

Eszopiclone in the treatment of insomnia

Eszopiklon w leczeniu bezsenności

Marek Jarema, Adam Wichniak

ABSTRACT

Insomnia is an important medical problem; its treatment requires both nonpharmacological methods (education and psychotherapy) and the use of hypnotic agents. The benzodiazepine derivatives may be used as hypnotic agents but their use is substantially limited. The alternative treatment includes so-called z-drugs, which means nonbenzodiazepine hypnotic agents. Their mechanism of

pharmacological action is a GABA-receptor agonism. In general, these drugs improve the quality of sleep (sleep latency, wake after sleep onset, number and duration of awakenings, total sleep time). Contrary to the benzodiazepines they do not possess anti-anxiety, myorelaxant, and anti-seizure properties, and are better tolerated.

Eszopiclone for the treatment of insomnia was not available in Poland. It is not only effective in the treatment of insomnia in comparison to placebo but is also well tolerated. It may be used for a longer time than the benzodiazepines – not only a couple of weeks but per several months. Eszopiclone shortens the sleep latency, decreases the number of wakes after sleep onset and increases total sleep time. It improves the subjective evaluation of sleep by the patients, the quality of sleep and functioning during the day. Its efficacy in the treatment of insomnia in the elderly has also been proved. It is quite well-tolerated and the most frequent side-effect of eszopiclone in the unpleasant taste.

STRESZCZENIE

Bezsenność jest ważnym problemem medycznym, a jej leczenie wymaga stosowania zarówno metod niefarmakologicznych (edukacji i psychoterapii), jak i podawania leków nasennych. Leki będące pochodnymi benzodiazepiny mogą być stosowane jako leki nasenne, jednak ich podawanie wiąże się z istotnymi ograniczeniami. Jako alternatywne leki nasenne coraz częściej są stosowane tzw. zetki, czyli niebenzodiazepinowe leki



Received 2.03.2020
Accepted 20.04.2020

AFFILIATION / AFILIACJA

Instytut Psychiatrii i Neurologii

KEYWORDS

- insomnia
- pharmacotherapy
- eszopiclone
- efficacy
- tolerability

SŁOWA KLUCZOWE

- bezsenność
- farmakoterapia
- eszopiklon
- skuteczność
- tolerancja

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Jarema
Instytut Psychiatrii i Neurologii,
III Klinika Psychiatryczna
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

nasenne. Ich mechanizm działania farmakologicznego polega głównie na agonizmie wobec receptora GABA. Ogólnie leki te poprawiają jakość snu (ułatwiają zasypianie, zmniejszają liczbę wybudzeń nocnych i skracają ich czas oraz wydłużają czas snu). W odróżnieniu od benzodiazepin, nie mają działania przeciwłękowego, rozluźniającego mięśnie ani przeciwdrgawkowego i są lepiej tolerowane.

Eszopiklon to lek, który nie był dotychczas dostępny do leczenia bezsenności w Polsce. Jest on nie tylko skuteczny w leczeniu tego zaburzenia snu, ale dodatkowo

jest dobrze tolerowany w porównaniu ze stosowaniem placebo. Może być też stosowany przed dłuższy okres niż pochodne benzodiazepiny – nie kilka tygodni, ale kilka miesięcy. Eszopiklon ułatwia zasypianie, zmniejsza liczbę wybudzeń w nocy i wydłuża sen. Sprawia także, że poprawie ulegają subiektywne odczucia pacjentów dotyczące jakości snu oraz funkcjonowania w ciągu dnia. Wykazano też jego przydatność w leczeniu bezsenności u osób starszych. Jest dość dobrze tolerowany, a najczęściej zgłaszanym objawem ubocznym jest nieprzyjemny smak w ustach.

Objective

The aim of this paper is to present the possibilities and limitations of the use of eszopiclone in the treatment of insomnia.

Literature review

Insomnia is considered a dyssomnia, i.e. a disorder where the problem is sleep time (too short in this case). Insomnia is often considered as the so-called diseases of affluence. This is well based because the progress of civilisation favours sleep disorders. This is due, for example, to the need to maintain attention for a long time in relation to longer working hours and competition on the labour market. In addition, modern lifestyles are conducive to stressful situations, which may be responsible, among other things, for the deterioration of sleep quality. It is estimated that in Western countries 1/3 of the population reports 1 or more symptoms of insomnia and 10% meet the diagnostic criteria for this disorder (Lindberg *et al.* 2020).

Due to its duration, insomnia can be classified as: transient (related to a specific life situation, up to several days), acute (up to several weeks) or chronic (over 1–3 months). Due to the reason that causes insomnia, in the past it was classified as primary or secondary, but nowadays the view that it is more appropriate to divide it into primary and coexisting with other disorders prevails. Such a division is to emphasise that the treatment of the disorder itself causing insomnia in its chronic form is usually insufficient for full normalisation of the disturbed sleep (Wichniak and Jarema 2018; Szelenberger and Skalski 2011). The international classification of sleep disorders (Siemiński *et al.* 2018) additionally distinguishes between psychophysiological insomnia (in people with abnormal sleep habits and beliefs that perpetuate insomnia), reactive (when a stress factor occurs), paradoxical (the patient complains about insomnia, but objective methods of assessment do not confirm it), caused by the use of psychoactive substances,

occurring in the course of somatic or mental illnesses and idiopathic (without an identifiable cause, i.e. primary).

The diagnosis of insomnia is based on the patient's complaints about the disturbed sleep and the assessment of the patient's functioning and well-being during the day. It is important to differentiate whether the patient complains about difficulties in falling asleep (more than 30 minutes of waiting for sleep), waking up at midnight (not related to the need to use the bathroom for example) or waking up too early (in relation to the regime of the day). The convention is that these disorders should occur at least 3 times a week during the last month. It should be borne in mind that these parameters are assessed under conditions conducive to sleep; noise, inappropriate ambient temperature, uncomfortable bedding, overeating, stimulants, etc. can disturb sleep, but cannot constitute the basis for the diagnosis of insomnia.

Sleep medicine uses objective methods to assess insomnia, such as actigraphy or polysomnography. These methods allow an objective assessment of the quality of sleep, which is important because most insomnia patients exaggerate their sleep problems. Therefore, it is important how people close to the patients assess their complaints (whether they confirm them or not). A useful tool for the assessment of sleep disorders (which has therapeutic qualities at the same time) is to keep a sleep log, in which the patient records the time of going to bed, the length of waiting for sleep, the number and total duration of waking up during the night, the time of getting up in the morning, and also assesses the quality of sleep.

Clinical scales, such as the Epworth Sleepiness Scale and the Athens Insomnia Scale (Fornal-Pawłowska *et al.* 2011) are also useful methods for diagnosing sleep disorders. The Insomnia Severity Index, ISI, (Bastien *et al.* 2001) is a valuable tool for assessing its severity.

Once insomnia is diagnosed, it should be treated. In general, non-pharmacological and pharmacological methods are available.

Non-pharmacological therapeutic methods are primarily appropriate education of the patient, e.g. in terms

of sleep hygiene. Specialised centres of sleep medicine also recommend psychotherapy, primarily the cognitive-behavioural therapy, which is now recommended as the primary method of treatment of this disorder (Qaseem *et al.* 2016; Riemann *et al.* 2017). Sleeping medication should be used only in the treatment of short-term insomnia and in those patients with chronic insomnia in whom a significant severity of symptoms, patient preferences or the incomplete effectiveness of non-pharmacological interventions justify their use. It is worth noting that patients who were prescribed sleeping medication due to insomnia also expressed a desire to learn non-pharmacological methods of sleep disorder therapy (Kesselheim *et al.* 2019; Kuntz *et al.* 2019).

Pharmacological treatment of insomnia

Most patients start insomnia treatment with over-the-counter drugs, mainly herbal, such as extracts from valerian, lemon balm, hop cones. These drugs have low efficacy and when taken in large quantities, they may disrupt psychomotor performance the next morning. Melatonin, another over-the-counter drug, is recommended for people with circadian rhythm sleep disorders, working shifts or changing time zones, but also blind people. In primary insomnia, melatonin rarely has a good effect. However, there are reports of relatively good effect of melatonin in schizophrenic patients suffering from insomnia (Oliveira *et al.* 2019) and people with autism spectrum disorders. In a form with a prolonged effect, which is not available in Poland, it is also used in people aged 55 and over (Wichniak *et al.* 2018).

Benzodiazepine derivatives (BDZ) are quite widely used sleeping pills, although it should be remembered that, in addition to the sleeping effect, they reduce muscle tension, increase the seizure threshold and have an anti-anxiety effect. BDZ registered for use as sleeping pills are estazolam, flunitrazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam and temazepam. In the treatment of insomnia, however, temazepam is recommended as a first-choice drug (Sateia *et al.* 2017; Wichniak 2015). According to the standards of pharmacological treatment of some sleep disorders, BDZs are sometimes used in sleep disorders because they have an initial high efficacy, act quickly, are safe and well-tolerated (Wichniak 2015; Bieńkowski *et al.* 2019). The latter requires a comment, because when using BDZ in sleep disorders, attention must be paid to their potential adverse effects on the respiratory centre (making breathing difficult, increasing sleep apnoea), cognitive function disorders (memory and attention), increasing the risk of falls (especially in older people). Clinically, the biggest problem is the risk of addiction and the problem of withdrawal symptoms, including rebound insomnia.

An alternative to BDZ in the treatment of insomnia is non-benzodiazepine sleeping pills (NBDZ). This name is a bit awkward, so it is common to describe this group of

sleeping pills as “z-drugs”. This name is even sometimes used in English literature to refer to these drugs. The main mechanism of their pharmacological action is agonism of GABA receptors, but this does not distinguish them from BDZs, which have a similar mechanism of action. Despite this similarity, BDZ can be distinguished from “z-drugs,” because the latter act only on sleep (they have no anxiety, anticonvulsant or muscle-relaxing effects) and are sometimes recommended in older people; BDZs in this population of patients are not recommended. “Z-drugs” are also different than BDZs in general by their shorter duration of action (e.g. zopiclone has a half-life of 5–6 hours, eszopiclone 6 hours and diazepam even 20–50 hours), lower risk of serious side effects and lower risk of substance dependence. In the recommendations for the pharmacological treatment of insomnia for General Practitioners, “z-drugs” are indicated as drugs to improve falling asleep and staying asleep (Matheson *et al.* 2017).

Eszopiclone

Apart from “z-drugs” available so far in Poland: zaleplon, zolpidem, zopiclone, in the United States eszopiclone is also commonly used to treat insomnia. It is a drug from the cyclopyrrolones group and it is a drug with a similar chemical structure to zopiclone as it is its laevorotatory isomer (Scharf *et al.* 2005).

In terms of structure, it is therefore different from other sleeping pills: pyrazolopyrimidine, imidazopyridine, barbiturates, benzodiazepine (Briellemeier 2006). It affects the sleep parameters by binding to the GABA receptor. The half-life is 6 hours, so it is similar to the half-life of zopiclone. After intake, it is mainly metabolised by the liver (through oxidation and demethylation) and its metabolites are not active. Meals do not affect the clinical effect of the drug.

The efficacy of eszopiclone has been evaluated in many randomised clinical trials, that lasted, which is important, not only for several weeks, but also in trials lasting up to 6 months. This is one of the few sleeping pills registered to treat insomnia for such a long period of time.

In a 6-week trial, the efficacy and tolerance of eszopiclone administered in two doses (2 mg and 3 mg) were evaluated compared to placebo in over 300 patients with primary insomnia (Zamit *et al.* 2004). Patients were evaluated on the basis of polysomnographic examination during the first, fifteenth and twenty-ninth night. Subjective evaluation of sleep by the patients themselves at the same time and additionally the last night (between the 43rd and 44th day of the study) was also analysed. It was found that both doses of eszopiclone (2 mg and 3 mg) resulted in a significant reduction in sleep latency compared to placebo. Active treatment (administration of eszopiclone) also improved the quality of sleep compared to placebo. The polysomnographic examination showed that the sleep was significantly prolonged and

lasted 7 hours or more in a slightly higher percentage of patients taking 3 mg (67%) than in the group of patients receiving 2 mg of eszopiclone; the percentage of patients meeting this criterion and receiving placebo was significantly lower (37%). Another parameter indicating a better effect of the eszopiclone than the placebo was the reduction in the number of waking up from sleep. The patients' subjective feelings about the quality and depth of sleep were consistent with the objective analysis of the examined criteria. After the end of the trial (and withdrawal of eszopiclone and placebo) no rebound (relapse of insomnia) was observed. Also the study of psychomotor performance did not show any deterioration after treatment compared to the pre-treatment evaluation. In the assessment of treatment tolerance, it was noted that the most frequently reported adverse symptom was the sensation of an unpleasant taste in the mouth, most often among patients receiving eszopiclone in the dose of 3 mg. Similarly, in this group of subjects dizziness and daytime sleepiness were more frequently observed. After completion of the trial, however, no differences were found in the occurrence of adverse symptoms concerning the central nervous system, usually occurring with the withdrawal of other sleeping pills.

In another trial using 3 mg of eszopiclone compared to placebo (in a double-blind evaluation), 788 patients with chronic insomnia were assessed for sleep latency, overall sleep duration, number of awakenings and subjectively reported quality of sleep, as well as functioning on the day after administering the dose, daytime alertness and well-being after the first week of the trial and every month for up to 6 months of the trial (Krystal *et al.* 2003). The use of eszopiclone proved to be significantly more effective than the administration of placebo in normalising the assessed sleep parameters. These differences were visible already after the first week of the trial (evaluation of short-term treatment), as well as after subsequent months of the trial (long-term treatment). At all times when efficacy was assessed in both groups, patients treated with eszopiclone fell asleep faster, woke up less often during the day and slept longer than those who received placebo. As in the previous trial, the most frequently reported side effect was an unpleasant taste in the mouth; other reported symptoms were headache, pain (unspecified), nausea and infection or pharyngitis. These infections, referred to as colds, did not result in interruption of participation. In total, 12.8% of patients in the group treated with eszopiclone and 7.1% of patients receiving placebo did not complete the study. The most common cause of premature termination of the trial was sleepiness, depression, unpleasant taste in the mouth, headaches, asthenia; insomnia was also reported as a cause of discontinuing the trial, but only in the group receiving placebo. The percentage of people reporting new side effects or deterioration of symptoms already reported in the trial after the end of treatment

was similar in both groups (about 11%). No seizures, hallucinations or perception disorders, which are not so rare after discontinuation of sedative sleeping pills, have been reported after terminating treatment with eszopiclone.

In another long-term clinical trial, the efficacy of 3 mg eszopiclone was assessed in comparison to placebo in 830 patients with primary insomnia. The age of the subjects ranged from 21 to 64 years (Walsh *et al.* 2007). Clinical evaluations (sleep latency, awakening from sleep, quality of sleep, daytime alertness, ability to concentrate, physical well-being, functioning at the beginning of the trial) were performed at monthly intervals and 14 days after the end of the trial. Patient assessments were also recorded at weekly intervals, using the telephone system. A higher percentage of patients receiving placebo than patients treated with eszopiclone did not complete the study (52% vs. 37%). The mean sleep latency was significantly shorter in the eszopiclone group during the 4th to 6th month of treatment. In each month of the study, sleep parameters and daily functioning were better in the assessment of patients receiving eszopiclone than placebo. The use of the Insomnia Severity Index (Bastien *et al.* 2001) showed the prevalence of treatment with eszopiclone over placebo: scores on this scale ≤ 7 , indicating remission of insomnia, were reached by 42% of patients in the eszopiclone group compared to only 13% in the placebo group after the first month of the trial and 46% vs. 15% respectively after three months of the trial. Also the evaluation performed with other tools, e.g. Epworth Sleepiness Scale or fatigue assessment scale, showed a significant prevalence of the eszopiclone over placebo at monthly intervals. When the functioning of patients was assessed, it turned out that during the trial, patients receiving eszopiclone reported fewer limitations in their professional activities, e.g. loss of productivity. Also, various parameters of quality of life assessment were significantly improved after treatment with eszopiclone, which was not observed in subjects receiving placebo. Significantly more patients from the group treated with eszopiclone reported an unpleasant taste in the mouth, sleepiness and muscle pain during the trial compared to the group receiving placebo.

Evaluating the efficacy and tolerance of drugs used to treat insomnia for general practitioners, Wilt *et al.* (2016) noted that in many trials the “z-drugs” proved to be effective compared to placebo, but direct comparisons between different hypnotics are rare and do not allow for drawing conclusions.

In the above-mentioned trials, the efficacy and tolerance of eszopiclone were compared with placebo. However, in the trial by Erman *et al.* (2008), in addition to a comparison with placebo, a comparison with an active comparator – zolpidem, administered at a dose of 10 mg was also used. Different doses of eszopiclone were used in this study: 1 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg. The study included patients aged 21–64 years with insomnia. Insomnia was defined as a length of sleep equal to or less than 6.5 hours

and time before falling asleep of more than 30 minutes – occurring in the last month. Apart from standard methods of insomnia assessment, including assessment of subjective experiences of patients, polysomnography was also performed. The results indicate that the treatment of each of the doses of the active drug has been more effective than placebo. The dose of 3 mg of eszopiclone proved to be more effective, taking into account the examined sleep parameters, than lower doses of this drug, and comparable to the dose of 10 mg of zolpidem. This applies both to efficacy assessments made subjectively by patients and objective assessments – using polysomnography. Comparing side effects in patients receiving the highest doses of eszopiclone (3 mg) and 10 mg of zolpidem, symptoms from the central nervous system were reported in 12.5% treated with eszopiclone 3 mg and 23.4% treated with zolpidem. Although the authors of the trial reserve that the aim of this trial was not to compare the efficacy and tolerance of eszopiclone and zolpidem, the analysis of numerical data shows that people treated with zolpidem more often report such side effects as dizziness, sleepiness, hallucinations and nausea. The same percentage of patients in both groups reported headaches, while only patients receiving eszopiclone reported an unpleasant taste in the mouth.

As a way of dealing with this symptom, Yoshida *et al.* (2019) evaluated the use of various liquids with intense taste, such as orange juice, lactic acid solution or sports drinks (drinks containing sugar and salt in various combinations, used by athletes). One tablet of eszopiclone or zopiclone was dissolved in these liquids. It turned out that all these liquids suppress the unpleasant (bitter) taste of these drugs more effectively than water. The authors suggest that since the tested drinks contained citric acid, elimination of unpleasant taste in the mouth after taking these drugs is the result of interaction between these drugs and citric acid.

Studies on the efficacy and tolerance of eszopiclone with another active comparator, zopiclone, in nearly 200 patients during 6 weeks of treatment confirmed similar efficacy and tolerance of both drugs, with particular emphasis on the fact that eszopiclone extended the sleep period and improved its quality (Pinto *et al.* 2016).

In the summary study of clinical trials on the efficacy and tolerance of eszopiclone, it was concluded that this drug is an effective sleeping drug, and its action is to initiate sleep (to facilitate the process of falling asleep) and maintain sleep. At the same time, when used as recommended, it is a safe medicine, as it does not cause adverse side effects. An extensive publication recently published in the Cochrane database concluded that eszopiclone an effective drug that has a beneficial effect on falling asleep and maintaining sleep. Taking this medicine as recommended proves that it is well-tolerated (Cochrane Database Syst. Rev. 2018). A review of many studies on eszopiclone has shown that sleep latency when using eszopiclone has been

reduced by 11.94 minutes compared to placebo. Similarly, the awakening periods from sleep were shortened (by 17 minutes). The total sleep time was 27.7 minutes longer after the eszopiclone treatment than in the control group, and the alertness evaluation on the next day was better among those who received eszopiclone.

A meta-analysis developed recently by Liang *et al.* (2019), based on 8 clinical trials, which included 2809 patients, shows that eszopiclone effectively improves various sleep parameters: sleep latency, number and duration of night-time awakenings, overall sleep duration in different treatment periods: 1 week, 2 weeks, one month, three months and six months. Improvement after use of the drug also included such subjectively reported parameters as sleep quality, daytime functioning and alertness and physical well-being within the same time frame. Studies show that young and middle-aged people may experience upper respiratory tract infections, sleepiness, unpleasant taste in the mouth, and dry mouth more often during treatment with eszopiclone, while unpleasant mouth taste and sleepiness were the most commonly reported symptoms among older people.

Another meta-analysis concerned the assessment of the effectiveness of NBDZs in the treatment of respiratory disorders (Nigam *et al.* 2019). The authors analysed 17 clinical trials performed over 30 years, which aimed to determine the influence of NBDZs (i.e. “z-drugs”) on sleep parameters in patients with respiratory disorders during sleep. This analysis proved that treatment with zolpidem or eszopiclone does not lead to deterioration of breathing parameters (apnoea-hypopnea index – AHI).

The above-mentioned trials were conducted on patients with primary insomnia. Clinical practice proves that insomnia is a very important problem in people suffering from other diseases, especially mental disorders. However, there are very few scientific studies on the effect of sleeping pills in such patients. Summarising 5 extensive randomised clinical trials on the use of 3 mg of eszopiclone in patients with depression, generalised anxiety disorders, menopause and rheumatoid arthritis, Krystal *et al.* (2010) found that the effect of the use of eszopiclone in patients suffering from sleep disorders and other concomitant conditions was less visible than in patients with primary insomnia. The last significant effect was among patients with depression and generalised anxiety disorders. On the other hand, the functioning of all the examined patients was similar during the day. According to the authors of this study, the fact of better improvement of sleep parameters after taking eszopiclone in primary than secondary insomnia suggests that the existence and treatment of primary diseases affect the sleeping effect of the drug. It is hard to disagree with that.

The efficacy of eszopiclone was also assessed in the population of elderly people (over 65 years of age). Kirkwood and Breden (2010) estimated that sleep disorders are reported in 50% of this population and much more

often, because in 2/3 of cases, where older people have received institutionalised care. As is known, older people generally suffer from a variety of somatic diseases, for which they have to take different medicines. If they suffer from insomnia, it may be associated with the use of such drugs, and in addition, the administration of sleeping pills may cause adverse drug interactions and worsen the health of patients. In addition, some medicines used to improve sleep have a clear sedative effect; they can interfere with cognitive functions, cause hypotonia and lead to falls and injuries, which is why BDZs are not administered in older people, among others. The anticholinergic symptoms of some drugs (e.g. tricyclic antidepressants used for facilitating sleep) also carry this danger, as do the small doses of antipsychotics that are sometimes recommended for use in sleep.

An alternative to these methods of treating insomnia in the elderly can be “z-drugs,” and above all – eszopiclone. There are clinical trials that prove the efficacy and tolerance of this drug in this population of patients. The use of sleeping pills is limited among these patients, for example due to increased sensitivity and symptoms of intolerance of treatment. It is also important that there is little research to assess the efficacy and tolerance of such drugs in the population of patients over 65 years of age. As the use of BDZ is associated with an increased risk of hypotonia, the patient’s cognitive functions can be disturbed. It is possible that the patient will feel lost, confused, and dizzy, or won’t be able to keep balance. Thus, it is understandable and justified to look for alternative medicines to treat sleep disorders in older people. The administration of other drugs to improve sleep, such as tricyclic antidepressants (e.g. amitriptyline, doxepin), is not recommended for older people due to anticholinergic symptoms. It should be recalled that the use of seemingly well-tolerated preparations that act on histamine receptors and are offered over-the-counter is also inadvisable precisely because of the anticholinergic symptoms and the risk of feeling lost.

Doses of eszopiclone used in elderly people are sometimes lower than in middle-aged people and are 1 or 2 mg. Both of these doses have been shown to be effective in reducing sleep latency, while a dose of 2 mg is sometimes effective in maintaining sleep. In addition to sleep parameters, eszopiclone improved many domains in the assessment of quality of life, as well as the general well-being of the people treated. The number and duration of daily naps have also decreased.

In elderly people with primary chronic insomnia, administration of eszopiclone for 2 weeks compared to placebo led to improved sleep parameters (assessed in polysomnography), also subjectively evaluated by the patients themselves, who indicated improvement in falling asleep, maintaining sleep and duration of sleep (McCall *et al.* 2006).

Long-term (12 weeks) treatment with eszopiclone at a dose of 2 mg compared to placebo in older people with

primary insomnia has proven to improve sleep parameters: sleep time increased by about 63 minutes on average, sleep latency shortened by about 24 minutes on average and time of awakenings shortened by 36 minutes on average. All the differences in the assessed parameters were significant compared to those of the placebo group. No rebound insomnia was observed after completion of the trial. The most frequently observed adverse symptoms were headaches (almost as frequent in both groups of subjects) and infections of the nasal part of the throat (in both groups). On the other hand, unpleasant taste in the mouth was reported by 12.4% of patients receiving eszopiclone against 1.5% receiving placebo (Ancoli-Israrel *et al.* 2010).

Abad and Guilleminault (2018) indicate that the choice of sleeping drug in patients in this group depends on the type of sleep disorder. In case of difficulties falling asleep, they suggest using ramelteon (a selective agonist of melatonergic MT1 and MT2 receptors, not registered in our country) or short-acting “z-drugs,” while for maintaining sleep they recommend low doses of suvorexant (hypocretin receptor antagonist, not registered in our country). In order to eliminate awakening from sleep, they recommend low doses of zolpidem with sublingual administration or zaleplon. Eszopiclone, like zolpidem in its prolonged effect form, is recommended both to improve falling asleep and maintaining sleep. Like other authors, they do not recommend BDZs in older people. They indicate that the patients sometimes use melatonin, diphenhydramine, tryptophan, preparations containing extract from the valerian for the treatment of insomnia, although they are not registered by the FDA.

Takahashi *et al.* (2018) stated that in older people the effect on the day after a single dose of 1 mg of eszopiclone allowed to consider it as a harmless dose. In turn, Kuntz *et al.* (2019) point out that appropriate education of people treated with “z-drugs” facilitates the withdrawal of these drugs.

Analysis from the Cochrane database (2018) proves that eszopiclone is effective in the treatment of insomnia and well-tolerated not only in the group of people up to 64 years of age, but also in the group of older people, although no statistics comparing the effect of this drug in groups of people up to and above this age limit have been conducted. Regardless of the choice of sleeping pills, patient education and advice from pharmacists are conducive to the proper use of medicines by older patients (Kuntz *et al.* 2019).

Conclusions

To sum up, it can be concluded that, compared to other sleeping pills, eszopiclone has two characteristics:

1. It is an effective sleeping drug that can be used for several months;
2. It is a sleeping drug recommended for the treatment of insomnia in older people. ■

Cel

Celem pracy jest przedstawienie możliwości i ograniczeń zastosowania eszopiclonu w leczeniu bezsenności.

Przegląd piśmiennictwa

Bezsenność zaliczana jest do dyssomnii, czyli takich zaburzeń, w których problemem jest czas snu (w tym przypadku zbyt krótki). Bezsenność często zalicza się do tzw. chorób cywilizacyjnych. Jest w tym sporo racji, gdyż postęp cywilizacyjny sprzyja m.in. zaburzeniom snu. Wynika to chociażby z konieczności długiego utrzymywania uwagi związanej z wydłużeniem czasu pracy i konkurencją na rynku pracy. Poza tym współczesny tryb życia sprzyja powstawaniu sytuacji stresowych, które mogą odpowiadać m.in. za pogorszenie jakości snu. Szacuje się, że w krajach zachodnich 1/3 populacji zgłasza 1 lub więcej objawów bezsenności, a 10% spełnia kryteria diagnostyczne dla tego zaburzenia (Lindberg i wsp. 2020).

Ze względu na czas trwania bezsenność może być klasyfikowana jako: przygodna (związana z konkretną życiową sytuacją, o czasie trwania do kilku dni), krótkotrwała (o czasie trwania do kilku tygodni) lub przewlekła (o czasie trwania powyżej 1–3 miesięcy). Ze względu na przyczynę ją wywołującą bezsenność była klasyfikowana jako pierwotna lub wtórna, obecnie jednak przeważa pogląd, że bardziej właściwy jest jej podział na pierwotną i współistniejącą z innymi zaburzeniami. Taki podział ma podkreślać, że leczenie samego zaburzenia wywołującego bezsenność w jej przewlekłej postaci jest przeważnie niewystarczające dla pełnej normalizacji zaburzonego snu (Wichniak i Jarema 2018; Szelenberger i Skalski 2011). W międzynarodowej klasyfikacji zaburzeń snu (Siemiński i wsp. 2018) dodatkowo wyróżnia się bezsenność psychofizjologiczną (u osób przejawiających nieprawidłowe nawyki i przekonania związane ze snem, które utrwalają bezsenność), reaktywną (przy wystąpieniu czynnika stresowego), paradoksalną (pacjent skarży się na bezsenność, ale obiektywne metody oceny tego nie potwierdzają), powodowaną używaniem substancji psychoaktywnych, występującą w przebiegu chorób somatycznych lub psychicznych i idiopatyczną (bez uchwytnej przyczyny, czyli pierwotną).

Rozpoznanie bezsenności opiera się na skargach pacjenta na zaburzony sen oraz na ocenie funkcjonowania i samopoczucia pacjenta w ciągu dnia. Ważne jest rozróżnienie, czy pacjent skarży się na trudności z zasypianiem (powyżej 30 minut oczekiwania na sen), wybudzenia śródnocne (niezwiązane z koniecznością np. skorzystania z łazienki) lub zbyt wczesne budzenie się (w odniesieniu do reżimu dnia). Umownie przyjmuje się, że zaburzenia te powinny występować co najmniej 3 razy w tygodniu w ciągu ostatniego miesiąca. Należy przy tym pamiętać, że parametry te ocenia się w warunkach

sprzyjających sianiu; hałas, niewłaściwa temperatura otoczenia, niewygodne poślanie, przejedzenie, używki itd. mogą zakłócać sen, nie mogą jednak stanowić podstawy dla rozpoznania bezsenności.

W medycynie snu korzysta się z takich obiektywnych metod oceny bezsenności, jak aktygrafia lub polisomnografia. Metody te pozwalają na obiektywną ocenę jakości snu, co jest ważne chociażby z tego powodu, że większość chorych na bezsenność wyolbrzymia swoje problemy ze snem. Dlatego ważne jest, jak osoby bliskie pacjentowi oceniają jego skargi (czy je potwierdzają, czy nie). Przydatnym dla oceny zaburzeń snu narzędziem (mającym jednocześnie walory terapeutyczne) jest prowadzenie dziennika snu, w którym pacjent notuje godzinę pójścia do łóżka, długość oczekiwania na sen, liczbę i łączny czas trwania wybudzeń w ciągu nocy, godzinę porannego wstania, a także ocenia jakość snu.

Przydatnymi metodami diagnozowania zaburzeń snu są także skale kliniczne, np. Skala Senności Epworth czy Ateńska Skala Bezsenności (Fornal-Pawłowska i wsp. 2011). Skala nasilenia bezsenności Insomnia Severity Index, ISI (Bastien i wsp. 2001), stanowi cenne narzędzie do oceny jej ciężkości.

Po zdiagnozowaniu bezsenności należy przystąpić do jej leczenia. Ogólnie rzecz biorąc, dostępne są metody niefarmakologiczne oraz farmakologiczne.

Niefarmakologiczne metody terapeutyczne to przede wszystkim odpowiednia edukacja pacjenta, np. w zakresie higieny snu. Wspecjalizowane ośrodki medycyny snu zalecają także psychoterapię, przede wszystkim w nurcie poznawczo-behawioralnym, która jest obecnie zalecana jako podstawowa metoda leczenia tego zaburzenia (Quassem i wsp. 2016; Riemann i i wsp. 2017). Leki nasenne powinny być stosowane tylko w leczeniu bezsenności krótkotrwałej i u tych pacjentów z bezsennością przewlekłą, u których znaczne nasilenie objawów, preferencje pacjenta lub niepełna skuteczność interwencji niefarmakologicznych uzasadniają ich użycie. Warto podkreślić, że pacjenci, którym zaordynowano leki nasenne z powodu bezsenności, wyrażali również chęć zapoznania się z niefarmakologicznymi metodami terapii zaburzeń snu (Kesselheim i wsp. 2019; Kuntz i wsp. 2019).

Farmakologiczne leczenie bezsenności

Większość pacjentów rozpoczyna leczenie bezsenności od leków dostępnych bez recepty, głównie ziołowych, takich jak ekstrakty z kozłka lekarskiego, melisy, szyszek chmielu. Leki te mają niską skuteczność, a przyjmowane w dużych ilościach mogą zaburzać sprawność psychomotoryczną kolejnego dnia rano. Melatonina, inny lek dostępny bez recepty, jest z kolei zalecana osobom z zaburzeniami rytmu okołodobowego snu i czuwania, pracującym zmianowo lub zmieniającym strefę czasową, także osobom niewidomym. W bezsenności pierwotnej melatonina rzadko przynosi dobry efekt. Spotyka się

jednak doniesienia o w miarę dobrym efekcie stosowania melatoniny u chorych na schizofrenię cierpiących na bezsenność (Oliveira i wsp. 2019) i u osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu. W formie o przedłużonym działaniu, w Polsce niedostępnej, jest ona stosowana także u osób w wieku od 55 r.ż. (Wichniak i wsp. 2018).

Pochodne benzodiazepiny (BDZ) są dość szeroko stosowanymi lekami nasennymi, chociaż należy pamiętać, że, oprócz efektu nasennego, zmniejszają one napięcie mięśniowe, podwyższają próg drgawkowy, mają też efekt przeciwlękowy. BDZ zarejestrowanymi do stosowania jako leki nasenne są estazolam, flunitrazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam i temazepam. W leczeniu bezsenności zalecane jest jednak stosowanie przede wszystkim temazepamu (Sateia i wsp. 2017; Wichniak 2015). Według standardów leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń snu, BDZ bywają stosowane w zaburzeniach snu, bowiem mają początkową dużą skuteczność, działają szybko, są bezpieczne i dobrze tolerowane (Wichniak 2015; Bieńkowski i wsp. 2019). Te ostatnie cechy wymagają komentarza, bowiem stosując BDZ w zaburzeniach snu, trzeba zwracać uwagę na ich potencjalnie niekorzystny wpływ na ośrodek oddechowy (utrudnianie oddychania, wzmaganie bezdechu sennego), zaburzenia funkcji poznawczych (pamięci i uwagi), zwiększanie ryzyka upadków (szczególnie u osób starszych). Kluczowym największym problemem jest ryzyko uzależnienia oraz problem powstawania objawów odstawiennych, w tym bezsenności z odbicia.

Alternatywą dla BDZ w leczeniu bezsenności są niebenzodiazepinowe leki nasenne (NBDZ). Nazwa ta jest nieco niezręczna, więc powszechnie przyjęło się określanie tej grupy leków nasennych jako „zetki”. Nawet w piśmiennictwie anglojęzycznym leki te bywają określane jako „z-drugs”. Zasadniczym mechanizmem ich działania farmakologicznego jest agonizm wobec receptorów GABA, ale ta cecha nie odróżnia ich od BDZ, które mają podobny mechanizm działania. Mimo takiego podobieństwa można odróżnić BDZ od „zetek”, bowiem te ostatnie działają tylko nasennie (nie mają działania przeciwlękowego, przeciwdrgawkowego i rozluźniającego mięśnie) i bywają zalecane u ludzi starszych; BDZ w tej populacji pacjentów nie są wskazane. „Zetki” od BDZ różnicuje także ogólnie krótszy okres działania (np. zopiklon ma okres półtrwania 5–6 godzin, eszopiklon 6 godzin, a diazepam nawet 20–50 godzin), niższe ryzyko groźnych objawów niepożądanych i niższe ryzyko uzależnienia. W zaleceniach dotyczących farmakologicznego leczenia bezsenności dla lekarzy POZ właśnie „zetki” wskazane są jako leki służące poprawie zasypiania i utrzymaniu snu (Matheson i wsp. 2017).

Eszopiklon

Oprócz dostępnych dotychczas w Polsce „zetek”: zaleplon, zolpidem, zopiklon, w Stanach Zjednoczonych

w leczeniu bezsenności powszechnie stosowany jest także eszopiklon. To lek z grupy cyklopyrolonów i jest to lek o podobnej budowie chemicznej do zopiklonu, bowiem jest jego lewoskrętnym izomerem (Scharf i wsp. 2005).

Pod względem budowy jest więc odmienny od innych leków nasennych: pyrazolopyrimidyn, imidazolopyridyn, barbituratów, benzodiazepin (Brielmeier 2006). Jego działanie nasenne wynika z wiązania się z receptorem GABA. Okres półtrwania wynosi 6 godzin, jest więc podobny do okresu półtrwania zopiklonu. Po przyjęciu jest metabolizowany głównie wątrobie (poprzez oksydację i demetylację), a jego metabolity nie są aktywne. Posiłki nie wpływają na efekt kliniczny leku.

Skuteczność eszopiklonu oceniano w wielu randomizowanych badaniach klinicznych, co ważne nie tylko kilkutygodniowych, ale także w badaniach trwających do 6 miesięcy. Jest to jeden z nielicznych leków nasennych zarejestrowanych do leczenia bezsenności przez tak długi okres czasu.

W 6-tygodniowym badaniu oceniano skuteczność i tolerancję eszopiklonu podawanego w dwóch dawkach (2 mg i 3 mg) w porównaniu z placebo u ponad 300 pacjentów z pierwotną bezsennością (Zamit i wsp. 2004). Pacjenci byli oceniani na podstawie badania polisomnograficznego w czasie pierwszej, piętnastej i dwudziestej dziewiątej nocy. Analizowano też subiektywną ocenę snu przez samych pacjentów w tym samym czasie i dodatkowo ostatniej nocy (przypadającej pomiędzy 43. a 44. dniem badania). Stwierdzono, że obie dawki eszopiklonu (2 mg i 3 mg) spowodowały istotną redukcję latencji snu w porównaniu z placebo. Aktywne leczenie (podawanie eszopiklonu) poprawiało też jakość snu w porównaniu z podawaniem placebo. W badaniu polisomnograficznym wykazano, że u nieco większego odsetka pacjentów przyjmujących 3 mg (67%) niż w grupie badanych otrzymujących 2 mg eszopiklonu sen istotnie się wydłużył i trwał 7 godzin lub dłużej; odsetek badanych spełniających to kryterium, a otrzymujących placebo, był istotnie niższy (37%). Innym parametrem wskazującym na lepszy efekt działania eszopiklonu niż placebo, była redukcja liczby wybudzeń ze snu. Subiektywne odczucia pacjentów dotyczące jakości i głębokości snu były zgodne z obiektywną analizą badanych kryteriów. Po zakończeniu badania (i odstawieniu eszopiklonu oraz placebo) nie stwierdzono reakcji z odbicia (powrotu bezsenności). Także badanie sprawności psychomotorycznej nie wykazało pogorszenia po leczeniu w porównaniu z oceną przed leczeniem. W ocenie tolerancji leczenia zauważono, że najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym było odczucie nieprzyjemnego smaku w ustach, najczęściej wśród chorych otrzymujących eszopiklon w dawce 3 mg. Podobnie, w tej grupie badanych częściej stwierdzano zawroty głowy i senność w ciągu dnia. Po zakończeniu badania nie stwierdzono natomiast różnic w występowaniu niekorzystnych objawów dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, zwykle występujących przy odstawieniu innych leków nasennych.

W innym badaniu z zastosowaniem 3 mg eszopiklonu w porównaniu z placebo (w podwójnie zaślepionej próbie) u 788 pacjentów cierpiących na przewlekłą bezsenność oceniano latencję snu, ogólny czas trwania snu, liczbę wybudzeń oraz subiektywnie zgłaszaną jakość snu, a także funkcjonowanie w dniu następnym po podaniu dawki, czuwanie w ciągu dnia oraz samopoczucie po pierwszym tygodniu badania oraz co miesiąc, aż przez 6 miesięcy trwania badania (Krystal i wsp. 2003). Zastosowanie eszopiklonu okazało się istotnie skuteczniejsze niż podawanie placebo w normalizacji ocenianych parametrów snu. Różnice te były widoczne już po pierwszym tygodniu badania (ocena krótkotrwałego leczenia), a także po kolejnych miesiącach trwania badania (leczenie długoterminowe). W każdym czasie, w jakim dokonywano oceny skuteczności w obu grupach, pacjenci leczeni eszopiklonem zasypiali szybciej, rzadziej wybudzali się w ciągu dnia i spali dłużej niż ci, którzy otrzymywali placebo. Podobnie jak w poprzednio cytowanym badaniu, najczęściej zgłaszanym objawem ubocznym był nieprzyjemny smak w ustach; kolejne zgłaszane objawy to ból głowy, ból (niesprecyzowany), nudności oraz infekcje lub zapalenia gardła. Te infekcje, określane jako przeziębienia, nie skutkowały przerwaniem uczestnictwa w badaniu. Ogółem 12,8% pacjentów w grupie leczonych eszopiklonem i 7,1% pacjentów otrzymujących placebo nie ukończyło badania. Najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia badania była senność, depresja, nieprzyjemny smak w ustach, bóle głowy, astenia; notowano też bezsenność jako przyczynę dyskontynuacji badania, ale jedynie w grupie otrzymującej placebo. Odsetek osób zgłaszających nowe objawy uboczne albo pogorszenie już zgłaszanych w badaniu objawów po zakończeniu leczenia był w obu grupach zbliżony (około 11%). Po przerwaniu leczenia eszopiklonem nie odnotowano wystąpienia napadów drgawkowych, halucynacji lub zaburzeń postrzegania, występujących nie tak rzadko po odstawianiu sedatywnych leków nasennych.

W kolejnym długoterminowym badaniu klinicznym oceniono skuteczność eszopiklonu w dawce 3 mg w porównaniu z placebo u 830 chorych z pierwotną bezsennością. Wiek badanych wahał się od 21 do 64 lat (Walsh i wsp. 2007). Ocen klinicznych (latencja snu, wybudzenia ze snu, jakość snu, czuwanie w ciągu dnia, zdolność do koncentracji uwagi, fizyczne samopoczucie, funkcjonowanie na początku badania) dokonano w odstępach miesięcznych oraz w 14 dni po zakończeniu badania. Zbierano też oceny pacjentów w odstępach tygodniowych, wykorzystując system telefoniczny. Większy odsetek pacjentów otrzymujących placebo niż chorych leczonych eszopiklonem nie dokończył badania (52% vs 37%). Średnia latencja snu okazała się istotnie krótsza w grupie eszopiklonu w okresie od 4. do 6. miesiąca leczenia. W każdym miesiącu trwania badania parametry snu oraz dzienne funkcjonowanie były lepsze w ocenie

chorych otrzymujących eszopiklon niż placebo. Zastosowanie skali Insomnia Severity Index (Bastien i wsp. 2001) wykazało przewagę leczenia eszopiklonem nad podawaniem placebo: wartości punktowe w tej skali ≤ 7 , wskazujące na remisję bezsenności, osiągnęło aż 42% chorych w grupie eszopiklonu w porównaniu z zaledwie 13% w grupie placebo po pierwszym miesiącu badania oraz odpowiednio 46% vs 15% po trzech miesiącach badania. Także ocena dokonana przy pomocy innych narzędzi, np. skali senności Epworth czy skali oceny zmęczenia, wskazała na istotną przewagę eszopiklonu nad placebo w miesięcznych odstępach czasu trwania badania. Gdy ocenie poddano funkcjonowanie chorych, okazało się, że w czasie badania chorzy otrzymujący eszopiklon zgłaszali mniej ograniczeń w wykonywaniu czynności zawodowych, np. utratę produktywności. Także różne parametry oceny jakości życia ulegały istotnej poprawie po leczeniu eszopiklonem, a nie ulegały u otrzymujących placebo. Istotnie więcej pacjentów z grupy leczonej eszopiklonem zgłaszało w czasie badania nieprzyjemny smak w ustach, senność i bóle mięśniowe w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniając dla potrzeb lekarzy ogólnych skuteczność i tolerancję leków stosowanych do leczenia bezsenności, Wilt i wsp. (2016) zauważyli, iż w wielu badaniach „zetki” okazywały się skuteczne w porównaniu z placebo, ale bezpośrednie porównania pomiędzy różnymi hipnotykami są rzadkie i nie pozwalają na konkluzje.

W wyżej cytowanych badaniach skuteczność i tolerancja eszopiklonu porównywane były z placebo. Natomiast w badaniu Ermana i wsp. (2008), oprócz porównania z placebo, zastosowano także porównanie z aktywnych komparatorów – zolpidemem, podawanym w dawce 10 mg. W badaniu tym zastosowano różne dawki eszopiklonu: 1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg. Do badania włączono pacjentów w wieku 21–64 lata, cierpiących na bezsenność. Bezsenność była zdefiniowana jako długość snu równa lub niższa niż 6,5 godziny oraz czas upływający do zaśnięcia powyżej 30 minut – występujące w ostatnim miesiącu. Oprócz standardowych metod oceny bezsenności, w tym oceny subiektywnych doznań pacjentów, przeprowadzono też badanie polisomnograficzne. Wyniki wskazują, że leczenie każdą z dawek aktywnego leku okazało się skuteczniejsze niż placebo. Dawka 3 mg eszopiklonu okazała się skuteczniejsza, biorąc pod uwagę badane parametry snu, niż niższe dawki tego leku, i porównywalna z dawką 10 mg zolpidemu. Dotyczy to zarówno ocen skuteczności dokonywanych subiektywnie przez pacjentów, jak i ocen obiektywnych – przy pomocy polisomnografii. Porównując objawy niepożądane u pacjentów otrzymujących najwyższe dawki eszopiklonu (3mg) oraz 10 mg zolpidemu, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego notowano u 12,5% leczonych eszopiklonem 3 mg i 23,4% leczonych zolpidemem. Chociaż autorzy badania zastrzegają, że celem tego badania nie było porównanie skuteczności i tolerancji eszopiklonu i zolpidemu, to

analiza danych numerycznych wskazuje, że osoby leczone zolpidemem częściej zgłaszały takie objawy ubocznego działania leku, jak zawroty głowy, senność, halucynacje i nudności. Taki sam odsetek pacjentów w obu grupach zgłaszał bóle głowy, podczas gdy jedynie u pacjentów otrzymujących eszopiklon odnotowano nieprzyjemny smak w ustach.

Jako sposób radzenia sobie z tym objawem Yoshida i wsp. (2019) ocenili stosowanie różnych płynów o intensywnym smaku, takich jak sok pomarańczowy, roztwór kwasu mlekowego czy *sport drinks* (napoje zawierające cukier i sól w różnych kombinacjach, używane przez sportowców). W tych płynach rozpuszczano jedną tabletkę eszopiklonu lub zopiklonu. Okazało się, że wszystkie te płyny tłumią nieprzyjemny (gorzki) smak tych leków skuteczniej niż woda. Autorzy sugerują, że ponieważ badane napoje zawierały kwas cytrynowy, eliminowanie nieprzyjemnego smaku w ustach po przyjęciu tych leków jest efektem interakcji między tymi lekami a kwasem cytrynowym.

W badaniu skuteczności i tolerancji eszopiklonu z innym aktywnym komparatorem – zopiklonem – u blisko 200 pacjentów w ciągu 6 tygodni leczenia potwierdzono podobną skuteczność i tolerancję obu leków, ze szczególnym podkreśleniem faktu, iż eszopiklon wydłużał okres snu i poprawiał jego jakość (Pinto i wsp. 2016).

W opracowaniu podsumowującym badania kliniczne nad skutecznością i tolerancją eszopiklonu uznano, że lek ten jest skutecznym lekiem nasennym, a jego działanie polega na inicjowaniu snu (ułatwianiu zasypiania) oraz utrzymaniu snu. Jest on jednocześnie bezpiecznym lekiem do stosowania zgodnie z zaleceniami, gdyż nie powoduje występowania niekorzystnych objawów ubocznych. W opublikowanej niedawno w bazie Cochrane obszernej publikacji stwierdzono, że eszopiklon jest skutecznym lekiem wpływającym korzystnie na zasypianie i utrzymanie snu. Przyjmowanie tego leku zgodnie ze wskazaniem dowodzi, że jest dobrze tolerowany (Cochrane Database Syst.Rev. 2018). Przegląd wielu opracowań dotyczących eszopiklonu pozwolił na stwierdzenie, że latencja snu przy stosowaniu eszopiklonu skróciła się o 11,94 minuty w porównaniu ze stosowaniem placebo. Podobnie skróceniu (o 17 minut) uległy okresy wybudzeń ze snu. Ogólny czas snu był po eszopiklonie o 27,7 minuty dłuższy niż w grupie kontrolnej, a ocena czuwania w dniu następnym wypadła lepiej wśród tych badanych, którzy otrzymywali eszopiklon.

Metaanaliza opracowana przez Liang i wsp. (2019) zupełnie niedawno w oparciu o 8 badań klinicznych, do których włączono 2809 pacjentów, dowodzi, że eszopiklon skutecznie poprawia różne parametry snu: latencję snu, liczbę i czas wybudzeń nocnych, ogólny czas trwania snu w różnych okresach leczenia: 1 tygodnia, 2 tygodni, jednego miesiąca, trzech miesięcy i sześciu miesięcy. Poprawa po stosowaniu leku dotyczyła także

takich subiektywnie zgłaszanych parametrów, takich jak jakość snu, funkcjonowanie oraz czuwanie w dzień oraz fizyczne samopoczucie w tych samych ramach czasowych. Badania dowodzą, że u osób w wieku młodym i średnim mogą w czasie leczenia eszopiklonem częściej występować infekcje górnych dróg oddechowych, senność, nieprzyjemny smak w ustach oraz suchość w ustach, podczas gdy wśród osób starszych nieprzyjemny smak w ustach oraz zawroty głowy były najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi.

Kolejna metaanaliza dotyczyła oceny skuteczności NBDZ w leczeniu zaburzeń oddychania (Nigam i wsp. 2019). Autorzy przeanalizowali 17 badań klinicznych wykonanych na przestrzeni 30 lat, których celem było ustalenie wpływu NBDZ (czyli „zetek”) na parametry snu u chorych z zaburzeniami oddychania w czasie snu. Analiza ta dowiodła, że leczenie zolpidemem lub eszopiklonem nie prowadzi do pogorszenia parametrów oddychania (wskaźnika bezdechów i spłyconych oddechów, *apnea-hypopnea index* – AHI).

Powyżej cytowane badania przeprowadzane były u pacjentów z pierwotną bezsennością. Praktyka kliniczna dowodzi, że bezsenność jest bardzo istotnym problemem u osób cierpiących na inne schorzenia, przede wszystkim zaburzenia psychiczne. Jednak opracowań naukowych dotyczących efektu leków nasennych u takich pacjentów jest mało. Podsumowując 5 szeroko zakrojonych randomizowanych badań klinicznych nad stosowaniem 3 mg eszopiklonu u chorych z depresją, uogólnionymi zaburzeniami lękowymi, zaburzeniami związanymi z menopauzą oraz z reumatoidalnym zapaleniem stawów, Krystal i wsp. (2010) ustalili, że efekt stosowania nasennego eszopiklonu u chorych z współistniejącymi innymi schorzeniami był mniej widoczny niż u chorych z bezsennością pierwotną. Najmniej istotny był wśród chorych z depresją i uogólnionymi zaburzeniami lękowymi. Natomiast funkcjonowanie w ciągu dnia wszystkich badanych chorych było podobne. Według autorów tego opracowania, fakt lepszej poprawy parametrów snu po eszopiklonie w pierwotnej niż we wtórnej bezsenności sugeruje, że istnienie i leczenie chorób podstawowych wpływa na efekt nasenny leku. Nie sposób się z tym nie zgodzić.

Skuteczność eszopiklonu oceniano także w populacji osób starszych (powyżej 65 r.ż.). Kirkwood i Breden (2010) ocenili, że zaburzenia snu notuje się u 50% tej populacji i znacznie częściej, bo w 2/3 przypadków, gdy osoby starsze korzystały z opieki zinstytucjonalizowanej. Jak wiadomo, osoby starsze z reguły cierpią na różne schorzenia somatyczne, z powodu których muszą przyjmować różne leki. Jeżeli cierpią na bezsenność, to może ona być związana ze stosowaniem właśnie takich leków, a dodatkowo podanie leków działających nasennie może spowodować niekorzystne interakcje lekowe i pogorszyć stan zdrowia pacjentów. Ponadto, niektóre leki stosowane w celu poprawy snu mają

wyraźne działanie sedatywne, mogą zaburzać funkcje poznawcze, powodować hipotonię oraz sprzyjać upadkom i urazom, dlatego m.in. u starszych osób nie podaje się BDZ. Objawy antycholinergiczne niektórych leków (np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych stosowanych nasennie) także niosą to niebezpieczeństwo, podobnie jak promowane niekiedy do stosowania nasennego małe dawki leków przeciwpsychotycznych.

Alternatywą dla tych metod leczenia bezsenności u osób starszych mogą być „zетки”, a przede wszystkim eszopiklon. Dysponujemy bowiem badaniami klinicznymi dowodzącymi skuteczności i tolerancji tego leku w tej populacji pacjentów. Stosowanie leków nasennych jest wśród tych chorych ograniczone, chociażby ze względu na zwiększoną wrażliwość i na objawy nietolerancji leczenia. Znaczenie ma też fakt, że badań oceny skuteczności i tolerancji tego rodzaju leków w populacji osób powyżej 65 r.ż. jest mało. Ze względu na fakt, że stosowanie BDZ jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipotonii, zagubienia, dezorientacji, zawrotów głowy i upadków, zrozumiałe jest poszukiwanie alternatywnych leków w leczeniu zaburzenia snu u osób starszych. Podawanie innych leków w celu poprawy snu, takich jak np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, doksepina), ze względu na objawy antycholinergiczne wręcz nie jest wskazane u osób starszych. Należy przypomnieć, że stosowanie także pozornie dobrze tolerowanych specyfików, które działają na receptory histaminowe i są oferowane bez recepty, także jest niewskazane właśnie ze względu na objawy antycholinergiczne i ryzyko zagubienia.

Dawki eszopiklonu stosowane u ludzi starszych bywają niższe niż u osób w średnim wieku i wynoszą 1 lub 2 mg. Obie te dawki okazały się skuteczne w skróceniu latencji snu, podczas gdy w podtrzymywaniu snu skuteczna bywa dawka 2 mg. Oprócz parametrów snu, eszopiklon poprawiał wiele domen w ocenie jakości życia, a także ogólne samopoczucie osób leczonych. Zmniejszeniu uległy także liczba i czas trwania dziennych drzemek.

U osób starszych z pierwotną przewlekłą bezsennością podawanie eszopiklonu przez 2 tygodnie w porównaniu z placebo doprowadziło do poprawy parametrów snu (ocenianych w polisomnografii), a także ocenianych subiektywnie przez samych pacjentów, którzy wskazywali na poprawę zasypiania, utrzymania snu i jego długości (McCall i wsp. 2006).

Długotrwałe (12 tygodni) leczenie eszopiklonem w dawce 2 mg w porównaniu z podawaniem placebo u starszych osób z bezsennością pierwotną dowiodło poprawy parametrów snu: wydłużenie czasu snu średnio o ok. 63 minuty, skrócenie latencji snu średnio o ok. 24 minuty oraz skrócenie czasu wybudzeń średnio o 36

minut. Wszystkie różnice w zakresie ocenianych parametrów były istotne w porównaniu z parametrami u osób otrzymujących placebo. Nie obserwowano bezsenności z odbicia po ukończeniu badania. Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym były bóle głowy (niemal równie częste w obu grupach badanych), podobnie jak infekcje części nosowej gardła (w obu grupach). Natomiast nieprzyjemny smak w ustach zgłaszało 12,4% pacjentów otrzymujących eszopiklon wobec 1,5% otrzymujących placebo (Ancoli-Israrel i wsp. 2010).

Abad i Guilleminault (2018) wskazują, że wybór leku nasennego u chorych z tej grupy zależy od rodzaju zaburzeń snu. Przy trudnościach w zasypianiu sugerują ramelteon (selektywny agonista receptorów melatoninergicznych MT1 i MT2, u nas niezarejestrowany) lub krótkodziałające „zетки”, podczas gdy do utrzymania snu zalecają małe dawki suvoreksantu (antagonista receptorów hipokretynowych, u nas niezarejestrowany). W eliminowaniu wybudzeń ze snu zalecają zolpidem w małych dawkach podawany podjęzykowo albo zaleplon. Eszopiklon podobnie jak zolpidem w postaci o przedłużonym działaniu zalecają zarówno do poprawy zasypiania, jak i do utrzymania snu. Podobnie jak inni autorzy, nie zalecają u osób starszych leków z grupy BDZ. Wskazują, że do leczenia bezsenności używane przez pacjentów bywają, choć nie są zarejestrowane przez FDA, melatonina, difenhydramina, tryptofan, preparaty zawierające wyciąg z kozłka lekarskiego.

Takahashi i wsp. (2018) stwierdzili, że u ludzi starszych efekt dnia następnego po jednorazowej dawce 1 mg eszopiklonu pozwalał na stwierdzenie, że jest to dawka „nieszkodliwa” (ang. *unharmful*). Z kolei Kuntz i wsp. (2019) zwracają uwagę, że odpowiednia edukacja osób leczonych „zетkami” ułatwia odstawienie tych leków.

Analiza z bazy Cochrane (2018) dowodzi, że eszopiklon jest skuteczny w leczeniu bezsenności i dobrze tolerowany nie tylko w grupie osób do 64. r.ż., ale także w grupie osób starszych, jakkolwiek nie przeprowadzono statystyki porównującej efekt tego leku w grupach osób do i powyżej tej granicy wiekowej. Niezależnie od wyboru leku nasennego, edukacja pacjentów oraz porady udzielane przez farmaceutów sprzyjają właściwemu stosowaniu leków przez starszych pacjentów (Kuntz i wsp. 2019).

Wnioski

Podsumowując, można stwierdzić, że na tle innych leków nasennych, eszopiklon wyróżniają dwie cechy:

1. jest skutecznym lekiem nasennym, który można stosować przez kilka miesięcy;
2. jest lekiem nasennym zalecanym w leczeniu bezsenności u osób starszych. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: Authors had an equal contribution to the article. / Wkład autorów w powstanie pracy był równy.

References / Piśmiennictwo

1. Abad CC, Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management. *Drugs Aging* 2018; 35: 791-817.
2. Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV, Schaefer K, Wilson A, Claus R *et al.* A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep* 2010; 33: 225-234.
3. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Slepp* 2001; 2: 297-307.
4. Bienkowski P, Samochowiec J, Sienkiewicz-Jarosz H, Wichniak A, Mastalerz-Migas A. Bezpieczne stosowanie benzodiazepin w podstawowej opiece zdrowotnej – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ* 2019; 3-4: 177-193.
5. Brielmaier BD. Eszopiclone (Lunesta): a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. *Pharmacol. Notres.* 2006; 19: 54-59
6. Erman MK, Zammit G, Rubens R, Schaefer K, Werssel T, Amato D *et al.* A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 229-234.
7. Eszopiclone for insomnia. *Cohrane Database Syst Rev* 2018; 10.
8. Fornal-Pawłowska M, Wołyńczyk-Gmaj D, Szelenberger W. Walidacja Ateńskiej Skali Bezsenności. *Psychiatria Pol* 2011; 45: 211-221.
9. Kesselheim AS, Sinha MS, Rausch P, Lu Z, Tessema FA, Lapin BM *et al.* Patient's knowledge of key messaging in Drug Safety Communications for zolpidem and eszopiclone: a national survey. *J Law Med Ethics* 2019; 47: 430-441.
10. Kirkwood C, Breden E. Management of insomnia in elderly patients using eszopiclone. *Nat Science Sleep* 2010; 2: 151-158.
11. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC *et al.* Sustained efficacy of eszopiclone over 6 month of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 2003; 26: 793-799.
12. Krystal AD, McCall WV, Fava M, Joffe H, Soares CN, Huang H *et al.* Eszopiclone treatment for insomnia: effect size comparisons in patients with primary insomnia and insomnia with medical and psychiatric comorbidity. *Prim Care Companion CNS Disord* 2010; 14: 4.
13. Kuntz JL, Kouch L, Christian D, Peterson PL. Patient education and pharmacist consultation influence on nonbenzodiazepine sedative medication deprescribing success for older adults. *Perm J* 2019; 23: 16-18.
14. Liang L, Huang Y, Xu R, Wei Y, Xiao L, Wang G. Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2019; 62: 6-13.
15. Lindberg E, Janson C, Johannessen A, Svanes C, Real FG, Malinowski A *et al.* *Sleep Med* 2020; 69: 8-13.
16. Matheson E, Hainer BL. Insomnia: pharmacologic therapy. *Am Fam Phys* 2017; 96: 29-35.
17. McCall WV, Erman M, Krystal AD, Rosenber g R, Scharf M, Zammit GK *et al.* A polysomnographic study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1633-1642.
18. Nigam G, Camacho M, Riaz M. The effect of nonbenzodiazepines sedative hypnotics on apnea-hypopnea index: a meta-analysis. *Am Thorac Med* 2019; 14: 49-554.
19. Oliveira P, Coroa M, Madeira N. Treatment options for insomnia in schizophrenia: a systematic review. *Pharmacopsychiatry* 2019; 52: 165-169.
20. Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165(1539-3704 (Electronic): 125-33.
21. Pinto LR, Bittencourt LR, Treptow EC, Braga LR, Tufik S: Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics (San Paolo)* 2016; 71: 5-9.
22. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG *et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700.
23. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults. An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307-49.
24. Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seiden D, McCall WV, Amato D *et al.* A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep* 2005; 28: 720-727.
25. Siemiński M, Skorupa E, Wiśniewska-Skorupa K. Diagnostyka i terapia bezsenności w praktyce ogólnolekarskiej. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2018; 12: 242-251
26. Szelenberger W, Skalski M. Zaburzenia snu. In: Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.). *Psychiatria*, t. 2, Elsevier Urban & partner, Wrocław, 2011: 501-505.
27. Takahashi J, Kanbayashi T, Ito Uemura S, Sagawa Y, Tsutsui K, Takahashi Y *et al.* Residual effects of eszopiclone and placebo in healthy elderly subjects: a randomized double-blind trial. *Sleep Biol Rhythms* 2018; 15: 235-241.
28. Walsh JK, Krystal AD, Amato DA, Rubens R, Caron J, Wessel TC *et al.* Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep* 2007; 30: 959-967.
29. Wichniak A. Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu. In: Jarema M (red.). *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Via Medica, Gdańsk 2015: 224-249.
30. Wichniak A, Jarema M. Podstawy rozpoznawania i leczenia wybranych zaburzeń snu. *Biblioteka czasopisma „Psychiatria”, ViaMedica, Gdańsk* 2018.
31. Wichniak A, Wierzbička A, Gustavsson K, Szymd J, Jernajczyk W. Melatonina w leczeniu zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania – zasady wyboru właściwej pory przyjęcia i dawki. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2018; 34: 263-283.
32. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E *et al.* Pharmacologic treatment of insomnia disorder:

- an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165: 193-112.
33. Yoshida M, Kojima H, Uda A, Haraguchi T, Ozeki M, Kawasaki I *et al.* Bitterness-masking effects of different beverages on zopiclone and eszopiklone tablets. *Che Pharm Bull (Tokyo)* 2019; 67: 404-409.
34. Zammit GK, McNab LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiklone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1979-1991.