

Zopiklon vs inne leki nasenne w leczeniu bezsenności krótkotrwałej

lek. Grzegorz Kolasa

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

RUNDA 1.

Benzodiazepinowe i niebenzodiazepinowe leki z grupy Z vs leki ziołowe, przeciwhistaminowe, antydepresyjne, bez recepty

Bezsennaść należy do najczęściej występujących zaburzeń snu. Subiektywne trudności ze snem mogą dotyczyć aż 50,5% społeczeństwa w Polsce [1]. Najczęściej występują u kobiet w wieku 60–79 lat (w tej populacji mogą dotyczyć aż 74,8% osób). Według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-5) bezsennaść możemy rozpoznać, gdy pacjent zgłasza następujące skargi: trudności z zasypianiem, utrzymaniem snu oraz przedwczesnym budzeniem się, które powtarzają się przynajmniej 3 razy w tygodniu przez minimum 3 miesiące [2]. Mówimy wtedy o bezsenności długotrwałej (przewlekłej), na którą cierpi nawet 10–15% dorosłych. Bezsennaść, której czas trwania wynosi do 4 tygodni, nazywamy „krótkotrwałą”. Najczęściej jest ona związana z silnym stresem, zmianą trybu życia lub niektórymi chorobami somatycznymi. Najbardziej aktualne dane wskazują, iż nawet 30% dorosłych w Polsce może doświadczać takich problemów [2].

Uwzględniwszy powyższe fakty, możemy mieć pewność, iż każdy lekarz w swojej praktyce spotka pacjenta skarżącego się na zaburzenia snu w postaci bezsenności krótkotrwałej lub przewlekłej.

Aktualnie standardy postępowania stanowią, iż metodą leczenia pierwszego wyboru u pacjentów z bezsennością przewlekłą powinna być terapia poznawczo-behawioralna bezsenności (CBT-I, *Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia*) [3]. Kluczowe znaczenie ma także przestrzeganie zasad higieny snu, ograniczenie czasu spędzanego w łóżku oraz kontrola bodźców. Jeżeli niefarmakologiczne metody leczenia są nieskuteczne lub trudne do wprowadzenia, wówczas należy rozważyć zastosowanie rozwiązań farmakologicznych. Jedyne leki na receptę, które są zarejestrowane w leczeniu bezsenności krótkotrwałej, to benzodiazepiny oraz niebenzodiazepinowi agoniści receptora GABA (leki z grupy Z). Są więc one rekomendowanym postępowaniem w farmakologicznym postępowaniu w zaburzeniach snu. Leczenie bezsenności krótkotrwałej jest zalecane ze względu na ryzyko chronifikacji problemu i przekształcenia się w bezsenność przewlekłą leczoną w gabinetach lekarzy psychiatrów.

Stosowanie leków, które nie mają zarejestrowanego wskazania do leczenia bezsenności krótkotrwałej, jest użyciem leku off-label. Poza rejestracją najczęściej wykorzystywane są następujące grupy substancji: preparaty bez recepty, leki przeciwhistaminowe oraz leki przeciwdepresyjne. W odniesieniu do stosowania preparatów szeroko dostępnych dziś bez recepty należy podkreślić, iż związane jest ono z ryzykiem nadużycia, co wynika przede wszystkim z braku kontroli lekarza nad ilością przyjmowanej przez pacjenta substancji i czasem stosowania terapii. Wiele danych wskazuje również, iż większość tych substancji wyłącznie wspiera zasypianie, gdyż same w sobie nie powodują one zaśnięcia, co rozumiane jest jako forma zmniejszenia objawów zaburzeń snu, a nie ich leczenie [4].

Kolejną stosowaną grupą są leki przeciwhistaminowe. W jej ramach przepisywane są doksylamina, difenhydramina oraz hydroksyzyna. W charakterystyce całej grupy znajdziemy informację, że mogą one powodować wydłużenie odstępu QT, a w rezultacie prowadzić do zaburzeń pracy serca [5, 6]. W związku z tym należy zachować ostrożność u osób z wydłużeniem odstępu QT. W charakterystyce tych produktów leczniczych zawarto również sugestię, iż należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością serca i/lub nadciśnieniem tętniczym, gdyż leki przeciwhistaminowe mogą wywoływać wzrost ciśnienia tętniczego. W przypadku doksyliny podkreśla się, że okres jej przyjmowania powinien być jak najkrótszy ze względu na ryzyko uzależnienia.

Leczenie trwa zwykle od kilku dni do jednego tygodnia (leku nie należy podawać dłużej niż przez 7 dni, chyba że w opinii lekarza jest to zalecane). Difenhydramina powoduje skrócenie czasu zasypiania oraz zwiększa głębokość i jakość snu. Przyjmowanie tego leku nie jest jednak preferowaną metodą leczenia zaburzeń snu i powinien on być krótkotrwale stosowany. W ulotce leku zawierającego difenhydraminę (np. Luminastil) czytamy, że okres przyjmowania difenhydraminy również powinien być jak najkrótszy. Leku nie należy stosować dłużej niż przez 7 dni bez konsultacji z lekarzem. Ulotka leku zwraca również uwagę na jego potencjał uzależniający. Zgłaszano przypadki nadużywania i uzależnienia od difenhydraminy u młodych dorosłych i/lub pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, u których wcześniej występowały zaburzenia związane z nadużywaniem leków. Wszelkie oznaki uzależnienia lub nadużywania leku należy niezwłocznie zgłosić lekarzowi – czytamy w ulotce leku. Difenhydraminę należy stosować przez najkrótszy możliwy czas; może ona być mniej skuteczna, jeśli jest przyjmowana w sposób ciągły. Jej stosowanie może prowadzić do rozwoju tolerancji, a w konsekwencji – do uzależnienia [7].

W przypadku hydroksyzyny wyjątkowo istotne jest ryzyko związane z wydłużeniem odstępu QT. Lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z nabytym lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT oraz u pacjentów z obecnymi innymi czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT. Czynniki te to: choroby układu krążenia, nagła śmierć sercowa w wywiadzie rodzinnym, znaczące zaburzenia elektrolitowe (takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia), znacząca bradykardia, jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT i/lub wywołujących zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*. Ostatnią stosowaną grupą są leki przeciwdepresyjne – wymienia się tu choćby trazodon, mianserynę i mirtazapinę. Leki te nie powodują ryzyka uzależnienia. Charakteryzuje je jednak zwykle długi początek działania (kilka dni do kilku tygodni), a w bezsenności krótkotrwałej rozwiązanie potrzebne jest dużo szybciej, tu i teraz. Jednocześnie wiążą się one często z trwającym do 2 tygodni okresem adaptacji, w którym mogą występować liczne działania uboczne. Mianseryna i mirtazapina wiążą się często z nadmierną sennością w ciągu dnia i powikłaniami metabolicznymi, przede wszystkim ze znacznym wzrostem masy ciała [8].

Wynik: wygrywa Zopiklon

RUNDA 2.

Niebenzodiazepinowe leki z grupy Z (np. zopiklon) vs pochodne benzodiazepin
– ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Bardzo istotnym czynnikiem definiującym profil bezpieczeństwa danego leku jest związane z nim ryzyko sercowo-naczyniowe. W dużym badaniu kohortowym Sato i wsp. [9] na podstawie danych retrospektywnych porównano ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w dwóch grupach pacjentów: osób zażywających pochodne benzodiazepin oraz osób przyjmujących leki z grupy Z. Jako zdarzenia sercowo-naczyniowe w tym badaniu zdefiniowano rehospitalizację z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W przypadku każdego z tych zdarzeń ryzyko wystąpienia było wyższe w grupie osób przyjmujących regularnie pochodne benzodiazepin niż w drugiej grupie. Autorzy tego badania wyciągnęli wnioszek, że u pacjentów z niewydolnością serca benzodiazepiny powodują wyższe ryzyko ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż leki typu Z. Jednocześnie zauważyli, że niebenzodiazepinowe leki nasenne wydają się lepszą metodą leczenia bezsenności u pacjentów z niewydolnością serca. Wynikać to może również z faktu, iż powodują one mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych pod postacią upadków skutkujących urazami w obrębie układu kostno-stawowego. Tego typu urazy znacząco zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe. Leki z grupy Z wydają się również dużo skuteczniejsze w leczeniu zaburzeń snu. Dobrze znanym faktem jest, iż bezsenność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdyż sen ma pozytywny wpływ na jakość życia, a ta przekłada się na poprawę rokowania osób z rozpoznanymi chorobami kardiologicznymi [4].

Wynik: wygrywa Zopiklon

RUNDA 3.

Zopiklon vs zolpidem – szybkość działania

Zopiklon oraz zolpidem to leki z grupy niebenzodiazepinowych leków nasennych. Znajdują one szerokie zastosowanie w leczeniu zaburzeń snu, oba zarejestrowane są jako forma leczenia przejściowej oraz krótkotrwałej bezsenności. Jednym z najbardziej istotnych czynników, który różnicuje obie substancje, jest profil farma-

kokinetyczny [10]. Wiąże się on z różnymi wartościami okresu półtrwania, C_{max} (maksymalnego stężenia leku we krwi) oraz t_{max} (czasu od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej). Z profilu farmakokinetycznego zolpidemu wynika jego szybkie działanie. Wiąże się to z ryzykiem zaśnięcia w miejscu przyjęcia tabletki, a także ryzykiem upadków i złamań. Zopiklon zaczyna działać po czasie dłuższym w porównaniu z zolpidemem – po ok. 20 min od zażycia, co umożliwia pacjentowi naturalne zaśnięcie. Wartości C_{max} oraz okres półtrwania charakteryzujące zolpidem powodują, iż jest to lek działający szybko, ale też krócej (do ok. 4–5 h) od zopiklonu (6–8 h).

Wynik: wygrywa Zopiklon

RUNDA 4.

Zopiklon vs zolpidem – zapewnienie optymalnej długości snu

Jak wspomniano wyżej, jednym z najbardziej istotnych czynników, który różnicuje obie substancje, jest profil farmakokinetyczny. Głównymi metabolitami zopiklonu są N-tlenek zopiklonu i nieaktywny N-demetylozopiklon. Okres półtrwania zopiklonu wynosi odpowiednio 4,5 h oraz 7,4 h dla dwóch aktywnych metabolitów, co zapewnia średnio między 6 h a 8 h snu. W przypadku zolpidemu jest to ok. 2,4 h, co skutkuje snem trwającym ok. 4–5 h. Prowadzi to do implikacji w postaci częstej konieczności dobierania drugiej dawki leku w ciągu nocy. To z kolei wiąże się z większym ryzykiem upadków i złamań (poszukiwanie tabletki po przebudzeniu) oraz wzrostem ryzyka uzależnienia, które wynika z przyjęcia więcej niż jednej tabletki na dobę. Zopiklon umożliwia przespanie całej nocy, bez wybudzeń.

Wynik: wygrywa Zopiklon

RUNDA 5.

Zopiklon vs zolpidem – naturalne funkcjonowanie rano

Obie substancje charakteryzują się istotnym wpływem na zdolność do prowadzenia pojazdów oraz obsługi urządzeń mechanicznych. W przypadku zopiklo-

nu m.in. często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) może się pojawić zmęczenie następnego dnia rano. Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) mogą wystąpić ból głowy, zawroty głowy i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki) amnezja następca lub halucynacje i zaburzenia zachowania (drażliwość, agresywność, splątanie). W przypadku zolpidemu liczba objawów, które mogą wystąpić, jest większa. Są to kołatanie serca, zawroty głowy, poczucie oszołomienia, ból głowy, senność, niepaamięć następca, apatia, niepewny chód, zaburzenia widzenia oraz skurcze mięśni. W obu przypadkach konieczne jest uprzedzanie i informowanie pacjentów o tym ryzyku oraz konieczności zachowania co najmniej kilkugodzinnego odstępu od zażycia leku do momentu prowadzenia pojazdu. Zdolności do obsługi pojazdu i maszyn pogarsza w sposób znaczny jednoczesne przyjmowanie alkoholu z tymi lekami. Obie substancje mogą jednak, jeśli są zażywane zgodnie ze wskazaniami, zapewniać poprawne funkcjonowanie rano.

Wynik: Remis

RUNDA 6.

Zopiklon vs zolpidem – ryzyko złamań szyjki kości udowej

W retrospektywnym badaniu kohortowym sprawdzano związek między ryzykiem złamania szyjki kości udowej a przyjmowaniem zolpidemu [11]. Zaobserwowano, iż osoby przyjmujące zolpidem miały 2,23-krotnie większą częstość złamań szyjki kości udowej niż osoby, które go nie przyjmowały (3,10 w porównaniu z 1,39 na 1000 osób/rok). Ryzyko to było szczególnie wysokie wśród osób starszych – w tej grupie notowano ponad 21-krotnie większą częstość złamań niż u młodszych użytkowników leku. Badanie to sugeruje, że należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania zolpidemu, aby zapobiec temu ryzyku, które szczególnie u osób starszych jest skorelowane ze wzrostem śmiertelności. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym przez Nishtala i wsp. [12] analizowano z kolei związek między stosowaniem zopiklonu a ryzykiem złamania w grupie osób starszych. Wykazano w nim, iż zażywanie zopiklonu wiąże się z ryzykiem 1,45-krotnie większym niż w grupie osób nieprzyjmujących tego leku. Różnica między oboma substancjami w zwiększaniu ryzyka złamań może więc być istotnie mniejsza w przypadku zolpidemu.

Wynik: wygrywa Zopiklon

RUNDA 7.

Zopiklon vs inne leki z grupy Z – leczenie z wyboru ze względu na profil farmakokinetyczny i bezpieczeństwo kliniczne

Po przeanalizowaniu zależności stężenia w osoczu od czasu po doustnym podaniu zaleplonu, zolpidemu oraz zopiklonu [13] widzimy, iż zopiklon charakteryzuje się najbardziej zrównoważonym oraz pośrednim względem dwóch pozostałych profilem [14]. Zolpidem szybko osiąga stężenie maksymalne w osoczu, które jest większe niż stężenie pozostałych leków z grupy Z, co może wiązać się z ryzykiem zaśnięcia w miejscu oraz zbyt krótkim czasem działania. Zaleplon jest substancją o najkrótszym okresie półtrwania, a co za tym idzie – także działania. Zopiklon umożliwia nieprzerwany sen przez 6–8 h i zaczyna działać po ok. 20–30 min. Jest z tej grupy lekiem o najmniejszym ryzyku działań niepożądanych [15]. Gorzki metaliczny posmak był na ogół najczęstszym działaniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących zopiklon w dawce 3,75 lub 7,5 mg/24 h (3,6% z 20 513 pacjentów po wprowadzeniu produktu do obrotu, 6,7% z 612 pacjentów w największym dostępnym badaniu klinicznym). Zopiklon ma stosunkowo niski potencjał wywoływania resztkowych efektów klinicznych (takich jak trudności w budzeniu się lub zmniejszona poranna koncentracja). Jednocześnie jest dobrze tolerowany zarówno przez pacjentów młodych, jak i tych w wieku podeszłym [16].

W dużej metaanalizie porównawczej uwzględniono 153 badania randomizowane [17]. Miała ona ocenić skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w leczeniu bezsenności. Autorzy pracy wnioskują, iż zopiklon wydaje się najskuteczniejszą opcją terapeutyczną o niskim indeksie działań niepożądanych. Kolejnym wnioskiem jest stanowisko, iż leki niebędące benzodiazepinami prawdopodobnie poprawiają całkowity czas snu oraz są skuteczne przy nakierowaniu na trudności takie jak opóźnione zasypianie i wybudzenie się po zaśnięciu.

Wynik: wygrywa Zopiklon

RUNDA 8.

Zopiklon vs zolpidem – ryzyko wystąpienia zjawiska tolerancji oraz rozwinięcia zespołu uzależnienia

Istotnym zjawiskiem w kontekście stosowania leków z grupy Z jest tolerancja. Polega ona na tym, że działanie nasenne tych substancji może stopniowo się zmniejszać przy ich regularnym przyjmowaniu przez okres kilku tygodni. Jednocześnie wystąpienie zjawiska tolerancji uznawane jest za jeden z fizycznych objawów rozwijającego się zespołu uzależnienia. W badaniu dotyczącym stosowania zopiklonu nie stwierdzono wyraźnego zjawiska tolerancji podczas leczenia trwającego do 4 tygodni [13]. Jednocześnie zaznacza się ryzyko wystąpienia zjawiska tolerancji w przypadku przyjmowania zolpidemu, nawet po kilku tygodniach jego stosowania [18].

W przypadku leków z grupy Z bardzo często zwraca się również uwagę na ryzyko ich nadużywania czy rozwinięcia zespołu uzależnienia. W badaniu analizującym występowanie zjawisk związanych z nadużywaniem leków z grupy Z u 6246 pacjentów, wykazano, że zolpidem istotnie częściej niż zopiklon związany był ze zdarzeniami wskazującymi na nadużywanie leku oraz z występowaniem objawów odstawiennych [19]. Analizując ryzyko uzależnienia od niebenzodiazepinowych agonistów receptora GABA, Yen i wsp. zauważyli, że pacjenci stosujący zolpidem zgłaszali silniejsze działanie uzależniające niż inni pacjenci objęci badaniem, którzy przyjmowali zopiklon [20]. Francuska agencja do nadzoru nad osobami uzależnionymi wykazała wyższe wyniki skali zależności i bardziej szkodliwe konsekwencje nadużywania dla zolpidemu względem zopiklonu [21]. O ryzyku uzależnienia od danej substancji mogą świadczyć również sygnały i nadużycia związane z jej stosowaniem oraz wprowadzane z tego powodu regulacje prawne. W 2017 r. rząd Francji wprowadził obowiązek „zabezpieczonych recept” dla zolpidemu (jak dla środków odurzających) z powodu częstego fałszowania recept i nadużyć [22]. Tego rodzaju regulacji nie zdecydowano się wprowadzić wobec zopiklonu.

Wynik: wygrywa Zopiklon

Artykuł jest aktualizacją publikacji, która ukazała się na łamach „Medycyny i Życia” vol. 11 Nr 1-4 (32-35)/2024.

PIŚMIENNICTWO

1. Bieńkowski P, Samochowiec J, Sienkiewicz-Jarosch H et al. Bezpieczne stosowanie benzodiazepin w podstawowej opiece zdrowotnej – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ*. 2019; 5(3): 177-93.
2. Sykut A, Ślusarska B, Jędrzejkiewicz B et al. Sleep disorders as a common social problem - selected determinants and health consequences. *Nursing in the 21st Century*. 2017; 2(59): 53-7.
3. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016; 165(2): 125-33.
4. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5(5): CD010753.
5. Charakterystyka produktu leczniczego. Doksylamina.
6. Charakterystyka produktu leczniczego. Hydroxyzinum.
7. Saran JS, Barbano RL, Schult R et al. Chronic diphenhydramine abuse and withdrawal. *Neurol Clin Pract*. 2017; 7(5): 439-41.
8. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (12): CD006528.
9. Sato Y, Yoshihisa A, Hotsuki Y et al. Associations of Benzodiazepine With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients With Insomnia. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(7): e013982.
10. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022; 400(10347): 170-84.
11. Lin FY, Chen PC, Liao CH et al. Retrospective Population Cohort Study on Hip Fracture Risk Associated with Zolpidem Medication. *Sleep*. 2014; 37(4): 673-9.
12. Nishtala PS, Chyau TY. Zopiclone Use and Risk of Fractures in Older People: Population-Based Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18(4): 368.e1-e8.
13. Drover D. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Short-Acting Hypnotics. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 227-38.
14. Louzada LL, Machado FV, Nóbrega OT et al. Zopiclone to treat insomnia in older adults: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021; 50: 75-9.
15. Noble S, Langtry HD, Lamb HM. Zopiclone. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*. 1998; 55(2): 277-302.
16. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs Aging*. 2018; 35(9): 791-817.
17. Pan B, Ge L, Lai H et al. The Comparative Effectiveness and Safety of Insomnia Drugs: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 153 Randomized Trials. *Drugs*. 2023; 83(7): 587-619.
18. Victorri-Vigneau C, Gérardin M, Rousset M et al. An update on zolpidem abuse and dependence. *J Addict Dis*. 2014; 33(1): 15-23.
19. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM et al. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019; 22(4): 270-7.
20. Yen CF, Yen CN, Ko CH et al. Correlates of dependence and beliefs about the use of hypnotics among zolpidem and zopiclone users. *Subst Use Misuse*. 2015; 50(3): 350-7.
21. Rousset M, Feuillet F, Gérardin M et al. The French addictovigilance network clinical assessment: Z-drugs, true false twins. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(9): 1063-9.
22. Aquizerate A, Laforgue EJ, Istvan M et al. French national addictovigilance follow-up of zolpidem between 2014 and 2020: evolution of drug abuse, misuse and dependence before and after the regulatory change. *Eur J Public Health*. 2023; 33(2): 169-75.