przedstawiciel antagonistów receptora dla oreksyny, wskazany w bezsenności, również nie jest dostępny w naszym kraju. – Lek ten charakteryzuje się silnym i długim działaniem, dlatego czas przeznaczony na sen nie powinien być krótszy niż 7 godzin. W innym przypadku zastosowanie suvoreksantu może się wiązać z wystąpieniem działań niepożądanych o charakterze objawów resztkowych. Leki z tej grupy, np. lemboreksant, ze względu na brak wpływu na funkcje poznawcze mają bardzo dobre opinie, szczególnie w kontekście ich stosowania u pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi – komentowała prof. Monika Białecka.

### Gdy bezsenność współistnieje z depresją

Przy współwystępowaniu bezsenności z zaburzeniami o charakterze depresji najpopularniejsze są dwa leki – trazodon (inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny) i agomelatyna, oba w niskich daw-

”

prof. Monika Białecka:

Łączenie BZD z opioidowymi lekami przeciwbólowymi zwiększa ryzyko zgonu, m.in. na skutek zaburzeń oddychania. Taka terapia nasila również ryzyko prób samobójczych

kach. Pierwszy z nich *off-label* jest często stosowany również bez współistniejącej depresji. W dawkach wspomagających sen, 25–150 mg, trazodon jest wyłącznie antagonistą receptorów 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, H<sub>1</sub>,  $\alpha 1$  i nie wpływa na transporter serotoniny. Profesor Monika Białecka przypomniła, że w jednym z badań trazodon wykazał się niewiele mniejszą skutecznością od zolpidemu. Jest to lek bez istotnych działań niepożądanych, ale niestety wywołuje tolerancję.

Agomelatyna jest antagonistą receptorów 5-HT<sub>2C</sub> (działanie przeciwdepresyjne) i silnym agonistą receptorów melatoninowych MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>. Poprzez wpływ na aktywność neuronów podwzgórza normalizuje okołodobowy rytm snu i czuwania, zaburzony u chorych na depresję.

– Agomelatyna stała się w pewnym momencie lekiem na cenzurowanym ze względu na niekorzystny wpływ na wątrobę. Na podstawie wyników najnowszych metaanaliz możemy uznać, że charakteryzuje się ona porównywalnym z innymi lekami przeciwdepresyjnymi profilem bezpieczeństwa, chociaż stosując agomelatynę, mamy nadal obowiązek monitorowania parametrów wątrobowych – przypomniła prof. Monika Białecka. ■

- ➡ Nie ma idealnego leku nasennego, brakuje badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii trwającej dłużej niż 3–4 miesiące.
- ➡ Wybór leku zależy od rodzaju zaburzeń snu i chorób współistniejących. Należy uwzględnić zmieniające się z wiekiem zapotrzebowanie na sen.
- ➡ Terapia poznawczo-behawioralna jest najskuteczniejsza w leczeniu bezsenności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, chorobą Parkinsona, obturacyjnym bezdechem sennym. Niestety nie jest ona refundowana ani powszechnie dostępna.