

Farmakologie nespavosti a související lékové interakce v klinické praxi

doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.

Centrum pro poruchy spánku a biorytmů, Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Prevalence insomnií i dalších poruch spánku v posledních letech prudce narůstá (1). Farmakologie poruch spánku vyžaduje dobrou orientaci v širokém spektru používaných farmak, jejich žádoucích i nežádoucích účinků a interakcí. Někdy bývá opomíjeno negativní ovlivnění spánku a bdění nejrůznějšími farmaky, používanými pro jiné indikace než poruchy spánku. Jednoduchá klasifikace léků, ovlivňujících nespavost nebo nadměrnou spavost na hypnotika/sedativa/stimulancia v kontextu soudobých poznatků o neurofyzilogii a chronobiologii spánkového procesu je v současné době již obsolentní.

Klíčová slova: poruchy spánku, nespavost, insomnie, hypnotika, sedativa, chronohypnotika, chronobiotika, chronobiologie, lékové interakce.

Pharmacology of sleep disorders in clinical practice

Prevalence of insomnias and other sleep disorders has been growing up in the course of past years (1). Pharmacology of sleep disorders has always been a complex process that includes behavioral, neurophysiologic, psychological, chronobiological and, not in the least, pharmacological factors. Negative influence of different pharmaceuticals use to be very often neglected or underrated. In reverse, an extent of positive treatment possibilities of pharmacotherapy has been perceived inconsistently very often at present. The simple classification of pharmaceuticals for insomnia into sedatives/hypnotics and stimulants respectively, can't stand up in the context of nowadays knowledge about neurophysiology and chronobiology of sleep process.

Key words: sleep disorders, sleeplessness, insomnia, hypnotics, chronohypnotics, chronobiotics, sedatives, chronobiology, drug inter-actions.

Med. praxi 2011; 8(5): 219–221

V souvislosti s novými poznatky o homeostáze a chronobiologii spánku se začal měnit heuristický model chápání pojmu insomnie. Nespavost nelze již považovat pouze za menší nebo větší neschopnost usnout nebo udržet spánek, nýbrž za komplexní odpověď organismu na poruchy homeostázy v kombinaci s cirkadiánní, event. jinou chronobiologickou desynchronizací. Podle vlivu na synchronizaci biologických (zde především cirkadiánních) rytmů začínáme rozlišovat prostá **hypnotika** (zvyšují spánkový tlak v kterémkoli období dne), **chronohypnotika** (snižují amplitudu cirkadiánního rytmu) a **chronobiotika** (posunují fáze cirkadiánního rytmu vpřed nebo vzad) (2, 3). Z tohoto úhlu pohledu se na pořad dne dostaly precizní studie působení **melatoninu** na cirkadiánní rytmus spánku a bdění i přehodnocování možnosti působení farmak (jakýchkoli, nikoli pouze psychofarmak) na spánkový proces. Samotný melatonin má zřetelně prokázané účinky chronobiotické, slabší chronohypnotické a jen velmi slabé hypnotické. **Melatonin PR** – s prodlouženým účinkem (Circadin®) byl vyvinut za účelem napodobení přirozeného profilu nočního vylučování melatoninu (4). Naše dosavadní klinické zkušenosti potvrzují, že u některých

pacientů zlepšuje kvalitu spánku a podporuje nástup spánku především u pacientů ve věku nad 55 let, ale i u některých mladších pacientů. Bohužel dosud chybí specififikující markery a lék je relativně drahý. K syntetickým látkám, působícím na melatoninové receptory, patří **agomelatin**. Agomelatin je současně agonistou melatoninových receptorů a antagonistou receptoru 5-HT_{2C}. Tato kombinace vede k sedativním a anxiolytickým účinkům a současně k účinkům antidepresivním (5).

V současnosti patří dominantní postavení v běžné lékařské praxi při terapii insomnií benzodiazepinovým hypnotikům/sedativům/anxiolytikům a nebenzodiazepinovým „Z-hypnotikům“, které mají s benzodiazepiny mnoho společných vlastností. V případě benzodiazepinů je třeba mít vždy na mysli všechny čtyři jejich základní účinky – sedativní/hypnotický, anxiolytický, myore-

laxační a antikonvulzivní. Termíny „hypnotikum“, „anxiolytikum“ se v případě benzodiazepinů vážou k obecně převažujícímu účinku jednotlivých preparátů. Dávkování je třeba vždy velmi individuálně nastavit v průběhu několika po sobě jdoucích kontrolních vyšetření. Velmi důležitá je znalost biologického poločasu použitého léku a jeho eventuálních aktivních metabolitů a rozpustnost v tukcích (souvisí s propustností hematoencefalickou bariérou a ukládáním aktivních metabolitů s dlouhým biologickým poločasem). Zvláštností nových, nebenzodiazepinových hypnotik (zolpidem, zopiclon), je jejich specifický účinek pouze na centrální benzodiazepinové receptory.

Benzodiazepinová i nebenzodiazepinová anxiolytika (např. alprazolam, bromazepam, zolpidem) a hypnotika (zejm. zolpidem) jsou doporučována ke krátkodobému či intermitentnímu

Tabulka 1. Příklady benzodiazepinových a benzodiazepinům podobných hypnotik a anxiolytik

Dlouhý biologický poločas (> 8 hod.)	Střední biologický poločas	Krátký biologický poločas (< 5 hod.)
■ diazepam ■ clonazepam	■ alprazolam ■ bromazepam	■ zolpidem ■ zopiclon ■ zaleplon ■ midazolam ■ triazolam

podávání. V době akutních obtíží jsou nejvhodnějším řešením pro praxi, ale i pro samotné pacienty. Ve většině případů není vhodná jejich prostá opakovaná preskripce a dlouhodobé užívání z následujících důvodů:

- mění fyziologickou strukturu spánku
- náhlé vysazení může vyprovokovat rebound-insomnii (zejm. benzodiazepiny s krátkým a středním biologickým poločasem)
- mohou vést k vzniku biologické nebo psychické závislosti
- zejm. u starších pacientů mohou vyvolat poruchy paměti a stavy noční zmatenosti

Pokud se stav nedaří zvládnout do několika týdnů, měl by být pacient odeslán k odborníkovi.

Také při nasazování neuroleptik se doporučuje konzultovat odborného lékaře. Vyhýbáme se pokud možno používání „klasických“ neuroleptik (např. fenothiaziny butyrofenony) vzhledem k nebezpečí vzniku tardivních dyskínéz i při nízkém dávkování. Výjimku tvoří většinou dobře snášený promethazin a u velmi rezistentních insomnií levomepromazin. V některých případech (zejm. u starších pacientů) lze s výhodou zvolit neuroleptikum druhé generace, např. tiaprid.

Velmi často můžeme terapeuticky zvládnout insomnii nasazením antidepresiv (6), a to nejenom pro jejich sedativní složku (např. amitriptylin v dávce 25 mg na noc), ale zejména pro jejich synchronizační potenciál v oblasti systémových biologických hodin. Stále větší oblibu si na tomto poli získávají nové typy antidepresiv, zejména selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, případně dalších cyklických monoaminů (např. fluoxetin, sertralin, citalopram, mirtazapin, trazodon, mianserin).

Klinicky dobře známý sedativní účinek **antihistaminik** byl předmětem cíleného výzkumu s pozoruhodnými výsledky, odhalujícími význam některých subtypů histaminových receptorů. Agonisté histamin H3/antagonisté histamin H1 receptorů blokují aktivitu histaminergních neuronů v mozku s výslednou sedací. Nejčastěji používaným sedativním antihistaminikem I. generace je patrně stále **bisulepin**. Z antihistaminik II. generace jsou to např. **loratadin**, **fexofenadin**, **terfenadin**. Kromě blokady receptorů H1 jsou různě silnými antagonisty receptorů H5, cholinergních a centrálních alfa-adrenergních. Neprocházejí hematoencefalickou bariérou tak snadno jako předchozí generace a jsou méně sedativní.

Nelze přehlédnout vysokou konzumaci sedativ/hypnotik dostupných bez preskripce.

Tabulka 2. Farmaka často narušující bdělost nebo spánek

Léky působící ospalost	Léky působící nespavost
Antihistaminika	Beta blokátory (propranolol, metoprolol, pindolol)
Anodyna (opiáty)	ACHE inhibitory
Antiemetika (metoklopramid, domperidon, fenothiaziny)	Bronchodilatancia (metylxantiny)
Neuroleptika	Kortikosteroidy
Antidepresiva (TCA, trazodon, mirtazapin)	Nazální dekongestiva
Antikonvulziva	Amfetaminy
Hypnotika	Antihyperlipidemika

Tabulka 3. Enzymatická kompetice na úrovni CYP3A4

Spánek	Kardiovaskulární onemocnění
■ Hypnotika: zolpidem, zopiklon, midazolam ■ Anxiolytika: diazepam, alprazolam ■ Tricyklická antidepresiva: amitriptylin, klomipramin ■ SSRI: citalopram, sertralin, nefazodon ■ Neuroleptika: haloperidol, klozapin, pimozid ■ Profylaktika: verapamil	■ Statiny: Lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin ■ Blokátory kalciového kanálu: všechny mimo diltiazemu ■ Antiarytmika: amiodaron

Sedativně/hypnoticky působící preparáty obsahují často antihistaminovou složku. Populární valeriana, výtažek z Valeriana officinalis, obsahuje GABA, která neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Inhibuje katabolismus GABA, účinkuje na receptory 5-HT_{1A} a na adenosinové receptory. Zvyšuje množství hlubokého spánku NREM, redukuje stadium spánku NREM 1 (7). Pacienti si často tyto preparáty nasazují sami jako první krok léčby. Lehkou sedaci způsobuje na trhu vcelku snadno dostupný L-tryptofan, prekursor serotoninu. Je obsažen také v mléce nebo v pivu bohatším na chmel (pivo však, vzhledem k obsahu alkoholu není na noc vhodné). I malá dávka alkoholu může být zrádná („schlaftrunk“) – působí sice rychle anxiolyticky a může tak pomáhat při usnutí, ale ruší fyziologický průběh spánku v dalším průběhu noci.

Farmakologická léčba **hypersomnií a narkolepsií** spočívá v podávání stimulancií, nejčastěji metylfenidátu nebo modafinilu a vyžaduje péči specializovaného pracoviště (většinou neurologického nebo psychiatrického).

Mnoho léků, které naši pacienti užívají z nejrozličnějších interních i jiných indikací může rušit spánkový proces. Některé z nich uvádí tabulka 2.

Lékové interakce u pacientů s poruchami spánku a somatickým onemocněním

Kvalita spánku může být podstatným způsobem narušena vzájemnou interakcí farmak, užívaných k léčbě poruch spánku a farmak užívaných k léčbě somatického (nebo somatických) onemocnění pacienta. Soudobé trendy tera-

peutické polypragmatie mohou být z hlediska lékových interakcí pro pacienta potenciálně nebezpečné.

Je třeba respektovat dva základní typy lékových interakcí:

- a) farmakodynamické, tj. synergie nebo antagonismus efektu léků na cílových receptorech,
- b) farmakokinetické, tj. změny koncentrace nevázaného léčiva působícího na tkáň na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování.

Důležitou roli hrají metabolické enzymy cytochromu P450 při oxidačních procesech (I. fáze metabolismu) a glukuronidáza při konjugaci (II. fáze metabolismu). Významnou roli v absorpci, distribuci a asimilaci xenobiotik a některých endogenních látek hrají P-glykoproteiny, působící na úrovni efluxní transmembránové pumpy a vykazující genový polymorfismus a výrazné rasové rozdíly. Nejčastěji jsou při lékových interakcích zvažovány cytochromy P450. U člověka je jich známo přes 2 000 a jsou výsledkem exprese více než 60 genů. Některé formy jsou druhově specifické. Většina má širokou substrátovou specifitu a jsou lokalizovány v především v játrech, střevech, plicích a ledvinách. Klinicky jsou významné subtypy CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2. Uvedeme několik příkladů interakcí farmak užívaných k léčbě nespavosti a léků používaných u kardiovaskulárních onemocnění na úrovni těchto významných enzymů.

O enzym CYP3A4 mohou vzájemně kompetovat různé skupiny léků, užívaných k léčbě

nespavosti a statiny, blokátory kalciového kanálu nebo antiarytmika (tabulka 4).

Inhibitorem CYP3A4 je hypnotikum midazolam, z SSRI fluoxetin, fluvoxamin. Induktorem jsou barbituráty a karbamazepin, které se již při léčbě poruch spánku nepoužívají.

O enzym CYP2C9 kompetují barbituráty a antikoagulant kyselina acetylsalicylová a warfarin. Inhibitory CYP2C9 jsou antidepresiva z řady SSRI fluoxetin a fluvoxamin. Mohou zvyšovat zejména hladiny antiarytmika amiodaronu.

Metabolizmu statinů se zúčastňují zejména enzymy CYP3A4 (lovastatinu, simvastatinu, atorvastatinu), CYP2C9 (fluvastatinu) a CYP3A4 společně s 2C8 (cerivastatinu).

Induktorem P-glykoproteinu je extrakt z třezalky tečkované, hojně užívaný v přírodních sedativních směsích.

V klinické praxi se často setkáváme s pacienty, jejichž seznamy užívaných farmak jsou rozsáhlé. Předpokladem pro správné hodnocení poruch spánku u těchto pacientů je alespoň základní znalost vlivu užívaných farmak a jejich vzájemných interakcí. V praxi je vhodné vybrat si některý z počítačových expertních systémů, které jsou již běžně k dispozici a mohou operativně sloužit při vyhodnocení rizik nežádoucích účinků farmak nebo jejich kombinací u každého pacienta.

Na závěr několik upozornění a pravidel pro posuzování vhodnosti preskripce farmak ovlivňujících spánek a bdělost:

a) Kvalitní spánek se připravuje ve dne. Při poruchách spánku zjišťujeme nejprve způsob denního režimu práce a odpočinku,

stresogenní faktory, tělesná onemocnění, uplatňování zásad spánkové hygieny.

- b) Pozor na užívání hypnotik/sedativ zejména ve stáří. Dochází ke změnám v rychlosti jejich metabolismu a eliminaci, vzrůstá nebezpečí zhoršení nebo dokonce vzniku syndromu spánkové apnoe, mohou mít vliv na denní bdělost a výkon a mohou vést i k zvýšenému počtu pádů a následných fraktur.
- c) Za nadměrnou denní únavou a spavostí se může skrývat porucha dýchání ve spánku (syndrom apnoe/hypopnoe). Zejména u obézních pacientů bychom měli myslet na obstrukční spánkovou apnoe.
- d) Zvýšené opatrnosti je zapotřebí při užívání hypnotik/sedativ při syndromu spánkové apnoe, při nadměrné konzumaci alkoholu, v těhotenství a při potřebě náročnější noční aktivity.
- e) Preskripci sedativ/hypnotik je třeba průběžně kontrolovat. Pacienti s rozvinutou biologickou závislostí používají vysoké dávky léků. Vyžadují preskripci častěji než odpovídá počtu předepsaných balení nebo zkoušejí získávat recepty od několika lékařů.
- f) Pravidelné užívání sedativ/hypnotik nemusí nutně znamenat biologickou nebo psychickou závislost. Může se jednat o substituci nedostatku biologických substancí nezbytných pro start nebo udržení spánku. Posouzení by měl provést specialista v oboru spánkového lékařství.
- g) Nespavost, zejména v časných ranních hodinách, může být součástí depresivní poruchy.

Literatura

1. Zammit GK. The prevalence, morbidities, and treatments of insomnia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 3–16.
2. Smolík P. Chronobiologické komponenty duševních poruch. *Psychiatr. prax.* 2008; 9: 117–120.
3. Nevšímalová S, Šonka K, a kol. Poruchy spánku a bdění. Praha: Galén, 2005: 345 s.
4. Švestka J. Nová psychofarmaka: Melatonin s prodlouženým účinkem v léčbě primární insomnie u starších osob. *Psychiatrie* 2008; 12: 160–166.
5. Švestka J. Agomelatin – nové melatonergní a serotonergní antidepresivum. *Psychiatrie* 2005; 9: 307–310.
6. Lange K, Geisler P, Klein HE, Hajak G. Sedative antidepressants in the treatment of primary insomnia. *Psychiatr. Prax.* 2007; 34(Suppl 1): 95–97.
7. Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Doplet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia – a randomized, double-blind, komparative clinical study. *Eur J med Res* 2002; 7: 480–486.

Článek přijat redakcí: 28. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2011

doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.

Centrum pro poruchy spánku
a biorytmů, Psychiatrická klinika
Fakultní nemocnice v Hradci Králové
Nezvalova 265, 500 05 Hradec Králové
smolikp@lfhk.cuni.cz

