

Leczenie farmakologiczne bezsenności

Cel prezentacji

1. Grupy leków stosowanych w leczeniu zaburzeń bezsenności
2. Zasady prowadzenia leczenia farmakologicznego bezsenności
3. Ograniczenia dostępnych farmakologicznych metod leczenia bezsenności

Leczenie farmakologiczne bezsenności

1. Jest bardzo atrakcyjne z punktu widzenia pacjenta
 - szybko prowadzi do poprawy
 - nie wymaga zmiany trybu życia
 - jest powszechnie akceptowane
2. Jest ogólnodostępne
3. Leki uspokajające i nasenne są dobrze tolerowane
4. Negatywne skutki leczenia są widoczne dopiero po kilku miesiącach
5. Jest leczeniem objawowym

Przewlekła bezsenność - przyczyny

1. 50-60% Zaburzenia psychiczne (głównie zaburzenia afektywne i lękowe)
2. 10-20% Uzależnienia (głównie od leków i alkoholu)
3. 10-30% Schorzenia somatyczne (choroby zapalne, zespoły bólowe, choroby metaboliczne i endokrynologiczne)
4. <20% Pierwotne zaburzenia snu
 - Bezsenności psychofizjologiczna
 - Zespół niespokojnych nóg
 - Zespół opóźnionej fazy snu

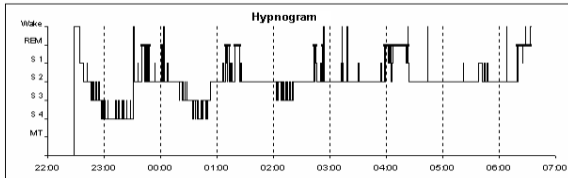
Grupy leków stosowanych w leczeniu bezsenności

1. Leki uspokajające: benzodiazepiny
 - powstawanie tolerancji i duże ryzyko powstania uzależnienia
 - dozwolony czas leczenia maksymalnie 4 tygodnie
2. Leki nasenne: agonisci receptora GABA: zopiklon, zolpidem i zaleplon
 - możliwe powstawanie tolerancji i uzależnienia
 - dozwolony czas leczenia maksymalnie 4 tygodnie
3. Inne: leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, leki przeciwhistaminowe
 - brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu pierwotnej bezsenności
 - brak rejestracji dla wskazania leczenia bezsenności pierwotnej
 - brak danych na temat wpływu na sen w leczeniu przewlekłym
4. Leki dostępne bez recepty (melatonina, melisa, waleriana, szyszki chmielu)

10 cech idealnego leku nasennego

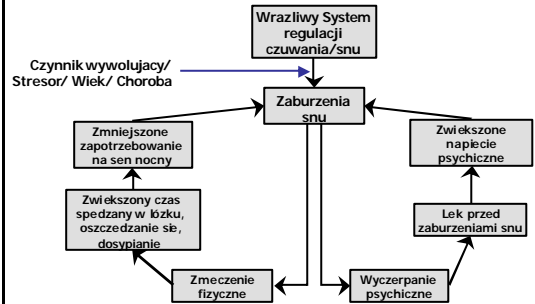
1. Szybkie działanie
2. Skuteczna indukcja i utrzymanie snu
3. Naturalny profil snu
4. Brak wpływu na sprawność w ciągu dnia
5. Brak działań niepożądanych i interakcji
6. Brak rozwoju tolerancji
7. Brak ryzyka uzależnienia
8. Brak objawów odstawiennych
9. Zastosowanie niezależnie od wieku
10. Duża szerokość terapeutyczna

Hypnogram - Profil snu



7

Schemat poznawczo-behavioralny: „bledne koło” bezsenności



8

Benzodiazepiny

1. Najczęściej stosowana w Polsce grupa leków w leczeniu bezsenności
2. Działanie nasenne jest tylko jednym z wielu działań klinicznych benzodiazepin obejmujących:
 - Działanie przeciwłkowe (anksjolityczne)
 - Działanie przeciwdrgawkowe
 - Działanie zmniejszające napięcie mięśniowe (miorelaksujące)
 - Działanie amnestyczne
 - Działanie hamujące ośrodek oddechowy
 - Wpływ na koordynację i ośrodek równowagi

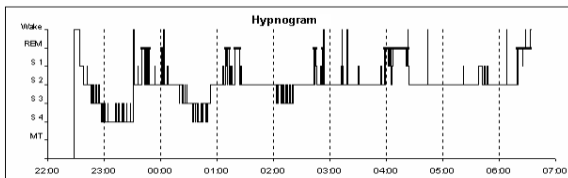
9

Wpływ benzodiazepin na sen

1. Poprawa ciągłości snu
 - skrócenie latencji snu
 - zmniejszenie ilości wybudzeń
 - zwiększenie całkowitego czasu snu
 - zmniejszenie czasu czuwania nocnego
2. Wpływ na architekturę snu:
 - Zwiększenie ilości snu stadium 2
 - Zmniejszenie ilości snu głębokiego
 - Zmniejszenie ilości snu REM

10

Hypnogram - Profil snu



11

Bezpieczeństwo leczenia benzodiazepinami

1. Benzodiazepiny są przeważnie dobrze tolerowane i rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami
2. Ze względu na powstawanie tolerancji i ryzyko uzależnienia ciągle stosowanie benzodiazepin nie powinno przekraczać 4 tygodni
3. Odstawienie benzodiazepin może powodować:
 - Bezsenność z odbicia
 - Napady leku
 - Niepokój psychoruchowy
 - Napady drgawkowe
 - Zaburzenia świadomości

12

Przeciwwskazania do podawania benzodiazepin

1. Zespół bezdechu sennego

- Hamowanie ośrodka oddechowego i działanie miorelaksujące

2. Chorzy w wieku podeszłym

- Działanie zmniejszające napięcie mięśniowe (miorelaksujące)
- Działanie amnestyczne
- Zaburzenia równowagi

13

Wybór benzodiazepiny w leczeniu bezsenności

Nazwa leku	Szczyt stężenia we krwi (godziny)	t 1/2 substancji czynnej (godziny)	t 1/2 metabolity (godziny)	Dawka w mg	Dawka równoważna do 10 mg diazepamu	Nazwy handlowe
Alprazolam	1-2	10-15		0,25-1	1-1,5	Afobam, Alprazolomerk, Alprox, Neuro, Xanax, Zomiran
Bromazepam	0,5-4	10-20		3-6	5-6	Lexotan, Sedam
Chlordiazepoksyd	1-4	5-30	36-200	10-25	25	Elenium
Diazepam	1-2	20-43	36-200	2,5	10	Relanium
Estazolam*	0,5-0,6	8-24		1-2	2	Estazolam
Flunitrazepam*	1	9-25	36-200	0,5-1	1	Rohypnol
Klonazepam	1-4	18-40		0,5-2	0,5-2	Clonazepamum, Rivotril
Klorazepat	zmienny	1-2	36-200	5-10	20	Cloranxen, Tranxene
Lorazepam	2,4	8-24		1	1,2	Lorafen
Lormetazepam*	1-3	8-14		0,5-1	1,2	Noctofer
Midazolam*	20-50 min	1,4	do 20	7,5	7,5	Dormicum
Nitrazepam*	0,5-7	15-30		5	5	Nitrazepam
Oksazepam	1-4	4-15		10-20	30	Oksazepam
Temazepam*	2,5	5-14		10	20	Signopam

14

Leczenie bezsenności – kumulowanie leku

Powtarzanie tego samego leku w okresach krótszych niż czterokrotna wartość okresu półtrwania prowadzi do jego kumulacji.

Oznacza to, że jeżeli podajemy codziennie lek o okresie półtrwania dłuższym niż 6 godzin, to dochodzi do kumulowania się poziomu leku w surowicy.

15

Wybór benzodiazepiny w leczeniu bezsenności

Nazwa leku	t 1/2 substancji czynnej (godziny)	t 1/2 metabolity (godziny)	Nazwy handlowe
Benzodiazepiny działające krótko			
Midazolam*	1-4	do 20	Dormicum
Benzodiazepiny działające średnio długo			
Alprazolam	10-15		Afobam, Alprazolomerk, Alprox, Neuro, Xanax, Zomiran
Bromazepam	10-20		Lexotan, Sedam
Estazolam*	8-24		Estazolam
Lorazepam	8-24		Lorafen
Lormetazepam*	8-14		Noctofer
Nitrazepam*	15-30		Nitrazepam
Oksazepam	4-15		Oksazepam
Temazepam*	5-14		Signopam
Benzodiazepiny działające długo			
Chlordiazepoksyd	5-30	36-200	Elenium
Diazepam	20-43	36-200	Relanium
Flunitrazepam*	9-25	36-200	Rohypnol
Klonazepam	18-40		Clonazepamum, Rivotril
Klorazepat	1-2	36-200	Cloranxen, Tranxene

16

Leczenie bezsenności benzodiazepinami

1. Leczenie przerywane - przyjmowanie leku np. co 3 dzień, tylko w określone dni tygodnia, tylko w okresach pogorszenia snu
2. Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce

17

Odstawienie benzodiazepin

Objawy odstawienia benzodiazepin	Objawy utracone przez pacjenta z bezsennością
bezsenność niepokój psychoruchowy nadwrażliwość na bodźce zewnętrzne poczucie zagrożenia, lek zwiększona potliwość przyspieszenie rytmu serca dolegliwości bólowe, np. mięśni zaburzenia ostrości widzenia uczucie gorąca napady drgawkowe, zaburzenia świadomości (majaczenie) niekiedy objawy psychiatryczne	bezsenność zniecierpliwienie, drażliwość nadwrażliwość na bodźce zewnętrzne zwiększona potliwość przyspieszenie rytmu serca zniecierpliwienie oczu

18

Niebenzodiazepinowi agonisci receptora GABA = leki nasenne II generacji

1. Leki z wyboru w leczeniu bezsenności przygodnej i krótkotrwałej (czas trwania < 1 miesiąca)
2. Są to leki opracowane wyłącznie do leczenia zaburzeń snu
3. Nie posiadają aktywnych metabolitów, korzystne parametry farmakokinetyczne
4. Powstaje tolerancja, możliwe powstanie uzależnienia
5. Maksymalny czas ciągłego leczenia 4 tygodnie

19

Farmakokinetyka leków nasennych II generacji

Nazwa	Maksymalne stężenie we krwi (godziny)	Czas półtrwania	Budowa	Dawka	Nazwy handlowe preparatów
zopiklon	1-2	5-8 godzin	Pochodna cyklopiromolu	7,5	Imovane, Zopiclon, Zopiratio
zolpidem	1	2-3	Pochodna imidazopirydyny	10	Stilnox, Sanval, Hypnogen, Zolpic
zaleplon	0,7-1,1	1	Pochodna pyrazolopirydyny	5- 10	Selofen

20

Wpływ leków nasennych II generacji na sen

1. Poprawa ciągłości snu
 - skrócenie latencji snu
 - zmniejszenie ilości wybudzeń
 - zwiększenia całkowitego czasu snu
 - zmniejszenie czasu czuwania nocnego
2. Wpływ na architekturę snu:
 - zwiększenie ilości snu stadium 2
 - nieznaczne zmniejszenie ilości snu głębokiego
 - nieznaczne zmniejszenie ilości snu REM

21

Leczenie bezsenności lekami nasennymi II generacji

1. Maksymalny czas ciągłego podawania to 4 tygodnie, następnie lek należy podawać w sposób przerywany:
 - maksymalnie przez 3 kolejne noce
 - mniej niż 15 razy w ciągu miesiąca (np. przerwa weekendowa + jedna noc w środku tygodnia)
2. Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce

22

Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bezsenności

1. Działanie na mechanizmy patofizjologiczne wspólne dla bezsenności i zaburzeń afektywnych
 - Zwiększenie przekazu nictwa serotonergicznego
 - Hamowanie aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej
2. Brak ryzyka uzależnienia
3. Znacznie mniejszy i powolny rozwój tolerancji
4. Działania niepożądane zależne od stosowanego preparatu, przeciwwskazane w niektórych jednostkach chorobowych
5. Możliwość poważnych interakcji lekowych

23

Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bezsenności

Heterogenna grupa leków o różnej strukturze chemicznej

- Trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)
 - Amitryptylina (Amitriptylinum)
 - Doksepina (Doxepin, Sinequan)
 - Opipramol (Pramolan)
- Czteropierscieniowe leki przeciwdepresyjne
 - Mianseryna (Lerivon, Miansermerck, Mianserin, Norserin)
 - Mirtazapina (Remeron, Mirzaten)
- SARI Antagoniści receptora 5-HT₂, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
 - Trazodon (Trittico CR)

24

Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bezsenności

1. Odmienne działanie niż leki nasenne
 - konieczność podawania leku na 2-3 godziny przed planowanym czasem snu
2. Najbardziej skuteczne są z reguły niskie dawki

25

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na sen

1. Poprawa ciągłości snu
 - skrócenie latencji snu
 - zmniejszenie ilości wybudzeń
 - zwiększenie całkowitego czasu snu
 - zmniejszenie czasu czuwania nocnego
2. Wpływ na architekturę snu:
 - Zwiększenie ilości snu głębokiego
 - Znaczne zmniejszenie ilości snu REM

26

Leki przeciwpsychotyczne w leczeniu bezsenności

1. Heterogenna grupa obejmująca wiele substancji o różnej strukturze chemicznej
 - Pochodne fenotiazyny (promazyne, prometazyne, lewomepromazyne)
 - Pochodne tioksantenu (chlorprotyksen)
 - Neurleptyki II generacji (olanzapina, kwetiapina, risperidon)
2. Przeważnie źle tolerowane przez chorych z bezsennością pierwotną
3. Skuteczne w leczeniu chorych z uzależnieniem od alkoholu lub benzodiazepin, zespołach otepiennych
4. Możliwe liczne interakcje z innymi lekami oraz działania niepożądane
5. Korzystny wpływ na sen udokumentowany głównie w trakcie leczenia chorych na schizofrenię lub u zdrowych po pojedynczej dawce leku

27

Leki przeciwhistaminowe w leczeniu bezsenności

1. Heterogenna grupa obejmująca wiele substancji o różnej strukturze chemicznej
 - Hydroksyzyna
 - Liczne preparaty złożone zawierające Difenhydraminę i Doksylaminę
2. W tym mechanizmie nasenne działają również niektóre leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne (mianseryna, mirtazapina, prometazyne)
3. Działanie na sen słabo poznane
4. Szybka utrata skuteczności
5. Brak ryzyka uzależnienia
6. Stosowane w okresie odstawiania leków nasennych i uspokajających
7. Możliwe działania niepożądane i interakcje z innymi lekami

28

Leki dostępne bez recepty

1. Zawierają najczęściej walerianę (wyciąg z kózki lekarskiego), melisę i szyszki chmielu, często w postaci preparatów złożonych
2. Stosowane proporcje składników są bardzo zróżnicowane i rzadko uzasadnione badaniami naukowymi
3. Często preparaty dostępne bez recepty przygotowane są w formie nalewek na alkoholu
4. Zarejestrowane jako substancje spożywcze i mogą być w związku z tym agresywnie reklamowane
5. Niewiele działań niepożądanych, możliwe interakcje z innymi lekami

29

Melatonina

1. Naturalny hormon człowieka wydzielany przez szyszynkę w odpowiedzi na zapadnięcie zmroku
2. Szczyt stężenia we krwi melatoniny osiąga w ciągu nocy, odpowiada on dawce melatoniny egzogennej równej 0,5 mg
3. Nie jest lekiem nasennym, tylko chronobiotykiem
4. Wskazana w zaburzeniach rytmu okołodobowego i zespołach jet-lag
5. Zarejestrowana jako substancja spożywcza i może być w związku z tym agresywnie reklamowana

30

Melatonina

6. U mężczyzn otrzymujących melatoninę obserwowano oligospermię, a w badaniach na zwierzętach przypadki zaniku gonad
7. Taki sam efekt jak przy podawaniu melatoniny można przeważnie osiągnąć poprzez poddawanie organizmu działaniu światła w ciągu dnia i unikanie silnego światła wieczorem

31

Fototerapia



32

Podsumowanie

1. Bezsenność jest najczęściej objawem innej choroby
2. W przewlekłej bezsenności podobnie jak w zaburzeniach lekowych podstawowa forma leczenia jest psychoterapia, przestrzeganie higieny snu
3. Leki nasenne i uspokajające są tylko uzupełnieniem leczenia, powinny być stosowane w sposób ciągły jak najkrócej, nie dłużej niż 4 tygodnie
4. W bezsenności przygodnej i krótkotrwałej (< 1 miesiąca) lekami z wyboru są leki nasenne II generacji – zolpidem, zopiklon, zaleplon
5. W razie konieczności dłuższego podawania leków w sposób ciągły należy rozważyć zastosowanie leków przeciwdepresyjnych, w dalszej kolejności leków przeciwpsychotycznych lub przeciwhistaminowych

33

Podsumowanie – 10 cech idealnego leku nasennego

Pozadana cecha	Preparaty						
	Benzo-diazepiny	Zopiklon Zolpidem	Zaleplon	Leki przeciwdepresyjne	Neuroleptyki	Leki przeciwhistaminowe	Leki zidowe
Szybkie działanie	++	++	++	+	+	-	-
Skuteczna indukcja i utrzymanie snu	++	++	+	+	+	-	-
Naturalny profil snu	---	-	-	+/-*	+/-*	0	0
Brak wpływu na sprawność w ciągu dnia	+/-*	+	++	+/-*	+/-*	+/-*	+
Brak działań niepożądanych i interakcji	+	+	+	-	-	-	++
Brak rozwoju tolerancji	---	-	-	+	+	---	0
Brak ryzyka uzależnienia	---	-	-	+	+	+	++
Brak objawów w odstawiennych	---	-	-	+	+	+	++
Zastosowanie niezależnie od wieku	-	-	-	-	-	-	++
Duża szerokość terapeutyczna	+	+	+	-	-	-	++

++ wymaganie spełnione, + wymaganie bliskie spełnieniu, - wymaganie spełnione niedostatecznie, --- wymaganie niespełnione, 0 - nie wystarczająco zbadane, * zależnie od dawki i rodzaju preparatu ³⁴