

ANTIDEPRESIVA A HYPNOTIKA III. GENERACE V LÉČBĚ CHRONICKÉ NESPAVOSTI

MUDr. Lucie Závěšická

Psychiatrické centrum Praha

Podle dostupné literatury je incidence chronické nespavosti kolem 10%. V léčbě chronické nespavosti se nejčastěji používá kognitivně-behaviorální psychotherapie, hypnotika a antidepresiva. V poslední době máme k dispozici řadu informací z klinických studií, které ověřují efektivitu léčby antidepresiv a hypnotik III. generace v indikaci chronické nespavosti.

Klíčová slova: chronická nespavost, antidepresiva, hypnotika III. generace.

ANTIDEPRESSIVES AND HYPNOTICS OF THE 3RD GENERATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC INSOMNIA

According available literature, the incidence of chronic insomnia is around 10%. The treatment of chronic insomnia consists most frequently of cognitive-behavioral psychotherapy, hypnotics and antidepressives. Recently we have a lot of information from clinical studies that are testing the effectiveness of therapy of antidepressives and hypnotics of the 3rd generation in the indication of chronic insomnia.

Key words: chronic insomnia, antidepressives, hypnotics of the 3rd generation.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 4: 174–175

Úvod

Výskyt nespavosti je podle různých studií 5–35% (11). Buysse a kol. došel k závěru, že asi u 35–40% pacientů s insomnií je zároveň diagnostikováno psychiatrické onemocnění, přibližně u 10–20% je insomnie způsobená poruchou respirace ve spánku nebo syndromem neklidných nohou a periodických pohybů končetin ve spánku. Zbývajících 10–20% pacientů trpí insomnií primární (3). Většina studií uvádí incidenci chronické nespavosti kolem 10% (9).

Antidepresiva

Studií, které by ověřovaly účinnost antidepresiv v indikaci chronické nespavosti, není mnoho. Jedna studie potvrzuje efektivitu paroxetinu v této indikaci (17). Účinnost trazodonu byla ověřena při nespavosti u odvykacího stavu po abúzu alkoholu (12), u dysthymických a depresivních pacientů (21, 22, 23). Pozitivní vliv mirtazapinu na spánek potvrzují dvě studie, ale u depresivních pacientů (24, 33). Účinnost mianserinu potvrzuje jedna studie, ale ve skupině pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě.

Nejsou k dispozici studie, které by ověřovaly, jak dlouho antidepresiva v této indikaci podávat. Stejně tak nejsou studie, které by mapovaly četnost relapsů onemocnění po vysazení antidepresiv.

Trazodon

Trazodon normalizuje spánkovou architekturu především bloádou 5-HT_{2a}, alfa1 a v menší míře H1 receptorů (21).

Trazodon mění spánkové parametry u zdravých dobrovolníků, zvyšuje zastoupení hlubokého spánku a snižuje zastoupení povrchního spánku (34).

Podání 100 mg trazodonu depresivním pacientům vede ke zvýšení jejich spánkové efektivit, k prodloužení celkové doby spánku, zvyšuje zastoupení pomalovlnného spánku a REM spánku, snižuje po-

čet probuzení v průběhu spánku a příznivě ovlivňuje časná probouzení (21, 22, 23).

Do další studie, která potvrzuje pozitivní vliv trazodonu na spánek, bylo zařazeno 72 depresivních pacientů s nespavostí. Trazodon v dávce 50–100 mg po 2 týdnech terapie signifikantně zlepšuje spánkové parametry (15).

Le Bon ve své dvojité slepé studii u 16 pacientů popisuje po podávání trazodonu při nespavosti v rámci odvykacího stavu po vysazení alkoholu snížení počtu nočních probuzení a zvýšení spánkové efektivit (12).

Doporučené dávky trazodonu v indikaci chronické nespavosti jsou 25–150 mg na noc (7), zatím ale nejsou k dispozici podrobnější studie, které by přesněji potvrzovaly dávkování v této indikaci.

V žádné objektivní studii nebylo podávání trazodonu dlouhodobé, většinou se jednalo o studie, které trvaly několik týdnů.

Nejsou k dispozici studie, které by ověřovaly, jestli vzniká tolerance na dávku trazodonu.

K rebound insomni po vysazení trazodonu by docházet nemělo (26).

Existuje otevřená randomizovaná studie, která srovnává efektivitu trazodonu a zaleplonu na spánek ve skupině 15 psychiatrických pacientů (26). Zaleplon je lépe tolerován a má méně reziduálních příznaků, trazodon prodlužuje více délku a zlepšuje hloubku spánku ve srovnání se zaleplonem.

Mirtazapin

Mirtazapin působí bloádou alfa₂ adrenergických presynaptických receptorů, která vede ke zvýšenému uvolňování noradrenalinu do neuronálních synapsí (27). Bloádou presynaptických alfa₂ heteroreceptorů na serotoninových neuronech zvyšuje uvolňování serotoninu, dále dochází ke zvýšení počtu zážehů serotonergních neuronů v důsledku stimulace alfa₁

adrenoreceptorů. Při dlouhodobém podávání dochází k down-regulaci serotoninových S₂ receptorů a desenzitizaci alfa₂ heteroreceptorů při přetrvávající zvýšené serotonergní neurotransmisí. Mirtazapin se dále vyznačuje silnou bloádou H1 receptorů (28).

Vliv mirtazapinu na spánek byl zkoumán ve dvou dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích na zdravých dobrovolnících. První studie, Ruig a kol., popisuje u šesti zdravých dobrovolníků zkrácení spánkové latence po podání 30 mg mirtazapinu, snížení počtu nočních probuzení a zkrácení spánkové non-REM fáze 1, prodloužení fáze 3 a 4 a REM latence (27). Ve druhé studii potvrzuje Sennef a kol. vliv 15 mg mirtazapinu na spánek u 32 zdravých dobrovolníků. Došlo ke zkrácení spánkové latence, zmínilo se intermitentní probouzení a zredukovala se spánková nonREM fáze 1, prodloužila se fáze 3 a 4 a REM latence (27).

Mirtazapin signifikantně zlepšuje celkovou dobu spánku a zkracuje spánkovou latenci u depresivních pacientů už po prvním týdnu léčby při dávkování 15 mg jednorázově na noc (33). Do studie bylo zařazeno pouze 6 pacientů a jednalo se o otevřenou studii.

Další studie, která ověřuje vliv mirtazapinu na spánek, byla opět realizována ve skupině 16 depresivních pacientů s diagnózou bipolární depresivní porucha. Mirtazapin dostávali jednorázově 30 mg 30 minut před spaním. Mirtazapin zvyšoval zastoupení pomalovlnného spánku v prvním spánkovém cyklu, prodloužoval REM latenci a trvání první REM epizody a signifikantně redukoval periody bdění v průběhu spánku (24).

Stejně tak jako u trazodonu není k dispozici studie, která by zkoumala dlouhodobý vliv užívání mirtazapinu na spánek.

U obou antidepresiv existují zmínky v literatuře, že jejich užívání může vést k indukci syndromu neklidných nohou a periodických pohybů končetin ve spánku (20).

Hypnotika III. generace

V současné době je u nás k dispozici pouze zolpidem.

Zolpidem

Zolpidem je krátkodobě působící imidazopyridinové hypnotikum. Je agonista GABA, GABA A receptoru, váže se selektivně na alfa podjednotku GABA A benzodiazepinového receptoru, omega-BZ1 (10).

Pro léčbu chronické insomnie se doporučuje intermitentní podávání zolpidemu.

Perlis a kol. srovnával účinnost intermitentního podávání 10 mg zolpidemu maximálně 5krát týdně a placebo po dobu 12 týdnů. Ve skupině těch, kteří užívali zolpidem, dochází o 42 % ke snížení spánkové latence, o 55 % k redukci period bdění v průběhu spánku a o 27 % stoupá celková doba spánku ve srovnání s počátečním stavem. Po vysazení nedocházelo k rebound insomnii (19).

Existuje několik studií, které potvrzují stejnou efektivitu léčby, když je zolpidem podáván intermi-

tentně jako při každodenním užití. Zároveň klesá riziko tolerance, nedochází ke zvyšování dávek hypnotika a po vysazení nedochází k rebound insomnii (20).

Cluyds a kol. srovnávali podávání 10 mg zolpidemu 5krát týdně s každodenním užíváním ve skupině 160 pacientů. Efektivita léčby v obou skupinách se nelišila (4).

Jiné dávkovací schéma uvádí Walsh a kol. Pacienti užívali 10 mg zolpidemu minimálně třikrát a maximálně pětkrát týdně podle potřeby. Do studie bylo zařazeno 163 pacientů s chronickou insomnií (31).

Allain a kol. zařadil do podobné studie 245 pacientů. Užívali zolpidem maximálně 5krát týdně. Pacienti po 4 týdnech léčby, kteří užívali léky intermitentně, měli dokonce signifikantně lepší CGI skóre a spánkovou kvalitu než pacienti, kteří užívali 10 mg zolpidemu denně (1).

Otevřená studie, která potvrzuje dobré výsledky při intermitentním používání zolpidemu, zahrnuje 2 690 pacientů s chronickou insomnií, zolpidem užívali podle potřeby, maximálně 5krát týdně (8).

Závěr

Podle dostupné literatury se uvádí, že přibližně 53–83 % pacientů s chronickou nespavostí potřebuje dlouhodobou medikaci na spaní (20). K dispozici pro dlouhodobé užívání máme nyní hypnotika III. generace, antidepresiva a antipsychotika. Zkoumá se vliv gabapentinu. Účinnost melatoninu je rozporuplná v indikaci chronické nespavosti a účinek tryptofanu není potvrzen.

Zatím nejsou k dispozici studie, které by hodnotily dlouhodobý vliv antidepresiv na spánek. V léčbě pacientů s chronickou insomnií se zdá být nejefektivnější použití kognitivně-behaviorální psychoterapie v kombinaci s antidepresivy. Někteří autoři doporučují behaviorální terapii v kombinaci s intermitentním užíváním zolpidemu (8).

Podpořeno VZ MZČR MZOPCP 2005.

MUDr. Lucie Závěšická

Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 03 Praha 8-Bohnice
e-mail: zavesicka@pcp.lf3.cuni.cz

Literatura

- Allain H, Albuire L. Zolpidem study group and Schuck S. Efficacy and safety of zolpidem administered "as needed" in primary insomnia. Results of double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Incest.* 2001; 21(6): 391–400.
- Benca RM. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review. *Psychiatr Serv.* 2005; 56: 332–343.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, Kales A, Vgontzas A, Stepanski E, Roth T, Hauri P, Mesiano D. Clinical Diagnoses in 216 Insomnia Patients Using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 Categories: A Report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. *Sleep.* 1994; 17 (7): 630–637.
- Cluyds R, Peeters K, Bouyalski I, Lavoisy J. Comparison of continuous versus intermitent administration of zolpidem in chronic insomnia: double-blind, randomized pilot study. *J Int Med Res.* 1998; 26(1): 13–24.
- Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, Karacan I, Kupfer DJ, Lemmi H, Miles LE, Orr WC, Phillips ER, Roth T, Sassin JF, Schmidt HS, Weitzman ED, Dement WC. Sleep-Wake Disorders Based on a Polysomnographic Diagnosis. *JAMA.* 1982; 247 (7): 997–1003.
- Gallup Organization: Sleep in America. Princeton, NJ. Gallup Organization; 1991.
- Gallup Organization: Sleep in America. Princeton, NJ. Gallup Organization; 1995.
- Hajak G, Bandelow B, Zulley J, Pittrow D. "As needed" pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia – assessment of novel intervention strategy in primary care setting. *Ann Int Clin Psychiatry.* 2002; 14(1): 1–7.
- Hajak G, Cluydts R, Allain H, Estivill E, Parrino L, Terzano MG, Walsh JK. The challenge of chronic insomnia: is non-nightly hypnotics treatment a feasible alternative? *European Psychiatry.* 2003; 18(5): 201–208.
- Hajak G, Cluydts R, Declerc A, Estivill E, Middleton A, Sonka K. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of large-scale, double-blind, randomized, out-patient study. *Int Clin Psychopharmacology.* 2001; 17: 9–17.
- Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 4th ED. Philadelphia. Elsevier 2005.
- Le Bon O, Murphy JR, Staner L, Hoffmann G, Kormoss N, Kentos M, Dupont P, Lion K, Pelc I, Verbanck P. Double-blind, placebo controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *J Clin Psychopharmacol.* 2003; 23(4): 377–83.
- Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, Gitsa OE, Lappas AI, Nikolaou ChK, Christodoulou GN. Zolpidem dependence case series: possible neurobiological mechanism and clinical management. *J Psychopharmacol.* 2003; 17(1): 131–5.
- Lustberg L, Reynolds CF. Depression and insomnia: question of cause and effect. *Sleep Med Rev* 2000; 4(3): 253–262.
- Mashiko H, Niwa SI, Kumashiro H, Kaneko Y, Suzuki S, Numata Y, Horikoshi R, Watanebe Y. Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by depressive state: Dose – finding study with no concomitant of hypnotics agents. *Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 1999; 53: 193–196.
- Neylan TC, Metzler TJ, Schoenfeld FB, Weiss DS, Lenoci M, Best SR, Lipsey TL, Marmar CR. Fluvoxamine and sleep disturbances in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2001; 14(3): 461–7.
- Nowell PD, Reynolds CF 3rd, Buysse DJ, Dew MA, Kupfer DJ. Paroxetine in the treatment of primary insomnia: preliminary clinical and electroencephalogram sleep data. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(11): 795.
- Palomaki H, Berg A, Merinnee E, Kaste M, Lonnqvist R, Ihtihalmes M, Lonnqvist J. Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserin. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15(1–2): 56–62.
- Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, Walsh JK. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(8): 1128–37.
- Poyares D, Pinto LR, Tavares S, Barros-Viera S. Sleep promotors and insomnia. *Rev Bras. Psiquiatr.* 2005; 27: 1516–1529.
- Saletu B, Saletu-Zyhlaz GM. Sleep laboratory studies with trazodone in insomnia related to depression and dysthymia. *Čes a slov Psychiat.* 2002; 7: 368–376.
- Saletu-Zyhlaz GM, Abu-Baker MH, Anderer P, Gruber G, Mandl M. Insomnia in depression differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Pro Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002; 26(2): 249–260.
- Saletu-Zyhlaz GM, Abu-Baker MH, Anderer P, Semler B, Decker K. Insomnia related to dysthymia polysomnographic and psychometric comparison with normal controls and acute therapeutic trials with trazodone. *Neuropsychobiology.* 2001; 44(3): 139–149.
- Shen J, Chung SA, Kayumov L, Moller H, Hossain N, Wang X, Deb P, Sun F, Huang X, Novak M, Appleton D, Shapiro CM. Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine. *Can J Psychiatry.* 2006; 51(1): 27–34.
- Schmith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, Buysse DJ. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 5–11.
- Schwartz T, Nihalani N, Vikr S, Jindal S, Costello A, Muldoon R, Azhar N, Hussein J, Tirmazi S. A comparison of the effectiveness of two hypnotics agents for treatment of insomnia. *Int J Psychiatry Nur Res.* 2004; 10(1): 1146–50.
- Švestka J. Nová psychofarmaka: Mirtazapin, noradrenergí a specifický serotonergní antidepresivum. *Psychiatrie* 1999.
- Švestka J. Psychofarmaka v klinické praxi. Grada 1995.
- Theobald DE, Kirsh KI, Holtsclaw E, Donoghly K, Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 25(1): 7–8.
- Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev.* 2000; 4(6): 551–581.
- Walsh JK, Roth T, Randazzo A, Erman M, Jamies A, Scharf M, Schweitzer PK, Ware JC. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000; 23(8): 1087–96.
- Ware JC, Walsh JK, Scharf NB, Roehrs T, Roth T, Vogel GW. Minimal rebound insomnia after treatment with 10-mg zolpidem. *Clin Neuropharmacol.* 1997; 20(2): 116–25.
- Winocur A, Sateia MJ, Hayes JB, Bayels-Dazet W, MacDonald MM, Gary KA. Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 2000; 48(1): 75–8.
- Yamandera H, Nakanuta S, Sužiji H, Endo S. Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998; 52(4): 439–443.