

# Niebenzodiazepinowe leki nasenne zwiększają ryzyko agresywnego zachowania u osób w podeszłym wieku

*Nonbenzodiazepine receptor agonists increase the risk of aggressive behavior in the elderly people*

dr n. farm. Krystyna Cegielska-Perun

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

PDF [www.lekwpolsce.pl](http://www.lekwpolsce.pl)

**Słowa kluczowe:** bezsenność, niebenzodiazepinowe leki nasenne, działania niepożądane, osoby starsze.

**Streszczenie:** Bezsenność jest częstym problemem zgłaszanym przez pacjentów w codziennej praktyce lekarskiej oraz farmaceutycznej. Obecnie niebenzodiazepinowe leki nasenne są najczęściej przepisywaną grupą leków w leczeniu bezsenności. Działania niepożądane tej grupy występują rzadko i obejmują zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Celem tej pracy było przedstawienie informacji na temat paradoksalnych reakcji po zastosowaniu niebenzodiazepinowych leków nasennych.

**Keywords:** insomnia, nonbenzodiazepine receptor agonists, side effects, elderly people.

**Abstract:** Insomnia is a common problem reported by patients in the daily medical and pharmaceutical practice. Nowadays, the commonly prescribed hypnotic medical group is nonbenzodiazepine receptor agonists. This group induces rare central nervous system and gastrointestinal side effects. The main goal of the publication was to show information about paradoxical reactions after using nonbenzodiazepine receptor agonists.

## Wprowadzenie

Bezsenność jest powszechnym zaburzeniem, które znacząco pogarsza jakość naszego życia. Szacuje się, że na bezsenność cierpi jedna trzecia populacji Europy i Ameryki. Według badania z 2008 r. 45% Polaków po 30. r.ż. oraz 65% po 70. r.ż. potwierdza występowanie bezsenności [1]. W zależności od czasu trwania objawów wyróżniamy:

- bezsenność przygodną (do kilku dni),
- krótkotrwałą (do trzech tygodni),
- przewlekłą (gdy objawy utrzymują się dłużej niż jeden miesiąc) [2].

## Leczenie

W leczeniu bezsenności przede wszystkim zaleca się jako postępowanie pierwszego rzutu terapię behawioralno-poznawczą [3].

Dodatkowo należy zadbać o prawidłową higienę snu, do której zaliczmy:

- ograniczanie czasu spędzonego w łóżku oraz odprężenie psychiczne;
- 30-minutowy wysiłek fizyczny w ciągu dnia;
- unikanie kofeiny, nikotyny oraz alkoholu;
- zjedzenie kolacji nie później niż 3 godziny przed snem;
- unikanie drzemek w ciągu dnia;
- wietrzenie pokoju przed snem, ciepła kąpiel oraz słuchanie relaksacyjnej muzyki [4,5].

Jednocześnie trzeba pamiętać o leczeniu choroby podstawowej, gdyż bezsenność często jest tylko jednym z objawów choroby neurologicznej lub psychiatrycznej albo zaburzeń somatycznych [6].

Według najnowszych europejskich wytycznych z 2017 r. w *krótkotrwałej farmakoterapii bezsenności* są zalecane następujące grupy leków:

- niebenzodiazepinowe leki nasenne (NbLN, Leki „Z”),
- benzodiazepiny,
- leki przeciwdepresyjne o działaniu nasennym.

Natomiast leki przeciwhistaminowe i przeciwpsychotyczne oraz fitoterapia nie są wskazane, gdyż ich skuteczność nie została potwierdzona w badaniach klinicznych [7].

### Niebenzodiazepinowe leki nasenne

Leki o działaniu nasennym z grupy NbLN (tzw. leki „Z”) to zolpidem, zaleplon, zopiklon i S-enancjomer zopiklonu, eszopiklon (brak rejestracji w Polsce). Tworzą one grupę potocznie nazywaną „zetkami”. Mecha-

nizm działania tych leków polega na selektywnym wiązaniu z podjednostką  $\alpha_1$  receptora  $\gamma$ -aminomasłowego typu A ( $GABA_A$ ). „Zetki” w porównaniu z benzodiazepinami wykazują podobną skuteczność w działaniu nasennym (ułatwiają zasypianie i poprawiają jakość snu), natomiast słabiej działają miorelaksacyjnie i przeciwdrgawkowo. Wyniki badań klinicznych wskazują na podobny stopień fizycznego uzależnienia i rozwój tolerancji po długotrwałym podawaniu dużych dawek zolpidemu i zopiklonu w porównaniu z benzodiazepinami przyjmowanymi w leczeniu bezsenności [7]. Działania niepożądane tej grupy leków występują rzadko i najczęściej obejmują zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (senność następnego dnia, zawroty głowy), a także zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki, nudności) [9].

### Leki „Z” a zmiany w zachowaniu

Zmiany w zachowaniu są coraz częściej opisywane w piśmiennictwie po przyjmowaniu leków nasennych nowszej generacji. Reakcje paradoksalne najczęściej dotyczyły takich zachowań jak agresywność, nieprawidłowe myślenie, pobudzenie, drażliwość, omamy i depersonalizacja [9].

Na podstawie wyników pojedynczych zgłoszeń zaczerpniętych z Europejskiej Bazy Danych o podejrzanym działaniu niepożądanych leków EudraVigilance (aktualizacja z października 2017 r.), zmiany w zachowaniu w grupie wiekowej od 18. do 64. r.ż. dotyczyły: agresji, złości, halucynacji, drażliwości (tab. 1). Paradoksalne zachowania w większości przypadków są odwracalne po odstawieniu tych leków. Wymienione działania niepożądane

częściej występują u mężczyzn niż u kobiet. Niewielka liczba zgłoszeń w/w działań niepożądanych dla zaleplonu może wynikać m.in. z tego faktu, że jest to stosunkowo „młody” lek w tej grupie (data rejestracji w Unii Europejskiej 12.03.1999), w porównaniu do zolpidemu (data rejestracji w Europie 09.06.1987) [10].

W piśmiennictwie został opisany przypadek 81-letniej kobiety chorej na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), która była skierowana na oddział ratunkowy z objawami duszności. Zdiagnozowano u niej ostre zaostrzenie POChP wywołane zapaleniem płuc. Pacjentce podano antybiotyki, wziewne leki rozszerzające oskrzela, ogólnoustrojowe kortykosteroidy oraz zastosowano nieinwazyjną wentylację. W celu leczenia trudności ze snem podawano deksmedetomidynę (agonista receptorów  $\alpha_2$  o działaniu nasennym i uspokajającym), jed-

nak nie uzyskano efektu terapeutycznego. Następnego dnia podano jedną tabletkę zolpidemu w dawce 7,5 mg. Po 4 godzinach nieprzerwanego snu pacjentka obu-

dziła się zdezorientowana i niespokojna. Ponieważ te zmiany behawioralne przypominały paradoksalną reakcję na benzodiazepinę, podano dożylnie flumazenil (antagonista receptora benzodiazepinowego).

Po kilku minutach wszystkie patologiczne objawy behawioralne ustąpiły i nie pojawiły się ponownie podczas hospitalizacji. Pacjentka nie pamiętała tego zdarzenia. Z wyjątkiem deksmedetomidyny, nie podano żadnego innego leku, który mógłby zakłócać metabolizm zolpidemu i zopiklonu [11]. Podobne dwa przypadki zmiany w zachowaniu w postaci niepokoju były opisywane wcześniej po zastosowaniu zolpidemu i zopiklonu [12,13]. W badaniu klinicznym obejmującym 16 944 pacjentów

**Zmiany w zachowaniu są coraz częściej opisywane w piśmiennictwie po przyjmowaniu leków nasennych nowszej generacji.**

**Tabela 1.** Ilość zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących zmian w zachowaniu dla niebenzodiazepinowych leków nasennych u pacjentów w grupie wiekowej od 18. do 64 r.ż. (na podstawie analizy danych EudraVigilance; aktualizacja z października 2017 r.)

Lek	Działania niepożądane				
	Nieprawidłowe zachowanie	Agresja	Złość	Halucynacje	Drażliwość
Zolpidem	K 90	40	9	225	29
	M 96	71	13	128	29
Zopiklon	K 11	16	2	21	10
	M 14	32	7	30	14
Zaleplon	K -	1	-	4	1
	M 1	2	1	2	-

K: kobiety, M: mężczyźni.

w 19 przypadkach zaobserwowano pobudzenie jako działanie niepożądane po zastosowaniu zolpidemu [14].

Mechanizm prowadzący do występowania zmian w zachowaniu po zastosowaniu NblN nie został dotychczas poznany. Podobne paradoksalne reakcje, takie jak gadatliwość, pobudzenie emocjonalne, podekscytowanie i nadmierna aktywność, były opisywane u 1% pacjentów po przyjęciu benzodiazepin [12]. Prawdopodobnie zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji psychologicznych po benzodiazepinach może mieć związek z pewną predyspozycją genetyczną, a także może wystąpić u pacjentów nadużywających alkohol lub osób z zaburzeniami psychologicznymi [13]. Co ciekawe, wyniki badań na szczurach wykazały, że podjednostka  $\alpha_1$  receptora GABA<sub>A</sub> odgrywa istotną rolę w agresywnym zachowaniu u zwierząt, a długotrwałe stosowanie alkoholu prowadzi do zmian wrażliwości tego receptora, co dodatkowo może nasilać zmiany w zachowaniu po benzodiazepinach [12].

## Podsumowanie

W farmakologicznym leczeniu bezsenności często stosuje się niebenzodiazepinowe leki nasenne, tzw. leki „Z”. Działania niepożądane tej grupy leków obejmują zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

W piśmiennictwie coraz częściej można spotkać publikacje, w których opisywane są zmiany w zachowaniu po zastosowaniu „ze-tek” u osób w podeszłym wieku. Mechanizm tych zaburzeń do końca nie jest poznany i wymaga dalszych obserwacji.

W codziennej praktyce lekarza i farmaceuty należy pamiętać o możliwości wystąpienia paradoksalnych reakcji po zastosowaniu tych leków. © P

### Pismienictwo:

1. MillwardBrown SMG/KRC. Sen i zaburzenia snu. 11 marca 2008.
2. Szelenberger W. Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem. Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii 2003;1:5-16.
3. Riemann D i wsp. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of sleep research. 26(6);2017:675-700.
4. Wichniak A. Higiena snu. Jak zadbać o zdrowy sen? (<https://psychiatria.mp.pl/bezsenosc/69683,higiena-snu-jak-zadba-o-zdrowy-sen>; data ostatniej modyfikacji 24.05.2012)
5. Bałkowiec-Iskra E, Cessak G. Bezsenność – diagnozowanie i leczenie. Almanach 2016;11(4):45-47.
6. Wilson SJ i wsp. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. Journal of Psychopharmacology 2010;24:1577.1601
7. Riemann D i wsp. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of sleep research 2017;26(6):675-700.
8. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 12 edition. Mc Graw Hill 2011; 467.
9. [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#\(data ostatniej modyfikacji 07.11.2017\)](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#(data%20ostatniej%20modyfikacji%2007.11.2017)).
10. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000361.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp) (data ostatniej modyfikacji 19.12.2017).
11. Jordahn Z, Andersen Ch, Roust Aaberg AM, Pott FC. Reversal of a suspected paradoxical reaction to zopiclone with flumazenil. Case Rep Crit Care 2016;2016:3185873.
12. Yang W, Dollear M, Muthukrishnan SR. One rare side effect of zolpidem-sleepwalking: a case report. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2005;86(6):1265-1266.
13. Rattehalli RD, Deshpande S, Jayaram M. Paradoxical agitation and sexual disinhibition following zopiclone. Prog Neurol Psychiatry – Case Notes 2009;1(1):1-4.
14. Hajak G, Bandelow B. Safety and tolerance of zolpidem in the treatment of disturbed sleep: A post-marketing surveillance of 16,944 cases. Int Clin Psychopharmacol 1998;13(4):157-67.

dr n. farm. Krystyna Cegielska-Perun  
krystyna.cegielska-perun@urpl.gov.pl

Oddano do publikacji: 27.12.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.