

# Léčba nespavosti

PharmDr. Kateřina Vašutová

Lékárna Slunce, Zlín

Problémy se spánkem postihují téměř polovinu populace ve vyspělých zemích. Léčba těchto obtíží není jednoduchá a vyžaduje komplexní přístup k jednotlivým pacientům. Kromě farmakoterapie jsou velmi důležitá režimová opatření spočívající v dodržování zásad spánkové hygieny a psychotherapie. Lékárníci tvoří první z článků zdravotnického systému, který se dostává do kontaktu s těmito pacienty. Je proto nezbytné, aby byli farmaceuti velmi dobře obeznámeni nejen s léčbou nespavosti, ale i s možnými příčinami jejího vzniku a na základě svých odborných znalostí byli schopni pacientovi doporučit vhodný postup při léčbě a řešení nespavosti.

**Klíčová slova:** poruchy spánku, nespavost, spánková hygiena, farmakologická léčba, přírodní léčba.

## Pharmacology of insomnia

Sleep difficulties affect nearly one half of the population of developed countries. The treatment of these difficulties is not simple and requires a complex approach to individual patients. In addition to pharmacotherapy, daily routine measures including adherence to the principles of sleep hygiene and psychotherapy are of major significance. Pharmacists are the first within the healthcare system who come into contact with these patients. It is therefore essential that pharmacists be very well acquainted not only with insomnia treatment but also with its possible causes and can, based on their expert knowledge, recommend the patient an appropriate regimen for managing insomnia.

**Key words:** sleep disorders, insomnia, sleep hygiene, pharmacological treatment, natural treatment.

Prakt. lékař. 2009; 5(2): 70–75

Nespavost (insomnie) je nejčastěji se vyskytující poruchou spánku. Prevalence v populaci se obvykle udává mezi 10–20%. Její výskyt vzrůstá s věkem. Insomnie se projevuje buď poruchou usínání, nebo probouzením se během noci, nebo časným probouzením. Spánek je nekvalitní, nepřináší osvěžení, během dne se může vyskytnout alespoň jeden z těchto symptomů: únava, poruchy koncentrace a paměti, poruchy nálady, podrážděnost, denní spavost, úbytek energie, bolesti hlavy, GIT potíže. Je diagnostikována jako samostatná nosologická jednotka nebo příznak jiné nemoci.

Léčba nespavosti není jednoduchá – rozlišujeme farmakologickou a nefarmakologickou léčbu.

## Nefarmakologická léčba insomnie

Nejdůležitější součástí nefarmakologické terapie poruch spánku jsou režimová opatření – zásady spánkové hygieny a kognitivně behaviorální terapie.

**Zásady spánkové hygieny** by měli přednostně dodržovat lidé, kteří jsou vystaveni rizikovým podmínkám vzniku poruch spánku.

## Soubor pravidel správné spánkové hygieny

- Neuléhajte do postele, pokud se necítíte ospalí
- Zvyknete si vstávat vždy ve stejnou hodinu, a to i o víkendu

- Denní spánek omezte na 30–45 minut nebo se mu úplně vyhněte
- Zaveďte pravidelnost cyklu spánek-bdění
- Omezte čas v posteli na 7–8 hodin během noci
- Lůžko opusťte při neschopnosti usnout do 30 minut
- Při nespavosti si najděte vhodnou noční aktivitu (čtení, poslech hudby)
- V odpoledních hodinách omezte nápoje s obsahem kofeinu, nikotinu a těžká jídla
- Pravidelné cvičení spánek zlepšuje, ne však těsně před spaním
- Pro spaní jsou vhodné: dobře větraná, chladná místnost, ticho, tma
- Přes den si udělejte volnou chvíli, při které budete přemýšlet nad problémy, které se vám obvykle vybavují před usnutím (tzv. worry time)
- Z místnosti, kde spíte, odstraňte rušící předměty

**Kognitivně behaviorální terapie** (KBT) je nefarmakologická léčba, která pracuje se samotnou nespavostí, s přídatnými příznaky i typem osobnosti. Pro úspěšnost této léčby je nutná motivace a spolupráce pacienta. Sestává z několika složek.

**Kognitivní složka KBT** má odstranit nepravdivá přesvědčení a postoje, které se často podílejí na vzniku nespavosti. Tato terapie využívá metody kognitivní restrukturalizace (hledání přijatelnějších a racionálnějších forem myšlení, které

vedou ke snížení úzkostí při uléhání) a paradoxního záměru (v posteli se snažím neusnout).

**Behaviorální složka KBT** obsahuje léčbu:

- **Restrikci spánku** – jedná se o omezení doby pobytu na lůžku pouze na dobu skutečného spánku a omezení spánku během dne. Cílem je dosažení lepší efektivity spánku.
- **Postupy řízení stimulů** – byly navrženy tak, aby regulovaly režim spánku a bdění. Jedná se o několik základních doporučení, např. odebrat se na lůžko jen v případě únavy, používat ložnici pouze ke spánku, vstávat každé ráno ve stejnou dobu bez ohledu na délku spánku, vstát z postele, pokud spánek nepřijde do 20 minut.

**Individuální složka KBT** řeší individuální problémy pacientů, které nejsou vhodné pro skupinovou terapii.

## Farmakologická léčba insomnie

Již ve starověku byly používány látky k navození spánku – alkohol, belladonna či valeriana. Alkohol je stále nejpoužívanější autoindikované hypnotikum a sedativum. Roku 1826 se začaly podávat soli brómu, které mají spíše sedativní než hypnotický efekt. Tento rok lze považovat za začátek farmakoterapie insomnie.

Na počátku 20. století se objevily barbituráty s delším biologickým poločasem, roku 1935 barbituráty s krátkým poločasem a pentobarbital byl uveden na trh až v roce 1963. Barbituráty byly do 60. let dominantními hypnotiky.

Od roku 1959 se datuje éra benzodiazepinů a to nejen na poli hypnotik (chlordiazepoxid, flunitrazepam, nitrazepam, diazepam). Na přelomu 80. a 90. let byly na trh uvedeny dvě nové látky: nebenzodiazepinové ligandy benzodiazepinových receptorů zopiclon a zolpidem, které mají oproti klasickým benzodiazepinům své výhody a jsou někdy nazývány hypnotiky třetí generace.

V současné době je farmakoterapie nejjednodušší a nejčastější metodou používanou k léčbě poruch spánku. Má ovšem řadu úskalí. Je nutné pamatovat na vliv léčiv na paměť, vznik tolerance, závislosti, problémy s vysazením, rebound insomnií po vysazení, změny chování a myšlení, rizika v graviditě.

Hypnotika by měla být indikována zejména pro krátkodobou a přechodnou formu insomnie a samozřejmostí by měla být jejich kombinace s KBT a eliminací příčiny nespavosti.

Chronické formy insomnie, zejména spojené s psychiatrickou poruchou, lze léčit specifickými psychofarmaky. U somaticky podmíněné insomnie je nutné na prvním místě léčit základní somatické onemocnění.

**Ideální hypnotikum neexistuje.** Mělo by splňovat tato základní kritéria:

- Nástup spánku do 30 minut
- Navodit model přirozeného spánku v trvání 6–8 hodin
- Zachovat fyziologickou architekturu spánku, kdy žádné stadium není redukováno
- Zajistit bezpečné dávkování
- Žádné reziduální účinky následující ráno (ranní kocovina, porucha fyzických a psychických funkcí)
- Při delším používání by neměla vznikat tolerance
- Po skončení aplikace nevzniká rebound insomnie
- Žádná interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém

- Žádná interakce s alkoholem
- Žádný vliv na dýchání

#### V současné době jsou k dispozici hypnotika tří generací:

- **1. generace:** barbiturátová a nebarbiturátová nebenzodiazepinová hypnotika
- **2. generace:** benzodiazepinová hypnotika
- **3. generace:** zolpidem, zopiclon

#### První generace hypnotik

Jsou to hypnotika s nesespecifickým účinkem. Vedou snadno ke vzniku tolerance a závislosti, vykazují vysokou toxicitu a četné interakce s jinými léčivými.

**Barbiturátová hypnotika** jsou deriváty kyseliny barbiturové, působí prostřednictvím receptorového komplexu GABA<sub>A</sub> spojeného s chloridovým kanálem. Dnes jsou již obsolentní, neboť výrazně zkracují REM spánek a delta spánek, terapeutická šíře je velmi úzká, mají vysoký potenciál lékových interakcí a vysoké riziko vzniku závislosti.

**Nebarbiturátová nebenzodiazepinová hypnotika** mají odlišnou chemickou strukturu než barbituráty, ale téměř shodné nevýhody. Jediným používaným zástupcem je klomethiazol. Váže se na pikrotoxinové vazebné místo na GABA<sub>A</sub> receptoru. Je vhodný zejména u geriatrických pacientů pro svůj kratší biologický poločas s nepřítomností ranní kocoviny.

#### Druhá generace hypnotik

**Benzodiazepinová hypnotika** působí na benzodiazepinová vazebná místa, která jsou součástí GABA<sub>A</sub> receptoru. Rozeznáváme dva subtypy benzodiazepinových receptorů: BZD<sub>1</sub> (anxiolyza, sedace, spánek) a BZD<sub>2</sub> (myorelaxace a antikonvulzivní účinek). Většina benzodiazepinů ovlivňuje oba subtypy, proto vedle sedativního a hypnotického účinku mají také účinky

antikonvulzivní a myorelaxační. Benzodiazepiny potlačují REM spánek, zkracují spánkovou latenci, prodlužují celkovou dobu spánku, redukují množství nočních probuzení, prodlužují stadium II NREM. Riziko lékové závislosti je menší než u barbiturátů. Benzodiazepiny by se neměly podávat starším pacientům, kde hrozí zhoršení kognitivních funkcí. Mladším pacientům se doporučují podávat krátkodobě a postupně vysazovat.

Dělíme je na:

#### Krátkodobě působící benzodiazepiny

( $t_{1/2}$  2–6 hodin) se podávají u pacientů s poruchou usínání

- Midazolam –  $t_{1/2}$  2–3 h, HVLP: Dormicum®

#### Středně dlouho působící benzodiazepiny

( $t_{1/2}$  6–12 hodin) se používají u pacientů, kteří trpí pocitem nekvalitního spánku, budí se v průběhu noci nebo brzy ráno

- Oxazepam –  $t_{1/2}$  6–10 h, HVLP: Oxazepam Léčiva®

#### Dlouhodobě působící benzodiazepiny

( $t_{1/2}$  16–100 hodin) se používají u pacientů, kteří trpí pocitem nekvalitního spánku, budí se v průběhu noci nebo brzy ráno. U starých lidí je vhodné se vyvarovat použití benzodiazepinových hypnotik s dlouhým biologickým poločasem.

- Diazepam –  $t_{1/2}$  30–80 h, HVLP: Diazepam Slovakofarma®
- Chlórdiazepoxid –  $t_{1/2}$  20–40 h, HVLP: Elenium®

#### Třetí generace hypnotik

Tato generace má již selektivní hypnotický účinek.

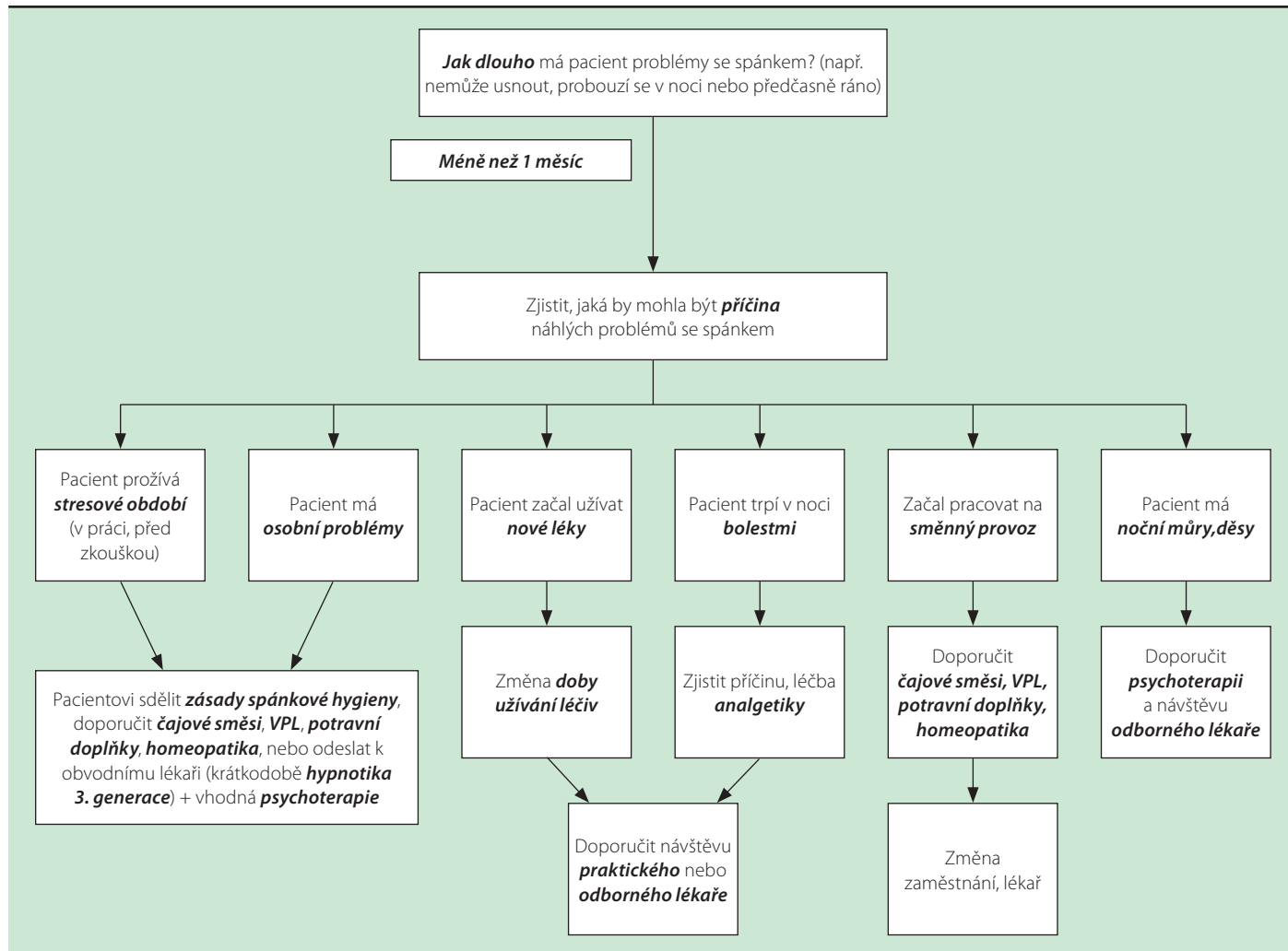
#### Zolpidem

Zolpidem je imidazopyridinový derivát. Váže se jen na podtyp BZD<sub>1</sub>. Po perorálním podání

**Tabulka 1.** Složení jednotlivých HVLP a doplňků stravy

	Třezalka tečkovaná	Meduňka lékářská	Chmel otáčivý	Kozlík lékařský	Mučenka plotní	Šišák bajkalský	Guaifenesin
Felis 425	X						
Jarsin	X						
Třezalka Kneipp	X						
Persen		X		X			
Persen forte		X		X			
Sanason			X	X			
Novo-passit	X	X	X	X	X		X
GS Dormian		X	X	X	X		
Valecaps Plus				X		X	
Seda Kneipp			X	X			

Schéma 1. Rozhodovací strom číslo 1



je rychle absorbován ( $T_{max} = 1,8\text{ h}$ ) a má krátký biologický poločas (1,5–2,4 h). Podává se v dávce 10 mg. Zolpidem je popisován jako hypnotikum s rychlým nástupem účinku a krátkou dobou účinnosti. Narozdíl od benzodiazepinů nenarušuje spánkovou architekturu. Po podání zolpidemu se ukazuje jako nejzávažnější nežádoucí účinek halucinatorní syndrom se zrakovými a sluchovými iluzemi a halucinacemi. Studie shrnující postmarketingová data zolpidemu od 1972 nemocných zachytila výskyt halucinatorního syndromu po jeho podání v 0,3%. Zajímavé je, že podstatnou roli v rozvoji toxických nežádoucích účinků zolpidemu hraje pohlaví. U žen byly nalezeny o 40–50% vyšší sérové hladiny zolpidemu než u mužů.

HVLP: Stilnox®, Hypnogen®, Eanox®, Zolpidem – Ratiopharm®

### Zopiclon

Zopiclon je po chemické stránce cyklopyrrolon. Působí na subtyp BZD<sub>1</sub>, a BZD<sub>2</sub>, preferenčně však na BZD<sub>1</sub>. Má tudíž poněkud širší spektrum účinku než zolpidem (sedativní, antikonvulzivní

a mírné myorelaxační). Užívá se v dávce 7,5 mg. Je indikován k léčbě krátkodobých, přechodných a chronických poruch spánku, včetně poruch usínání, častého nočního probouzení a předčasného probouzení. Biologický poločas je přibližně 5 hodin.

HVLP: Zopiclon 7,5 mg Slovakofarma® (v současné době není v ČR k dispozici)

Vzhledem k nebezpečí vývoje tolerance by užívání hypnotik nemělo přesahovat období čtyř týdnů. Na začátku je vhodné podávat co nejnižší účinnou dávku. U starších pacientů se doporučuje redukovat dávky hypnotik a sedativ na polovinu.

Jednou z metod, jak předejít návyku při dlouhodobém podávání hypnotik, je intermitentní dávkování: 4–5 dní hypnotikum, 2–3 dny bez léčiva nebo placebo.

### Ostatní léčiva používaná k léčbě poruch spánku

Kromě hypnotik se při léčbě poruch spánku využívají i léčiva ostatních farmakologických skupin, převážně psychofarmak. U těchto léčiv

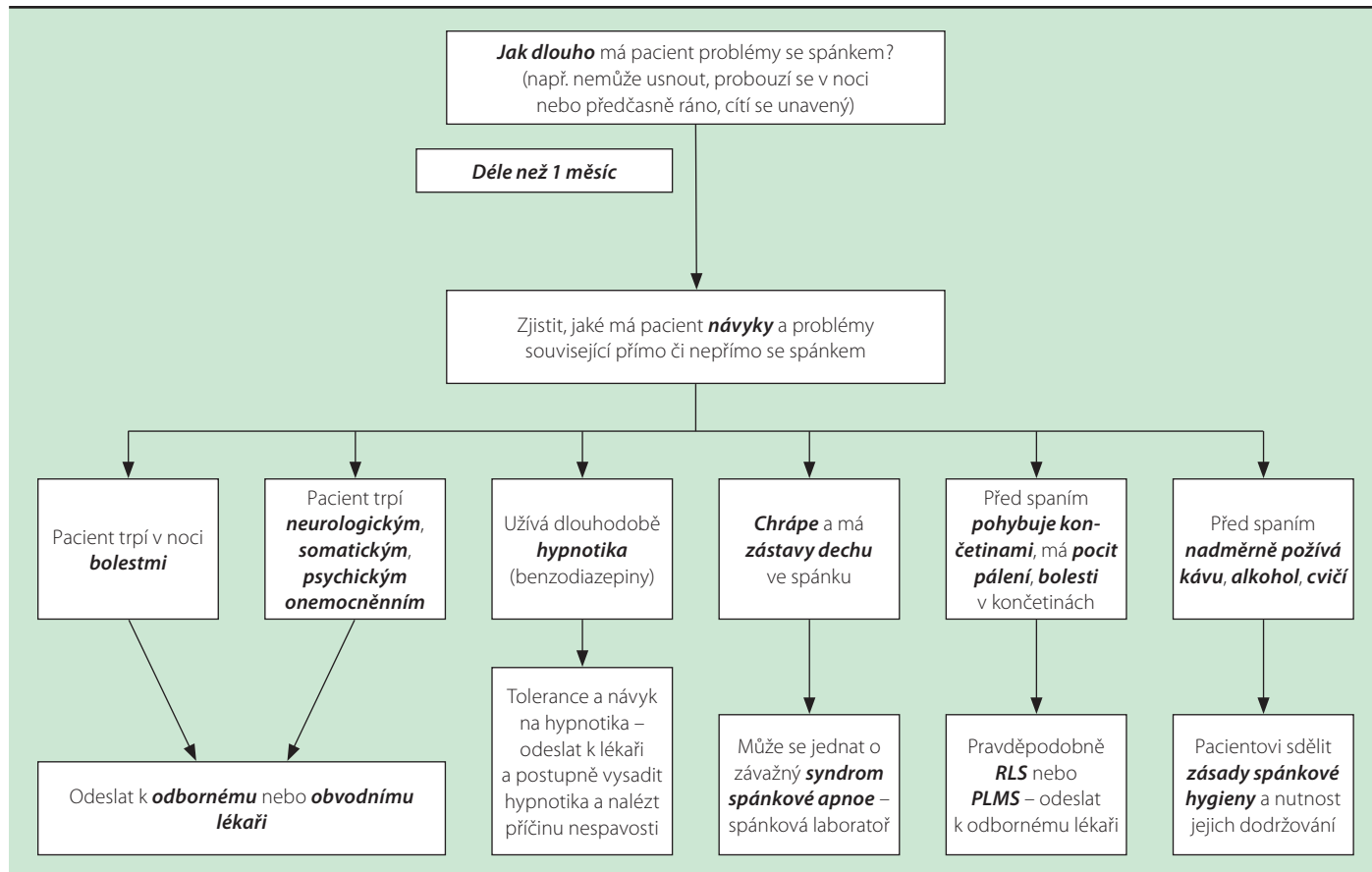
je často vedlejším účinkem útlum, sedace a narušení spánku.

**Trazodon** je inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu a zároveň antagonistou 5-HT<sub>2</sub>, alfa, a H<sub>1</sub>-receptorů. Trazodon je antidepresivum s hypnotickým účinkem, které (na rozdíl od většiny antidepresiv) pozitivně ovlivňuje strukturu spánku, zkracuje dobu usínání, prodlužuje celkovou dobu a hloubku spánku a nezkracuje REM fázi spánku, proto se často používá u léčby deprese doprovázené poruchami spánku.

**Mirtazapin** řadíme do skupiny antidepresiv označovaných jako NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants). Mirtazapin je antagonistou alfa<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> a H<sub>1</sub>-histaminových receptorů. Právě silný antihistaminový účinek způsobuje jeho hypnotický efekt, ale i nežádoucí zvyšování hmotnosti. Mirtazapin může zhoršit nebo vyvolat syndrom neklidných nohou, což je často důvodem k ukončení jeho podávání v indikaci nespavosti.

**Neuroleptika** se používají ve zvláštních situacích, zejména když je insomnie kombinovaná s psychopatologií nebo s organickým onemoc-

Schéma 2. Rozhodovací strom číslo 2



něním mozku a u farmakorezistentní insomnie. Používají se sedativní neuroleptika (chlorprothixen, levopromazin, chlorpromazin) a atypická antipsychotika (quetiapin, olanzapin).

Některá **antihistaminika** mají tlumivé účinky na CNS, a proto se používají i pro svůj výrazný sedativní účinek. Nejvýraznější sedaci navozují fenothiazinová antihistaminika (promethazin). Používají se i další zástupci: bisulepin, dimetinden, embramin, difenhydramin.

**Tricyklická antidepressiva** (thymoleptika) mají výrazný antihistaminový účinek v CNS, který vede ke zklidnění a sedaci pacienta. Používají se při dlouhodobé léčbě insomnie provázené depresivními stavy nebo pro jejich přímý hypnotický efekt. V této indikaci se nejčastěji používají amitriptylin, imipramin, klomipramin.

### Melatonin

Melatonin je hormon produkovaný epifýzou, jehož produkce výrazně podléhá cirkadiální rytmicitě. Na začátku noci vzrůstá ospalost, narůstá tvorba a uvolňování melatoninu a klesá tělesná teplota. Před koncem noci naopak vzrůstá tvorba a uvolňování kortisolu, klesá tvorba a uvolňování melatoninu a narůstá tělesná teplota. Sekrece melatoninu s rostoucím věkem klesá. Jeho nižší koncentrace u starších osob

vede ke zhoršenému vnímání rozdílu mezi dnem a nocí, dochází k fragmentaci spánku, spánek je povrchnější a dochází ke snížení denní výkonnosti. Melatonin podávaný před usnutím zkracuje latenci usnutí, snižuje fragmentaci, zvyšuje efektivitu spánku a prodlužuje jeho délku. Melatonin má využití zejména u léčby poruch cirkadiálního rytmu (např. syndrom předčasné fáze usínání, syndrom zpožděné fáze usínání, jet-lag syndrom), ale také u řady insomnií u starších jedinců, u žen v perimenopauze.

V současné době je melatonin dostupný ve formě léku s prodlouženým účinkem (Circadin® 2 mg). Doporučená dávka je 2 mg jednou denně 1 až 2 hodiny před ulehnutím. Tato léčba má trvat tři týdny. Hlavní indikací je krátkodobá léčba primární nespavosti charakterizovaná špatnou kvalitou spánku u pacientů 55 let a více.

### Přírodní léčba poruch spánku

#### Třezalka tečkovaná – *Hypericum perforatum*

Účinné látky třezalky tečkované jsou obsaženy v kvetoucí nati. Účinky obsahových látek jsou *sedativní*, protizánětlivé, dezinfekční, ovlivňující látkovou výměnu a vylučování žluči. Třezalka představuje významné přírodní antidepressivum.

Používá se u méně závažných depresí, kde není nutná intervence lékaře (např. v klimakteriu). Působí analogicky jako inhibitory MAO vyvolávající odbourávání neurotransmiterů serotoninu, dopaminu a noradrenalinu. Dále se uvádí inhibice dopamin – beta – hydroxylázy transformující dopamin na noradrenalin, čímž se vysvětluje anxiolytický účinek. Zvyšuje koncentraci melatoninu v séru a reguluje cirkadiální rytmus, narušený při depresích snížením sekrece melatoninu hypofýzou.

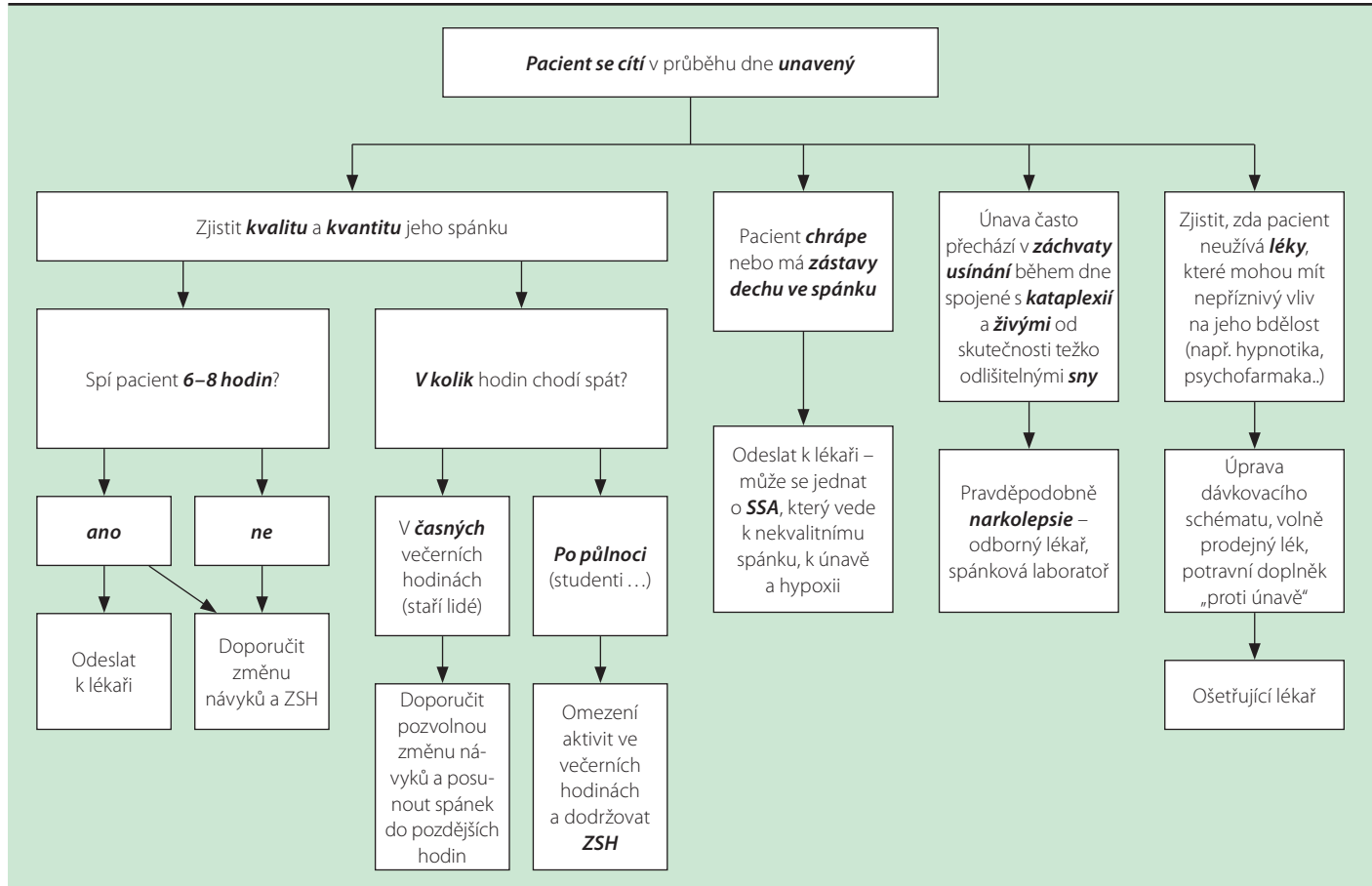
Třezalka je induktor některých jaterních isoenzymů cytochromu P450, snižuje účinnost léčiv, které jsou těmito enzymy metabolizovány (např. hormonální antikoncepce, theofylin, warfarin, cyklosporin, digoxin). Fotosenzibilita, hlavně u citlivých jedinců (pozor na solária).

Přípravky s obsahem třezalky se doporučuje užívat dlouhodobě, minimálně po dobu 4–6 týdnů, aby se mohl dostavit očekávaný účinek.

#### Meduňka lékařská (*Melissa officinalis*)

Listy meduňky lékařské obsahují především silice (monoterpenické alkoholy a aldehydy), třísloviny a flavonoidy. Mírné sedativum, stomachikum. Používá se ke zvládnutí neklidu, podrážděnosti.

Schéma 3. Rozhodovací strom číslo 3



### Chmel otáčivý (*Humulus lupulus*)

Z rostliny se získávají usušená samčí květenství, chmelové šištičky nebo žlázky (lupulin), získané vytřepáním ze šištic. Obsahovými látkami jsou silice, pryskyřice, třísloviny a flavonoidní glykosidy. Při skladování chmele se vytváří látka se sedativním účinkem 3-methyl-1-buten-3-ol. Používá se jako mírné sedativum, stomachikum a amarum. Chmelové extrakty jsou součástí složených rostlinných sedativ a čajových směsí.

### Kozlík lékářský (*Valeriana officinalis*)

Za sedativní účinek zodpovídají valepotriáty. Komplex těchto látek zasahuje pravděpodobně do metabolismu GABA v mozku a působí na receptory zprostředkující sedativní účinek uvnitř CNS. Indikací je nespavost, podrážděnost, mírné napětí, antispastikum při žaludečních křečích.

### Mučenka pletní (*Passiflora incarnata*)

Obsahuje karbolinové alkaloidy (harman, harmin, harmol) a flavonoidní glykosidy. Užívá se k léčbě nespavosti, podrážděnosti.

## Rozhodovací stromy pro léčbu nespavosti

Rozhodovací stromy pro léčbu nespavosti byly vypracovány s cílem usnadnit poskytování

odborného poradenství v lékárně pacientům s poruchami spánku. Byly vytvořeny dva rozhodovací stromy pro nespavost. Jeden pro případ akutní insomnie, která trvá kratší dobu než jeden měsíc, a druhý pro chronickou nespavost, která trvá dlouhodobě.

Kromě problému nespavosti byl vypracován strom pro situaci, kdy si pacient stěžuje na nadměrnou únavu a ospalost v průběhu dne, která by mohla také souviset s nekvalitním a nedostatečným spánkem.

Základním pilířem pro používání rozhodovacích stromů je **dobře vedený rozhovor** mezi lékárníkem a pacientem, nejlépe v konzultační místnosti. Vždy je nutné pacientovi časově určit období, v rámci kterého se má pokoušet o samoléčbu a v případě potřeby jej odkázat na lékaře.

### Závěr

Problémy se spánkem postihují téměř polovinu populace ve vyspělých zemích. Léčba těchto obtíží není jednoduchá a vyžaduje komplexní přístup k jednotlivým pacientům. Kromě farmakoterapie jsou velmi důležitá režimová opatření spočívající v dodržování zásad spánkové hygieny a psychoterapie. Lékárníci tvoří první z článků zdravotnického systému, který

se dostává do kontaktu s těmito pacienty. Je proto nezbytné, aby byli farmaceuti velmi dobře obeznámeni nejen s léčbou nespavosti, ale i s možnými příčinami jejího vzniku a na základě svých odborných znalostí byli schopni pacientovi doporučit vhodný postup při léčbě a řešení nespavosti.

### Literatura

1. Nevšímalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. Praha: Galén, 2007: 343 s.
2. Moráň M. Použití hypnotik u insomnie. Interní medicína pro praxi 2001; 10: 446–450.
3. Borzová K. Farmakoterapie insomnie. Interní medicína 2002; 2: 56–60.
4. Lincová D, Farghali H, et al. Základní a aplikovaná farmakologie, 1. vydání. Praha: Galén, 2002: 601 s.
5. Lúľman H, Mohr K, Wehling M. Farmakologie a toxikologie, 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2002: 694 s.
6. Tůma I, Tvrdá V, Libiger J. Zolpidem a poruchy vnímání. Psychiatrie, 2002; 3(6).
7. Pretl M, Vevera J. Efektivní léčba nespavosti. Psychiatrie pro praxi 2006; 3: 140–142.
8. Šonka K, Nevšímalová S. Moderní farmakoterapie nespavosti. Psychiatrie pro praxi 2005; 6: 278–281.

**PharmDr. Kateřina Vašutová**

Léčárna Slunce

Potoky 5145, Zlín

vasutovak@email.cz