

FARMAKOLOGIE NESPAVOSTI

MUDr. Miroslav Morář

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

V krátkém přehledu jsou uvedeny základní charakteristiky nespavosti, jejich možné příčiny, stručný přehled léčebných možností, podrobněji jsou rozvedeny možnosti farmakologie nespavosti, její rozdělení podle typů insomnie z různých pohledů.

Klíčová slova: insomnie, hypnotika, antidepresiva, intermitentní léčba.

Med. Pro Praxi 2008; 5(9): 329–332

Úvod

Spánek je cyklický psychofyzilogický fenomén. Subjektivně je vnímán jako období klidu a regenerace organismu. Poruchy spánku postihují velkou část populace. Z 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 25–45 % dospělé populace se spánkem určité potíže (2, 4). Asi 17–25 % populace považuje tyto potíže za závažné (3). Nespavostí trpí nejčastěji starší ženy, a to zpravidla současně s psychickými stresy a somatizovanou úzkostí. Asi 3–7 % populace užívá na předpis lékaře hypnotika. Většina těchto osob užívá hypnotika krátkodobě, tedy 1 den až 2 týdny a pouze 11 % z nich je užívá po dobu 1 roku a déle. Další 3–10 % populace užívá 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. Podle WHO je insomnie definována jako stav ztíženého usínání (delší než 30 min.), opakovaného nočního probuzení (> 3x za noc), předčasného ranního probuzení a nemožnosti opětovného usnutí, neosvěžujícího spánku, a to více než 3x do týdne a trvající déle než měsíc, značně obtěžující pacienta (interferuje s jeho normálním fungováním v každodenním životě) (9). Přestože nespavost a následná denní ospalost patří mezi nejčastější lidské stesky, zůstává až 85 % závažných případů nespavosti neléčených. Z čistě fyziologického pohledu člověku postačí 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, pokud spánek není přerušován, a má správné cyklické uspořádání NREM a REM spánku. Podmínkou je správné časové umístění spánku v rámci dvacetitýřhodinového 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 spánku 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 dotyčené 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-transitorní 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.

Tabulka 1. Příčiny nespavosti

psychiatrické	demence, delirium, používání psychoaktivních látek, 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, nemoci s ložiskovou lézí CNS, neuromuskulární nemoci, stavy po kraniocerebrálních poraněních, bolesti hlavy, epilepsie, specifické poruchy spánku (parasomnie, syndrom neklidných nohou, periodické pohyby končetinami ve spánku, syndrom spánkové apnoe a další)
ostatní somatické	bolesti, pruritus, renální a hepatální insuficience, thyreotoxikóza, srdeční arytmie, vředová choroba GIT, gastroezofageální reflux, bronchiální astma

Tabulka 2. Poruchy cirkadiánní rytmicity, nevhodné podmínky pro spánek

Poruchy cirkadiánní rytmicity
syndrom změny časového pásma (jet lag sy.)
porucha spánku při směnném provozu
sy. zpožděné spánkové fáze
sy. předčasně 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: sy. uždání, upíjení, strach...)
porucha z naučených asociací
vliv medikace
závislost na hypnoticích
závislost na stimulantech
závislost na alkoholu

Tabulka 3. Klasifikace nespavosti

Insomnie (International classification of sleep disorders 2, 2005)

akutní insomnie
psychofyzická insomnie
paradoxní insomnie
idiopatická insomnie
insomnie u psychických poruch
neadekvátní spánková hygiena
behaviorální insomnie v dětství
insomnie při abúzu léků
insomnie při zdravotních potížích
nespecifikovaná insomnie
nespecifikovaná organická insomnie

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 poruch neurologických (včetně specifických poruch spánku kromě insomnie, tedy jako příznak u dyssomnií i parasomnií, častou příčinou špatného spánku je například syndrom neklidných nohou a periodické pohyby končetinami, častá onemocnění s prevalencí v naší populaci kolem 10%) (9), poruch interních, chirurgických a dalších (tabulka 1). Například bolest, či svědění interferuje s usínáním, 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 chronické vážné psychiatrické onemocnění jsou rovněž většinou provázeny narušením spánku. Další příčinou poruch spánku může být poškození cirkadiálního rytmu, nevhodné prostředí pro spánek apod. (tabulka 2).

Podle současné mezinárodní klasifikace (1) existuje několik specifických jednotek vlastní insomnie (tabulka 3). Z klinického praktického pohledu se nejčastěji vyskytuje akutní insomnie provokovaná akutním stresem, po jeho odeznění většinou rovněž vymizí. Do poradny pro poruchy spánku se však nejčastěji dostanou postižení tzv. psychofyzickou (naučenou) insomnií, 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 je nemocný 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 strukturu 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. decéniu a vede k celkové dysregulaci organismu a následnému úmrtí. Dále je velká

Tabulka 4. Pravidla spánkové hygieny

SPÁNKOVÁ HYGIENA

Je přehled obecných doporučení jedincům, kteří mají problémy s nedostatečným a nekvalitním spánkem (usínáním, opakovaným probouzením a časným buzením). Pravidla platí pro ty, u kterých bylo vyloučeno onemocnění, které nespavost může způsobovat a kdy je nutno léčit jeho příčinu:

1. pravidelně uléhat ke spánku a pravidelně vstávat
2. nespát během dne
3. postel používat pouze ke spánkové a sexuální aktivitě
4. jít do postele přiměřeně fyzicky i psychicky unavený
5. před spaním se nepřejídat
6. zajistit přiměřenou pohybovou aktivitu během dne, ne těsně před spaním
7. zůstat na lůžku jen po dobu spánku
8. při neusnutí do 30 min. vstát a dělat nezajímavou a monotonní práci
9. nepoužívat kofein a pravidelně alkohol před spaním
10. intermitentně použít hypnotika
11. nekouřit před spaním a při probuzení v průběhu noci
12. zařadit během dne chvíli, ve které je možno zorganizovat své plány tak, aby plánování nerušilo usínání a spánek
13. spát ve vyvětrané místnosti temperované na 17–21 °C
14. zajistit pokud možno nehluché a klidné prostředí
15. zajistit barevně, esteticky a ergonomicky příjemnou ložnici a lůžko, vyhnout se alergickým materiálům
16. při poruše zejména usínání potlačit negativní myšlenky rušící spánek a usínání (samostatně nebo s pomocí psychologa)

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 (tabulka 4), 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 ale 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 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 nemocný antidepresivem, psychoticky nemocný neuroleptikem, apod.), 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, který není u nás dostupný jako lék, měl by být volně k dosažení jako potravinový doplněk v průběhu roku 2008.

Použití hypnotik v léčbě insomnie

Ideální hypnotikum neexistuje. Možno jej charakterizovat jako lék, který navozuje spánek rychle po podání, udrží spánek po celé očekávané obdo-

bí, nezpůsobuje ranní kocovinu, 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, u zdravého člověka by nemělo měnit fyziologický profil spánku. Možnost lékových interakcí by měla být minimální. V současné době jsou k dispozici hypnotika tří generací (15, 20, 22). Přehled některých charakteristik hypnotik uvádí tabulka 5.

Cirkadiální výkyvy spánkové pohotovosti, vznik následné spavosti, 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 sčítají, 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, k normalizaci pak dochází až v průběhu delší doby. Spánek s velkým podílem REM fáze je pocítován jako málo osvěžující díky četným živým snům. Při odvykání hypnotiku pak vzniká dojem, že pacient pro zotavující spánek hypnotikem nutně potřebuje. Je to pravděpodobně faktor podpořující vznik lékové závislosti (7, 8).

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 GABA_A, ale na jiném vazebném místě

Tabulka 5. 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

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 GABA_A receptoru. Rozeznáváme dvě centrální benzodiazepinová vazebná místa: BZD₁ (anxiolyza, 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.

Třetí generace hypnotik má již selektivní hypnotický účinek. Zolpidem a zopiclon působí jen na subtyp omega₁ 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. Z 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 výsledování 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 občasně. 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) (2, 5), 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, nebyl zjištěn rebound insomnie ve dny

Tabulka 6. 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

bez podání léku. Dalším doporučovaným postupem je střídání jednotlivých hypnotik, které by mělo snížit vznik závislosti na danou chemickou strukturu.

Především u starších lidí, lidí s cévním postižením mozku mohou hypnotika vést k paradoxnímu neklidu, či agresivitě a ke stavům zmatenosti. Vhodným lékem u starších lidí, neklidných zejména v noci, je tiapridal, který je u většího neklidu možno podávat v určité dávce i v průběhu dne. Farmakoterapie je ve stáří ovlivňována řadou faktorů (tabulka 6). Vyjma zopiclonu a zolpidemu jsou hypnotika kontraindikována u nemocných se syndromem spánkové apnoe, protože jej zvyrazňují (6, 17). Kontraindikací je rovněž současné užívání alkoholu, gravidita a laktace, hypnotika jsou kontraindikována u těch osob, u kterých je vyžadována bdělost v práci.

Antidepresiva v léčbě insomnie

Zejména v léčbě dlouhodobé insomnie je vhodnější použití antidepresiv i v případech, kdy insomnik netrpí samotnou depresí. Použití antidepresiv automaticky neřeší problém nespavosti, protože řada běžně užívaných antidepresiv sice účinně léčí depresi, ale kvalitu spánku ještě víc zhoršuje. Jedno z klíčových postavení v řízení spánku mají serotoninové 5-HT₂ receptory. Jejich stimulace vede ke zhoršení spánku a narušení spánkové architektury, jejich blokáda naopak spánek prohlubuje a celkově zlepšuje. Mezi antidepresiva, která spánek zhoršují, patří především SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) nebo SNRI (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor), které neselektivně stimulují všechny postsynaptické serotoninové receptory včetně receptorů 5-HT₂. Představitelem antidepresiv zlepšujících spánek mohou být NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant), mirtazapin nebo SARI (Serotonin Agonist/Reuptake Inhibitor) nefazodon a trazodon, které naopak selektivně postsynaptické 5-HT₂ receptory blokují (21). Kromě serotoninových receptorů se u různých antidepresiv uplatňují i ovlivňování spánku receptory 5-HT_{1A} a řada dalších systémů a receptorů, především histaminergních (H₁), noradrenergických (α₁, α₂), dopaminergních (D₂) a muskarinových cholinergních (M₁).

Nejčastěji jsou používána dvě hypnotická antidepresiva, trazodon a mirtazapin. Trazodon normalizuje spánkovou architekturu především blokadou 5-HT_{2A},

alfa₁ a v menší míře H₁ receptorů (10). Trazodon mění spánkové parametry u zdravých dobrovolníků, zvyšuje zastoupení hlubokého spánku a snižuje zastoupení povrchního spánku (17). Podání trazodonu vede ke zvýšení spánkové efektivity, k prodloužení celkové doby spánku, zvyšuje zastoupení delta spánku a REM spánku, snižuje počet probuzení v průběhu spánku a příznivě ovlivňuje časná probouzení (12, 13). Doporučené dávky trazodonu v indikaci chronické nespavosti jsou 25–150 mg na noc. Nejsou k dispozici studie, které by ověřovaly, jestli vzniká tolerance na dávku trazodonu. K rebound insomnii po vysazení trazodonu by docházet nemělo (14). Mirtazapin působí blokádu alfa₂ adrenergických presynaptických receptorů, která vede ke zvýšenému uvolňování noradrenalinu do neuronálních synapsí. Blokádu presynaptických alfa₂ receptorů na serotoninových neuronech dále zvyšuje uvolňování serotoninu, dále dochází ke zvýšení aktivity serotonergních neuronů v důsledku stimulace alfa₁ adrenoreceptorů. Mirtazapin se vyznačuje silnou blokádu H₁ receptorů. Po podání 7,5 až 15, max 30 mg mirtazapinu dochází ke zkrácení spánkové latence, snížení počtu nočních probouzení a zkrácení spánkové nonREM fáze 1, prodloužení fáze 3 a 4 a REM latence (16). Mirtazapin signifikantně zlepšuje celkovou dobu spánku a zkracuje spánkovou

latenci už po prvním týdnu léčby při dávkování 7,5 až 15 mg jednorázově na noc. U obou antidepresiv se uvádí, že jejich užívání může vést k indukci syndromu neklidných nohou a periodických pohybů končetin ve spánku (11). V případě léčby insomnie u depresivního pacienta je monoterapie antidepresivem výhodnější než kombinace antidepresiva s hypnotikem, při které se zvyšuje pravděpodobnost interakcí, nežádoucích účinků, rizika rozvoje závislosti na hypnotiku. V praxi se k dlouhodobě podávaným hypnotickým antidepresivům běžně přidávají hypnotika, pokud nedojde do hodiny k usnutí, zejména v období intenzivnější nespavosti, která vznikla z jakékoliv příčiny.

Specifická je léčba syndromu neklidných nohou (RLS) a periodických pohybů končetinami ve spánku (PLMD). Lékem první volby jsou L-dopa a dopaminergní preparáty (nejčastěji ropinirol, event. kabergolin, bromocriptin, mirapexin, pergolid). Levodopa se podává před spánkem v dávce obvykle 100–300 mg, často je výhodnější kombinace retardované a neretardované formy, která zajistí rychlý nástup a současně dostatečnou délku účinku. Nežádoucí účinky se většinou díky malé dávce neprojeví, rebound efekt lze zvládnout změnou léku nebo podáním malé dávky ráno. Nejčastěji užívaný dopaminergní preparát je u nás ropinirol. Podává se

obvykle v dávce 0,5 až 4, maximálně 8 mg podvečer a před spaním, je možno jej kombinovat s levodopou. Dopaminergní preparáty jsou považovány za vhodnější zejména u mladších pacientů a pro menší riziko augmentace (19). V léčbě sekundárního RLS je často efektivní kombinace dopaminergních preparátů s gabapentinem 100–400 mg, méně často se využívají jiná antikonvulziva. Při zjištění nízké hladiny železa a feritinu je potřebné podávání železa, lépe parenterální cestou, v běžné praxi perorálně, většinou ve spolupráci s hematologem.

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.

Převzato z Prakt. Lékař. 2008; 4(2) 166–171.

MUDr. Miroslav Moráň

Centrum pro diagnostiku a léčbu poruch spánku a bdění
Neurologická klinika FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice
e-mail: m.moran@fnbrno.cz

Literatura

1. American Academy of Sleep Medicine: The Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd Edition. 2005, Illinois, AASM.
2. Arbus L, Lavoisy J, Soubrane C, Belin J. Efficacy and safety of zolpidem 10mg administered pro re nata (P.R.N.) in patients with chronic insomnia: a multicenter, placebo controlled study. Sleep Res Online 1999; 2(Suppl) 1: 129.
3. Benca RM. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review. Psychiatr Serv. 2005; 56: 332–343.
4. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, et al. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. Am J Psychiatry 1979; 136: 1257–1262.
5. Cluydts R., Peeters K., de Bouvinsky I., Lavoisy J. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomnia: a double blind, randomized pilot study. J. Int. Med. Res 1998; 26: 13–24.
6. Jiráček R. Farmakoterapie poruch spánku ve stáří a u pacientů s organickým psychosyndromem. Praha: Remedica 1994; 4: 238–240.
7. Kales A, Kales JD. Sleep laboratory studies of hypnotic drugs: efficacy and withdrawal effects. J Clin Psychopharmacol 1983; 3: 140–150.
8. Kales A, Scharf M, Kales J. Rebound insomnia: a new clinical syndrome. Science 1978; 201: 1039–1041.
9. Nevšímalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. Praha: Galén; 2007; 1–345. 1995; 18(9): 787–796.
10. Nierenberg AA, Adler LA, Pasetow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. Am J Psychiatry 1994; 151: 1069–1072.
11. Nierenberg AA, Keck PE Jr. Management of monoamine oxidase inhibitor-associated insomnia with trazodone. J Clin Psychopharmacol 1989; 8: 42–45.
12. Nofzinger EA, Reynolds CF III, Thase ME, Frank E, Jennings JR, Fasiczka AL, et al. REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. Am J Psychiatry 1995; 152: 274–276.
13. Ott GE, Rao U, Nuccio I, Lin KM, Poland RE. Effect of bupropion-SR on REM sleep: relationship to antidepressant response. Psychopharmacology (Berl) 2002; 165: 29–36.
14. Reynolds CF III, Buysse DJ, Brunner DP, Begley AE, Dew MA, Hoch CC, et al. Maintenance nortriptyline effects on electroencephalographic sleep in elderly patients with recurrent major depression: double-blind, placebo – and plasma-level-controlled evaluation. Biol Psychiatry 1997; 42: 560–567.
15. Rickels K. Clinical trials and hypnotics. J Clin Psychopharmacol 1983; 3: 133.
16. Roth T, Zorick F, Witting R, McLenaghan A, Roehrs T. The effects of doxepin HCl on sleep and depression. J Clin Psychiatry 1982; 43: 366–368.
17. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Laverne F, Wilmotte J. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. Neuropsychobiology 2002; 46: 197–201.
18. Šonka K, et al. Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku. Praha: Galén; 2004, ISBN 80-247-0430-7.
19. Šonka K. Syndrom neklidných nohou. Praha: Jesenius-Maxdorf; 2006, ISBN 80-7345-090-9.
20. Švestka J, et al. Psychofarmaka v klinické praxi. Praha: Grada, 1995.
21. Thase ME. Treatment issues related to sleep and depression. J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 11): 46–50.
22. Wincor MZ. Insomnia and the new benzodiazepines. Clin Pharm 1982; 1: 425–432.