

Legemidler i praksis

Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemedisiner enn benzodiazepiner?

Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende z-hypnotika (zopiklon, zolpidem, zaleplon) har samme virkningsmekanisme og mange felles effekter. Bruken av z-hypnotika har hatt en jevn og stor økning siden midlene ble introdusert i Norge, og reseptdata tyder på omfattende bruk blant eldre. Z-hypnotika har relativt korte halveringstider og gir muligens mindre «dagen derpå»-effekter, men er neppe mer effektive eller tryggere i bruk enn benzodiazepiner. Z-hypnotika bør velges før benzodiazepiner ved farmakologisk behandling av søvnløshet, men de to legemiddelgruppene bør ellers forskrives etter de samme retningslinjene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Trude C. Mellingsæter

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital

Jørgen G. Bramness

Avdeling for legemiddel-epidemiologi
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Lars Slørdal

lars.slordal@ntnu.no
Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim
og
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital

Introduksjonen av benzodiazepiner i 1960-årene representerte et vesentlig fremskritt i forhold til de inntil da mye brukte – og mer toksiske – barbituratene. Bruk av benzodiazepiner er imidlertid assosiert med fare for psykomotorisk påvirkning og misbruksrisiko. Slike problemer har motivert utviklingen av nyere såkalte benzodiazepinlignende hyp-

notika, ofte kalt z-hypnotika. Denne legemiddelgruppen omfatter zolpidem, zopiklon og zaleplon. Zopiklon brukes langt mer enn zolpidem (fig 1), mens zaleplon ikke markedsføres i Norge. Finnes det forskjeller mellom z-hypnotika og benzodiazepiner med hensyn til effekter og bivirkninger?

Farmakologiske egenskaper

Benzodiazepiner medierer sine GABA-forsterkende effekter ved å binde seg til benzodiazepinreseptorer (BZ), som danner en del av GABA_A-reseptorkomplekset. To sentrale (BZ₁ og BZ₂) og en perifer (BZ₃) reseptor er identifisert (1, 2). BZ₁-reseptorene er hovedsakelig lokalisert i områder av hjernen som regulerer søvn og våkenhet, mens BZ₂-reseptorer finnes i områder for kognitive og psykomotoriske funksjoner (2, 3). Benzodiazepiner binder seg ikke-selektivt til alle de tre reseptortypene, og interaksjonen med BZ₁- og BZ₂-reseptorene medierer deres hypnotiske, anxiolytiske og antikonvulsive effekter (2). Zopiklon binder seg også til både BZ₁- og BZ₂-reseptorene, og dette kan forklare hvorfor zopiklon effektmessig likner benzodiazepinene (2, 3). Zolpidem og zaleplon binder derimot mer selektivt til BZ₁-reseptorene (2, 3) og mangler i vanlige doser antikonvulsive og muskelrelaxerende egenskaper (1, 2, 4).

I motsetning til z-hypnotika har benzodiazepiner vanligvis lange halveringstider i eliminasjonsfasen. Tabell 1 gir oversikt over halveringstider og reseptorbindingsprofiler for de benzodiazepin- og z-hypnotika som markedsføres i Norge (2–5).

Effekt

Den søvninduserende effekten til z-hypnotika har vært evaluert i flere placebokontrollerte studier og tilsvarer effekten til benzodiazepiner (2). En studie sammenliknet effekten av ulike z-hypnotika (6) og konkluderte med at det er små forskjeller med usikker klinisk relevans mellom dem. Zolpidem kan muligens gi kortere søvnlatens enn zopiklon, mens zaleplon har en raskere søvninnsettende effekt enn zolpidem. Disse forskjellene ser ut til å være relatert til de farmakokinetiske profilene til legemidlene (2, 3, 6).

Akutte bivirkninger

Z-hypnotika har som benzodiazepinene lav akutt toksisitet (2, 7). Det finnes rapporter om overdoser med zopiklon, zolpidem og zaleplon, men vi er ikke kjent med rapporter om at disse midlene har gitt dødelige forgift-

ninger uten i kombinasjon med andre legemidler eller i tilknytning til kompliserende faktorer. Både benzodiazepiner og z-hypnotika forsterker effektene av alkohol og andre sentralnervøst hemmende stoffer og kan i så vel terapeutiske som høyere doser gi nedsatte psykomotoriske ferdigheter, svekket korttidshukommelse og forvirring (4, 8). Det er blitt hevdet at benzodiazepiner kan gi en større grad av respirasjonsdepresjon enn z-hypnotika (2), men det finnes ikke data som påviser klinisk relevante forskjeller mellom benzodiazepiner og z-hypnotika når det gjelder akutt toksisitet.

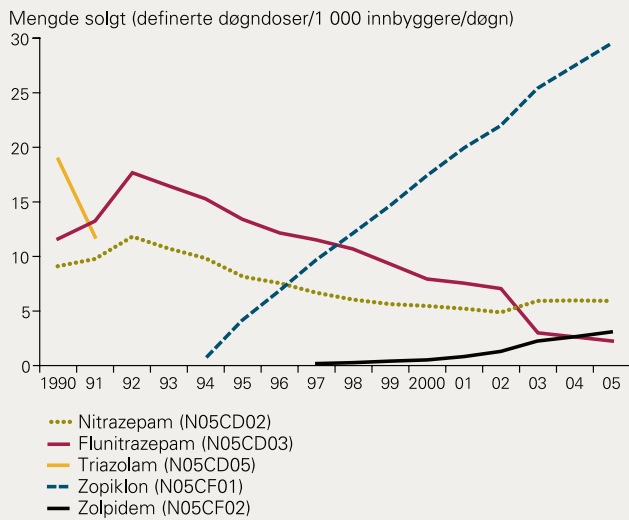
Benzodiazepiner kan forstyrre den normale søvnarkitekturen ved å øke total søvn lengde mens periodene med «slow-wave»-søvn og REM-søvn forkortes (2, 8). Z-hypnotika gir mindre uttalte endringer i søvn-EEG (2, 3). Den klinisk betydningen av dette er imidlertid uavklart (2).

Benzodiazepin-hypnotika kan gi «dagen derpå»-effekter (sedasjon, konsentrasjonssvikt m.m.) som i noen grad kan relateres til midlenes halveringstider. Toleranseutvikling kan muligens redusere disse residual-effektene. Midler med lang halveringstid kan dessuten akkumuleres i kroppen ved kronisk bruk (4). Avhengig av dose og absorpsjonshastighet kan også hypnotika med korte halveringstider gi påvirkning morgenen etter inntak (4). Residual-effektene kan redusere funksjonsnivå på dagtid og kan blant annet øke risikoen for fall og brudd, spesielt hos eldre (2, 4). Det faktum at ca. hver femte 80-åring i Norge bruker zopiklon og at inntil en tredel av alle eldre bruker et GABAergt hypnotikum (fig 2) understreker hvor viktig slike effekter kan være. Det finnes imidlertid også studier som tyder på at spesielt zolpidem gir mindre risiko for fall hos eldre enn andre hypnotika (9). En oversiktsartikkel om residualeffektene av z-hyp-

! Hovedbudskap

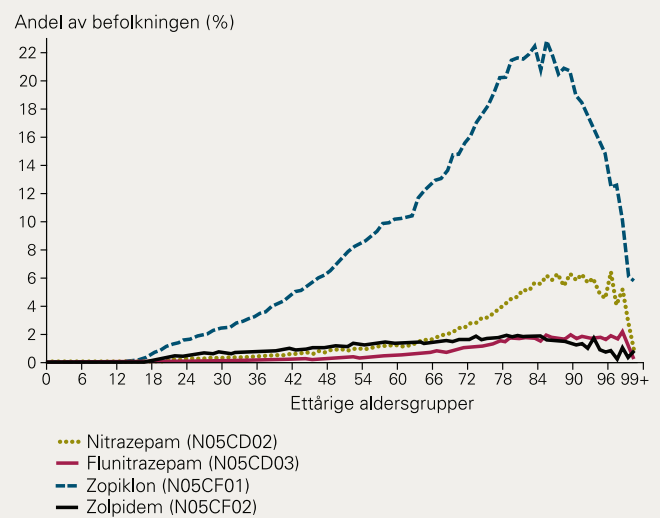
- Z-hypnotika (zopiklon, zolpidem og zaleplon) og benzodiazepiner har samme virkningsmekanisme, effekter og bivirkninger
- Z-hypnotikas kortere virketid gir trolig mindre residualeffekter dagen etter inntak
- Denne typen hypnotika forskrives i stor og økende grad

Figur 1



Salg av sovemidler fra grossist til apotek i Norge i perioden 1990–2005. Tallene er angitt som mengde solgt i definerte døgndoser per 1 000 innbyggere per døgn – etter Grossiststatistikken ved Nasjonalt folkehelseinstitutt

Figur 2



Andel av befolkningen som har hentet ut minst en resept på et sovemiddel fra apotek i 2004. Personer som er innlagt i institusjoner hvor de får legemidlet, er ikke medregnet – etter Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister ved Nasjonalt folkehelseinstitutt

notika konkluderer med at disse sjelden opptrer 12–16 timer etter inntak av 7,5 mg zopiklon, 8–12 timer etter inntak av 10 mg zolpidem og 4–8 timer etter inntak av 10–20 mg zaleplon (4).

Kroniske bivirkninger

Alle benzodiazepiner er assosiert med toleranseutvikling, som ved kontinuerlig bruk kan ses etter så kort tid som 1–2 uker (2, 8). Toleranseutviklingen kan føre til behov for doseøkning, som igjen kan føre til avhengighet og misbruk. Z-hypnotika har i flere studier beholdt den hypnotiske effekten i minst fire uker ved kontinuerlig bruk (2), og tegn til toleransefenomener ble ikke rapportert etter 17 ukers kontinuerlig behandling med zopiklon hos seks individer med kronisk in-

somni (10). En oversiktsartikkel målbærer det syn at risiko for toleranseutvikling ved bruk av z-hypnotika er minimal (3), men det finnes også langtidsstudier med klassiske benzodiazepiner som viser fravær av toleranseutvikling. Vi er ikke kjent med komparative studier som dokumenterer forskjeller i toleranseutvikling mellom benzodiazepiner og z-hypnotika.

Avhengighet og abstinenssymptomer

Ved kontinuerlig bruk av benzodiazepiner er det en risiko for utvikling av avhengighet (8). Frekvensen avhenger av legemiddel og dose, og estimater av avhengighetsfaren etter seks måneders kontinuerlig bruk er 5–50%. Seponeringssymptomer rapporteres hyppi-

gere ved bruk av benzodiazepiner med korte halveringstider og kan opptre etter få ukers kontinuerlig høydosebehandling (8). Den korte halveringstiden til z-hypnotika er i seg selv en risikofaktor for seponeringsproblemer. Avhengighet og seponeringsreaksjoner er likevel av noen blitt hevdet å inntre sjeldnere ved bruk av z-hypnotika enn med benzodiazepiner (8). Det finnes imidlertid rapporter om avhengighet etter bruk av z-hypnotika (11), og seponeringsreaksjoner er beskrevet etter bruk av zopiklon i korte perioder (4–14 dager) hos friske frivillige og pasienter med søvnvansker. Det eksisterer også slike rapporter om zolpidem og zaleplon, for sistnevnte i en doseavhengig sammenheng.

I en vurdering av misbrukspotensialet for zolpidem og zopiklon konkluderes det med at insidensen av rapporter om avhengighet er lik for begge legemidlene og lavere enn det som ses ved bruk av benzodiazepiner. Misbruksfaren er forhøyet hos pasienter med rusmiddelmissbruk i sykehistorien og hos pasienter med psykiatriske lidelser (12). Andre forfattere viser til eksisterende dokumentasjon om misbruk/avhengighet fra studier hos ikke-humane primater, studier hos frivillige med misbrukshistorie og tallrike kasuistikker om avhengighet og misbruk av disse stoffene, og hevder at misbruksfaren er like stor som for benzodiazepinene.

Konklusjon

Benzodiazepiner og z-hypnotika har felles virkningsmekanisme og lik effekt. Det finnes ikke data som tyder på klinisk relevante forskjeller mellom de to legemiddelgruppene når det gjelder søvninduserende virkning. Z-hypnotikas kortere halveringstid og mindre uttalte «dagen derpå»-effekter gjør at de bør velges før benzodiazepiner ved farmakolo-

Tabell 1 Virkestoff, salgsnavn, halveringstider i eliminasjonsfasen (2–5) og reseptorbindingsprofil til benzodiazepiner med søvnproblemer som primær indikasjon og de tre z-hypnotika zopiklon, zolpidem og zaleplon

Virkestoff	Salgsnavn	Halveringstid i eliminasjonsfase (timer)	Binding til benzodiazepinreseptorer	
			BZ ₁	BZ ₂
Nitrazepam	Apodorm Mogadon	15–40	+	+
Flunitrazepam	Flunipam	20–30	+	+
Zopiklon	Imovane Zopiclone Zopiklon Zopiclon	3,5–6	+	+
Zolpidem	Stilnoct Zolpidem	1–4	+	–
Zaleplon	Sonata ¹	1	+	–

¹ Har markedsføringstillatelse, men markedsføres ikke i Norge

gisk behandling av insomni. Ut over dette er det ikke vist at z-hypnotika er tryggere i bruk enn benzodiazepiner. Den sterke økningen i salg (fig 1) og det høye forbruket blant eldre (fig 2) av z-hypnotika er bekymringsfullt. Etter vår oppfatning bør retningslinjer og forsiktighetsregler for forskrivning av z-hypnotika være de samme som gjelder for benzodiazepiner.

Litteratur

1. Sanger DJ. The pharmacology and mechanism of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs* 2004; 18: 9–15.
2. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev* 2000; 4 (suppl 1): 551–81.
3. Terzano MG, Rossi M, Palomba V et al. New drugs for insomnia. Comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. *Drug Saf* 2003; 26: 261–82.
4. Vermeeren A. Residual effects of hypnotics. Epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs* 2004; 18: 297–328.
5. Holsten F. L5 Legemidler ved psykiske lidelser, L5.1 Anxiolytika og hypnotika. Vilberg A, red. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*. Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhåndbok, 2004: 859–68.
6. Dündar Y, Dodd S, Strobl J et al. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 305–22.
7. Reith DM, Fountain J, McDowell R et al. Comparison of the fatal toxicity index of zopiclone with benzodiazepines. *Clin Toxicol* 2003; 41: 975–80.
8. Montplaisir J, Hawa R, Moller H et al. Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia; Canadian consensus statement. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2003; 18: 29–38.
9. Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E et al. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly. A comparative review. *Drugs Aging* 2005; 22: 749–65.
10. Fleming JA, Bourgouin J, Hamilton P. A sleep laboratory evaluation of the long-term efficacy of zopiclone. *Can J Psychiatry* 1998; 33: 103–7.
11. Jaffe JH, Bloor R, Crome I et al. A postmarketing study of relative abuse liability of hypnotic sedative drugs. *Addiction* 2004; 99: 165–73.
12. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU et al. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003; 98: 1371–8.

Manuskriptet ble mottatt 23.2. 2006 og godkjent 25.9. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.