

# Melatonin v léčbě poruch spánku

Medical Tribune 30/2008, vydáno: 20. 10. 2008

*Nespavost (insomnie) je nejčastější poruchou spánku v dospělém věku, která může být charakterizována různými symptomy poruch spánku anebo být také samostatným syndromem. Na téma moderní léčby nespavosti se v rámci kongresu WPA konalo obsáhlé satelitní symposium společnosti Lundbeck, leadera ve výzkumu a vývoji psychofarmak. Symposiu předsedal prof. Derk-Jan Dijk, ředitel Surrey Sleep Research Centre Surrey University v britském Guildfordu.*

DSM IV definuje insomnii jako stížnost pacienta na narušený spánek navzdory vhodným podmínkám pro spánek a navzdory zachované příležitosti ke spánku. Insomnie bývá také obvykle, ale ne stále, spojována se stížnostmi na únavu během dne (nikoli ospalost). „Je důležité odlišovat sekundární nespavost, způsobenou vlivem jiných onemocnění, a primární nespavost, která je nemocí sama o sobě. Až 30 % populace zakouší symptomy nespavosti, mezi něž patří obtížné usínání, bdění během noci a příliš brzké probouzení. Primární nespavost mávali prevalenci 5 až 10 %,“ uvedl prof. prof. Malcom Lader z Psychiatrického institutu londýnské univerzity, který má více než čtyřicetileté zkušenosti s léčbou poruch spánku spojených s úzkostí nebo depresí a na symposiu vystoupil jako první řečník. DSM IV definuje důležitá kritéria pro primární insomnii jako obtížné usínání, noční probouzení nebo spánek bez regeneračního účinku trvajícím minimálně jeden měsíc a způsobující klinicky signifikantní distres a narušující běžné denní sociální a pracovní činnosti.

Prevalence nespavosti roste u osob vyššího věku, žen, komorbidních pacientů trpících chronickou bolestí nebo depresí. „Je jisté, že symptomy nespavosti trpí až

90 % depresivních pacientů, časté jsou také u osob s generalizovanou úzkostnou poruchou, posttraumatickou stresovou poruchou, schizofrenií, demencí a u manických pacientů. Nejvíce pacientů s poruchami spánku, až 35 %, si stěžuje na noční bdění a 40 až 45 % osob udává, že jejich spánek nemá regenerační účinek,“ doplňuje profesor.

Jaká další onemocnění mohou narušovat fyziologický spánek? Kromě již zmíněných bolestí a migrén to bývají například obstrukční choroby plic, astma, angina pectoris, chronické srdeční selhání, diarhoea, ezofageální reflux, poruchy štítné žlázy, renální selhání a Parkinsonova choroba. U nádorů se vyskytuje časté probouzení. Vliv na kvalitu spánku mohou mít některé léky: tricyklická antidepresiva, SSRI, neselektivní beta-blokátory, steroidy nebo theofyliny. Nespavost bývá v některých případech také důsledkem stresujícího životního stylu, nedodržované spánkové hygieny nebo užívání návykových látek, hypnotik, anxiolytik, sedativ či opiátů.

## Subjektivní hodnocení délky spánku se liší od EEG

B. Feige (2008) srovnával subjektivně hodnocenou délku spánku s délkou objektivně naměřenou. Kontrolní skupinu představovaly zdravé osoby a zkoumanou skupinu tvořili nemocní s primární insomnií. Objektivně bylo v každé skupině měřeno 100 osob, subjektivně hodnotilo 56 zdravých osob a 81 nemocných. Výsledky jasně ukázaly odlišnost subjektivního hodnocení délky spánku od objektivního ve skupině pacientů s poruchou. Ačkoli EEG naměřilo délku jejich spánku téměř totožnou se zdravými jedinci, subjektivně určili délku spánku jako kratší (400 min vs. 290). Zdraví jedinci naopak ve svém odhadu délky spánku o něco málo přecenili. Tyto výsledky naznačují, že osoby trpící poruchou spánku mají sklon hodnotit svůj spánek jako nedostatečný, ačkoli tomu tak nemusí skutečně být. Jde tedy o záležitost psychickou a prof. Lader zdůrazňuje, že i sekundární insomnie by měla být chápána a respektována jako choroba sama o sobě.

## Nespavost je drahá

Breslau (1996) zjistil, že relativní riziko vzniku deprese je až čtyřnásobně vyšší u pacientů s nespavostí v osobní anamnéze. Osoby s poruchami spánku mají podle stejného autora také vyšší riziko vzniku úzkostí nebo závislosti na drogách. Daley (2008) zaznamenal, že chronické zdravotní problémy se vyskytují o 30 % více u osob s nespavostí než u zdravých „spáčů“. Stejná práce ukazuje, že sledované osoby se syndromem nespavosti zameškaly v zaměstnání 97,7 hodiny během jednoho kvartálu (u zdravých to bylo jen 20 hodin). Daley rovněž zjistil, že osoby trpící spánkovým syndromem

signifikantně více navštěvovaly lékaře ( $p < 0,001$ ) než osoby zdravé. Potvrdil tak skutečnost, kterou ukazuje i klinická praxe: kvalita života pacientů s nespavostí je subjektivně i objektivně horší, vyžadují častější péči lékařů a méně chodí do zaměstnání než zdraví jedinci. Z toho vyplývá, že osoby s nespavostí přinášejí větší finanční zatížení systému. Vzhledem k tomu, že syndromem nespavosti trpí až 10 % populace, může se jednat o nezanedbatelný problém.

## Melatonin ve službách léčby nespavosti

Prof. Lader ve své přednášce uvedl tři hlavní možnosti léčby nespavosti, kterými současná medicína disponuje: úpravu režimu a spánkové hygieny, psychoterapii (dlouhodobé účinky byly popsány u KBT) a farmakoterapii. Jaké neskromné vlastnosti by mělo mít „ideální“ hypnotikum? Zcela jistě tyto: bezpečnost i ve vyšších dávkách a při dlouhodobém podávání, rychlé navození spánku a jeho udržení, zlepšení kvality života a navození fyziologického spánku. Nemělo by potlačovat dýchání, vyvolávat fyzickou závislost a rebound fenomén, ovlivňovat psychomotoriku a kognitivní funkce, neměla by na ně vznikat tolerance. Léčba ideálním hypnotikem by měla vykazovat specifický mechanismus účinku a měla by mít optimální trvání. Dosavadní ne zcela ideální spektrum indikovaných léčiv (benzodiazepiny, zolpidem) a léčiv bez indikace k léčbě nespavosti (antihistaminika a antidepresiva) bylo čerstvě obohaceno o lék nové třídy, první fyziologické farmakum, které působí jako agonista melatoninových receptorů. „Léčivo s firemním názvem Circadin představuje nové léčebné paradigma, protože nabízí řešení hlavních problémů terapie nespavosti: dosavadní léky nejsou vhodné k dlouhodobé léčbě, jejich bezpečnost je problematická a mohou vyvolávat závislost. Circadin představuje novou, bezpečnější možnost léčby poruch spánku,“ uzavřel svou přednášku prof. Lader a předal slovo prof. Dijkovi, který hovořil na téma úlohy melatoninu v cyklu spánku a bdění. Cyklus spánku a bdění je tvořen interakcí spánkové homeostázy a cirkadiánní rytmicity. Systémy spánkové homeostázy i cirkadiánní rytmicity významně ovlivňují tendenci ke spánku (usnutí), pevnost spánku a probouzečící proces. Cirkadiánní rytmus je generován tzv. clock geny, které se vyskytují v mozku i na periférii a jsou synchronizovány jedním hlavním cirkadiánním pacemakerem umístěným v suprachiasmatickém jádře (SCN, suprachiasmatic nucleus) v hypothalamu. Jedním z rytmů řízených SCN je rytmus syntézy hormonu melatoninu v epifyze. Dle pravidel cirkadiánního rytmu tato syntéza probíhá u člověka nejvíce během biologické noci a během biologického dne je prakticky nulová. S endogenním rytmem melatoninu velmi úzce souvisí tendence ke spánku neboli potřeba spát.

„Mnoho studií prokázalo korelaci mezi abnormálními hodnotami melatoninu a spánkovými poruchami. Jinak zdraví jedinci s nespavostí měli tyto hodnoty nižší. Další studie ukázaly, že melatonin indukovaný uměle může zlepšit usínání, pevnost spánku, jeho efektivitu a celkovou kvalitu, aniž by byl spojen s rizikem toxicity a významnějších nežádoucích účinků,“ uvedl prof. Dijk.

## Efektivita Circadinu – studie NEURIM

Prof. Alan Wade, ředitel soukromého výzkumného centra CPS Research v Glasgow, seznámil přítomné delegáty se studii NEURIM I, VII a IX zkoumající účinky Circadinu. Experimentální skupinu tvořili jedinci s primární insomnií ve věku 55 let a více, neužívající opiáty nebo benzodiazepiny, bez významných somatických obtíží a bez psychiatrických komorbidit. NEURIM I (20 pacientů) zjistila, že třítýdenní podávání Circadinu s třemi týdny run-out vedlo ke zlepšení kvality spánku ( $p < 0,01$ ) a denního fungování. Circadin neměl signifikantní vliv na spánkovou architekturu a nezpůsobil rebound efekt. NEURIM VII (82 pacientů užívalo tři týdny Circadin a 2 týdny run-out) prokázal vliv Circadinu na kvalitu spánku a zvýšení ranní čilosti ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). NEURIM IX (169 pacientů s třítýdenní léčbou Circadinem) signifikantně a klinicky významně zlepšil kvalitu spánku, ranní čilost, usínání (sleep-onset latency) a kvalitu života nemocných s primární insomnií ve věku 55 až 80 let.

Prof. Wade v závěru přednášky zdůraznil další z výhod Circadinu, které jej posouvají k metě „ideálního“ hypnotika: „Circadin nemá rebound a withdrawal efekt a nemá negativní vliv na psychomotorické funkce a paměť. Je indikován k třítýdenní léčbě pacientů od 55 let trpících primární insomnií a zhoršenou kvalitou spánku. Pro kariéru Circadinu bude důležitá také budoucnost, neboť je třeba zabývat se jeho potenciálem v léčbě sekundárních poruch spánku, v léčbě demencí, v kombinační terapii nespavosti, a hledat pacienty, pro které bude mít léčba Circadinem optimální přínos.“

Autor: [cil](#)