

## FARMAKOTERAPIE INSOMNIE

**MUDr. Claudia Borzová**

Psychiatrická ambulance a poradna pro poruchy spánku, P-P klinika Kladno

Léčba nespavosti není jednoduchá, jelikož její klinický obraz se odvíjí od různé etiologie a není uniformní. Terapeutické přístupy rozdělujeme na farmakologické a nefarmakologické. Existuje několik lékových skupin, kterými můžeme ve spánkové medicíně proti insomnii zasáhnout – hypnotika, anxiolytika, antidepresiva, antihistaminika, neuroleptika. Hlavním nefarmakologickým prostředkem je psychoterapie – kognitivně-behaviorální psychoterapie. Správně indikovanou léčbou zabráníme přechodu nespavosti do chronicity a vzniku závislosti na hypnoticích, se kterou je chronická nespavost často spojená.

**Klíčová slova:** insomnie, hypnotika, antidepresiva, antihistaminika, neuroleptika, kognitivně-behaviorální psychoterapie.

### PHARMACOTHERAPY OF INSOMNIA

The therapy of insomnia is not easy because its clinical picture depends on various aetiological causes and therefore is not uniform. Therapeutical approaches can be divided into two groups, pharmacological and nonpharmacological. Hypnotics, anxiolytics, antidepressants, antihistamines and neuroleptics are several of the drugs that could be used in the management of insomnia. The main nonpharmacological modality is in the form of cognitive-behavioural psychotherapy. A precisely indicated therapy can prevent the transition of insomnia to the chronic stage and thus prevent the start of the dependence on hypnotics, with which chronic insomnia is frequently accompanied.

**Key words:** insomnia, hypnotics, antidepressants, antihistamines, neuroleptics, cognitive-behavioural psychotherapy.

Nespavost je problém, který se v naší společnosti vyskytuje u 35–40 %. Diagnostikujeme ji jako samostatnou nozologickou jednotku nebo příznak jiné nemoci. Samostatné diagnostice nespavosti předchází objektivizace nespavosti a vyloučení duševní i jiné nemoci, která by mohla být insomnií maskována.

#### Cílem léčby nespavosti je:

- odstranit subjektivně nepříjemný pocit, kterým nespavost je
- zabránit chronicitě problému
- zabránit vzniku závislosti na lécích
- identifikovat příčinu
- léčit kauzálně
- začít ihned – podrobná edukace o diagnostice i léčbě, vyslovení našeho názoru na problém.

#### Před léčbou je nutné:

- objektivizovat insomnii – výpověď člena rodiny, spánkový kalendář (vyplňován i dalším členem rodiny)
- zjistit závažnost stavu – intenzitu nespavosti.

Kritériem intenzity insomnie je kvalita fungování v průběhu dne – přítomnost denní únavy, anxiety, depresivního syndromu, kvalita pracovního a sociálního zapojení.

#### Dle intenzity rozdělujeme nespavost na:

- a) mírnou** – denní stížnosti na insomnii s kvalitním fungováním v průběhu dne
- b) střední** – denní stížnosti na insomnii s mírnou únavou někdy v průběhu dne, s mírnou podrážděností nebo anxiety
- c) těžkou** – denní insomnie s výraznou denní únavou, neschopností jakkoliv fungovat, s určitou hladinou podrážděnosti a anxiety.

#### Dle délky trvání rozlišujeme insomnii:

1. akutní – do jednoho měsíce
2. subchronickou – od 1 do 6 měsíců
3. chronickou – 6 měsíců a déle.

Terapii můžeme rozdělit na *farmakoterapii a nefarmakologické přístupy – psychoterapii* (prostředky alternativní medicíny, které jistě rozšiřují spektrum prostředků léčby nejsou předmětem tohoto sdělení).

#### Farmakoterapie

Ideální hypnotikum neexistuje. Muselo by splňovat některá základní kritéria:

- zaručit nástup spánku do 30 minut
- navodit model přirozeného spánku v trvání 6-8 hodin
- zajistit bezpečnost dávkování
- nemít potenciál pro vznik závislosti.

#### Principy farmakoterapie nespavosti

Z důvodu možného rizika vzniku tolerance a rozvoje závislosti je nutné:

- užívat nejnižší efektivní dávky
- léky užívat kontinuálně (denně) maximálně 2–4 týdny, pak po domluvě s lékařem intermitentně
- předepisovat medikaci na krátkou dobu (nejdéle na 2–4 týdny)
- redukovat dávku medikace postupně
- počítat s rebound insomnií po vysazení medikace, rebound anxiety u úzkostných stavů.

Tolerance s následným postupným rozvojem závislosti vzniká za různé dlouhou dobu a souvisí i s osobnostejedince. S dlouhodobým užíváním hypnotik jsou spojené četné problémy, které se s věkem zvyrazňují. Často je popisována ranní kocovina, změny v náladě, bdělosti a ostražitosti, změna výkonu, porucha paměti v denní době.

Je logické, že denní ospalost, podřimování mohou zhoršit efekt podaného léku. Užívání hypnotik se tak dostává do začarovaného kruhu, který živí abúzus a iniciuje závislost. Velkým problémem se stává užívání hypnotik u starších lidí. Vedlejší účinky léků jsou vzhledem k věku intenzivnější a více ovlivňují bdělý stav pacienta, ve kterém se zvyšuje množství komplikací – je větší pravděpodobnost pádů a následné zlomeniny krčku kyčelní kosti. Pacienti jsou psychomotoricky inhibováni, mohou být zmateni, mít vertigo, tinnitus, cerealeu, dysfatrii, poruchu kognitivních funkcí, která se projevuje selháním paměti a poruchou koncentrace.

**Jako hypnotika se v dnešní době u nás používají:**

### **Benzodiazepiny**

K léčbě insomnie se začaly používat v roce 1960. Působí přes GABA receptory.

Působí sedativně, anxiolyticky, myorelaxačně, antikonvulzivně, indukují spánek. A dělíme je na:

- krátkodobě působící
- střednědobě působící
- dlouhodobě působící.

Krátkodobě působící benzodiazepiny způsobují po delší době užívání poruchu spánku v druhé polovině noci – rebound insomnie a u úzkostnějších lidí se může projevit úzkost až panická ataka.

Navození euforie benzodiazepiny je cestou ke vzniku závislosti.

Dlouhodobé užívání benzodiazepinů pomáhá demaskovat spánkový apnoický syndrom.

*Vliv na spánek:*

- zkracují spánkovou latenci
- prodlužují celkovou dobu spánku
- redukují množství nočních probouzení
- prodlužují stadium 2 nonREM
- absolutně zkracují 3. a 4. stadium nonREM, zkracují REM – menší denzita REM
- snižují amplitudu základní aktivity, zmnožují aktivitu o frekvenci 14–18 Hz – beta vřeténka.

*Pro praxi:*

- nepodávat starším pacientům s/bez přítomnosti poruch paměti (nekombinovat s anticholinergní medikací – riziko amentních stavů, zhoršení kognitivních funkcí)
- mladším pacientům podávat krátkodobě a postupně vysazovat.

### **Antihistaminika**

Např. hydroxyzin, doxylamin, diphenhydramin lze ve spánkové medicíně využít díky jejich sedativnímu, antihistaminovému a serotoninergnímu účinku. Ve vyšších dávkách působí anticholinergně. Existuje pozitivní korelace mezi plazmatickou koncentrací farmaka a mírou denní ospalosti se zhoršením kognitivních funkcí (anticholinergní účinek). Ospalost pozorujeme často 3–6 hodin po po-

dání farmaka, zpomalení psychomotorického tempa 2–4 hodiny.

Nejsou známá rizika dlouhodobého užívání. Část pacientů udává subjektivně nepříjemný vnitřní neklid a svalové záškuby.

*Vliv na spánek:*

- zkracují spánkovou latenci
- redukují množství nočních probouzení
- prodlužují celkovou dobu spánku
- zvyšují množství 2 stadia NREM.

Pro srovnání s benzodiazepiny – 50 mg diphenhydraminu má stejný efekt na zkrácení spánkové latence jako 0,25 mg triazolamu.

*Pro praxi:*

- užívá se s oblibou bisulepin (Prothazin) 25–50 mg, cyproheptadin (Periactin) 4–8 mg, dimetindin (Fenistil) 1–2 mg, embramin (Bromadryl) 25–50 mg – léky se podávají asi 1–1,5 hod. před ulehnutím
- klinická praxe ukazuje, že je vhodné indikovat antihistaminika pacientům s mírnou anxiétou, u kterých nefungují nebenzodiazepinová hypnotika (zolpidem, zopiclon)
- u pacientů léčených antihistaminiky nesmíme zapomenout na insomnii v důsledku syndromu neklidných nohou.

### **Antidepresiva**

Antidepresiva působí na několik neuromediátorových systémů centrální nervové soustavy (CNS), jen některé souvisí s kvalitou spánku a denní bdělostí.

Existuje hypotéza, že antidepresivní účinek antidepresiv, vztaženo k architektuře spánku, je v supresi REM spánku. Z části je tato hypotéza zpochybněna faktem, že některá antidepresiva, ačkoliv nezpůsobují supresi REM, výrazně upravují kvalitu spánku (trazodon).

### **Tricyklická antidepresiva (TCA)**

Zvyšují koncentraci biogenních aminů – noradrenalinu, serotoninu, dopaminu – bloádou jejich zpětného vychytávání na receptorech v limbickém systému a v adrenergní části retikulární formace. Jejich nevýhodou jsou četné nežádoucí účinky, které jsou podmíněné bloádou muskarinových, H<sub>1</sub>, periferních H<sub>2</sub> a alfa 1-adrenergních receptorů. Jeden z nežádoucích účinků, sedace, je s výhodou využíván ve spánkové medicíně. Sedace a psychomotorický útlum přetrvává ještě týden až dva i po vysazení poslední dávky u depresivních i zdravých pacientů.

*Sedativní TCA:* doxepin, trimipramin, amitriptylin, imipramin, clomipramin, desipramin, nortriptylin.

*Pro praxi:*

- doporučené hypnotické dávky nejběžnějších TCA: imipramin (Melipramin) 25–50 mg, Amitriptylin 25–50 mg, Nortriptylin 25–50 mg, clomipramin (Anafranil) 25–50 mg, desipramin (Petylyl) 25–50 mg,

dávku je možné zvýšit na 75 mg (uvedené dávky jsou hypnotické, nikoliv antidepresivní)

- pro anticholinergní účinek nepodávat starším pacientům a pacientům s poruchou kognitivních funkcí
- u citlivých pacientů vzniká insomnie díky syndromu neklidných nohou.

### **Antidepresiva III. generace (SSRI)**

Preparáty této lékové skupiny zvyšují hladinu serotoninu bloádou jeho zpětného vychytávání. Poslední studie ukazují, že 5–19 % depresivních pacientů si stěžuje na medikamenty navozenou nespavost. V působení na spánek a bdělost jsou rozdíly mezi jednotlivými preparáty.

Fluoxetin je významně spojený s výskytem syndromu periodických pohybů končetin.

*Pro praxi:*

- preparáty této skupiny jako hypnotika nepoužíváme

### **Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)**

Inhibitori enzymu monoaminoxidáza zvyšují koncentraci serotoninu, noradrenalinu a dopaminu. Dělíme je na neselektivní a selektivní.

Insomnie a následně denní ospalost se vyskytují hlavně v prvních týdnech léčby. Studie potvrzující tato čísla nebyly placebem kontrolované, proto je můžeme zpochybnit. Insomnie a denní ospalost jsou přítomné v závislosti na dávce a délce užívání léků.

*Pro praxi:*

- IMAO ve spánkové medicíně nepoužíváme.

### **Trazodon**

Mechanismus jeho účinku je v blokádě 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1</sub>, alfa 1, H1 receptorů. Svým profilem zajišťuje výrazný efekt na spánek, který celkově zkvalitňuje.

*Vliv na spánek:*

Zkracuje spánkovou latenci, prodloužená celková doba spánku je vděčným iniciátorem spánku u farmakorezistentní insomnie s/bez depresivního syndromu i u nespavosti způsobené jinými psychofarmaky. Můžeme jej kombinovat s aktivizujícími antidepresivy (SSRI a IMAO).

*Pro praxi:*

- doporučený, u nás není registrován.

### **Nefazodon**

Mechanismem účinku je velice podobný trazodonu; rozdíl je v menší afinitě k alfa 1 receptorům a v absenci afinity k centrálnímu H1 receptoru. Výrazným vedlejším účinkem nefazodonu je ospalost (6–24 %), která se projevuje epizodami denních spánků. Polysomnografické studie ukázaly supresi REM spánku a znmožení 3. a 4. stadia NREM. Kognitivní funkce a výkonnost nebývají ovlivněny. V některých případech bylo zvýšené psychomotorické tempo.

*Pro praxi:*

- výhodný; u nás zatím bez registrace.

### **Venlafaxin**

Blokuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Insomnie se vyskytuje u 4–18 % pacientů užívajících venlafaxin; somnolence u 12–31 % – v závislosti na dávce. U některých pacientů byl přítomen syndrom periodických pohybů končetin. U zdravých dobrovolníků dochází 6–8 hodin po jednorázovém podání 100 mg venlafaxinu ke zlepšení kognitivních funkcí a výkonnosti. Polysomnografické studie dokumentují zkrácenou celkovou dobu spánku, zvýšené množství 1. stadia NREM, spánek je výrazně fragmentován.

*Pro praxi:*

- k léčbě insomnie nevhodný.

### **Mirtazapin**

Je to specifické noradrenergické a serotoninergické (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>) antidepresivum. Za jeho sedativní účinek však zodpovídá blokáda H1 receptorů. Placebem kontrolované studie potvrzují sedaci u 52 % pacientů. Svým účinkem na spánek je mirtazapin srovnatelný s trazodonem a amitriptylinem. Polysomnografické studie potvrzují zkrácenou spánkovou latenci a prodlouženou celkovou dobu spánku. Se zvyšováním dávky převládá noradrenergická a serotoninergická aktivizující efekt nad účinkem sedativním; proto mirtazapin ve vyšší dávce může způsobit insomnii. V několika studiích byly popisovány případy významného zvýšení psychomotorického tempa 6 hodin po podání 45 a více mg mirtazapinu.

*Pro praxi:*

- k léčbě insomnie vhodný v dávce 15–30 mg na noc.

### **Bupropion**

Mechanismem jeho účinku je blokáda alfa<sub>1</sub> adrenoreceptorů a 5-HT<sub>2</sub> receptorů. Jeho užívání je spojeno s insomnií u 5–19 % pacientů. Bupropion nenarušuje kognitivní funkce a neovlivňuje psychomotorické tempo. Studie ukazují, že bupropion neovlivňuje spánkovou latenci ani celkovou dobu spánku; naopak mírně zkracují REM latenci a zvyšují procentuální zastoupení REM spánku.

*Pro praxi:*

- jako hypnotikum se nedoporučuje.

Po vysazení některých REM supresivních antidepresiv můžeme pozorovat rebound REM spánku, který se projevuje bizarními sny a fragmentovaným spánkem.

### **Imidazopyridin**

Zolpidem vyvíjí hypnotický účinek interakcí s benzodiazepinovým receptorem, který je součástí receptoru GABA. Zolpidem se preferenčně váže na BZD omega 1 (mozeček, mozková kůra), má nízkou afinitu k omega 2 (mozková kůra, mícha). Specifická afinita je zodpovědná za hypnotickou

účinnost a minimální anxiolytickou, myorelaxační a anti-konvulzivní účinnost.

Zolpidem má krátký poločas vylučování – 2,5 hod. (rozmezí 1,4 až 3,8 hod), nemá aktivní metabolity, což zajišťuje dobrou hypnotickou účinnost bez ranních reziduálních příznaků.

*Účinky zolpidemu na architekturu spánku u zdravých dobrovolníků:*

- celková doba spánku je prodloužená nebo nezměněná
- spánková latence je zkrácená
- 1. a 2. stadium NREM se nemění
- počet probuzení se nemění nebo je nižší.

V porovnání s benzodiazepiny nebyl prokázán vznik tolerance a rozvoj závislosti bez známé příčinné souvislosti s předtím užívaným hypnotikem benzodiazepinového typu nebo alkoholu.

V případech anamnesticky přítomné závislosti existují případy nadužívání těchto jinak bezpečných hypnotik.

*Pro praxi:*

- denní dávkování se doporučuje po dobu max. 2 týdnů, poté je vhodné užívání intermitentní.

## Melatonin

Je to hormon produkovaný glandula pinealis (epifýzou) a hraje klíčovou roli v řízení cyklu bdění – spánek. U nás se zatím neužívá. Nejčastější indikací je jet lag syndrom, primární insomnie a s efektem se pro minimum nežádoucích

účinků používá u starých lidí. Zkracuje spánkovou i REM latenci. Nepříznivým efektem je denní ospalost.

*Pro praxi:*

- u nás není registrován.

## Neuroleptika

Působí na několik mediátorových systémů CNS. Pro spánkovou medicínu je využitelný antihistaminový (sedativní) a serotoninergní účinek (atypická neuroleptika). Sedativní neuroleptika v nízkých dávkách působí hypnoticky, ve vyšších jsou komplikací četné vedlejší účinky. I nízké dávky mohou způsobit ohrožující maligní neuroleptický syndrom, proto je podáváme s opatrností u pacientů, kteří neuroleptika neužívali.

*K sedativním patří:* chlorpromazin, levopromazin, thioridazin, chlorprothixen.

*K atypickým patří:* tiaprid, risperidon, sulpirid, clozapin a jiné.

*Pro praxi:*

- používáme levopromazin (Tisercin) 25–50 mg, Thioridazin 25–50 mg, Chlorprothixen 15–50 mg, melperon (Buronal) 50–100 mg, risperidon (Risperdal) 1 mg, tiaprid (Tiapridal) 100–200 mg
- hlavní indikací je farmakorezistentní insomnie.

Dalším způsobem léčby je psychoterapie, která je velice důležitá, v některých případech jediná správná a často podceňovaná. Tento typ léčby není tématem dnešního sdělení.

## Literatura

1. Andrews JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. Am J Med 1994; 97(suppl. 6A): 24–32.
2. Mattila M, Mattila MJ, Vrijmoed-de M, et al. Action and interactions of psychotropic drugs on human performance and mood: single doses of ORG 3770, amitriptyline, and diazepam. Pharmacol Toxicol 1989;65: 81–88.

3. Nofzinger EA, Reynolds CF, Thase ME, et al. REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. Am J Psychiatry 1995; 152: 274–276.

4. van Laar MW, van Willigenburg APP, Volkerts ER. Acute and subchronic effect of nefazodone and imipramine on highway driving; cognitive functions, and daytime sleepiness in healthy adult and elderly subjects. J Clin Psychopharmacol.