

Farmakologiczne leczenie bezsenności – obecnie dostępne terapie oraz nowe kierunki badań

Pharmacotherapy of insomnia – currently existing therapies and new trends in research

Sebastian Awgul, Artur Uździcki, Paweł Żelazny, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Bezsenna jest to każda ilościowa lub jakościowa nieprawidłowość snu powodująca istotny klinicznie dyskomfort pacjenta. Dotyka ona znacznej części populacji, a dokładne poznanie leków stosowanych w terapii bezsenności jest niezbędne w celu zaordynowania bezpiecznego i odpowiedniego dla danego pacjenta leczenia farmakologicznego. W tej pracy skupiamy się na omówieniu głównych grup leków stosowanych w leczeniu bezsenności. (*Farm Współ 2018; 11: 207-214*)

Słowa kluczowe: bezsenność, terapia

Abstract

Insomnia is every quantity or quality impairment of sleep which causes clinically significant discomfort. It is affecting a major part of the population and exact knowledge on the subject of the drugs used to treat insomnia is crucial in order to prescribe a safe and appropriate treatment for each patient. In this paper we focus on major groups of drugs used to treat insomnia. (*Farm Współ 2018; 11: 207-214*)

Keywords: insomnia, therapy

Wstęp

Termin *insomnia* (bezsenność) pochodzi z języka łacińskiego i stanowi połączenie dwóch słów: *in* (nie) oraz *somnia* (sen). Prostota tego wyrażenia dobrze oddaje charakter zaburzenia, jest to bowiem każda nieprawidłowość ilościowa lub jakościowa snu, która prowadzi do istotnego klinicznie dyskomfortu pacjenta. Według DSM V przez "istotny klinicznie" dyskomfort należy rozumieć "zakłócenie aktywności społecznej, zawodowej lub pozostałych ważnych dla pacjenta obszarów funkcjonowania" [1]. Zgłaszane skargi mogą dotyczyć trudności w inicjacji snu, wielokrotnych wybudzeń podczas snu lub trudności w ponownym zaśnięciu po wybudzeniu, budzenia się zbyt wcześnie lub braku odczuwalnej regeneracji po przespanej nocy [2]. Liczne badania wykazały, że bezsenność dotyka znacznej części społeczeństwa, jej objawy pojawiają się w sposób okresowy u około 33-50% populacji dorosłych. Postać spełniająca kryteria kliniczne występuje w populacji ogólnej z częstością 10-15%, przy czym wyższe odsetki występują u osób rozwiedzionych,

będących w separacji lub owdowiałych, osób w podeszłym wieku, płci żeńskiej, w populacji białej oraz w związku z współistniejącą chorobą somatyczną lub psychiczną [3]. Pomimo wysokich wskaźników rozpowszechnienia dowody sugerują, że bezsenność w większości przypadków nie jest rozpoznawana lub jest niedostatecznie leczona [4]. Biorąc pod uwagę czas trwania, możemy wyróżnić trzy postacie bezsenności: epizodyczną (objawy dłużej niż miesiąc i krócej niż 3 miesiące), przewlekłą (co najmniej trzy miesiące) oraz nawracającą (co najmniej dwa epizody w ciągu roku) [1]. We wszystkich przypadkach objawy muszą występować przez co najmniej 3 noce w tygodniu. Postać przewlekła wiąże się z poważnymi konsekwencjami, prowadzi do zaburzeń funkcji poznawczych, nastroju, jak również ogólnie pojętego upośledzenia funkcjonowania w ciągu dnia. Stan ten ma istotne znaczenie nie tylko dla samego pacjenta, ale negatywnie wpływa też na rodzinę, przyjaciół, współpracowników czy opiekunów. Pacjenci cierpiący na bezsenność są częściej hospitalizowani, powodują więcej wypadków

samochodowych, mają zwiększoną absencję oraz ilość błędów w pracy. Występuje także istotnie zwiększone ryzyko śmiertelnych wypadków w miejscu pracy [5]. Ponadto wykazano związek bezsenności ze wzrostem ryzyka występowania depresji, zachowań agresywnych, zażywania substancji psychoaktywnych, samobójstw oraz dysfunkcji układu odpornościowego i sercowo-naczyniowego [6].

Biologia snu

Sen na podstawie zapisu elektroencefalograficznego dzielimy na sen REM (ang. *Rapid Eye Movement*; z szybkimi ruchami gałek ocznych) i na sen NREM (ang. *non-REM*; bez szybkich ruchów gałek ocznych). Te dwa stany są od siebie tak różne, jak różny jest każdy z nich od stanu czuwania. Istnieje wiele dowodów potwierdzających, że sen NREM jest odpowiedzialny za konsolidację pamięci, natomiast rola snu REM nie jest jednoznacznie wyjaśniona – badania sugerują jego znaczenie we wzmacnianiu i modulacji wspomnień emocjonalnych [7]. Sen NREM odpowiada za 75% całkowitego czasu snu i charakteryzuje się wysoką amplitudą i niską częstotliwością fal mózgowych w elektroencefalogramie. W EEG obserwuje się zsynchronizowane fale mózgowo, występują wrzeciona senne i kompleksy K. Tradycyjnie sen NREM dzieli się na 4 poziomy, będące kolejnymi stopniami synchronizacji korowej. Z punktu widzenia komórkowego sen NREM można podzielić na fazę ON i OFF. Gdy w EEG jest widoczne ujemne wychylenie krzywej, komórki są w stanie depolaryzacji i jest to faza OFF, natomiast przy dodatnim wychyleniu krzywej EEG komórki gwałtownie depolaryzują, co manifestuje się zwiększeniem aktywności korowej – jest to faza ON. Obecnie uważa się, że sen NREM pełni kluczową rolę w konsolidacji śladów pamięciowych: niski poziom acetylocholino podczas snu NREM powoduje odhamowanie komunikacji między korą mózgową a hipokampem, co umożliwia przesył śladów pamięciowych z hipokampu do kory mózgowej [7].

Sen REM odpowiada za około 25% całkowitego czasu snu i charakteryzuje się w EEG wysoką częstotliwością i niską amplitudą fal mózgowych. Jest on generowany i utrzymywany przez liczne neurotransmitery w pniu mózgu, przodomózgowiu i podwzgórze. Spośród tych struktur najważniejszym wydaje się być miejsce sinawe; odpowiada ono za regulację snu REM i jego najważniejsze cechy, takie jak aktywacja korowa i atonia mięśni. Atonia mięśni powstaje, gdy neurony

glutaminergiczne miejsca sinawego aktywują neurony przyśrodkowej części brzusznej rdzenia kręgowego, które przy pomocy GABA i glicyny hamują alfa motoneurony rdzenia kręgowego [8].

Z nieprawidłowością snu REM wiążą się dwa stany kliniczne: katapleksja i RBD (ang. *REM Sleep Behavior Disorder*; zaburzenia zachowania podczas snu REM). Katapleksja według nowych danych może być wywołana uruchomieniem podczas stanu czuwania ścieżki neuronalnej odpowiadającej za atonię występującą podczas snu REM – skutkuje to blokiem depolaryzacyjnym mięśni i atonią. RBD z drugiej strony jest to całkowite zniesienie tego mechanizmu nawet w czasie snu, co skutkuje ruchami złożonymi występującymi podczas snu, co może doprowadzić do urazu, zarówno u osób dotkniętych tą chorobą, jak i ich partnerów [9].

Leczenie

Celem leczenia bezsenności jest poprawa jakościowych i ilościowych aspektów snu oraz redukcja stresu i lęku, które są nieodłącznym elementem przewlekłej postaci choroby. Wszystko to prowadzić ma do usprawnienia funkcjonowania pacjenta w ciągu dnia [10]. Leczenie bezsenności możemy podzielić na nefarmakologiczne i farmakologiczne. W większości pacjenci skłaniają się ku leczeniu farmakologicznemu, jednak wykorzystywana jest również psychoterapia, z której najbardziej zadowolające wyniki przynosi terapia behawioralno-poznawcza. Mimo mniejszej popularności stosowanie leków cechuje wysoka skuteczność – ponad 60% osób korzystających z terapii farmakologicznej określa swoje zadowolenie z efektów na poziomie co najmniej umiarkowanym [11]. Częstym zjawiskiem jest stosowanie przez pacjentów rozmaitych strategii samopomocy, na przykład: czytanie przed snem, metody relaksacyjne czy zachowanie 'higieny snu'. Popularne są również preparaty dostępne bez recepty takie jak leki przeciwhistaminowe, na przykład difenhydramina czy hydroksyzyna, lub preparaty ziołowe, a w skrajnych przypadkach zamiast udać się po poradę lekarską jako środek zaradczy pacjenci stosują alkohol.

Do preparatów zatwierdzonych w leczeniu bezsenności przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych należą: pochodne benzodiazepiny, leki o strukturze podobnej do pochodnych benzodiazepiny, agoniści receptora melatoninowego, klometiazol oraz niektóre leki ziołowe. Poza rejestracją są stosowane również leki przeciwhistaminowe (np. hydroksyzyna, difenhy-

dramina), lek z grupy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (doksepina) [12]. Powszechnie używane w leczeniu bezsenności są też inne, niewymienione wyżej grupy leków. Zastosowanie znajdują szczególnie w przypadku dolegliwości przewlekłych lub współwystępowaniu zaburzeń snu z innymi dolegliwościami, najczęściej są to przeciwłękowe benzodiazepiny, uspokajające leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i przeciwdrgawkowe [4].

Pochodne benzodiazepiny

Klasa środków uspokajających nasilająca działanie endogennego kwasu gamma aminomasłowego (GABA). Ich działanie psychoaktywne i behawioralne obejmuje efekty przeciwdrgawkowe, anksjolityczne, uspokajające, miorelaksacyjne i nasenne. Stanowią podstawę terapii w wielu zaburzeniach psychicznych, w tym zaburzeniach lękowych, obsesyjno-kompulsywnych, a także zaburzeniach snu o różnym charakterze [13].

Docelowym punktem uchwytu dla pochodnych benzodiazepin jest receptor GABA-A, a dokładniej, miejsce pomiędzy podjednostką α i γ . Istnieje wiele kombinacji strukturalnej budowy receptora GABA-A. Obecnie w ludzkim mózgu potwierdzono obecność podjednostek $\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , θ i π , najliczniej występującą podjednostką jest $\alpha 1$, którą to można znaleźć w praktycznie każdym rejonie mózgu, natomiast inne podtypy receptorów są natomiast charakterystyczne dla określonych jego obszarów. Większość receptorów GABA-A tworzą dwie podjednostki α , dwie podjednostki β oraz jedna γ , otaczające kanał chlorkowy. Klasyczne benzodiazepiny, takie jak diazepam wiążą się z podjednostkami $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, i $\alpha 5$ [14]. Poszczególne przedstawiciele tej grupy leków charakteryzują się różnym powinowactwem do poszczególnych podjednostek receptora, co jest przyczyną ich zróżnicowanych efektów klinicznych. W badaniach na myszach z uszkodzonymi podtypami $\alpha 1$ receptora GABA-A zaobserwowano oporność na działanie sedatywne i nasenne benzodiazepin, co pozwala sądzić, że właśnie ta podjednostka jest odpowiedzialna za działanie nasenne pochodnych benzodiazepin. Kolejnym dowodem jest działanie wyłącznie sedatywne i nasenne leków z grupy imidazopirydyn, które cechuje selektywność względem podjednostki $\alpha 1$ [15].

Leczenie bezsenności przy użyciu pochodnych benzodiazepin opiera się w Polsce na pięciu jej przed-

stawicielach: midazolamie, estazolamie, nitrazepamie, lormetazepamie i temazepamie [12].

Midazolam, temazepam i lormetazepam to leki krótko działające (wykazują działanie już po 15 minutach od podania, których czas półtrwania wynosi od 1,5-2 h dla midazolamu do 10-12 h dla lormetazepamu), charakteryzujące się dominującym działaniem uspokajającym i nasennym. Efekty działania pojawiają się zaraz po przyjęciu preparatów, ze względu na ich szybkie wchłanianie w przewodzie pokarmowym. Podlegają w znacznej części efektowi pierwszego przejścia (8-30%). Są przeznaczone głównie dla osób z problemami z zapoczątkowaniem snu i jego utrzymaniem. Nie powodują zaburzeń w fazie REM, jednocześnie wydłużając czas snu [16].

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia midazolamem jest niepamięć następcza, natomiast lormetazepam i temazepam mogą w początkowym etapie terapii być przyczyną senności w ciągu dnia, bólu głowy, zawrotów głowy lub nawet ataksji i stanów splątania. Leki są zalecane do krótkotrwałego stosowania u pacjentów z ciężkimi dolegliwościami [16].

Estazolam, pochodna triazolowa benzodiazepiny o pośrednim czasie działania (początek działania po 30 minutach, czas półtrwania 10-12 h), jest szczególnie przydatny w problemach z zasypianiem. Ponadto redukuje liczbę przebudzeń i wydłuża całkowity czas snu. Jego stosowanie rzadko wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, do najczęstszych należą nudności, dolegliwości żołądkowe i suchość jamy ustnej [17]. Trudności w zasypianiu oraz częste nocne przebudzenia są również wskazaniem do przyjmowania nitrazepamu, środka długodziałającego (początek działania po 30 minutach, czas półtrwania 18-36 h), który poza silnym działaniem nasennym wykazuje również silne efekty przeciwdrgawkowe, anksjolityczne i miorelaksacyjne. Używanie nitrazepamu może powodować zmęczenie, senność i osłabienie w ciągu dnia, zawroty głowy, zaburzenia chodu, dyzartrię, splątanie i drżenie rąk. Pogorszeniu ulega również sprawność intelektualna [18].

Terapia powinna więc być ukierunkowana na określone zaburzenia snu. Względne przeciwwskazania do stosowania pochodnych benzodiazepin obejmują uzależnienie od alkoholu, nadużywanie środków uspokajających, ciężką niewydolność oddechową, nieleczone bezdech śródśenne, niewydolność wątroby, depresję i nadwrażliwość na lek. Ostrożność

należy również zachować podczas stosowania u pacjentów w podeszłym wieku. Terapia z wykorzystaniem pochodnych benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia, natomiast ich zbyt radykalne odstawienie wiąże się z ryzykiem nasilenia wcześniej występujących zaburzeń lub wystąpieniem nowych, mają one jednak najczęściej przejściowy charakter [19]. Poza znaczną użytecznością kliniczną wspomniane leki są też bezpieczne, o czym świadczy wysoka wartość LD50. Często stosowane w próbach samobójczych okazują się nieskuteczne, zagrożenie jednak wzrasta, gdy przyjmowane są w połączeniu z alkoholem, opiatami i innymi lekami [20].

Leki o strukturze podobnej do pochodnych benzodiazepin

Tzw. „leki-Z” razem z benzodiazepinami to obecnie najczęściej przepisywane leki nasenne na świecie [21]. Są to leki, których działanie ogranicza się w zasadzie do działania nasennego. Dzięki temu mogą być one stosowane znacznie dłużej bez ryzyka działań niepożądanych w stosunku do benzodiazepin. Z tego względu są to obecnie leki pierwszego rzutu w leczeniu bezsenności. Selektyność wobec podjednostki $\alpha 1$ receptora GABA-A a także krótki okres półtrwania (dla zolpidemu około 2,5 h, zaleplonu 1h, natomiast dla zopiklonu 5 h) dały nadzieję na wyeliminowanie działań niepożądanych pochodnych benzodiazepin, takich jak senność i osłabienie w ciągu dnia. Mimo wspomnianych cech przeprowadzane badania wykazują jedynie niewielką przewagę tzw. „leków-Z” nad pochodnymi benzodiazepinami. Występuje nieznacznie mniejsze zmęczenie następnego dnia, jak również mniejszego stopnia dysfunkcja neuropsychologiczna i psychoruchowa. Zaobserwowano mniejsze nasilenie objawów odstawiennych oraz zmniejszoną częstość występowania uzależnienia. Ponadto zwykle nie są nadużywane i cieszą się mniejszym zainteresowaniem wśród osób zażywających narkotyki w porównaniu do pochodnych benzodiazepin ze względu na wyższą selektyność i brak działania miorelaksacyjnego, uspokajającego i przeciwłękowego. Wspomniane różnice są jednak na tyle małe, że posiadające podobną skuteczność kliniczną, lecz nieznacznie niższą cenę pochodne benzodiazepiny są nierzadko chętniej stosowane przez pacjentów [22].

Do obecnie dostępnych „leków-Z” należą: zaleplon, zopiklon oraz zolpidem. Ich profil działania czyni je użytecznymi w różnego typu zaburzeniach snu. Skracają latencję snu, zmniejszają liczbę przebudzeń

w nocy i ich czas trwania, wydłużają sen, poprawiają jego jakość i samopoczucie po przebudzeniu. Cechuje je szybkie wchłanianie z przewodu pokarmowego i szybki początek działania (7-30 min). Działania niepożądane różnią się w niewielkim stopniu w zależności od leku: zopiklon często pozostawia gorzki lub metaliczny smak w ustach oraz naraża pacjenta na zaburzenia równowagi, zaleplon natomiast w odróżnieniu od pozostałych leków może powodować parestezje oraz bolesne mięśniakowanie. Inne działania niepożądane odpowiadają tym występującym w przebiegu leczenia pochodnymi benzodiazepinami [23].

Antagoniści receptora H1

Histamina jest neuroprzekaznikiem wydzielanym głównie we wzgórzu i odpowiedzialnym za utrzymanie stanu czuwania, przez co leki przeciwhistaminowe zdolne przekraczać barierę krew-mózg wykazują działanie sedacyjne. Wiele leków wykazuje działanie przeciwhistaminowe, ale lekiem o najwyższej selektywności w stosunku do receptora H1, odpowiedzialnego w mózgu za regulację cyklu dobowego, jest lek z grupy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych – doksepina – podawana w małych dawkach [24]. W leczeniu bezsenności stosuje się ją w dawce 3 lub 6 mg, w której wykazuje najwyższą selektywność w stosunku do receptora H1. W dawkach 100 lub 200 mg, stosowanych w leczeniu depresji, doksepina nie wykazuje już działania sedatywnego, prawdopodobnie przez dodatkowy wpływ na inne receptory. Doksepina nie wpływa na zasypianie, wydłuża jedynie czas snu i jego utrzymanie. Nie ma potencjału uzależniającego, nie powoduje objawów rezydualnych, zaburzeń pamięci, a także działania antycholinergicznego, typowego dla wyższych dawek. Najczęstszymi opisanymi działaniami niepożądanymi doksepiny stosowanej w niskiej dawce były bóle głowy oraz somnolencja [25]. W praktyce klinicznej w leczeniu bezsenności wykorzystuje się również inne leki o antagonistycznym wpływie na receptor histaminowy i odpowiednim przenikaniu przez barierę krew-mózg, takie jak leki przeciwhistaminowe I klasy – difenhydraminę i hydroksyzynę, a także doksyłaminę. W porównaniu do doksepiny częściej powodują działania niepożądane, związane z antagonistycznym działaniem na receptor muskarynowy. Niestety, nie ma wielu badań określających skuteczność i bezpieczeństwo tych leków w leczeniu bezsenności, a w Polsce nie są one zarejestrowane w jej leczeniu [25].

Agoniści receptora melatoninowego

Melatonina jest endogenną substancją odpowiedzialną za kontrolę rytmu dobowego i senność. Wśród agonistów receptorów melatoninowych MT1 i MT2 stosowanych w leczeniu bezsenności wyróżniamy ramelteon, agomelatynę, melatoninę oraz tasimelteon [26]. Melatonina i agoniści receptora melatoninowego ułatwiają zarówno zasypianie, utrzymanie, jak i poprawiają jakość snu, jednak w mniejszym stopniu niż agoniści receptora benzodiazepinowego. Opublikowana w 2013 roku metaanaliza obejmująca 19 badań w grupie 1683 pacjentów wykazała, że melatonina skraca czas zasypiania o średnio 7 minut, i wydłuża czas snu o średnio 8 minut. Dowiedziono również, że w przeciwieństwie do leków działających na receptor GABA-A prawdopodobnie nie występuje tolerancja na lek – przy podnoszeniu dawki obserwowano stały wzrost efektów leczenia [27]. W ocenie działań niepożądanych występujących rano w dzień po wieczornym podaniu leku zarówno ramelteon, jak i zopiklon upośledzały zdolność prowadzenia samochodu, pamięć i zdolności psychomotoryczne, jednak ramelteon w odróżnieniu do zopiklonu nie powodował zaburzeń równowagi [28]. Według najnowszych doniesień ramelteon może poza działaniem nasennym wykazywać działanie chroniące przed wystąpieniem majaczenia [29]. Niestety, na dzień oddania pracy do publikacji ramelteon nie uzyskał jeszcze rejestracji Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych do stosowania w Polsce [12].

Antagoniści receptorów oreksynowych

Oreksyny są regulującymi cykl snu i czuwania neuropeptydami wydzielanymi przez podwzgórze. Wyróżniamy ich dwa rodzaje: oreksynę-A i oreksynę-B, które to wiążą się odpowiednio z receptorami OX1R i OX2R. W 2014 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zatwierdziła suvoreksant jako lek przeznaczony do stosowania w bezsenności. Ten podwójny antagonist receptorów oreksynowych (ang. *Dual Orexin Receptor Agonist*; DORA) działa supresyjnie na stan czuwania i promuje sen poprzez selektywne blokowanie receptorów OX1R i OX2R [30]. Badania na zwierzętach sugerują, że DORA mogą mieć mniejszy wpływ na wydolność motoryczną i funkcje poznawcze niż benzodiazepiny [31]. Jest to więc atrakcyjna alternatywa dla osób w podeszłym wieku, u których terapia z wykorzystaniem agonistów receptora benzodiazepinowego nie przynosi zadowalających efektów lub gdy

występują działania niepożądane [30]. W wielu badaniach udowodniono, że suvoreksant ma większą skuteczność od *placebo* w zapoczątkowaniu snu, wydłuża subiektywnie odczuwany całkowity czas snu oraz poprawia jego jakość. Lek cechuje dobra tolerancja. Do zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych należą: senność w ciągu dnia, zmęczenie, suchość w jamie ustnej. Częstość występowania tych zaburzeń w grupie badanej nie różniła się jednak znacząco od tej zarejestrowanej w grupie przyjmującej *placebo* [32]. Ponadto nie wykazano istotnych klinicznie zaburzeń funkcji życiowych lub nieprawidłowości w kontrolnych badaniach laboratoryjnych czy elektrokardiograficznych. Suvoreksant nie został jeszcze dopuszczony do obrotu w Polsce, jednak jego korzystne właściwości farmakologiczne i szeroki profil bezpieczeństwa mogą spowodować, że w niedalekiej przyszłości stanie się on dobrą alternatywą dla stosowanych obecnie leków [12].

Leki stosowane w innych wskazaniach posiadające dodatkowe działanie nasenne

Do leczenia bezsenności są również używane poza wskazaniami inne leki, takie jak przeciwdepresyjne, przeciwnadciśnieniowe, przeciwdrgawkowe i przeciwpsychotyczne. Należy pamiętać, że leki używane w wyżej wymienionych sytuacjach klinicznych nie są lekami z wyboru w leczeniu izolowanej bezsenności, jednak w przypadku współistnienia bezsenności z innymi chorobami należy mieć na uwadze możliwość zastosowania leków łączących przebieg obu dolegliwości.

Z grupy leków przeciwdepresyjnych są używane w szczególności: trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny (TLP) amitryptylina, a także pochodna triazolopirydyny – trazodon. Są to, po benzodiazepinach i „lekach-Z”, jedne z najczęściej stosowanych leków w terapii bezsenności. Mogą one zarówno skracać latencję snu, jak i poprawiać jego jakość. Należy zaznaczyć, że przeprowadzono jedynie kilka niewielkich badań, które co prawda potwierdzają skuteczność tych leków w terapii bezsenności, jednak grupa pacjentów jest zbyt mała, by móc obiektywnie ocenić bezpieczeństwo ich stosowania [33,34]. Zarówno TLP, jak i trazodon blokują adrenergiczny receptor α_1 , co może prowadzić do hipotonii ortostatycznej, a także działać dromotropowo ujemnie w obrębie mięśnia sercowego, co może doprowadzić do powstania bloków serca [35]. Warto podkreślić, że w Polsce trazodon nie został

zarejestrowany do leczenia bezsenności, ale zalecenie go pacjentowi leczonemu z powodu depresji, u którego występuje również bezsenność wydaje się zasadne [12]. Na receptor $\alpha 1$ działa również w sposób selektywny prazosyna, lek używany w terapii nadciśnienia tętniczego. U wielu pacjentów cierpiących na bezsenność występuje zwiększone stężenie adrenaliny w krążeniu, co może tłumaczyć skuteczność tego leku. Pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu wykazano, że prazosyna znacząco wydłuża czas snu i znosi występowanie koszmarów sennych, w szczególności u pacjentów cierpiących z powodu zespołu stresu pourazowego [36]. W przypadku bezsenności współistniejącej z bólami neuropatycznymi lub przewlekłymi dolegliwościami bólowymi czy fibromialgią można rozważyć zastosowanie gabapentyny czy pregabaliny – wykazano, że poprawiają one jakość snu bez upośledzania sprawności następnego dnia [37]. Pregabalina może się okazać użyteczna również w leczeniu uzależnienia od leków nasennych. Bada się również możliwość zastosowania gabapentyny w leczeniu bezsenności u dzieci [38]. Działanie nasenne prawdopodobnie wykazują też niektóre sedatywne leki przeciwpsychotyczne, takie jak olanzapina, kwetiapina czy rysperydon. W badaniach brak jest zgodności, czy poprawiają one w istotny sposób jakość snu. Ze względu na szeroki profil poważnych działań niepożądanych nie zaleca się stosowania tych leków jako leków pierwszego wyboru w izolowanej bezsenności, szczególnie przy braku dodatkowych wskazań do ich stosowania.

Leki ziołowe

Obecnie na rynku obok leków na receptę dostępnych jest wiele leków OTC, głównie ziołowych. Najczęściej używanymi surowcami ziołowymi są ekstrakty z korzenia kozłka lekarskiego (*Valeriana officinalis*), rumianka pospolitego (*Matricaria recutita*), melisy lekarskiej (*Melissa officinalis*) oraz z chmielu (*Humulus lupulus*) [39]. Poza Polską dość szeroko stosowany był również ekstrakt z pieprzu metystynowego (*Piper methysticum*), jednak z uwagi na często występujące reakcje toksyczne pod postacią uszkodzenia wątroby, kończącego się nawet ostrą niewydolnością

wątroby, został wycofany z rynku w Unii Europejskiej i Kanadzie. Farmakodynamicznie kozłek lekarski, pieprz metystynowy i melisa wykazują działanie przez wpływ na układ GABA-ergiczny, rumianek zawiera apigeninę – flawonoid wykazujący powinowactwo do receptora benzodiazepinowego, natomiast w przypadku chmielu za działanie nasenne odpowiadają związki goryczkowe. Niestety, dla żadnego z wyżej wymienionych leków ziołowych nie udało się jednoznacznie udowodnić działania leczniczego w przebiegu bezsenności – wyniki badań są sprzeczne zarówno w ocenie efektów terapii, jak i częstości występowania działań niepożądanych [40].

Podsumowanie

Obecnie na świecie jest dostępnych wiele preparatów przeznaczonych do leczenia bezsenności, niestety jednak tylko nieliczne uzyskały rejestrację w Polsce. Dostępne leki różnią się między sobą zarówno właściwościami farmakodynamicznymi, jak i ograniczeniami w stosowaniu. Warto podkreślić znaczenie leków stosowanych w innych dolegliwościach, które dzięki swojemu dodatkowemu działaniu nasennemu mogą przynieść znaczącą korzyść pacjentom ze współistniejącą bezsennością. Nowe substancje, wprowadzane obecnie do powszechnego użytku w wielu krajach zwiększają możliwości indywidualizacji terapii pacjenta, co daje nadzieję na uniknięcie wielu działań niepożądanych oraz powikłań.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Andrzej Pawlik
Katedra i Zakład Fizjologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
☎ (+48 91) 466 16 11
✉ pawand@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo / References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition. Arlington, VA, USA: 2013.
2. Carney PR, Berry RB, Geyer JD. Insomnia: Causes and treatment. *Clinical Sleep Disorders*. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins. 2005;pp.157-91.
3. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005;125:1-10.
4. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*. 2006;7(2):123-30.
5. Léger D, Massuel MA, Metlaine A. SISYPHE Study Group. Professional correlates of insomnia. *Sleep*. 2006;29(2):171-8.
6. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med*. 2003;1(4):227-47.
7. Rasch B, Born J. About Sleep's Role in Memory. *Physiol Rev*. 2013;93(2):681-766.
8. Fraigne JJ, Torontali ZA, Snow MB, et al. REM Sleep at its Core – Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology. *Front Neurol*. 2015;6:123.
9. Peever J, Luppi PH, Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci*. 2014;37(5):279-88.
10. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
11. Ohayon MM, Caulet M. Psychotropic medication and insomnia complaints in two epidemiological studies. *Can J Psychiatry*. 1996;41(7):457-64.
12. Załącznik nr 1 do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.
13. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):136-42.
14. Vinkers C, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective receptor modulators? *Adv Pharmacol Sci*. 2012;2012:416864.
15. McKernan R, Rosahl T, Reynolds D, et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABAA receptor $\alpha 1$ subtype. *Nat Neurosci*. 2000;3(6):587-92.
16. Erman MK, Loewy D, Scharf MB. Comparison of temazepam 7.5mg with temazepam 15mg for the treatment of transient insomnia. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(4):441-9.
17. Vogel GW, Morris D. The effects of estazolam on sleep, performance, and memory: a long-term sleep laboratory study of elderly insomniacs. *J Clin Pharmacol*. 1992;32(7):647-51.
18. Dordain G, Puech AJ, Simon P. Triazolam compared with nitrazepam and with oxazepam in insomnia: two double-blind, crossover studies analyzed sequentially. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11Suppl1:43S-9S.
19. Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA(A) receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;90(1):74-89.
20. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000850.
21. Mokhar A, Tillenburg N, Dirmaier J, et al. Potentially inappropriate use of benzodiazepines and z-drugs in the older population – analysis of associations between long-term use and patient-related factors. *PeerJ*. 2018;6:e4614.
22. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1335-50.
23. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):551-81.
24. Neubauer DN. New and emerging pharmacotherapeutic approaches for insomnia. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(2):214-24.
25. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, et al. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):182-8.
26. Altinyazar V, Kiylioglu N. Insomnia and dementia: is agomelatine treatment helpful? Case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(4):263-8.
27. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773.
28. Mets MAJ, de Vries JM, de Senerpont Domis LM, et al. Next-Day Effects of Ramelteon (8 mg), Zopiclone (7.5 mg), and Placebo on Highway Driving Performance, Memory Functioning, Psychomotor Performance, and Mood in Healthy Adult Subjects. *Sleep*. 2011;34(10):1327-34.
29. Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(4):397-403.
30. Lee-Iannotti JK, Parish JM. Suvorexant: a promising, novel treatment for insomnia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:491-5.
31. Ramirez AD, Gotter AL, Fox SV, et al. Dual orexin receptor antagonists show distinct effects on locomotor performance, ethanol interaction and sleep architecture relative to gamma-aminobutyric acid-A receptor modulators. *Front Neurosci*. 2013;7:254.

32. Kuriyama A, Tabata H. Suvorexant for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;35:1-7.
33. Generali JA, Cada DJ. Trazodone: Insomnia (Adults). *Hosp Pharm.* 2015;50(5):367-9.
34. Savarese M, Carnicelli M, Cardinali V, et al. Subjective hypnotic efficacy of Trazodone and Mirtazapine in patients with chronic insomnia: a retrospective, comparative study. *Arch Ital Biol.* 2015;153(2-3):231-8.
35. Glassman AH, Preud'homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 1993;54:16-22.
36. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2003;160(2):371-3.
37. Lo HS, Yang CM, Lo HG, et al. Treatment effects of gabapentin for primary insomnia. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(2):84-90.
38. Robinson AA, Malow BA. Gabapentin shows promise in treating refractory insomnia in children. *J Child Neurol.* 2013;28(12):1618-21.
39. Grabska-Kobylecka I, Nowak D. Sen, bezsenność i jej leczenie – krótka przeglądn aktualnej wiedzy ze szczególnym uwzględnieniem ziołolecznictwa. *Pediatr Med Rodz.* 2014;10(3):270-7.
40. Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2015;24:1-12.