

Chronická nespavost

MUDr. Lucie Závěšická, Ph.D.

Psychiatrická ambulance Clinterap, s. r. o.

Poruchy spánku tvoří velmi nesourodou skupinu onemocnění. V psychiatrické ordinaci se setkáváme nejčastěji s primární a sekundární nespavostí, kde nespavost je jeden z příznaků jiného onemocnění. V léčbě chronické nespavosti můžeme použít některá tricyklická antidepresiva, trazodon, mirtazapin a melatonin. Léky mají v léčbě primární nespavosti většinou pomocný význam. Nejeefektivnější je ovlivnit chování, které se váže ke spánku, pomocí psychoterapie. V současné době se považuje za nejpropracovanější a nejeefektivnější kognitivně behaviorální terapie.

Klíčová slova: spánek, nespavost, antidepresiva, kognitivně behaviorální terapie.

Chronic insomnia

Sleep disorders comprise a very heterogeneous group of diseases. In psychiatric practice, we most commonly encounter primary and secondary insomnia, wherein insomnia is a symptom of another disease. Some tricyclic antidepressants, trazodone, mirtazapine, and melatonin can be used in treating chronic insomnia. Drugs generally are of additional importance in treating primary insomnia. The most effective approach is to affect the behavior that is linked to sleep by means of psychotherapy. Currently, cognitive behavioral therapy is considered to be the most sophisticated and effective method.

Key words: sleep, insomnia, antidepressants, cognitive behavioral therapy.

Psychiatr. praxi 2014; 15(1): 9–14

Úvod

Insomnie je jedním z nejčastějších důvodů vyhledání lékařské péče. Výskyt nespavosti je podle různých studií 5–35 % v populaci (1). Většina studií uvádí incidenci chronické nespavosti kolem 10 % (2). Z Ohayonovy studie dále vyplývá, že ženy trpí insomnií častěji než muži a že prevalence insomnie stoupá lineárně s rostoucím věkem. Podle novějších studií se uvádí výskyt chronické nespavosti 10–15 % (3, 4). Diagnostická kritéria zobrazuje tabulka 1 a 2.

Insomnie je problém sociální a ekonomický, v posledních letech stoupá spotřeba léků na spaní. Podle Martina Konečného se odhaduje počet lidí závislých na benzodiazepinech a Z-hypnoticích na 3 % veškerého obyvatelstva a více než 9 % ve skupině obyvatel starších 50 let. Podle zdravotnické ročenky z roku 2011 představují benzodiazepinová sedativa a Z-hypnotika téměř 10 % z nákladů na všechna léčiva používaná pro léčbu psychiatrických a neurologických onemocnění. Podle Martina Konečného je to třetí nejvyšší částka ze všech lékových skupin.

Poruchy spánku lze rozdělit na dvě velké skupiny. Část z nich má organický původ a patří přímo anebo nepřímo do oblasti neurologie: narkolepsie, a idiopatická hypersomnie, parasomnie REM (abnormní chování v REM spánku) a nonREM parasomnie (somnambulismus, pavor nocturnus, syndrom neklidných nohou a periodické pohyby dolních končetin ve spánku). Na neurologických a plicních odděleních se diagnostikují poruchy dýchání vázané na spánek.

Tabulka 1. Diagnostická kritéria MNK-10 pro F51.0 Neorganická insomnie

- Jedinec trpí obtížemi při usínání, při udržení spánku nebo nedostatečně zotavujícím spánkem.
- Narušení spánku se vyskytuje nejméně třikrát týdně po dobu nejméně jednoho měsíce.
- Narušení spánku vede ke zřetelné osobní nepohodě nebo je na překážku v běžném denním životě.
- Není znám příčinný organický faktor, jako je neurologický nebo jiný somatický stav, porucha způsobená užíváním psychoaktivní látky nebo medikace.

Tabulka 2. Klasifikace nespavosti podle ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

- Insomnie z poruchy přizpůsobení, akutní insomnie
- Psychofyzilogická insomnie, primární insomnie
- Paradoxní insomnie, mispercepce spánková
- Idiopatická insomnie
- Insomnie způsobená duševní poruchou
- Neadékvátní spánková hygiena
- Insomnie způsobená užíváním léků/látek
- Insomnie způsobená somatickým stavem, organická insomnie
- Neorganická, nespecifikovaná insomnie
- Fyzilogická (organická) insomnie, nespecifikovaná

Poruchy spánku jsou často sekundární k jiným somatickým a psychiatrickým nemocem. Coleman et al. (5) a Buysse et al. (6) došli ve dvou velkých epidemiologických studiích k závěru, že asi u 35–40 % pacientů s insomnií je zároveň diagnostikováno psychiatrické onemocnění. Stížnost na insomnii je běžná též u úzkostných stavů, ať již jde o generalizovanou úzkostnou poruchu, panickou poruchu, posttraumatickou stresovou poruchu nebo obsedantně-kompulzivní poruchu podle Bell et al. Nespavost patří mezi základní příznaky deprese a mánie. Další skupinou psychiatrických onemocnění, u nichž se objevují poruchy spánku, jsou psychotické stavy (schizofrenie či jiné akutní nebo přechodné psychózy). Insomnie je častým problémem též u demencí a delirií (velmi často se však jedná spíše o inverzi rytmu spánek-bdění) a dále u al-

koholizmu, závislosti na stimulantech a u odvykacích stavů.

Diagnostika

V psychiatrických ordinacích léčíme často pacienty právě s primární nebo sekundární nespavostí. Dále je třeba diferenciatně diagnosticky odlišit insomnie od poruch cirkadiálních rytmů, zejména syndromu opožděné a předsunuté fáze. Potíže se spánkem nastávají v těchto případech jen v důsledku odlišnosti jejich vlastního rytmu od zvyklostí společnosti, trpí nedostatkem spánku díky časnému vstávání do zaměstnání či do školy. Od skutečných insomnií je spolehlivě odliší pečlivá spánková anamnéza a otázka na spánek během dnů volna (pozdní vstávání, spánek není alterován).

Nekvalitní nebo nedostatečný spánek může vést k únavnosti, pracovní nevykonnosti, k poklesu denní bdělosti až k narušení kognitivních funkcí. Závažným rizikem primární insomnie je rozvoj sekundární deprese, která se pak objevuje častěji než u ostatní populace. Již proto má být chronická nespavost léčena, rozvoj depresivních příznaků může být její závažnou komplikací (7). Další studie hovoří o tom, že nespavci mají nižší pracovní výkonnost, více absencí, více pracovních úrazů (8). Mezi důsledky nespavosti patří i hypertenze a diabetes mellitus (9). Podle studií mají nespavci sníženou kvalitu života (10).

Primární insomnie začíná často jako reakce na vnější zátěž. Vzniká tak transienční insomnie, která má u predisponovaných jedinců tendenci chronifikovat. Pravidelně se také připojuje porucha spánkové hygieny, jež insomnii udržuje. Velmi často dochází k nepřiměřenému užívání hypnotik, které pak může vést k rozvoji syndromu závislosti na hypnoticích. Insomnie může trvat celý život, nejčastěji v kolísavé intenzitě, kdy se zhoršuje při jakémkoli vnějším stresu, změně prostředí apod. Spontánní úprava spánku k normě je výjimečná. I u úspěšně léčených pacientů zůstává celoživotní „náhynost“ k poruchám spánku v zátěžových situacích.

Pouze na základě kvalitně odebrané anamnézy a podrobného psychiatrického a somatického vyšetření je možné správně určit typ spánkové poruchy a rozhodnout o adekvátní terapii. V případě podezření na jinou spánkovou poruchu než primární insomnii nebo u pacienta rezistentního na dosavadní farmako- a psychoterapii bychom neměli váhat s doplňujícím vyšetřením, zejména polysomnografickým. Ale na rozdíl od nadměrné denní spavosti, při insomnii je hlavně důležitá pečlivá spánková anamnéza:

Otázky při nespavosti:

- Jak dlouho trvá nespavost?
- Existují nějaké vyvolávající faktory, za jakých okolností začala nespavost?
- Jedná se o iniciální nespavost, o poruchu kontinuity spánku (jedná se o poruchu usínání a noční buzení), nebo o terminální insomnii (časné ranní probouzení)?
- Jaké léky pacient užívá?
- Trpí pacient nadměrnou denní spavostí (má ráno sucho v ústech, ranní bolesti hlavy, popisuje partner v ložnici, že pacient v noci chrápe a chvíli nedýchá)?
- Má neklid v dolních končetinách (tření o prostěradlo, pocity brnění, mravenčení)?
- Léčí se pro jiné tělesné onemocnění?

Léčba

Často se v ordinacích praktických lékařů setkáváme s přechodnou (trvá několik nocí) a s krátkodobou nespavostí (trvá 1 až 4 týdny). Obecně lze uvést, že v terapii přechodné a krátkodobé insomnie nejprve zhodnotíme, zda pacient správně dodržuje principy spánkové hygieny a vyloučíme vliv zevních faktorů. Pak můžeme přistoupit k farmakoterapii, která by měla být krátkodobá (maximálně 4–6 týdnů). V současné době preferujeme hypnotika III. generace (zolpidem, zopiclon), použít však můžeme i melatonin, léky ze skupiny benzodiazepinů (rivotril v kapkách). Máme k dispozici řadu benzodiazepinů, při indikování bychom měli dávat pozor na jejich poločas vylučování. Při krátkém poločase hrozí k ránu zhoršení nespavosti a úzkosti, je ale vyšší riziko závislosti. Při dlouhém poločase je možná kumulace léků a následně ovlivnění pozornosti přes den.

Při léčbě chronické nespavosti bychom měli dát přednost nefarmakologickým přístupům, léky jsou pomocnou metodou, bez změny chování, která se váže k poruše spánku, dochází po vysazení léků opět k návratu nespavosti (jinak se léčí symptomatická insomnie u somatických i duševních poruch).

Možnosti léčby chronické nespavosti:

- psychoterapie,
- farmakoterapie
 - antidepresiva,
 - antipsychotika,
 - intermitentní užití hypnotik III. generace,
 - jiné skupiny léků (gabapentin, pregabalin, melatonin).

V současnosti nejpropracovanějším přístupem nefarmakologické terapie insomnie je kognitivně-behaviorální terapie. Existuje řada studií, které ověřují efektivitu kognitivně-behaviorální psychoterapie (KBT) v indikaci chronické nespavosti (11–13).

Kompletní kognitivně-behaviorální terapie insomnie se skládá z následujících částí:

Edukace

Pacient by měl být edukován o četnosti výskytu insomnie v populaci a o základních fyziologických mechanismech řídicích spánek a bdění. Pacienti trpící insomnií mívají často zcela mylná přesvědčení týkající se spánku obecně. Domnívají se například, že je nutné spát nejméně osm hodin denně bez jediného nočního probuzení a že je insomnie příznakem závažného onemocnění. V rámci edukace je třeba tato přesvědčení vyvrátit, či alespoň zpo-

chybnit, neboť jsou sama o sobě zdrojem úzkosti generujícím insomnii.

Zodpovědět pacientovu otázku „jak dlouho by měl spát“, není zdaleka tak jednoduché, jak se může na první pohled zdát. Je dobré pacienta uklidnit, že neexistuje „předepsaná doba spánku“, že osm hodin spánku je spíše „mýtus“ tradovaný povrchními sděleními v médiích a lidovou tradicí než vědecky ověřeným faktem. Četné výzkumy potvrdily, že i pouhých 5 hodin spánku je doba naprosto dostatečná ke kvalitnímu dennímu výkonu. Podle Kripkeho epidemiologické studie z roku 2002 se ukazuje, že nejvyšší riziko mortality mají lidé, kteří spí 7 hodin. Riziko mortality se zvyšuje u lidí, kteří mají délku spánku pod 6 hodin a nad 8 hodin.

Další oblastí, kde by měl pacient získat ujištění z naší strany, je buzení během noci. I zcela normální člověk, bez jakékoli spánkové poruchy se budí několikrát za noc na velmi krátkou dobu (zejména při přechodech mezi jednotlivými spánkovými stadii či cykly). Pacient s insomnií však na tyto chvíle beze spánku fixuje svou pozornost, což zvyšuje arousal a pacient nemůže znovu usnout. Tento mechanismus je zásadním v rozvoji poruchy kontinuity spánku.

Je s výhodou pacientovi předat pochopitelnou formou základní informace o regulaci spánku.

Spánková hygiena

Spánek velmi závisí na zevních podmínkách, pacientovi doporučíme pohodlnou postel, přiměřenou teplotu, zatemnění (závěsy, rolety), ochranu proti zevnímu hluku (utěsnění oken, ucpávky uší). Konzumaci nápojů obsahujících kofein omezíme na maximálně 4–5 hodin před usnutím. Pacientovi doporučíme lehkou večeři namísto tučných a těžko stravitelných jídel.

Spánková restrikce

Jednou z nejdůležitějších složek správně vedené terapie je přiměřená spánková restrikce nebo přesněji restrikce času stráveného v lůžku (14). Pacient nejméně 1 týden sleduje pomocí spánkového kalendáře dobu uléhání, spánkovou latenci, četnost a délku nočních probuzení a dobu definitivního vzbuzení po ránu. Z těchto údajů vypočteme průměrnou dobu spánku za jeden týden. Tato doba se stane výchozí hodnotou pro tzv. povolený čas v lůžku. Spánková restrikce nesmí být větší než 5 hodin za noc, pod tuto hodnotu neklesáme ani u pacientů, kteří spí ve skutečnosti méně než uvedených 5 hodin. Dalším důležitým pravidlem je, že doba vstávání se nemění po celou dobu terapie.

Tabulka 3. Bludný kruh insomnie (16)

Kognitivní aktivace ■ zneklidnění vyplývající z nekvalitního spánku ■ automatické negativní myšlenky týkající se insomnie ■ nerealistická očekávání	
Zvýšení arousalu ■ aktivace fyziologická (stresová reakce) ■ aktivace emocionální (deprese, úzkost)	Insomnie
Negativní důsledky insomnie ■ únava ■ snížená denní výkonnost ■ dopad na sociální fungování	
Špatná spánková hygiena ■ přehnaně dlouhá doba strávená v posteli ■ nepravidelná doba uléhání a vstávání ■ pospávání přes den ■ aktivity neslučitelné se spánkem vykonávané v posteli	

Tabulka 4. Příklad vyplněného formuláře záznamu automatických myšlenek (17)

Situace	Automatické myšlenky	Důsledek	Racionální odpověď	Akce – co mohu udělat
Ležím hodinu v posteli a nemůžu usnout.	Zase nespím! Zítra budu úplně nemožná! Nikdy se toho nezbavím!	Vztek, lítost, depresivní nálada. Převalování v posteli, nemožnost usnout.	Nic strašného se neděje – jenom nemůžu usnout. Budu zítra utahaná – nic víc. Že se toho nezbavím, je málo pravděpodobné. Až bude moje tělo skutečně unavené, usne samo...	Místo převalování v posteli si půjdu na chvíli číst. Pak si lehnu a zkusím, zda usnu.

Postup při spánkové restrikci je tedy následující: dohodneme se s pacientem na čase raního vstávání (v závislosti na jeho zvyklostech a povinnostech) a zdůrazníme, že tato doba je fixní – bude platit po celou dobu terapie, včetně dní volna. Pokud podle spánkového kalendáře spal první týden průměrně 5,5 hodiny za noc, stává se tato doba výchozí hodnotou spánkové restrikce (pacient bude např. uléhat v 1.00 hodinu a vstávat pravidelně v 6.30 hodin). Tento režim bude dodržovat až do příští návštěvy,

kdy spočítáme průměrnou dobu spánku za noc v daném týdnu, ale také průměrnou spánkovou efektivitu v tomtéž období podle rovnice:

$$\text{spánková efektivita (\%)} = \frac{\text{celková doba spánku (min.)}}{\text{celková doba strávená v lůžku (min.)}}$$

Pokud spánková efektivita překročí v předchozím týdnu 85 %, prodloužíme povolenou dobu v lůžku o 15–20 minut za noc. Pacient bude tedy moci ulehout již v 0.40 hodin, vstávat bude stále v 6.30. Takto pokračujeme tý-

den po týdnu až do dosažení kýžené efektivity spánku. Pokud spánková efektivita v daném týdnu nedosáhne 85 %, zůstává čas spánkové restrikce beze změny i pro následující týden. Je zcela zásadní zvyšovat povolenou dobu v lůžku velmi pozvolna a vždy v závislosti na údajích uvedených pacientem ve spánkovém deníku, nikoli jen prostým odhadem.

Dalším důležitým pravidlem, které lze zahrnout do spánkové restrikce je, že pokud se pacientovi nedaří usnout do 15–20 minut (ať již večer po ulehnutí nebo po probuzení během noci), opustí lůžko a odejde do jiné místnosti, kde se věnuje klidné, nenáročné činnosti. Do lůžka se vrátí jen, pokud se cítí znovu ospalý, a tuto instrukci opakuje tolikrát, kolikrát je třeba.

Kontrola stimulů

V této části terapie má pacient za úkol naučit se *používat lůžko jen ke spánku a sexu* (15). Není tedy povoleno v posteli číst, sledovat televizi, poslouchat hudbu, telefonovat, jíst, pít či provádět jakékoli jiné činnosti se spánkem nesouvisející, a to i v případě, že pacient je na to zvyklý.

Dalším důležitým bodem je pomoci pacientovi vytvořit přiměřený režim činností předcházejících spánku: nejméně jednu hodinu před usnutím se uvolnit, popřípadě relaxovat pomocí níže popsanych standardních technik, věnovat se klidné činnosti a naopak zcela se vyhnout řešení problémů ať již pracovních či rodinných. Je důležité, aby pacient používal každé *ráno budík*, a to i v případech, že se budí obvykle spontánně. Jedná se velmi důležitou složku posilování spojení postel-spánek. Je

striktně zakázáno spát během dne, a to i pokud si pacient stěžuje na neúnosnou ospalost po „špatné noci“. Zákaz spánku během dne vychází z teorie homeostatické regulace spánku a je s výhodou pacienta v tomto smyslu edukovat.

Relaxace

Nejužívanější technikou je Shultzův autogenní trénink, Ostova progresivní relaxace a imaginace. Nácvik by měl zprvu probíhat spíše v průběhu večera než těsně před usnutím, až po jejich úplném zvládnutí je můžeme aplikovat k navození spánku.

Kognitivní restrukturalizace

V této části (specifické pro KBT) je pacient veden k pochopení tzv. bludného kruhu insomnie (tabulka 3). Naší snahou je, aby pacient porozuměl vztahu mezi úzkostí, maladaptivním chováním a insomnií samotnou, naučil se identifikovat a testovat automatické myšlenky týkající se spánku (tabulka 4).

Léčba chronické nespavosti souvisí se změnou životního stylu, pomáháme pacientům plánovat i denní activity, pravidelnou fyzickou aktivitu, přiměřenou dobu odpočinku apod.

Potíže pacientů s chronickou insomnií nelze podceňovat. Dlouhodobě trpí a je potřebné jim nabídnout řešení, které zahrnuje celé spektrum přístupů. Je nezbytné podrobné klinické vyšetření, polysomnografické vyšetření, eventuálně vedení spánkového denníku. Pak potřebujeme zvážit, zda se rozhodnout pro léčbu psychofarmaky (zde přicházejí v úvahu zejména antidepresiva, antipsychotika, nikoliv hypnotika), nebo je pacient ochoten spolupracovat v kognitivně-behaviorálním programu (tabulka 5), který je v současné době považován za nejefektivnější. Oba přístupy lze kombinovat.

Podle dostupné literatury se uvádí, že přibližně 53–83 % pacientů s chronickou nespavostí potřebuje dlouhodobou medikaci na spaní (19). V současnosti se používají antidepresiva a antipsychotika. Je nutné si uvědomit, že podle dostupné literatury jsou pro léčbu akutní nespavosti oficiálně schválené pouze některé benzodiazepiny, hypnotika III. generace a melatonin. Pro léčbu chronické nespavosti jsou schváleny v USA ramelteon a eszopiklon. Existuje studie, která popisuje účinek melatoninu s postupným uvolňováním 6 měsíců, na lék nevzniká tolerance (20).

Pokud se rozhodneme léčit pacienty s chronickou nespavostí psychofarmaky, měli bychom

Tabulka 5. KBT program (18)

1. týden: komplexní vyšetření, informace o spánku a léčbě, spánkový deník, zapisovat nejenom dobu spánku, ale i čas strávený v posteli (zapisovat týden před vyšetřením), plán terapie
2. týden: spánkový deník, edukace, spánková hygiena, informace o KBT, princip spánkové restrikce, domácí úkol – deník
3. týden: vyhodnocení spánku, A,B,C, tělesné příznaky, emoce, chování, kognitivní procesy, definice problému a cíle, spouštěcí faktory, modifikující faktory, zvládání úzkosti, zklidňující dýchání, relaxace, spánková restrikce, domácí úkol – deník
4. týden: vyhodnocení spánku, spánková restrikce, stop technika, imaginace, vysvětlení automatické negativní myšlenky, domácí úkol – deník, automatické negativní myšlenky – zatím bez rozumné odpovědi
5. týden: vyhodnocení spánku, spánková restrikce, záznam automatických negativních myšlenek – hledání rozumné odpovědi, domácí úkol – deník, automatické myšlenky – celé sám
6. týden: vyhodnocení spánku, spánková restrikce, vyhodnocení záznamu automatických myšlenek, dysfunkční kognitivní schéma, domácí úkol – deník
7. týden: vyhodnocení spánku, spánková restrikce, dysfunkční kognitivní schéma, opakování techniky zvládání úzkosti, stop techniky, domácí úkol – deník
8. týden: vyhodnocení spánku, ukončení léčby, za 2–3 týdny ještě jedna ambulantní kontrola

léky velmi uvážlivě vybírat, často dochází k iatrogenně vyvolané závislosti na benzodiazepinech a hypnoticích 3. generace, které se používají dlouhodobě v této indikaci.

Antidepresiva

Studii, které by ověřovaly účinnost antidepresiv v indikaci chronické nespavosti, není mnoho. Potvrzena byla účinnost u paroxetinu (21). Účinnost trazodonu byla ověřena při nespavosti u odvykacího stavu po abúzu alkoholu (22), u dystymických a depresivních pacientů (23, 24). Pozitivní vliv mirtazapinu na spánek je potvrzen u depresivních pacientů (25). Účinnost mianserinu potvrzuje jedna studie u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě (26). 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. Amitriptylin, mianserin, trazodon, fluvoxamin, mirtazapin, dosulepin se podávají v jedné dávce 30–45 minut před usnutím. Paroxetin a citalopram se podávají většinou v jedné dávce ráno, nebo rozdělené do dvou dávek ráno a v poledne.

Trazodon

Trazodon normalizuje spánkovou architekturu především bloádou 5-HT_{2A}, alfa1 a v menší míře H₁ receptorů. Trazodon mění spánkové parametry u zdravých dobrovolníků, zvyšuje zastoupení hlubokého spánku a snižuje zastoupení povrchního spánku (24). Podání 100 mg trazodonu depresivním pacientům vede ke zvýšení jejich spánkové efektivity, k prodloužení celkové doby spánku, zvyšuje zastoupení pomalovlnného spánku a REM spánku, snižuje počet probuzení v průběhu spánku a příznivě ovlivňuje časná probouzení. 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 (27). V jedné studii se popisuje lehká porucha krátkodobé paměti a lehká porucha motoriky, do studie bylo zahrnuto 16 pacientů, užívali 50 mg trazodonu na noc (28).

Doporučené dávky trazodonu v indikaci chronické nespavosti jsou 25–150 mg na noc. Lék se podává v jedné dávce 30–45 minut před spaním, začínáme s malou dávkou, zpravidla 50 mg (někdy i 25 mg) na noc a velmi pomalu dávku zvyšujeme podle potřeby. Zpravidla podáváme 50 mg tři dny až týden, poté zvýšíme dávku o dalších 50 mg, tu ponecháme opět tři dny až týden. Raději dávku léku zvyšujeme velmi pomalu podle potřeby pacienta. Spánek se upravuje zpravidla do několika dní až týdnů po nasazení léku. Je potřeba počítat se zvýšením tlumivého efektu a zároveň s potencováním serotonergních účinků léků u pacientů, kteří užívají například SSRI pro depresivní příznaky ráno (například citalopram 20 mg ráno). V tomto případě stačí na nespavost nižší dávka trazodonu. Dávkování je individuální, stejně tak citlivost k nežádoucím účinkům.

Mirtazapin

Mirtazapin působí bloádou alfa₂ adrenergních presynaptických receptorů, která vede ke zvýšenému uvolňování noradrenalinu do neuronálních synapsí. Bloádou presynaptických alfa₂ heteroreceptorů na serotoninových neuronech dále zvyšuje uvolňování serotoninu, dochází ke zvýšení počtu zážehů serotonergních neuronů v důsledku stimulace alfa₁ adrenoreceptorů. Při dlouhodobém podávání dochází k down-regulaci serotoninových 5₂ receptorů a desenzitizaci alfa₂ heteroreceptorů

při přetrvávající zvýšené serotonergní neurotransmisí. Mirtazapin se dále vyznačuje silnou bloádou H1 receptorů (29).

Při podávání 30 mg mirtazapinu dochází ke zkrácení spánkové latence, snížení počtu nočních probouzení a zkrácení spánkové nonREM fáze 1, prodloužení fáze 3 a 4 a REM latence. Winocur a kol. popsal ve své studii z r. 2000, že 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 (30). 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 (19). Lék se podává jednorázově 30–45 minut před spaním, začínáme většinou s nízkou dávkou 7,5–15 mg, dávku zvyšujeme velmi pomalu, např. v týdenních intervalech podle potřeby pacienta do 30 mg na noc. Vyšší dávka se nedoporučuje.

Melatonin s prodlouženým uvolňováním

Wade et al. (2007) zkoumali v jedné velké studii účinnost a bezpečnost melatoninu s prodlouženým uvolňováním (2 mg) u 354 pacientů starších 55 let s primární insomnií. Studie byla dvojitě slepá a kontrolovaná placebem (31). Po dvoutýdenní jednoduše zaslepené části s podáváním placebo následovala dvojitě slepá třítydenní část, kdy placebo nebo melatonin dostával pacient dvě hodiny před spaním. Melatonin byl účinnější ve zlepšení kvality spánku a dosažení vyšší ranní bdělosti, došlo k většímu zkrácení spánkové latence i ke zlepšení kvality života.

Lemoine et al. (2007) hodnotili účinek třítydenního podávání melatoninu s prodlouženým uvolňováním proti účinku placebo v multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii u 170 pacientů starších 55 let s primární insomnií (32). Podávání melatoninu na rozdíl od placebo vedlo k významnému zlepšení kvality spánku a ranní bdělosti. Po ukončení léčby se neobjevil syndrom z vysazení.

Melatonin má minimální nežádoucí účinky, narozdíl od antidepresiv a antipsychotik (33).

Tricyklická antidepresiva

Při nespavosti často podáváme tricyklická antidepresiva v nízké dávce na noc: amitriptylin (25–50 mg), mianserin (30–60 mg), dosulepin (25–50 mg). Nejsou ale k dispozici studie, které

by potvrzovaly efekt těchto léků v indikaci chronické nespavosti.

Antipsychotika

Používají se při léčbě insomnie, především při časném probouzení a u pacientů rezistentních k jiným lékům. Využívá se sedativního účinku nízkých dávek antipsychotik. Antipsychotika obecně působí na několika receptorových úrovních. V literatuře se v této indikaci doporučuje **prometazin, levomepromazin, melperon, chlorprotixen**. Klinické studie, které ověřují efektivnost antipsychotik v indikacích primární insomnie, nejsou k dispozici.

Olanzapin, klozapin a quetiapin blokují 5-HT₂ receptory a H1 receptory. Antipsychotika pro nespavost podáváme u farmakorezistentních nespavců a u nespavců, kde je riziko závislosti (34). Tato antipsychotika nenarušují REM spánek a zvyšují zastoupení nonREM 3 + 4 spánku. Klinické studie zatím nejsou k dispozici (35).

Zatím nejsou k dispozici studie, které by hodnotily dlouhodobý vliv antidepresiv na spánek. V léčbě pacientů s chronickou insomnií se zdá být neefektivnější použít kognitivně-behaviorální psychoterapii v kombinaci s antidepresivy. Někteří autoři doporučují behaviorální terapii v kombinaci s intermitentním užíváním zolpidemu (36). Zkoumá se vliv **pregabalínu a gabapentinu**.

Je publikovaná studie o účinku gabapentinu na spánek ve skupině 21 pacientů léčených ze závislosti na alkoholu, užívali lék 6 týdnů, dávka byla postupně navýšena na 1 500 mg na noc (37). Ojedinelé studie jsou s pregabalínem, podle literatury by se měl předepisovat u rezistentních nespavců, doporučuje se zejména u kombinované nespavosti spojené se syndromem neklidných nohou (38).

Zkoumá se vliv a účinnost transkraniální magnetické stimulace na pacienty s nespavostí. Hledá se další možnost, jak ovlivnit narušený přenos mediátorů v CNS u nespavců jinak než medikací.

Hledají se jiné cesty a formy aplikace léků, např. nazální aplikace zaleplonu (lék je špatně rozpustný ve vodě, má o 30 % nižší účinnost při průchodu gastrointestinálním systémem).

Závěr

Podle studií se ukazuje, že pacienti s chronickou nespavostí mají nadměrnou aktivaci mechanismů zodpovědných za udržení bdělosti, tzv. hyperarousal, a dále se při jejím vzniku uplatňují dispozice osobnostní a vlivy z prostře-

dí – stres. Na prvním místě při diagnostice poruch spánku zůstává klinické vyšetření, ukazují se, že změny při polysomnografickém vyšetření nejsou specifické ani senzitivní pro nespavce. Edinger a kol. (2013) srovnal polysomnografické záznamy ve skupině 76 nespavců se skupinou 78 osob, kteří hodnotili spánek jako normální (39). Nenašel změnu ani v jednom spánkovém parametru (spánková latence, celková doba spánku, periody bdění v průběhu spánku, spánková efektivita). Ukazuje se, že nespavci se liší od kontrolní skupiny hlavně tím, jak oni sami vnímají svůj spánek.

Podle mého názoru a mých zkušeností v léčbě pacientů s chronickou nespavostí má největší význam v léčbě chronické nespavosti kognitivně-behaviorální terapie, která ovlivňuje základní mechanismy vzniku a udržení poruchy, jak to popisuje fyziologická, kognitivní, behaviorální a neurokognitivní teorie nespavosti. Ukazuje se, že efekt této terapie přetrvává dlouhodobě.

Farmaka mají při léčbě chronické nespavosti pouze pomocný a přídavný význam. Léky bychom měli uvážlivě indikovat, zejména s ohledem na jejich dlouhodobé používání v této indikaci. Pacienti s chronickou nespavostí bývají často velmi citliví na jejich nežádoucí účinky. Pomocí kognitivně-behaviorální léčby se dají snadněji vysadit benzodiazepiny a hypnotika III. generace.

Literatura

1. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.
2. Hajak G, Bandelow B, Zulley J, Pittrow D. "As needed" pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia—assessment of a novel intervention strategy in a primary care setting. *Ann Int Clin Psychiatry* 2002; 14(1): 1–7.
3. Taylor DJ, Bramoweth AD, Grieser EA, Tatum JI, Roane BM. Epidemiology of insomnia in college students: relationship with mental health, quality of life, and substance use difficulties. *Behav Ther.* 2013; 44(3): 339–348.
4. Roth T, Krystal AD, Lieberman JA 3rd. Long-term issues in the treatment of sleep disorders. *CNS Spectr.* 2007; 12(7 Suppl 10): 1–14.
5. 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. A national cooperative study. *JAMA.* 1982; 247(7): 997–1003.
6. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, Kales A, Vgontzas A, Stepanski E, Roth T, et al. 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.
7. Lustberg L, Reynolds CF. Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep Med Rev.* 2000; 4(3): 253–262.
8. Léger D, Stal V, Guilleminault C, Raffray T, Dib M, Paillard M. [Diurnal consequence of insomnia: impact on quality of life]. *Rev Neurol (Paris).* 2001; 157(10): 1270–1278.

9. Avidan AY. Sleep disorders in the older patient. *Prim Care*. 2005; 32(2): 563–586.
10. Léger D, Stal V, Guilleminault C, Raffray T, Dib M, Paillard M. [Diurnal consequence of insomnia: impact on quality of life]. *Rev Neurol (Paris)*. 2001; 157(10): 1270–1278.
11. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(14): 1856–1864.
12. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998–2004). *Sleep*. 2006; 29: 1398–1414.
13. Espie CA, Kyle SD, Williams Ch, Ong JC, Douglas NJ, Hames P, Brown JSL. A randomized placebo controlled trial of online cognitive behavioral therapy for chronic insomnia disorder delivered via automated media-rich web application. *Sleep* 2012; 35(6): 769–781.
14. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ (1987). Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*. 1987; 10: 45–56.
15. Bootzin RR, Nicassio PM. Behavioral treatments for insomnia. In: Hersen M, Eissler R, Miller P, editors. *Progress of Behavior Modification*. New York: Academic Press, 1978: p 1–45.
16. Morin CM. *Insomnia. Psychological assessment and management*. New York: Guilford Press, 1993: 238.
17. Praško J, Ticháčeková A, Mainerová B, Kamarádová D. Neurologické poruchy spánku. In : *Klinická psychiatrie*. Praško J, Láťová K, Ticháčeková A, Stárková L. Tgis, 2011: 418–445.
18. Závěšická L, Espa-Červená K. Poruchy spánku. In: *Konsiliární psychiatrie*. Herman E, Praško J, Seifertová D, eds. Praha: Medical Tribune a Galén, 2007: 151–163.
19. Poyares D, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *J Psychiatr Res*. 2004; 38(3): 327–334.
20. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictor of efficacy and safety. *BMC Med* 2010; 8: 51.
21. 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(2): 89–95.
22. 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): 377–383.
23. Saletu-Zyhlharz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Semler B, Decker K, Parapatics S, Tschida U, Winkler A, Saletu B. Insomnia related to dysthymia: polysomnographic and psychometric comparison with normal controls and acute therapeutic trials with Trazodone. *Neuropsychobiology* 2001; 44(3): 139–149.
24. Saletu B, Saletu-Zyhlharz GM. Sleep laboratory studies with trazodone in insomnia related to depression and dysthymia. *Čes a slov Psychiat*. 2002; 7: 368–376.
25. 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.
26. Palomäki H, Berg A, Meririnne E, Kaste M, Lönnqvist R, Lehtihalmes M, Lönnqvist J. Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserin. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15(1–2): 56–62.
27. Schwartz T, Nihalani N, Virk S, Jindal S, Costello A, Muldoon R, Azhar N, Hussein J, Tirmazi S. "A comparison of the effectiveness of two hypnotic agents for the treatment of insomnia". *Int J Psychiatr Nurs Res*. 2004; 10(1): 1146–1150.
28. Roth AJ, McCall WV, Liquori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *J Sleep Res*. 2011; 20(4): 552–558.
29. Švestka J. Nová psychofarmaka: Mirtazapin, noradrenergický a specifický serotonergní antidepresivum. *Psychiatrie* 1999. Dostupné na <http://www.tgis.cz/PSYCHIAT/PSYCH499/07sves.htm>.
30. 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): 75–78.
31. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and nextday alertness outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(10): 2597–2605.
32. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007; 16(4): 372–380.
33. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorder. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63773.
34. Keshavan MS, Prasad KM, Montrose DM, Miewald JM, Kupfer DJ. Sleep quality and architecture in quetiapine, risperidone, or never-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27(6): 703–705.
35. Carney AC. Efficacy of quetiapine off-label uses: Data synthesis. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2013; 18: 1–6.
36. Hajak G, Cluydts R, Allain H, Estivill E, Parrino L, Terzano MG, Walsh JK. The challenge of chronic insomnia: is non-nightly hypnotic treatment a feasible alternative? *Eur Psychiatry*. 2003; 18(5): 201–208.
37. Brower KJ, Kim HM, Strobbe S, Karam-Hage MA, Consens F, Zucker RA. A randomised double-blind pilot trial of gabapentin vs. placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008; 32(8): 1429–1438.
38. Di Iorio G, Matarazzo I, Di Tizio L, Martinotti G. treatment-resistant insomnia treated with pregabalin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(11): 1552–1554.
39. Edinger JD, Ulmer CS, Means MK. Sensitivity and specificity of polysomnographic criteria for defining insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(5): 481–491.

Článek doručen redakci: 31. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 2. 2. 2014

MUDr. Lucie Závěšická, Ph.D.

Psychiatrická ambulance Clinterap, s.r.o.
K Nemocnici 2814, 272 01 Kladno
zavesicka.l@seznam.cz

