

HYPNOTIKA V LÉČBĚ NESPAVOSTI

MUDr. Martin Pretl, CSc.

Centrum pro poruchy spánku a bdění, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V léčbě nespavosti hraje důležitou roli jak druh insomnie, tak typ pacienta. Hypnotika mají své nezastupitelné místo v léčbě akutní nespavosti. Chronická insomnie patří do rukou specialisty. V léčbě je doporučována psychoterapie KBT a agonisté benzodiazepinových receptorů.

Klíčová slova: hypnotika, nespavost, benzodiazepinový receptor, agonisté benzodiazepinových receptorů.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(3): 160–164

Seznam zkratk

BzD – benzodiazepiny

GABA – gaba-aminomáselná kyselina

KBT – kognitivně behaviorální terapie

TST – total sleep time – celková doba spánku

WASO – wake after sleep onset – doba, po kterou je pacient vzhůru po prvním usnutí

WHO – Světová zdravotnická organizace

Nespavost je definována neschopností spánek navodit, a/nebo neschopností spánek udržet (tzn. častá a/nebo časná probouzení). Ke splnění stačí alespoň jedno z uvedených kritérií. V důsledku nedostatečného spánku nespavec vstává ráno nevyspalý a neodpočatý a tento fakt negativně ovlivňuje jeho denní činnosti. Nespavost vzniká při přetrvávání problémů minimálně 3x za týden po dobu alespoň 1 měsíce. V dětství a adolescenci mají příznaky nejčastěji transientní charakter a je udáván spíše neosvěžující spánek. Hlavní zlom nastává ve středním věku, s dalším nárůstem po 60. roce života (až 50 % populace starší 65 let udává stesky na nespavost) (13). Spánek se skládá z NREM a REM spánku. Přiměřená latence usnutí je mezi 15–30 minutami. Poté zdravý člověk

usíná stadii NREM1 a NREM2. Stadia NREM3 a 4 (delta spánek) (polysomnograficky je nyní klasifikováno souhrnně již jen stadiem NREM3) (7) reprezentují hluboký spánek, slouží k obnově a regeneraci. Cyklus je ukončován REM spánkem. Délka trvání jednoho cyklu je obvykle kolem 90 minut, cykly se opakují průměrně 4–5x. V první části spánku je zastoupen hlavně delta spánek, v druhé části naopak převládá NREM2 stadium a REM spánek. Délka spánku má být taková, aby zůstalo zachováno procentuální zastoupení jednotlivých stadií (NREM2 40–45 %, NREM3 + 4 20–25 %, REM 20–25 %, NREM1 a bdělost méně než 5 %), a při probuzení a následně i celý den se člověk cítil vyspalý a odpočatý. Obecně je doporučována délka spánku mezi 6 a 9 hodinami.

Z epidemiologického hlediska v posledních dekádách výskyt insomnie narůstá, je odhadován různě mezi 20–40 %, problémů přibývá s narůstajícím věkem. Insomnie je chronický problém – do chronicity přechází nespavost u 80 % pacientů, u 2/3 pacientů přetrvávají příznaky déle než 2 roky. Obtíže se nemusí nutně vyskytovat každý den, v čase se jejich charakter může měnit (délka usínání, kvalita spánku, počet probuzení ad.) (4, 12, 16).

Podle konsenzu, přijatého na konferenci pořádané National Institute of Health v roce 2005 v Bethesda (USA), je pro léčbu chronické insomnie doporučována psychoterapie (KBT) a medikamentózní terapie. Jako léky volby jsou doporučovány agonisté benzodiazepinových receptorů. Výsledky klinických studií však napovídají, že tyto preparáty jsou účinné pouze při krátkodobém užívání (transientní a krátkodobá insomnie). Efekt jejich dlouhodobého podávání nebyl dosud s výjimkou es-zopiclonu spolehlivě prokázán (11). Zkušenosti i statistika navíc napovídají, že nejvíce předepisovanými léky na nespavost jsou antidepresiva a agonisté benzodiazepinových receptorů tvoří jen 1/4 preskripce (tabulka 1).

Agonisté

benzodiazepinových receptorů

Agonisty rozdělujeme do dvou skupin – BzD (v ČR mají registraci k léčbě nespavosti cinolazepam, flunitrazepam, midazolam, nitrazepam a triazolam) a látky nebenzodiazepinové struktury (non-BzD) (zolpidem, zaleplon, zopiclon) (tabulka 2). Působí přes GABA receptory typu A potenciací tlumivého účinku GABA. GABA receptor je pentamerický transmembránový protein, skládající se z 5 podjednotek a centrálního iontového kanálu, který se při navázání mediátoru otevírá. Vzájemnou kombinací podjednotek bylo doposud popsáno minimálně 19 podtypů GABA-A receptoru, z nichž pouze

Tabulka 1. Nejčastěji předepisované preparáty při nespavosti v roce 2002 v USA

	Název látky	Indikace dle FDA	Předpokládaný počet pacientů na látce
1.	Trazodon	deprese	2,730
2.	Zolpidem	insomnie	2,074
3.	Amitriptylin	deprese	0,774
4.	Mirtazapin	deprese	0,662
5.	Temazepam	insomnie	0,558
6.	Quetiapine	schizofrenie	0,459
7.	Zaleplon	insomnie	0,405
8.	Clonazepam	křeče, panická porucha	0,394
9.	Hydroxyzin	anxieta, pruritus	0,293
10.	Alprazolam	anxieta, panická porucha	0,287
11.	Lorazepam	anxieta	0,277
12.	Olanzapin	schizofrenie	0,216
13.	Flurazepam	insomnie	0,205
14.	Doxepin	deprese	0,199
15.	Cyclobenzaprine	svalové spazmy	0,195
16.	Diphenhydramine	alergie, Parkinsonova choroba	0,192

Podle Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Elsevier Inc 2005

Tabulka 2. Látky registrované jako hypnotika v ČR

Účinná látka	Biologický poločas eliminace (hod.)	
Cinolazepam	3,8–6	benzodiazepiny
Flunitrazepam	9–31	
Midazolam	1,2–2,5	
Nitrazepam	24	
Triazolam	2,1–6	
Zaleplon	1	non-benzodiazepiny
Zolpidem	2,4	
Zopiclon	5	

Podle Šonka K. Hypnotika. Remedica 2003; 13: 437–441.

některé z nich se vyskytují v lidském mozku. Podtypy $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ a $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ tvoří 85 % všech GABA-A receptorů v mozku savců. Receptory obsahující $\alpha 1$ podjednotku tvoří 60 % GABA-A receptorů a jsou široce zastoupeny v CNS, zvláště v talamické a kortikální oblasti. $\alpha 1$ podjednotka působí sedací a amnestický efekt, $\alpha 2$ a 3 zprostředkovávají anxiolytický efekt, $\gamma 2$ podjednotka vykazuje klasický benzodiazepinový efekt. Zatímco klasické BzD se váží na všechny GABA receptory obsahující $\gamma 2$ podjednotku, non-BzD se odlišují svou selektivitou k $\alpha 1\beta\gamma$ podjednotkám. Z těchto faktů vyplývá větší schopnost BzD působit útlum aktivity CNS oproti non-BzD, které svou různou mírou selektivity k $\alpha 1$ podjednotce působí méně nežádoucích účinků (nemají myorelaxační, anxiolytické účinky) (3, 9, 10).

V terapii hypnotiky se sleduje jejich účinnost především pomocí následujících ukazatelů – zkrácení latence usnutí, prodloužení trvání spánku (TST), zkrácení WASO, zkrácení počtu probuzení, tolerance (pokles efektu léčby při opakovaném podávání kon-

stantní dávky nebo potřebou dávky zvyšovat k dosažení specifického efektu), vliv na denní činnost.

Nežádoucí účinky

Agonisté BzD receptorů jsou dobře tolerováni, nežádoucí účinky jsou popisovány jako mírné.

Reziduální účinek hypnotik: reziduální sedace je prodlouženým hypnotickým efektem. Během dne se projevuje spavostí, pocitem otupělosti, psychomotorickými poruchami. Výskyt je ovlivněn charakterem hypnotika (délkou jeho účinku, biologickým poločasem eliminace, dávkou). **Anterográdní amnézie** (amnézie na události po požití léku) – vyplývá ze sedativního účinku. Je spojena s užitím všech hypnotik včetně barbiturátů a alkoholu. Je ovlivněna plazmatickou koncentrací látky v těle. **Abstinční příznaky:** rebound insomnie je nejčastější, vyskytuje se 1–2 noci po vysazení, hlavně po užívání vyšších dávek krátka a střednědobě působících hypnotik. Při užívání nezávisí na délce užívání. Nevyskytuje se při podávání dlouhodobě působících hypnotik neboť plazmatická koncentrace

klesá u těchto látek pomalu. Její výskyt se snižuje při pomalém klesání dávky během vysazování. Musíme odlišit **opětovný nástup** symptomů (příznaky se objeví a přetrvávají ve stejné intenzitě po delší dobu) a **příznaky z vysazení** (objevení se příznaků trvajících déle než 1–2 dny, které se nevyskytovaly před zahájením terapie).

Recentní studie zabývající se abúzem hypnotik u insomnie nejsou k dispozici. Pozornosti by neměla ujít medikace u seniorů. Obecně jsou doporučovány, vzhledem ke změně farmakodynamice a farmakokinetice, a tím častější možnosti výskytu nežádoucích účinků, látky s krátkým biologickým poločasem eliminace.

BzD hypnotika

BzD signifikantně zkracují latenci usnutí, počet a délku probuzení, a tak zlepšují kontinuitu spánku a TST. Stran architektury spánku dochází k prodloužení stadia NREM2, redukuje delta spánek. Reziduální spavost, anterográdní amnézie, a hlavně příznaky z vysazení nebo přerušení terapie zvyšují



Společnost
pro studium
a léčbu bolesti
ČLS JEP

X. ČESKO-SLOVENSKÉ DIALOGY O BOLESTI

„aktivitou proti bolesti“

2.–4. října 2008 Brno – Hotel International

HLAVNÍ TÉMA:

- Multidisciplinární přístup k léčbě bolesti
- Výzkum a diagnostika bolesti
- Pohlavní rozdíly ve vnímání bolesti
- Nefarmakologické postupy v léčbě bolesti
- Intervenční postupy v léčbě bolesti
- Bolest v dětském věku
- Paliativní péče a problematika bolesti
- Sesterská sekce
- Varia

ORGANIZAČNÍ SEKRETARIÁT:
Congress Business Travel, s. r. o.
Monika Šenderová
Lidická 43/66, 150 00 Praha 5 - Anděl
tel.: 224 942 575, 224 942 579
fax: 224 942 550
e-mail: dialogy08@cbttravel.cz
www.dialogy08.cz

jejich potenciál ke vzniku abúzu. Neselektivita a relativně dlouhodobý poločas jsou předpokladem pro reziduální účinek. Náhlé vysazení je spojováno s rebound efektem (15, 21).

Non-BzD hypnotika

Jejich hlavní charakteristikou je, že se váží na BzD receptor s různou mírou selektivity k $\alpha 1$ podjednotce. Hlavními zástupci skupiny jsou zolpidem, zaleplon a zopiclon.

Zolpidem

Zolpidem je krátce působící $\alpha 1$ selektivní imidazopyridin s částečnou afinitou k $\alpha 2$ a 3 podjednotkám (14). Signifikantně zkracuje latenci usnutí, redukuje počet probuzení a zlepšuje TST. Je dobře a rychle absorbován (70% dávky se vstřebává), maximální plazmatická hladina je dosažena za 1 hodinu, eliminační poločas je 2,5 hodiny. V dávce 5–10 mg je indikován ke krátkodobému užití hlavně při potížích s navozením a udržením spánku. Provedené studie dokazují jeho neškodnost i při dlouhodobějším užívá-

ní (kontinuálně 35 dnů či intermitentně 3 měsíce). Nečetné práce naznačují jeho nežádoucí účinky týkající se tolerance, rebound insomnie, příznaků z vysazení nebo závislosti při dlouhodobém užívání u pacientů s abúzem jiných látek. Podle WHO má z uvedených důvodů obdobný potenciál ke vzniku abúzu a závislosti jako benzodiazepiny (20). Jednotlivě byly popsány i mírný reziduální kognitivní a amnestický efekt krátce po podání. V USA bylo schváleno podávání zolpidemu s modifikovaným vylučováním (zolpidem modified release – zolpidem MR), jehož plazmatická koncentrace dosahuje nejvyšších hodnot mezi 3–6 hodinou po podání, má stejný eliminační poločas jako zolpidem. Má obdobně pozitivní vliv na spánek jako zolpidem, navíc nebyl dosud prokázán v jednotlivých studiích u mladých jedinců i u seniorů negativní efekt na kognitivní a psychomotorické funkce (1, 5, 6).

Zaleplon

Zaleplon patří do skupiny pyrazolopyrimidinů s velkou afinitou k $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ podjednotkám. Nejvyšší plazmatické koncentrace dosahuje za 1 hodinu,

avšak eliminační poločas je díky degradaci jaterními enzymy zkrácen na 1 hodinu. V dávkách 5–20 mg zkracuje latenci usnutí, ale nemá takový na udržení spánku. Proto je indikován u pacientů, kteří nemohou usnout (možno podávat i během noci, maximálně 4 hodiny před plánovaným probuzením) (14). V porovnávací studii se zolpidemem byl popsán jeho lepší psychomotorický profil a menší vliv na kognitivní funkce (2). Data týkající se potenciálu abúzu jsou podobně konfliktní jako u zolpidemu. Stejně jako tato látka byl zařazen na seznam potenciálních léků s abúzem.

Zopiclon, es-zopiclon

Zopiclon patří do skupiny cyklopyrolonů, s afinitou ke $\gamma 2$ podjednotce BzD receptoru. V dávkách 3,75–7,5 mg na noc zkracuje latenci usnutí a počet probuzení a prodlužuje dobu spánku (3). Pro delší poločas rozpadu (4–5 hodin) jsou popisovány přetrvávající účinky přes den. Rebound insomnie není uváděna, nežádoucí účinky z vysazení jsou malé. Potenciální závislost není známa, doporučení týka-

jící se závislosti jsou však stejná jako u předešlých látek. S-isomer zopiclonu – es-zopiclon má prodloužený eliminační poločas na 6 hodin, studie při dlouhodobém podávání (3 a 6 měsíců) prokazují jeho pozitivní účinky na spánek v dávce 3 mg (zkrácení latence usnutí, prodloužení WASO, TST, snížení počtu probuzení, neovlivňuje denní aktivity) Byl popsán i pozitivní efekt (stejně parametry jako u zopiclonu) při 14denním podávání u starých pacientů s primární insomnií (8, 17, 19).

Nová hypnotika využívající melatoninové receptory (ramelteon), serotoninové, histaminové nebo orexinové dosud nejsou na evropském trhu

nebo jsou pouze ve fázi klinického zkoušení. Výjimkou je syntetický melatonin (Circadin® firmy Lundbeck) s indikačním omezením na primární insomni u osob nad 55 let, který bude uveden na náš trh. Je určen pro krátkodobé podávání. Dle studií zlepšuje hlavně kontinuitu spánku, a tím následnou ranní bdělost (18).

V léčbě nespavosti je nutné si uvědomit, jaký typ nespavosti chceme ovlivnit a musíme rovněž zohlednit typ pacienta. Hypnotika mají své zastupitelné místo v léčbě akutní nespavosti, kdy svým efektem navodí spánek a tak přeruší bludný myšlenkový kruh udržující nespavost. Proti krátko-

dobému podávání není námitek. Přechází-li stav do chronicity, léčba by měla být řízena specialistou (neurolog, psychiatr, somnolog) a mělo by být pátráno po původu nespavosti. Zvláštní opatrnosti je nutné u starších pacientů.

MUDr. Martin Pretl, CSc.

Centrum pro poruchy spánku a bdění
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
e-mail: mpretl@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Blin O, Micallef-Rolle J, Legangneux E and Zobouyan F. Zolpidem modified-release 12.5 mg has no residual effects on psychomotor performance and cognitive function in healthy adult subjects. *Sleep* 2005; 28: A246.
2. Dooley M, Plosker GL. Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000; 60: 413–445.
3. Ebert B, Wafford KA, Deacon S. Treating insomnia: Current and investigational pharmacological approaches. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 612–629.
4. Hajak G. New paradigms in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep Medicine* 2006; 7(S1): S20–S26.
5. Hindmarch I, Patat A, Stanley N, Paty I, Rigney U. Residual effects of zaleplon and zolpidem following middle of the night administration five hours to one hour before awakening, *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 159–167.
6. Hindmarch I, Stanley N, Legangneux E, Embego S. Zolpidem modified-release significantly reduces latency to persistent sleep 4 and 5 hours post dose compared with standard zolpidem in a model assessing the return to sleep following nocturnal awakening. *Sleep* 2005; 28: A245–A246.
7. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associate Events: Rules, terminology and technical Specifications. 1st ed: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
8. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, et al. 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. Mody I, Pearce RA. Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors. *Trends Neurosci* 2004; 27: 569–575.
10. Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology, *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 2–8.
11. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005; 22(2): 1–30.
12. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 35–41
13. Pretl M, Praktický lékař a nespavost, *Med. Pro Praxi* 2008; 5(3): 123–126.
14. Sanna E, Busonero F, Talani G, Carta M, Massa F, Peis M, et al. Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam at various GABA(A) receptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 2002; 471: 103–110.
15. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 287–303.
16. Subramanian S, Surani S. Sleep disorders in the elderly. *Geriatrics*. 2007; 62: 10–32.
17. Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia, *Sleep Med* 2005; 6: 487–495.
18. Wade A, Zisapel N, Lemoine P. Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia: targeting quality of sleep and morning alertness. *Aging Health* 2008; 4: 11–21.
19. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 551–581.
20. World Health Organization Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-third report, *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2003; 915: 1–26.
21. Zhdanova IV. Advances in the management of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1573–1579.



Do příštích čísel pro Vás připravujeme:

- Antiepileptika a kojení
- Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby
- Léčba dle McKenzieho v terapii vertebrogenních poruch
- Chirurgické komplikace systémů hluboké mozkové stimulace – příčiny a možnosti řešení