

Leczenie bezsenności – wpływ trazodonu i leków nasennych na sen

Treatment of insomnia – effect of trazodone and hypnotics on sleep

Adam Wichniak^{1,2}, Aleksandra Wierzbicka², Marek Jarema¹

¹ Instytut Psychiatrii i Neurologii, III Klinika Psychiatryczna

² Instytut Psychiatrii i Neurologii, Zakład Neurofizjologii Klinicznej, Ośrodek Medycyny Snu

Summary

Sedative antidepressants are commonly used drugs in the treatment of insomnia. However, some recommendations claim that only hypnotics have been proven effective in the treatment of sleep initiation and maintenance disorders. The aim of this article is to compare the effect of hypnotics and trazodone on sleep, and to analyse the evidence for the use of trazodone in the treatment of insomnia.

Three studies investigated the effects of trazodone on sleep in primary insomnia, 5 studies on insomnia in the course of affective disorders and 6 studies on insomnia in other indications (PTSD, Alzheimer's disease, alcohol and opiate dependence, somatoform disorder, and insomnia during pregnancy).

In the treatment of insomnia, trazodone is less effective than hypnotics in the treatment of sleep onset insomnia (i.e., disorders of falling asleep). For this indication it needs to be administered earlier than hypnotics, at least 1 hour before bedtime. It is, however, very effective in the treatment of sleep-maintenance insomnia, especially in patients with comorbid mental disorders or patients treated with activating antidepressants. Hypnotics and trazodone have the opposite effect on deep sleep. Trazodone increases the duration of deep sleep, which is associated with better sleep quality as assessed by patients. In contrast, hypnotics decrease slow-wave activity in sleep EEG, which is the biomarker of deep sleep. The main mechanism through which trazodone promotes sleep is its antagonistic effect on 5-HT₂ serotonin receptors, while hypnotics are agonists of gamma-aminobutyric acid GABA_A receptors, and other sedative antidepressants block H1 histamine receptors. This is associated with a low risk of weight gain, which is rare with trazodone treatment.

Słowa kluczowe: bezsenność, farmakoterapia, leki nasenne, trazodon

Key words: insomnia, pharmacotherapy, sleep-inducing drugs, trazodone

Wstęp

Bezsenność należy do najczęstszych problemów zdrowotnych. W państwach europejskich cierpi na nią od 6% do 19% dorosłych osób [1]. Występowanie objawów bezsenności niespełniających kryteriów diagnostycznych dla tego zaburzenia jest jeszcze częstsze. W reprezentatywnej dla populacji Polski grupie respondentów były one obecne u 50,5% zbadanych osób (58,9% kobiet i 41,4% mężczyzn) [2]. Wystąpienie i długotrwałe utrzymywanie się bezsenności jest związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania nie tylko na depresję (dwukrotny wzrost ryzyka), ale też na zaburzenia lękowe i psychotyczne [3]. Bezsenność zwiększa również ryzyko wystąpienia uzależnienia od alkoholu [3], pogorszenia funkcji poznawczych w starszym wieku [4], schorzeń układu krążenia [5], cukrzycy typu II [6]. U osób chorych psychicznie bezsenność związana jest ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa [7]. Występowanie bezsenności prowadzi także do gorszego funkcjonowania w ciągu dnia, zwiększa ryzyko upadków i spowodowania śmiertelnego wypadku drogowego [8].

Skuteczne leczenie bezsenności wymaga przede wszystkim właściwego ustalenia jej przyczyny [1, 9]. W diagnozie różnicowej bezsenności należy uwzględnić ocenę stanu psychicznego, somatycznego, przyjmowanych leków i substancji, czynników behawioralnych, środowiskowych i zależnych od stylu życia oraz innych pierwotnych zaburzeń snu, szczególnie zespołu bezdechu sennego, zespołu niespokojnych nóg i często pomijanych w ocenie diagnostycznej zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania [10, 11]. Aktualne standardy leczenia bezsenności przewlekłej podkreślają istotną rolę niewłaściwych przekonań i nawyków związanych ze snem jako czynników prowadzących do utrzymywania się zaburzeń snu. Z tego powodu jako podstawowa metoda leczenia przewlekłej bezsenności jest w nich wskazywana terapia poznawczo-behawioralna (*Cognitive-behavioral Therapy of Insomnia* – CBT-I) [1, 9, 12]. Leczenie farmakologiczne powinno być oferowane pacjentom, którzy nie reagują na CBT-I, taka forma terapii jest dla nich niedostępna lub współistnieją u nich schorzenia (np. psychiczne), które ograniczają skuteczność interwencji poznawczo-behawioralnych i uzasadniają stosowanie farmakoterapii [1, 9, 12].

Wybór właściwego leku do leczenia bezsenności nie jest zadaniem prostym. Rygorystyczna metodologicznie ocena dostępnych do leczenia bezsenności leków wykonana przez ekspertów Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu wykazała, że tylko nieliczne z nich mają w pełni udowodnione skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu bezsenności. Na podstawie wyników badań obiektywnie oceniających wpływ leków na strukturę snu z użyciem badań polisomnograficznych (PSG) do leczenia bezsenności zalecono stosowanie tylko 8 z ocenianych leków: 3 leków do leczenia zarówno zaburzeń zasypiania, jak i utrzymania snu – eszopiklon (jest to lewoskrętny enancjomer zopiklon, od marca 2021 dostępny również w Polsce), zolpidem i temazepam, 2 leków do leczenia tylko zaburzeń utrzymania snu – suworeksant (lek niedostępny w Polsce) i doksepina, i 3 leków do leczenia tylko zaburzeń zasypiania – zaleplon, triazolam (lek niedostępny w Polsce) i ramelteon (lek niedostępny w Polsce) [13]. Nie oznacza to, że inne leki nie mogą być stosowane w leczeniu zaburzonego snu. W zaleceniach brytyjskich sedatywne leki przeciwdepresyjne są wskazywane np. jako podstawowa

metoda leczenia bezsenności współistniejącej z depresją [9]. Ważne jest zatem, aby lekarz, przepisując różne leki, znał ich wpływ na sen oraz wiedział, w jakich grupach pacjentów z bezsennością mogą być one bardziej korzystne niż wymienione powyżej, zalecane do leczenia bezsenności środki.

Celem artykułu jest porównanie wpływu na sen leków nasennych i trazodonu oraz analiza wskazań do stosowania trazodonu w leczeniu chorych zgłaszających się do lekarza z powodu bezsenności.

Metoda

Przedstawione poglądy oparte są na wynikach badań zawartych w elektronicznych bazach piśmiennictwa (PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library), aktualnych zaleceniach [1, 9, 13] oraz metaanalizach [14, 15] opublikowanych do końca grudnia 2019 roku. Jako słowa kluczowe w wyszukiwaniu publikacji użyto słów: trazodon (*trazodone*) i bezsenność (*insomnia*), trazodon i polisomnografia (*polysomnography*) lub aktygrafia (*actigraphy*). W ocenie kierowano się przede wszystkim wynikami z randomizowanych badań klinicznych, w tym w układzie naprzemiennym, wykonanych z obiektywną oceną snu za pomocą polisomnografii.

Trazodon

Trazodon jest lekiem z grupy antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₂ i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor* – SARI). Jego efekt promujący sen związany jest głównie z blokowaniem receptorów serotoninowych 5-HT₂, który to mechanizm działania prowadzi również do poprawy głębokości snu. Lek ten wywiera również łagodne działanie sedatywne przez blokowanie receptorów histaminowych H₁ oraz adrenergicznych alfa₁ [16]. W wypadku postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu (IR) maksymalne stężenie w surowicy krwi trazodon osiąga w ciągu 0,5–2 godzin od przyjęcia w zależności od wypełnienia żołądka pokarmem, a okres półtrwania wynosi około 4,4 godziny. Dla formy o przedłużonym uwalnianiu (CR) maksymalne stężenie w surowicy krwi lek osiąga po 4 godzinach od podania, natomiast okres półtrwania wynosi około 12 godzin. Oznacza to, że forma CR leku może być przydatna w leczeniu zaburzeń utrzymania snu, szczególnie w drugiej połowie nocy, w tym przedwczesnego porannego wybudzania się ze snu. W zaburzeniach zasypiania postać CR trazodonu, aby była skuteczna, musi być podawana jednak znacznie wcześniej niż w wypadku postaci IR lub niebenzodiazepinowych leków nasennych, czyli co najmniej 1–2 godziny przed planowanym czasem snu. Zbyt późne podanie leku może być także powodem większej niż po niebenzodiazepinowych lekach nasennych sedacji porannej [17]. Wykonane badania nie oceniały, czy różnice w parametrach farmakokinetycznych dwóch postaci farmaceutycznych trazodonu (IR i CR) są istotne dla skuteczności i tolerancji leku w leczeniu zaburzeń zasypiania i utrzymania snu. W omówionych poniżej badaniach najczęściej oceniano formę IR leku, podawaną w ciągu 1 godziny przed snem, natomiast forma trazodonu CR stosowana była w dwóch badaniach [18, 19].

Głównym argumentem podnoszonym przez krytyków stosowania trazodonu w leczeniu bezsenności jest ograniczona liczba badań wykonanych z użyciem tego leku wśród chorych na bezsenność, która nie współwystępowała lub nie była powodowana innymi zaburzeniami lub chorobami [20]. Dostępne są tylko trzy badania (tab. 1), które oceniały wpływ trazodonu na sen w bezsenności pierwotnej, w tym tylko jedno badanie wielośrodkowe [21].

Tabela 1. **Badania oceniające wpływ trazodonu na sen u chorych na bezsenność i osób zgłaszających złą jakość snu**

Badanie	Oceniane grupy osób i długość obserwacji	Metoda oceny	Wyniki	Uwagi
Walsh i wsp. 1998 [21]	Chorzy na bezsenność leczeni trazodonem 50 mg (n = 100), zolpidemem 10 mg (n = 102) lub otrzymujący placebo (n = 104) w wieku 21–65 lat. Długość leczenia 2 tygodnie.	Badanie randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie ślełą próbą. Ocena porannymi i wieczornymi dziennikami snu i samopoczucia, skalą niepełnosprawności Sheehana.	Po 7 dniach skrócenie latencji snu i wydłużenie czasu trwania snu przez oba leki. Po 14 dniach skrócenie latencji snu tylko przez zolpidem; żaden z leków nie wydłużał istotnie całkowitego czasu snu.	Obserwowano narastające skrócenie latencji snu i wydłużenie czasu snu w grupie przyjmującej placebo. Oba leki były dobrze tolerowane.
Roth i wsp. 2011 [23]	16 chorych na bezsenność w śr. wieku 44 lat. 7 dni leczenia trazodonem 50 mg i 7 dni podawania placebo, przedzielone okresem 7 dni bez podawania leku/placebo.	Badanie randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie ślełą próbą, w układzie naprzemiennym. Ocena polisomnografią, badaniem MSLT, testami neuropsychologicznym, w symulatorze samochodu.	Leczenie trazodonem zmniejszało liczbę wybudzeń, ilość snu płytkiego (stadium 1), zwiększało ilość snu głębokiego. Po 7 dniach leczenia w MSLT wydłużenie średniej latencji snu (mniejsza senność w ciągu dnia).	Brak negatywnego wpływu trazodonu na prowadzenie samochodu. Niewielkie pogorszenie w testach oceniających pamięć krótkotrwałą, uczenie się materiału słownego, testach równowagi i sprawdzających wytrzymałość mięśni ramion.
Montgomery i wsp. 1983 [22]	Osoby zgłaszające złą jakość snu (n = 9) w wieku 50–70 lat. Dwa tygodnie placebo, 3 tygodnie trazodon 150 mg/d, 1 tydzień placebo.	Badanie z pojedynczą ślełą próbą. Ocena snu polisomnografią.	Zmniejszenie długości czuwania wrazonego – w pierwszym tygodniu leczenia: –30,6 minut, w trzecim tygodniu: –40,1 minut.	Skróceniu czasu wybudzeń towarzyszyła poprawa jakości snu: zmniejszenie ilości snu płytkiego (stadium 1 i 2), zwiększenie snu głębokiego. Obserwowano łagodne skrócenie snu REM oraz pogorszenie jakości snu drugiej nocy po zakończeniu stosowania trazodonu.

Stwierdzono w nim, że po 7 dniach leczenia w subiektywnej ocenie pacjentów zarówno trazodon (50 mg/d), jak i zolpidem (10 mg/d) istotnie skracały czas zasypiania (latencję snu) oraz wydłużały całkowity czas snu. Po 14 dniach leczenia subiektywne odczucia pacjentów odnośnie do korzystnych efektów leczenia pozostały istotne tylko w zakresie skrócenia latencji snu podczas leczenia zolpidemem. Oba leki były dobrze tolerowane [21]. Pozostałe dwa badania, choć zostały przeprowadzone w grupach chorych o małej liczebności, dostarczają jednak bardzo ważnych informacji. W obu tych badaniach wykonano obiektywną ocenę snu z użyciem badań polisomnograficznych [22, 23]. Dodatkowo w badaniu Roth i wsp. [23] obiektywnej ocenie poddano wpływ trazodonu na funkcje poznawcze, zdolność do prowadzenia pojazdów i występowanie nadmiernej senności w ciągu dnia. W obu badaniach stwierdzono podczas leczenia trazodonem istotne skrócenie czasu wybudzeń ze snu (czuwania wtrąconego), któremu towarzyszyła poprawa jakości snu, zmniejszenie ilości snu płytkiego i zwiększenie ilości snu głębokiego (tab. 1). Obiektywna ocena senności w ciągu dnia wielokrotnym testem latencji snu (MSLT) wykazała zmniejszenie się senności w trakcie leczenia trazodonem, co wskazuje na to, że pacjenci lepiej się wysypiali. Trazodon w dawce 50 mg/d nie wpływał negatywnie na zdolność do prowadzenia pojazdów. Niewielki negatywny wpływ trazodonu na funkcje poznawcze zaobserwowano natomiast w testach neuropsychologicznych [23].

Wyniki z badań wskazujących na poprawę zaburzeń utrzymania i jakości snu u chorych na bezsenność w trakcie leczenia trazodonem wzmacniają obserwacje oceniające wpływ trazodonu na sen u chorych na bezsenność współistniejącą lub wywołaną innymi zaburzeniami.

Sz szczególnie dobrze udokumentowany jest korzystny wpływ trazodonu podawanego w dawkach 50–100 mg na zaburzony sen u chorych na depresję leczonych aktywizującymi lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak fluoksetyna i inne leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), wenlafaksyna i bupropion [24–26]. Obserwowana poprawa dotyczyła głównie wybudzeń ze snu i głębokości snu, w mniejszym stopniu zaburzeń zasypiania (latencji snu). W badaniach oceniających wpływ trazodonu na sen u chorych na dystymię nie obserwowano istotnego wpływu leku na ciągłość snu (latencję, wydajność i długość snu), stwierdzono natomiast poprawę głębokości snu w trakcie leczenia trazodonem [19, 27]. Poprawie jakości snu towarzyszyło zmniejszenie nasilenia objawów dystymii [19].

Poza zaburzeniami afektywnymi innymi wskazaniami, w których badania polisomnograficzne wykazały korzystny wpływ trazodonu na sen, były bezsenność u chorych na chorobę Alzheimera [28], z zaburzeniami pod postacią somatyczną [18] i u kobiet w ciąży [29]. Poprawy jakości snu nie stwierdzono podczas leczenia trazodonem bezsenności w przebiegu uzależnienia od opiatów [30]. Badania wykonane u chorych uzależnionych od alkoholu po detoksykacji, choć wykazały korzystny wpływ trazodonu na sen, podsumowane są rozbieżnymi wnioskami. Podczas gdy Le Bon i wsp. [31] wskazali, że korzystny wpływ trazodonu na sen może zmniejszać ryzyko nawrotów pacjentów do picia alkoholu, Friedmann i wsp. [32] podkreślali malejącą w kolejnych miesiącach leczenia współpracę pacjentów w regularnym przyjmowaniu leku oraz częstsze i w większej ilości picie przez nich alkoholu w dni, w które nie przyjmowali leku.

Poza wymienionymi powyżej oraz głównym zarejestrowanym wskazaniem do stosowania trazodonu, czyli leczeniem depresji o różnej etiologii [16], w tym depresji przebiegającej z lękiem, wpływ trazodonu na sen oceniono również we wskazaniach, w których lek ten nie jest zarejestrowany. W badaniach bez użycia polisomnografii korzystny wpływ trazodonu na sen opisano w zespole stresu pourazowego – dawka 25–600 mg [33, 34] i w dwóch badaniach w bezsenności pierwotnej – dawka 50–150 mg [35, 36].

W leczeniu chorych na depresję trazodon normalizuje zaburzenia architektury snu powodowane przez tę chorobę. Zaliczamy do nich wydłużenie czasu zasypiania (wydłużoną latencję snu), zwiększoną liczbę i czas trwania wybudzeń (obniżoną wydajność snu), zmniejszoną głębokość snu oraz zwiększoną ilość snu REM z jego zbyt wczesnym wystąpieniem w pierwszym cyklu snu (skróconą latencję snu REM) [37].

Leki nasenne

Leki nasenne są lekami o najdokładniej udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie w leczeniu bezsenności. W leczeniu krótkotrwałym, szczególnie zaburzeń zasypiania, leki nasenne można uznać za leczenie farmakologiczne z wyboru [1, 9, 13]. Istotnie skracają one latencję snu, podczas gdy w wypadku trazodonu i innych sedatywnych leków przeciwdepresyjnych efekt ten jest obecny tylko w sytuacji znacznie wcześniejszego podania leku, co najmniej 1 godzinę przed snem.

Część leków nasennych (zolpidem, zopiklon i temazepam) istotnie skracają również czas wybudzeń ze snu. Jednak w tym wskazaniu (leczenie zaburzeń utrzymania snu) sedatywne leki przeciwdepresyjne już lekiem nasennym nie ustępują. Są to ważne obserwacje, ponieważ zaburzenia utrzymania snu obecne są u około 70% pacjentów z bezsennością [38] i są szczególnie częstym objawem zaburzeń snu u osób cierpiących na zaburzenia psychiczne. Kolejnym istotnym problemem jest wpływ leków nasennych na jakość snu. Bez wątpliwości znacznie skracają one czas zaśnięcia, poprawiają ciągłość snu, zmniejszając liczbę wybudzeń i zwiększając wydajność snu. Niestety ta grupa leków nie zwiększa istotnie głębokości snu, a może nawet głębokość snu obniżać (tab. 2).

Tabela 2. Zalety i wady trazodonu i leków nasennych w leczeniu bezsenności

		Trazodon	Leki nasenne
Zalety	Wpływ na sen	Skuteczny w leczeniu zaburzeń utrzymania snu, zwiększa głębokość snu, poprawia jakość snu	Skuteczne w leczeniu zaburzeń zasypiania, część z nich również w zaburzeniach utrzymania snu
	Wskazania kliniczne	Jednoczesne leczenie depresji i bezsenności (dawka >150 mg/d) Leczenie bezsenności (dawka 25–150 mg)	Leczenie bezsenności Leczenie zaburzeń lękowych (pochodne benzodiazepiny)
	Tolerancja	Brak ryzyka uzależnienia	Dobrze tolerowana grupa leków, niskie ryzyko interakcji z innymi lekami

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Wady	Wpływ na sen	Mniej skuteczny w zaburzeniach zasypiania, konieczność podawania 1–2 godziny przed snem	Zwiększanie głównie ilości snu płytkiego (stadium N2), kosztem snu głębokiego (stadium N3) i snu REM (szczególnie pochodne benzodiazepiny)
	Wskazania kliniczne	Badania głównie w bezsenności współistniejącej z objawami depresyjnymi i lękowymi, także o nasileniu subklinicznym	Ograniczona możliwość stosowania u chorych w wieku po 65. r.ż., przeciwwskazane u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym
	Tolerancja	W większych dawkach możliwość interakcji z innymi lekami oraz działania niepożądane, w bezsenności zalecane stosowanie małych dawek	Ryzyko uzależnienia

Dotyczy to przede wszystkim pochodnych benzodiazepiny, ale w mniejszym stopniu także niebenzodiazepinowych leków nasennych [39, 40]. Ogranicza to użycie tych leków u chorych zgłaszających przede wszystkim złą jakość snu, polegającą na jego spłyceniu, co często dotyczy osób właśnie z innymi zaburzeniami psychicznymi, ale także osób w wieku starszym. Dodatkowo u tej ostatniej grupy pacjentów leki nasenne są względnie przeciwwskazane z powodu ich negatywnego wpływu na sprawność poznawczą w ciągu dnia oraz zwiększanie ryzyka upadków. Zagrożenia związane ze stosowaniem leków nasennych u osób starszych mogą przewyższać ich pozytywny wpływ na sen [41]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w leczeniu bezsenności zarówno w przewlekłych zaburzeniach utrzymania snu, jak i w zaburzeniach snu polegających na złej jakości snu, pierwszoplanową rolę u osób starszych odgrywają zatem interwencje behawioralne – skrócenie czasu spędzanego w łóżku w ciągu nocy, unikanie odpoczynku w pozycji leżącej oraz regularna i adekwatna dla wieku aktywność fizyczna w ciągu dnia [1, 9, 12].

Dyskusja

Bezsenność i zła jakość snu nocnego są częstym powodem zgłaszania się pacjentów po poradę lekarską. Chęć szybkiej pomocy i zmniejszenia cierpienia pacjenta sprawia, że wielu lekarzy już na pierwszej wizycie podejmuje decyzję o wprowadzeniu leczenia farmakologicznego i dokonuje wyboru leku nasennego. Postępowanie to można zrozumieć i porównać do podania leku przeciwbólowego, który szybko zmniejsza cierpienie, a lekarz ma czas na ustalenie przyczyny dolegliwości pacjenta i zastosowanie skutecznego leczenia. W wypadku chorych cierpiących na bezsenność przewlekłą tym skutecznym leczeniem jest terapia poznawczo-behawioralna bezsenności [1, 9, 12] oraz leczenie schorzeń współistniejących z bezsennością. W wypadku bezsenności współistniejącej z depresją leczeniem z wyboru jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych o korzystnym wpływie na sen: trazodonu, mianseryny, mirtazapiny i agomelatyny. Ostrożnie należy natomiast stosować leki przeciwdepresyjne, które mogą sen zaburzać, np. fluoksetynę, duloksetynę i wenlafaksynę [37]. Wprowadzanie leków o korzystnym wpływie na jakość snu w leczeniu depresji jest uzasadnione, ponieważ

zaburzenia utrzymania snu są jednymi z najczęstszych i najbardziej utrzymujących się objawów depresji [42].

Sedatywne leki przeciwdepresyjne są także często stosowaną grupą leków w leczeniu bezsenności. W aktualnych zaleceniach Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu doksepina w dawce 3–6 mg została wskazana jako lek skuteczny w leczeniu bezsenności z zaburzeniami utrzymania snu [13]. Jednocześnie te same zalecenia wskazują, że w leczeniu bezsenności należy unikać podawania trazodonu [13], mimo że jest to drugi pod względem częstości lek wykorzystywany do leczenia bezsenności w Stanach Zjednoczonych [9]. Jest to powodowane głównie tym, że wiedza na temat korzystnego wpływu trazodonu na sen pochodzi przede wszystkim z badań wykonanych w innych niż bezsenność zaburzeniach psychicznych, oraz zastrzeżeniami co do tolerancji leku [20]. Większe dawki trazodonu, przez działanie serotoniny, alfa-adrenolityczne i przeciwhistaminowe, mogą powodować działania niepożądane, najczęściej ze strony przewodu pokarmowego (nudności, suchość jamy ustnej, zaparcia, biegunki), bóle i zawroty głowy, spadki ciśnienia tętniczego krwi, resztkową sedację poranną. Rzadkim działaniem niepożądanym trazodonu jest priapizm. Zalecenia Brytyjskiego Towarzystwa Psychofarmakologicznego obok doksepiny, leku o udowodnionej skuteczności, jako leki przeciwdepresyjne o ograniczonych dowodach potwierdzających ich skuteczność w leczeniu bezsenności wskazują trazodon, paroksetynę i niedostępną w Polsce trimipraminę [9]. Europejskie Towarzystwo Badań nad Snem wskazuje natomiast, że sedatywne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, doksepina, mianseryna, mirtazapina, trazodon i trimipramina) oraz agomelatyna są skuteczne w krótkotrwałym leczeniu bezsenności. Nie są jednak zalecane jako leczenie długotrwałe [1], jeśli bezsenności nie towarzyszy zły stan psychiczny (np. objawy depresyjne lub lękowe). Podobne zalecenia na temat stosowania trazodonu w leczeniu bezsenności zawierają polskie standardy, wskazujące, że lek ten warto rozważyć, jeśli w badaniu stanu psychicznego stwierdza się subkliniczne objawy depresji lub gdy obserwuje się podwyższone wyniki w skalach oceniających depresję, lęk, reagowanie bezsennością na stres, nadmierne wzbudzenie fizjologiczne [43].

Popularność leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności wynika nie tylko z faktu, że bezsenność często współistnieje z zaburzeniami afektywnymi i lękowymi. Bardzo istotną cechą tych leków jest brak ryzyka wywołania uzależnienia. Ryzyko takie jest obecne nie tylko w wypadku stosowania pochodnych benzodiazepiny, ale też niebenzodiazepinowych leków nasennych [44]. Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bezsenności są wybierane również często z tego powodu, że skutecznie zmniejszają ilość wybudzeń oraz czas czuwania wraconego. Mogą być zatem z sukcesem wdrażane w leczeniu zaburzeń utrzymania snu i zbyt wczesnych wybudzeń porannych, w których leczeniu skuteczność leków nasennych jest ograniczona. Nierzadko jest to powodem dobierania przez pacjentów drugiej dawki leków nasennych w ciągu nocy, co istotnie zwiększa ryzyko uzależnienia i zaburza sprawność psychofizyczną następnego dnia rano. Dłuższe niż w wypadku leków nasennych działanie trazodonu i innych sedatywnych leków przeciwdepresyjnych może mieć jednak także negatywne następstwa. Jest nim np. ryzyko nadmiernej porannej sedacji. Ważne są w związku z tym obserwacje wskazujące, że małe dawki trazodonu (50 mg) nie powodują zwiększenia, tylko zmniejszenie senności

w ciągu dnia, nie wpływają również negatywnie na zdolność do prowadzenia pojazdów. Mogą mieć jednak negatywny wpływ na funkcje poznawcze w dokładnej ocenie testami neuropsychologicznymi [23]. Z tych powodów sedatywne leki przeciwdepresyjne należy podawać wieczorem w jak najmniejszej dawce. Ale jeśli obecne są zaburzenia zasypiania, też znacznie wcześniej niż leki nasenne, przeważnie nie później niż 1–2 godziny przed planowaną porą początku snu. Postępowanie takie zmniejsza ryzyko resztkowej sedacji rano, ale też zwiększa skuteczność tych leków w leczeniu zaburzeń zasypiania. W tym wskazaniu leki przeciwdepresyjne ustępują skutecznością lekom nasennym [45].

Szczególną cechą trazodonu, ale też mianseryny i mirtazapiny, jest zwiększanie przez te leki ilości snu głębokiego. W wypadku leków nasennych obserwuje się najczęściej efekt przeciwny. Leki nasenne zwiększają długość snu, głównie przez zwiększenie ilości snu płytkiego (stadium 2 snu NREM, oznaczane obecnie jako N2). Natomiast w EEG snu obserwuje się zmniejszenie czynności fal wolnych (fal o częstotliwości < 2 Hz), które są biologicznym markerem głębokości snu [39, 40, 46]. Mechanizmem związanym z poprawą głębokości snu jest działanie antagonistyczne trazodonu na receptory serotoninowe 5-HT₂, do których trazodon ma wysokie powinowactwo i jest jednym z najsilniejszych antagonistów tych receptorów [16, 47]. Jest to też główny mechanizm, w którym trazodon wpływa na sen, znacznie ważniejszy niż jego działanie przeciwhistaminowe – silne dla mianseryny i mirtazapiny, ale łagodne w wypadku trazodonu [16, 37]. Jest to powiązane nie tylko z mniejszym ryzykiem porannej sedacji przy stosowaniu trazodonu w porównaniu z mianseryną i mirtazapiną, ale też z niskim ryzykiem wzrostu masy ciała. Jest on częstym problemem w trakcie terapii sedatywnymi lekami przeciwdepresyjnymi, z wyjątkiem trazodonu. Mianseryna i mirtazapina podczas 4–12 tygodni leczenia zwiększają masę ciała średnio o 1,74 kg (rozpiętość 1,28–2,20 kg), natomiast w wypadku trazodonu zmiana masy ciała wynosi –0,20 kg (rozpiętość –0,94 do 0,54 kg) i nie jest istotna statystycznie [48].

Podsumowując, w artykule został przedstawiony zróżnicowany wpływ leków nasennych i trazodonu na sen. Leki nasenne skutecznie skracają czas zasypiania, a trzy z nich (zolpidem, zopiklon i temazepam) poprawiają także utrzymanie snu. Trazodon ustępuje lekom nasennym w sile i szybkości indukowania snu (zasypiania). Jest natomiast skuteczny w zaburzeniach utrzymania snu, szczególnie u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi lub leczonych aktywizującymi lekami przeciwdepresyjnymi. Leki nasenne i trazodon mają przeciwny efekt na sen głęboki. Trazodon zwiększa długość snu głębokiego, co powiązane jest z odczuwaniem przez pacjentów poprawy jakości snu. Natomiast leki nasenne zmniejszają aktywność fal wolnych w EEG snu, są zatem grupą leków o niewielkiej przydatności w leczeniu chorych zgłaszających złą jakość snu powodowaną nie trudnościami z zaśnięciem i wybudzeniami, ale snem płytkim, który nie daje regeneracji.

Przeciwnicy stosowania leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności często obok niewielkiej liczby badań wykonanych dla tych leków w tym wskazaniu akcentują gorszy profil tolerancji leków przeciwdepresyjnych niż leków nasennych. Z tego powodu ważne jest, aby dawki leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności były jak najmniejsze. Jest to możliwe, jeśli lekarz zgodnie z aktualnymi zaleceniami łączy w leczeniu bezsenności farmakoterapię z interwencjami poznawczo-behawioralnymi.

Istotną różnicą obu grup leków jest też ryzyko wywołania uzależnienia. W wypadku leków przeciwdepresyjnych jest ono nieobecne. W wypadku leków nasennych również może być ono niskie, ale tylko pod warunkiem, że są one stosowane nie dłużej niż przez 2–4 tygodnie, a następnie nie częściej niż 2–3 noce w tygodniu i nie dłużej niż 3 noce pod rząd. Pozytywne doświadczenia z leczenia bezsenności małymi dawkami sedatywnych leków przeciwdepresyjnych nie powinny być przenoszone na leczenie innych jednostek chorobowych. Jeśli bezsenność współistnieje z innymi zaburzeniami psychicznymi, np. depresją, należy stosować adekwatne dawki tych leków – dla trazodonu jest to dawka >150 mg/d.

Piśmiennictwo

1. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG i wsp. *European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia*. J. Sleep Res. 2017; 26(6): 675–700.
2. Nowicki Z, Grabowski K, Cabała WJ, Nowicka-Sauer K, Zdrojewski T, Rutkowski M i wsp. *Rozpowszechnienie subiektywnej bezsenności w populacji polskiej*. Psychiatr. Pol. 2016; 50(1): 165–173.
3. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, Kienzler C, Spiegelhalder K, Johann A i wsp. *Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis*. Sleep Med. Rev. 2019; 43: 96–105.
4. Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. *Connections between sleep and cognition in older adults*. Lancet Neurol. 2014; 13(10): 1017–1028.
5. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. *Insomnia and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis*. Eur. J. Prev. Cardiol. 2014; 21(1): 57–64.
6. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. *Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis*. Sleep Med. Rev. 2016; 30: 11–24.
7. Malik S, Kanwar A, Sim LA, Prokop LJ, Wang Z, Benkhadra K i wsp. *The association between sleep disturbances and suicidal behaviors in patients with psychiatric diagnoses: A systematic review and meta-analysis*. Syst. Rev. 2014; 3: 18.
8. Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, Janszky I, Bjørngaard JH. *Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries – The HUNT study*. Sleep 2014; 37(11): 1777–1786.
9. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C i wsp. *British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update*. J. Psychopharmacol. 2019; 33(8): 923–947.
10. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M i wsp. *Treatment guidelines for circadian rhythm sleep-wake disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part II. Diagnosis and treatment*. Psychiatr. Pol. 2017; 51(5): 815–832.
11. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M i wsp. *Treatment guidelines for circadian rhythm sleep-wake disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part I. Physiology, assessment and therapeutic methods*. Psychiatr. Pol. 2017; 51(5): 793–814.

12. Qaseem A, Kansagara D, Forcica 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: 125–133.
13. 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(02): 307–349.
14. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL i wsp. *Antidepressants for insomnia in adults*. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 2018(5): CD010753.
15. Yi XY, Ni SF, Ghadami MR, Meng HQ, Chen MY, Kuang L i wsp. *Trazodone for the treatment of insomnia: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. Sleep Med. 2018; 45: 25–32.
16. Jarema M, Dudek D, Landowski J, Heitzman J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. *Trazodon – the antidepressant: Mechanism of action and its position in the treatment of depression*. Psychiatr. Pol. 2011; 45(4): 611–625.
17. Wichniak A, Wierzbicka A. *The effects of antidepressants on sleep in depressed patients with particular reference to trazodone in comparison to agomelatine, amitriptyline, doxepin, mianserine and mirtazapine*. Pol. Merkur. Lekarski 2011; 31(181): 65–70.
18. Saletu B, Prause W, Anderer P, Mandl M, Aigner M, Mikova O i wsp. *Insomnia in somatoform pain disorder: Sleep laboratory studies on differences to controls and acute effects of trazodone, evaluated by the Somnolyzer 24 x 7 and the Siesta database*. Neuropsychobiology 2005; 51(3): 148–163.
19. Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, Di Giovanni G, Terzano MG. *Clinical and polysomnographic effects of trazodone CR in chronic insomnia associated with dysthymia*. Psychopharmacology (Berl) 1994; 116(4): 389–395.
20. Mendelson WB. *A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(4): 469–476.
21. Walsh JK, Erman M, Erwin CW, Jamieson A, Mahowald M, Regestein Q i wsp. *Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSMIII-R primary insomnia*. Hum. Psychopharmacol. 1998; 13(3): 191–198.
22. Montgomery I, Oswald I, Morgan K, Adam K. *Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration*. Br. J. Clin. Pharmacol. 1983; 16(2): 139–144.
23. Roth AJ, Mccall WV, Liguori A. *Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs*. J. Sleep Res. 2011; 20(4): 552–558.
24. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. *Trazodone for antidepressant-associated insomnia*. Am. J. Psychiatry 1994; 151(7): 1069–1072.
25. Haffmans PMJ, Vos MS. *The effects of trazodone on sleep disturbances induced by brofaromine*. Eur. Psychiatry 1999; 14(3): 167–171.
26. Kaynak H, Kaynak D, Gözükmizi E, Guilleminault C. *The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants*. Sleep Med. 2004; 5(1): 15–20.
27. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Semler B, Decker K, Parapatics S i wsp. *Insomnia related to dysthymia: Polysomnographic and psychometric: Comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone*. Neuropsychobiology 2001; 44(3): 139–149.
28. Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Louzada FM, Nóbrega OT. *Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2014; 22(12): 1565–1574.

29. Khazaie H, Ghadami MR, Knight DC, Emamian F, Tahmasian M. *Insomnia treatment in the third trimester of pregnancy reduces postpartum depression symptoms: A randomized clinical trial.* *Psychiatry Res.* 2013; 210(3): 901–905.
30. Stein MD, Kurth ME, Sharkey KM, Anderson BJ, Corso RP, Millman RP. *Trazodone for sleep disturbance during methadone maintenance: A double-blind, placebo-controlled trial.* *Drug Alcohol Depend.* 2012; 120(1–3): 65–73.
31. Le Bon O, Murphy JR, Staner L, Hoffmann G, Kormoss N, Kentos M i wsp. *Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: Polysomnographic and clinical evaluations.* *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23(4): 377–383.
32. Friedman PD, Rose JS, Swift R, Stout RL, Millman RP, Stein MD. *Trazodone for sleep disturbance after alcohol detoxification: A double-blind, placebo-controlled trial.* *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008; 32(9): 1652–1660.
33. Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Davidson JRT. *Trial of trazodone for posttraumatic stress disorder using a multiple baseline group design.* *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 16(4): 294–298.
34. Warner MD, Dorn MR, Peabody CA. *Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares.* *Pharmacopsychiatry* 2001; 34(4): 128–131.
35. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. *Patients with insomnia and subthreshold depression show marked worsening of insomnia after discontinuation of sleep promoting medication.* *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 2011; 35(7): 1671–1676.
36. Zavesicka L, Brunovsky M, Horacek J, Matousek M, Sos P, Krajca V i wsp. *Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients.* *Neuroendocrinol. Lett.* 2008; 29(6): 895–901.
37. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. *Effects of antidepressants on sleep.* *Curr. Psychiatry Rep.* 2017; 19(9): 63.
38. Leger D, Poursain B. *An international survey of insomnia: Under-recognition and under-treatment of a polysymptomatic condition.* *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21(11): 1785–1792.
39. Lancel M. *Role of GABA(A) receptors in the regulation of sleep: Initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists.* *Sleep* 1999; 22(1): 33–42.
40. Dijk DJ. *Slow-wave sleep deficiency and enhancement: Implications for insomnia and its management.* *World J. Biol. Psychiatry* 2010; 11(Suppl 1): 22–28.
41. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. *Sedative hypnotics in older people with insomnia: Meta-analysis of risks and benefits.* *Br. Med. J.* 2005; 331(7526): 1169–1173.
42. Gosek P, Heitzman J, Stefanowski B, Antosik AZ, Parnowski T. *Symptomatic differences and symptoms stability in unipolar and bipolar depression. Medical charts review in 99 inpatient.* *Psychiatr. Pol.* 2019; 53(3): 655–672.
43. Wichniak A. *Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu.* W: Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*, wyd. 2. Gdańsk: Via Medica; 2015. S. 224–249.
44. Szelenberger W. *Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem.* *Sen* 2006; 6(Supl. A): A1–10.
45. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M i wsp. *The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A meta-analysis of RCTs.* *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22(9): 1335–1350.
46. Walsh JK. *Enhancement of slow wave sleep: Implications for insomnia.* *J. Clin. Sleep Med.* 2009; 5(2 Suppl): S27–32.

-
47. Marek GJ, McDougale CJ, Price LH, Seiden LS. *A comparison of trazodone and fluoxetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action*. Psychopharmacology (Berl). 1992; 109(1–2): 2–11.
 48. Serretti A, Mandelli L. *Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(10): 1259–1272.

Adres: Adam Wichniak
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: wichniak@ipin.edu.pl

Otrzymano: 26.04.2020
Zrecenzowano: 26.05.2020
Otrzymano po poprawie: 15.06.2020
Przyjęto do druku: 22.07.2020