

# AZ ALVÁSZAVAROK GYÓGYSZERES TERÁPIÁJA A GYAKORLATBAN

## Hatóanyag-választás, kombinációs kezelés, a terápia időtartama

Szerdahelyi Bence dr.

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,  
Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika,  
Debrecen



A cikk online változata  
megtalálható a  
[www.olo.hu](http://www.olo.hu) weboldalon.

A benzodiazepinek (BZD) vagy a benzodiazepinnel rokon hatóanyagok (NBZD), mint az eszopiclon, kizárólag akkor javallottak az inszomnia terápiájára, ha a nem gyógyszeres terápiák hatástalanok voltak, és az állapot súlyos, munkaképtelenséget okoz vagy rendkívüli megterhelést jelent a beteg számára (26). Az elmúlt évtizedekben az NBZD-k használata rohamosan emelkedett (7). Az inszomnia kezelésében elsővonalbeli gyógyszeres kezeléssé váltak az NBZD-k, mivel hatásosságuk megegyezik a BZD-kkel, de a mellékhatásprofiljuk sokkal kedvezőbb. A szerhasználati problémák kialakulásának a veszélye is jóval alacsonyabb, illetve az alvásszerkezetet nem (vagy csak kismértékben) befolyásolják (22).

### BENZODIAZEPIN-RECEPTOR-AGONISTÁK (BZDRA-K)

A BZDRA-altatók hatékonysága inszomniában számos bizonyítékkal egyöntetűen alátámasztott, mellékhatásspektrumukat és biztonságosságukat tekintve azonban jóval heterogénebb kép rajzolódik ki az egyes szerek között (2, 8, 11, 13, 24, 25). A GABA-agonista altatók két fő csoportba sorolhatók: benzodiazepinekre (BZD-kre) és nem benzodiazepin típusúakra (NBZD-kre, más néven „z” szerekre). A benzodiazepinek bizonyítottan csökkentik az arousalt és javítják az alvás mennyiségi paramétereit, de az alvásszerkezetben és az alvásminőségben negatív változásokat eredményezhetnek. Ezenkívül számos mellékhatás korlátozza alkalmazhatóságukat (tolerancia, függőség, rebound inszomnia, légzésdepresszió, másnapi memóriaproblémák), amelyek különösen az idősebb (társbetegségek és alvászavar által erősebben érintett) betegcsoportban jelenthetnek problémát (6, 11, 13). A NBZD-k vagy „z” szerek mellékhatásspektruma már jóval kedvezőbb, és kedvezőbbek az

alvás minőségi paramétereit szempontjából is, mindezek miatt sokkal biztonságosabban adhatók a benzodiazepineknél (8, 11, 25), bár ennek egyértelmű igazolására nagyobb számú, hosszabb távú és az egyes szereket külön összehasonlító vizsgálatok szükségesek (8). Az AASM 2008-as irányelve nem tesz különbséget a zolpidem, zaleplon, eszopiclon, triazolam és temazepam között. Az bizonyítottan tekinthető, hogy bár a benzodiazepineknél jóval csekélyebb formában, az NBZD-kre jellemzőek a GABA-erg transzmisszióval kapcsolatba hozható mellékhatások (13), ugyanakkor alvásszerkezetre gyakorolt hatásuk kedvezőbb a BZD-knél (9, 14). A BZDRA-altatószerek akkor javasolhatók, ha az alvási helyzetben jelentkező paradox éberség szint-növekedés (hyperarousal) kifejezett, és más módszerrel nem csökkenthető. Amennyiben BZDRA-altatószerekkel végzett kezelést választunk, a jelenlegi adatok alapján első sorban a „z” szerek javasolhatók (11, 23, 33). Amennyiben benzodiazepin mellett döntünk, rövid (de ne ultrarövid) hatástartamú készítményeket válasszunk. Az ultrarövid és hosszú felezési idejű benzodiazepinek területen adott



←←←← A cikkhez tartozó akkreditált képzés elvégzéséhez látogasson el weboldalunkra.

altatóként való alkalmazása egyértelműen korszerűtlen és a beteg szempontjából magasabb kockázatot jelentő gyakorlatnak tekinthető (11, 23, 25). Ezen szerek esetében a mellékhatások sokkal kifejezettebbek.

## TERÁPIABEÁLLÍTÁS

A legtöbb esetben előnyben részesítendő az ún. „intermittáló” kezelés. Ilyenkor a beteg csak előre meghatározott esteiken, vagy előre meghatározott heti alkalommal, de nem minden nap használja a gyógyszert, az orvossal előzetesen egyeztetett menetrend alapján (15).

A kezelés hossza semmilyen esetben se lépje túl a hatásos kezeléshez szükséges minimális időtartamot, és lehetőleg ne legyen több, mint négy hét, az adag fokozatos csökkentésének időszakát is beleértve (28, 37). Amennyiben a tünetek ezen időszak alatt nem javulnak, először mindig újra kell értékelni a diagnózist (különösen fontos a pszichiátriai háttérbetegség kizárása), és csak ennek megtörténte után módosítható a terápia. Sikertelen terápia esetén megfontolandó a beteg részletesebb kivizsgálása (esetlegesen alvászvizsgálat) a háttérben húzódó alvászavarok feltérképezésére. 8 hetes terápiarezisztencia után, vagy az okok tisztázatlansága esetén, alvászakértő bevonása javasolt (27).

Bizonyos esetekben – például krónikus álmatlanságban szenvedő betegeknél – szükséges lehet a kezelési időszak kiterjesztése, legfeljebb 6 hónapra (17). Ehhez rendszeresen ellenőrizni és értékelni kell a beteg állapotát, ugyanis az abúzus és a függőség kockázata a kezelés időtartamával emelkedik (29).

Hosszabb terápiára tehát a nem gyógyszeres kezelési módok alkalmasak. Amennyiben mégis hosszú távú gyógyszeres kezelés történik, a beteget folyamatosan (legalább kéthetente) ellenőrizzük, és mindvégig törekedjünk az egyéb módszerekkel történő kezelésre is (társbetegség megfelelő kézben tartása, nem gyógyszeres kezelési módok) (1).

A kezelés leépítésének első lépése intermittáló kezelésre való áttérés, majd a heti adag fokozatos csökkentése (4).

## ALTATÓSZERVÁLTÁS

A gyógyszeres kezelésre adott nem megfelelő klinikai válasz esetében a következő lépések javasoltak: 1. a diagnózis újraértékelése, különös tekintettel a komorbiditásra;

2. a kezelés kiegészítése viselkedésterápiával, amennyiben nem történt nem gyógyszeres beavatkozás (megjegyzés: a viselkedésterápia elsődleges jelentőségű az alvászavarok kezelésében, ezért elterjesztése sürgős és fontos szakmapolitikai feladat lehet); 3. dóziszemelés helyett altatószerváltás.

A betegek átállítása az akár évek óta szedett, korszerűtlen altatók használatáról korszerűbb szerekre (pl. eszszopiklon), majd gyógyszermentessé tétele, a krónikus alvászavarok kezelése esetén az egyik leggyakoribb probléma. Ugyanis a korábbi készítmények dózisének csökkentése a rebound inszomnia (a tünetek korábbinál erősebb formában jelentkezése) veszélyét hordozza. Ilyenkor a BZD-altató NBZD-típusú altatóval (pl. eszszopiklon) helyettesíthető oly módon, hogy 10-25 nap alatt a BZD dózisa kb. 5-7 napos lépésekben folyamatosan csökkentendő úgy, hogy a NBZD-altatószer adása már a BZD adagjának csökkentésekor terápiás dózisban megkezdhető (11).

## KONTRAINDIKÁCIÓ

*Minden altatószer kontraindikált a következő betegségek esetén: akut légzési elégtelenség, obstruktív alvási apnoe (OSAS), myasthenia gravis, így ezek kizárása az altatószer rendelése előtt elengedhetetlen. Elővigyázatosság szükséges akkor is, amikor krónikus légzési zavarral érintett betegnek rendelnek eszszopiklont, ugyanis a BZD-k és a NBZD-k igazoltan károsítják a légzés vezérlését (10).*  
*Opioidok együttes alkalmazásának kockázata.* Az altatószerek és opioidok együttes alkalmazása szedációhoz, légzésdepresszióhoz, kómához és halálhoz vezethet. Ezen kockázatok miatt szedatív gyógyszerek, például benzodiazepinek vagy benzodiazepinekkel rokon gyógyszerek (mint az eszszopiklon) együttes felírása opioidokkal olyan betegek számára korlátozódik, akiknél alternatív kezelési lehetőségek nem lehetségesek (21). Ha az együttes felírásról születik döntés, akkor a legkisebb hatásos dózist kell a lehető legrövidebb ideig alkalmazni. A betegek szoros megfigyelése szükséges a légzésdepresszió és a szedáció jeleinek és tüneteinek kialakulása szempontjából. Erősen ajánlott erről tájékoztatni a betegeket és (adott esetben) gondozóikat, hogy tisztában legyenek ezekkel a tünetekkel (30). A kérdés aktualitását az is adja, hogy az utóbbi években meg-

növekedett a hipnotikumok és az opioidok együttes használata (31).

*A szerhasználati zavar/függőség kockázata.* A BZD-k és az NBZD-k, például az esztopiklon alkalmazása fizikai és pszichés függőséget okozhat (18). A függőség kockázata emelkedik: a gyógyszer dózisának nagyságával, illetve a kezelés időtartamával; pszichiátriai kórképekkel és/vagy alkohol-, kábítószer- vagy gyógyszerhasználati zavarban szenvedő betegeknél is magasabb; súlyos személyiség-zavarral érintett betegeknél (20).

Fizikai függőség kialakulása esetén a kezelés hirtelen abbahagyása *elvonási tünetekkel* jár. Ezek a következők lehetnek: fejfájás, izomfájdalom, extrém szorongás, feszültség, nyugtalanság, zavartság és ingerlékenység. Súlyos esetekben a következő tünetek fordulhatnak elő: derealizáció, deperszonalizáció, hiperakuzis, végtagszibbadás és -bizsergés, fénnel, zajjal és fizikai kontaktussal szembeni túlérzékenység, hallucinációk vagy epilepsziás rohamok (16). A hosszan tartó kezelést igénylő betegeket rendszeresen monitorozni és értékelni kell a függőség/szerhasználati zavar lehetséges jelei tekintetében (pl. a gyógyszer előírtnál nagyobb adagokban vagy hosszabb ideig történő szedése, tartós vágyakozás vagy sikertelen próbálkozások a gyógyszer alkalmazásának mérséklésére vagy kontroll alatt tartására), és a klinikai szükségleteknek megfelelő kezelésben kell részesíteni őket (32).

*Elvonás.* Az altatószer-kezelés megszakítása után elvonási tünetekről (beleértve a következőket: hasi fájdalom, fejfájás, fokozott étvágy és álmatlanság) számoltak be (37).

*Rebound álmatlanság.* Az altatószer-kezelés abbahagyása után rebound álmatlanságot figyeltek meg, amely az alváslatencia egy vagy két éjszakán át tartó növekedésében nyilvánult meg. Ezek az események beavatkozás nélkül rendeződtek. Fontos, hogy a betegek legyenek tisztában a rebound jelenségek lehetőségével, így a lehető legkevesebb szorongással éljék meg, ha a gyógyszer abbahagyásakor mégis kialakulnak ilyen tünetek (3).

*Memória- és pszichomotoros károsodás.* A BZD-k és az NBZD-k (mint amilyen az esztopiklon is) anterográdn amnéziát és pszichomotoros károsodást, például véletlen sérüléseket és elesést válthatnak ki. Különösen az idős betegeknél nagy az elesés és az abból származó sérülések, például csípőtörés kockázata (12). Az amnézia rendszerint több órával a gyógyszer bevétele után alakul ki.

A kockázat csökkentéséhez a betegnek arra kell készülnie, hogy legalább 8 órán át megszakítás nélkül alhasson.

## MELATONIN (MLT)

Az utóbbi időkben vény nélküli szerként forgalmazva széleskörűen elterjedté vált még a melatonin, amely elsősorban cirkadiánritmus-zavarok kezelésében (késő alvászafázis-szindróma, váltott műszak, jet lag) – és nem inszomniában – hatékony, bár pontos terápiás dózist, toxicitását, mellékhatásprofilját illetően még nem rendelkezünk széles körben alátámasztott adatokkal (11, 25). Inszomniában való alkalmazhatóságát igen rövid felezési ideje korlátozza, amely nem teszi lehetővé a melatoninszint – és így az alvás – teljes alvási időtartamon keresztül való fenntartását (5).

## MÓDOSÍTOTT FELSZÍVÓDÁSÚ MELATONIN (MLT-MR)

A 2008-tól az Európai Unióban forgalomban levő módosított felszívódású (a megfelelő gyógyszer szintet az éjszaka teljes időtartamára biztosító) melatonint az 55 év feletti – feltehetően részben az endogén melatoninszekréció csökkenése miatti – primer inszomniás panaszok kezelésére törzskönyvezték. Objektív alvási paraméterekre való hatásában két vizsgálatban ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint a GABA-altatók, alvásszerkezetre való hatása, mellékhatásspektruma és rövid távú biztonságossága ugyanakkor összehasonlíthatatlanul kedvezőbb a hagyományos altatóknál (19, 34, 35). Hatékonyságának és hosszú távú biztonságosságának szélesebb körű megalapozásához azonban jóval több klinikai kutatási adatra lesz szükség a közeljövőben. MLT-MR alkalmazása esetén intermittáló kezelést nem végzünk: a szert 3 hetes kúrában, minden este adjuk, a kúrát szükség esetén megismételhetjük.

## ANTIDEPRESSZÍVUMOK AZ INSZOMNIA KEZELÉSÉBEN

Bár célzott kutatási adatok nem állnak rendelkezésre, egyes vizsgálatok – és az Egyesült Államokban folytatott kiterjedt gyakorlat pozitív tapasztalatai – alapján alvásszerkezet-barát antidepresszívumok (agomelato-



nin, mirtazapin, trazodon, amitriptilin) is hatékonyak lehetnek az alvási elégtelenség kezelésében (36). Az említett szerek Magyarországon hatályos forgalomba hozatali engedélye nem tartalmazza a primer inszomniaindikációt, ezért ebben az indikációban alkalmazásuk csak a gyógyszerhatóság engedélyének birtokában jogszerű.

*Az inszomnia kezelésére nem javasolt szerek.* Noha számos más kezelési módot is kiterjedten alkalmaznak az inszomnia kezelésére (növényi kivonatok, első generációs antihisztaminok, valamint a következőkben felsorolandó pszichoaktív szerek), az említettek kivüli kezeléseket nem támasztják alá bizonyítékok (25). Antipszichotikumok, antihisztaminok, barbiturátok, gluthetimid, clomethiazol, meprobamat, valamint ultrarövid és hosszú hatástartamú BZD-altatók adása az alvási panaszok kezelésére nem javasolt a kétséges hatékonyság és/vagy a kedvezőtlen kockázat/haszon arány miatt. Ezen szerek (részben) altató célú használata kizárólag az indikációs területüknek megfelelő

alapbetegség fennállása esetén javasolható (pl. antipszichotikumok adása pszichotikus betegségben) akkor, ha a gyógyszer elsődleges indikációja mellett a szedatív hatást is ki akarjuk használni az alvás célzott javítására (1, 2, 11, 24, 25).

## KIEGÉSZÍTŐ/ALTERNATÍV GYÓGYSZERES KEZELÉS

Bár különböző gyógyhatású, recept nélkül kapható készítmények széles körben elterjedtek az inszomnia kezelésében, hatékonyságukat és biztonságosságukat nem támasztják alá megfelelő adatok (1, 2, 11, 24, 25). Itt is fontos hangsúlyoznunk, hogy az inszomnia hátterében álló betegségek kezelése elsőbbséget élvez a terápiában, és az inszomnia kezelésére akkor kerülhet sor, ha a választott kezelési mód nem kontraindikált az adott betegségben. Szekunder inszomniák esetén tehát az inszomnia mint tünet kezelése jelenti a kiegészítő kezelést.

## IRODALOM

1. AASM Guideline. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 2008; 4(5): 487–504.
2. AHRQ-jelentés. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Evidence and Technology report for Agency for Healthcare Research and Quality, U. S. Department of Health and Human Services, 2005. [www.ahrq.gov/clinic/lepsums/insomnsum.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/lepsums/insomnsum.htm)
3. Ballenger JC. Benzodiazepine receptor agonists and antagonists. In: Sadock VA, Sadock BJ, Kaplan HI (eds.). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
4. Bánki M. Cs, Purebl, Gy. A felnőttkori inszomnia kezelési lehetőségei. In: *A pszichiátriai kórképek kezelése. A Szakmai Kollégium és a Tudományos Társaság útmutatója.* Szerk.: Németh A. Docindex. Documed. 2006.
5. Baskett JJ, Broad JB, Wood PC, et al. Does melatonin improve health in older people? A randomized crossover trial. *Age and Ageing* 2003; 32: 164–70.
6. Becker WC, Fiellin DA, Desai RA. Non medical use abuse and dependence of sedatives and tranquilizers among US adults: Psychiatric and socio demographic correlates. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 90: 280–287.
7. Bertisch SM, Herzig SJ, Winkelman JW, et al. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999–2010. *Sleep* 2014; 37(2): 343–9.
8. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. The Efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCTs. *J Gen Internal Medicine* 2007; 22: 1335–1350.
9. Capua T, Shapiro CM. Commentary on a critique for the *Journal of Psychopharmacology: NICE—excellence or eccentricity? Reflections on the z-drugs as hypnotics review.* *J Psychopharmacol.* 2007; 21(1): 114–7.
10. Chung WS, Lai CY, Lin CL, et al. Adverse Respiratory Events Associated With Hypnotics Use in Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(27): e1110.
11. Estivill E, Bové A, Garcia-Borreguero D, et al. Consensus on drug treatment definition and diagnosis for insomnia. *Clin Drug Invest.* 2003; 23(6): 351–385.
12. Finkle WD, Der JS, Greenland S, et al. Risk of fractures requiring hospitalisation after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011; 59(10): 1883–90.
13. Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: A conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(9S): 31–41.
14. Grunstein R. *Insomnia. Diagnosis and Management.* *Aust Fam Physician* 2002; 31: 1–6.
15. Hair PL, McCormack PL, Curran MP. Eszopiclone: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs* 2008; 68(10): 1415–34.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a [www.olo.hu](http://www.olo.hu) oldalon.

A közlemény megjelenését a G.L. Pharma Magyarország Kft. támogatta.  
A közleményben szereplő adatok és információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bámely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírat az irányadó.  
Lezárási kód: 2023-052 Lezárási dátum: 2023. 09. 20.