

# Farmakoterapija nesанице

---

Jablan, Jasna; Kordovan, Jura; Jug, Mario; Mucalo, Iva

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2015, 71, 215 - 228**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:532008>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-06-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



## Farmakoterapija nesanice

JASNA JABLAN<sup>1</sup>, JURA KORDOVAN, MARIO JUG<sup>2</sup>, IVA MUCALO<sup>3</sup>

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

<sup>1</sup> Zavod za analitičku kemiju,

<sup>2</sup> Zavod za farmaceutsku tehnologiju,

<sup>3</sup> Centar za primijenjenu farmaciju

A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

### Ključne točke

- Hipnotici ne liječe nesanicu, ali kratkoročno mogu ublažiti simptome.
- Prije početka uzimanja terapije, potrebno je utvrditi uzrok nesanice te ga odgovarajuće liječiti, kada je to moguće.
- Hipnotici bi se trebali koristiti samo kratkoročno (2–4 tjedna); dugoročna redovita primjena dovodi do razvoja tolerancije, ovisnosti i ostalih nuspojava.
- Higijena spavanja, tehnike opuštanja i psihološke metode su u pacijenata s nesanicom dugoročno učinkovitije od hipnotika.
- Nebenzodiazepinski hipnotici ('Z-lijekovi') poput zopiklona, zolpidema i zolazaleplona imaju slična farmakološka svojstva i profil nuspojava kao i benzodiazepini, ne nude mnoge prednosti te su skuplji od benzodiazepina.
- Melatonin je dostupan za liječenje primarne nesanice. Njegovo mjesto u terapiji se još treba odrediti, no ne dovodi do razvoja tolerancije ili ovisnosti.

### UVOD

Nesanica je jedan od najčešćih poremećaja spavanja kojeg karakterizira nepravilna duljina ili kvaliteta sna. Uključuje poteškoće kod usnivanja, spavanja te ponovnog usnivanja nakon preranog buđenja, a rezultira značajnim smanjenjem kvalitete života bolesnika te nepovoljno utječe na njegove kognitivne i mentalne sposobnosti (1, 2). Nesanica je jedan od simptoma koji prate različite psihičke bolesti, kao što su manija i depresija, a može biti povezana i s fizičkim poremećajima, poput astme, apneje i kronične boli (3). Najčešći poremećaji koji imaju za posljedicu razvoj nesanice navedeni su u tablici 1.

**Tablica 1.** Poremećaji koji za posljedicu imaju razvoj nesanice

---

### **Poremećaji cirkadijalnog ritma**

- nemogućnost usnivanja u željeno vrijeme
- odgođena faza spavanja: problem s usnivanjem u željeno vrijeme u trajanju od nekoliko sati, a zatim problem s buđenjem na vrijeme – češće kod mlađe populacije
- napredna faza spavanja: teško se ostaje budan do željenog vremena za odlazak na spavanje, a zatim se javlja prerano buđenje – češće kod starije populacije
- poremećaji spavanja zbog rada u smjenama

### **Apneja u spavanju**

- pritužbe na isprekidano spavanje; prisutna dnevna pospanost
- prisutnost simptoma apneje: hrkanje, gušenje ili dahtanje pri buđenju, jutarnje glavobolje, zamor ili pospanost, nokturija odnosno učestalo buđenje iz sna zbog mokrenja

### **Sindrom nemirnih nogu**

- neugodan osjećaj koji se javlja za vrijeme odmora, obično češći noću, a olakšan pokretom; uzrokuje problem usnivanja i održavanja sna

### **Psihijatrijski poremećaji**

- nesanica je često povezana s anksioznošću i poremećajima raspoloženja, no može biti prisutna i kod drugih psihijatrijskih poremećaja; obično se pogoršava u pacijenata s više izraženim psihijatrijskim poremećajima; svim pacijentima koji pate od kronične nesanice trebala bi se utvrditi moguća prisutnost psihijatrijskih poremećaja
- 

Postoji više klasifikacija poremećaja spavanja među kojima se najčešće spominje Internacionalna klasifikacija poremećaja spavanja (tablica 2.) (4). Nesanica u trajanju od najmanje mjesec dana smatra se kroničnom te se dijagnoza primarne nesanice ili nesanice kao posljedice neke druge kronične bolesti postavlja temeljem utvrđenih uzročnika.

Čimbenici koji povećavaju vjerojatnost nastanka nesanice uključuju stariju životnu dob te su dvostruko češći u žena nego u muškaraca (5). U skladu s navedenim, do dobi od 50 godina četvrtina populacije nezadovoljna je svojim spavanjem, pri čemu se nakon 65. godine učestalost povećava na 30–40 %. Nesanicu mogu uzrokovati čimbenici koji pojačavaju aktivnost sustava buđenja ili smanjuju aktivnost sustava spavanja. Najčešći uzročnici su kronična bol, gastroezofagealni refluks, nekontrolirana astma ili vanjski poticaji poput buke, jake svjetlosti i ekstremnih temperatura. Anksioznost također može usporiti proces usnivanja kao posljedica emocionalne napetosti (2). Teškoće pri usnivanju mogu biti izravna posljedica stimulirajućeg djelovanja kofeina, nikotina, teofilina, nekih antidepresiva, levotiroksina i antimuskarinka. Nadalje, pacijenti nerijetko koriste alkohol kao pomoć pri usnivanju. No, alkohol može uzrokovati poremećaj spavanja u drugom dijelu noći kada mu se koncentracija u krvi smanji. Dugotrajna uporaba alkohola može dovesti do kronične nesanice koju ni apstinencijom neće biti moguće riješiti (6).

**Tablica 2.** Kriteriji za dijagnosticiranje nesanice

---

**A – jedan ili više od sljedećih simptoma:**

- problem s usnivanjem
- problem s održavanjem sna
- prerano buđenje
- neregenerirajući san

**B – poteškoće sa spavanjem iako postoje dobri uvjeti za spavanje**

**C – barem jedan od sljedećih simptoma koji se javljaju danju, a koji je povezan s poteškoćama noćnog spavanja**

- umor ili malaksalost
- problem s pažnjom, koncentracijom ili pamćenjem
- slabi rezultati u školi ili na poslu
- poremećaj raspoloženja ili iritabilnost
- dnevna pospanost
- slaba motiviranost, manjak energije i inicijative
- sklonost greškama ili nezgodama
- tenzijske glavobolje ili gastrointestinalni poremećaji
- zabrinutost zbog spavanja

**A + B + C = nesanica**

---

Nesanica utječe na smanjenje učinkovitosti u svakodnevnom životu, narušava-nje kvalitete života, smanjenje radnog učinka, a u starijih osoba povezana je s većom pojavom nezgoda i padova. Velik je teret za pacijente i za čitav zdravstveni sustav o čemu svjedoče njeni učinci na smanjenje kvalitete života te na psihološke, profesio-nalne i gospodarske aspekte (6).

## TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

### Nefarmakološke mjere

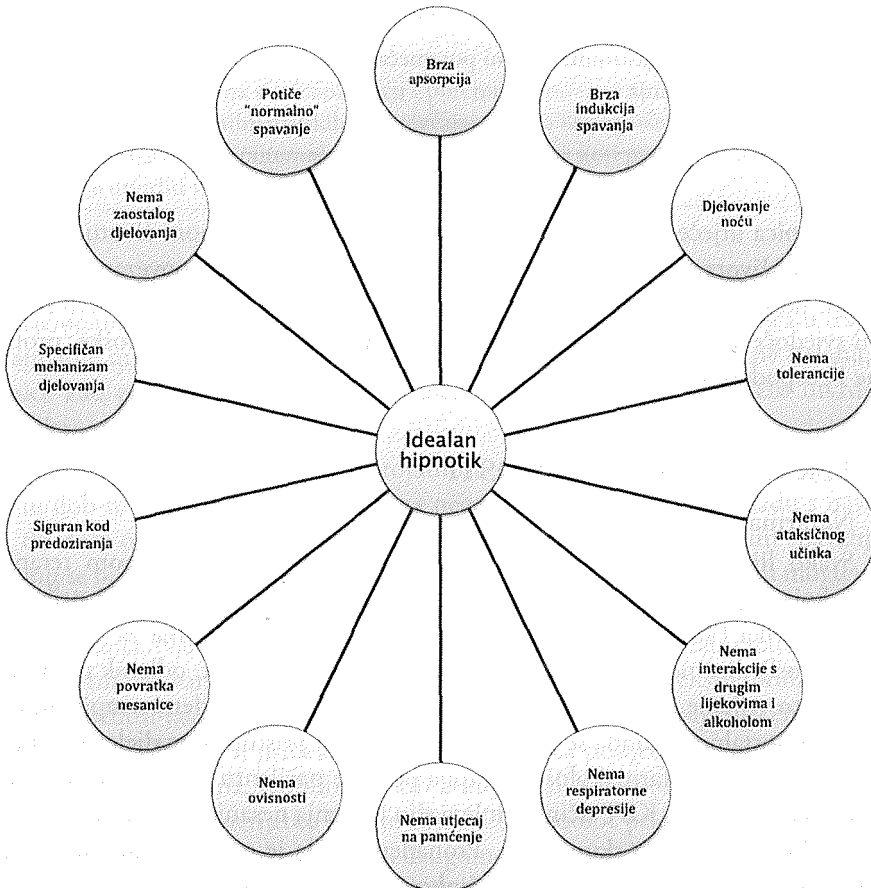
Svako liječenje nesanice treba započeti kognitivno-bihevioralnom terapijom (KBT) koja uključuje tehnike relaksacije, uskraćivanje sna, promjenu i prilagodbu životnih navika ('higijena' spavanja), kognitivnu terapiju koja ima za cilj odagnati strah od posljedica nesanice te terapiju kontrole stimulusa (npr. odlazak na spavanje uvijek u isto vrijeme, izbjegavanje drijemanja itd.) (6, 7). Navedene terapije mogu se koristiti samostalno, premda se preferira kombinirani pristup zbog djelovanja na više aspekata nesanice. Nefarmakološka terapija pomaže pacijentu brže zaspati te poboljšati kvalitetu spavanja. KBT učinkovit je način liječenja nesanice te se može provoditi individualno ili u malim skupinama. Pronađeno je da je u kratkotrajnom liječenju dugotrajne nesanice KBT jednako učinkovita kao i terapija lijekovima. Štoviše, povoljni učinci KBT zadržavaju se i nakon liječenja ovim pristupom. No, nepoznato

je jesu li dugoročni učinci KBT povoljniji od intermitentne uporabe hipnotika te jesu li dugoročni učinci kratkotrajne uporabe hipnotika više ili manje povoljni od KBT-a (7).

## Farmakoterapijske mogućnosti

### Hipnotici

Hipnotici su lijekovi koji mogu ukloniti samo simptome nesanice. Iako su često djelotvorni kod kratkotrajne nesanice, ne mogu ukloniti uzrok problema. Propisivanje hipnotika je veoma učestalo i ako se primjenjuju racionalno, mogu uvelike poboljšati kvalitetu života. Već se desetljećima raspravlja o svojstvima koje bi trebao imati jedan idealan hipnotik (slika 1.) (7). No, do danas takav hipnotik nije razvijen. Svi poznati hipnotici djeluju kao depresori središnjeg živčanog sustava koji inhibiraju i mehanizme pobudljivosti i mehanizme spavanja. Zbog toga ne induciraju normalan



Slika 1. Idealan hipnotik

san i često za nuspojavu imaju dnevnu sedaciju te povratak nesanice nakon odvikavanja od lijeka. Nisu pogodni za dugotrajniju upotrebu, jer izazivaju toleranciju i ovisnost.

Nakon što su prvi put uvedeni u uporabu 60-tih godina prošlog stoljeća, benzodiazepini se smatraju lijekom izbora u liječenju nesanice. Od ostalih terapijskih mogućnosti u Republici Hrvatskoj (RH) odobreni su nebenzodiazepinski lijekovi (tzv. »Z-lijekovi«), melatonin i biljni pripravci (ekstrakt valerijane te ekstrakt valerijane i hmelja) (tablica 3.). Ramelteon (agonist receptora za melatonin), suvoreksant

**Tablica 3.** Terapijski pristup liječenja nesanice prema Registru lijekova u Republici Hrvatskoj 2014. godine

INN* (Naziv lijeka)	Dnevna doza (mg)	$t_{1/2}$ (h)	$T_{max}$ (h)	Tolerancija	Ovisnost	Neke najčešće nuspojave
<b>Derivati benzodiazepina</b>						
flurazepam (Fluzepam)	15–30	40–100		Da	Da	Pospanost, anksioznost, nekoordinirani pokreti, mučnina, glavobolja
midazolam (Dormicum, Midazolam)	15	1,5–2,5	1	Da	Da	Uznemirenost, razdražljivost, emocionalni poremećaj, agresivnost
nitrazepam (Cerson)	5	24		Da	Da	Smanjena pozornost, mišićna slabost, konfuzija, umor, glavobolja
<b>Lijekovi srodni benzodiazepinima – 'Z-lijekovi'</b>						
Zolpidem (Lunata, Sanval, Zolsana, Zonadin)	5–10	1,5–3,5	1–3	Da	Da	Halucinacije, pospanost tijekom dana, glavobolja, proljev,
Zaleplon (Zan)	5–20	1–2		Da	Da	Amnezija, dismenoreja
<b>Agonisti melatoninskih receptora</b>						
melatonin (Circadin)	0,5–10	0,5–2		Ne	Ne	nepoznato
<b>Ostali hipnotici i sedativi</b>						
ekstrakt valerijane (Persen)	35 + 17,5 + 17,5	nije poznato				nepoznato
ekstrakt valerijane i hmelja (Cirkulin Valerijana, Valeral)	160 + 40	nije poznato				nepoznato

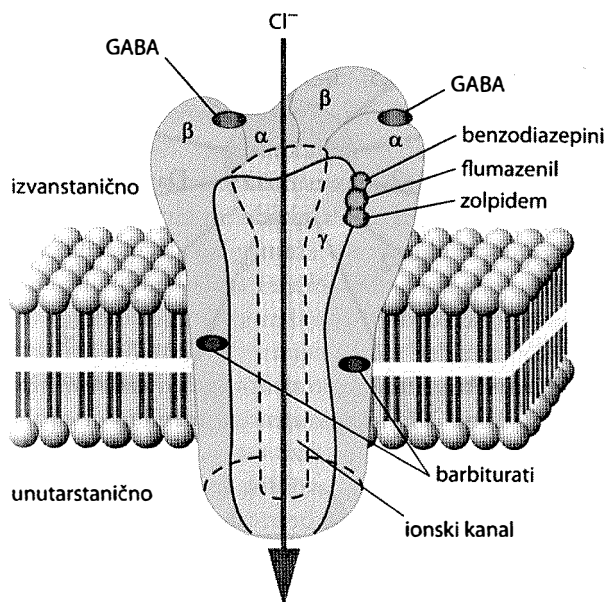
U dugodjelujuće benzodiazepine ubrajaju se lijekovi s dugim poluvremenom eliminacije (flurazepam, nitrazepam), dok su kratkodjelujući benzodiazepini lijekovi s kratkim poluvremenom eliminacije (midazolam).

(antagonist oreksinskih receptora), doksepin (triciklički antidepresiv) i prometazin (antihistaminik) u nekim su zemljama odobreni za liječenje nesanice. Ostali najčešće upotrebljavani lijekovi koji za ovu indikaciju nemaju odobrenje (*off-label*) uključuju antidepresive, antipsihotike i antikonvulzive. Brojni dodaci prehrani se također koriste kao pomoć pri liječenju nesanice te ćemo kasnije u tekstu skrenuti pozornost na L-triptofan, pripravak čiji se hipnotski učinak izučava već duži niz godina.

### Farmakološka svojstva hipnotika

Značajno farmakološko djelovanje benzodiazepina je anksiolitičko, hipnotičko, mišićno-relaksirajuće i antikonvulzivno (2). Djeluju preko specifičnih benzodiazepinskih receptora, koji su najbrojniji u limbičkom sustavu, hipotalamusu, malom mozgu i *corpus striatumu*.

Benzodiazepinski ili GABA receptori su ionotropni receptori za  $\gamma$ -aminomaslačnu kiselinu smješteni u svim regijama mozga uključujući i lateralnu preoptičku regiju koja kontrolira spavanje (11). GABA<sub>A</sub> receptori su transmembranski proteini koji se sastoje od 5 proteinskih podjedinica između kojih se nalazi kanal selektivno propustan za ione klorida. Aktivno mjesto na GABA<sub>A</sub> receptorskom kompleksu je vezno mjesto za GABA-u. Kompleks sadrži i dodatna alosterička vezna mjesta za lijekove koji moduliraju receptor, npr. vezno mjesto za benzodiazepine, nebenzodiazepine, barbiturate, etanol i drugo (slika 2.). Vezanjem za jednu od podjedinica GABA receptora gama-aminomaslačna kiselina povećava propusnost kloridnih kanala koji



Slika 2. Model makromolekularnog kompleksa GABA<sub>A</sub>

su vezani za receptor ( $GABA_A$ ) ili inhibira voltažno-vezane kalcijeve kanale, smanjujući oslobađanje transmitora uz povećano otvaranje kalijskih kanala, čime smanjuje postsinaptičku podražljivost ( $GABA_B$ ) i reducira aktivnost u mozgu što dovodi do sedacije, odnosno indukcije spavanja (12).

Endogeni melatonin se uglavnom sintetizira u epifizi i predstavlja pouzdan marker za cirkadijalne promjene kod čovjeka. Cirkadijalni ritam spavanja i budnosti kontrolira suprakvizmatička jezgra koja se nalazi u hipotalamusu i koja sadrži  $MT_1$  i  $MT_2$  receptore. Vezanjem melatonina za  $MT_1$  i  $MT_2$  receptore može se regulirati san po fazama (slijedovi budnosti i spavanja) mijenjajući ljudski cirkadijalni ritam (1, 13).

Smatra se da farmakološko djelovanje valerijane može biti ili preko djelovanja GABA receptora ili preko adenozin i 5HT-5a receptora (14, 15, 16, 17) premda mehanizam djelovanja nije još u potpunosti razjašnjen (20).

### Farmakoterapijske mogućnosti – benzodiazepini i »Z-lijekovi«

Benzodiazepini i »Z-lijekovi« su i dalje najčešće propisivani hipnotici. Indicirani su samo u slučajevima kad su poremećaji teški, onesposobljavaju ili dovode pojedinca u stanje krajnje iscrpljenosti. Preporučuju se kod svih vrsta nesanice za koje je karakteristično teško uspavljanje, često buđenje tijekom noći ili prerano jutarnje buđenje. Skraćuju vrijeme usnivanja, produljuju trajanje i kvalitetu sna te smanjuju razdoblja budnosti nakon usnivanja. Međusobno se značajno razlikuju u jačini (ekvivalentne doze) te u brzini eliminacije, a samo neznatno po kliničkom učinku. U RH svi su hipnotici indicirani samo za kratkoročno liječenje nesanice, za razliku od nekih drugih zemalja gdje to nije slučaj.

Simptomatsko liječenje nesanice treba započeti tek nakon pažljive procjene bolesnikova stanja, tj. identificiranja i liječenja poremećaja u podlozi. Ako je nesanica prisutna nakon 7 do 10 dana liječenja, treba provjeriti postoji li možda primarni psihijatrijski ili fizički poremećaj, s obzirom da su pogoršanje nesanice ili pojava novih poremećaja mišljenja ili ponašanja moguće posljedice neprepoznatoga psihičkog ili fizičkog poremećaja. Liječenje treba biti ograničeno na što kraće razdoblje (najviše 4 tjedna, u što je uključeno i vrijeme postupnog smanjivanja doza), dok je za dulje liječenje potrebno ponovno prosuditi ozbiljnost simptoma i bolesnikovo stanje. Korisno je na početku liječenja naglasiti bolesniku da se radi o kratkotrajnoj primjeni lijeka i precizno objasniti kako će se postupno smanjivati doza te da liječenje do 4 tjedna u pravilu ne uzrokuje teškoće. Nakon dugotrajnijeg liječenja, terapiju treba prekinuti postupno, brzinom koju pacijent može tolerirati. Brzina prekida liječenja ovisi o početnoj dozi benzodiazepina, trajanju primjene lijeka i pacijentovu kliničkom odgovoru. Pacijenti koji su kratkotrajno primjenjivali benzodiazepine (samo 2–4 tjedna) obično mogu prekinuti liječenje unutar 2–4 tjedna. No, u pacijenata koji su dugotrajno koristili benzodiazepine postupak prekida liječenja bit će puno duži. Postupak smanjivanja doze može se izvesti u nekoliko koraka: jedna osmina doze



(raspon od jedne desetine do jedne četvrtine) svaka dva tjedna. Postupak smanjivanja doze do potpunog ukidanja lijeka može trajati od 4 tjedna do više od godine dana te se prilagođava svakom pojedinom pacijentu (8). Predloženi protokol ukidanja terapije nakon dugotrajnijeg liječenja benzodiazepinima nalazi se u tablici 4.

**Tablica 4.** Protokol ukidanja terapije nakon dugotrajnijeg liječenja benzodiazepinima

1. postupno kroz tjedan dana prebaciti pacijenta na ekvivalentnu dozu diazepam\* koju se preporuča uzeti navečer  
*N.B. Neki pacijenti preferiraju ukidanje svog benzodiazepinskog hipotika bez prebacivanja na diazepam. Ne postoje objavljeni dokazi o učinkovitosti ove metode, no u kliničkoj praksi se uspješno provodi.*
2. smanjiti dozu diazepam za 1–2 mg svaka 2–4 tjedna (u pacijenata koji uzimaju visoke doze benzodiazepina, inicijalno se preporuča smanjenje u koracima od 1/10 do 1/4 doze svakih 1–2 tjedna); ako se pojave neugodni simptomi ustezanja, nastaviti s tom dozom dok se simptomi ne smanje
3. nastaviti sa smanjivanjem doze diazepam svaka dva tjedna, ako je potrebno u manjim intervalima koje treba prilagoditi početnoj dozi i trajanju terapije u rasponu od 500 µg (četvrtina tablete od 2 mg) do 2,5 mg. Pri kraju postupka ukidanja terapije prikladne su doze od 500 µg; potom prestati s terapijom

\*Diazepam je jedan od benzodiazepina s najduljim poluvremenom eliminacije što omogućuje postupan pad koncentracije lijeka u krvi i posljedično postupnu prilagodbu organizma na sve manje koncentracije lijeka u krvi. Približne ekvivalentne doze diazepamu 5 mg; =alprazolam 250 µg; =flurazepam 7,5–15 mg; =lorazepam 0,5–1 mg; =nitrazepam 5 mg; =oksazepam 10 mg; =midazolam 5 mg; =bromazepam 2,5–3 mg

Tijekom postupnog ukidanja terapije benzodiazepinima, Z-lijekovi se ne bi smjeli koristiti budući da su sa zopiklonom i zolpidemom zabilježeni slučajevi razvoja ovisnosti, simptoma ustezanja i povećanja doze. Ostali lijekovi, poput antihistaminika, antidepresiva i antipsihotika u niskim dozama se u ovom razdoblju također ne bi smjeli koristiti zbog povećanog rizika od depresije središnjeg živčanog sustava. Postupak ukidanja terapije nakon dugotrajnijeg liječenja Z-lijekovima nalazi se u tablici 5.

Simptomi ustezanja se nakon dugotrajnijeg liječenja benzodiazepinima obično povuku tijekom 6–18 mjeseci od zadnje doze lijeka. Nekim pacijentima će oporavak biti brži, dok će drugima trajati duže.

Malo je dostupnih podataka o učinkovitosti i neškodljivosti benzodiazepina tijekom njihove dugotrajne primjene. Prema zadnjim »Smjernicama za liječenje nesanice, parasomnija i cirkadijanih poremećaja ritma«, Britanske udruge za psihofarmakologiju, preporuke za dugoročno farmakološko liječenje ističu da je dugotrajna primjena moguća kada je to klinički indicirano te da ovisno o tijeku bolesti, okolnostima života i suglasnosti bolesnika. Prekid bi trebalo pokušavati svakih 3 do 6 mjeseci

**Tablica 5.** Protokol ukidanja terapije nakon dugotrajnijeg liječenja Z-lijekovima

1. prepoloviti dozu lijeka
2. uputiti pacijenta da nakon 1–2 tjedna prestane s primjenom te doze, ovisno o težini simptoma ustezanja
3. ako simptomi ustezanja budu prisutni i nakon 2 tjedna, pacijent bi trebao ostati na toj niskoj dozi dok se simptomi u potpunosti ne povuku

Prilagođeno prema »Benzodiazepine & Z-drugs withdrawal protocol«, NHS Northamptonshire. Dostupno na [www.neneccg.nhs.uk/resources/uploads/files/benzodiazepine\\_protocol.pdf](http://www.neneccg.nhs.uk/resources/uploads/files/benzodiazepine_protocol.pdf)

ili u redovitim intervalima. Intermitentno korištenje bi trebalo pokušati ako je moguće (7). Nadalje, američke smjernice dodatno navode kako nam nedostaju empirijski dokazi temeljem kojih bi mogli procijeniti koje lijekove koristiti za dugoročnu nesanicu, bilo same ili u kombinaciji s KBT te koje su specifične karakteristike ove skupine pacijenata (19). Ako je liječenje nužno nastaviti duže od 4 tjedna, to se ne bi trebalo smatrati odstupanjem od dobre kliničke prakse, premda je budno motrenje mogućih štetnih događaja tijekom perioda liječenja neophodno (9).

Premda se strukturalno razlikuju od benzodiazepina, 'Z-lijekovi' se također vežu na benzodiazepinsko vezno mjesto na GABA<sub>A</sub>-receptorima te imaju neka, iako ne sva, farmakološka svojstva benzodiazepina. Trenutno su dostupna tri 'Z-lijeka' (zaleplon, zolpidem i zopiklon) koja su indicirana samo za liječenje nesanice. 'Z-lijekovi' su inicijalno bili razvijeni s ciljem prevladavanja nuspojava benzodiazepina (npr. pospanost idućeg dana, ovisnost, simptomi ustezanja), no postojeći dokazi nisu jasno pokazali njihove prednosti. Prema »Smjernicama o upotrebi zaleplona, zolpidema i zopiklona u kratkoročnom liječenju nesanice« britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i izvrsnost skrbi, 'Z-lijekovi' se smatraju prikladnima za liječenje teške nesanice te bi se trebali propisivati isključivo u kratkim vremenskim razdobljima, sukladno ovlaštenim indikacijama (10). U nedostatku dokaza o razlici u učinkovitosti između zaleplona, zolpidema, zopiklona ili kratkodjelujućih benzodiazepina trebao bi se propisati najjeftiniji lijek (10). Nadalje, preporuča se da bi prebacivanje s jednog na drugi 'Z-lijek' trebalo provoditi samo kad pacijent iskusi nuspojavu isključivo vezanu za određeni lijek. Pacijentima koji nisu postigli zadovoljavajući terapijski odgovor na jedan od 'Z-lijekova' ne bi trebalo propisivati drugi 'Z-lijek' (10).

Prekid terapije benzodiazepinima mora biti postupan da bi se smanjio rizik od simptoma ustezanja. Navedeni koraci se mogu koristiti kao pomoć pri ukidanju terapije, no protokol mora biti prilagođen pacijentovim individualnim potrebama.

### Melatonin

Melatonin je indiciran kao monoterapija za kratkotrajno liječenje primarne nesanice koju karakterizira loša kvaliteta sna, u pacijenata u dobi od 55 ili više godina

starosti. Prirodni je hormon koji se proizvodi u epifizi i ima ulogu reguliranja cirkadijalnog ritma spavanja. Počinje se lučiti pojavom mraka i nastavlja sve do pojave prvog danjeg svjetla. Lučenje melatonina se smanjuje s godinama što je jedan od uzroka nesanice u starijih osoba (2). Melatonin se može uzimati jedanput dnevno kroz trinaest tjedana. Za razliku od većine drugih hipnotika, uzimanje melatonina ne dovodi do tolerancije, zlouporabe niti do sedacije idućeg dana. Primijenjen s drugim hipnoticima poput benzodiazepina ili 'Z-lijekova' može pojačati njihova sedativna svojstva (1).

### Valerijana

Valerijana je višegodišnja biljka podrijetlom iz Azije i Europe koju su kao biljni lijek koristili još stari Grci i Rimljani, dok je njen terapijski učinak prvi opisao Hipokrat. Galen je propisivao valerijanu kao lijek za nesanicu još u drugom stoljeću. Valerijana je tradicionalni biljni lijek koji se koristi za ublažavanje blagih simptoma stresa i kao pomoć kod nesanice. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Poznato je da djeluje na metabolizam GABA-e kao i na metabolizam melatonina što objašnjava njegovu učinkovitost. Različite su studije pokazale da primjenom pripravka s valerijanom dolazi do poboljšanja usnivanja kao i duljine trajanja sna (11). Pripravak koji sadrži suhi ekstrakt korijena odoljena (*Valeriana officinalis* L.) i cvijet uzgojenog hmelja (*Humulus lupulus* L.) često se u fitoterapiji koristi za navedeno indikacijsko područje. Premda točan mehanizam djelovanja pojedinih biljaka još u potpunosti nije razjašnjen, učinci kombinirane primjene odoljena i hmelja se nadopunjuju i kod liječenja nesanice olakšavaju usnivanje.

### L-triptofan

Primjena L-triptofana u liječenju nesanice i depresije intenzivno se proučavala u vremenu od 1960. do 1980. godine. Ova esencijalna aminokiselina se u organizmu metabolizira u serotonin. Za razliku od serotonina, prolazi krvno-moždanu barijeru te pridonosi porastu koncentracije ovog neurotransmitera u mozgu. Podaci o kliničkoj učinkovitosti primjene L-triptofana u liječenju nesanice su kontradiktorni i treba ih uzimati s oprezom, osobito zbog činjenice da neke studije nisu uključivale kontrolne skupine bolesnika. Smatra se da L-triptofan nakon uzimanja uzrokuje pospanost te tako olakšava usnivanje, no ne djeluje značajno na kvalitetu sna. Stoga se njegova primjena preporuča samo u slučajevima blage nesanice, koja nije povezana s drugim bolestima ili psihičkim poremećajima (21). Pripravak je dostupan u ljekarnama kao dodatak prehrani, uz dodatak melatonina i/ili vitamina B-kompleksa. Primjenu visokih doza ovog pripravka, kao i njegovu istodobnu primjenu s antidepresivima treba izbjegavati zbog opasnosti od serotoniniskog sindroma.

### Nuspojave djelovanja hipnotika

Već nakon nekoliko tjedana terapije visokim dozama benzodiazepina moguća je pojava fizičke i psihičke ovisnosti (18). Tome su osobito skloni bolesnici s

anamnestičkim podacima o alkoholizmu ili zluporabi lijekova te bolesnici s izraženijim poremećajima ličnosti. U takvih je bolesnika potrebno redovito praćenje, izbjegavanje rutinskog izdavanja ponovljivih recepata te postupno prekidanje liječenja (tablica 4. i tablica 5.). Rizik od nastanka ovisnosti povećava se trajanjem liječenja i veličinom doze.

Nakon naglog prekida liječenja, čak i u bolesnika koji su uzimali terapijske doze, mogu se pojaviti *simptomi ustezanja* ili *fenomeni povrata* (glavobolja, bolovi u mišićima, prestrašenost, napetost, razdražljivost, smušenost, depresivnost, nemir, povratna nesanica, preosjetljivost na buku i svjetlo) te je stoga potreban postupan prestanak uzimanja. Pri prekidu terapije benzodiazepinima može se ponovo pojaviti nesanica, koja može biti i teža nego prije početka liječenja – *povratna nesanica*. Povratna nesanica je prolazan sindrom, a može biti popraćena drugim reakcijama kao što su npr. promjene raspoloženja, tjeskoba i nemir. Simptomi ustezanja ili fenomeni povrata češće su povezani s primjenom kratkodjelujućih benzodiazepina pa je stoga pacijente važno obavijestiti o mogućnosti nastanka povratne nesanice da bi se smanjila anksioznost zbog takvih simptoma ako se pojave tijekom prekida primjene lijeka. Također, pacijente treba upozoriti da je to prolazno stanje te da se o navedenom treba konzultirati s liječnikom.

U starijih bolesnika valja imati u vidu povećanu osjetljivost na lijekove, pa zbog toga doze moraju biti prilagođene. Zbog miorelaksirajućeg djelovanja u starijih osoba povećan je rizik od padova s posljedičnim prijelomima vrata bedrene kosti, posebice ako ustaju noću (rizik povećan s dugodjelujućim benzodiazepinima). Kratkodjelujući benzodiazepini i benzodiazepinima srodni lijekovi (midazolam, 'Z-lijekovi') omogućuju usnivanje s manjim rizikom od nastanka sedacije idući dan (engl. *hangover effect* – »mamurnost«) te su poželjniji u starijih bolesnika zbog manjeg rizika od padova i posljedičnih lomova. No, ako je nesanica udružena s dnevnom anksioznošću, upotreba dugodjelujućih benzodiazepina (nitrazepam, flurazepam te diazepam od ostalih benzodiazepina) uzeta navečer može učinkovito riješiti oba simptoma, ali je bolesnike potrebno nadzirati da bi se zbog nakupljanja lijeka spriječilo predoziranje.

Nakon korištenja hipnotika u trajanju od nekoliko tjedana postoji mogućnost razvoja tolerancije, odnosno smanjenja uspavljujućeg učinka (8). Smatra se da je razvoj tolerancije izraženiji za antikonvulzivne i sedirajuće učinke, nego za hipnotičke i anksiolitičke učinke benzodiazepina (9). Nije uobičajeno da pacijenti zbog razvoja tolerancije postupno povećavaju dozu hipnotika, no i to je zabilježeno u nekih pacijenata, posebice u onih s anamnestičkim podacima o alkoholizmu ili zluporabi lijekova. Nekoliko je novijih dugoročnih placebo-kontroliranih istraživanja pokazalo da je razvoj tolerancije i ovisnosti moguće izbjeći primjenom ezopiklona, temazepama i ramelteona (nisu registrirani u RH) u trajanju od godine dana (7), dok za ostale hipnotike istraživanja nisu provedena. Prema preporukama nekih autora mnogi pacijenti mogu sasvim sigurno kratkoročno ili 'prema potrebi' uzimati benzodiazepine te prestati s njihovom primjenom kada im više nisu potrebni (7).

U bolesnika s oštećenjem jetrene ili bubrežne funkcije te u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom dozu valja primjereno smanjiti. Zbog mogućeg antikolinergičkog učinka benzodiazepina, potreban je oprez u bolesnika s glaukomom zatvorena kuta (akutno stanje ili predispozicija). Pojačan oprez potreban je pri primjeni benzodiazepina u bolesnika s anamnestičkim podacima ovisnosti o alkoholu ili lijekovima. Ne preporučuje se istodobna primjena s drugim lijekovima koji izazivaju depresiju središnjeg živčanog sustava (SŽS) ili alkoholom jer može doći do povećane depresije SŽS-a.

Nadalje, benzodiazepinske hipnotike treba uzeti neposredno prije odlaska na spavanje te bolesnik mora imati na raspolaganju barem 7 do 8 sati za spavanje. Ako od uzimanja benzodiazepinskih hipnotika nije prošlo barem 8 sati, zbog povećane pospanosti zabranjeno je upravljati vozilima ili strojevima i obavljati druge vrste opasnih poslova.

Kod svih benzodiazepina iznimno može doći do paradoksalne reakcije. Pojavljuje se osobito u starijih osoba i djece. Pojave li se uznemirenost, uzrujanost, razdražljivost, nasilnost, gnjev, hiperaktivnost i nesanica, liječenje treba prekinuti.

## ZAKLJUČAK

Nesanica je jedan od najčešćih poremećaja spavanja koji utječe na smanjenje učinkovitosti u svakodnevnom životu, narušavanje kvalitete života, smanjenje radnog učinka te predstavlja velik teret kako za pacijente tako i za čitav zdravstveni sustav. Prije uvođenja lijekova u terapiju trebao bi se utvrditi uzrok nesanice i na osnovu toga odrediti način liječenja. Hipnotici su lijekovi koji mogu ukloniti samo simptome nesanice. Iako su često djelotvorni kod kratkotrajne nesanice, ne mogu ukloniti uzrok problema. Premda postoje spoznaje o različitim nuspojavama, poput razvoja ovisnosti, tolerancije i sedacije idućeg dana, benzodiazepini i 'Z-lijekovi' su i dalje najčešće propisivani hipnotici. Stoga je uloga ljekarnika u izbjegavanju rutinskog izdavanja ponovljivih recepata, pružanju savjeta o postupnom prekidanju liječenja te nuspojavama do kojih može doći primjenom tih lijekova.

## Insomnia Pharmacotherapy

by J. Jablan, J. Kordovan, M. Jug, I. Mucalo

### Abstract

Hypnotic drugs do not cure insomnia but can provide useful short-term symptomatic treatment. Before starting medication, the primary cause of insomnia should be investigated and treated appropriately where possible. Hypnotic drugs should only be used short-term (2–4 weeks). One of the key concerns about the use of benzodiazepines is that many people develop tolerance to their effects, gain little therapeutic

benefit from chronic consumption, become dependent on them (both physically and psychologically), and suffer a withdrawal syndrome when they stop taking them. Sleep hygiene, relaxation techniques and psychological methods are more appropriate than hypnotics as long-term treatment for patients with insomnia. Non-benzodiazepine hypnotics («Z-drugs») have similar pharmacological and adverse effects to benzodiazepines, offer few advantages and are more expensive. A melatonin preparation is available for primary insomnia. Its place in therapy is yet to be determined but it does not cause tolerance or dependence.

## Literatura – References

1. Roehrs T, Roth T. Insomnia Pharmacotherapy. *Neurotherapeutics*. 2012; 9: 728–738.
2. Bleakley S, Sie M. Insomnia. Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5. ed. Churchill Livingstone, 2012; 446–453.
3. Sie M. An Update on Sleep Disorders and their Treatment. *Prog. Neuro. Psychiatry* 2010; 14: 9–20.
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and Coding Manuel, Westchester II: American Academy of Sleep Medicine.
5. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. *Lancet*. 2004; 365: 1959–1973.
6. Morin CM, Benca R. Chronic Insomnia. *Lancet*. 2012; 379: 1129–1141.
7. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, Britton TC, Crowe C, Dijk D-J, Espie CA, Gringras P, Hajak G, Idzikowski C, Krystal AD, Nash JR, Selsick H, Sharpley AL, Wade AG. British Association for Psychopharmacology Consensus Statement on Evidence-Based Treatment of Insomnia, Parasomnias and Circadian Rhythm Disorders. *J Psychopharmacol*. 2010; 24 (11): 1577–1600.
8. Royal Pharmaceutical Society. Hypnotics and anxiolytics. Royal Pharmaceutical Society. *British National Formulary*. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. 2014; 221–230.
9. Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Leonard B, Nutt DJ, Stephens DN, Wilson S. Benzodiazepines: Risks and Benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol*. 2013; 27 (11): 967–971.
10. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the Use of Zaleplon, Zolpidem and Zopiclone for the Short-term Management of Insomnia. *Technology Appraisal 77*; April 2004. Available from: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). Accessed 17/03/05.
11. Tariq SH, Pulisetty S. Pharmacotherapy for Insomnia. *Clin. Geriatr. Med*. 2008; 24: 93–105.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology In Amino Acid Transmitters*. Churchill Livingstone, London, 2007; 792: 470–482.
13. Yang CM, Lee HC, Yeh ZT. Management of Late-Life Insomnia. *CMGer*. 2011; 4: 9–22.
14. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T. Synaptosomal GABA Release as Influenced by Valerian Root Extract: Involvement of the GABA Carrier. *Arch. Int. Pharmacodyn Ther*. 1994; 327: 220–231.
15. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Macedo T. An Aqueous Extract of Valerian Influences the Transport of GABA in Synaptosomes. *Planta. Med*. 1994; 60: 278–279.

16. Santos MS, Ferreira F, Faro C, Pires E, Carvalho AP, Cunha AP, Macedo T. The Amount of GABA Present in Aqueous Extracts of Valerian is Sufficient to Account for (3H) GABA Release in Synaptosomes. *Planta. Med.* 1994; 60: 475–476.
17. Schumacher B, Scholle S, Holtz J, Khudeir N, Hess S, Muller CE. Lignans Isolated from Valerian: Identification and Characterization of a New Olive Oil Derivative with Partial Agonistic Activity at A(1) Adenosine Receptors. *J. Nat. Prod.* 2002; 65: 1479–1485.
18. European Medicines Agency. Guideline on Medicinal Products for the Treatment of Insomnia. 2011.
19. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4(5):487–504.
20. Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2015; 24: 1–12.
21. Sarris J, Byrne GJ. A systematic review of insomnia and complementary medicine. *Sleep Med. Rev.* 2011; 15: 99–106.

*Primljeno 20. veljače 2015.*