

POUŽITÍ HYPNOTIK U INSOMNIE

MUDr. Miroslav Moráň

Centrum pro diagnostiku a léčbu poruch spánku a bdění, Neurologická klinika FN Brno

V krátkém přehledu autor uvádí základní charakteristiky nespavosti, jejich možné příčiny, stručný přehled léčebných možností. V hlavní části se zabývá dostupnými hypnotiky, jejich rozdělením, charakteristikami a možnostmi použití v léčbě insomnie.

Klíčová slova: insomnie, hypnotika, intermitentní léčba.

USE OF HYPNOTICS IN INSOMNIA

The author gives a compendious review of basic characteristics of insomnia, its possible causes and a brief summary of treatment modalities. The main part of the article deals with hypnotics, which are available on our market, their classification, characteristics and possibilities of their use in management of insomnia.

Key words: insomnia, hypnotics, intermittent treatment.

Úvod

Spánek je cyklický psychofyziologický fenomén. Subjektivně je vnímán jako období klidu a regenerace organismu. Neurofyziologie spánku a diagnostika poruch byly zmíněny v dřívějších pracích (7). Poruchy spánku postihují značnou část populace. Z této nesourodé skupiny poruch spánku je to především nespavost, jejíž důsledky se projeví zejména sníženou fyzickou a psychickou výkonností s dopadem v pracovní i sociální oblasti. U velké části postižených je příčinou vzniku nebo rozvoje dalších zdravotních potíží. Předpokladem úspěšné léčby je pečlivá anamnéza, správně stanovená diagnóza a komplexní individualizovaná léčba.

Potřeba spánku mezi zdravými jedinci značně kolísá. Podle literárních údajů má 25–35 % dospělé populace se spánkem určité potíže (2). Asi 17 % populace považuje tyto potíže za závažné. Nespavostí trpí nejčastěji starší ženy, a to zpravidla současně s psychickými stresy a somatizovanou úzkostí. Asi 2–4 % populace užívá na předpis lékaře hypnotika. Většina těchto osob užívá hypnotika krátkodobě, tedy 1 den až 2 týdny a pouze 11 % je užívá po dobu 1 roku a déle. Další 3–4 % populace užívají ke zlepšení spánku volně prodejné léčiva. Spánek zabírá v průměru asi jednu třetinu života, je považován za samozřejmost, a teprve je-li narušen, stává se problémem.

Definice, patofyziologie a klasifikace insomnie

Insomnie je definována jako stav, kdy je spánek vnímán nemocným jako obtížně dosažitelný, přerušovaný, krátký, nedostatečný, neosvěžující (9). Přestože nespavost a následná denní ospalost patří mezi nejčastější lidské stesky, zůstává až 85 % závažných případů nespavosti neléčených. Z čistě fyziologického pohledu člověku stačí delší dobu v ideálních podmínkách jen asi 4 hodiny spánku v případě, že je zastoupen spánek 3 a 4 NREM v celém svém trvání (asi 100 minut) a je dostatek REM spánku (nejméně polovina normálního trvání REM spánku tj. asi 1 hodina). Dále, že spánek není přerušován a že má správné cyklické uspořádání NREM a REM spánku. Podmínkou je správné časové umístění spánku v rámci dvacetičtyřhodinového cyklu (pro většinu lidí v noci). Jako normální se udává rozpětí 6 až 9 hodin denně. Tato potřeba je zčásti dána zvykem, zčásti individuální dispozicí odpočívat fyzicky ve spánku a zčásti nutností duševně relaxovat. Krátkého spán-

ku jsou schopni pouze lidé, kteří spí efektivně, jejichž spánek splňuje výše uvedené parametry. Tato schopnost s postupujícím věkem klesá. Je nejlepší asi ve 20 letech, strmý pokles týkající se zejména snižování efektivity spánku a podílu spánku 3 a 4 NREM a zvyšování počtu probuzení začíná asi ve 40 letech. Zhoršování spánku při stárnutí je patrné u zcela zdravých lidí. Pokud se vliv stárnutí kombinuje s organicky podmíněnou poruchou spánku, jsou projevy jak stárnutí, tak dotyčné poruchy spánku samozřejmě podstatně patrnější. Insomnie je tedy subjektivně vnímaný relativní úbytek kvality nebo kvantity spánku, případně obojího, doprovázený důsledky při denním bdění.

Nespavost můžeme posuzovat podle několika aspektů. Podle tíže nespavosti lehkou až těžkou, podle časového faktoru přechodnou – tranzitorní až dlouhodobou – chronickou. Dle průběhu spánku v noci rozlišujeme nespavost na: časnou – neschopnost usnout, často spojenou s úzkostným prožíváním, střední – s častými probouzeními v noci, někdy s výskytem děsivých snů, pozdní – s předčasným ranním probouzením, často spojenou s depresivním syndromem, smíšenou – kombinace obou předchozích typů, totální – pacient nespí celou noc. Tyto okolnosti ovlivňují terapeutické přístupy. Jednotlivé typy nespavostí se mohou různě kombinovat.

Patofyziologické, strukturální a chemické základy různých typů nespavosti nejsou dosud dostatečně známy. Klinicky však existují četné zevní příčiny nespavosti, které můžeme rozdělit na nejčastější somatické, psychologické a psychiatrické. Somatické příčiny zahrnují řadu neurologických (včetně specifických poruch spánku kromě insomnie, tedy jako příznak u dyssomnií i parasomnií) (9), interních, chirurgických a dalších poruch (tabulka 1). Například bo-

Tabulka 1. Příčiny nespavosti

Psychiatrické	demence, delirium, používání psychoaktivních léků, schizofrenie, akutní psychózy, poruchy nálad, úzkostné poruchy, poruchy příjmu potravy, sexuální dysfunkce, poruchy osobnosti, impulzivní poruchy
Neurologické	Parkinsonova nemoc či syndrom, olivopontocerebellární degenerace, Huntingtonova choroba, Alzheimerova choroba, nemoci s ložiskovou lézí CNS, neuromuskulární nemoci, stavy po kraniocerebrálních poraněních, bolesti hlavy, epilepsie
Ostatní somatické	bolesti, pruritus, renální a hepatální insuficience, thyreotoxikóza, srdeční arytmie, vředová choroba, gastroesofageální reflux, bronchiální astma

lest či svědění interferuje s usínáním a současně může navodit častější noční probouzení a povrchní spánek, časté noční močení může být součástí zdravotních obtíží nebo důsledkem pozdního užití diuretika. V každém případě vede ke zhoršení kvality spánku. Psychologické a psychiatrické příčiny nespavosti se týkají obav, rozčilení, úzkosti. Akutní epizoda i chronická vážná psychiatrická onemocnění jsou rovněž většinou provázena narušením spánku. Další příčinou poruch spánku může být poškození cirkadiánního rytmu, nevhodné prostředí pro spánek apod. (tabulka 2).

Podle mezinárodní klasifikace existuje několik specifických jednotek vlastní insomnie. Nejčastěji se vyskytuje psychofyziologická insomnie (naučená), která se vyvíjí jako důsledek kombinace somatizované tenze a naučené asociace představ a pocitů, které zabraňují spánku a usínání. Pseudoinsomnie (nesprávné vnímání spánku) je stav, kdy nemocný je přesvědčen, že nespí, přitom objektivním vyšetřením se zjistí normální spánek. Idiopatická insomnie (insomnie začínající v dětství) způsobuje potíže s usínáním, redukcí celkového objemu spánku, špatnou strukturou spánku. Často je spojena s dyskinezami, dyslexií, poruchami koncentrace. Fatální familiární insomnie je autosomálně dominantně dědičná (někdy uváděna ve skupině prionových nemocí), je velmi vzácná, projevuje se většinou v 5.–6. decénii a vede k celkové dysregulaci organismu a následnému úmrtí. Dále je velká řada insomnií sekundárních při somatických a psychiatrických nemocech tak, jak byly uvedeny výše.

Přehled léčby insomnie

Přehled léčebných možností při insomnií zahrnuje vedení deníku spánku, dodržení pravidel spánkové hygieny, léčbu základní nemoci, behaviorálně kognitivní léčbu, relaxační léčbu, léčbu omezováním spánku, přírodní léčbu, farmakoterapii. Farmakoterapie, která je v současné době nejjednodušší a nejčastěji využívaná, má řadu úskalí. Je třeba pamatovat na vliv farmak na paměť, vznik tolerance, vznik závislosti, rizika kombinace s alkoholem, problémy s vysazením, rebound insomnie po vysazení, změny chování a myšlení, rizika v graviditě. Léčení nespavosti závisí

Tabulka 2. Poruchy cirkadiánní rytmicity, nevhodné podmínky pro spánek

Poruchy cirkadiánní rytmicity

syndrom změny časového pásma (jet lag syndrom)
porucha spánku při směnném provozu
syndrom zpožděné spánkové fáze
syndrom předčasné spánkové fáze
režim spánku a bdění odlišný od 24 hodin

Nevhodné podmínky pro spánek

nepřiměřená spánková hygiena
porucha spánku způsobená prostředím
výšková nemoc
porucha z maladaptace
syndrom nedostatku spánku
porucha z nedostatku režimu (insomnie dětí: syndrom ujídání, upíjení, strach...)
porucha z naučených asociací
vliv medikace (závislost na hypnoticích, na stimulantech)
závislost na alkoholu

převážně na typu této poruchy. Je také velký rozdíl mezi chronickou (delší než 3 týdny) a krátkodobou (několik dní), případně přechodnou (1–3 týdny) formou nespavosti. Hypnotika by měla být rezervována zejména pro krátkodobou a přechodnou formu, jejíž léčbu je nutno zahájit co nejdříve společně s kognitivní složkou a s eliminací primární příčiny této nespavosti. Chronické formy insomnie, zejména spojené s psychiatrickou poruchou, lze léčit nejlépe specifickými psychofarmaky určenými pro danou poruchu (depresivní antidepresivem, psychoticky nemocný neuroleptikem a podobně), u somaticky podmíněné insomnie je v první řadě nutno léčit základní somatické onemocnění. Samostatnou kapitolou je (mimo rozsah tohoto sdělení) možnost léčby poruch spánku spánkovým hormonem melatoninem.

Použití hypnotik v léčbě insomnie

Ideální hypnotikum neexistuje. Je možno je charakterizovat jako lék, který navozuje spánek rychle po podání, udrží spánek po celé očekávané období, nezpůsobuje ranní kocovinu a poruchu fyzických a psychických funkcí během dne, neměla by na něj vznikat tolerance nebo závislost při opakovaném podání a náhlé vysazení by nemělo navodit abstinenční příznaky ani další nespavost. Mělo by mít velkou terapeutickou šíři a nemělo by u zdravého člověka měnit fyziologický profil spánku. Možnost lékových interakcí by měla být minimální. V současné době jsou k dispozici hypnotika tří generací (10, 11, 12). Přehled některých charakteristik hypnotik je v tabulce 3.

Cirkadiánní výkyvy spánkové pohotovosti vznik následné spavosti a ranní obluženosti normálně nedovolují. Spánková pohotovost je ráno nízká, pomalu narůstá do časného odpoledne a potom opět klesá, k půlnoci dosahuje maxima, z něhož postupně klesá k denním hodnotám. Farmakologicky indukované zvýšení spánkové pohotovosti se však během dne projeví, jestliže byly současně podány další tlumivé látky (alkohol), neboť jejich účinky se pak sčítají

Tabulka 3. Charakteristiky hypnotik podle vlastností

Míra hypnotického účinku

mírný	medazepam
střední	alprazolam, diazepam, oxazepam, tofisopam
velký	cinolazepam, flunitrazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam, zolpidem, zopiclon

Trvání účinku

krátkodobé	cinolazepam, midazolam, triazolam, zolpidem, brotizolam, zopiclon
střednědobé	nitrazepam, flunitrazepam, oxazepam, temazepam
dlouhodobé	diazepam, flurazepam, quazepam

Anxiolytický účinek

mírný	nitrazepam, flunitrazepam, zolpidem, zopiclon
střední	chlordiazepoxid, oxazepam, tofisopam
velký	alprazolam, diazepam, medazepam

Myorelaxační účinek

malý	cinolazepam, chlordiazepoxid, flunitrazepam, medazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, tofisopam, triazolam, zolpidem, zopiclon
střední	alprazolam
velký	diazepam

a projeví se snížením koncentrační schopnosti a prodloužením reakčního času.

Všechna hypnotika zkracují spánkovou REM fázi, avšak podávají-li se po několik za sebou následujících dnů, poměr mezi spánkovými fázemi se opět normalizuje. Po vysazení hypnotika často nastane rebound REM fáze a k normalizaci pak dochází až v průběhu delší doby. Spánek s velkým podílem REM fáze je pocíťován jako málo osvěžující díky četným živým snům. Při odvykání hypnotiku pak vzniká dojem, že pro zotavující spánek pacient hypnotikum nutně potřebuje. Je to pravděpodobně faktor podporující vznik lékové závislosti (5, 6).

První generaci hypnotik tvoří především barbituráty a skupina léčiv nebarbiturátového typu. Jejich hypnotický účinek je nespecifický, ovlivňují mnoho neurotransmiterových systémů a mozkových struktur. Působí prostřednictvím receptorového komplexu GABAA (receptor s chloridovým kanálem), ale na jiném vazebném místě než benzodiazepiny. Barbituráty, v současné době již obsolentní, se jako hypnotika používají jen málo. Nejsou vhodné pro úzkou terapeutickou šíři, středně silný potenciál abúzu, vysoký potenciál vzniku lékových interakcí (indukce jaterních enzymů), potlačení delta a REM spánku, dále v důsledku zpětnovazebných změn REM spánku po náhlém vysazení a pro pokles účinnosti při opakovaném podávání. Nebarbiturátová nebenzodiazepinová hypnotika byla svého času považována za výhodnější než barbituráty. Přes odlišnou chemickou strukturu mají téměř stejné nevýhody jako barbituráty. Patří sem clomethiazol, methaqualon, glutethimid, chloralhydrat a antihistaminika, u nichž se využívá vedlejších sedativních a hypnotických účinků. Podle některých názorů jde o výhodnou alternativu hypnotik pro nemocné s vysokým potenciálem abúzu benzodiazepinů, zvláště pro nemocné s aktuálním problémem abúzu v anamnéze.

Druhou generaci tvoří benzodiazepinová hypnotika, která se již více blíží ideálnímu hypotetickému hypnotiku. Ovlivňují především GABA-ergní přenos. Účinek lze označit za specifický, ale ještě ne selektivní. Benzodiazepiny působí na benzodiazepinová vazebná místa, která jsou součástí GABAA receptoru. Rozeznáváme dvě centrální benzodiazepinová vazebná místa: BZD1 (anxiolýza, sedace, spánek) a BZD2 (myorelaxace a antikonvulzivní účinek). Klasické benzodiazepiny se vážou na oba typy těchto centrálních vazebných míst. Zařazujeme sem flurazepam, diazepam, temazepam, midazolam, nitrazepam, flunitrazepam, cinolazepam, triazolam.

Tabulka 4. Faktory ovlivňující farmakoterapii ve stáří

horší vstřebávání
horší parenterální resorpce
horší transport na albuminech
pomalejší metabolismus
pokles glomerulární filtrace
změna jaterního metabolismu
horší tolerance toxických látek
horší tolerance lékových interakcí

Třetí generace hypnotik má již selektivní hypnotický účinek. Zolpidem a zopiclon působí jen na subtyp omega 1 benzodiazepinového vazebného místa, zolpidem se váže jen na podtyp BZD1 a zopiclon na BZD1 i BZD2, více však na BZD1. Zolpidem má pouze hypnotický účinek, zopiclon má poněkud širší spektrum účinku. Obě látky nemocní dobře snášejí. Jejich výhodou je, že neovlivňují dýchání ve spánku, nepřetrvává po nich po probuzení ospalost a únava, nedochází k závislosti, není známa interakce s alkoholem a nenarušují paměť. Zolpidem je dobře snášen i staršími osobami. S hlediska kvality účinku jsou v současné době zolpidem a zopiclon nejvhodnějšími hypnotiky.

Pokud selže léčba základní příčiny insomnie (ať už somatická či psychogenní), není dostatečný efekt léčby nemedikamentózní, jak byla uvedena výše a proto se rozhodneme pro farmakoterapii, hlavní roli hraje typ insomnie podle klinických příznaků a délky trvání. Při výběru hypnotika bereme v úvahu rychlost nástupu účinku, trvání účinku po jednorázovém nebo opakovaném podání a dále lékovou anamnézu nemocného. Po výběru hypnotika je vhodné na začátku podávat co nejnižší účinnou dávku. Stanovení této dávky vyžaduje pravidelné kontroly nemocného, kvantifikaci výsledků i edukaci pacienta, kterému je třeba vysvětlit nutnost volby počáteční nízké dávky a vysledování individuální odezvy na vybrané hypnotikum a dávku.

Užívání hypnotika by nemělo přesahovat období 4 týdnů, vzhledem k nebezpečí vývoje tolerance. Riziko, že se po vysazení terapie sníží spánková pohotovost, lze snížit postupnou redukcí dávek. U dlouhodobé nespavosti většinou nevystačíme s hypnotiky, ta by měla být použita jen jako doplňková léčba intermitentně nebo občasné. V některých případech se však dlouhodobějšímu podávání hypnotika nevyhneme. Jednou z metod, jak předejít návyku při dlouhodobém podávání, je intermitentní dávkování (4–5 dní hypnotikum, 2–3 dny bez léku nebo placebo). Bylo provedeno několik studií se zolpidemem (pro jeho vhodné charakteristiky) (1, 3), které ve svém souhrnu ukazují vhodnost tohoto schématu podávání a v některých případech dokonce lepší subjektivní efekt na spánek a následnou denní spavost, než podávání trvalé; nebyla zjištěna rebound insomnie ve dny bez podání léku.

Především u starších lidí a lidí s cévním postižením mozku mohou hypnotika vést k paradoxnímu neklidu, či agresivitě a ke stavům zmatenosti. Farmakoterapie je ve stáří ovlivňována řadou faktorů (tabulka 4). Vyjma zopiclonu a zolpidemu jsou hypnotika kontraindikována u nemocných se syndromem spánkové apnoe, protože jej zvyrazňují (4). Kontraindikací je rovněž současné užívání alkoholu, gravidita a laktace, hypnotika jsou kontraindikována u těch osob, u kterých je vyžadována bdělost v práci.

Závěrem je možno říci, že nespavost je v první řadě vhodné léčit nemedikamentózně režimovými opatřeními, behaviorálně kognitivní léčbou, psychoterapií a teprve pak přistoupit k podávání medikamentů, nadále samozřejmě v kombinaci s ostatní nemedikamentózní léčbou.

Literatura.

1. Arbus, L., Lavoisy, J., Soubrane, C., Belin, J. (1999): Efficacy and safety of zolpidem 10 mg administered pro re nata (P. R. N.) in patients with chronic insomnia: a multicenter, placebo controlled study. *Sleep Res Online*; 2(Suppl) 1: 129.
2. Bixler, E. O., Kales, A., Soldatos, C. R., et al. (1979): Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry*; 136: 1257-1262.
3. Cluydts, R., Peeters, K., de Bouyalsky, I., Lavoisy, J. (1998): Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double blind, randomized pilot study. *J. Int. Med. Res.* 26: 13-24.
4. Jiráček, R. (1994): Farmakoterapie poruch spánku ve stáří a u pacientů s organickým psychosyndromem. *Remedia* 4: 238-240.
5. Kales, A., Kales, J. D. (1983): Sleep laboratory studies of hypnotic drugs: efficacy and withdrawal effects. *J Clin Psychopharmacol.* 3: 140-150.
6. Kales, A., Scharf, M., Kales, J. (1978): Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science*. 201: 1039-1041.
7. Moráň, M. (2001): Poruchy spánku. *Interní medicína pro praxi*. 3: 13-17.
8. Moráň, M. (2000): Syndrom spánkové apnoe. *Interní medicína pro praxi*. 4: 27-31.
9. Nevšímalová, S., Šonka, K., et al. (1997): Poruchy spánku a bdění. Praha: Maxdorf/Jessenius.
10. Rickels, K. (1983): Clinical trials and hypnotics. *J Clin Psychopharmacol* 3: 133.
11. Švestka, J., et al. (1995): *Psychofarmaka v klinické praxi*. Praha: Garad.
12. Wincor, M. Z. (1982): Insomnia and the new benzodiazepines. *Clin Pharm* 1: 425-432.

INFORMACE

Získejte 5 bodů do velké znalostní soutěže s Unasynem! Zúčastněte se semináře na téma „Betaktamová antibiotika v ordinaci praktického lékaře“ a získejte 5 bodů do slosování o 350 hodnotných cen!

Betaktamová antibiotika v ordinaci praktického lékaře

Polodenní seminář s občerstvením formou rautu

1. **Problematika rezistence komunitních bakteriálních patogenů k antibiotikům v regionu**
Lokální situace citlivosti nejběžnějších patogenů k antibiotikům, účinnost antimikrobních léčiv na tyto patogeny.
2. **Betaktamová antibiotika, betaktamázy, inhibitory betaktamáz**
Přehled nejpoužívanějších betaktamových antibiotik, vysvětlení nejčastějších příčin bakteriální rezistence, inhibitory betaktamáz – prostředek k překonání rezistence.
3. **Konzervativní a chirurgická léčba infekcí horních dýchacích cest**
Multimediální prezentace operací v oblasti horních cest dýchacích, obsahuje atraktivní záběry natočené endoskopem. Přehled možností konzervativní léčby infekcí horních dýchacích cest.
4. **Unasyn v ordinaci praktického lékaře**
Unasyn – moderní širokospektré betaktamové antibiotikum chráněné inhibitorem betaktamáz.

Přednášejí prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc., prim. MUDr. Jiřina Hobstová, CSc., prim. MUDr. Martin Eber a další...

Akce bude ohodnocena kredity české lékařské komory.

Těšíme se na Vaši účast

24. 11. 2001 Brno

Hotel Holiday Inn



Přihlášky na seminář zasílejte na adresu

MediServis Praha, P. O. Box 5
Sportovní 22, 101 00 Praha 10
tel. 0724/005674, 0603/256234
mediservispraha@seznam.cz