

Tomasz Zyss, Adam Szymusik

ZOPIKLON U PACJENTÓW LECZONYCH AMBULATORYJNIE Z POWODU BEZSENNOŚCI

Katedra Psychiatrii Collegium Medicum UJ w Krakowie

Streszczenie

Ocenę kliniczną preparatu Imovane przeprowadzono w grupie 50 pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu bezsenności. Kuracja trwała 3 tygodnie; stosowano jedną wieczorną dawkę leku – 7,5 mg.

Imovane wykazał wyraźny wpływ nasenny mierzony redukcją punktacji Skali Nasilenia Zaburzeń Snu. Lek wpływał najkorzystniej na latencję snu (skracał ją), natomiast najmniej efektywny był w stosunku do wpływania na skróconą chorobowo długość snu. Ponadto Imovane był skuteczniejszy u osób młodszych i u chorych z niezbyt długim wywiadem bezsenności. U znacznej większości pacjentów tolerancja leku była dobra; u 42 chorych nie odnotowano żadnych objawów ubocznych. Najczęściej występującym objawem ubocznym było poczucie gorzkiego, metalicznego smaku w ustach oraz zawroty głowy z nudnościami (8-10% chorych). Nasilenie objawów ubocznych było jednak mierne; nie wymagały one zastosowania żadnego dodatkowego leczenia ani też przerwania samej kuracji.

Summary

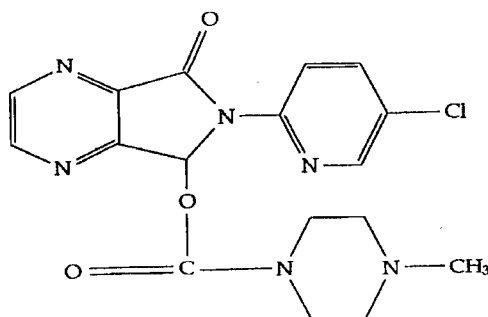
Clinical assessment of Imovane was examined in the sample of 50 out-patients treated for sleeplessness. The treatment lasted three weeks; the only, evening dose of the medicine 7,5 mg was applied.

Imovane showed marked influence on sleep measured by score reduction of Sleep Disorder Intensity Scale. Most effectively it impacted the sleep latency (shortened it), and it was less effective while influencing on shortened by illness sleep duration. Additionally Imovane was more efficient in younger patients and in those patients with short period of sleeplessness reported. Majority of patients tolerated the medicine very well; in 42 no side effects were present. The most frequent side effect was the feeling of bitter, metallic taste in mouth, vertigo and nausea (8-10% of all investigated). The intensity of side effects was low; there was no need to include some additional treatment, or to stop the treatment.

Dane ogólne o zopiklonie

Zopiklon, chem.: 6-(5-chloro-2-pyridyl)-7-(4-metyl-1-piperazynyl)-karbonyloksy)-6,7-dihydro-(5-H)-pirrolo(3,4-b)pyrazin-5-on, jest związkiem zsyntetyzowanym w laboratoriach firmy Rhône-Poulenc Rorer przed około dwudziestu

laty; po raz pierwszy został on opisany przez Blancharda w 1979 r. (3). Należy on do nowej grupy chemicznej cyklopirolonów (ryc. 1), i zaliczany jest do 3 generacji leków nasennych - po pochodnych kwasu barbiturowego i benzodiazepinach (9, 11).



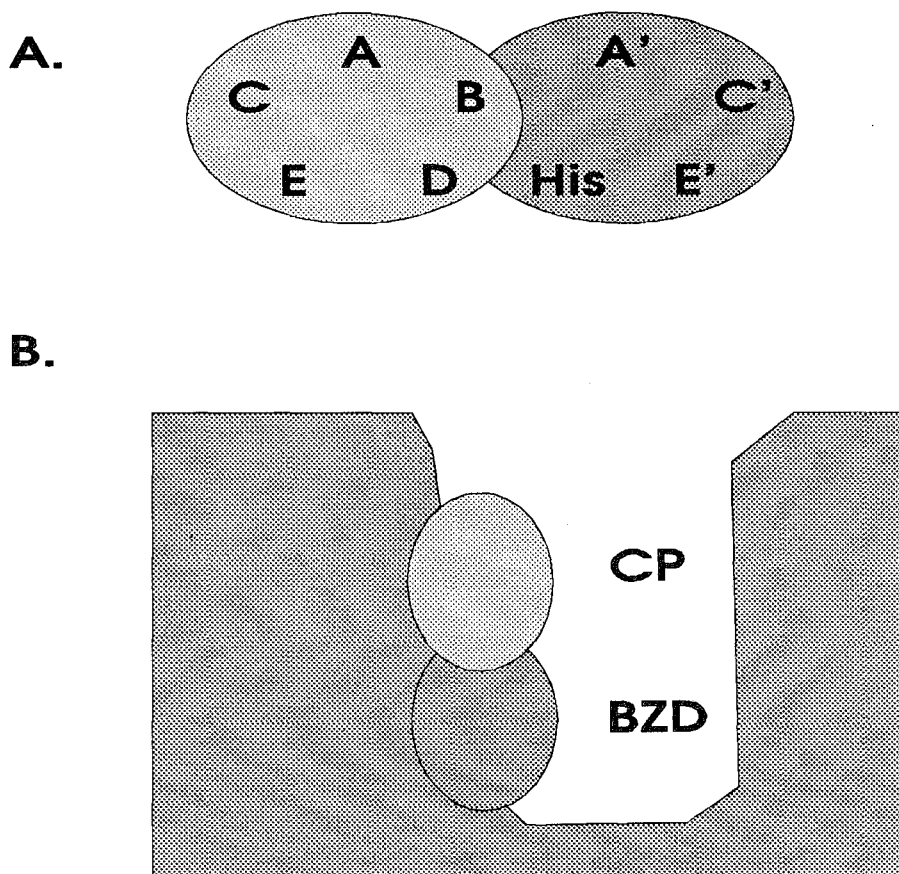
Ryc. 1 Struktura chemiczna zopiklonu

Zopiklon jest niebenzodiazepinowym agonistą zależnego od GABA kanału chlorkowego, nasilającym transmisję GABA-ergiczną. Mimo iż wiąże się z kompleksem GABA w innym miejscu niż benzodiazepiny, zopiklon posiada jednak zdolność wypierania benzodiazepin z ich miejsca wiązania (ryc. 2). Różnica w efektywności działania zopiklonu w porównaniu z innymi lekami nasennymi zdaje się zależeć od jego wysokiego powinowactwa do receptorów GABA_A-ergicznymi zlokalizowanych centralnie (hipokamp, kora mózgu i mózdzku), przy braku tego powinowactwa do receptorów obwodowych (4, 12).

Zopiklon wykazuje działania typowe dla leku nasennego. Testy farmakologiczne wykazały, iż oprócz efektów nasennych i uspokajających lek wykazuje również działanie przeciwdrgawkowe, obniżające napięcie mięśni i antyagresywne. Siła działania nasennego i uspokajającego zopiklonu jest porównywalna z preparatami benzodiazepinowymi, podobnie jak działanie uspokajające. Nieco słabsze są jednak efekty redukcji poziomu agresji i miorelaksacyjne (1, 2, 5).

Zopiklon wykazał w badaniach klinicznych silne i krótkotrwałe działanie nasenne. Lek wpływał korzystnie na wszystkie parametry snu: skracał okres latencji snu (czas zasypiania), wydłużał całkowity czas snu, zmniejszał częstość śródnocnych przebudzeń oraz wpływał korzystnie na samopoczucie po obudzeniu (6, 8, 10).

Badania polisomnograficzne wykazały, iż wpływ zopiklonu na poszczególne fazy snu różni się korzystnie od innych preparatów nasennych. Zopiklon wywiera wpływ na wczesne fazy snu, podobnie do benzodiazepin i barbituranów: skraca latencję snu i redukuje I stadium snu (senność), oraz nieznacznie wydłuża czas II stadium snu. Odmienne od benzodiazepin i barbituranów oddziałuje



Ryc. 2. Schematyczny model receptora $GABA_A$ -ergicznego wraz z miejscami wiązania dla benzodiazepin i cyklopirolonów. A. Cyklopirolony (CP) i benzodiazepiny (BZD) wiążą się z dwoma sąsiadującymi ze sobą i częściowo pokrywającymi się domenami na powierzchni białka receptorowego. Każdy z ligandów oddziałuje z określonym zestawem reszt aminokwasowych danego receptora (od A do E i od A' do E'). W przypadku domeny wiążącej benzodiazepiny, jednym z aminokwasów może być histydyna. B. Dwie wiążące domeny umiejscowione są w szczelinie receptora $GABA_A$ -ergicznego, przy czym domena wiązania dla cyklopirolonów położona jest bardziej powierzchniowo, a domena benzodiazepinowa – głębiej (za Doble i wsp., 1995)

zopiklon na sen głęboki, prowadząc do wydłużenia stadium III i IV. Nie wywiera również istotnego wpływu na sen fazy REM (4, 11).

Zopiklon zdaje się powodować znacznie mniejszą ilość objawów rezydualnych niż inne leki nasenne. W badaniach klinicznych wykazano, że nie wpływał istotnie na upośledzenie aktywności psychomotorycznej, szybkość reakcji, procesy

poznawcze i pamięć (mierzone specjalistycznymi testami i skalami). Samopoczucie pacjentów (zarówno bezpośrednio po przebudzeniu, jak i w ciągu całego dnia) ulegało znaczącej poprawie w trakcie zażywania zopiklonu (ocena subiektywna dokonywana przez samych pacjentów). W przewlekłych badaniach klinicznych nie stwierdzono występowania zjawiska tolerancji; nie obserwowano również nadużywania zopiklonu (6, 7, 8, 10).

Material i metoda

Celem pracy było przebadanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii zopiklonem u chorych z rozpoznaniem bezsenności, w warunkach leczenia ambulatoryjnego. Badania miały charakter próby otwartej. Stosowano preparat Imovane firmy Rhône-Poulenc w postaci tabletek à 7,5 mg.

Badania preparatu przeprowadzono u 50 chorych zakwalifikowanych zgodnie z kryteriami podanymi w załączniku 1. W okresie ostatnich 7 dni przed rozpoczęciem badania pacjenci nie zażywali żadnych leków psychotropowych, w tym również leków nasennych. U żadnej z osób włączonych do badań nie stwierdzono poważnych schorzeń somatycznych i neurologicznych, jak również zaburzeń psychicznych, stanowiących przeszkodę w stosowaniu leku. U 9 pacjentów stwierdzono nadciśnienie tętnicze lub chorobę wieńcową serca (bez niewydolności krążenia), u 7 chorych - zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, 10 pacjentów skarżyło się lub przebyło różne dolegliwości gastryczne (choroba wrzodowa, zapalenie wyrostka robaczkowego, kamica żółciowa), 7 chorych było uzależnionych od nikotyny; takie schorzenia jak: odmiedniczkowe zapalenie nerek, torbiel nerki, wole tarczycy stwierdzono u pojedynczych pacjentów.

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę kliniczną badanych chorych. Czas trwania zaburzeń snu (bezsenności) był różny i wynosił – od 2 miesięcy do 25 lat (średnio: 5 lat i 7 miesięcy). W tabeli 2 zestawiono rodzaj zaburzeń snu u badanych pacjentów.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy (w nawiasach podano liczbę chorych w danej grupie)

pleć	mężczyźni (17)	kobiety (33)
wiek (średnio 48±12 lat)	≤ 40 r. ż. (13)	41-59 r. ż. (22) > 60 r. ż. (15)
długość trwania choroby	≤ 1 rok (16)	1-5 lat (19) > 5 lat (15)
tryb leczenia	ambulatoryjny (50)	
stosowanie Imovanu w leczeniu bezsenności	pierwszy lek (18)	kolejny lek (32) [benzodiazepiny (31)]

Tabela 2. Kryteria rozpoznawcze bezsenności w badanej grupie

		n	%	
czasookres zasypiania (SL - sleep latency)	≥ 45 minut	42	84%	2 kryteria: 46%
śródnocne budzenie się (NA - nocturnal awaking)	> 3 x w nocy	41	74%	
przedwczesne budzenie się (EMA early morning awaking)	≥ 1 godzinę przed zwykłym terminem	37	74%	3 kryteria: 46%
całkowity czas snu (TST - total sleep time)	≤ 6 godzin	50	100%	
problemy ze snem	co noc: 54%	1-6 x /tyg.: 46%		

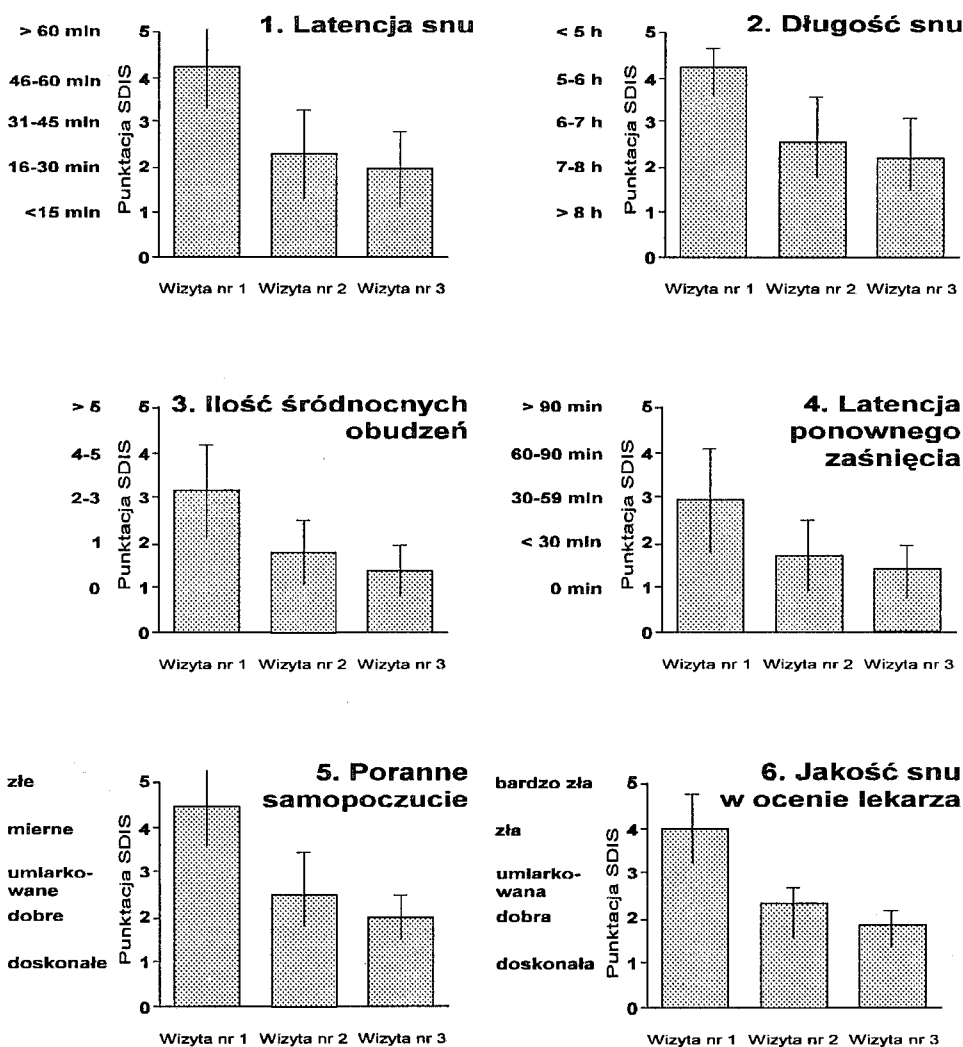
W trakcie badania pacjent otrzymywał jedną tabletkę Imovane (7,5 mg) do zażycia każdego wieczoru przed położeniem się spać. W przypadku osób w podeszłym wieku (>65 r. ż.) dawkowanie w pierwszym tygodniu leczenia wynosiło połowę tabletki, lecz po upływie 7 dni mogło ulec zwiększeniu do całej tabletki à 7,5 mg. Okres całego badania (terapia Imovanem) wynosił dla każdego pacjenta 20 dni, w ciągu których lekarz prowadzący miał za zadanie przeprowadzić z pacjentem 3 spotkania kontrolne (wizyta nr 1 w dniu rozpoczęcia badania, nr 2 – po 1 tygodniu, oraz nr 3 – po 2 kolejnych tygodniach). Skuteczność leczenia zopiklonem oceniana była podczas każdej wizyty przy pomocy Skali Nasilenia Zaburzeń Snu (SDIS = Sleep Disorder Intensity Scale). Ocena bezpieczeństwa terapii polegała na zbieraniu dokładnych informacji na temat wszystkich niepożądanych objawów ubocznych oraz nieoczekiwanych wydarzeń, które wystąpiły w trakcie badania oraz w okresie do 14 dni po jego zakończeniu.

Wyniki leczenia

Do wcześniejszego zakończenia badania doszło u zaledwie 3 pacjentów (6%). Przerwanie zażywania leku nastąpiło we wszystkich przypadkach już w pierwszym tygodniu i spowodowane było wycofaniem zgody pacjenta na dalsze zażywanie preparatu Imovane. Pacjenci, którzy zrezygnowali z zażywania leku stwierdzali, iż Imovane wydaje się im mało skuteczny (w porównaniu z wcześniej zażywanymi benzodiazepinami).

U pozostałych 47 osób, tj. u 94% przebadanej grupy, stwierdzono dobry efekt terapeutyczny Imovane. W trakcie 3-tygodniowej terapii Imovanem doszło do znaczącej redukcji nasilenia wszystkich cech zaburzonego snu: uległ skróceniu czas zasypiania (latencja snu), wydłużył się całkowity czasookres snu (długość snu), zmalała częstotliwość (ilość) śródnocnych obudzeń, po obudzeniu się

w środku nocy łatwiej było pacjentowi ponownie zasnąć (skrócenie latencji ponownego zaśnięcia), oraz poprawiło się poranne samopoczucie pacjenta. Również w subiektywnej ocenie lekarza prowadzącego doszło do znaczącej poprawy jakości snu pacjenta. Średnie wartości punktacji wszystkich itemów skali SDIS w trakcie każdej z trzech kolejnych wizyt lekarskich przedstawiono graficznie (rycina 3). Z kolei w tabeli 3 podano procentowe wartości popraw (redukcja punktacji) w poszczególnych podgrupach leczonych chorych.



Ryc. 3. Skala Nasilenia Zaburzeń Snu (SDIS): poprawa parametrów klinicznych w trakcie 3 tygodni leczenia Imovanem u 47 chorych z bezsennością

Tabela 3. Skuteczność 3-tygodniowego leczenia Imovanem w różnych grupach chorych (procentowa redukcja punktacji SDIS między pierwszą i trzecią wizytą)

Skala SDIS Podgrupy chorych		Skala SDIS						punkcja sumaryczna
		1. Latencja snu	2. Długość snu	3. Ilość obudzeń	4. Latencja ponownego zaśnięcia	5. Poranne samopoczucie	6. Jakość snu	
cała grupa (47)		57%	45%	54%	53%	51%	52%	52%
płeć	mężczyźni (17)	64%	44%	55%	57%	53%	55%	54%
	kobiety (30)	52%	45%	53%	51%	50%	50%	50%
wiek	≤ 40 l. (13)							53%
	41-59 l. (19)							53%
	≥ 60 l. (15)							49%
czas trwania choroby	≤ 1 r. (15)							55%
	1-5 l. (19)							50%
	> 5 l. (13)							50%

Jak wynika z tabeli, preparat Imovane wykazywał największą skuteczność w skróceniu latencji snu i latencji ponownego zaśnięcia, oraz redukcji ilości śródnocnych obudzeń (itemy 1, 4 i 3). Najmniej skuteczny był z kolei w przypadku zwiększania całkowitej długości snu (item 2). Nieco lepsze wyniki terapeutyczne uzyskano przy stosowaniu Imovane u mężczyzn w porównaniu z kobietami (redukcja całkowitej punktacji SDIS: 54% versus 50%), choć różnica ta nie była statystycznie znacząca. Największą (znaczącą) różnicę między grupą mężczyzn i kobiet obserwowano jedynie w przypadku itemu 1 (skrócenie latencji snu o 64% u mężczyzn i o 52% u kobiet).

Analiza statystyczna wykazała zmniejszenie skuteczności terapii Imovanem u osób w wieku 60 lat i starszych. Redukcja wartości łącznej oceny w skali SDIS u osób w podeszłym wieku nie przekroczyła 50%. W grupach wiekowych pacjentów do 40 roku życia i między 40 a 59 rokiem życia terapia Imovanem wykazała podobną skuteczność (poprawa o 53%). Badany preparat okazał się najbardziej skuteczny u osób ze stosunkowo niedługo utrzymującymi się zaburzeniami snu (nie dłużej niż 1 rok). Poprawa w tej grupie chorych dochodziła do 55% redukcji punktacji globalnej w skali SDIS. Po upływie 3-tygodniowej kuracji

Imovanem obserwowano zaledwie 50% poprawę u pacjentów, u których problemy z bezsennością utrzymywały się dłużej niż 1 rok (grupy chorych z utrzymującymi się zaburzeniami snu między 1 i 5 lat, oraz dłużej niż 5 lat).

Objawy niepożądane

Tolerancja leku u większości leczonych była dobra (52%) oraz doskonała (32%). 42 pacjentów deklarowało chęć dalszego leczenia Imovanem. Zaledwie u 8 pacjentów - w tym również u 3 pacjentów (same kobiety), którzy przedwcześnie przegrali badanie - tolerancja leku została oceniona jako średnia lub mierna. U pacjentów tych wystąpiły objawy uboczne (tabela 4), których stopień nasilenia oceniono jako lekki. Związek między wystąpieniem objawów ubocznych a zażywaniem leku został uznany za możliwy lub prawdopodobny. Poza trzema osobami, które z powodu małej skuteczności leku przerwały leczenie, żadna z pozostałych osób nie wymagała podejmowania szczególnych działań terapeutycznych, a dolegliwości ustępowały zwykle samoistnie po kilku dniach.

Tabela 4. Objawy niepożądane w trakcie 3-tygodniowego leczenia Imovanem

Cecha	n	%
Liczba leczonych chorych	50	100
Chorzy bez objawów	42	84
Chorzy z objawami niepożądanymi, w tym	8	16
przedwczesne przerwanie badania (nieskuteczność leku)	3	6
1. gorzki/metaliczny smak w ustach	5	10
2. zawroty i bóle głowy/nudności	4	8
3. drażliwość/niepokój/zaburzenia koncentracji	3	6
4. nadmierna senność	3	6
5. wzmożone pragnienie	1	2
6. nadmierna suchość w ustach	1	2

Wnioski

Celem pracy było przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa ambulatoryjnego leczenia zopiklonem - nowym nasennym lekiem trzeciej generacji - u pacjentów z bezsennością. Badania przeprowadzono u 50 pacjentów

przyjmujących przez okres 3 tygodni preparat Imovane w jednorazowej dawce wieczornej 7,5 mg. Zaledwie 3 pacjentki nie dotrwały do końca badania; u pozostałych 47 pacjentów zaobserwowano znaczącą poprawę większości zaburzeń snu, przy czym lek działał najbardziej skutecznie w stosunku do latencji snu. Imovane najmniej efektywnie wpływał na wydłużenie się skróconego chorobowo łącznego czasu snu. Największą skuteczność leku obserwowano u pacjentów w wieku do 60 roku życia oraz u tych, u których zaburzenia snu utrzymywały się nie dłużej niż 12 miesięcy. Imovane okazał się efektywnym, krótko działającym lekiem nasennym, który wywołuje jedynie niewielką liczbę objawów ubocznych o miernym nasileniu.

Piśmiennictwo

1. Anderson A.A.: Zopiclone and nitrazepam: a multicenter placebo-controlled comparative study of efficacy and tolerance in insomnia patients in general practice. *Sleep* 1987, 10, suppl. 1, 54-62.
2. Autret E., Maillard F., Autret A.: Comparison of the clinical hypnotic effects of zopiclone and triazolam. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987, 31, 621-623. Besset A., Tafti M., Billiard M.: Effects of zolpidem on sleep architecture and daytime psychomotor skills in poor sleepers. Abstract books, 10th Congress of the European Sleep Research Society, Strasbourg 1990. 1990-138.
3. Blanchard J.C., Boireau A., Garret C., Julou L.: In vitro and in vivo inhibition by zopiclone of benzodiazepine binding to rodent brain receptors. *Life Sci.* 1979, 24, 2417.
4. Doble A., Canton T., Malgouris C., Stutzmann J.M., Piot O., Bardone M.C., Pauchet C., Blanchard J.C.: The mechanism of action of zopiclone. *Eur. Psychiatry.* 1995, 10, suppl. 3, 117.
5. Fleming J.A., McClure D.J., Mayes C., Phillips R., Bourgooin J.: A comparison of the efficacy, safety and withdrawal effects of zopiclone and triazolam in the treatment of insomnia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1990, 5, suppl. 2, 29-37.
6. Hajak G., Clarenbach P., Fischer W., Haase W., Bandelow B., Adler L., Rütther E.: Effects of hypnotics on sleep quality and daytime well-being. Data from a comparative multicentre study in outpatients with insomnia. *Eur. Psychiatry* 1995, 10, suppl. 3, 173-179.
7. Harrison C., Subhan Z., Hindmarch I.: Residual effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on psychomotor performance related to car driving. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1985, 11, 823-829.
8. Klimm H.D., Dreyfus J.F., Delmotte M.: Zopiclone versus nitrazepam: a double-blind comparative study of efficacy and tolerance in elderly patients with chronic insomnia. *Sleep* 1987, 10, suppl 1, 73-78.
9. Monchesky T.C., Billings B.J., Phillips R.: Zopiclone: a new non-benzodiazepine hypnotic used in general practice. *Clin. Therapy* 1986, 8, 283-291.
10. Moon C.A.L., Hindmarch I., Holland R.L.: The effect of zopiclone 7.5 mg on the sleep, mood and performance of shift workers. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1990, 5, suppl. 2, 79-84.
11. Musch R., Maillard F.: Zopiclone, the third generation hypnotic: a clinical overview. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1990, 5, suppl. 2, 147-158.
12. Sobucka K.: Leki nowo zarejestrowane Zopiklon (Zopiclone). *Leki Psychotropowe* 1993, 4, 42-47.

Załącznik 1.

1. Kryteria włączające do badania:

- 1.1. mężczyźni i kobiety w wieku powyżej 18 r. ż., uskarżający się przez okres ostatniego miesiąca na bezsenność,
- 1.2. osoby spełniające co najmniej 2 z poniższych kryteriów:
 - czasookres zasypiania (SL – sleep latency) ≥ 45 minut
 - całkowity czas snu (TST – total sleep time) ≤ 6 godzin
 - śródnocne budzenie się (NA – nocturnal awaking) > 3 razy w nocy
 - przedwczesne budzenie się ≥ 1 godzinę przed zwykłym terminem wstawania (EMA – early morning awakening)

2. Kryteria wykluczające z badania:

- 2.1. osoby zażywające w okresie ostatnich 7 dni przed badaniem preparaty benzodiazepinowe lub inne środki nasenne,
- 2.2. osoby z rozpoznaniem poniższych zaburzeń psychicznych: nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu bądź narkotyków, depresja endogenna, schizofrenia, psychozy schizoafektywne, silne (głębokie) nerwice, zaburzenia osobowości, ostre tendencje samobójcze, przewlekły pobyt w szpitalu psychiatrycznym, depresja egzogenna,
- 2.3. pacjenci z rozpoznaniem poniższych zaburzeń somatycznych:

alergia (nadwrażliwość) na substancję poddawaną badaniu, śpiączka toksyczna wywołana badanym lekiem, niektóre formy chorób mięśni (myasthenia gravis), ataksja rdzeniowa i mózdkowa, narkolepsja (senność napadowa), przewlekłe choroby neurologiczne, ostre zatrucie substancjami oddziałującymi depresyjnie na ośrodek (neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, alkohol, barbiturany lub opiaty), zdekompensowana/niewyrównana cukrzyca, nadczynność tarczycy, jaskra z wąskim kątem przesączania, ostre i/lub przewlekłe zaburzenia ze strony układu oddechowego, zespół bezdechu nocnego, nasilony wagotonus (w tym stan astmatyczny), zdekompensowane zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (w tym zmniejszony wyrzut komorowy i ciężkie uszkodzenia mięśnia sercowego; arytmia wg Lowna III i IV, nadciśnienie złośliwe i wstrząs), uszkodzenie wątroby, w tym żółtaczką zastoinowa i marskość wątroby, ciężkie uszkodzenie nerek (poziom kreatyniny $> 2,0$ mg/dl), ostra porfiria wątrobowa, okres ciąży i karmienia, kobiety nie stosujące metod antykoncepcji.