

# LIEČBA NESPAVOSTI

Mária Tormašiová, Eva Feketeová

Neurologická klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice

Nespavosť postihuje takmer jednu tretinu populácie s nedocenenými socio-ekonomickými a zdravotnými následkami, na ktorých môžu participovať aj neadekvátne terapeutické postupy. Trendom vo farmakoterapii nespavosti sú agonisti benzodiazepinových receptorov a rovnocennou alternatívou je kognitívno-behaviorálna terapia. Liečba chronickej nespavosti je zdĺhavá, vyžaduje často kombináciu farmako- a psychoterapie a nie vždy je úspešná. Autori uvádzajú prehľad liečebných možností so zameraním na primárnu chronickú nespavosť.

**Kľúčové slová:** nespavosť, liečba, hypnotiká.

**Kľúčové slová MeSH:** nespavosť, liečba nespavosti – farmakoterapia, psychoterapia, hypnotiká – rozdelenie.

## TREATMENT OF INSOMNIA

Insomnia affects almost one third of the population and has underrated socioeconomic and health consequences, which can also be participated by inadequate therapeutical procedures. The trend in pharmacotherapy of insomnia is towards agonists of benzodiazepine receptors with a cognitive behavioral therapy as an equivalent alternative. Chronic insomnia treatment is tedious; it often requires a combination of pharmaco and psychotherapy and not always is it successful. The authors show an overview of treatment options with a focus on primary chronic insomnia.

**Key words:** insomnia, therapy, hypnotic.

**Key words MeSH:** insomnia, treatment of insomnia – pharmacotherapy, psychotherapy, hypnotic – allotment.

Via pract., 2006, roč. 3 (12): 546–548

Nespavosť patrí medzi najčastejšie poruchy spánku, môže byť spojená s predĺženým zaspávaním, prerušovaním spánku so sťaženým opätovným zaspávaním, predčasným ranným prebúdzaním, alebo kombináciou uvedených porúch, napriek adekvátnym podmienkam pre spánok.

Počas dňa si pacienti s nespavosťou najčastejšie sťažujú na únavu, vyčerpanie, pokles pozornosti, koncentrácie, poruchy pamäti, iritabilitu, zmenu nálady, redukciu motivácie, energie alebo iniciatívy. K závažným následkom nespavosti patrí aj zvýšená denná ospalosť, sklon k chybám, napätie, úrazovosť a somatické ťažkosti (1).

Príčiny nespavosti sú multifaktoriálne, určiť diagnózu znamená stanoviť typ, intenzitu nespavosti a dĺžku trvania, správna diferenciálna diagnostika je nevyhnutná pre voľbu optimálnej liečby (tabuľka 1).

**Výskyt nespavosti** sa odhaduje na 30 – 35 %, je častejší u žien, rastie s vekom, má vysokú komorbiditu s chronickými psychickými a somatickými ťažkosťami. Chronická insomnia zvyšuje riziko následného vzniku depresie, úzkosti a v niektorých prípadoch aj alkoholovej závislosti (2).

Napriek vysokej prevalencii nespavosti iba menšina pacientov s poruchami spánku je adekvátne liečená.

**V prvej línii** liečba zvyčajne zahŕňa samoliečbu s bylinnými alebo dietetickými doplnkami, spánkovými radami od susedov alebo alkoholom, pričom riziká a výhody týchto produktov nie sú dostatočne dokumentované.

Mnoho ľudí s insomniou si neželá užívať konvenčné hypnotiká pre ich vedľajšie účinky a využíva komplementárnu a alternatívnu medicínu ako napr.

### Tabuľka 1. Základne typy nespavosti.

**Prechodná** (tranzientná, **akútna**, krátkodobá, stresovo navodená)  
– možné príčiny: skúška, jet lag syndróm, práca na zmeny, bolesť  
– trvanie do 7 dní – tranzientná, krátkodobá 14 dní

**Psychofyziologicalká** (chronická, naučená)  
– chronická trvá dlhšie ako 4 týždne

**Paradoxná** (pseudoinsonnia, subjektívna mispercepcia spánku, spánková hypochondria)

**Idiopatická** (trvalé ťažkosti od detstva)

**Behaviorálna** insomnia detského veku

Insomnia pri **neprimeranej spánkovej hygiene**

Insomnia spojená s **psychopatológiou** (psychiatrické poruchy), depresia, úzkostné stavy

Insomnia **navodená liekmi** (betablokátory, metyldopa, betasympatikomimetiká, teofylin, kortikosteroidy, tyroxin, nootropné látky, stimulancia – kofeín, amfetamíny, nikotín a pod., diuretiká, aktivujúce antidepresíva, benzodiazepíny, barbituráty – rebound insomnie)  
**alkoholom a drogami**

Insomnia spojená s **iným základným ochorením** (organická) neurodegeneratívne ochorenia, kardiálna astma, arteriálna hypertenzia, gastroezofageálny reflux, artritída, hormonálna fluktuácia u žien, nádorové ochorenia, vertebrogénne algické syndrómy a pod.

bylinkové a diétne suplementá, čiastočne kvôli ich naturálnemu pôvodu a relatívnej absencii reziduálnych efektov. Rastlinné produkty ako valeriána, chmeľ, chamomilla sú široko označované ako **naturálna spánková pomoc**.

Z týchto produktov sa zvlášť *Valeriana officinalis* teší výskumnému záujmu v oblasti spánku. Väčšina dokladov z randomizovaných klinických štúdií poukazuje na to, že pri opakovanom podaní má valeriána mierny, spánok navodzujúci efekt bez zmeny spánkovej architektúry alebo významných vedľajších účinkov (3).

### Liečba nespavosti

Ak pacient vyhľadá **profesionálnu pomoc** je to zvyčajne praktický lekár a predpísané hypnotiká sú pre jeho zaneprázdnenosť často jediným poskytnu-

tým odporúčaním. Hoci hypnotiká sú efektívne na krátkodobé použitie, ich dlhotrvajúca aplikácia je spojená s rizikami nežiaducich účinkov, tolerancie a závislosti. Pri voľbe hypnotika sa riadime predovšetkým rýchlosťou nástupu účinku, dĺžkou jeho pôsobenia, interakciami, vedľajšími účinkami, potenciálom lieku na vznik závislosti a typom nespavosti. Pri sťažnom zaspávaní indikujeme hypnotiká s krátkym vylučovacím polčasom, pri predčasnom prebúdzaní lieky, ktoré pôsobia dlhšiu dobu (4).

V liečbe **krátkodobej nespavosti** má dôležitú úlohu včasné rozpoznanie a odstránenie príčiny, dodržiavanie pravidiel spánkovej hygieny. Hypnotiká podávame krátkodobo 5 – 8 dní v najnižšej účinnej dávke s postupným vysadzovaním po obnovení spánku. Adekvátna liečba tranzitórnej nespavosti zabráni prechodu do chronického štádia, návyku na

hypnotiká a prípadnému rozvoju závažnejšej depresívnej poruchy (5).

### Farmakoterapia nespavosti

Do 60. rokov dvadsiateho storočia boli dominantnými hypnotikami **barbituráty**, ktoré majú malé terapeutické okno, riziko vzniku závislosti, vysoký potenciál vzniku liekových interakcií a nespecifický hypnotický účinok. Barbituráty pôsobia prostredníctvom receptorového komplexu GABAA, na inom väzbovom mieste ako benzodiazepíny, potláčajú REM spánok, tlmia dýchacie centrum a niektoré vyvolávajú silný reziduálny účinok nasledujúci deň. V súčasnej dobe sú už barbituráty v liečbe nespavosti obsolentné.

**Benzodiazepíny (BZD)** patria do druhej generácie hypnotík, pôsobia na benzodiazepínové väzbové miesta, ktoré sú súčasťou GABAA skupiny receptora s chloridovým kanálom, otvorením chloridového kanálu tlmia schopnosť neurónov k excitácií. Rozoznávame dve centrálné benzodiazepínové väzbové miesta BZD<sub>1</sub> (omega 1) a BZD<sub>2</sub> (omega 2). BZD<sub>1</sub> väčšinou sprostredkuje sedáciu a anxiolytický efekt, resp. spánok a BZD<sub>2</sub> myorelaxačný a antikonzulzívny účinok. Klasické BZD sa viažu na obidva typy týchto centrálnych väzbových miest a kombinácia anxiolytického, myorelaxačného a sedatívneho účinku ich predurčuje k aplikácii s cieľom urýchliť navodenie spánku. Avšak dlhodobé užívanie BZD nepriaznivo ovplyvňuje mnesticke a kognitívne funkcie, najmä u starších pacientov boli pozorované stavy nočnej zmätenosti a anterogradná amnézia. BZD menia architektúru spánku, redukujú REM fázu a hlboký spánok, nepriaznivo ovplyvňujú respiráciu v spánku. Sedatívny účinok počas dňa je významný u BZD s dlhým polčasom a menej výrazný pri stredne dlhom polčase, prejavuje sa somnolenciou, hypotenziou, dysartriou, spomalením psychomotorického tempa, závratnosťou s následným zvýšením pádov a úrazovosťou.

BZD s relatívne krátkym polčasom majú vysoké riziko vzniku tolerancie a závislosti, môžu byť príčinou predčasného ranného prebúdzania, výhodou je neprítomnosť ranných pocitov zastretého vedomia – „hang-over“. Pri náhlom prerušení liečby dochádza k rebound insomnii (6, 7, 2).

**Antihistaminiká** pôsobia prostredníctvom histamínových receptorov sedatívne. Podľa niektorých názorov, ide o výhodnú alternatívu hypnotík pre pacientov s vysokým potenciálom abúzu BZD. Nevýhodou je sedatívny efekt cez deň a pri dlhodobom užívaní nežiaduce anticholinergné účinky, ktoré sú nebezpečné najmä pre starších pacientov ako napr. zmätenosť, retencia moču, dezorientácia, porucha krátkodobej pamäti a niekedy aj vizuálne a taktilné halucinácie. Je málo informácií, ktoré by

podporili užívanie antihistaminík na zlepšenie spánku, ich vedľajšie účinky a kontraindikácie s inými liekmi sú často podceňované.

**Melatonín** – štúdie s melatonínom v liečbe nespavosti zahŕňajú malý počet subjektov liečených krátko obdobie rôznymi dávkami, demonštrovali rozdielne výsledky a boli väčšinou sklamaním. Avšak údaje o účinku agonistu melatonínového ML1 receptora priniesli na tomto poli novú dávku optimizmu. Randomizované, dvojito slepé, placebo kontrované štúdie u tranzientnej a chronickej insomnie preukázali významnú redukciu spánkovej latencie a subsekventné predĺženie celkového času spánku, hoci nočné prebúdzanie sa nebolo ovplyvnené. Ramelteon je súčasťou novej triedy liekov, špecificky pôsobí na ML1 receptory lokalizované v nucleus suprachiasmaticus hypotalamu, ktorý reguluje cirkadiálny rytmus, má značne vyššiu afinitu, selektivitu a účinok na ML1 receptory ako melatonín. Klinická skúsenosť s týmto liekom určí jeho úlohu v manažmente insomnie (8).

**Atypické neuroleptiká** sedatívnym účinkom navodzujú a prehlbujú spánok, odporúčajú sa v liečbe závislosti na BZD hypnotiká k zníženiu intenzity abstinenčného syndrómu a pri insomnii kombinovanej s psychopatológiou a organickým ochorením mozgu.

Na prelome 80. a 90. rokov 20. storočia boli na trh uvedené **nebenzodiazepínové ligandy benzodiazepínových receptorov** (zolpidem, zopiclon, zaleplon – Z preparáty – hypnotiká 3. generácie).

Imidazopyridin – zolpidem a cyklopyrolon – zopiclon pôsobia len na subtyp omega1 benzodiazepínového väzbového miesta. Kým zolpidem sa viaže len na podtyp BZD1, zopiclon na obidva podtypy, viac však na BZD1. Zolpidem má iba hypnotický efekt, zopiclon má širšie spektrum účinku, obidva sa dobre tolerujú, neovplyvňujú dýchanie v spánku a podstatne nemenia architektúru spánku (2).

Majú nízky profil vedľajších účinkov, riziko závislosti, rebound insomnie a poruchy kognitívnych funkcií sú vyjadrené oveľa menej ako pri klasických benzodiazepínoch. Avšak, metaanalýzy niektorých štúdií nepopisujú podstatnejšie rozdiely medzi zolpidemom a midazolomom alebo medzi zopiklonom a benzodiazepínom (9).

Pri liečbe sa môže vyskytnúť retrogradná amnézia, ktorej možno predísť podaním hypnotika tesne pred uložením sa k spánku a umožnením dostatočnej dĺžky spánku. Niekoľko randomizovaných štúdií ukázalo význam benzodiazepínov a agonistov benzodiazepínových receptorov pri liečbe krátkotrvajúcej insomnie. Obmedzený je počet štúdií s dlhodobou aplikáciou týchto preparátov. (10)

Novšie štúdie s hypnotikami 3. generácie preukázali dobrú hypnotickú aktivitu s malými reziduálnymi účinkami pri chronickej nespavosti po 6. týždňoch a 6. mesiacoch liečby bez výraznejšej straty účinnosti a vzniku tolerancie, pri postupnom vysadzovaní liečby je prípadný abstinenčný syndróm zriedka-

Tabuľka 2. Požiadavky na ideálne hypnotikum.

Ideálne hypnotikum má mať	Ideálne hypnotikum nemá
– rýchlu absorpciu	– spôsobovať poruchy pamäti
– rýchly nástup spánku	– depresiu dýchania
– fyziologický spánkový vzorec	– interakciu s alkoholom
– optimálnu dobu účinku	– toleranciu
– bez reziduálnych účinkov nasledujúce ráno	– fyzickú závislosť

Tabuľka 3. Prehľad niektorých hypnotík (upravené podľa 9).

Generický názov	Obchodný názov	Dávka (mg)	Nástup účinku (min)	trvanie účinku (hod)	Poznámka
<b>agonisti BZD receptorov</b>					
zaleplon	Sonata	5 – 10	15 – 30	4 – 6	ospalosť
zolpidem	Stilnox, Hypnogen	5 – 10	15 – 30	4 – 6	ospalosť, závrat, občasná amnézia
zopiklon	Imovane, Zopiclon	3,75 – 7,5	15 – 30	4 – 8	pachuť, závrat, retrogradná amn.
<b>benzodiazepíny</b>					
cinolazepam	Gerodorm	20 – 40	30	4 – 5	stavy zmätenosti
midazolam	Dormicum	7,5 – 15	15 – 30	3 – 4	ospalosť, zmätenosť, závrat
triazolam	Halcion	0,125 – 0,25	15 – 30	2 – 4	amnézia, závrat, spavosť, poruchy koordinácie
<b>agonista melatonín. receptora</b>					
ramelteon	Rozerem	8	15 – 30	2 – 5	spavosť, závrat, ↑ hlad. prolakt.

vosťou (11, 8). Podobne je efektívne intermitentné dlhodobejšie podávanie zolpidemu, napr. 3 – 5 krát v týždni.

Riziko závislosti na Z hypnotiká bolo popísané u ľudí s anamnézou akejkoľvek závislosti. V liečbe chronickej nespavosti existuje málo dôkazov, ktoré poukazujú na to, že aktuálne dostupné hypnotiká majú návykové vlastnosti u pacientov, u ktorých sa v minulosti zneužívanie liekov nevyskytlo (12, 13).

**Antidepresíva so sedatívnym efektom** sú s narastajúcou tendenciou predpisované pri chronickej nespavosti napriek nedostatku údajov z randomizovaných štúdií podporujúcich túto prax. Malé randomizované štúdie demonštrovali úspech trazodonu v liečbe insomnie u pacientov s depresiou, napriek jeho rozsiahlemu predpisovaniu, prakticky nie sú žiadne dôkazy z dvojito slepých štúdií poukazujúcich na účinnosť trazodonu ako hypnotiká u nedepratívnych pacientov. Trazodon môže vyvolať alebo zhoršiť kardiálne arytmie a pri kombinácii s inými antidepresívami môže vzniknúť serotonínový syndróm, ak sú nízke dávky kombinované s nefazodonom.

Mirtazapin a tetracyklícké antidepresíva, ktoré majú adrenergny a serotoninergný antagonistický účinok, redukujú čas bdlosti po nástupe spánku, zlepšujú efektívnosť spánku a zvyšujú trvanie hlbokého spánku u zdravých subjektov, avšak chýbajú údaje o jeho efekte pri primárnej nespavosti (4, 8).

Existuje všeobecná zhoda v tom, aké sú **vlastnosti ideálneho hypnotika** (tabuľka 2), aj keď ak-

tuálne dostupné prípravky nespĺňajú všetky kritériá ideálnych hypnotík, v odporúčaných dávkach sú účinné a primerane bezpečné (2).

### Nefarmakologické terapeutické postupy

Súčasťou liečby primárnej insomnie sú nefarmakologické terapeutické postupy – dodržiavanie spánkovej hygieny a kognitívne behaviorálna psychoterapia (KBT). Najbežnejšími postupmi v rámci KBT sú metódy na dosiahnutie telesného a myšlienkového uvoľnenia, kontrola stimulov, progresívna svalová relaxácia, reštrikcia pobytu v posteli, biofeedback a pod. KBT je zdĺhavá, ale efektívna, vyžaduje si

motiváciu a spoluprácu pacienta a považuje sa za najvhodnejší spôsob liečby chronickej primárnej nespavosti.

Názory na kombináciu KBT a farmakoterapie nie sú jednoznačné, KBT by nemalo byť všeobecne kombinované s hypnotikami, pretože takýto postup redukuje dlhotrvajúci benefit KBT. Hoci dlhotrvajúce štúdie nie sú dostupné, väčšinou sa odporúča užívanie farmakoterapie v podskupine pacientov, ktorí neodpovedajú na KBT (6).

**MUDr. Mária Tormašiová, PhD.**  
Neurologická klinika Lekárskej fakulty UPJŠ  
a FN L. Pasteura, Trieda SNP 1, Košice  
e-mail: tormasi@central.medic.upjs.sk

### Literatúra

1. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual, ICSD-2. 2nd ed. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Nevšímalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdení. Praha: Maxdorf-Jessenius, 1997, s. 256.
3. Morin ChM, Koetter U, Bastien C, and al. Valerian – Hops Combination and Diphenhydramine for Treating Insomnia: A randomized placebo – controlled clinical trial. *Sleep*, 28, 1, 2005, 1465–1471.
4. Silber MS. Chronic insomnia. *N Engl J Med* 353, 8, 2005, 803–10.
5. Raboch J. Co nového ve farmakologické léčbe nespavosti. *Prakt. Lék.*, 84, 2004, 1, 26–28.
6. Backhaus J, Riemann D. Poruchy spánku. Pokroky v psychoterapii. For Slovakian edition, 2003, by Hogrefe-Verlag GmbH&Co. KG, Göttingen and Dr.med. Jozef Hašto. Trenčín: Vydavateľstvo F, 2003, s. 125.
7. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines-Side Effects, Abuse Risk and Alternatives. *Amer Fam.Physician*, 61, 2000, 121–128.
8. The abstract for the 17th annual meeting of the association of professional sleep societies, 3. – 8. june 2003, Chicago, USA are published in *Sleep*, 26/Suppl., 2003, A1–44.
9. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, and al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*, 162, 2000, 225–233.
10. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA*, 278, 24, 1997, 2170–2177.
11. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 14, 1999, 287–303.
12. Madrak LN, Rosenberg M. Zolpidem abuse. *Am.J.Psychiatry*, 158, 8, 2001, 1330–1331.
13. Mendelson WB, Roth T, Cassela J, and al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New clinical evaluation unit meeting symposium. *Sleep Med Rev*, 8, 2004, 7–17.

# MEDICÍNA PRE PRAX

## KONGRES LEKÁROV PRVÉHO KONTAKTU

### 3. ROČNÍK

## Hotel City Bratislava, BRATISLAVA

## 7. – 8. september 2007

Viac informácií vám poskytneme v ďalších číslach mesačníka **Via Practica**.

**Organizačný sekretariát:**

Michaela Malová, Solen, s.r.o., Úprkova 23, 811 04 Bratislava, tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384, e-mail: malova@solen.sk