

Svefnlyf – kostir og gallar

Magnús Haraldsson

geðsvið Landspítala og læknaeild Háskóla Íslands

Svefnleysi er ein algengasta kvörtun fólks í heilbrigðisþjónustu Vesturlanda. Allt að þriðjungur fólks lýsir því að eiga erfitt með að festa eða viðhalda svefni að minnsta kosti einu sinni í viku.¹ Langvinnar svefntruflanir eru einnig algengar en þær eru skilgreindar sem verulegar svefntruflanir þrisvar sinnum eða oftár í viku í þrjá mánuði eða lengur.² Rannsóknir hafa sýnt að svefnleysi hefur tengsl við ýmis heilsufarsvandamál eins og háþrýsting, hjartasjúkdóma, sykursýki og offitu.³ Svefnleysi og truflanir á svefni eru algengar hjá fólki með geðraskanir eins og kvíða og þunglyndi og oft lagast svefn mikið þegar þær raskanir eru meðhöndlaðar.⁴

Þegar lagt er mat á svefnleysi er mikilvægt að hafa í huga þá fjölmörgu hegðunar- og lífsstílsþætti sem geta haft mikil áhrif á svefn. Streita í vinnu og einkalífi, vaktavinna, hreyfingarleysi og skýjanotkun á kvöldin hafa oft neikvæð áhrif á svefn, sem og neysla áfengis, koffíns og örvandi lyfja. Fjöldi líkamlegra vandamála getur haft verulega truflandi áhrif á svefn, svo sem stoðkerfisverkir, kæfisvefn, astmi, þvaglosunarvandamál, tíðahvörf og fótaóeirð. Svefnvenjur skipta líka verulegu máli en eitt af lykilatriðum við að bæta svefn er að fólk vakni sem mest á sama tíma og leggist til svefns á sama tíma.⁵

Meðferð við svefnleysi

Í flestum tilfellum ættu aðferðir hugrænnar atferlismeðferðar (HAM) að vera fyrsta val við meðferð á svefnleysi.⁶ Sérstakt gagnreynt form þeirrar meðferðar hefur verið þróað til meðferðar á svefnleysi á undanförunum árum. Í þessari meðferð eru samtvinnnaðar aðferðir HAM sem notaðar eru í meðferð til dæmis kvíða en einnig unnið með að bæta svefnvenjur og einstaklingum kenndar ýmsar aðferðir, til dæmis slökun, sem hjálpa við að komast út úr vítahring svefntruflana. En þrátt fyrir að HAM ætti að vera fyrsta val við meðferð svefnleysis þá eru svefnlyf mikið notuð. Sérfræðingar í meðferð svefntruflana eru almennt sammála um að ef svefnlyf eru valin til meðferðar á svefnleysi ætti

það að vera til skamms tíma og helst ekki lengur en fjórar vikur samfelld.⁶ Við bráðum og miklum svefnvanda geta svefnlyf verið mjög hjálpleg ásamt öðrum úrræðum sem ætlað er að taka á vandamálum sem oftast eru undirbyggandi, eins og kvíði og streita.

Svefnlyf

Í gegnum tíðina hafa ýmis slævandi lyf og efni verið notuð við svefnleysi. Benzódíazepín-lyf komu fram upp úr 1960 og leystu þá af hólmi svo kölluð barbitúröt sem eru meira öndunarbælandi og hættulegri í ofskömmtnun. Þessi lyf eru í dag aðeins til sem undanþágulyf á Íslandi og notkun þeirra hefur farið minnkandi. Mest notuðu lyfin í dag eru svokölluð z-lyf og eru þau lík benzódíazepínlyfjum að því leyti að þau auka virkni boðefnisins GABA (*gamma-amino-butyric acid*) sem er aðal hamlandi boðefnið í miðtaugakerfinu.⁷ Þessi lyf komu fram á tíunda áratug síðustu aldar og hér á landi eru skráð lyfin zópíklón og zolpídem. Þau virka á um 30 mínútum og teljast því skjótvirk og hafa tiltölulega stuttan helmingunartíma, zópíklón fjórar til átta klukkustundir og zolpídem tvær til fjórar klukkustundir. Stuttur helmingunartími veldur því að slævandi áhrif daginn eftir verða minni en ella. Z-lyfin hafa minna truflandi áhrif á svefnstíð og bæla til dæmis REM-svefn minna en benzódíazepín en skerða engu að síður djúpsvefn.⁸ Ávana- og fíknihætta hefur verið talin minni en af benzódíazepínlyfjum en er þó líklega talsvert meiri en talið var í fyrstu.⁹ Með langtímanotkun myndast oftast þol fyrir áhrifum bæði benzódíazepín- og z-lyfja og kemur það gjarnan fram eftir fjögurra til fimm vikna samfellda notkun. Leiðir þetta til þess að þau byrja að virka skemur og minna en í fyrstu og getur það orðið til þess að fólk freistist til að auka skammtinn og jafnvel að taka lyf aftur um miðja nótt þegar það vaknar. Notkun svefnlyfja eykur hættu á slysum, sérstaklega föllum og beinbrotum hjá eldra fólki en í þeim hópi eykst hættan tvöfalt.¹⁰ Notkun þessara lyfja fylgir einnig aukin hættu á bráðu ruglástandi

og minnstruflunum, einkum hjá eldra fólki.¹¹ Á undanförunum árum hafa komið fram aðvaranir um sjaldgæf en alvarleg tilfelli þar sem z-lyf valda því að fólk framkvæmir flóknar athafnir í svefni, svo sem að aka bíl, og hefur það leitt til alvarlegra slysa og jafnvel dauðsfalla.¹²

Önnur lyf við svefnleysi

Ýmis lyf sem ekki teljast til svefnlyfja hafa lengi verið notuð við svefnleysi án skráðra ábendinga. Eldri kynslóð andhistamínlyfja sem áður voru notuð við ofnæmíseinkennum hafa slævandi áhrif og geta því auðveldað fólki að festa og viðhalda svefni yfir nótt.⁷ Víða um heim fást þessi lyf án lyfseðils en hér á landi hafa læknar skrifað upp á prömetazín og hydróxyzín í þessum tilgangi. Þau valda oft sljóleika daginn eftir en helmingunartími þeirra er langur eða allt að 20 klukkustundir. Einnig hafa þau talsverð andkólínæg áhrif og hafa því aukaverkanir eins og munþurrk, þvagtreðu og hægingu á vitrænni starfsemi. Lítið er til af rannsóknum á gagnsemi andhistamínlyfja við svefnleysi og því mæla leiðbeiningar um meðferð svefnleysis almennt ekki með notkun þeirra.⁶

Eldri geðdeyfðarlyf í flokki svokallaðra þrí- og fjórhrlinglaga lyfja hafa einnig verið notuð við svefnleysi en þau hafa töluverð andhistamín- og ankólínégáhrif. Þessi lyf hafa þá kosti að þau bæla minna draumsvefn og djúpsvefn en mörg önnur geðlyf og geta jafnvel lengt djúpsvefn.¹³ Rannsóknir á notkun þessara lyfja við svefnleysi eru þó takmarkaðar og þau hafa talverðar aukaverkanir og eru hættuleg í ofskömmtnum.⁶

Ýmis geðrofslyf, bæði gömul og ný, hafa einnig verið notuð við svefnleysi án skráðra ábendinga. Af eldri lyfjum eru það helst levómeprómazín og klórprótíxén. Þau eru mjög slævandi og hafa langan helmingunartíma. Af nýrri geðrofslyfjum hefur quetiápín mikið verið notað við svefntruflunum og þá í lægri skömmtnun en notaðir eru við geðrofseinkennum. Rétt er að hafa í huga að þessi lyf geta haft margþættar aukaverkanir, til dæmis frá taugakerfi,



og við langvinna notkun aukið hættu á efnaskiptavillu. Engar rannsóknir eru til sem sýna með gagnreyndum hætti fram á gagnsemi þessara lyfja við svefnleysi.⁶

Loks er rétt að nefna melatónín, sem er hormón sem hefur hlutverk í stýringu dægursveiflna vöku og svefns og hefur verið notað til að leiðrétta slíkar truflanir. Melatónín hefur væg slævandi áhrif en ekkert í líkingu við þau lyf sem hér hefur verið fjallað um.⁶

Langvinn notkun svefnlyfja

Þó að mælt sé með því að svefnlyf séu aðeins notuð til skamms tíma er langtímanotkun svefnlyfja algeng víða á Vesturlöndum. Þannig sýna gögn bæði frá Bandaríkjunum og Evrópu að 2/3 – 3/4 af uppáskriftum svefnlyfja eru til fólks sem er á lyfjunum til langs tíma.¹⁴ Engar slembiradaðar rannsóknir eru til á gagnsemi langtíma svefnlyfjanotkunar. Vísbendingar eru um að svefnvandi haldi áfram þrátt fyrir töku svefnlyfja til lengri tíma og að hann versni gjarnan því lengur sem lyfin eru tekin. Nokkrar rannsóknir hafa sýnt að svefn batnar oft ekki fyrr en eftir að fólk hefur fengið aðstoð við að hætta töku svefnlyfja.¹⁵ Því er mælt með því í mörgum leiðbeiningum um meðferð svefnleysis að forðast almennt langtímanotkun svefnlyfja.⁶ Þó kann í vissum tilfellum að vera gagn af svefnlyfjum til lengri tíma en þá er mikilvægt að fylgjast með áhrifum á svefn og vera vakandi fyrir hættu á þolmyndum og fíkn.⁶

Ný svefnlyf

Árið 1998 fannst taugapeptíð sem framleitt er í undirstúku heilans og var nefnt órexín.¹⁶ Í ljós kom að órexín gegnir meðal annars hlutverki í stýringu matarlystar og dægurtakti svefns og vöku. Órexín virkjar áhrif ýmissa boðefna sem örva heilann, svo sem katekolamína og histamíns. Á undanfórnum árum hafa verið þróuð lyf sem hindra bindingu órexíns við viðtaka en tvær gerðir órexínviðtaka eru þekktar.¹⁷ Hafa þessi lyf reynst flýta því að fólk sofni og lengja svefntíma og hafa nokkur lyfjafyrirtæki unnið að þróun svefnlyfja sem kölluð

eru órexínhemlar. Í Evrópu var fyrsta lyfið í þessum nýja flokki svefnlyfja skráð árið 2023 og byggði það á tveimur fasa þrjú rannsóknir þar sem lyfið daridorexant var borið saman við lyfleysu.¹⁸ Rannsóknir benda til að þessi lyf séu örugg og hafi um margt svipaðar aukaverkanir og hefðbundin svefnlyf. Reynslan er þó enn takmörkuð af þessum lyfjum og þau eru mjög dýr. Þessi lyf eru heldur lengur að virka en z-lyfin, eða um tvær klukkustundir, og helm-ingunartími þeirra er nokkuð langur, sem leiðir til þess að sljóleiki daginn eftir töku getur verið vandamál. Líklega eru þessi lyf þó komin til að vera og munu verða valkostur í lyfjameðferð við svefnleysi. Órexínhemlar hafa enn sem komið er ekki fengið markaðsleyfi á Íslandi.

Samantekt

Við mat og meðferð svefnleysis er mikilvægt að huga að ýmsum álags og

umhverfisþáttum sem geta haft áhrif til hins verra, svo sem streitu og áfengis- og lyfjaneyslu. Fyrsta val í meðferð svefnleysis ætti í flestum tilfellum að vera hugræn atferlismeðferð ásamt lífsstílsráðleggingum. Svefnlyf geta verið gagnleg við alvarlegu svefnleysi í skamman tíma og helst ekki lengur en fjórar til fimm vikur samfelld. Ef um er að ræða einstaklinga með fíknivanda eða að notkun benzodízapínlíkra lyfja er ekki talin æskileg, kemur til greina að nota andhistamínlyf eða eldri kynslóð þunglyndislyfja í lágum skammti. Nýrri kynslóð geðrofslyfja og þá sérlega quetíapín eru talsvert notuð við svefntruflunum en hafa verður í huga að slík lyf geta mögulega haft alvarlegar aukaverkanir. Órexínhemlar eru nýr flokkur lyfja sem væntanlega munu verða notuð meira í framtíðinni en reynsla af þeim er enn sem komið er takmörkuð.

Heimildir

1. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology and consequences. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(5 Suppl):S7-10.
2. World Health Organization. International Classification of Diseases. 11th rev. WHO;2022.
3. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, et al. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev* 2013;17(4):241-54.
4. Lichstein KL, Wilson NM, Johnson CT. Psychological treatment of secondary insomnia. *Psychol Aging* 2000;15:232-40.
5. Sutton EL. Insomnia. *Ann Intern Med* 2021;174(3):ITC33-ITC48.
6. Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The European Insomnia Guidelines: An update on the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2023;32e14035:1-36.
7. Madari S, Golebiowski R, Mansukhani MP, et al. Pharmacological management of insomnia. *Neurotherapeutics* 2021;18:44-52.
8. Roehrs T, Roth T. Drug related sleep stage changes. *Sleep Med Clin* 2010;5(4):554-570.
9. Xie F, Liu B, Yang L et al. Zolpidem related euphoria, addiction and detoxification: A case report and review of the literature. *Medicine* 2024;103(44):e40280.
10. Berry SD, Lee Y, Cai S, et al. Non-benzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA internal medicine* 2013;173(9):754-61.
11. Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, et al. Zolpidem: Efficacy and side effects for insomnia. *Health Psychol Res* 2021;9(1):24927.
12. Verduzco ADR, Salari A, Haghparast P. Efficacy and safety of pharmacotherapy in chronic insomnia: A review of clinical guidelines and case reports. *Mental Health Clin* 2023;13(5):244-54.
13. Sharpley AL, Cowen PJ. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiatry* 1995;37(2):85-98.
14. Isomura K, Wang X, Chang Z. Factors associated with long-term benzodiazepine and Z-drug use across the lifespan and 5-year temporal trajectories among incident users: a Swedish nationwide register-based study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2023;79:1091-1105.
15. Bélanger L, Belleville G, Morin C. Management of hypnotic discontinuation in chronic insomnia. *Sleep Med Clin* 2009;4(4):582-92.
16. Sun Y, Tisdale RK, Kilduff TS. Hypocretin/orexin receptor pharmacology and sleep phases. *Front Neurol Neurosci* 2021;45:22-37.
17. Hoyer D, Allen A, Jacobson LH. Hypnotics with novel modes of action. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:244-49.
18. Mignot E, Mayleben D, Fietze I et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol* 2022;21(2):125-139.