

SOUČASNÉ TRENDY V LÉČBĚ A DIAGNOSTICE CHRONICKÉ NESPAVOSTI

souborný článek

David Kec^{1,2}
Ondřej Ludka^{3,4}
Veronika Hamerníková⁵
Jan Kubánek⁶
Josef Bednařík^{1,2}
Eva Vlčková^{1,2}

¹Lékařská fakulta MU v Brně

²Neurologická klinika FN Brno

³I. interní kardio-angiologická
klinika FN u sv. Anny v Brně

⁴Mezinárodní centrum klinického
výzkumu FN u sv. Anny v Brně

⁵Odborný psycholog,
Opletalova 600/6, Brno

⁶Psychiatr v Priessnitzových
léčebných lázních, Jeseník

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.
I. interní kardio-angiologická klinika
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: Ludka.Ondrej@fnusa.cz

Práce byla podpořena projektem
institucionální podpory FN Brno
MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705)
a projektem specifického výzkumu
č. MUNI/A/1325/2019 z programu
podpory studentských projektů
na Masarykově univerzitě.

SOUHRN

Kec D, Ludka O, Hamerníková V, Kubánek J, Bednařík J, Vlčková E. Současné trendy v léčbě a diagnostice chronické nespavosti

Přehledné sdělení shrnuje aktuální možnosti diagnostiky a léčby chronické nespavosti a reflektuje specifika českého prostředí (dostupnost jednotlivých léků, možnosti kognitivně-behaviorální terapie). Vychází z recentně aktualizovaných mezinárodních klinických doporučení v oblasti somnologie i doporučení odborných společností České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Doporučené postupy Evropské společnosti pro výzkum spánku (European Sleep Research Society), Americké akademie spánkové medicíny i Psychiatrické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně se shodují, že léčbou první volby chronické nespavosti je kognitivně-behaviorální terapie (respektive úvodní behaviorální terapie následně rozšířená do klasického kognitivně-behaviorálního pojetí). Při selhání či nedostupnosti psychoterapie panuje shoda na léčbě nespavosti agonisty benzodiazepinových receptorů (zolpidem, zopiklon; terapie nesmí překročit čtyři týdny) a při současné nespavosti a depresi pak léčba sedativními antidepresivy (agomelatin, amitriptylin, mirtazapin). Rovněž mezi těmito doporučenými postupy panuje shoda na nedoporučených (nevhodných) lécích a lékových skupinách: nedoporučena jsou antihistaminika (promethazin), antipsychotika

SUMMARY

Kec D, Ludka O, Hamerníková V, Kubánek J, Bednařík J, Vlčková E. Current trends in the treatment and diagnosis of chronic insomnia

The review summarizes the current possibilities of diagnosis and treatment of chronic insomnia and reflects the specifics of the Czech environment (the availability of individual drugs, possibilities of cognitive-behavioral therapy). It is based on recently updated international clinical recommendations in the field of somnology (European Sleep Research Society, American Academy of Sleep Medicine) as well as on the recommendations of professional societies of the Czech Medical Association (CzMA).

According to guidelines of the European Sleep Research Society, American Academy of Sleep Medicine and Czech Psychiatric Association (CzMA) is Cognitive behavioral therapy the first-choice therapy, and in case of unavailability or insufficient effect it is recommended to administer benzodiazepine receptor agonists (zolpidem, zopiclone; for maximum of four weeks). In case of comorbid insomnia and depression should be used selected antidepressants (agomelatine, amitriptyline, mirtazapine). All these guidelines are in concordance that below cited drugs (and therapies) aren't recommended: antihistamines (promethazine), antipsychotics (chlorprothixene, levomepromazine, quetiapine, olanzapine), phytopharmaceuticals (lemon

(chlorprothixen, levomepromazin, quetiapin, olanzapin), fytofarmaka (meduňka, tryptofan, mučenka, valeriánské kapky), dále homeopatika a akupunktura.

Podávání melatoninu je doporučeno u pacientů starších 55 let jak Psychiatrickou společností, tak Společností všeobecného lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, naopak není doporučeno evropskými ani americkými doporučenými postupy. Trazodon je doporučen oběma českými i evropskými doporučenými postupy, pro riziko nežádoucích účinků (či absenci dat o jejich výskytu) není doporučen americkou akademií spánkové medicíny.

Doporučené postupy Společnosti všeobecného lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně zmiňují psychoterapii jen okrajově a pouze jako výčet režimových opatření a kontroly stimulů. S ostatními doporučenými postupy se shodují pouze v možnosti využít antidepresiva (trazodon, mirtazapin, agomelatin) a v užití zolpidemu (jen u pacientů starších 65 let a jen dlouhodobě – v rozporu s ostatními doporučenými postupy i příbalovou informací). Pro potenciál synchronizovat biologické rytmy jsou favorizována antiepileptika (lamotrigin, valproát sodný), stabilizátory nálady (lithium) a antipsychotika druhé generace (tiapridal, olanzapin, risperidon). Indikace vyplývající z příbalové informace i nežádoucí účinky a rizika léků nejsou zohledněny. Kromě zolpidemu je u pacientů starších 65 let doporučován i alprazolam a bromazepam k dlouhodobé substituci „endogenních benzodiazepinů“. Úloha fytofarmak (levotryptofanu a valeriánských kapek) je považována za „nezanedbatelnou“.

Klíčová slova: doporučené postupy, hypnotika, kognitivně-behaviorální terapie, nespavost, psychoterapie.

balm, passionflower, valerian drops), homeopathy and acupuncture.

Usage of melatonin is recommended according to Guidelines of the Czech Psychiatric Association (CzMA) and Czech Society of General Practice (CzMA), but isn't recommended according to European Sleep Research Society and American Academy of Sleep Medicine. Trazodone is not recommended for the risk of side effects (or lack of the data on their side effects) according to American guidelines, but is recommended according to all others cited guidelines.

Guidelines of the Czech Society of General Practice (CzMA) mentioned psychotherapy marginally and only as a list of regime rules and stimulus controls. These guidelines are in concordance with other cited guidelines in recommendation of usage Anti-depressants (trazodone, mirtazapine, agomelatine), antiepileptics (lamotrigine, valproate devices), mood stabilizers (lithium) and in usage of zolpidem (but only in patients over 65 and only in long-term scheme – in conflict with other cited guidelines and summary of product characteristics). The second-generation antipsychotics (tiapride, olanzapine, risperidone) and anticonvulsants (lamotrigine, valproate acid) are preferred for the potential to synchronize biological rhythms. Indications of summary product characteristics as well as adverse reactions and risks of drugs were not accounted. In patients over 65 years, zolpidem, alprazolam and bromazepam are recommended as a long-term substitution of lack of “endogenous benzodiazepine”. The role of phytopharmaceuticals (L-tryptophan, Valerian drops) is “not negligible”.

Key words: cognitive-behavioral therapy, guidelines, hypnotics, insomnia, psychotherapy.

ÚVOD

Nespavost je nejčastější poruchou spánku postihující 35 % Američanů a 25 % obyvatel západní Evropy (data pro Francii, Spojené království, Itálii, Německo). Výjimku tvoří např. Norsko, kde je výskyt nespavosti 11,7 %.¹ V Číně

je prevalence nespavosti 15 %² a v Rusku je popisována u 49 % mužů a 51 % žen žijících v Moskvě a u 49,3 % mužů a 26,7 % žen ve Voroněži.³ I v České republice patří nespavost k nejčastějším poruchám spánku a její prevalence se odhaduje na 5–35 %.⁴

Klasifikace nespavosti i přístupy k její léčbě se v posledních letech významně vyvíjejí. V České republice jsou v současné době k dispozici doporučené postupy (DP) v léčbě nespavosti vytvořené Psychiatrickou společností České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (PS ČLS JEP) v roce 2014 a Společností všeobecného lékařství ČLS JEP (SVL ČLS JEP) v roce 2011, novelizované v r. 2017.⁴⁻⁶ V roce 2017 vydala Americká akademie spánkové medicíny (American Academy of Sleep Medicine, AASM) a Evropská společnost pro výzkum spánku (European Sleep Research Society, ESRS) aktualizované DP v léčbě (chronické) nespavosti. Cílem tohoto přehledného sdělení je shrnout publikované české i mezinárodní DP a poukázat na aktuální přístupy a změny v problematice insomnie.

VYMEZENÍ POJMU INSOMNIE, ZMĚNY V KLASIFIKACI, DIAGNOSTIKA

Chronická nespavost je charakterizována jako přetrvávající obtíže s navozením a udržením spánku, jeho délkou, konsolidací a kvalitou, které se projevují narušením denních činností při dodržení podmínek vhodných pro spánek (adaptováno dle 3. revize International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3).⁷ Diagnostická kritéria jsou uvedena v tabulce (tab. 1), lze je však shrnout takto: kromě udávaných subjektivních obtíží s nespavostí (řádek A) musí být přítomen i objektivní symptom (B), obtíže se musejí vyskytovat alespoň třikrát týdně (D) po dobu minimálně tři měsíců (E) při vyloučení jiné příčiny (C, F). Jsou-li splněny všechny podmínky kromě délky trvání (řádek E), je na nespavost nahlíženo jako na krátkodobou (short-term insomnia).⁷

Veškeré níže citované doporučené postupy (DP) týkající se nespavosti jsou zaměřeny na léčbu nespavosti chronické (není-li uvedeno jinak). Krátkodobá (či akutní) nespavost je v populaci běžným fenoménem, který je zpravidla vázán na stresové období v životě nebo je symptomem jiné

nemoci. Běžně pomine po odeznění spouštěče a nevyžaduje specifickou léčbu. Vlivem predisponujících, precipitujících a udržovacích faktorů však může nabýt autonomie a stát se chronickou nespavostí s nutností léčby.^{4,8,9}

Dříve užívané rozdělení insomnie na „primární“ (dle Mezinárodní klasifikace nemocí, MKN-10, jako F51.0) a „sekundární“ (či „organicky podmíněnou“, dle MKN-10 jako G47.0) přinášelo řadu diagnostických rozpaků. Nespavost může být zrovna tak první obtíží, přivádějící pacienta k vyšetření, jako může být pacientem „přehlížena“ a vnímána jako „nutná komplikace“ např. při chronické bolesti. Proto bylo s poslední revizí ICSD-3 (3. revize International Classification of Sleep Disorders)⁷ rozdělení insomnie na „primární“ a „sekundární“ zcela opuštěno. Důvody pro opuštění předchozí koncepce byly mimo jiné nedostatečné znalosti patofyziologických mechanismů rozvoje chronické nespavosti, stejně jako často obtížně posouditelná kauzalita a provázanost přítomných komorbidit, nejčastěji deprese.^{7,8}

Diagnostika insomnie je především klinická. Opírá se o anamnézu s důrazem na anamnézu spánkovou, která může být dokumentována spánkovým deníkem a doplněna dotazníky (např. Insomnia Severity Index). Při odebrání anamnézy zjišťujeme především, zda nespavost není symptomem jiného závažného interního či psychiatrického onemocnění či zda není noční spánek narušen jinou poruchou spánku. Nespavost je často asociována s depresí či úzkostí, zrovna tak mohou být příčinou narušené kontinuity spánku i v populaci velmi časté poruchy dýchání ve spánku – syndrom obstrukční spánkové apnoe. Nekvalitní spánek může pacient dezinterpretovat jako nespavost. Na druhou stranu při pečlivě vedeném anamnestickém pohovoru nebývá obtížné jednotlivé nosologické jednotky rozlišit.

Nedílnou součástí diagnostiky je pak klinické vyšetření, jehož cílem je především vyloučit jiné onemocnění, které by nespavost způsobovalo a mohlo by být efektivně léčeno. Nespavost mohou způsobovat či potencovat některé léky (z betablokátorů propranolol, metoprolol, pindolol; z hypolipidemik atorvastatin; metylxantiny, kortikoidy,

Tab. 1. Diagnostická kritéria chronické nespavosti, modifikováno dle ICSD-3.

Povinná kritéria:					
A. Problémy se spánkem	Obtížné usnutí	Obtížné udržení spánku	Předčasné buzení (než plánováno)	Překážky bránící pravidelnému režimu	U dětí: nutná přítomnost rodiče
B. Symptomy	Neklid	Únava	Nesoustředěnost	Problémy s pozorností	Poruchy paměti
	Snížený výkon ^a	Neosvěživý spánek	Poruchy nálad	Denní spavost	Narušené chování ^b
	Demotivace	Nespokojenost se spánkem	Ztráta iniciativy	Chybovost, nehodovost	Obavy ze spánku
C. Prostředí	Obtíže nelze vysvětlit nedostatkem příležitostí (např. času na spánek)		Obtíže nelze vysvětlit nevhodnými okolnostmi (např. nevhodným prostředím)		
D. Četnost	Obtíže (řádek A a B) se vyskytují minimálně třikrát týdně.				
E. Trvání	Obtíže (řádek A a B) trvají minimálně tři měsíce.				
F. Jiné	Obtíže nelze lépe vysvětlit jinou poruchou spánku.				

Pozn.: ^anarušené společenské, rodinné, pracovní či akademické výkony; ^bhyperaktivita, impulzivita, agresivita, podrážděnost.

Pro diagnózu chronické nespavosti musejí být splněny všechny výše uvedené řádky A až F, z toho v každém řádku kritérií musí být splněna alespoň jedna podmínka. Pro diagnózu akutní nespavosti musejí být splněny shodné podmínky s výjimkou délky trvání – pro dg. akutní nespavost obtíže kratší než 3 měsíce.

Tab. 2. Léky způsobující a potencující nespavost, modifikováno dle Malangu²⁸ a Pretl et al.⁶

Léková skupina	Příklad léku (je-li k dispozici)
Betablokátory	propranolol, metoprolol, pindolol
Blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)	escitalopram
Antidepresiva skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)	duloxetin
Antidepresiva skupiny inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO)	
Antiepileptika	lamotrigin, levetitracetam, topimarát
Antihistaminika	loratidin (v kombinaci s pseudo-efedrinem)
Antimalarika ze skupiny aminochinolonů	
Antipsychotika	aripiprazol, asenapin
Antituberkolytika	
Benzimidazoly	albendazol
Biologická léčba	infiximab
Bronchodilatancia	metylxantiny
Centrálně působící anorektika	sibutramin, bupropion, tesofensin
COX-2 inhibitory	celecoxib, rofecoxib
Diuretika	
Endokrinně aktivní látky	prednison, prednisolon a jiné kortikosteroidy, tyroxin, hormonální antikoncepce (blíže nespécifikována)
Fluorochinolony	gatifloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin
Hypolipidemika	atorvastatin
Cholinesterázové inhibitory	donepezil, galantamin
Inhibitory zpětného vychytávání norepinefrinu	reboxetin
Látky působící proti muskarinovým receptorům	oxybutinin, tolterodin, fesoterodin, propiverin, solifenancin, darifenancin, trospium
Lipopeptidová antibiotika	daptomycin
Nesteroidní antiflogistika	
Neuroleptika	risperidon, paliperidon
Nootropika	piracetam
Opiáty, opioidy a agonisté	marihuana, nalmefen, dextrometorfan
Stimulancia	amfetamin a jeho deriváty, metylfenidát
Virostatika cílená na retroviry	emtricitabin, tenofvir, efavirenz

centrálně působící anorektika, nazální dekongestiva),⁶ podrobněji v tab. 2.

Většina pacientů s nespavostí nevyžaduje žádné specializované vyšetření ani dispenzarizaci u specialisty a léčba by měla být koordinována praktickým lékařem. V ambulanci praktického lékaře je pak vhodné při prvních stescích pacienta na nespavost doplnit alespoň základní laboratorní screening včetně endokrinologického (hladiny thyreotropinu a volné frakce tyroxinu). Zároveň by mělo

být zohledněno případné úzkostné a depresivní ladění pacienta vzhledem k provázené problematice deprese, úzkostných poruch a nespavosti. Paraklinická vyšetření, tedy polysomnografie ani aktigrafie, nejsou ke stanovení diagnózy nespavosti rutinně indikována a využívají se pouze ve specifických situacích.

Aktigrafie je několikadenní snímání pohybové aktivity pacienta nejčastěji z horní končetiny. Z pohybové aktivity se pak určuje doba spánku. Toto vyšetření se užívá spíše při vyšetření poruch cirkadiálního rytmu, v případě insomnie může nahradit v některých případech spánkový deník. V současné době jsou aktigrafy často již běžnou součástí i spotřební elektroniky (chytré hodinky, smart watch).

Polysomnografie (PSG) je komplexní somnologické vyšetření využívané jako zlatý standard v diagnostice prakticky všech poruch spánku, respektive v jejich diferenciální diagnostice. V průběhu celonočního vyšetření je natáčen elektroencefalogram, současně je snímán elektrokardiografický záznam, jsou monitorovány pohyby očí pomocí elektrookulografie a pohyby končetinami i svalový tonus brady prostřednictvím elektromyografického záznamu. Dále je monitorováno dechové úsilí (pohyby hrudníku a břicha), saturace krve kyslíkem, proud vydechaného vzduchu nosem i ústy a registrováno případné chrápání (speciálním mikrofonem). Celou noc je kontrolována i poloha pacienta a je pořizován videozáznam. Polysomnografie je v diagnostice nespavosti využívána pouze výjimečně a jen v následujících situacích:^{5,8}

- při podezření na jinou spánkovou poruchu (periodické pohyby končetin ve spánku a další). Při podezření na syndrom spánkové apnoe dostačuje limitovaná polygrafie (alespoň 6 kanálů – pohyby hrudníku, břicha, proud vzduchu nosem, saturace, chrápání, elektrokardiogram nebo elektroencefalogram, odvozená bývá i poloha pacienta);
- ke stanovení diagnózy mispercepce spánku (též „paradoxní insomnie“), kdy máme podezření, že pacientem referovaná délka spánku či doba usnutí nekoreluje se skutečnou situací;
- při insomnii rezistentní k terapii;
- u pacientů v rizikových profesích, např. profesionální řidiči (zde by však kromě celonoční polysomnografie byl vhodný i test mnohočetné latence usnutí, tedy série pěti 20minutových PSG vyšetření během dne, kdy je zjišťována latence usnutí a přítomnost patologického usnutí spánku s rychlými pohyby očí);
- dále se polysomnografie využívá ve výzkumu nespavosti.^{5,8}

JEDNOTLIVÉ TERAPEUTICKÉ POSTUPY UŽÍVANÉ V LÉČBĚ NESPAVOSTI

Psychoterapie v léčbě nespavosti

Psychoterapie je definována v lékařském slovníku jako „lčba psychologickými prostředky (hypnózou, autogenním

tréninkem, muzikoterapií, arteterapií, skupinovou léčbou apod.), která umožňuje nemocnému, aby si hlouběji uvědomil podstatu svého onemocnění a problému a aby se naučil mu sám svými silami čelit¹⁰. Jiný výklad nabízí Prochaska: „psychoterapie je odborná a záměrná aplikace klinických metod a interpersonálních postojů vycházejících z uznávaných psychologických principů se záměrem pomoci lidem změnit jejich chování, myšlení, emoce a/nebo osobní charakteristiky směrem, které obě strany považují za žádoucí“.¹¹

Z psychoterapeutických směrů se v léčbě nespavosti uplatňuje zejména varianta kognitivně-behaviorální terapie cílené na nespavost (Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia, CBT-I).⁹ CBT vznikla splynutím dvou starších terapeutických směrů:

a) původní behaviorální terapie (BT) se v čisté podobě zaměřovala na cílenou změnu chování či získání dovednosti a jen omezeně reflektovala vlastní psychické procesy (např. škálováním míry úzkosti či strachu), aniž by se je snažila pochopit.¹¹ V rámci CBT-I se pak BT uplatňuje jako spánková restrikce, edukace spánkové hygieny a režimová opatření. Se spánkovou hygienou a s ní souvisejícími režimovými opatřeními prakticky splývá v anglicky psané literatuře užívaný termín „kontrola stimulů“ („stimulus control“).^{4,8,9}

Kontrola stimulů je definována jako „systém behaviorálních instrukcí sloužící k opětovnému spojení postele a ložnice se spánkem a opětovnému nastolení udržitelného spánkového režimu“ pomocí prvků spánkové hygieny.⁸

Další technikou BT je práce s restrikcí spánku, která vede k vytvoření spánkového tlaku a k prohloubení spánku s méně probuzeními;⁹

b) kognitivní terapie (CT) pracuje s vlastními myšlenkovými procesy a naučenými vzorci chování. V oblasti CBT-I se zaměřuje na automatické myšlenky a úzkost spojené s usínáním. Vysvětluje, jak mohou obavy a strach zhoršovat usnutí. Obecně CT pomáhá pacientům pochopit spojitost jejich jednání a chování s obtížnými situacemi, do kterých se dostávají. Zde jsou již v mnohem větší míře nutně zastoupené takzvané společné faktory terapie, které se uplatňují v každém (psycho)terapeutickém procesu (terapeutický vztah s psychoterapeutem, pozitivní motivace a očekávání atd.).^{9,11} Vlastní terapeutický proces pak vede ke změně v jednání (myšlení, chování, ...) jedince, které obě strany považují za příznivé (zlepšení spánku, zmírnění obtíží).¹¹

Stejně jako u komplexnější CBT probíhá i u samotné BT psychoterapeutický proces, ale méně intenzivně a pomaleji než při „plné“ CBT. Právě BT (edukace a vedení ke spánkové hygieně s prvky spánkové restrikce) je často na úkor kognitivní složky upřednostněna. I samotná BT je v léčbě nespavosti účinná a je často i nezbytným a doporučeným prvním krokem.^{9,12} V souladu s tímto přístupem jsou i recentní DP PS ČLS JEP, podle nichž je vhodné léčbu zahájit edukací spánkové hygieny a vedení spánkového deníku (tedy prvky BT).⁵ Rozšíření o kognitivní složku (práce s jádrovými přesvědčeními, životními schémata, automatickými myšlenkami, aktivační a relaxační techniky) do klasického pojetí CBT^{13,14} ale efekt terapie ještě

posiluje a díky pochopení souvislostí vede k efektivnějším, rychlejším a trvalejším změnám zaběhlých stereotypů jednání a uvažování. Efektu se v léčbě nespavosti dosahuje zpravidla po 4–8hodinových sezeních CBT v týdenním intervalu.^{8,13–15}

V metaanalýze zaměřené na efekt CBT-I v léčbě nespavosti byl v době ukončení terapie prokázán její střední až velký efekt na řadu parametrů hodnocených v rámci spánkových deníků či PSG (latence usnutí, celková doba bdělosti a spánku, doba bdělosti po usnutí, čas strávený na lůžku, spánková efektivita a počet probuzení).¹⁶

CBT může být vedena jako individuální terapie či jako skupinová psychoterapie. Volba skupinové či individuální práce je na klientovi. Oba způsoby nabízejí své výhody, omezení a specifika:

a) pro řadu klientů je ostych spojený se sdílením intimních prožitků s celou skupinou často hlavní důvodem, proč volí individuální psychoterapii. Při individuální práci se také může lépe vyvíjet „terapeutická zakázka“, např. klient nabízí souvislost nespavosti se stresem pramenícím v rodině a tíhne spíše k vyřešení rodinné situace. Individuální práce skýtá i větší prostor pro hledání hlubších souvislostí se zažitými vzorci chování a jednání a může vést k rozsáhlejšímu procesu u klienta. Dle DP pro poskytování CBT-I dostačují nejčastěji čtyři hodinová sezení: vstupní vyšetření, edukace behaviorálních opatření, doplnění práce s myšlenkami k rozšíření do kognitivně-behaviorálního rámce a závěrečné sezení;⁹

b) terapeutický rozměr a dynamika skupinové práce umožňují klientovi získat zpětnou vazbu od skupiny, bezpečně sdílet a prožít bezpečně přijetí. Klienti bývají často k další terapii lépe motivováni, protože cítí odpovědnost vůči skupině současně s podporou a zájmem. Skupinová terapie může být finančně i časově dostupnější, zvláště ve větších městech, kde jsou delší čekací doby. V léčbě nespavosti se efekt CBT při skupinovém designu dostavuje zpravidla po 4–8 hodinových sezeních v týdenním intervalu.^{8,13–15}

Význam psychoterapeutických metod v léčbě nespavosti

CBT-I je podle aktuálních DP ESRS a AASM postupem první volby v léčbě chronické nespavosti.^{8,17} Dle DP PS ČLS JEP by prvním krokem léčby nespavosti měly být prvky BT, která může být následně rozšířena do klasické CBT-I (viz výše). Pokud pacient zvolí farmakoterapii, která u něho selže, je následně jako „poslední možnost“ opět doporučeno zvážení psychoterapie.⁵ DP SVL ČLS JEP konstatují, že jsou při nespavosti v ČR užívána nejčastěji hypnotika. Psychoterapie je uvedena pouze okrajově a zavaděčím způsobem – pod pojmem psychoterapie jsou zmíněna režimová opatření spánkové hygieny a kontrola stimulů.⁶ Vlastní kognitivní složka zmíněna není a jsou opomenuty principy psychoterapie (terapeutický proces, role psychoterapeuta).

Prezentovanou alternativou klasické CBT-I je tzv. „Internet Guided Therapy“ (IT), tedy „CBT-I“ poskytovaná on-line bez účasti terapeuta.¹⁸ IT byla v jedné ze studií porovnána s klasickou CBT-I a autoři studie uvádějí

absenci signifikantních rozdílů v efektivitě CBT-I (v jejich pojetí) a IT v léčbě nespavosti u adolescentů. Obsah sezení „CBT-I“ a internetových lekcí se zásadně nelišil (edukace režimových opatření a s tím spojené úkoly, relaxace, cvičení na kognitivní restrukturalizaci, spánková restrikce, individualizované doporučení změn spánkového režimu). Ve verzi CBT-I používané v této studii tedy kromě jednoho cvičení (zaměřeného na kognitivní restrukturalizaci bez terapeutické práce) zcela chybí kognitivní složka. Absence přímého kontaktu s psychoterapeutem při internetových lekcích měla být nahrazena patnáctiminutovým chatem s terapeutem on-line. Přestože autoři slibují v úvodu „stejně zlepšení“ u obou metod, připouštějí dále v textu, že nebylo dosaženo klinicky signifikantního zlepšení ani jejich zjednodušenou verzí CBT-I ani nabízenou IT, protože veškeré změny dosažené pomocí CBT-I i IT byly klinicky nevýznamné. Srovnatelně se zlepšila efektivita spánku (o 6 %) a spánková latence, u IT došlo k prodloužení délky spánku (o 14 minut). Ve srovnání s výše uvedeným středním až velkým efektem CBT-I¹⁶ je tak výsledek nutné interpretovat spíše jako průkaz nutnosti využití komplexního pojetí psychoterapie (CBT-I), zatímco redukovaná verze „CBT-I“ (prováděná v rámci IT či u kontrolní skupiny) nepřináší pacientům významný benefit.

CBT-I není jediným psychoterapeutickým směrem, který může být užit v léčbě nespavosti, je však jediným směrem, u kterého je klinický efekt bezpečně potvrzen studii splňujícími kritéria evidence based medicine. Jako jediná metoda (a na rozdíl od farmakoterapie) tak dosáhla úrovně silného doporučení s vysokou mírou evidence při hodnocení ESRS v léčbě nespavosti.⁸ Současně jsou pro CBT-I vypracované a standardizované postupy, které mohou jednotliví psychoterapeuti adaptovat a aplikovat při své terapeutické práci.⁹

Jako nejperspektivnější (experience based) a běžně užívaná alternativa se jeví hypnoterapie, tedy léčba s využitím hypnózy. Opakované snahy její efekt potvrdit studii však selhávají.^{19,20} DP ESRS shrnují, že používání hypnózy vede k prokazatelnému zkrácení doby usnutí, ale je nutné další studium jejího efektu vzhledem k nízké kvalitě dostupných studií.⁸

U anxiózně laděných pacientů mohou dobře působit relaxační (např. progresivní svalová relaxace a autogenní trénink) a imaginativní techniky (např. imaginace a meditace). Imaginativní techniky ani techniky integrativní psychoterapie nebyly stran klinického efektu na nespavost testovány.

Navzdory prokazatelnému efektu kognitivně-behaviorální terapie v léčbě nespavosti je dle zkušeností autorů možnost jejího využití často limitovaná přístupem pacientů k péči o své zdraví. V tomto ohledu zastávají pacienti často pasivní pozici a vyžadují preferenčně léčbu pomocí farmakoterapie. Na druhé straně zvláště u mladších pacientů se autoři stále častěji setkávají se zájmem léčit nespavost bez nutnosti farmakoterapie, a často pouhé navedení pacienta k režimovým opatřením, práci se stresem a relaxací problém s nespavostí vyřeší. Pro starší pacienty bohužel zůstává nabídka psychoterapie či péče psychologa často nepřekonatelnou výzvou.

Farmakoterapie nespavosti

Účinnost benzodiazepinů (BZD) je srovnatelná s agonisty benzodiazepinových receptorů (BZRA),⁸ ale výskyt nežádoucích účinků (NÚ; reziduální sedace a riziko rozvoje závislosti) je vyšší. S ohledem na poměr rizika a benefitu DP AASM nedoporučují BZD a doporučují v léčbě chronické nespavosti BZRA.¹⁷

DP ESRS považují BZD za efektivní v léčbě akutní nespavosti.⁸ Krátkodobě působící BZD mají méně NÚ než déle působící BZD.^{4,8} Při léčbě nepřesahující čtyři týdny patří mezi doporučené léky, delší užití není doporučeno pro nedostatečnou znalost NÚ při dlouhodobém užití. Pacienty užívající BZD denně je doporučeno převést na užívání intermitentní.⁸ Nutnost krátkodobé léčby zdůrazňují i DP PS ČLS JEP.⁵

V opozici s ostatními DP stojí DP SVL ČLS JEP, které na jedné straně považují užívání BZD i BZRA za obsoletní (bez znalosti etiologie chronické nespavosti) a varují před NÚ, na druhé straně je u pacientů starších 65 let v rozporu s SPC i ostatními DP doporučují k dlouhodobé „substituci“ předpokládané „věkem podmíněné insuficience receptorů GABA a nedostatku endogenních benzodiazepinů“. U ostatních pacientů favorizují (před BZD a BZRA) antidepresiva, psychoprophylaktika a antipsychotika druhé generace. Z NÚ u BZD a BZRA jsou uváděny změny struktury spánku, riziko rebound-insomnie při rychlém vysazení, riziko závislosti a poruchy paměti a stavy noční zmatenosti u starších pacientů.⁶ Předchozí verze DP SVL ČLS JEP z roku 2011 poukazovala na dominantní pozici BZD a BZRA v léčbě chronické nespavosti a upozorňovala, že užití BZD (alprazolamu, bromazepamu) a BZRA (zolpidemu) při krátkodobé nespavosti může zabránit chronifikaci nespavosti.⁴

Midazolam je dle DP PS ČLS JEP účinný a bezpečný při užití nepřesahujícím dva týdny. Pro amnestický efekt, riziko rebound-insomnie (nespavost vzniká z náhlého vysazení hypnotik a sedativních léků) a úzkosti není vhodný jako lék první volby.⁵ Ostatní BZD nejsou dle DP PS ČLS JEP doporučeny.

Alprazolam a bromazepam jsou dle DP SVL ČLS JEP vhodné při nespavosti s poruchou udržení spánku u pacientů starších 65 let (viz výše). Naopak pro dlouhý biologický poločas je nevhodný diazepam.⁶

Krátkodobé užití oxazepamu je indikované (v souladu s SPC) při akutní nespavosti spojené s úzkostí z pobytu v nemocnici. Jeho podávání ale nemůže být doporučeno do chronické medikace po propuštění do domácí péče. Z DP AASM vyplývá, že oxazepam signifikantně zkracuje latenci usnutí a zlepšuje kvalitu spánku. Některé práce obsažené v DP AASM zmiňovaly i prodloužení celkové doby spánku, jiné práce poukazovaly na kratší latence usnutí ve srovnání s BZRA, ale při současně vyšším riziku NÚ.¹⁷ Z hlediska bezpečnosti by užití BZD nemělo přesáhnout 2 týdny pro narůstající riziko NÚ, především rebound insomnie a rozvoje tolerance na lék.

Agonisté benzodiazepinových receptorů (nebenzodiazepinová hypnotika, benzodiazepinům podobná hypnotika, nebo též „Z-látky“, BZRA) jsou široce užívanou skupinou léčiv. Jedná se o jedinou lékovou skupinu, která je shodně doporučována DP AASM, ESRS, PS ČLS JEP

i SVL ČLS JEP (zde jen u pacientů starších 65 let).^{5,6,8,17} Mezi zástupce dostupné v ČR patří zolpidem a zopiklon. Dle DP ESRS vedlo užití BZRA ke klinickému zlepšení u 76,7 % pacientů s insomnií a u 47,7 % bylo dosaženo remise. Jejich efekt je prokázán i u krátkodobé nespavosti. Jak je uvedeno výše, efekt BZRA je srovnatelný s BZD, ale riziko NÚ je menší.⁸ U BZRA je shodně doporučeno užití nepřesahující čtyři týdny, při delším užití je předpoklad vyššího rizika NÚ (dlouhodobé užití nebylo testováno).⁸ Jako nejčastější NÚ je uváděno narušení kognitivních funkcí. Pozorovaný vyšší výskyt infekcí při denním užívání zolpidemu a zopiklonu je pravděpodobně náhodný jev. Podobně zvýšená četnost sebevražedných pokusů a sebevražd u pacientů užívajících zolpidem je pravděpodobně spíše důsledkem komorbidního výskytu nespavosti a deprese. Dle DP PS ČLS JEP jsou BZRA doporučeny u všech pacientů trpících nespavostí (alespoň jeden měsíc) mladších 55 let a netrpících současně depresí. Užití BZRA je však doporučeno nejvýše po dobu čtyř týdnů s vědomím rizika rozvoje závislosti při delším a pravidelném užívání.⁵ Současná podoba DP SVL ČLS JEP nerozlišuje mezi BZD a BZRA, nedoporučuje užití ani jedné z těchto lékových skupin a preferuje spíše antidepresiva, psychoprophylaktika a antipsychotika druhé generace (viz dále).⁶

Zolpidem (10 mg) může být v souladu s DP AASM a SVL ČLS JEP použit v léčbě subtypu nespavosti s poruchou navození spánku,^{6,17} neboť klinicky významně zkracuje dobu usnutí a bdělost při opětovném probuzení a zvyšuje subjektivně vnímanou kvalitu spánku.¹⁷ Z NÚ jsou zmiňovány amnézie, závratě, útlum, bolesti hlavy, nauzea a poruchy chuti. Jejich výskyt však v publikovaných studiích signifikantně nepřevyšoval incidenci těchto NÚ ve skupině pacientů užívajících placebo.¹⁷ Zolpidem a zopiklon jsou dle DP PS ČLS JEP lékem první volby u většiny pacientů (u pacientů mladších 55 let a netrpících současně depresí) po dobu maximálně čtyř týdnů. Při jejich selhání je druhou volbou melatonin s prodlouženým uvolňováním a poslední volbou zvážení (přehodnocení) psychoterapie.⁵ Zásadní rozpor tedy mezi DP nalzáme v cílové skupině a délce užívání: DP ESRS, AASM a PS ČLS JEP shodně doporučují v souladu se souhrnem údajů o léčivém přípravku maximálně čtyřtýdenní užití.^{5,8,17} DP SVL ČLS JEP oproti tomu obecně BZRA nedoporučují a v rozporu s ostatními postupy doporučují zolpidem k dlouhodobé léčbě u skupiny pacientů starších 65 let k substituci „věkem podmíněné insuficience receptorů GABA a nedostatku endogenních benzodiazepinů“.⁶

Zopiklon patří mezi léky doporučené DP ESRS a PS ČLS JEP. Tyto DP v indikaci užití ani v otázce bezpečnostního profilu nerozlišují mezi zolpidemem a zopiklonem.^{5,8} K zopiklonu se současně DP SVL ČLS JEP nevyjadřují.⁶ Zopiklonu příbuzný lék eszopiklon, který je v ČR nedostupný, patří mezi léky doporučené dle DP AASM.¹⁷

Dle DP ESRS a AASM nebyl klinický efekt melatoninu prokázán a data o výskytu NÚ nejsou dostatečná, shodně proto melatonin nedoporučují s odkazem na nehodnotitelný poměr rizika-benefitu.^{8,17} DP SVL a PS ČLS JEP naopak shodně doporučují melatonin s pozvolným uvolňováním u pacientů starších 55 let.^{5,6} DP PS ČLS JEP ještě specifikují, že léčba nesmí přesáhnout 13 týdnů a při selhání léčby je druhou volbou BZRA, třetí volbou sedativní

antidepresivum a poslední volbou zvážení (přehodnocení) psychoterapie.⁵

Antidepresiva se sedativním účinkem jsou doporučena v léčbě nespavosti jak dle DP ESRS, tak dle DP SVL ČLS JEP.^{6,8} Dle DP AASM nejsou antidepresiva primárně určena k léčbě nespavosti a nemají být v léčbě izolované nespavosti využívána pro riziko závažných NÚ.¹⁷ DP PS ČLS JEP doporučují sedativní antidepresiva jako léky první volby u pacientů s kombinovanou depresí a nespavostí a zároveň jejich preskripci současnou depresí podmiňují.⁵ Doporučená antidepresiva dle DP ESRS, SVL a PS ČLS JEP jsou: agomelatin,^{6,8} amitriptylin (tricyklické antidepresivum),^{5,8} mirtazapin (noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva)^{5,6,8} a trazodon (serotoninový antagonisté a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).^{5,6,8} Nejčastějším NÚ sedativních antidepresiv je riziko reziduální sedace v následujícím dni a u mirtazapinu pak časnější manifestace syndromu neklidných nohou.⁵ Dle DP PS ČLS JEP jsou lékem první volby u pacientů trpících současně depresí a nespavostí trazodon (50–150 mg), mirtazapin (7,5–30 mg) nebo amitriptylin (12,5–50 mg). Při selhání antidepresiv je druhou volbou BZRA, třetí volbou melatonin s prodlouženým uvolňováním, čtvrtou volbou je vyzkoušet jiné sedativně působící antidepresivum, poslední volbou pak zvážení (přehodnocení) psychoterapie. DP SVL ČLS JEP upřednostňují sedativní antidepresiva spolu s antiepileptiky a antipsychotiky před konvenčními BZRA a BZD.⁶

Trazodon není dle DP AASM doporučen v léčbě izolované chronické nespavosti, protože nebyl prokázán jeho dostatečný efekt a současně je vysoké riziko NÚ (bolest hlavy a vyšší denní spavost).¹⁷

Skupina SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) je dle DP PS ČLS JEP nevhodná pro možnost indukce farmakologicky navozené insomnie.⁵ Fluoxetin, sertralín a citalopram byly přítomny v DP SVL ČLS JEP z roku 2011 doporučeny⁴, v současné podobě DP již nefigurují.⁶

Agomelatin (Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist) dostupný v ČR a dle SPC indikovaný v léčbě těžké depresivní epizody je dle DP SVL ČLS JEP a ESRS vhodný k terapii nespavosti^{6,8} a kombinuje „hypnotickou složku“ antidepresiva a „chronobiologický“ účinek melatoninu.⁶ V DP PS ČLS JEP a AASM nebyl agomelatin hodnocen.

Dosulepin je v ČR dostupné antidepresivum často užívané off-label v léčbě nespavosti; bez stanoviska citovaných doporučených postupů profesních organizací.

Ze skupiny antiepileptik lze v léčbě nespavosti při epilepsii zvážit využití pregabalínu, gabapentinu a tiagabínu – pouze však při splnění dalších indikačních kritérií jednotlivých léků. DP AASM posuzovaly užití gabapentinu pro léčbu nespavosti se závěrem „nehodnotitelné“.¹⁷ DP ESRS konstatují, že pregabalin je v klinické praxi v léčbě nespavosti využíván, a doporučují další studium působení léku v této indikaci.⁸ Tiagabín je dle DP ESRS striktně nedoporučen.⁸ DP PS ČLS JEP umožňují podání pregabalínu, gabapentinu a tiagabínu jen ve zcela výjimečných případech, neboť jejich účinek nebyl prověřen studiemi a mohou mít závažné NÚ.⁵ V opozici stojí DP SVL ČLS JEP, které antiepileptika (lamotrigin a valproát sodný) považují

za „vhodnější“ než standardně užívané BZD a BZRA, neboť předpokládají současný „synchronizační potenciál na biologické rytmy“, aniž uvádí zdroj této premise.⁶ DP SVL ČLS JEP však neupřesňují, že se jedná o léky s výrazným rizikem závažných NÚ a indikace jednotlivých antiepileptik se spíše odvíjejí od typu epileptického záchvatu a dalších faktorů, např. fertility pacientky s epilepsií.

Antipsychotika (chlorprothixen, levomepromazin, melperon, olanzapin, pipamperon, prothipendyl, quetiapin) nejsou v léčbě izolované nespavosti běžně užívána a nejsou v této indikaci doporučena DP ESRS pro neprokázaný efekt na nespavost a riziko významných NÚ.⁸ DP AASM se z antipsychotik zaměřily na quetiapin, který není doporučen pro neprokázaný efekt.¹⁷ Podobně dle DP PS ČLS JEP mohou být olanzapin a quetiapin v léčbě nespavosti vyzkoušeny jen ve zcela výjimečných případech, neboť jejich pozitivní účinek nebyl publikovanými studiemi prokázán a mohou mít závažné NÚ.⁵ V opozici stojí DP SVL ČLS JEP, které užití antipsychotik (tiapridalu, olanzapinu a risperidonu) favorizují před BZD a BZRA, protože patří mezi „synchronizátory biologických rytmů“, autoři tuto preferenci vysvětlují schopností těchto léků ovlivnit

nejen start a kontinuitu spánku (jako BZD a BZRA), ale právě i synchronizaci biologických rytmů.⁴ Tiapridal je dokonce autory DP SVL doporučován k dlouhodobému užití u starších pacientů jako substituční léčba předpokládané insuficience endogenních BZD a receptorů kyseliny gama-aminomáselné, podobně jako doporučují u BZD a BZRA.⁶ Verze DP SVL ČLS JEP z roku 2011 ještě vyzdvihovala při rezistentní insomnii levomepromazin.⁴

Z nových preparátů uvádíme suvorexant, antagonistu orexinových receptorů, který je dle SPC indikován k léčbě obou typů nespavosti (nespavost s poruchou navození i udržení spánku). V ČR není dosud dostupný.

Antihistaminika (promethazin) nejsou dle DP ESRS⁸ v léčbě nespavosti doporučena pro nedostatečnou znalost efektu a NÚ. DP AASM hodnotily z antihistaminik difenhydramin se závěrem nedoporučení pro neprokázaný (klinický) efekt a neznalost rizik při užití v této indikaci. DP PS ČLS JEP se k problematice podávání antihistaminik v indikaci insomnie nevyjadřují. Současná novelizace DP SVL ČLS JEP nezastává k promethazinu žádné stanovisko,⁶ předchozí verze vyzdvihovala promethazin v léčbě nespavosti pro jeho dobrou snášenlivost.⁴

Tab. 3. Shrnutí doporučených postupů AASM, ESRS a PS a SVL ČLS JEP pro léčbu chronické nespavosti

	AASM (2017)	ESRS (2017)	PS ČLS JEP (2014)	SVL ČLS JEP (2011) ¹
1. volba	CBT-I	CBT-I	BT, následně CBT	není definována
Alternativa terapie	K udržení spánku: [suvorexant, doxepin] K navození spánku: [zaleplon, triazolam, ramelteon] V obou indikacích: zolpidem, [eszopiklon, temazepam]	BZRA: zolpidem, zopiklon, [zaleplon] BZD: diazepam, oxazepam, [flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, temazepam, triazolam] Antidepresiva: agomelatin, amitriptylin, mirtazapin, trazodon [trimipramin, doxepin, mianserin] ²	Obecně: BZRA U pacientů 55+: melatonin s prodlouženým uvolňováním U depresivních: sedativní antidepresiva ² Při selhání: antidepresiva, melatonin a BZRA Pak znovu zvážit psychoterapii Poslední volba: midazolam, GBP, PGB, tiagabin, olanzapin, quetiapin	BZRA: zolpidem BZD: alprazolam, bromazepam Antihistaminika: promethazin Antipsychotika: levomepromazin, tiaprid Antidepresiva: amitriptylin, obecně SSRI, fluoxetin, sertralin, citalopram, mirtazapin, trazodon, mianserin, agomelatin ² Melatonin s prodl. uvolňováním Fytofarmaka: třezalka, valeriánské kapky, meduňka (bez odlišení stupně doporučení)
Nedoporučená terapie	Trazodone, tiagabine, [diphenhydramine,] melatonin, tryptophan, valeriánské kapky	Antihistaminika: promethazin [diphenhydramin, doxylamin, hydroxyzin] Antipsychotika: quetiapin, chlorprothixen, olanzapin, levomepromazin, [melperon, pipamperon, prothipendyl] Melatonin s pomalým uvolňováním [ramelteon] Fytofarmaka: např. meduňka, mučenka, valeriánské kapky Homeopatika		Fenothiazin Alkohol, jmenovitě pivo
Bez stanoviska, alternativní terapie:		Terapie světlem a cvičení – k dalšímu studiu	Fytofarmaka – na zvláštní přání pacienta	

Pozn.: V hranaté závorce uvedeny léky nedostupné v České republice. ¹Rozdělení jednotlivých léků respektuje formát doporučení SVL ČLS. ²Antidepresiva max. 4 týdny. AASM – American Academy of Sleep Medicine; BT – behaviorální terapie; BZD – benzodiazepiny; BZRA – agonisté benzodiazepinových receptorů; CBT-I – Kognitivně-behaviorální terapie pro nespavost; ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně; ESRS – European Sleep Research Society; PS ČLS JEP – Psychiatrická společnost ČLS JEP; SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SVL ČLS JEP – Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. Doplnujeme, že nevhodná je též marihuana, kterou pacienti často zneužívají v samoléčbě nespavosti.

K dalším off-label nasazovaným antihistaminikům patří bisulepin a hydroxyzin. K užití těchto konkrétních přípravků však citované doporučené postupy nezastávají žádné stanovisko. Výjimkou mohou být DP ESRS,⁸ které nedoporučují antihistaminika v léčbě nespavosti jako celou skupinu.

Dle DP ESRS nebyl prokázán významný přínos fytofarmak, homeopatik a akupunktury v léčbě nespavosti. U fototerapie a cvičení není dostatek informací ke zhodnocení efektu léčby.⁸ DP AASM hodnotily valerianské kapky a vyšší dávky tryptofanu a pro neprokázaný efekt jejich užívání nedoporučují.¹⁷ DP PS ČLS JEP konstatují, že fytofarmaka a jiné volně prodejné léky nemají klinicky prokázaný účinek (podpořeny studiemi) a není známa jejich bezpečnost, přesto mohou z jejich užití profitovat někteří pacienti, kteří si je zvolí jako samoléčbu. DP SVL ČLS JEP konstatují „nezanedbatelnou úlohu rostlinných preparátů v terapii insomnie“. U Valeriana officinalis popisují, že „zvýšuje množství hlubokého spánku bez rychlých očních pohybů (nonREM, NREM), redukuje stadium spánku NREM 1“, tento efekt vysvětlují inhibicí katabolismu kyseliny gama-aminomáselné. Dále je konstatován mírný sedativní účinek levo-formy tryptofanu.^{4,6} Je však třeba zdůraznit, že obecně u fytofarmak a zejména čajů není možné odhadnout přesně ani vhodné dávky přípravku.

V souhrnu současné DP v léčbě chronické nespavosti nenabízejí vhodnou, spolehlivě účinnou a bezpečnou alternativu k CBT-I. V léčbě akutní nespavosti a přechodně i v krátkodobé terapii nespavosti chronické lze v rámci České republiky využít zolpidem nebo zopiklon. BZD nejsou dle soudobých standardů v léčbě chronické nespavosti indikovány. V léčbě akutní nespavosti lze dle DP PS ČLS JEP užít midazolam (maximálně 2 týdny),⁵ dle DP SVL ČLS JEP alprazolam a bromazepam, za splnění specifických podmínek SPC pak oxazepam (při úzkosti za hospitalizace). Při současné depresi a nespavosti je možné s výhodou nasadit trazodon, amitriptylin, mirtazapin a ev. agomelatin. Melatonin s pozvolným uvolňováním je možné využít pouze v souladu s DP SVL a PS ČLS JEP,^{5,6} nikoliv recentními DP AASM či ESRS.^{8,17} Souhrnně jsou doporučené postupy shrnuty v tabulce (tab. 3). Autoři článku se u starších pacientů v klinické praxi častěji setkávají se zmateností po probuzení či projevy somnambulismu při použití BZRA. U této skupiny je třeba nasazovat BZRA zvláště opatrně. Často může být vhodnější alternativou např. oxazepam, který sice (stejně jako ostatní preparáty ze skupiny BZD) má riziko reziduální sedace, ale může být pro starší pacienty bezpečnější alternativou. Je třeba poznamenat, že řada provedených studií favorizovala BZRA s cílem vytlačit starší BZD tím, že byly v těchto studiích porovnávány právě ty parametry, v nichž mají BZRA superiority postavení.

Chronobioterapeutické postupy

Chronobioterapeutické postupy jsou tradičně využívány v léčbě deprese, nejúčinnější proto budou v léčbě komorbidní deprese a nespavosti. Přesto mohou být účinné i u izolované nespavosti, jak naznačují výsledky níže uvedených studií. Problematice chronobioterapie jsou věnovány celé certifikované kurzy, v souvislosti s diskutovanou problematikou nespavosti se zaměříme především

na možnost léčit nespavost vhodným managementem řízení osvitů a zamezení expozice světlem ve snaze restaurovat fyziologický cirkadiánní rytmus.

Ovlivnění osvitů: recentně publikovaná studie prokazuje efekt filtrace modrého světla speciálními brýlemi u pacientů s nespavostí jako doplněk režimových opatření pacientů léčených CBT-I. Dle publikovaných výsledků došlo k dalšímu subjektivnímu prodloužení celkové doby spánku i zkrácení latence usnutí při pravidelném 90minutovém užívání brýlí filtrujících modré světlo před spaním proti zbytku skupiny léčených pouze CBT-I. Objektivními metodami (aktiografie) však nebyly zjištěny změny spánku signifikantně významné.²¹

Expozice modré složce světelného spektra v nočním čase nejvíce narušuje fyziologické cirkadiánní uvolňování melatoninu, proto je v nočním čase vhodná modulace modrého světla z elektrických spotřebičů. Modulace modrého světla je možná u celé řady mobilních telefonů, monitorů, displejů i televizorů, kde je často přítomna přímo funkce filtrující modré světlo. Není-li funkce přímo implementována do zobrazovacího zařízení, setkáváme se s ní jako se softwarovou funkcí měnící barevné schéma – např. „noční režim“ v Androidu či „noční osvětlení“ ve Windows. Další možností je pak přímo instalace filtru na vlastní monitor či displej. Efekt můžeme očekávat obdobný jako při využití brýlí s filtrem modrého světla.

Směnný provoz má dle recentního přehledného sdělení roli ve výskytu kardiovaskulárních onemocnění způsobených narušeným cirkadiánním rytmem. Vlastními rizikovými faktory pro kardiovaskulární onemocnění jsou pak právě nespavost, syndrom obstrukční spánkové apnoe a vlastní nedostatek spánku jako důsledek narušení cirkadiánního rytmu směnným provozem. Zásadní roli zde hraje nefyziologická expozice světlu (ve vazbě na produkci melatoninu) a vyplavování kortizolu v abnormálním čase. Další vliv na výskyt kardiovaskulárních onemocnění mají směnným provozem zvýšené hodnoty epinefrinu a norepinefrinu a zvýšená aktivita fibrinogenu – tak je narušena správná funkce endotelu, lipidového metabolismu a aktivity krevních destiček, u které byla prokázána přímá vazba na cirkadiánní rytmus.²² Možný způsob ochrany pracovníků ve směnném provozu prezentují další autoři při experimentu, kdy zdravotní sestry zařazené do směnného provozu byly exponovány po dobu 30 minut ostrému světlu (7–10 tisíc luxů) v první polovině odpolední či noční směny, a naopak měla být omezena expozice světlu po konci směny. Všechny sestry zařazené do tohoto projektu trpěly středně těžkou až těžkou nespavostí. Po fototerapii došlo u 80 % sester k vyléčení nespavosti, Insomnia Severity Index klesl signifikantně z 17,9 na 5,7 bodu a signifikantně se snížila i úzkost a deprese. U kontrolní skupiny, která nebyla fototerapií léčena, nedošlo ke změnám. Po směně až do spánku nosily všechny sestry sluneční brýle. Dle autorů byl fototerapií podpořen fyziologický cirkadiánní rytmus.^{23,24}

Léčba tmou je dnes velmi moderní technika, jejímž principem je omezení smyslových vstupů a možnost bližšího kontaktu s podvědomím. Klient je umístěn v tichém pokoji, kde je zajištěna absolutní tma, na několik nocí (až období dvou týdnů). Pokud je autorům známo, nebylo přímé využití této techniky v léčbě nespavosti dosud

hlouběji studováno. Z osobních zkušeností kolegů psychoterapeutů vyplývá nutnost určité obezřetnosti při indikaci tohoto terapeutického postupu. Nezbytné je především kvalitní personální zázemí pracoviště zahrnující např. možnost neodkladné konzultace s psychoterapeutem s případnou možností rychlého bezpečného ukončení léčby při traumatizaci pacienta tímto druhem terapie (např. výskyt halucinací, případně až výskyt akutní schizoidní ataky).

Kombinovaná léčba nespavosti

Kombinace farmakologického i psychoterapeutického přístupu v léčbě chronické nespavosti potenciálně nabízí kombinaci výhod obou přístupů,^{5,8} a někteří autoři dokonce monoterapii CBT zcela nedoporučují.¹⁵ Kombinovaný přístup má oporu i v DP PS ČLS JEP, ESRS a AASM, které konstatují (s odkazem na Morinovu práci z r. 2009²⁵), že krátkodobá kombinovaná léčba (CBT-I a BZRA) následovaná vysazením farmaka a pokračováním CBT-I samotné má potenciál nejlepších dlouhodobých výsledků. Kombinace CBT-I a BZRA v iniciační fázi léčby přináší rychlejší zlepšení (ve srovnání se samotnou CBT-I), ale dlouhodobé užívání hypnotika je nežádoucí.⁵ DP AASM předpokládají prospěch z kombinované terapie jen u vybraných jedinců (aniž blíže specifikují, kteří konkrétní pacienti by mohli z této terapie více profitovat).¹⁷ DP ESRS v otázce kombinované léčby také odkazují na práci Morina²⁵ a shrnují, že kombinace CBT-I a hypnotika může být „lehce lepší“ než izolovaná terapie, ale během udržovací léčby je vhodné pokračovat v samotné CBT-I.⁸

Kombinované využití obou přístupů je podpořeno publikovanými studiemi. McClusky¹² porovnával skupinu pacientů s nespavostí léčených BT (spánková hygiena a relaxace) a triazolamem. Hypnotika působila již v prvním týdnu léčby, efekt BT byl pozorován až po 2 týdnech (po 4 sezeních z celkových 6). Obě metody přinesly signifikantní zlepšení (latence usnutí, celková doba spánku, odpočatost). Při následujícím sledování (po ukončení intervence) bylo u skupiny s farmakologickou léčbou pozorováno opětovné horšení parametrů (latence usnutí, doba spánku), naopak u pacientů léčených BT efekt naučených technik a režimových opatření postupně sílil.

Morin²⁶ zvolil podobný design studie, zařadil však navíc větev kombinované léčby a placebo. Hodnotil tedy celkem čtyři skupiny pacientů, tj. pacienty léčené temazepamem, CBT-I, kombinovanou léčbou a placebem. Změny sledoval polysomnograficky i anamnesticky po dobu osmi týdnů trvající terapie a následně dva roky po skončení terapie. Doba bdělosti po usnutí se snížila při kombinované léčbě o 63,5/63,3 % (spánkové deníky / PSG), po CBT o 55/48,5 % a při léčbě temazepamem o 46,5/38,6 %. Rozdíly mezi jednotlivými větvemi nebyly statisticky významné a všechny větve vedly k významnému zlepšení zmíněných parametrů. Jako ideální se jeví kombinovaná léčba, přestože její superiorita nebyla statisticky signifikantní.

V následném dvouletém sledování pacientů v této studii přetrvával signifikantní efekt CBT (který dále rostl). U skupiny léčené hypnotikou (izolovaně i kombinovaně s CBT-I) se sledované parametry (efektivita, doba spánku) postupně horšily. Horšení u pacientů po kombinované léčbě bylo vysvětlováno vyšší zranitelností pacientů,

u kterých bylo díky hypnotikům dosaženo rychlejšího zlepšení za cenu užití hypnotik.

Tato práce je citována v DP AASM, ESRS a PS ČLS JEP a její závěry bývají interpretovány různě: ESRS hovoří o „lehce lepších“ výsledcích kombinované léčby a kombinovanou léčbu doporučují,⁸ naopak DP AASM předpokládají benefit jen u určité skupiny pacientů.¹⁷ DP PS ČLS JEP hodnotí jako nejvhodnější již zmiňovaný sekvenční model, tedy využití BZRA k dosažení rychlého efektu při kombinované iniciační fázi terapie a následné podpoření dlouhodobého udržení efektu pomocí izolované CBT-I (bez rizik plynoucích z dlouhodobě užívaných BZRA).⁵ DP SVL ČLS JEP se touto problematikou nezabývají.⁶

Morin se problematikou kombinované léčby dále zabýval²⁵ a ve snaze nalézt ideální léčebný protokol porovnával různé sekvenční a konkomitantní modely léčby nespavosti hypnotikou a CBT. Zdůrazňuje, že dosud neexistují komplexní DP o délce léčby, frekvenci a délce sezení CBT. V rámci pilotní studie (n = 16)²⁵ porovnával tři modely léčby primární nespavosti (dle původní klasifikace): a) 1.–5. týden kombinovaná terapie (CBT + zopiklon), 6.–10. týden CBT; b) 1.–10. týden farmakoterapie, 6.–10. týden navíc přidána CBT; c) samotná desetitýdenní CBT-I. Morin udává, že pacientům z obou skupin s desetitýdenní CBT (monoterapie či částečně kombinovaná terapie) se „dařilo lépe“, ale u skupiny s monoterapií CBT došlo k redukci celkové doby spánku. Rozsah pilotní studie však neumožňoval dosáhnout statistické významnosti výsledků.

Další studie realizovaná v České republice rovněž porovnávala rozdíl kombinované léčby (CBT a trazodon 100 mg) a samostatné CBT během osmitýdenní léčby (osm hodinových sezení, 20 subjektů). U všech pacientů byl prokázán efekt v subjektivně hodnocených parametrech (latence usnutí, efektivita spánku, celková doba spánku), mezi skupinami nebyl prokázán signifikantní rozdíl. Při CBT vs. kombinované léčbě vzrostla doba spánku o 35, resp. 56 minut a latence usnutí poklesla o 24, resp. 51 minut.²⁷ Lze konstatovat, že výsledky této studie jsou v souladu s předchozí Morinovou prací.

ZÁVĚR

U pacientů s chronickou nespavostí je léčbou první volby CBT-I. Je možné v úvodu vyzkoušet izolovanou BT a dle potřeby ji rozšířit do CBT-I, či zahájit CBT-I přímo. Je předpokládán lepší efekt při kombinované terapii s hypnotikem v první fázi. Selže-li CBT-I či je-li pacientem odmítnuta, jsou doporučeny BZRA (zolpidem a zopiklon) a při komorbidní depresi užití sedativních antidepresiv. DP SVL a PS ČLS JEP se shodují v užití melatoninu u pacientů starších 55 let, dle DP ESRS a AASM však doporučen není. Antipsychotika ani fytofarmaka nejsou obecně doporučována.

Poděkování

Autoři článku děkují panu prof. MUDr. Karlu Šonkovi, DrSc., za cenné rady a připomínky, bez kterých by toto sdělení nemohlo vzniknout. Dále děkujeme panu Mgr. Petru Sojkovi za konzultace při zpracování psychoterapeutické části práce.

Seznam použitých zkratk (v abecedním pořadí)

AASM	American Academy of Sleep Medicine, Americká akademie spánkové medicíny;
BT	Behavioral Therapy, behaviorální terapie;
BZRA	Benzodiazepine Receptor Agonists, agonisté benzodiazepinových receptorů;
BZD	Benzodiazepines, benzodiazepiny;
CBT-I	Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia, kognitivně-behaviorální terapie cílená na nespavost;
CT	Cognitive Therapy, kognitivní terapie;
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně;
DP	Doporučené postupy;
ESRS	European Sleep Research Society, Evropská společnost pro výzkum spánku;
GABA	Gamma-AminoButyric Acid, kyselina γ -aminomáselná;
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders 3rd edition, 3. revize mezinárodní klasifikace poruch spánku;

IT	Internet Therapy, on-line terapie nespavosti;
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí;
MSLT	Multiple Sleep Latency Testing, test mnohočetné latence usnutí;
NÚ	Nežádoucí účinky;
NREM	spánek nonREM, spánek bez rychlých očních pohybů.
PS ČLS JEP	Psychiatrická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně;
PSG	Polysomnography, polysomnografie;
REM	Rapid Eye Movement (sleep), spánek s rychlými očními pohyby.
SVL ČLS JEP	Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
SPC	Summary of Product Characteristics, souhrn údajů o přípravku;
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

LITERATURA

- Grewal RG, Doghramji K. Epidemiology of Insomnia. In: Attarian HP (ed). *Clinical Handbook of Insomnia*. 3rd edition. Totowa: Humana Press 2017: 13–25.
- Cao XL, Wang SB, Zhong BL et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12 (2): 1–11.
- Novichkova NI, Kallistov DYU, Romanova YEA, Sobolevskaya OV, Romanov AI. Gigiyenicheskiy analiz faktorov, vliyayushchikh na rasprostranennost rassstroystv sna. *Gig sanit* 2016; 95 (11): 1037–1040.
- Smolík P, Pretl M, Konštacký S. Diagnostické a terapeutické postupy při insomniích pro praktické lékaře. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře: novelizace 2011, 10th ed. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP 2011: 12.
- Šonka K, Espa-Červená K. Primární insomnie dospělých – b) terapie. In: Raaboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M (eds). *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Praha: Typografia 2014: 150–153.
- Pretl M, Smolík P, Konštacký S. Nespavost. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře: novelizace 2017. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP – Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře 2017: 13.
- American Academy of Sleep Medicine. *The international classification of sleep disorders*, 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine 2014: 383.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26 (6): 675–700.
- Edinger JD, Carney C. *Overcoming Insomnia: A Cognitive-Behavioral Therapy Approach, Therapist Guide*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press 2015: 117.
- Vokurka M, Hugo J. *Velký lékařský slovník*, 10th ed. Praha: Maxdorf 2015: 1113.
- Prochaska JO, Norcross JC. *Psychoterapeutické systémy: průřez teoriemi*. Praha: Grada 1999: 479.
- McClusky HY, Milby JB, Switzer PK, Williams V et Wooten V. Efficacy of behavioral versus triazolam treatment in persistent sleep-onset insomnia. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (1): 121–126.
- Smith MT, Perlis ML, Park A et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (1): 5–11.
- Von Korff M, Vitiello MV, McCurry SM et al. Group interventions for comorbid insomnia and osteoarthritis pain in primary care: the lifestyles cluster randomized trial design. *Contemp Clin Trials* 2012; 33 (4): 759–768.
- Stiefel F, Stagno D. Management of insomnia in patients with chronic pain conditions. *CNS Drugs* 2004; 18 (5): 285–296.
- Okajima I, Komada Y, Inoue Y. A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep Biol Rhythms* 2011; 9 (1): 24–34.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN et Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13 (2): 307–349.
- de Bruin EJ, Bögels SM, Oort FJ, Meijer AM. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Adolescents: A Randomized Controlled Trial with Internet Therapy, Group Therapy and A Waiting List Condition. *Sleep* 2015; 38 (12): 1913–1926.
- Lam TH, Chung KF, Yeung WF et al. Hypnotherapy for insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2015; 23 (5): 719–732.
- Lam TH, Chung KF, Lee CT, Yeung WF, Yu BY. Hypnotherapy for insomnia: A randomized controlled trial comparing generic and disease-specific suggestions. *Complement Ther Med* 2018; 41: 231–239.
- Janku K, Smotek M, Farkova E, Koprivova J. Block the light and sleep well: Evening blue light filtration as a part of cognitive behavioral therapy for insomnia. *Chronobiol Int* 2019; 37: 248–259.
- Khan S, Malik BH, Gupta D, Rutkofsky I. The Role of Circadian Misalignment due to Insomnia, Lack of Sleep, and Shift Work in Increasing the Risk of Cardiac Diseases: A Systematic Review. *Cureus* 2020; 12: 1–8.
- Huang LB, Tsai MC, Chen CY, Hsu SC. The effectiveness of light/dark exposure to treat insomnia in female nurses undertaking shift work during the evening/night shift. *J Clin Sleep Med Off Publ Am Acad Sleep Med* 2013; 9: 641–646.
- Bjorvatn B, Waage S. Bright light improves sleep and psychological health in shift working nurses. *J Clin Sleep Med Off Publ Am Acad Sleep Med* 2013; 9: 647–648.
- Morin CM, Vallières A, Guay B et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301 (19): 2005–2015.
- Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281 (11): 991–999.
- Zavesicka L, Brunovsky M, Horacek J et al. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29 (6): 895–901.
- Malangu N. Drugs Inducing Insomnia as an Adverse Effect. In: Sahoo S. *Can't Sleep? Issues of Being an Insomniac*. Rijeka: InTech 2012: 23–36.