

Czy to jest pigułka na sen?

Milton K. Erman, MD

„Jest tylko jedna rzecz, którą ludzie lubią i która jest dla nich dobra – mocny sen.” – Edgar Watson Howe (1853-1937)

Podczas wykładów dla lekarzy na temat leczenia bezsenności byłem zaskoczony tym, jak często pytano mnie o stosowanie „leków nasennych niebędących lekami nasennymi”. Pytanie często było sformułowane mniej więcej tak: „Moim pacjentom mającym trudności ze snem zawsze przepisuję X (w miejsce X należy wstawić trazodon, amitryptylinę, kwetiapinę) i wydaje się, że to im pomaga. Czy jest w tym coś złego?”

Także w praktyce klinicznej powszechnie widać tendencję do stosowania w terapii bezsenności leków, które nie zostały zarejestrowane do tego wskazania. Walsh i Schweitzer¹ dokonali przeglądu tendencji w farmakoterapii bezsenności między 1987 a 1996 r. Stwierdzili „gwałtowny wzrost częstości stosowania leków przeciwdepresyjnych zamiast nasennych w objawowej terapii bezsenności, mimo ograniczonych danych dotyczących skuteczności i możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych.”¹ W analizowanym okresie szacowana liczba przepisywanych leków zarejestrowanych do leczenia bezsenności zmniejszyła się o 53,7%, natomiast liczba przepisywanych leków przeciwdepresyjnych, stosowanych w celach nasennych wzrosła o 146%.

Jednym z czynników składających się na całkowite zmniejszenie liczby przepisywanych leków nasennych w tym okresie było radykalne ograniczenie stosowania triazolamu, z około 3,2 miliona recept w 1987 do około 209 000 w 1996 r., co było spowodowane względami bezpieczeństwa. Od 1987 do 1993 r., przed pierwszym pełnym rokiem, w którym stał się dostępny zolpidem, stwierdzono zmniejszenie częstości stosowania wszystkich leków nasennych z grupy benzodiazepin, w tym flurazepamu, temazepamu i triazolamu. Z nieznanym przyczyn obserwowano natomiast w tym okresie zwiększenie stosowania leków przeciwlękowych z grupy benzodiazepin, takich jak klonazepam i lorazepam.

W dyskusji na temat zwiększenia stosowania leków przeciwdepresyjnych i zmniejszenia przepisywania leków nasennych Walsh²

zasugerował, że najprawdopodobniejszym wyjaśnieniem może być zakładanie, że podłożem skarg na bezsenność jest depresja, a także obawa o możliwość uzależnienia i wystąpienia działań niepożądanych leków nasennych. Za ostatnią hipotezą przemawia to, że w tym czasie liczba doniesień o stosowaniu trazodonu jako leku przeciwdepresyjnego zmniejszyła się gwałtownie, natomiast ogólna częstość stosowania trazodonu wyraźnie rosła.

Walsh² dostarczył zaktualizowanych informacji na temat tendencji w farmakoterapii bezsenności w artykule wstępnym opublikowanym w *Sleep* w 2004 r. Tytuł tego artykułu był następujący: „Leki stosowane w bezsenności w 2002 roku: raczej medycyna oparta na regulacjach niż na dowodach.” Analizując dane z państwowych instytucji, które monitorują przepisywanie leków przez lekarzy (Verispan L.L.C.), Walsh zauważył, że liczba przepisywanych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu bezsenności (5,28 mln) przewyższyła w 2002 roku liczbę przepisywanych leków nasennych (3,4 mln). Najczęściej przepisywanym lekiem był trazodon (2,73 mln recept), lek przeciwdepresyjny niezarejestrowany do terapii bezsenności. Był on stosowany mniej więcej o 32% częściej niż najpopularniejszy lek nasenny (2,07 mln recept).

Zastanawiając się nad możliwymi przyczynami preferowania leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności Walsh² przedstawił kilka możliwych wyjaśnień. Jednym z nich były obawy lekarzy dotyczące potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem leków nasennych. Ponieważ

wszystkie dostępne leki nasenne w 2002 roku zostały przez Drug Enforcement Administration zaklasyfikowane do grupy IV, lekarze mogli obawiać się, że pacjenci będą nadużywać lub że przepisywanie leków podlegających restrykcji może prowadzić do interwencji organów nadzorujących rynek farmaceutyków.

Jak na ironię, wśród 16 leków stosowanych najczęściej w celach nasennych w 2002 roku znalazły się kwetiapina (na pozycji szóstej) i olanzapina (na miejscu dwunastym). Chociaż jako jedno z możliwych wyjaśnień stosowania niektórych niedrogich leków generycznych, takich jak amitryptylina lub trazodon, wysuwano argumenty ekonomiczne, to nie dotyczą one kwetiapiny lub olanzapiny, które są lekami drogimi. Leki te są stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami, zaś ich używanie jest związane z wieloma potencjalnymi zagrożeniami i działaniami niepożądanymi, w tym przyrostem masy ciała, zaburzeniami metabolizmu glukozy i ryzykiem rozwoju cukrzycy, występowaniem późnych dyskinez i (rzadko) złośliwego zespołu neuroleptycznego.

W 2005 r. na zorganizowanej w Bethesdzie w stanie Maryland przez National Institutes of Health (NIH) konferencji State of the Science³ poszukiwano odpowiedzi na pytania dotyczące najbezpieczniejszych, najskuteczniejszych i najwłaściwszych metod leczenia bezsenności. Celem tego spotkania było znalezienie odpowiedzi na kilka konkretnych pytań, przy czym jedno z nich jest szczególnie istotne w kontekście omawianych tutaj problemów: „Jakie metody są stosowane w leczeniu przewlekłej bezsenności; jakie są do-

Dr Erman, clinical professor, Department of Psychiatry, University of California, San Diego School of Medicine, staff scientist, Scripps Research Institute Department of Neuropharmacology, president, Pacific Sleep Medicine Services.

Dr Erman jest konsultantem firm: Cephalon, Mallinckrodt, Neurocrine, Sanofi-Aventis i Takeda.

Otrzymał granty i wsparcie badawcze od firm: Arena, Cephalon, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Mallinckrodt, Merck, Organon, Pfizer, Pharmacia, ResMed, Sanofi-Aventis, Schwarz Pharma i Takeda. Posiada akcje firm: Cephalon, Forest, Merck, Neurocrine, Pfizer, Sanofi-Aventis i Sepracor.

wody dotyczące ich bezpieczeństwa, skuteczności i wydajności.²

Członkowie zespołów przygotowujących raport na podstawie problemów omawianych na konferencji po „rozpatrzeniu wszystkich naukowych dowodów”³ wyrazili pewne bardzo zdecydowane opinie na temat leków stosowanych w leczeniu bezsenności. Podzielili je na zarejestrowane do terapii bezsenności (stosowane zgodnie ze wskazaniami) i niezarejestrowane do leczenia bezsenności (stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami).

W raporcie komitetu konferencyjnego zauważono m.in., że „lek przeciwdepresyjny, trazodon, jest obecnie w Stanach Zjednoczonych najczęściej stosowanym lekiem w terapii bezsenności”, mimo że „nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczących stosowania trazodonu w terapii bezsenności”. Zauważono także, że „wszystkie leki przeciwdepresyjne powodują potencjalnie znaczące działania niepożądane, co rodzi niepokój o stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści.” Lekarze przepisujący leki przeciwdepresyjne często nie doceniają działań niepożądanych związanych z ich stosowaniem, które obejmują ryzyko śmiertelnego przedawkowania, zaburzenia rytmu serca, ortostatyczne spadki ciśnienia i upadki przy stosowaniu trójpiersieniowych leków przeciwdepresyjnych, a także podobne działania niepożądane i ryzyko wystąpienia priapizmu przy stosowaniu trazodonu.³

Omówiono również inne grupy leków. Były wśród nich leki przeciwpsychotyczne, reprezentowane przez kwetiapinę i olanzapinę. Do innych leków stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami należały leki przeciwhistaminowe i przeciwdrgawkowe. Stwierdzono, że właściwie nie znaleziono danych przemawiających za ich stosowaniem w terapii bezsenności. Wszystkie potencjalnie mogą powodować istotne zagrożenia, przez co nie można ich zalecać do leczenia bezsenności.

Zespół powołany przez FDA zajął się również stosowaniem leków dostępnych bez recepty (over-the counter, OTC) w terapii bezsenności. Najważniejszymi aktywnymi składnikami preparatów nasennych z grupy OTC były związki o działaniu przeciwhistaminowym, szczególnie difenhydramina. Chociaż difenhydramina została dopuszczona do stosowania przez FDA w 1982 roku i zaklasyfikowana jako „powszechnie uważana za lek bezpieczny i skuteczny”, na konferencji NIH zauważono, że z jej stosowaniem mogą wiązać się takie działania niepożądane, jak resztkowa sedacja w ciągu dnia, pogorszenie sprawności poznawczej i majaczenie.

Czy którakolwiek grupa leków wypadła korzystnie w raporcie NIH? Po konferencji zauważono, że agoniści receptora benzodiazepinowego są grupą leków, która okazała się skuteczna w leczeniu bezsenności, wydajna w krótkotrwałym leczeniu bezsenności; wykazano również ich skuteczność w badaniach trwających nawet 6 miesięcy. Stwierdzono, że leki te rzadziej niż starsze środki powodowały działania niepożądane, prawdopodobnie ze względu na krótszy okres półtrwania. Zauważono również, że rozwój tolerancji i zjawisko nadużywania nie stanowiły poważnego problemu w ogólnej populacji osób cierpiących na przewlekłą bezsenność. Trzeba podkreślić, że ramelteon, lek nasenny zarejestrowany przez FDA bez ograniczeń dotyczących czasu stosowania, wydaje się nie powodować istotnego ryzyka nadużywania. Nie jest uwzględniony w klasyfikacjach dotyczących ryzyka uzależnienia i jest dostępny bez ograniczeń.

Mimo to lekarze nadal wybierają do leczenia bezsenności leki nie zarejestrowane przez FDA do stosowania w tym przypadku. Czy te wybory są racjonalne? Można przytoczyć silne argumenty, że nie są, co potwierdzono w raporcie konferencji NIH State of the Science. Rzadko pamięta się o zagrożeniach związanych ze stosowaniem tych leków. Fakt, że są one stosowane poza wskazaniami jest ignorowany w planach ubezpieczeniowych i przez organy nadzorujące przepisywanie leków, decydujące o tym, które leki będą dostępne dla pacjentów cierpiących na bezsenność. Jak zauważył Walsh,² wybory terapeutyczne nie są poparte publikowanymi wynikami badań, wytycznymi dotyczącymi leczenia i formalnymi wskazaniami ustalonymi przez FDA.

Niezależnie od tego ciekawe jest zastanowienie się nad genezą decyzji podejmowanych przez firmy farmaceutyczne, dotyczących tego, w jakich schorzeniach należy stosować określony lek i do której grupy terapeutycznej w związku z tym trzeba go zaliczyć. Czy na przykład proste względy marketingowe zaważyły na tym, firma że Roche zdecydowała o zarekomendowaniu diazepamu i chlordiazepoksydu do zarejestrowania przez FDA jako leków przeciwlękowych, zaś flurazepam jako leku nasennego?

Oczywiście tak nie jest. Chociaż sytuacja na rynku i poczucie, że jest zapotrzebowanie na dany produkt, to ważne czynniki wpływające na przemysł farmaceutyczny, związki określane jako przeznaczone do leczenia różnych schorzeń podlegają wyczerpującym badaniom przedklinicznym (na zwierzętach). Wykorzystuje się specyficzne testy umożliwiające zaklasyfikowanie danego związku do

grupy leków przeciwlękowych lub nasennych, a następnie przeprowadza badania na zwierzętach w celu określenia, czy uzyskany zostanie pożądaný efekt (tzn. promowanie zasypiania lub zmniejszenie lęku). Po wykazaniu w badaniach na zwierzętach odpowiedniego profilu bezpieczeństwa, następnym etapem są intensywne i specyficzne badania u ludzi, mające na celu upewnienie się, że związki te są dobrze tolerowane i skuteczne, zaś ich profil bezpieczeństwa – możliwy do zaakceptowania. Ostatnie doświadczenia sugerowałyby, że FDA staje się coraz czujniejsza w ocenie bezpieczeństwa i skuteczności zgłaszanych do rejestracji związków, skutkiem czego są opóźnienia w rejestrowaniu zgłoszonych leków nasennych (np. indiplonu) i zaniechanie opracowywania innych środków na etapie przedrejestracyjnym (gaboksodol).

Podsumowując, wydaje się, że lekarze, którzy decydują się na unikanie domniemych zagrożeń (takich jak nadużywanie i uzależnienie) związanych ze stosowaniem leków zarejestrowanych jako nasenne, wskutek niektórych swoich wyborów powodują zwiększenie ryzyka dla samych siebie i swoich pacjentów. Jest to szczególnie widoczne przy uwzględnieniu profilu kosztów i działań niepożądanych atypowych leków przeciwpsychotycznych, ale trzeba o tym pamiętać również przy stosowaniu poza zarejestrowanymi wskazaniami leków z innych grup, w tym przeciwdepresyjnych i przeciwhistaminowych, co zauważono w NIH Consensus Conference Report w 2005 roku.³

Chociaż niektóre wybory terapeutyczne są uwarunkowane dostępnością i względami ekonomicznymi, lekarze muszą mieć świadomość, że leki stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami mogą stwarzać zagrożenie dla pacjentów i że żaden z nich nie jest tak bezpieczny, jak leki opracowane specjalnie do leczenia bezsenności. Te preparaty oceniane przez FDA pod względem bezpieczeństwa i skuteczności w terapii bezsenności, a za ich stosowaniem przemawiają dokładne i coraz liczniejsze dane z piśmiennictwa wykazujące korzyści w postaci poprawy snu i funkcjonowania w ciągu dnia podczas stosowania leków zarejestrowanych jako nasenne.

Piśmiennictwo

1. Walsh JK, Schweitzer PK. Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep*. 1999;22(3):371-375.
2. Walsh JK. Drugs used to treat insomnia in 2002: regulatory-based rather than evidence-based medicine. *Sleep*. 2004;27(8):1441-1442.
3. NIH State of the Science Conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2005;1(4):412-421.