

# Nowe trendy w farmakoterapii zaburzeń snu

David N. Neubauer, MD

- Wiedza o regulacji cyklu sen-czuwanie rzuca światło na potencjał terapii celowanej zaburzeń snu, jaki mają nowe związki farmakologiczne.
- Badane są nowe związki do leczenia bezsenności, nadmiernej senności, zespołu niespokojnych nóg i obturacyjnego bezdechu podczas snu.

## Streszczenie

*Rozwój wiedzy na temat fizjologicznej regulacji prawidłowego cyklu sen-czuwanie następuje równoległe do coraz lepszego poznania roli zaburzeń snu i rozwoju medycyny snu. W praktyce klinicznej najczęściej spotykanymi zaburzeniami snu są bezsenność, obturacyjny bezdech podczas snu, zespół niespokojnych nóg oraz zaburzenia przebiegające z nadmierną sennością, takie jak narkolepsja. Przez tysiące lat do wywołania snu lub pobudzenia używano różnych substancji. Obecnie Food and Drug Administration zaaprobowala leki do terapii bezsenności, RLS i narkolepsji. Artykuł zawiera przegląd dostępnych leków stosowanych w terapii zaburzeń snu oraz opisuje strategie terapeutyczne obecnie badane jako możliwe przyszłe sposoby leczenia.*

## Wprowadzenie

W coraz większym stopniu rozumiemy znaczenie snu w życiu człowieka. Znaczenie to obejmuje dostateczną ilość snu oraz zapewnienie dobrej jakości snu. Oba te czynniki mogą poprawiać zdrowie i jakość życia podczas czuwania. Wzrasta wiedza dotycząca szkodliwego wpływu niedostatecznej ilości snu. Z zaburzeniami i deprivacją snu wiążą się dobrze udokumentowane szkodliwe konsekwencje.<sup>1</sup> Stwarza to dwa duże wyzwania, którymi są: pomoc w zapewnieniu możliwości i motywacji do poświęcenia odpowiedniej ilości czasu na sen oraz zachęta do oceny i leczenia zaburzeń snu. Oba te wyzwania są bardzo poważne. Z czasem spędzonym w łóżku konkuruje rozkład dnia i zainteresowania. Formalna edukacja dotycząca snu i zaburzeń snu jest ograniczona – ogólnie i w szczególności w programach kształcenia specjalistów ochrony zdrowia. W ostatnich latach nastąpił ogromny postęp w zakresie znajomości podstawowej fizjologii snu, procesów patologicznych związanych z zaburzeniami snu i strategiami terapeutycznymi. Udostępniono nowe leki przeznaczone do terapii zaburzeń snu, a wiele innych jest obecnie badanych. W ni-

niejszym artykule przedstawiono przegląd obecnego rozumienia regulacji cyklu sen-czuwanie i aktualizację dotyczącą nowych kierunków leczenia farmakologicznego. Choć omówione niżej najnowsze dostępne i badane leki przeznaczone są do terapii bezsenności, artykuł porusza także nowe podejście do zaburzeń przebiegających z nadmierną sennością (excessive daytime sleepiness, EDS), zespołu niespokojnych nóg (restless legs syndrome, RLS) oraz obturacyjnego bezdechu podczas snu (obstructive sleep apnea, OSA).

## Regulacja cyklu sen-czuwanie

Fizjologiczne podstawy snu można najlepiej ocenić, korzystając z modelu wyjaśniającego procesy związane z kontrolą ilości snu i czuwania, działające łącznie z mechanizmami ułatwiającymi sen w ciągu nocy i pozostawianie w stanie czuwania w ciągu dnia.<sup>2,3</sup> Ogólnie te dwa procesy noszą nazwę, odpowiednio, homeostazy i rytmu okołodobowego. Model efektywnie uwzględnia cechy prawidłowego cyklu sen-czuwanie oraz skutki snu lub czuwania w nieregularnych odstę-

Dr Neubauer, associate director, Johns Hopkins Sleep Disorders Center, assistant professor, Department of Psychiatry, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; medical director, Psychiatry Mobile Treatment Program, Johns Hopkins Bayview Medical Center.

Dr Neubauer jest konsultantem i współpracownikiem biur prasowych firm Sanofi-aventis i Takeda.

Artykuł omawia zastosowanie niezatwierdzonych lub znajdujących się w fazie badania leków do terapii bezsenności, obturacyjnego bezdechu w czasie snu, zespołu niespokojnych nóg i zaburzeń przebiegających z nadmierną sennością.

Adres do korespondencji: David N. Neubauer, MD, Johns Hopkins Bayview Medical Center, 4940 Eastern Ave, Box 151, Baltimore, MD 21224, Stany Zjednoczone; e-mail: neubauer@jhmi.edu.

pach. Coraz więcej dowodów fizjologicznych wspiera znaczenie tych procesów, choć brakuje jeszcze odpowiedzi na fundamentalne pytania.

Proces homeostazy przedstawia równowagę czasu spędzanego w stanie snu i czuwania. Proces ten promuje u ludzi optymalną równowagę około 8 godzin snu w okresie 24 godzin. Niewystarczająca ilość snu skutkuje zwiększoną sennością, która może być ostrą lub przewlekłą i prowadzić do poważnego i niebezpiecznego pogorszenia funkcjonowania. Z czysto homeostatycznej perspektywy okresy snu mogą być rozproszone, jeśli jest go wystarczająca ilość. Hipotetycznie można osiągnąć wystarczającą całkowitą ilość snu w czasie wielu jego epizodów podczas dnia i nocy. Wpływy rytmu okołodobowego mają zasadnicze znaczenie dla rozkładu snu w czasie doby.<sup>4</sup>

Wzbudzenie stanu czuwania jest wzmacniane przez nadmiarowe układy neuroprzekazników, które obejmują pobudzające działanie acetylocholino, glutamianu, noradrenaliny, serotoniny, dopaminy i histaminy. Kilka z tych neuroprzekazników uczestniczy w funkcjonowaniu układu wstępującego siatkowatego, zlokalizowanego w pniu mózgu. Histamina ogranicza działanie do ciała komórkowych w obrębie podwzgórza. Wydaje się, że stany snu i czuwania są regulowane w obrębie podwzgórza w wyniku działania podwzgórzowego neuropeptydu – oreksyny. Podczas gdy liczne okolice ośrodkowego układu nerwowego (OUN) podtrzymują stan czuwania, tylko takie wysoko wyspecjalizowane okolice podwzgórza jak brzuszno-boczne jądro przedwzrostkowe aktywnie wzmacniają stan snu.<sup>5</sup> Wraz z przejściem do snu wpływy hamujące zmniejszają przekazywanie pobudzeń. Główną rolę w promocji snu w podwzgórzu – a być może także bardziej ogólnie w OUN – odgrywa kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), powszechnie występujący neuroprzekaznik o działaniu hamującym. Pentametryczny kompleks receptora GABA<sub>A</sub> działający jako chlorkowy kanał jonowy jest szczególnie dobrze opisany pod względem podtypów podjednostek i związanych z nimi działań fizjologicznych.<sup>6,7</sup> Ponadto wysunięto hipotezę, zgodnie z którą adenozyna odgrywa ważną funkcję homeostatyczną, związaną z akumulacją senności w okresie przedłużającego się czuwania.<sup>8</sup>

Nasza predyspozycja do około 8-godzinnego snu w nocy i czuwania w czasie dnia i wieczorem wynika ze skoordynowanych działań procesów homeostazy i procesów związanych z rytmem okołodobowym. Podczas gdy homeostaza określa ilość koniecznego snu, system rytmu okołodobowego generuje wieczorne wzbudzenie – promujące przedłużające się czwanie, spadek pobudzenia, gdy zbliża się czas kładzenia się do łóżka wieczorem – pozwalający działać zakumu-

lowanej senności wynikającej z homeostazy oraz maksymalną sennością wynikającą z systemu cyklu okołodobowego pod koniec nocy, pomagającą podtrzymać sen, gdy wygasa napęd homeostatyczny. Zintegrowane działanie tych układów w warunkach prawidłowych pozwala na senność w momencie kładzenia się do łóżka z szybkim pojawieniem się snu i względnie skonsolidowanym snem w nocy o odpowiedniej długości, ułatwiającym czwanie w ciągu dnia i wieczorem.<sup>4</sup>

Ten typowy wzorzec snu w nocy i czuwania w dzień i wieczorem jest wymuszany przez fotoperiod z kluczową rolą odgrywaną przez rytm wydzielania melatoniny. Mechanizmy biochemiczne koordynujące przebieg rytmu okołodobowego otrzymują pobudzenie z siatkówki, rozpoczęte reakcjami fotochemicznymi w komórkach zwojowych z udziałem związku zwanego melanosyną.<sup>9</sup> Informacja o ekspozycji na światło jest przekazywana szlakiem siatkówkowo-podwzrostowym do drobnych parzystych jąder nadskrzyżowaniowych (suprachiasmatic nuclei, SCN) w tylnym podwzgórzu. Część neuronów tej okolicy jest zdolna do utrzymywania 24-godzinnej okresowości przez złożone pętle transkrypcyjno-translacyjnych sprzężeń zwrotnych obejmujących kilkanaście różnych genów.<sup>10</sup> Jądra nadskrzyżowaniowe mogą funkcjonować jak nadrzędny zegar, dostarczający wpływającej na różne procesy fizjologiczne informacji o czasie.

Informacja o czasie z jąder SCN wpływa na inne jądra podwzgórza oraz przez krążące sygnały kieruje funkcjonowaniem szyszynki w zakresie produkcji i uwalniania melatoniny. Wzorzec uwalniania melatoniny może wpływać na oscylujące w organizmie układy. Zmieniające się stężenie melatoniny wzmacniają też mechanizmy generujące cykl przez receptory melatoninowe w SCN. W ciągu dnia stężenie melatoniny w surowicy jest małe, wrasta wieczorem w miarę zbliżania się pory kładzenia się do łóżka, osiąga plateau podczas normalnych godzin snu w nocy, a następnie spada w miarę przybliżania się typowej pory budzenia się rano. Uważa się, że agonistyczne działanie na poziomie receptora melatoninowego MT<sub>1</sub> w obrębie jąder SCN odpowiada za spadek wieczornego okołodobowego pobudzenia i promocję pojawienia się snu, podczas gdy receptor MT<sub>2</sub> odpowiadać może za wpływ na okresowość i fazowość 24-godzinnego rytmu dnia.<sup>4</sup>

Jedną z ciekawych cech związanej ze snem aktywności melatoniny jest to, że jest ona swoisto gatunkowo. Stężenie melatoniny wrasta w nocy w ciemności, jednak jej działanie jest niekoniecznie sedatywne. U ludzi i innych gatunków aktywnych w dzień nocny wzrost stężenia melatoniny służy do promocji snu. Stężenie melatoniny wrasta w nocy także u gatunków nocnych aktywnych w tym czasie.

Sygnały z SCN są podobne, jednak informacja jest wykorzystywana z przeciwnym skutkiem przez mechanizm przekazników w towarzyszących jądrach podwzgórza.

Jest oczywiste, że na stany snu lub czuwania wpływają różne okolice OUN przez liczne neuroprzekazniki i pokrewne substancje, których skutki działania mogą zależeć od pory dnia lub nocy. Na podstawie tego złożonego modelu obrazującego liczne potencjalne cele interwencji farmakologicznych można dostrzec wiele możliwości leczenia osób z zaburzeniami snu.

## Bezsenna

### Perspektywa historyczna

Na przestrzeni dziejów ludzkość musiała doświadczać trudności związanych ze snem. W starożytnych dziełach pojawiają się odniesienia do osób z przewlekłymi problemami ze snem, choć nie jest jasne, jakie leki próbowano stosować do poprawy snu. Przez tysiąclecia stosowano sfermentowane napoje i preparaty roślinne o działaniu uspokajającym, takie jak opium. Obszerna farmakopea powstała w okresie średniowiecza. Przez setki lat, aż do połowy XX wieku, jednym z preparatów często stosowanych do leczenia bezsenności było laudanum, mieszanina alkoholu i opium. Wodzian chloralu (2,2-trichloroetanodiol) był szeroko stosowany począwszy od połowy XIX wieku. Barbiturany i pokrewne związki stanowiły podstawę leczenia bezsenności przez większą część XX wieku. Regularne stosowanie tych leków zostało w latach 60. i 70. wyparte przez benzodiazepiny, zastąpione na początku lat 90. przez bardziej selektywne niebenzodiazepinowe leki nasenne. Chociaż między tymi związkami występują poważne różnice farmakodynamiczne, wszystkie one mają wspólne, silne właściwości sedatywne. Stosowaniu wielu substancji używanych przed benzodiazepinami towarzyszyły znaczące problemy związane z bezpieczeństwem, obejmujące rozwój tolerancji i uzależnień, depresję ośrodka oddechowego i ryzyko zgonu.<sup>11,12</sup> Oprócz leków zaaprobowanych przez FDA, czasami bywają polecane poza wskazaniami różne inne leki na receptę, których skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu bezsenności nie zostały w pełni ocenione (np. leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne lub normotymiczne). Dodatkowo pacjenci mogą sięgać po leki OTC, takie jak leki przeciwhistaminowe, lub szeroką gamę suplementów diety, takich jak waleriana i melatonina.

### Leki zatwierdzone przez FDA

Obecnie do terapii bezsenności FDA zaaprobowana dziewięć preparatów agonistów receptora benzodiazepinowego (benzodiazep-

pine receptor agonist, BZRA) i jednego selektywnego agonistę receptora melatoninowego (tab. 1). Leki nasenne z grupy BZRA działają jako alosteryczne modulatory odpowiedzi GABA w kompleksie receptora GABA<sub>A</sub>. Zasadniczo te leki nasenne nasilają działanie hamujące neuroprzekaznika GABA. Bezpośrednie działanie GABA w obrębie pentametyrycznego kompleksu receptora GABA<sub>A</sub> jest oparte na napływie anionów chlorkowych przez centralny kanał jonowy, co powoduje zmianę przez błonowego potencjału elektrycznego i zwiększeniem polaryzacji błony, zmniejszającym prawdopodobieństwo wystąpienia potencjału czynnościowego. Związki z grupy BZRA wchodzi w interakcję z kompleksem receptora GABA<sub>A</sub> w miejscu rozpoznania alosterycznego na granicy  $\alpha$  i  $\gamma$ . Obecność BZRA pozwala na większy napływ jonów chlorkowych i w konsekwencji nasilone hamowanie. Nasenne działanie sedatywne jest prawdopodobnie połączeniem działania na poziomie OUN jako całości i miejscowego działania w podwzgórze.

Do leków nasennych z grupy BZRA zaaprobowanych do leczenia bezsenności należy pięć starszych benzodiazepin (estazolam, flurazepam, kwazepam, temazepam i triazolam), cechujących się rdzeniem określającym strukturę chemiczną, oraz kilka unikatowych związków niebenzodiazepinowych działających jako agoniści w miejscu rozpoznania benzodiazepiny w receptorze GABA<sub>A</sub>. Do pewnego stopnia leki te można rozróżnić zgodnie z ich powinowactwem do podtypów jednostki  $\alpha$  receptora GABA<sub>A</sub>. Benzodiazepiny mają zbliżone powinowactwo do wielu podtypów  $\alpha$ , podczas gdy leki niebenzodiazepinowe mają większe powinowac-

two do podtypu  $\alpha_1$  oraz, w jednym przypadku, także do podtypów  $\alpha_3$ . Te dwa podtypy najsilniej wiążą się z działaniem sedatywnym. Argumentowano, że do lepszej tolerancji nowych leków nasennych przyczyniają się większa selektywność leków niebenzodiazepinowych oraz ich generalnie krótszy czas półtrwania.

Do leków niebenzodiazepinowych dopuszczonych do użycia w Stanach Zjednoczonych należą preparaty eszopiklonu, zaleplonu i zolpidemu o szybkim uwalnianiu oraz zolpidemu o kontrolowanym uwalnianiu. Przesłanką do stosowania preparatu o kontrolowanym uwalnianiu jest możliwość przedłużenia działania leku o stosunkowo krótkim okresie półtrwania na porę nocną przy ograniczeniu rezydualnego porannego działania sedatywnego i upośledzającego funkcjonowanie.

Ramelteon, selektywny agonista receptora melatoninowego, cechuje się unikalnym mechanizmem działania na cykl sen-czuwanie w SCN, pozbawionym działania sedatywnego. Przypuszcza się, że agonistyczne działanie na podtypy receptorów MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub> promuje pojawienie się snu przez obniżenie wieczornego pobudzenia okołodobowego oraz przez wzmacnianie układu rytmu okołodobowego.

W ostatnich latach nastąpiło kilka ważnych zmian dotyczących leków zaaprobowanych przez FDA do leczenia bezsenności. Upřednio leki nasenne były wskazane w krótkoterminowym leczeniu bezsenności, jednak począwszy od 2005 roku nie ma ograniczenia w czasie ich stosowania. Wynika to prawdopodobnie z długiego doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem le-

ków nasennych z grupy BZRA oraz z udostępnieniem danych z badań klinicznych, dokumentujących trwałą skuteczność i bezpieczeństwo przy dłuższym stosowaniu. Ostatnie decyzje FDA wymieniają także wskazania związane z wywołaniem snu i podtrzymaniem snu. Jest to użyteczna informacja z punktu widzenia doboru właściwego leczenia dla pacjenta, zależnie od występujących u niego objawów bezsenności. Wreszcie, chociaż upřednio aprobowane leki nasenne były umieszczane przez amerykańską Drug Enforcement Administration w Załączniku IV z powodu występowania możliwości nadużywania (stosunkowo niewielkiej), ramelteon nie jest umieszczany w Załącznikach z powodu braku możliwości nadużywania.

### Nowe leki i leki w trakcie badań

Obecnie prowadzone są badania kliniczne szerokiego zakresu związków z bardzo szerokiej gamy kategorii farmakologicznych jako potencjalnych przyszłych leków do terapii bezsenności. Niektóre z nich są nowymi postaciami farmakologicznymi lub odmianami stosowanych leków, podczas gdy inne są całkowicie nowymi związkami opartymi na teoretycznych modelach regulacji cyklu snu-czuwanie, opisanych wyżej (tab. 2).

### Agoniści receptora benzodiazepinowego

Badane związki z grupy BZRA są albo znanymi już lekami o odmiennych sposobach uwalniania, albo nowymi cząsteczkami różniącymi się selektywnością wobec receptorów lub aktywnością agonistyczną. Jedną z ostatnich innowacji farmakokinetycznych wśród nowych leków nasennych zaaprobowanych przez FDA stanowią preparaty BZRA o kontrolowanym uwalnianiu.<sup>13</sup> Choć prowadzono badania innych związków BZRA uwalnianych w taki sposób, ich akceptacja przez FDA wydaje się w najbliższym czasie mało prawdopodobna. Inne kierunki badań dotyczących leków nasennych z grupy BZRA obejmują związki wysoce selektywne wobec podjednostki  $\alpha_3$  receptora GABA<sub>A</sub> lub łączące cechy selektywności z częściowym agonizmem lub odwrotnym agonizmem w obrębie kompleksu receptora GABA<sub>A</sub>.

Obecnie wszystkie zaaprobowane leki nasenne z grupy BZRA są wskazane do przyjmowania w porze kładzenia się, a czas ich działania zależy od czasu półtrwania i postaci farmakologicznej. Żaden z nich nie jest obecnie wskazany swoiście do stosowania w nocy, choć bardzo krótko działające leki nasenne bywają stosowane w taki sposób. Prowadzone badania obejmują leki, które w celu uzyskania szybkiego początku działania przez związki krótko działające mają omijać absorpcję w żołądku (np. zolpidem, zaleplon, triazolam), a jednocześnie są podawane w małych dawkach w celu uzyskania stosun-

**TABELA 1**  
Zaprobowane przez FDA leki stosowane w leczeniu bezsenności

Agoniści receptora benzodiazepinowego	Dostępne dawki (mg)	Czas półtrwania (godz.)	Kategoria DEA
Benzodiazepiny o natychmiastowym uwalnianiu			
Estazolam	1, 2	8-24	IV
Flurazepam	15, 30	48-120	IV
Kwazepam	7,5, 15	48-120	IV
Temazepam	7,5, 15, 22,5, 30	8-20	IV
Triazolam	0,125, 0,25	2-4	IV
Leki niebenzodiazepinowe o natychmiastowym uwalnianiu			
Eszopiklon	1, 2, 3	5-7	IV
Zaleplon	5, 10	1	IV
Zolpidem	5, 10	1,5-2,4	IV
Leki niebenzodiazepinowe o zmodyfikowanym uwalnianiu			
Zolpidem ER	6,25, 12,5	2,8-2,9	IV
Selektywny agonista receptora melatoninowego			
Ramelteon	8	1-2,6	n/d

DEA – Drug Enforcement Administration, ER – o przedłużonym uwalnianiu, CR – o kontrolowanym uwalnianiu, n/d – nie dotyczy.

Neubauer DN. *Primary Psychiatria*. Vol 16, No 2. 2009.

kowo krótkiego okresu działania. Prowadzono badania kliniczne<sup>14,15</sup> tabletek podjęzykowych i rozpuszczających się w jamie ustnej oraz postaci wziewnych i donosowych. Jeśli takie preparaty zostałyby zaakceptowane, mogą być wskazane do stosowania w nocy. Szybki początek działania i szybsze osiągnięcie maksymalnego stężenia w surowicy powinny pozwolić na szybsze ustępowanie działania sedatywnego, co pozwoliłoby na uniknięcie działań niepożądanych rano.

### Agoniści receptora melatoninowego

Ramelteon jest obecnie jedynym agonistą receptora melatoninowego zaaprobowanym przez FDA, jednak prowadzone są badania kliniczne nad kilkoma innymi związkami z tej grupy. Wykazano, że związki tego typu korzystnie wpływają na rozpoczęcie snu. Z powodu wpływu na układ sen-czuwanie, agoniści receptora melatoninowego mogą działać korzystnie także w zaburzeniach rytmu okołodobowego, szczególnie w zespole opóźnionej fazy snu (delayed sleep phase syndrome, DSPS), oraz w sytuacjach zaburzających rytm okołodobowy, takich jak praca zmianowa lub nagła zmiany strefy czasowej (jet lag).<sup>4</sup> Jeden z doświadczalnych agonistów receptora melatoninowego wykazuje cechy antagonisty receptora serotoninowego 5-HT<sub>2C</sub> i może być skuteczny w zakresie poprawy objawów depresji i bezsenności. W Europie, gdzie melatonina jest niedostępna bez recepty, niedawno zaaprobowano preparat melatoniny o przedłużonym uwalnianiu do leczenia bezsenności pierwotnej u osób w wieku co najmniej 55 lat. Lek ten nie jest obecnie sprzedawany w Stanach Zjednoczonych, jednak dostępne są różne inne preparaty o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu, nieobjęte regulacjami FDA.

### Modulatory receptora histaminowego

Wytwarzana w podwzgórze histamina jest jednym z głównych neuroprzekazników o działaniu pobudzającym.<sup>16</sup> Antagoniści receptora histaminowego H<sub>1</sub>, np. difenhydramina, mają właściwości sedatywne i należą do popularnych leków dostępnych bez recepty (over-the-counter, OTC). Wykazują jednak długie działanie i aktywność także wobec innych receptorów, co może powodować działania niepożądane, takie jak np. objawy przeciwcholinergiczne. Pomocne w leczeniu pacjentów z bezsennością mogą być krócej działające i bardziej selektywne związki przeciwhistaminowe, lub związki zwiększające aktywność histaminy w odmienny sposób.

Doksepina jest jednym ze starszych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wykazujących znaczną aktywność przeciwhistaminową i powodującym sedację. W niedawno prowadzonych badaniach

klinicznych<sup>17</sup> oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bardzo małych dawek doksepiny (1, 3 i 6 mg). Wykazano ich skuteczność szczególnie w zakresie podtrzymywania snu pod koniec nocy, stąd ich możliwa użyteczność w leczeniu wczesnych przebudzeń. Zakłada się, że w takich małych dawkach działanie przeciwhistaminowe pozostaje znaczące, przy uniknięciu potencjalnych działań niepożądanych ze strony innych receptorów (z powodu mniejszego powinowactwa do nich). Preparaty zawierające małe dawki doksepiny oczekują na akceptację FDA i być może staną się dostępne w leczeniu bezsenności.

Alternatywnym podejściem mającym na celu obniżenie dostępności histaminy jest stosowanie agonistów presynaptycznego receptora H<sub>3</sub>. Teoretycznie taka aktywność agonistyczna powinna doprowadzić do zmniejszonego uwalniania histaminy i w pośredni sposób do normowania sedacji. Na razie takie podejście terapeutyczne do bezsenności ma charakter spekulatywny. Jak zauważono niżej, aktywność antagonistyczna w obrębie tego receptora może być korzystna w promowaniu stanu czuwania.<sup>18,19</sup>

### Antagoniści receptora 5-HT<sub>2A</sub>

Choć obecnie żaden z antagonistów receptora 5-HT<sub>2A</sub> nie jest zaaprobowany w leczeniu bezsenności, takie działanie farmakodynamiczne jest cechą wielu leków psychotropowych, łącznie z kilkoma lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwpsychotycznymi przepisywanymi poza wskazaniami (off-label) osobom cierpiącym na bezsenność. Możliwe, że odpowiednio selektywny związek o pożądanym czasie działania mógłby stanowić interesujący wybór terapeutyczny w leczeniu bezsenności.<sup>20</sup> Prowadzone są badania kliniczne dotyczące kilku różnych antagonistów receptora 5-HT<sub>2A</sub>. Związki te są szczególnie interesujące z powodu ich tendencji do zwiększania ilości snu wolnofalowego. Kilka z nich cechuje się taką aktywnością farmakodynamiczną, podczas gdy pokrewne cząsteczki wykazują działanie odwrotnych agonistów lub wywierają dodatko-

we działanie na receptory, takie jak antagonizm wobec receptora H<sub>1</sub>. W najbliższej przyszłości FDA może dokonać oceny pierwszych antagonistów receptora 5-HT<sub>2A</sub>.

### Antagoniści oreksyny

Dostrzeżenie, że u pacjentów z narkolepsją występują deficyty oreksyny rodzi intrygujące pytanie, czy farmakologiczne obniżenie stężenia oreksyny mogłoby być korzystne w leczeniu bezsenności. Jeśli zbyt małe stężenia oreksyny prowadzi do nadmiernej senności, być może u części osób z bezsennością jej aktywność jest zbyt wysoka.<sup>21</sup> Prowadzone są obecnie badania kliniczne antagonisty oreksyny, almoreksantu.

### Inne leki

Do innych związków ocenianych w ostatnich latach jako potencjalne leki nasenne należą: modulator kanałów wapniowych  $\alpha$ -2- $\delta$ , agonista receptora 5-HT<sub>1</sub>, antagonist receptoru 5-HT<sub>6</sub>, antagonist receptoru glukokortykoidowego oraz inne, o nieznanym mechanizmie działania. Badano także możliwą poprawę snu związaną ze stosowaniem hormonoterapii zastępczej u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

### Zagadnienia na przyszłość

Bez wątplenia dochodzi do zmian paradygmatów związanych z rozumieniem i leczeniem bezsenności. Wydaje się prawdopodobne, że w przyszłości leczenie farmakologiczne bezsenności obejmie wiele obecnie stosowanych leków i pokrewnych związków o różnej selektywności, sposobie uwalniania oraz właściwościach farmakokinetycznych. Różne leki o działaniu sedatywnym mogą być stosowane u różnych pacjentów z bezsennością. Jest jednak również prawdopodobne, że zostaną zidentyfikowane subpopulacje pacjentów z bezsennością, wykazujące się wrażliwością i odpowiedzią na szczególne interwencje farmakologiczne. Możliwe, że zostaną zidentyfikowani pacjenci ze szczególnymi cechami genetycznymi. Część osób może dobrze reagować na leki wywołujące określone zmiany aktywności EEG, takie jak np. sen wolnofa-

**TABELA 2**

#### Badane strategie terapeutyczne dotyczące bezsenności

BZRA postaci o zmienionym uwalnianiu

BZRA selektywne wobec podtypów receptora, częściowi agoniści lub odwrotni agoniści

Agoniści receptora melatoninowego

Modulatory receptora histaminowego (antagoniści H<sub>1</sub>, agoniści H<sub>3</sub>)

Antagoniści receptora 5-HT<sub>2A</sub>

Antagoniści oreksyny

Modulatory kanału wapniowego  $\alpha$ -2- $\gamma$

BZRA – agonista receptora benzodiazepinowego, H – histamina, 5-HT – serotonina.

Neubauer DN. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 2. 2009.

lowy lub aktywności przedsenne  $\beta$  i  $\gamma$ . U pacjentów z bezsennością z objawami nadmiernego rozbudzenia nocnego i dziennego korzystne mogą być strategie wymierzone w oś podwzgórze-przysadka-nadnercze. Niektóre leki mogą nie powodować działania sedatywnego, inne mogą wymagać podawania przez kilka tygodni przez początkiem działania, a przyjmowanie innych w porze kładzenia się może być przeciwwskazane.

### Nadmierna senność

Podobnie jak w przypadku substancji wywołujących sedację, historyczne dane dokumentują stosowanie substancji pobudzających przez tysiąclecia, choć nadmiernej senności nie postrzegano jako zaburzenia aż do czasów współczesnych. Pochodzenie efedryny jest niejasne, jednak jest ona od dawna obecna w medycynie chińskiej, a substancję aktywną wyodrębniono ostatecznie w XIX wieku. Początki kawy sięgają pierwszego tysiąclecia, a jej ziarna były jednym z najważniejszych przedmiotów międzynarodowej wymiany handlowej na przestrzeni XVII wieku. Doceniano wówczas jej pobudzające działanie. Amfetamina i pokrewne substancje pobudzające stały się powszechnie dostępne na początku lat 30. XX wieku w postaci racemicznego siarczanu amfetaminy, a później preparatów dekstroamfetaminy. Kilka związków amfetaminy uzyskało szczególne wskazania w leczeniu narkolepsji. Lek pobudzający metylofenidat powstał w latach 50. i jest obecnie dostępny w różnych postaciach farmaceutycznych. Pemolina stała się dostępna w 1975 roku i była często zlecana w leczeniu narkolepsji aż do 2005 roku, gdy cofnięto zezwolenie z powodu doniesień o uszkodzeniach wątroby.

### Leki zaaprobowane przez FDA

Pochodne amfetaminy są silnymi substancjami pobudzającymi, często przepiszanymi pacjentom z narkolepsją i innymi chorobami przebiegającymi z nadmierną sennością. Do tych leków mogą należeć preparaty dekstroamfetaminy, mieszane sole amfetaminy oraz metamfetamina. Z podobnych wskazań są przepisywane także różne preparaty metylofenidatu. Choć ogólnie skuteczne, leki te cechują się dużym potencjałem nadużywania. Amerykańska DEA umieszcza te leki w Załączniku II.<sup>22</sup>

Modafinil, zaaprobowany przez FDA w 1998 roku, oraz armodafinil, zaaprobowany w 2007 roku lecz jeszcze niedostępny na rynku, są wskazane do leczenia nadmiernej senności towarzyszącej narkolepsji, właściwie leczonemu OSA oraz zaburzeniom snu związanym z pracą zmianową. Choć działanie tych leków pobudzające stan czuwania zostało dobrze ustalone, jego mechanizm pozo-

staje niejasny. Leki te są umieszczone przez DEA w Załączniku IV.<sup>22</sup>

Hydroksymaślan sodu (gamma hydroksymaślan, GHB) został zaaprobowany przez FDA w 2002 roku do leczenia narkolepsji. Początkowe wskazanie dotyczyło katapleksji, jednak rozszerzono je później o związaną z narkolepsją nadmierną senność w ciągu dnia. Jest to lek wywołujący sedację, podawany dwukrotnie w ciągu nocy. Powoduje znaczący wzrost snu wolnofalowego. Jest umieszczony przez DEA w Załączniku III.<sup>22</sup>

Patofizjologia narkolepsji obejmuje patologiczne okresy cech snu REM podczas czuwania, przybierające postać katapleksji, porażenia przysennego i halucynacji hipnagogicznych. Leki znoszące sen REM, obejmujące niektóre leki przeciwdepresyjne, mogą być korzystne lecz nie mają określonych wskazań w tym zaburzeniu. Jedynie hydroksymaślan sodu uzyskał aprobatę FDA w leczeniu katapleksji.

### Nowe leki i leki w trakcie badań

Podobnie jak w przypadku leków stosowanych przy bezsenności, nowe podejście do leczenia nadmiernej senności obejmuje zarówno odmiany obecnie stosowanych leków, jak i związki o unikatowym mechanizmie działania. Dostępne mogą być nowe postaci amfetaminy i pokrewnych związków. Wśród możliwych nowych leków są proleki i postaci o zmienionych właściwościach farmakokinetycznych. Jak zauważono wyżej, armodafinil, pojedynczy izomer modafinilu, został zaaprobowany przez FDA, choć nie jest jeszcze dostępny na rynku. Choć obecne wskazania do jego stosowania są identyczne z modafinilem, nowe badania kliniczne mogą przynieść nowe zastosowania. Armodafinil cechuje się dłuższym czasem działania niż modafinil i może skutecznie wywoływać stan czuwania w mniejszych dawkach.<sup>23</sup> Innym nowym kierunkiem badań jest stosowanie ampakin, należących do substancji wzbudzających stan czuwania, modulujących aktywność glutaminergiczną. Nieodwracalny inhibitor monoaminoooksydazy typu B, selegilina, jest skuteczny w zmniejszaniu nadmiernej senności i bywa przepisywany pacjentom z narkolepsją, chociaż nie ma swoistych wskazań do jej leczenia.<sup>24</sup> Wśród metabolitów selegiliny są związki amfetaminy. Agoniści hormonu TRH cechują się właściwościami pobudzającymi i mogą być badani pod kątem leczenia nadmiernej senności.<sup>25</sup> Związki mogące pobudzać uwalnianie oreksyn lub działać jako agoniści mogą wpływać na stan czuwania i znaleźć zastosowanie w leczeniu innych objawów związanych z narkolepsją.

Obszarem dość aktywnych badań jest stosowanie antagonistów receptora  $H_3$  lub od-

wrotnych agonistów do pobudzania stanu czuwania lub poprawiania funkcji poznawczych. Uzasadnieniem jest to, że antagonizacja receptora  $H_3$  pobudza większe uwalnianie histaminy i dlatego powoduje większą stymulację. Wyniki części badań sugerują także, że antagoniści receptora  $H_3$  mogą zmniejszać sen REM, co jest cechą mogącą znaleźć zastosowanie terapeutyczne u pacjentów z patologicznymi epizodami REM, np. u pacjentów z narkolepsją.<sup>19</sup>

### Zespół niespokojnych nóg

Choć etiologia zespołu niespokojnych nóg (restless leg syndrome, RLS) jest nieznaną, w badaniach wykazano zaburzenia metabolizmu dopaminy w mózgu oraz zaburzenia stężenia żelaza. Doświadczenie kliniczne z karbidopą/lewodopą potwierdza przydatność związków dopaminergicznych w leczeniu RLS. Dwoma lekami zaaprobowanymi obecnie przez FDA do leczenia RLS są agoniści dopaminy niebędący pochodnymi alkaloidów sporyszu, pramipeksol i ropinirol.

### Nowe leki i leki w trakcie badań

Poza wymienionymi wyżej lekami zaaprobowanymi przez FDA pacjentom z RLS, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na standardowe leczenie lub u których podejrzewa się RLS na tle szczególnych zaburzeń klinicznych, często zleca się leki z kilku innych klas terapeutycznych. Kilka leków na podstawie badań klinicznych uważa się za skuteczne, inne są w trakcie badań. Do tych, których skuteczność wykazano w badaniach, należą lewodopa, gabapentyna, bromokryptyna, rotigotyna, karbamazepina, kwas walproinowy, klonidyna, karbegolina, lizuryd i oksykodon. Do leków, które ocenia się w badaniach, należą różne opioidy (np. metadon, tramadol) i agoniści receptora benzodiazepinowego (np. klonazepam, zolpidem) oraz dihydroergokryptynę, aplindor i topiramet. U części pacjentów z niedoborami żelaza skuteczne mogą być doustne lub dożylnie preparaty zawierające żelazo.<sup>26</sup> FDA dokonuje obecnie przeglądu preparatów gabapentyny o przedłużonym uwalnianiu, przeznaczonych do leczenia RLS. Do przyszłych leków przeznaczonych do terapii RLS mogą należeć plastry i proleki.

### Zaburzenia oddychania podczas snu

Obecnie nie ma leków przeznaczonych swoiście do terapii OSA, choć modafinil i armodafinil mają wskazania do leczenia rezydualnej senności u pacjentów leczonych z powodu OSA. Są jednak liczne związki badane pod kątem możliwości zmniejszania występowania

epizodów bezdechu lub stopnia desaturacji związanej z OSA. Choć OSA jest postrzegany głównie jako problem anatomiczny, wpływ na zapadalność dróg oddechowych ma kontrola nerwowo-mięśniowa górnych dróg oddechowych. Stąd leki poprawiające napięcie błony mięśniowej górnych dróg oddechowych hipotetycznie mogłyby poprawiać objawy OSA.<sup>27</sup> W rzeczywistości w modelach zwierzęcych wykazano korzyści związane ze zwiększeniem aktywności serotonergicznej. W kilku badaniach<sup>28,29</sup> prowadzonych z udziałem osób z OSA oceniano stosowanie serotonergicznych leków przeciwdepresyjnych, jednak wyniki były mieszane i niespójne. Może to częściowo wynikać z faktu, że pobudzenie różnych podtypów receptorów serotoninowych może powodować przeciwne działanie w obrębie błony mięśniowej górnych dróg oddechowych.

Badania farmakologiczne leków mogących znaleźć zastosowanie w terapii OSA obejmowały także leki tłumiące stadium REM (np. niektóre leki przeciwdepresyjne), klonidynę, pochodne metylofenidatu, antagonistów receptorów opioidowych, nikotynę oraz mekroksyprogesteron u mężczyzn i hormonalną terapię zastępczą u kobiet. Argumentem przemawiającym za lekami wpływającymi na sen REM było występowanie dłuższych epizodów bezdechu z towarzyszącymi głębszymi desaturacjami podczas stadium REM u części pacjentów z OSA. Inne strategie obejmowały pobudzanie napędu oddechowego lub modyfikowanie napięcia mięśni górnych dróg oddechowych w odmienny sposób.<sup>30</sup> Stosując kilka leków, uzyskano nieznaczny poprawę objawów OSA, ale z równoczesnym pogorszeniem zasypiania, czasu trwania i jakości snu. Badacze kontynuują ocenę czynników pobudzających stan czuwania, które mogłyby zaradzić zwiększonej senności w ciągu dnia związanej z OSA podczas równoczesnego leczenia pacjentów z powodu choroby stanowiącej podłoże tych dolegliwości.

## Podsumowanie

W ostatnich latach FDA zaaprobowała kilka nowych leków do terapii zaburzeń snu, a wiele cząsteczek o różnorodnych właściwościach farmakologicznych jest obecnie badanych jako możliwe przyszłe leki do stosowania

w terapii bezsenności, OSA, RLS oraz nadmiernej senności w ciągu dnia. Historyczne leki uspokajające i pobudzające zostały odkryte przez przypadek. Poszerzająca się wiedza dotycząca prawidłowej regulacji cyklu sen-czuwanie oraz patofizjologii zaburzeń snu zwróciła uwagę na nowe potencjalne cele interwencji farmakologicznych. Nowe trendy w leczeniu zaburzeń snu powinny pozwolić na zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz winny zwiększyć zakres zaburzeń, poddających się leczeniu farmakologicznemu. Należy jednak podkreślić, że strategie behawioralne stanowią zasadniczy komponent leczenia pacjentów z zaburzeniami snu. Przyszłe badania powinny wykazać, w jakich obszarach strategie farmakologiczne oraz kognitywno-behawioralne zaoferują optymalne korzyści dla pacjentów.

## Piśmiennictwo

- Colten HR, Altevogt BM, eds. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington, DC: The National Academic Press; 2006.
- Borbely AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*. 1999;14(6):557-568.
- Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci*. 1993;13(3):1065-1079.
- Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: Implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2007;11(1):59-70.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-1263.
- Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002;111(2):231-239.
- Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300(1):2-8.
- Porokka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*. 1997;276(5316):1265-1268.
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002;295(5557):1070-1073.
- Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*. 2000;288(5468):1013-1019.
- Kleitman N. *Sleep and Wakefulness*. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1963.
- Walsh JK, Roehrs T, Roth T. *Pharmacologic treatment of primary insomnia*. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2005:749-760.
- Greenblatt DJ. Pharmacokinetic determinants of hypnotic drug action: the art and science of controlling release. *Sleep Med*. 2006.

- Roth T, Hull SG, Lankford DA, Rosenberg R, Scharf MB; Intermezzo Study Group. Low-dose sublingual zolpidem tartrate is associated with dose-related improvement in sleep onset and duration in insomnia characterized by middle-of-the-night (MOTN) awakenings. *Sleep*. 2008;31(9):1277-1284.
- Staner L, Eriksson M, Cornette F, et al. Sublingual zolpidem is more effective than oral zolpidem in initiating early onset of sleep in the post-nap model of transient insomnia: a polysomnographic study. *Sleep Med*. 2008 Nov 7. [Epub ahead of print].
- Montoro J, Sastre J, Bartra J, et al. Effect of H1 antihistamines upon the central nervous system. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(suppl 1):24-28.
- Roth T, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep*. 2007;30(11):1555-1561.
- Monti JM, Jantos H, Boussard M, Altier H, Orellana C, Olivera S. Effects of selective activation or blockade of the histamine H3 receptor on sleep and wakefulness. *Eur J Pharmacol*. 1991;205(3):283-287.
- Parmentier R, Anacleit C, Guhenec C, et al. The brain H3-receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders. *Biochem Pharmacol*. 2007;73(8):1157-1171.
- Morairty SR, Hedley L, Flores J, Martin R, Kilduff TS. Selective 5HT2A and 5HT6 receptor antagonists promote sleep in rats. *Sleep*. 2008;31(1):34-44.
- Brisbare-Roch C, Dingemans J, Koberstein R, et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nat Med*. 2007;13(2):150-155.
- Wise MS, Arand DL, Auger RR, Brooks SN, Watson NF, American Academy of Sleep Medicine. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*. 2007;30(12):1712-1727.
- Nishino S, Okuro M. Armodafinil for excessive daytime sleepiness. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(6):395-414.
- Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: An update. an american academy of sleep medicine report. *Sleep*. 2006;29(11):1415-1419.
- Billiard M. Narcolepsy: Current treatment options and future approaches. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(3):557-566.
- Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord*. 2008;23(16):2267-302.
- Conduit R, Sasse A, Hodgson W, Trinder J, Veasey S, Tucker A. A neurotoxicological approach to the treatment of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2007;11(5):361-375.
- Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, et al. Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008;31(6):824-831.
- Veasey SC. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med*. 2003;2(1):21-29.
- Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, Sanders MH, Ballard RD, Magalang UJ. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the medical therapy for obstructive sleep apnea task force of the standards of practice committee of the american academy of sleep medicine. *Sleep*. 2006;29(8):1036-1044.