

Trendy farmakoterapie v léčbě nespavosti

doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.

Psychiatrická klinika UK v Praze, LF v Hradci Králové

Léčba poruch spánku je vždy komplexní proces, zahrnující faktory behaviorální, neurofyzilogické, psychologické, chronobiologické a v neposlední řadě i farmakologické (1). Negativní ovlivnění spánku nejrůznějšími farmaky bývá velmi často opomíjeno nebo podceňováno. Naopak míra možností pozitivního ovlivnění poruch spánku farmakoterapií bývá v současné době chápána vesměs rozporuplně. Jednoduchá klasifikace léků ovlivňujících nespavost nebo nadměrnou spavost na hypnotika/sedativa/stimulancia v kontextu soudobých poznatků o neurofyzilogii a chronobiologii spánkového procesu již neobstojí.

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

Trends in pharmacotherapy of insomnia

The treatment of sleep disorders has always been a complex process that includes behavioral, neurophysiologic, psychological, chronobiological and, not in the least, pharmacological factors (1). 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.

Seznam zkratk:

GHFR – growth hormone-releasing factor
CRF – corticotropin-releasing factor
ACTH – adrenocorticotrophic hormone
SWS – slow wave sleep
REM – rapid eye movement

Sledujeme-li chronologii vývoje sedativ/hypnotik, zahajujeme výčet obvykle *chloralhydrátem*, syntetizovaným v r. 1860, a pokračujeme *barbituráty* (1900), *benzodiazepiny* (1960), *imidazopyridiny* a *cyklopyrolony* (1980), *pyrazolopyrimidinem* (1990) až ke skupinám farmak syntetizovaným po r. 2000. Zatímco chloralhydrát je užíván již jen velmi vzácně jako hypnotikum u starých lidí a dětí, barbituráty již jako hypnotika užívána nejsou pro rušení architektury spánku, riziko vzniku závislosti a toxicitu vyšších dávek. Jejich použití se omezilo pouze na oblast anestezie a epileptologie.

Výhody i rizika užívání benzodiazepinů jsou dnes již dostatečně známé. Jsou stále velmi oblíbené pro vysokou polyvalentní účinnost (hypnotickou/sedativní, anxiolytickou, myorelaxační, antikonvulzivní), relativní bezpečnost a při dostatečně svědomitém klinickém dohledu i pro nízké riziko vzniku závislosti (zvláště po stažení rizikovějších forem z farmakologického trhu) (2). Vysoké očekávání, které doprovázelo nástup imidazopyridinů (zolpidem) a cyklopyrolonů (zopiclon, eszopiclon) do klinické praxe, překročilo již svůj zenit a obě skupiny

si našly svoje respondenty i nonrespondenty. Nezůstaly bohužel ušetřeny možnosti vzniku biologické závislosti. Jejich rychlá absorpce a distribuce může být klinicky výhodou i nevýhodou, v závislosti na typu poruchy spánku. Podobně je tomu i u pyrazolopyrimidinu (zaleplon) s ultrakrátkým biologickým poločasem 1 hodina (3). Prozatím nejméně klinických zkušeností provází nejmladší preparát pyrazolopyrimidinové řady, *indiplon* (4). Váže se na specifické místo, GABA-A alfa 1 receptor. Je účinnější než zolpidem a zaleplon v dávkách 10–20 mg při biologickém poločase 1–2,6 hod. a účinnosti asi 6 hodin. Zajímavý mechanismus účinku je udáván u gaboxazolu, extrasynaptického, selektivního agonistovi GABA-A receptoru, který je vysoce zastoupen v thalamu a ve ventrolaterální preoptické oblasti, důležité pro regulaci spánku. Polysomnografické studie

prokázaly jeho vliv na prohloubení hlubokého spánku NREM.

Také *tricyklická antidepresiva* se sedativním účinkem se dočkala nového, hypnoticky působícího zástupce. Je jím *doxepin*, který by měl významně zvyšovat kvalitu spánku. Přehled účinků tricyklických antidepresiv a novějších typů antidepresiv je uveden v tabulkách 1 a 2 (5).

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. *lora-*

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(2): 63–66

Tabulka 1. Vliv tricyklických antidepresiv na spánek

Antidepresivum	Sedace	Insomnie	Anticholinergní efekt
amitriptylin	+++	0	+++
doxepin (Sinequan)	+++	0	++
nortriptylin	++	0	+
imipramin	++	0	++
trimipramin (Surmontil)	++	0	+++
desipramin (Norpramin)	+	+	+
nortriptylin (Nortrilen)	+	++	+++
clomipramin (Anafranil)	+	+	+++

Tabulka 2. Vliv novějších antidepresiv na spánek

Antidepresivum	Sedace	Insomnie	Spánek	Sex. dysf.
trazodon (+)	++	0	> SWS	+++ priapismus
bupropion (+)	0	++	> REM	0
maprotilin (+)	++	0	–	++
amoxapin	++	0	–	+++
fluoxetin (+)	0	++	oční pohyby v NREM bruxismus, noční můry	+++
venlafaxin (+)	+	++	–	+++
sertralín (+)	0	++	REM suprese, bruxismus	+++
paroxetin (+)	0	+	oční pohyby v NREM	+++
nefazodon	++	0	> REM	0
mirtazapin (+)	+	0	REM suprese	0
citalopram (+)	0	0	–	+++
alprazolam (+)	+	0	–	0

Tabulka 3. Farmaka narušující spánek

Léky působící ospalost	Léky působící nespavost
Antihistaminika	Betablokátory (propranolol, metoprolol, pindolol)
Anodyna (opiáty)	ACE inhibitory
Antiemetika (metoklopramid, domperidon, fenothiaziny)	Bronchodilatancia (metylxantiny)
Hypnotika	Kortikosteroidy
Antidepresiva (TCA, trazodon, mirtazapin)	Anorektika (centrálně působící)
Neuroleptika	Nazální dekongestiva
Antikonvulziva	Amfetaminy

tadin, fexofenadin, terfenadin. Kromě blokady receptorů H1 jsou různě silnými antagonisty receptorů H5, cholinergních a centrálních alfa-adrenergických. Neprocházejí hematoencefalickou bariérou tak snadno jako předchozí generace a jsou méně sedativní.

V současné době probíhá intenzivní výzkum *antagonistů receptoru 5HT₂*, např. M-100807 (Sanofi-Aventis), pruvanserin (Eli Lilly), ORG 50081 (Eli Lilly). Mají prokazatelný sedativní/hypnotický účinek a působí také proti návalům v menopauze (6).

Dosti překvapivě se do spektra výzkumu hypnotik dostaly také některé *neurosteroidy*. ThTRF 1–44 (Theka Tech Inc.) je analogonem GHRF a prohluje u člověka hluboký spánek NREM. Preparát DMP904 je antagonistou CRF 1 receptorů. Má vysokou afinitu k lidským CRF 1 receptorům, blokuje aktivitu adenyllyl cyklázy a inhibuje vylučování ACTH. Byl původně vyvinut pro léčbu úzkosti a deprese (7).

Zcela novými látkami jsou *antagonisté orexinu/hypokretinu*. GW649868 (GSK) zvyšuje množství SWS a udržuje spánek REM, bez následného kognitivního zhoršení. ACT-078573 (Actelion) je prvním perorálně podávaným antagonistou orexi-

nových receptorů, který prostupuje hematoencefalickou bariérou. Působí blokadu dvou receptorů, OX1 a OX2. Zlepšuje usínání a udržení spánku.

Nově je zkoušen také *blokátor Ca⁺⁺ kanálů*. PD-200, 390 (Pfizer) zvyšuje celkovou dobu spánku a redukuje množství probuzení lépe než zolpidem (8).

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 cirkadiální, event. jinou chronobiologickou desynchronizací. Podle vlivu na synchronizaci biologických (zde především cirkadiálních) rytmů začínáme rozlišovat prostá *hypnotika* (zvyšují spánkový tlak v kterémkoli období dne), *chronohypnotika* (snižují amplitudu cirkadiálního rytmu) a *chronobiotika* (posunují fázi cirkadiálního rytmu vpřed nebo vzad). Z tohoto úhlu pohledu se na pořad dne dostaly precizní studie působení *melatoninu* na cirkadiální rytmus spánku a bdění i přehodnocování možností působení farmak (jakých-

koli, 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 (RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd.) byl vyvinut za účelem napodobení přirozeného profilu nočního vylučování melatoninu. Zlepšuje kvalitu spánku a podporuje nástup spánku především u pacientů ve věku nad 55 let (9). K syntetickým látkám, působícím na melatoninové receptory, patří ramelteon a agomelatin. Ramelteon (Takeda Pharmaceuticals North America) se váže na melatoninové receptory MT 1 (zodpovídá za iniciaci spánku a vazokonstrikci) a MT 2 (zodpovídá za fázové posuny spánku a vazodilataci), nikoliv na MT 3 (reguluje aktivitu chinonreduktázy 2). Působí na melatoninové receptory především v suprachiasmatickém jádře hypothalamu (10). Agomelatin (Servier) je současně agonistou melatoninových receptorů a antagonistou receptoru 5-HT_{2C}. Tato kombinace vede k sedativním a anxiolytickým účinkům a současně k účinkům antidepresivním (11).

Nelze přehlédnout vysokou konzumaci léků dostupných bez preskripce. 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 (12).

Mnoho léků, které naši pacienti užívají z nejrůznějších interních i jiných indikací, může nejrůznějším způsobem rušit spánkový proces. Některé z nich uvádí tabulka 3.

Pro úplnost ještě připomínáme několik známých varování: pozor na užívání hypnotik/sedativ 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. Zvýšené opatrnosti je zapotřebí při užívání hypnotik/sedativ při syndromu spánkové apnoe, při nadměrné konzumaci alkoholu, v těhotenství a při potřebě náročnější noční aktivity.

Literatura

1. Belleville G, Guay C, Guay B, et al. Hypnotik taper with or without self-help treatment of insomnia: a randomized clinical trial. *J Konsult Clin Psychol* 2007; 75: 325–335.

2. Zammit GK. The prevalence, morbidities, and treatments of insomnia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 3–16.
3. Neubauer DN. New approaches in managing chronic insomnia. *CNS Spectr*. 2006; 11(Suppl 8): 1–13.
4. Petroski RE, Pomeroy JE, Das R, et al. Indiplon is a high-affinity positive allosteric modulator with selectivity for alpha1 subunit-containing GABA-A receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 317: 369–377.
5. Lange K, Geisler P, Klein HE, et al. Sedative antidepressants in the treatment of primary insomnia. *Psychiatr Prax* 2007; 34(Suppl 1): 95–97.
6. Navab P, Guilleminault C. Emerging pharmacotherapeutic agents for insomnia: a hypnotic panacea? *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 1731–1738.
7. Nishino S, Fujaku N. Neuropeptides as possible targets in sleep disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 37–59.
8. Bert B, Wafford KA, Dracén S. Treating insomnia: Current and investigational pharmacological approaches. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 612–629.
9. Švestka J. Nová psychofarmaka: Melatonin s prodlouženým účinkem v léčbě primární insomnie u starších osob. *Psychiatrie* 2008; 12: 160–166.
10. Johnson MW, Szeze PE, Griffiths RR. Ramelteon: a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1149–1157.
11. Švestka J. Agomelatin – nové melatonergní a serotoninergní antidepresivum. *Psychiatrie* 2005; 9: 307–310.
12. Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, et al. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia – a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J med Res* 2002; 7: 480–486.

doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.

*Psychiatrická klinika FN
Sokolská 500, 500 05 Hradec Králové
smolikip@lfhk.cuni.cz*
