

MODERNÍ FARMAKOTERAPIE NESPAVOSTI

prof. MUDr. Karel Šonka, CSc., prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Nespavost je jednou z nejčastějších chorob. U chronické nespavosti pečlivě pátráme po etiologii a z hlediska léčby ji rozdělujeme na nespavost sekundární při jiné chorobě (pak je léčba směřována na tuto primární nemoc), a na nespavost primární. Farmakoterapie nespavosti je představována hlavně hypnotiky (benzodiazepiny a hypnotika III. generace) a pak některými sedativně působícími antidepresivy. Je podán přehled aktuálně podávaných preparátů v léčbě nespavosti.

Klíčová slova: nespavost, hypnotika, benzodiazepiny, antidepresiva.

MODERN PHARMACOTHERAPY FOR INSOMNIA

Insomnia is a most frequent disease. Chronic insomnia is carefully studied in terms of etiology, and, in terms of therapy, classified as secondary if it is concomitant to some other disease, in which case treatment is directed toward the latter, and as primary insomnia. Pharmacotherapy for insomnia is represented mainly by hypnotics (benzodiazepines and hypnotics of the 3rd generation), and by some sedatively acting antidepressants. An overview is presented of some currently applied medicinal products designed to control the condition.

Key words: insomnia, hypnotics, benzodiazepines, antidepressants.

Z hlediska strategie léčby se rozděluje nespavost krátkodobá (kratší než 1 měsíc) a dlouhodobá (delší než 1 měsíc). Nemocní s krátkodobou insomnií většinou sami znají příčinu, proč insomnie vznikla (duševní záťaž, anticipace výjimečné situace, bolestivý stav, změna prostředí atd.). Terapeutický zásah je většinou úspěšný, je jen nutné předem bezpečně zjistit, že se u nemocného nerozvíjí duševní choroba, které by nespavost byla příznakem, a že se nejedná o zhoršení chronické nespavosti. Krátkodobá nespavost se řeší bezodkladně: nemocnému se vysvětlí podstata problému a uklidní se. Pokud je to možné, odstraní se vyvolávající příčina. Doporučí se správný režim a případně se podá hypnotikum. U krátkodobé insomnie aplikace hypnotika zabraňuje přechodu insomnie do chronicity tím, že se nemocný nezačne nespavostí obávat (nevznikne tak psychofyziologická insomnie). Indikace hypnotika je většinou bezproblémová, je však nutno hypnotikum podávat omezenou dobu (většinou stačí několik dnů, maximálně však 4 týdny). Naopak u chronické insomnie je třeba pečlivě hledat příčinu nespavosti.

Nespavost provází množství nemocí a stavů a v praktické péči o pacienty s chronickou nespavostí se rozlišuje insomnie jako příznak jiné choroby (např. syndromu neklidných nohou, bolestivého stavu atd.) a tzv. neorganická insomnie, která se vyskytuje bez dalších souvislostí a často se vyvine jako samostatná izolovaná fobická porucha z nespavosti (tzv. psychofyziologická insomnie).

V případě symptomatické chronické nespavosti je nejvhodnější kauzální léčba resp. odstranění vyvolávající příčiny. V případě, že

to není možné, je ultimum refugium farmakologická léčba zaměřená na podporu spánku. Při výběru terapie je v tomto případě třeba přihlédnout k faktu, že léčení této insomnie bude dlouhodobé.

V případě neorganické insomnie je nutné uvážit a aplikovat nefarmakologické terapeutické postupy, z nichž nejdůležitější je kognitivně behaviorální terapie (KBT). Farmakologické léčení neorganické insomnie je na místě až v případě jasně stanovené diagnózy a při zavedení režimových opatření.

Následující přehled představuje léky uplatňující se v léčbě nespavosti.

Benzodiazepiny (BZ)

Farmakologický efekt BZ je zprostředkován potenciací GABAergní neuronální inhibice. Difusní přítomnost GABAergní transmise v CNS (GABA je nejvýznamnější inhibiční mediátor v mozku) vysvětluje širokou paletu účinků BZ. Neuronální excitabilita je modulována GABA zejména prostřednictvím receptorového subtypu GABA-A. Jestliže je GABA receptor obsazen GABA a nebo jiným agonistou, zvýší propustnost pro chloridové anionty v přilehlém iontovém kanále. GABA-A receptor má mimo hlavního vazebného místa ještě další, která obsazují různé látky včetně BZ a barbiturátů, čímž zvyšují odpověď neuronu na GABA zvýšením afinity receptoru. GABA-A receptory jsou tvořeny z různých podjednotek, z nichž nejdůležitější jsou podjednotky I, beta a K. Přitom existuje více isoform každé receptorové podjednotky. BZ vazebné místo má 6 isoform ($I_1 - I_6$). Rozdílná distribuce těchto různých isoform je důvodem různých funkcí GABA-A receptoru v mozku. Jednotlivé BZ se liší mí-

rou svého působení na jednotlivých subtypech receptoru GABA-A.

Klinické rozlišení jednotlivých BZ do značné míry určují jejich farmakokinetické vlastnosti. Při jednorázovém použití nebo při několika málo dávkách je základním faktorem určujícím latenci začátku účinku rychlost vstřebání v gastrointestinálním traktu. Poločas vylučování nemusí u jednorázového podání zcela vystihovat délku působení, protože různé BZ se různě rychle ukládají do tkání. Význam poločasu vylučování se zvýrazní při dlouhodobém podávání. Přípravky s dlouhým poločasem mají tendenci se kumulovat.

BZ se rychle vstřebávají a maximální plazmatické koncentrace dosahují za 60–120 min. Vazba na plazmatické bílkoviny je většinou významná (90–98%). BZ se metabolizují v játrech a některé BZ mají účinné metabolity. Podle poločasu vylučování se rozdělují na BZ s krátkým poločasem (<6 hod), BZ se středním poločasem (6–24 hod) a BZ s dlouhým poločasem (>24 hod).

BZ, které nejsou registrovány jako hypnotika, hypnotický potenciál více či méně vyjádřený mají, a proto se také v léčbě poruch spánku v některých případech uplatňují. BZD se liší mimo farmakokinetických vlastností též mírou anxiolytického účinku.

BZ zkracují latenci usnutí, zmenšují počet probuzení, zkracují trvání bdělosti během spánku prodloužením stadia 2 NREM, ale u zdravých dobrovolníků redukují trvání stadií 3 a 4 NREM, mírně zkracují trvání REM spánku. BZ subjektivně zlepšují kvalitu spánku a pocit odpočinku po probuzení, jakkoliv redukce stadií 3 a 4 NREM a spánku REM znamená zhoršení kvality v těchto parametrech.

BZ mají nesporně příznivý vliv na tři specifické poruchy spánku, které vyvolávají organickou insomnií. BZ redukuje projevy syndromu neklidných nohou a periodické pohyby končetinami ve spánku. Nejvíce se v tomto směru používá klonazepam. BZ nejenže tlumí intenzitu příznaků syndromu neklidných nohou a periodické pohyby končetinami ve spánku, ale samozřejmě také indukují spánek, takže pacient spíše překoná i sekundárně nasedající fobické očekávání neusnutí a neklidu nohou. BZ se u těchto chorob používají většinou v kombinaci s L-DOPA nebo s agonisty dopaminu případně s dalšími léky. Druhou poruchou spánku, kdy BZ (zejm. klonazepam) přináší velký terapeutický efekt, je porucha s abnormálním chováním v REM spánku (RBD). Třetí skupinou indikací BZ jsou parasomnie, zejména poruchy probouzecích mechanismů a poruchy přechodu spánek-bdění (např. noční děs nebo somnambulismus). Někteří specialisté podávají BZ v tomto případě jako metodu volby, jiní však dávají přednost nefarmakologickým metodám.

Nežádoucí účinky BZ jsou obecně známy a zahrnují – somnolenci, pocit únavy, závrať, pokles krevního tlaku a s ním spojené pády, dále pak ataxii, dysartrii, depresi a anterográdní amnézii. Většina nejčastějších nežádoucích účinků představuje nadměrný léčebný účinek. Některé nežádoucí účinky BZ zaslouží zvláštní zmínku.

Při používání BZ hypnotik s polčasem delším než 6 hod se objevuje snížení psychomotorické výkonnosti z přetrvávání účinku do doby bdělosti (tzv. reziduální aktivita druhého dne – hang-over effect). Je nepříjemný a velmi nebezpečný při činnosti vyžadující soustředění a rychlé reakce (například řízení motorových vozidel). Na druhou stranu insomniaci trpící také úzkostí profitují z přetrvávajícího anxiolytického působení a taková hypnotika vyhledávají. BZ s velmi krátkým polčasem vyvolávají rebound anxiety ve druhé polovině noci nebo v ranní době nebo rebound nespavosti ve druhé polovině noci. BZ mohou vyvolat závislost, mohou vést ke zvyšování dávky

a z tohoto důvodu jsou většinou zařazeny do seznamu IV podle Úmluvy o psychotropních látkách (vyhláška č. 62/1989 Sb.).

BZ v běžných dávkách nezhoršují dýchání u zdravých lidí, ale mohou tak významně působit u nemocných zejména s chronickou bronchitidou, se spánkovou apnoí a nebo s nervosvalovými chorobami.

Hypnotika III. generace

III. generace hypnotik je reprezentována zolpidemem, zopiclonem, zaleplonem a es-zopiclonem, který v EU není registrován. Jsou to látky nebenzodiazepinové chemické struktury. Selektivně obsazují BZ1 vazebné místo (tzv. omega receptor – GABA receptorová podjednotka I₁), které je spojováno s čistě hypnotickým působením. Zolpidem a zaleplon se považují za čisté agonisty omega receptoru; u zopiclonu byla shledána též další mírná aktivita jako u BZ (zejm. anxiolytická). Hypnotika III. generace představují z hlediska hypnotického efektu optimální léky – při podání zdravému člověku neovlivňují strukturu spánku. U insomniaka zkracují latenci usnutí, zvyšují efektivitu spánku, prodlužují jeho trvání, zkracují dobu bdělosti během spánku a zlepšují pocit osvěžení nočním spánkem.

Zolpidem je imidazopyridin. Jeho biologická dostupnost je 70%; maximální koncentrace zolpidem dosahuje za 0,5 až 3 hodiny po aplikaci. Je rychle metabolizován izoenzymy CYP3A4 a CYP1A2 a jeho polčas vylučování je přibližně 2,4 hodiny (0,7–3,5 hod). Je vylučován ve formě inaktivních metabolitů močí (56%) a stolicí (37%). U starších lidí je jeho clearance snižena a je zvýšena maximální plazmatická hladina o 50% bez významného prodloužení poločasu vylučování. Připravuje se uvedení na trh zolpidemu s prodlouženým vstřebáváním. Tento lék bude mít delší periodu plné aktivity a po skončení jeho vstřebávání pak jeho efekt poklesne stejně rychle jako u nyní používaného zolpidemu.

Zopiclon je ze skupiny cyklopyrolonů. Biologická dostupnost zopiclonu je 80%. Vstřebává se rychle, maximální plazmatické

Tabulka 1. Hypnotika (s výjimkou kompozitních preparátů a bylinných extraktů a OTC preparátů) v ČR

Účinná látka	Firemní název	Poločas vylučování (hod)	Množství účinné látky v tabletě
Cinlazepam	Gerodorm	3,8–6	50 mg
Flunitrazepam	Rohypnol	9–31	1 mg
Flurazepam	Staurodorm	24 a více	27,42 mg
Midazolam	Dormicum	1,2–2,5	7,5 a 15 mg
Nitrazepam	Nitrazepam	24	5 a 10 mg
Triazolam	Halcion	2,1–6	0,125 mg
Zaleplon	Sonata	1	5 a 10 mg
Zolpidem	Stilnox, Hypnogen, Eanox a další	2,4	10 mg
zopiclone	Imovane, Zopiclon	5	7,5 mg

koncentrace dosahuje za 1,5–2 hodiny a jeho poločas vylučování je 3,5–6 hod. Je metabolizován převážně játry a vylučován z 80% ledvinami jako aktivní a inaktivní metabolity. U starých lidí se poločas vylučování většinou prodlužuje na 7 hodin. Eszopiclon je levotočivá forma zopiclonu. Má stejné vlastnosti jako jeho racemická forma a podává se v poloviční dávce.

Zaleplon byl uveden do praxe ve druhé polovině 90. let a od zolpidemu a zopiclonu se liší hlavně velmi krátkým účinkem. Je nejselektivnějším hypnotikem (rozdíl v selektivitě proti zolpidemu není velký). Patří mezi pyrazolopyrimidiny. Zaleplon se po perorálním podání rychle absorbuje, maximální plazmatické hladiny dosahuje za 1 hodinu po podání. Eliminační poločas je 1 hod. a jeho plazmatická hladina zcela vymizí za 6 hodin. Vzhledem ke krátkému poločasu neovlivňuje paměť a psychomotorický výkon již za 2 hodiny od podání.

Hypnotika III. generace nevykazují následující den residuální účinek, nevedou k reboundu insomnie po přerušení podávání. Hypnotika III. generace lze považovat z hlediska rizika závislosti za podstatně méně riziková než většinu BZ, nicméně i na ně se závislost může vytvořit. Zolpidem byl zařazen do seznamu IV podle Úmluvy o psychotropních látkách (vyhláška č. 62/1989 Sb.). Tendence ke zvyšování dávky je u hypnotik III. generace podstatně menší než u BZ, ale v praxi se může vyskytnout. Rozbor literárních kazuistik abúzu a závislosti ukazuje, že jejich riziko je vzhledem k obrovskému množství předepsaných tablet velmi malé a postihuje zejména nemocné s anamnézou abúzu a závislosti nebo duševní choroby. Deprese dýchání je po zolpidemu zanedbatelná, lze jej podat nemocným s poruchou dýchání ve spánku.

Farmakokinetické vlastnosti zolpidemu a zopiclonu jsou podobné. Zopiclon je méně selektivní hypnotikum, což však zásadně nesnižuje jeho indikace. Jeho menší snášení mezi pacienty asi nejvíce ovlivňuje následná železitá pachůť v ústech. Zopiclon v některých parametrech vykazoval mírně slabší efekt než zolpidem a u zopiclonu byl zjištěn na rozdíl od zolpidemu mírný rebound fenomen insomnie po přerušení podávání. Zaleplon je novější látka, se kterou je méně klinických zkušeností. Jeho indikace jsou užší než indikace ostatních hypnotik.

Hypnotika III. generace lze považovat jednoznačně za efektivní a bezpečnou léčbu u krátkodobé insomnie. Méně jednoznačná je jejich indikace u chronické neorganické insomnie, kdy se někdy nespavost nepodaří zcela potlačit a hypnotikum v krátkém časovém období vysadit. Na druhou stranu příznivý bezpečnostní profil hypnotik III. generace umožňuje jejich aplikaci i v případě chronické insomnie vyvolané nějakou neodstranitelnou zevní příčinou (např. pobyt v léčebném zařízení) a nebo chronickou chorobou (např. bolest); nutno dodat, že neexistují dlouhodobé studie, které by dokládaly bezpečnost tohoto podávání (nejdelší studie – 6 měsíců dokládající bezpečnost a účinnost trvalého podávání hypnotika byla provedena s eszopiclonem). Jakkoliv většina prací a klinická zkušenost ukazují minimální potenciál k rozvoji tolerance a závislosti, jsou zkoušeny techniky, které mají tato dvě rizika odstranit. Je to např. intermitentní podávání zolpidemu. Vyšší bezpečnost tohoto způsobu podávání je vyvážena méně významným ovlivněním některých sledovaných parametrů než při každodenním podávání.

V případě chronické neorganické insomnie je aplikace hypnotika odůvodněna jen na omezenou dobu (maximálně 4 týdny v decrescendovém podávání), kdy má dojít k obnově režimu spánku a k vymizení myšlenkových procesů, které nespavost vyvolávají. Hodí se více hypnotika III. generace. Nemocní s neorganickou insomnií mají větší tendenci k abúzu hypnotik, proto je třeba důsled-

ně dodržet časově omezenou dobu aplikace. Další možnost je tzv. intermitentní podávání hypnotika, a to buď podle určitého schématu, nebo dle potřeby s určeným maximálním týdenním počtem použitých tablet.

U chronické neorganické insomnie lze používat některá sedativně působící antidepresiva (nejsou však registrována jako hypnotika) – amitriptylin, trazodon a mirtazapin. Tato praxe není podpořena výsledky studií, ale jen klinickou zkušeností. Amitriptylin blokuje vazbu acetylcholinu a histaminu a inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Trazodon je antagonist 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} a α 1-adrenergických receptorů. Mirtazapin je antagonist α 1-adrenergických, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} a 5-HT₃ receptorů a je silným antagonistou H₁ receptorů. Antihistaminové působení amitriptylinu a mirtazapinu je důvodem jejich hypnotického působení, ale účinek trazodonu je pravděpodobně spojen s 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} a α 1-adrenergickými receptory. Účinek těchto antidepresiv je bezprostřední, ale také dlouhodobý. Riziko závislosti zřejmě není významné. Není však prokázáno, že jejich bezpečnostní profil je příznivější, než mají moderní hypnotika (v případě amitriptylinu je s výjimkou závislosti horší). Podávají se v průběhu večera. Ovlivňují i nespavost s předčasným probuzením a přitom případný efekt druhého dne většinou s výjimkou amitriptylinu po několika dnech vymizí, což není dokladováno studiemi.

Amitriptylin se dává v dávce 25 mg, vzácně více. Pro kardiotoxicitu, ortostatické hypo-

totense a anticholinergní působení jsou jeho indikace omezeny.

Trazodon (dávka 50–150 mg) má méně vedlejších účinků než amitriptylin, ale u starších lidí také může vyvolat ortostatické hypotense, poruchy srdečního rytmu a slabost.

Mirtazapin (dávka 15–30 mg) je moderní a celkem bezpečný lék. Může však zhoršit nebo vyvolat syndrom neklidných nohou, což je většinou důvodem k ukončení jeho podávání z indikace nespavosti.

Perspektivy dalších léků na ovlivnění nespavosti jsou jednak spojeny s GABA receptorem, se serotoninem a s receptory pro melatonin. Zkouší se agonista GABA A receptoru gaboxadol, inhibitor vychytávání GABA (tiagabin), antagonist 5HT_{2A} receptorů ritanserín a agonista MT₁/MT₂ receptorů ramelteon. U těchto látek byl již prokázán příznivý vliv na spánek, ale probíhající studie ještě ověřují jejich bezpečnostní profil.

Podpořeno grantem ME 701

Literatura

1. Billiard M, ed. Sleep: physiology, investigations and medicine. New York: Kluwer Academic/Plenum Publisher, 2003; 1–764.
2. Chaudhuri RK, Odin P, Olanov CW, ed. Restless legs syndrome. London: Taylor and Francis, 2004; 1–147.
3. Fry J, Scharf M, Mangano R, Fujimori M. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. Zaleplon Clinical Study Group. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15: 141–152.
4. Hajak G, Cluydts R, Declercq A, Estivill SE, Middleton A, Šonka K, Uden M: Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. Internat Clin Psychopharmacol 2002; 17: 9–17.
5. Idzikowski C, Mills FJ, Glennard R. 5-hydroxytryptamine-2 antagonist increases human slow wave sleep. Brain Research 1986; 378: 164–168.
6. Kato K, Hirai K, Nishiyama K, Uchikawa O, Fukatsu K, Ohkawa S et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT₁/MT₂ receptor agonist. Neuropharmacology 2005; 48: 301–310.
7. Kryger MH, Roth T, Dement WC ed. Principles and practice of sleep medicine. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 1–1517.
8. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, Roth T. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. Sleep 2003; 26: 793–799.
9. Mathias S, Wetter TC, Steiger A, Lancel M. The GABA uptake inhibitor tiagabine promotes slow wave sleep in normal elderly subjects. Neurobiol Aging 2001; 22: 247–253.
10. Mathias S, Zihl J, Steiger A, Lancel M. Effect of repeated gaboxadol administration on night sleep and next-day performance in healthy elderly subjects. Neuropsychopharmacology 2005; 30: 833–841.
11. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. Sleep 1999; 22: 1134–1156.
12. Nevšímalová S, Šonka K, ed. Poruchy spánku a bdění. Praha: Maxdorf, 1997; 1–255.
13. Richardson G, Doghramji K. Insomnia: Specialist's edition. Clinical Symposia 2005; 55: 3–39.
14. Šonka K. Hypnotika. Remedica 2003; 13: 437–441.