

Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta
Psychiatrické centrum Praha

Doktorská dizertační práce



MUDr. Lucie Závěšická

**Chronická nespavost a význam kognitivně
behaviorální terapie v její léčbě**

2009

OBSAH

Použité zkratky	3
Poděkování	4
Úvod	5

TEORETICKÁ ČÁST

1	Přehled literatury	6
1.1	Definice a dělení nespavosti.....	6
1.2	Průběh nespavosti.....	9
1.3	Vyšetření při nespavosti.....	10
	1.3.1 Strukturované interview.....	10
	1.3.2 Spánkové dotazníky	12
	1.3.3 Objektivní metody.....	12
1.4	Diferenciální diagnostika chronické nespavosti.....	13
1.5	Léčba chronické nespavosti.....	14
	1.5.1 Kognitivně-behaviorální terapie.....	15
	1.5.2 Farmakologická léčba nespavosti.....	17

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

1	Cíle výzkumné práce	27
2	Vysazení hypnotik III. generace pomocí kognitivně-behaviorální terapie ve skupině pacientů s chronickou nespavostí	28
2.1	Materiál a metodika.....	28
2.2	Výsledky.....	31
2.3	Diskuze.....	35

3	Trazodon zlepšuje efektivitu kognitivně-behaviorální terapie ve skupině pacientů s chronickou nespavostí	36
3.1	Materiál a metodika.....	36
3.2	Výsledky.....	40
3.3	Diskuze	42
4	Jak dlouho přetrvává efekt kognitivně-behaviorální terapie v léčbě chronické nespavosti?.....	43
4.1	Materiál a metodika	43
4.2	Výsledky.....	45
4.3	Diskuze	47
5	Závěr	48
	Literatura	51
Příloha 1	Diagnostická kritéria chronické nespavosti	
Příloha 2	Kognitivně-behaviorální psychoterapie nespavosti	
Příloha 3	Klinické vedení pacienta	
Příloha 4	Dotazíky	
Příloha 5	Publikované práce	

Použité zkratky

BAI	Beckův dotazník úzkosti
BDI-SF	Beckův dotazník deprese, krátká forma
CNS	centrální nervový systém
DSM-IV	diagnostický manuál
EEG	elektroencefalografie
ESS	Epworthská škála spavosti
HAM-A	Hamiltonova škála úzkosti
ICD-10	Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize
ISI	insomnia severity index
KBT	kognitivně-behaviorální psychoterapie
mCGI	modifikovaná škála globálního klinického dojmu (Clinical Global Impression)
MKN	mezinárodní klasifikace nemocí
PSG	polysomnografie
SE	spánková efektivita
SL	spánková latence
REM	paradoxní spánek s rychlými očními pohyby
TST	celková doba spánku
WASO	periody bdění v průběhu spánku

Poděkování

Upřímně chci poděkovat všem, kteří mi pomáhali při přípravě této disertační práce. Děkuji prof. MUDr. Miloši Matouškovi, CSc., za jeho cenné vědecké rady a připomínky, prof. MUDr. Cyrilu Höschlovi, DrSc., FRCPsych., řediteli Psychiatrického centra Praha, za podporu ve vědecké práci,

MUDr. Martinovi Brunovskému, Ph.D., za cenné rady a praktickou pomoc při realizování výzkumných plánů i za pomoc při přípravě publikačních výstupů,

prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D., za pomoc při přípravě publikačních výstupů,

všem kolegům z Psychiatrického centra Praha, především prim. MUDr. Dagmar Seifertové, CSc., a MUDr. Kateřině Espa-Červené a doc. MUDr. Jánů Praškovi, CSC., se kterými jsme společně pracovali na teoretickém základu disertační práce, děkuji i za přátelské rady,

EEG laborantkám Ludmile Prajzlerové, Heleně Řihákové a Heleně Vrubelové za jejich kvalitní technickou práci, pomoc a podporu.

Děkuji mé mamince za její laskavou podporu.

Výzkumné práce byly prováděny v Psychiatrickém centru Praha, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy.

Práce byla finančně podpořena Výzkumným záměrem Psychiatrického centra Praha MZOPCP2005, Výzkumným záměrem MSM0021620816 a projektem MZ ČR Centrum neuropsychiatrických studií 2005–2009 1M0517 MŠMT ČR.

ÚVOD

Insomnie je jedním z nejčastějších důvodů vyhledání lékařské péče. Výskyt nespavosti je podle různých studií 5–35 % v populaci (Kryger et al., 2005). Většina studií uvádí incidenci chronické nespavosti kolem 10 % (Hajak et al., 2003). Brixler et al. (1979) uvádějí, že 32 % dospělých v regionu Los Angeles trpělo insomnií v době ankety, dalších 11% dotázaných mělo spánkové obtíže v anamnéze. Velmi podobné výsledky uvádí i Mellingerova studie (Mellinger et al., 1985). V reprezentativním vzorku populace Spojených států (3161 respondentů ve věku 18–79 let) si na insomnii stěžovalo 35 % dotázaných, 17 % z nich uvedlo, že insomnie je pro ně závažný problém. Také další rozsáhlé epidemiologické studie (Gallup Organization, 1991, 1995; Ohayon et al., 1997) došly k obdobnému závěru: zhruba jedna třetina populace v naší civilizaci trpí nebo v minulosti trpěla poruchou spánku. 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 % (Roth et al., 2007).

Frekvence těchto poruch závisí ovšem na jejich definici. Coleman et al. (1982) a Buysse et al. (1994) došli ve dvou velkých epidemiologických studiích k závěru, že asi u 35–40 % pacientů s insomnií je zároveň diagnostikováno psychiatrické onemocnění, u přibližně 10–20 % pacientů je insomnie způsobena poruchou respirace ve spánku, u dalších 10–15 % syndromem neklidných nohou a periodickými pohyby končetin a pouhých 10–20 % pacientů trpí insomnií primární (bez přítomnosti dalšího onemocnění).

Již z tohoto výčtu je zřejmé, že poruchy spánku lze rozdělit na dvě velké skupiny. Část z nich má evidentně organický původ a patří přímo, anebo nepřímo do oblasti neurologie. Právě v této oblasti má česká spánková medicína dlouhou tradici, zejména zásluhou poválečných prací Bedřicha Rotha na pražské neurologické klinice. Jeho následovníci dovedli spánkovou medicínu dále a dosáhli značného mezinárodního uznání. Nicméně lze konstatovat, že podobná tradice nevznikla v oblasti psychiatrie, přestože velký počet nemocných trpí jiným typem spánkové poruchy, bez organického pozadí. Mnoho z těchto nemocných by mělo být vyšetřováno a léčeno psychiatrem, i když pacienti jsou často odkázáni na ordinace praktických lékařů. Pro léčbu jsou většinou volena farmaka, nejčastěji benzodiazepiny a hypnotika třetí generace. Léčba různými kombinacemi léků je často

neefektivní, vzniká závislost na uvedené preparáty a spánek se zlepšuje jen částečně či na omezenou dobu.

Předložená práce vznikla jako reakce na nevhodné metody léčení u chronické, neorganické insomnie. Její vznik byl motivován snahou přispět ke znalostem o současných trendech při léčbě nespavosti těmi metodami, které patří do oblasti psychiatrie.

Cíle předložené práce je možné shrnout v následujících bodech:

1. V souladu se současnými trendy má být zdůrazněn význam nefarmakologické léčby insomnie, zejména za pomoci kognitivně-behaviorální psychoterapie.
2. Význam kognitivně-behaviorální psychoterapie má být doložen výsledky těch studií, které se snaží objektivizovat výsledky léčby.
3. Práce má ukázat, že efekt strukturované kognitivně-behaviorální psychoterapie bývá dlouhodobý, protože psychoterapie ovlivňuje vlastní mechanismy nespavosti.
4. Předložená studie má dále ukázat, že hlavní význam farmak spočívá při jejich užívání jako pomocná metoda při správně prováděné psychoterapii.
5. Práce chce dále zodpovědět otázku, zda je možné rychle přerušit dlouhodobou farmakoterapie při současné psychoterapii, bez zhoršení příznaků.

Práce je založena na třech studiích, které byly učiněny v průběhu léčby pacientů s chronickou insomnií. Cílem bylo přispět ke znalostem, které vedou k výběru vhodné léčby u nemocných s chronickou insomnií. Studie se přednostně zabývá různými aspekty kognitivně-behaviorální psychoterapie a zejména objektivizací výsledků léčby.

TEORETICKÁ ČÁST

1 PŘEHLED LITERATURY

1.1 Definice a dělení nespavosti

V minulosti se mnoho autorů pokoušelo o jednu všeobecně platnou definici insomnie, ale vzhledem ke značné variabilitě klinického obrazu jsou výsledky stále ještě neuspokojivé. Nejčastěji je insomnie definována jako stav, kdy pacient subjektivně hodnotí svůj spánek jako obtížně dosažitelný, přerušovaný, krátký, celkově nedostatečný a neosvěžující. Na základě této definice rozeznáváme v klinické praxi jako **základní typy insomnie**

- iniciální insomnii (porucha usínání),
- poruchu kontinuity spánku (přerušovaný spánek),
- terminální insomnii (časné ranní buzení).

V praxi je také dělena insomnie **z hlediska délky trvání**. I zde rozlišujeme tři skupiny, které se zpravidla liší terapeutickým přístupem:

- transientní, přechodná insomnie (několik nocí),
- krátkodobá insomnie (1–4 týdny),
- chronická insomnie (déle než 1 měsíc).

Insomnie patří mezi poruchy s velmi heterogenní etiopatogenezí. Orientačně lze insomnie rozdělit **z hlediska etiologie** na tyto základní skupiny:

- primární insomnie, která je jediným příznakem u pacienta bez jakéhokoli somatického či psychiatrického onemocnění,
- sekundární insomnie, která vzniká jako důsledek jiného onemocnění či jako nežádoucí účinek medikace.

Diferenciálně diagnosticky je třeba též odlišit *insomnie* od *poruch cirkadiality*, zejména syndromu opožděné a předsunuté fáze spánkových rytmů.

U *primárních insomnií* jsou málo známy její příčiny. U velké části nemocných se hovoří o tzv. psychofyziologické insomnii. V její etiopatogenezi hrají roli jak faktory fyziologické, tak psychické.

Existuje několik teorií, které vysvětlují vznik nespavosti: fyziologická, kognitivní a behaviorální teorie. Jejich spojením vzniká neurokognitivní teorie (Nevšimalová a Šonka, 2007).

První epizoda nespavosti se může objevit v jakémkoli věku, nejčastěji vzniká mezi 20. a 30. rokem (Morin, 2003). První epizoda bývá často spojena nějakou stresující událostí (změna zaměstnání, zkouška ve škole). Podle vnějších vlivů se spánek může upravit za různě dlouhou dobu (týdny, měsíce, roky), ale problémy se spánkem se mohou v různých intervalech vracet (Vollrath, 1989).

Je zatím jen málo informací o predisponujících faktorech (premorbidní osobnostní faktory a nižší práh kognitivního buzení). Dále se uplatňují určité urychlující faktory, zejména souhra dispozice osobnosti a stresu. Velmi pravděpodobně však mezi ně patří nadměrná aktivace mechanismů zodpovědných za udržení bdělosti, tzv. hyperarousal (Bonnet a Arand, 1995, 1997), uvažuje se také o defektní homeostatické regulaci spánku (Besset, 1998). Porucha začíná zpravidla tím, že se v období zvýšené psychické nebo somatické zátěže rozvine přechodná, transientní insomnie. Pacient se následně začne nespavosti obávat a objeví se anticipační úzkost, která je specificky vázaná na usínání, spánek a denní důsledky nevy spalosti. Úzkost sama o sobě pak zhoršuje vzniklou poruchu: usínání se postupně prodlužuje, nespavost se prohlubuje a stává se chronickou (Morin, 1993).

Fyziologický model insomnie předpokládá zvýšené zastoupení fyziologických probuzení v průběhu spánku. Kognitivní model hovoří o kognitivním probuzení v průběhu noci a to je spojené s ruminací myšlenek a aktivací kognitivních funkcí, které pak udržují nespavost v chronické formě.

Behaviorální model insomnie předpokládá existenci určitých faktorů, které navozují a urychlují vznik akutní insomnie a dále její přechod do chronické formy. Spielmanův model předpokládá, že insomnie vzniká na základě charakteru osobnosti (predispoziční faktory) a na základě životního stresu (urychlující faktory). Chronická forma je udržována na základě mal-adaptivního chování.

Neurokognitivní model zdůrazňuje kortikální probuzení, které se vyskytuje jako výsledek klasického podmiňování a je pozorováno u pacientů s primární insomnií jako EEG aktivita vysoké frekvence (nejčastěji 14–45 Hz) při začátku spánku a během nonREM spánku (Nevšimalová a Šonka, 2007). Kortikální probuzení souvisí pravděpodobně s vyšší úrovní sensorického zpracování informací a se zvýšenou aktivací systému, které utvářejí dlouhodobou paměť.

U některých pacientů se nám nicméně podaří odhalit nepříznivé zevní podmínky, jako je nepřiměřená spánková hygiena, nevyhovující prostředí či pobyt v nadmořských výškách nad 4000 m n.m. Tyto formy insomnie tvoří jakousi přechodnou formu, kterou nelze zcela přesně zařadit do diagnostického schématu.

Příčiny *sekundárních insomnií* jsou velmi různorodé, zahrnují nejrozličnější interní onemocnění (např. kardiopulmonální onemocnění, gastroezofageální reflux), neurologická onemocnění (např. Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, ložiskové léze CNS, neuromuskulární onemocnění, epilepsie vázané na spánek), endokrinní onemocnění (např. tyreopatie), bolestivé stavy (akutní, např. operace, či chronické, např. revmatická onemocnění).

Správná diagnóza je zvláště důležitá u těch pacientů, kteří trpí primárně jinou spánkovou poruchou (syndromem spánkové apnoe, syndromem neklidných nohou, periodickými pohyby končetin či narkolepsií). Diagnóza je ovšem významná pro určení adekvátní léčby.

Neméně významné je správné určení diagnózy u sekundární insomnie, která se objeví při psychiatrickém onemocnění. Poruchy spánku se velmi často objevují u poruch nálady, zejména u depresivní poruchy a dystymie. Stížnost na insomnií je běžná též u úzkostných stavů, ať již jde o generalizovanou úzkostnou poruchu, panickou poruchu, posttraumatickou stresovou poruchu nebo obsedantně-kompulzivní poruchu. 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 alkoholizmu, závislostí na stimulantech a u odvykacích stavů.

Jak již bylo uvedeno v úvodu, předložená práce se zabývá pouze primární insomnií, a proto zde nebyly pro přehlednost uvedeny další podrobnosti o jednotlivých typech insomnie. Tyto údaje jsou v příloze I (Diagnostická kritéria chronické nespavosti).

1.2 Průběh nespavosti

Primární insomnie začíná často jako reakce na vnější zátěž. Vzniká tak transientní insomnie, která má u predisponovaných jedinců tendenci chronifikovat. Pravidelně se také připojuje porucha spánkové hygieny, jež insomnií udržuje. Velmi často dochází k nepřiměřenému užívání hypnotik, které pak může vést k rozvoji syndromu závislosti na hypnotikách. 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 „náchylnost“ k poruchám spánku v zátěžových situacích.

Závažným rizikem chronické 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 (Lustberg a Reynolds, 2000). I po úspěšné léčbě insomnie se stává, že pacient nedodrží principy spánkové hygieny. V rámci prevence případné recidivy je proto důležité věnovat pravidlům spánkové hygieny zvláštní pozornost při kontrolách pacienta po léčbě.

Další studie hovoří o tom, že nespavci mají nižší pracovní výkonnost, více absencí, více pracovních úrazů (Leger et al., 2006). Mezi důsledky nespavosti patří i hypertenze a diabetes mellitus. (Avidan et al., 2005). Podle studií mají nespavci sníženou kvalitu života (Leger et al., 2001).

Existuje studie, která popisuje nejmenší riziko rozvoje hypertenze u lidí, kteří spí 7–8 hodin, ti kteří spí méně než 7 hodin mají vyšší riziko a nejvyšší riziko pro rozvoj hypertenze mají lidé, kteří spí méně jak 6 hodin (Gottlieb et al., 2008). Ale pacienti, kteří spí více než 9 hodin, mají podle této studie také vyšší riziko hypertenze.

1.3 Vyšetření při nespavosti

Kromě rutinního vyšetření toho typu, jaký je obecně používán u neurologických a psychiatrických pacientů, vyšetření při insomnii je doplněno některými specifickými prvky.

1.3.1 Strukturované interview

Smyslem vyšetření je upřesnit příznaky spánkové poruchy cílenými otázkami, kdy technika vyšetření je poněkud odlišná než při běžném zjišťování anamnestických dat. Údaje takto zjištěné jsou používány v klinické praxi a získaná data pak slouží též jako materiál v předložených studiích. Proto jsou v následujícím uvedeny některé podrobnosti o tom, jak vyšetření probíhá. Jde zejména o následující body:

- **Zjištění typu a závažnosti spánkové poruchy.** Zaznamenané obvyklou dobu, kdy pacient uléhá, jak dlouho trvá usnutí, zda se v noci opakovaně probouzí, kdy se pro-

bouzí ráno, kdy vstává z lůžka a zda odpočívá (či spí) během dne. Na základě toho rozhodneme, zda se jedná o insomnii iniciální, poruchu kontinuity či insomnii terminální.

- U každého dotazu připojujeme též otázku na **frekvenci výskytu daných příznaků**, ptáme se i na rozdíl mezi pracovními dny a dny volna. Je s výhodou zaznamenávat údaje formou spánkového deníku, který si pacient vyplňuje pravidelně ráno po probuzení.
- **Zjištění příznaků jiné spánkové poruchy.** Velmi důležité je zjistit, zda pacient trpí i nadměrnou denní spavostí. Ptáme se také, jestli pacient chrápe, potí se ve spánku, má noční polakisurii, zda má po probuzení sucho v ústech a ranní bolest hlavy (s ohledem na syndrom spánkové apnoe). Připojíme i dotaz na příznaky, které by mohly naznačovat syndrom neklidných nohou a periodických pohybů končetin. Nemocní trpící *syndromem neklidných nohou* mají typicky iniciální insomnii a na přímé dotazy sdělují, že před usnutím mají tendenci třít si nohy o prostěradlo, různě jimi pohybovat, střídavě flektovat a extendovat prsty na nohou či celý nárt, že mají pocity brnění, mravenčení, chladu nebo naopak tepla v nohou, jež se zmíněnými pohyby zmírňují. Pacienti trpící *periodickými pohyby končetin* o své poruše většinou vůbec nevědí (projevuje se pouze ve spánku), občas si stěžují na bolesti v dolních končetinách, často pak na denní ospalost. Cenné informace může poskytnout partner – pacient trpící touto poruchou v noci „kope“, má neklidný spánek s častými pohyby.
- **Příznaky poruch cirkadiální rytmicity** – typ zaměstnání (směnný provoz), časté cestování (změny časových pásem), spánkové zvyklosti v dětství, výskyt příznaků v rodině.
- **Dotaz na věk pacienta a okolnosti v období, kdy porucha nastala.** Pokud obtíže se spánkem začaly již v dětství, je pravděpodobné, že se jedná o primární idiopatickou insomnii.
- **Psychiatrická anamnéza, aktuální psychické potíže – jiné než insomnie.** Pátráme zejména po příznacích depresivních a úzkostných poruchy, možných projevu psychózy a zejména abúzu benzodiazepinů a návykových látek.
- **Somatická onemocnění.** Jde zejména o nemoci revmatologické, neurologické, interní a endokrinologické. Zaměříme se na případnou medikaci, která by mohla ovlivňovat spánek.
- **Spánková hygiena.** Pravidelnost spánkového režimu, časté ponocování, fyzická aktivita ve večerních hodinách. Ptáme se též na konzumaci nápojů obsahujících kofein

v odpoledních a večerních hodinách, alimentární návyky, nikotinismus. Zjišťujeme, jaké činnosti předcházejí usnutí a činnosti vykonávané v lůžku (sledování televize, poslech hudby, čtení, práce, telefonování apod.).

- **Vnější podmínky pro spánek.** Má pacient vícepokojový byt se zvláštní ložnicí, nebo spí ve společném obývacím pokoji, bydlí v garsoniéře apod.? Spí pacient sám, či sdílí lůžko s partnerem? Ruší jej partner (např. chrápáním)? Ruší jej hluk z okolí – provoz na ulici, hluk ze sousedství? Není v ložnici příliš teplo nebo zima? Neruší osvětlení z ulice? Je v ložnici telefon, který občas ruší? Je v ložnici televize? Má pacient kvalitní postel, vhodnou matraci a je prostředí obecně příjemné pro spánek?
- **Agravující nebo facilitující faktory.** Ví pacient o něčem, co mu zaručeně zlepšilo spánek? Spí např. lépe o víkendu, o dovolené, u známých, nebo je spánek v těchto situacích naopak horší? Je spánek horší v neděli – před návratem do práce? Usíná hůře, když má starosti, konflikty?

Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta můžeme vyšetření doplnit některou následující pomocnou vyšetřovací metodou.

1.3.2 Spánkové dotazníky

Vyšetření má být doplněno spánkovým kalendářem. Vhodné jsou další speciální dotazníky: ISI – index závažnosti insomnie (Insomnia Severity Index); ESS – Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale); BDI-SF – Beckova škála deprese – krátká verze (Beck Depression Inventory – short form), BAI – Beckova škála úzkosti (Beck Anxiety Inventory); HAM-A – Hamiltonova škála úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale), mCGI – modifikovaná škála globálního klinického dojmu (Clinical Global Impression): závažnost onemocnění před léčbou a globální zlepšení po léčbě (všechny použité škály jsou uvedeny v příloze 4).

1.3.3 Objektvní metody

- **Aktigrafie** – často používaná a finančně poměrně nenáročná metoda. Pacientovy pohyby jsou zaznamenávány pomocí malého přístroje (nejčastěji ve formě „náramkových hodinek“) v domácím prostředí po dobu několika dnů či týdnů. Toto vyšetření nám umožňuje objektivizovat pacientův režim spánku/bdění, ale také je možno jej využít v diagnostice periodických pohybů končetin (Kryger et al., 2000).
- **Polysomnografie** – u insomnie není rutinně využívaným diagnostickým nástrojem zejména pro svou náročnost (materiální, časovou, ale pro pacienta též psychickou). Provádí se na specializovaných pracovištích a jsou při něm v průběhu celé noci registrovány indikátory elektroencefalografické, elektrookulografické, elektromyografické, respirační, případně i další (např. měření vnitřní teploty). Toto vyšetření je indikováno v případě diferenciatně diagnostických nejasností – pro odlišení sekundárních insomnií a u pacientů s insomnií, kteří jsou na farmako- i psychoterapii rezistentní.
- **Test mnohočetné latence usnutí (Multiple sleep latency test – MSLT)**. Ve spánkové laboratoři se provádí pět krátkých (cca dvacetiminutových) polysomnografických vyšetření provedených během dne. Pacient je uložen do lůžka, místnost se zatemní a hodnotí se rychlost, jakou pacient během testu usne a také případný nástup REM spánku. Slouží zejména k objektivizaci narkolepsie a hypersomnie. U pacientů s primární insomnií bývá však nález negativní (Kryger et al., 2000).

1.4 Diferenciální diagnóza chronické nespavosti

Základem diferenciatně diagnostiky je odlišení primární insomnie od insomnie sekundární. Nejčastější ze sekundárních insomnií je insomnie doprovázející jiné *psychiatrické onemocnění* (až 40 % z celkového počtu všech typů insomnií).

Poruchy spánku se velmi často objevují u poruch nálady, insomnie v pravém slova smyslu (spánek subjektivně nedostatečný co do kvality a délky) zejména u depresivní poruchy a dystymie. Klasickou stížností pacientů s depresí je zejména časné ranní buzení a porucha kontinuity, méně často pak porucha usínání. Polysomnografické vyšetření v těchto případech

nejčastěji prokazuje terminální insomnii, redukci pomalovlnného spánku (stadium nonREM 3 a 4), zkrácenou latenci REM spánku, prodloužené trvání a denzitu REM spánku.

Stížnost na insomnii často doprovází též úzkostné poruchy (generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha, posttraumatická stresová porucha, obsedantně-kompulzivní porucha). U těchto onemocnění převažuje porucha usínání a porucha kontinuity spánku. U pacientů s panickou poruchou je poměrně časté náhlé probouzení z hlubokých spánkových stadií, podobně jako je tomu u parasomnií (např. somnambulizmu či nočního pavoru), které lze prokázat polysomnografickým vyšetřením. Bohužel, systematický výzkum v této oblasti je ve srovnání např. s polysomnografickými studiemi u depresivních onemocnění, podstatně vzácnější.

Další skupinou psychiatrických onemocnění, u nichž se velmi často objevují poruchy spánku, jsou psychotické stavy (schizofrenie, akutní a přechodné psychotické poruchy). Insomnie se zde objevuje zejména v prodromálním a akutním stadiu. Velmi časté jsou poruchy spánkové latence, v extrémních případech i inverze rytmu spánek-bdění či zcela desynchronizovaná spánková aktivita.

Poměrně obtížné je odlišit insomnii vzniklou druhotně při *syndromu spánkové apnoe*, *syndromu neklidných nohou* a *periodických pohybech dolních končetin*, pomoci nám může objektivizace anamnézy od partnera. Při klinickém podezření na některou z těchto poruch je vhodné pacienta odeslat na specializované pracoviště k polysomnografickému vyšetření.

Podezření na syndrom *spánkové apnoe* je třeba mít, pokud se jedná o pacienta s nadváhou, muže středního věku (nebo ženu po menopauze), specifického morfortypu (krátký silný krk), který v noci chrápe, má noční polakisurii, udává sucho v ústech a bolest hlavy po probuzení a zejména pokud si stěžuje na výraznou denní ospalost.

Dále je třeba diferenciatně diagnosticky odlišit *insomnie* od *poruch cirkadiality* – zejména syndromu opožděné a předsunuté fáze. Potíže se spánkem nastávají jen v důsledku odlišnosti jejich vlastního rytmu od zvyklostí společnosti, trpí nedostatkem spánku díky časnému vstávání do zaměstnání či do školy. Od skutečných insomniaků je spolehlivě odliší otázka na spánek během dnů volna (pozdní vstávání, spánek není alterován). Syndrom předsunuté fáze je v podstatě opačným problémem. Je extrémně vzácný, lidé s jeho mírnou formou si na insomnii většinou nestěžují.

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 paci-

enta rezistentního na dosavadní farmako a psychoterapii bychom neměli váhat s doplňujícím vyšetřením (zejména polysomnografickým).

1.5 Léčba chronické nespavosti

Možnosti léčby chronické nespavosti:

- psychoterapie,
- farmakoterapie
 - antidepresiva,
 - antipsychotika,
 - intermitentní užití hypnotik III. generace,
 - jiné skupiny léku (gabapentin, eszopiklon, melatonin, tryptofan).

1.5.1 Kognitivně-behaviorální terapie

V současnosti nejpropracovanějším přístupem nefarmakologické terapie insomnie je kognitivně-behaviorální terapie. Technika této léčby u chronické insomnie je v přehledu popsána a je uvedena v příloze 2 (Kognitivně-behaviorální psychoterapie nespavosti).

Zřejmě nejrozsáhlejší publikovaná metaanalýza (Morin et al., 1994) nefarmakologických intervencí u insomnie srovnává 59 studií (více než 2000 pacientů) z let 1974–1993. Ve srovnání s neléčenými kontrolami se u 74 % pacientů zkrátila spánková latence, u 84 % pacientů došlo k signifikantní redukci doby bez spánku v průběhu noci, zlepšení přetrvávalo i 5 měsíců po ukončení terapie. Z výsledků dále vyplývá, že „spánková restrikce“, „kontrola stimulů“ a relaxace jsou účinnější než izolovaně použitá spánková edukace a „paradoxní záměr“ a že odborně vedená terapie je významně účinnější než aplikace terapeutických doporučení pacienty samotnými (např. za použití příruček).

Jak již však bylo zmíněno, prokazatelně nejúčinnější psychoterapeutickou metodou je strukturovaná kognitivně-behaviorální terapie (KBT), jež zahrnuje veškeré dosud známé terapeuticky efektivní kroky. Vyčerpávající, dvojitě slepá kontrolovaná studie Edingerova (Edinger et al., 2001) srovnávala účinnost KBT (v trvání 6 týdnů) s kombinací kontroly stimulů a relaxace a placebem. Bylo konstatováno, že u pacientů léčených strukturovanou

KBT došlo k 54% redukci času stráveného beze spánku (WASO – wake after sleep onset) oproti 16% redukci za použití kontroly stimulů a relaxace a 12% redukci při léčbě placebem.

Existuje řada studií, které ověřují efektivitu kognitivně-behaviorální psychoterapie (KBT) v indikaci chronické nespavosti. Jsou však velmi různorodé. Efekt kognitivně-behaviorální psychoterapie ve srovnání s kontrolní skupinou potvrzuje studie Morgana et al. (2004). Do studie bylo zahrnuto 209 pacientů. Pacienti byli sledováni 3,6 a 12 měsíců pomocí dotazníků zaměřených na kvalitu spánku (Pittsburg Sleep Quality Index – PSQI) a na kvalitu života (Short-Form 36-SF36), doplněné o spánkový kalendář a případně i některé speciální dotazníky, např. Epworthská škála spavosti (Johns et al., 1991), Index závažnosti insomnie – Insomnia Severity Index (ISI) (Morin, 1993).

Skupina léčená kognitivně-behaviorální psychoterapií měla statisticky významně lepší skóre v obou dotaznících než skupina léčená bez této psychoterapie ještě po 3 a 6 měsících. Espie et al. (2007) srovnávali efekt léčby KBT (107 pacientů) a obvyklé léčby hypnotiky III. generace v ordinacích praktických lékařů (94 pacientů). Terapie byla hodnocena na začátku před léčbou, bezprostředně po terapii a za 6 měsíců. KBT zlepšila statisticky významně spánkovou latenci, spánkovou efektivitu a snížila periody bdění v průběhu spánku.

Ve dvojité slepé placebem kontrolované studii srovnávali Sivertsen et al. (2006) efektivitu ve skupině pacientů léčených KBT (18 pacientů), zopiklonem (7,5 mg, 16 pacientů) a placebem (12 pacientů). Léčba trvala 6 týdnů, pacienti byli sledováni ještě 6 měsíců po léčbě. Výsledek léčby zopiklonem a placebem byl srovnatelný. KBT zlepšila zejména spánkovou efektivitu (z 81,4 % na 90,1 % po 6 měsících léčby), snížila periody bdění (WASO) v průběhu noci a zvýšila zastoupení pomalovlnného spánku (SWS).

Jiná studie sledovala vliv KBT na vysazení hypnotik ve srovnání s vysazováním hypnotik bez KBT (Belleville et al., 2007). Do studie bylo zařazeno 53 pacientů. Ve skupině KBT stoupla efektivita spánku o 8 %, snížilo se zastoupení period bdění v průběhu spánku o 52 minut ve srovnání ze skupinou bez KBT, kde se toto snížilo pouze o 13 minut.

Efekt KBT ve skupině 9 pacientů popisuje i studie Červená et al. (2004). Po terapii stoupla spánková efektivita, zvýšilo se zastoupení pomalovlnného spánku a REM spánku, kleslo zastoupení nonREM 2 spánku a zlepšily se i objektivní a subjektivní spánkové parametry hodnocené pomocí spánkových dotazníků.

Účinnost skupinové verze versus individuální KBT zaměřené na spánek srovnávala studie Verbeeka et al. (2006). Autoři zjistili, že léčebný účinek byl v obou skupinách stejný.

Další studie se zabývala tím, která složka při KBT nespavosti je nejúčinnější (Harvey et al., 2002). Behaviorální složka terapie nejvíce ovlivňovala zlepšení spánkové latence a pokles period bdění v průběhu spánku. Kognitivní restrukturalizace ovlivnila nejvíce pokles period bdění v průběhu spánku.

V jiné studii sledovali efektivitu KBT ještě po roce léčby (165 pacientů) (Jansson et al., 2005) ve srovnání ze skupinou pacientů léčených bez KBT (136 pacientů). Pacienti, kteří byli léčeni KBT měli statisticky významně lepší spánkovou efektivitu, nižší spánkovou latenci a nižší zastoupení period bdění v průběhu spánku.

1.5.2 Farmakologická léčba

Podle dostupné literatury se uvádí, že přibližně 53–83 % pacientů s chronickou nespavostí potřebuje dlouhodobou medikaci na spaní (Poyares et al., 2004). V současnosti se pokládají pro dlouhodobé užívání nejvhodnější hypnotika III. generace, antidepresiva a antipsychotika. V léčbě pacientů s chronickou insomnií se zdá nicméně být nejefektivnější používání antidepresiv v kombinaci s kognitivně-behaviorální psychoterapií.

Antidepresiva

Mezi regulací spánku a regulací nálady v CNS je mnoho spojitostí. Je popisována souvislost mezi poruchami spánku a depresí. Chronická nespavost je rizikový faktor pro pozdější vznik deprese (Lustberg a Reynolds, 2000). A naopak, např. zkrácení REM latence se neobjevuje jen při plně rozvinuté depresi, ale bývá i součástí prodromální fáze. Stejně pak může přetrvávat i po odléčení deprese. Může být známkou vyšší vulnerability k relapsu. Metoda spánkové deprivace může urychlit nástup účinku antidepresiva, může sloužit jako sonda, jestli se jedná o rezistenci na léčbu. Chronická nespavost by se měla léčit, zejména proto, že její komplikací může být rozvoj depresivních příznaků (Lustberg a Reynolds, 2000).

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 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. Typické dávkování je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 **Antidepresiva**

antidepresivum	dávka
amitriptylin	25–50 mg (75 mg)
mianserin	60–90 mg
trazodon	25–150 mg
paroxetin	20 mg
citalopram	20 mg
fluvoxamin	100–200 mg
mirtazapin	15–30 mg

■ Trazodon

Trazodon normalizuje spánkovou architekturu především bloádou 5-HT_{2a}, α_1 a v menší míře H₁ receptorů (Saletu a Saletu-Zyhlarz, 2002). Trazodon zvyšuje u zdravých dobrovolníků zastoupení hlubokého spánku a snižuje zastoupení povrchního spánku (Yamandera et al., 1998). 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 (Saletu a Saletu -Zyhlarz, 2002; Saletu-Zyhlarz et al., 2001). Do další studie, která potvrzuje pozitivní vliv trazodonu na spánek, bylo zařazeno 72 depresivních pacientů s nespavostí. Trazodon v dávce 50-100 mg po dvou týdnech terapie signifikantně zlepšuje spánkové parametry (Mashiko et al., 1999). Le Bon ve své dvojité slepé studii u 16 pacientů popisuje po podávání trazodonu při nespavosti v rámci odvykacího stavu po vysazení alkoholu snížení počtu nočních probuzení a zvýšení spánkové efektivity (Le Bon et al., 2003). 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 insomnii po vysazení trazodonu by docházet nemělo (Schwarz et al., 2004).

Existuje otevřená randomizovaná studie, která srovnává efektivitu *trazodonu* a *zaleplonu* na spánek ve skupině 15 psychiatrických pacientů (Schwarz et al., 2004). Zaleplon je lépe tolerován a má méně reziduálních příznaků, trazodon prodlužuje více délku a zlepšuje hloubku spánku ve srovnání se zaleplonem.

Doporučené dávky trazodonu v indikaci chronické nespavosti jsou 25–150 mg na noc (Gallup Organization, 1995), zatím ale nejsou k dispozici podrobnější studie, které by přesněji

potvrzovaly dávkování v této indikaci. 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 dnů 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 nízká dávka trazodonu. Dávkování je individuální, stejně tak citlivost k nežádoucím účinkům.

■ Mirtazapin

Mirtazapin působí blokádu alfa2 adrenergických presynaptických receptorů, která vede ke zvýšenému uvolňování noradrenalinu do neuronálních synapsí (Švestka, 1999). Blokádou presynaptických alfa2 heteroreceptorů na serotoninových neuronech dále zvyšuje uvolňování serotoninu, dále dochází ke zvýšení počtu zážehů serotonergních neuronů v důsledku stimulace alfa1 adrenoreceptorů. Při dlouhodobém podávání dochází k down regulaci serotoninových S2 receptorů a desenzitizaci alfa 2 heteroreceptorů při přetrvávající zvýšené serotonergní neurotransmisi. Mirtazapin se dále vyznačuje silnou blokádou H1 receptorů (Švestka, 1995).

Vliv mirtazapinu na spánek byl zkoumán ve dvou dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích na zdravých dobrovolnících. První studie Ruigra et al. (1990) popisuje u šesti zdravých dobrovolníků o po 30 mg mirtazapinu zkrácení spánkové latence, snížení počtu nočních probouzení a zkrácení spánkové nonREM fáze 1, prodloužení fáze 3 a 4 a REM latence (Švestka, 1999). Ve druhé studii potvrzují Sennef et al. (1998) vliv 15 mg mirtazapinu na spánek u 32 zdravých dobrovolníků. Došlo ke zkrácení spánkové latence, zmírnilo se intermitentní probouzení a zredukovala se spánková nonREM fáze 1, prodloužila se fáze 3 a 4 a REM latence (Švestka, 1999). 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 (Winocur et al., 2000). Do studie bylo zařazeno pouze 6 pacientů a jednalo se o otevřenou studii. Další studie, která ověřuje vliv mirtazapinu na spánek byla opět realizována ve skupině 16 depresivních pacientů s diagnózou bipolární depresivní poruchy. Mirtazapin dostávali jednorázově 30 mg 30 minut před spaním. Mirtazapin zvyšoval zastoupení pomalovlnného spánku v prvním spánkovém cyklu, prodlužoval REM

latenci a trvání první REM epizody a signifikantně redukoval periody bdění v průběhu spánku (Shen et al., 2006).

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 (Poyares et al., 2005). 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.

■ Mianserin

Mianserin je antidepresivum II. generace s převážně anxiolytickým a sedativním účinkem. Jedná se o tetracyklické antidepresivum, je to antagonist S1, S2, S3 a H1 receptorů a antagonist vůči alfa2 presynaptickým a méně alfa1 postsynaptickým receptorům. Nepůsobí anticholinergně. Periferně inhibuje H2 receptory (Švestka, 1995).

Palomaki et al. (2003) srovnávali léčbu nespavosti *mianserinem* s placebem ve skupině pacientů po ischemické mozkové příhodě. Do studie bylo zařazeno 101 pacientů. Spánek byl sledován v ročním intervalu a následně po roce a půl. Již po 2 měsících měli pacienti s aktivní léčbou statisticky významně lepší spánek než pacienti léčení placebem. Dávka mianserinu byla 60 mg pro die.

■ Amitriptylin

V klinické praxi bývá často používán k léčbě chronické insomnie amitriptylin v nízkých dávkách (25–50 mg pro die). Studie, které ověřují efektivitu tohoto antidepresiva v indikaci chronické insomnie nejsou k dispozici, klinici však vycházejí z empirie. Byla však publikována práce, která srovnávala amitriptylin a lorazepam při léčbě nespavosti v rámci odvykacího stavu po vysazení opiátů. V této indikaci byl amitriptylin stejně efektivní jako lorazepam (Srisurapanont a Jarusuraisin, 1998).

K dalším antidepresivům, která se podávají v indikacích chronické nespavosti, patří **trimipramin**, **doxepin**, **nefazodon**, **dosulepin**, léky patřící do skupiny SSRI. Manfredi et al. (1991) popisují užití **buspironu** u úzkostných pacientů s nespavostí. Jedna studie potvrzuje efektivitu **paroxetinu** v této indikaci (Novell et al., 1999).

Při volbě antidepresiva bychom měli zvažovat tělesný stav pacienta a jeho možné ovlivnění nežádoucími účinky. Nejzávažnější nežádoucí účinky mají nejstarší tricyklická antidepresiva. Podávají se však v této indikaci v nízké a střední dávce, takže výskyt nežádoucích účinků je méně častý. Antidepresiva II. generace, která nepůsobí anticholinergně, mají méně nežádoucích účinků. Trazodon a mianserin blokadou H1 receptorů mohou vyvolávat únavu a denní ospalost. U mianserinu může dojít ke krevním dyskráziím, hlavně v prvních 4–6 týdnech podávání (Švestka, 1995). K nežádoucím účinkům SSRI patří počátkem léčby gastrointestinální potíže a nezdávka bývá pozorována insomnie, tremor, cefalgie, pocení a závratě (Švestka, 1995). Hlavní nežádoucí účinky mirtazapinu vyplývají z jeho antihistaminového působení projevujícího se somnolencí, únavností, zvýšenou chutí k jídlu (Švestka, 1999).

Antipsychotika

Používají se při léčbě insomnie, především při časném probouzení a u rezistentních pacientů 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, tioridazin, melperon, chlorprotixen** (Riemann et al., 2003). 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 (Keshavan et al., 2007). Tato antipsychotika nenarušují REM spánek a zvyšují zastoupení nonREM 3+4 spánku.

Hypnotika III. generace

■ Zolpidem

Zolpidem je krátkodobě působící imidazopyridinové hypnotikum. Je agonista GABA_A receptoru, váže se selektivně na alfa podjednotku GABA_A benzodiazepinového receptoru, omega-BZ1 (Hajak et al., 2001).

Pro léčbu chronické insomnie se doporučuje intermitentní podávání zolpidemu. Perlis et al. (2004) srovnávali účinnost intermitentního podávání 10 mg zolpidemu maximálně 5krát týdně a placebo po dobu 12 týdnů. Ve skupině, která užívala zolpidem, dochází o 42 % ke

snížení spánkové latence, o 55 % k redukci period bdění v průběhu spánku a o 27 % stoupá celková doba spánku ve srovnání s počátečním stavem. Po vysazení nedocházelo k rebound insomnií. Existuje několik studií, které potvrzují stejnou efektivitu léčby, když je zolpidem podáván intermitentně jako při každodenním užití. Zároveň klesá riziko tolerance, nedochází ke zvyšování dávek hypnotika a po vysazení nedochází k rebound insomnií (Poyares et al., 2005).

Cluyds et al. (1998) srovnávali podávání 10 mg zolpidemu 5krát týdně s každodenním užíváním ve skupině 160 pacientů. Efektivita léčby v obou skupinách se nelišila. Jiné dávkovací schéma uvádějí Walsh et al. (2000). Pacienti užívali 10 mg zolpidemu minimálně třikrát a maximálně pětkrát týdně podle potřeby. Do studie bylo zařazeno 163 pacientů s chronickou insomnií. Allain et al. (2001) zařadil do podobné studie 245 pacientů. Užívali zolpidem maximálně 5krát týdně. Pacienti po 4 týdnech léčby, kteří užívali léky intermitentně, měli dokonce signifikantně lepší CGI skóre a spánkovou kvalitu než pacienti, kteří užívali 10 mg zolpidemu denně. Otevřená studie, která potvrzuje dobré výsledky při intermitentním používání zolpidemu, zahrnuje 2690 pacientů s chronickou insomnií, zolpidem užívali podle potřeby, maximálně 5krát týdně (Hajak et al., 2002). Tým autor doporučuje intermitentní užívání zolpidemu v kombinaci s behaviorální terapií (Hajak et al., 2002).

Jiné skupiny léků

■ Melatonin

Je to hormon syntetizovaný v glandula pinealis. Jeho sekrece je řízena „individuálními vnitřními hodinami“, které jsou lokalizované v nucleus suprachiasmaticus v přední části hypotalamu. Jeho výdej je ovlivňován střídáním světla a tmy. Jeho sekrece probíhá mezi 20.–24. hodinou, je závislá na věku, na ročním období a na světle. Klesá s věkem, ale snižují ji také beta-adrenergní blokátory, dále je snížena například ve skupině pacientů s poruchou nálady, s premenstruální depresí, s panickou poruchou.

Exogenní melatonin je někdy také přístupný jako součást potravinových doplňků, kde čistota a množství účinné látky v jednotlivých preparátech nejsou příliš přesně definovány. Melatonin pro ovlivnění spánku se pak má podávat odpoledne, pro úpravu cirkadiálního rytmu i v ranních hodinách. Melatonin se doporučuje pro léčbu nespavosti u starších lidí a u poruch spojených s narušením cirkadiálního rytmu, jako např. jat lag.

Několik studií potvrdilo účinnost melatoninu (v dávce 0,3–10 mg) v léčbě primární insomnie. Dvojitě slepá studie Basketta et al. (2003) u 60 pacientů nad 65 let, srovnávající účinnost 5 mg melatoninu s placebem, však nezjistila po 4 týdnech žádné zlepšení spánku. Podobné výsledky má dvojitě slepá studie Montesova et al. (2003), která sledovala zlepšení kvality spánku ve skupině 10 pacientů s primární nespavostí. Pacienti byli léčeni dávkami 0,3 mg a 1 mg melatoninu 7 dní.

Na trhu je k dispozici lék Melatonin s postupným 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. Po dvoutýdenní jednoduše zaslepené části s podáváním placebo následovala dvojitě slepá třítýdenní 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 třítýdenního podávání melatoninu s prodlouženým uvolňováním proti účinku placebo v multicentrické, randomizované, placebem kontrolované studii u 170 pacientů starších 55 let s primární insomnií. Podávání melatoninu na rozdíl od placebo vedlo k významnému zlepšení kvality spánku a ranní bdělosti. Po ukončení léčby se neobjevil syndrom z vysazení.

■ Ramelteon

Ramelteon je nové hypnotikum, specifický agonista MT-1/MT-2 receptorů. Tento lék je indikován pro léčbu akutní i chronické nespavosti, zkracuje spánkovou latenci a prodlužuje celkovou dobu spánku. Nevyvolává následující den ospalost ani únavnost, snížení pozornosti. Po přerušení léčby nedochází k rebound insomnií ani syndromu z vysazení. Ramelteon nevyvolává závislost (Švestka, 2006).

Efektivitu ramelteonu ověřuje několik klinických studií. Dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie ověřovala účinnost v dávce 16 nebo 64 mg u pacientů s přechodnou insomnií (Roth et al., 2005). Do studie bylo zařazeno 375 nemocných, lék se podával 30 minut před spaním. Ramelteon zkrátil statisticky významně spánkovou latenci, prodloužil celkovou dobu spánku a snížil počet nočních probuzení podle této studie.

Další studie ověřují jeho efektivitu u chronické insomnie. Jedna studie trvala pět týdnů, byla dvojitě slepá, placebem kontrolovaná. Ramelteon se podával v dávce 4 a 8 mg 829

nemocným ve věku 64–93 let. Lék statisticky významně zkrátil spánkovou latenci a prodloužil celkovou dobu spánku (Seiden et al., 2005).

Další dvě studie také potvrzují efektivitu tohoto léku v léčbě chronické nespavosti (Zammit et al., 2005; Ermann et al., 2006). Lék zkrátil spánkovou latenci a prodloužil celkovou dobu spánku ve srovnání s placebem. Spánková architektura zůstala nezměněna.

Ramelteon se podává v dávce 8 mg 30 minut před spaním. Je velmi dobře tolerován, z nežádoucích účinků s vyskytuje somnolence (5 %), únava (4 %) a závratě (5%) (McGechan et al., 2005).

■ Eszopiklon

Eszopiklon je S-enantiomer zopiklonu, je to hypnotikum pro krátkodobé (2 týdny) i chronické (6–12 měsíců) použití (McCrae et al., 2007). Předností tohoto léku je jeho efektivita a minimální reziduální účinky následující den po užití. Nenarušuje paměť a nemá reziduální účinky při řízení auta. Velmi rychle dosahuje maximální hladiny a tomu odpovídá snížení spánkové latence. Za 7–9 hodin po užití klesá plazmatická hladina na minimum a tomu odpovídají i minimální reziduální účinky. Eszopiklon má vyšší afinitu k alfa2 a alfa3 podjednotkám a nízkou k alfa1 a alfa5 podjednotce GABA-A receptorů. Proto neovlivňuje paměť a má dobrý vliv na anxieta, depresi a bolest (Boyle et al., 2008).

■ Gabapentin

Gabapentin patří do skupiny antiepileptik III. generace, který působí agonisticky na GABA receptory. Zvyšuje tedy inhibici v CNS. Ve dvou pilotních studiích bylo popsáno zlepšení nespavosti po tomto preparátu. V prvním z nich se jednalo o pacienty s chronickou nespavostí (Rosenberg, 2003), ve druhé šlo o skupinu pacientů s nespavostí při posttraumatické stresové poruše (Malcolm et al., 2001).

■ Gaboxadol

Gaboxadol je selektivní GABA-A agonista. U zdravých dobrovolníků došlo po 25 mg léku ke zkrácení usínání o 8 minut, snížil se počet probuzení v noci a prodloužila se celková doba spánku o 42 minut. Gaboxadol zvyšuje nonREM spánek a nenarušuje REM spánek (Walsh et al., 2005; Lundahl et al., 2007; Lankford et al., 2008).

Dále se zkouší v indikaci chronické nespavosti **tiagabín a pregabalin** (Lankford et al., 2008).

■ Tryptofan

Aminokyselina L-tryptofan je prekurzorem serotoninu, neurotransmiteru, který je velmi důležitý pro nonREM spánek. Farmakologická účinnost tryptofanu je však nejasná. Jsou známé výsledky studie, která testovala spánek ve skupině 15 pacientů s primární insomnií po tryptofanové depleci. Po tryptofanové depleci dochází ke zvýšenému zastoupení stadia 1 non REM, ke sníženému zastoupení 2 nonREM, ale stoupá REM denzita a stoupá fázická aktivita REM. Tryptofanová deplece má tedy negativní vliv na kontinuitu spánku a stimulační vliv na fázickou aktivitu REM spánku (Riemann et al., 2002). Schneider-Helmert a Spinweber (1986) popisují zlepšení spánku po dávce 1–15 mg tryptofanu. Existuje dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie, která srovnávala vliv 2 mg a 4 mg tryptofanu jako augmentace při léčbě fluoxetinem (Levitan et al., 2000). Kombinace 20 mg fluoxetinu a 2 mg tryptofanu měla protektivní vliv na pomalovlnný spánek a zrychlila antidepressivní efekt.

Jak již bylo zmíněno výše, psychoterapie se pokládá za nejvhodnější metodou léčby insomnie. V mnoha případech se i tak nelze vyhnout léčbě farmakou samostatně, anebo v kombinaci s kognitivně-behaviorální terapií. Praktické aspekty, týkající se klinického vedení pacienta a vhodné léčby, jsou shrnuty v příloze 3 (Klinické vedení pacienta).

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 schválené v USA ramelteon a eszopiklon.

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

1 CÍLE VÝZKUMNÉ PRÁCE

Hlavním cílem výzkumné práce bylo objektivizovat význam kognitivně-behaviorální terapie v léčbě chronické nespavosti. Chtěli jsme ověřit, jestli lze pomocí této psychoterapie snadněji vysadit hypnotika, která pacienti užívají dlouhodobě, a jak toto vysazení ovlivňuje spánkové a klinické parametry. Zajímalo nás, jestli přídatná léčba antidepresivem, které ovlivňuje pozitivně strukturu spánku, zlepšuje efekt terapie. Celá práce je rozdělena do tří menších studií. V první se věnujeme vysazení hypnotik (zolpidemu) pomocí KBT. Ve druhé studii chceme zjistit, jestli má význam podávat přídatnou medikaci antidepresivem v léčbě KBT. V poslední části chceme ověřit, jestli přetrvává efekt KBT dlouhodobě a jestli souvisí zlepšení subjektivních spánkových parametrů se zlepšením objektivních.

Testovali jsme tyto hypotézy:

- Ovlivňuje abúzus hypnotik III. generace a jejich vysazení v průběhu kognitivně-behaviorální terapie výsledek léčby?
- Ovlivňuje vysazení hypnotik třetí generace polysomnografické a klinické parametry?
- Do jaké míry a zda vůbec přispívá přídatná farmakoterapie k celkovému efektu kognitivně-behaviorální terapie chronické nespavosti?
- Jak dlouho přetrvává efekt kognitivně-behaviorální terapie v léčbě chronické nespavosti?
- Existuje souvislost mezi zlepšením objektivních a subjektivních spánkových parametrů?

Všichni pacienti, kteří se účastnili studií předkládaných v této disertační práci byli vyšetřováni v Psychiatrickém centru Praha ve specializované ambulanci pro poruchy spánku a ve spánkové laboratoři v letech 2000–2007 s diagnózou chronická nespavost. U některých byla základní diagnóza kombinovaná s užíváním hypnotik III. generace nebo benzodiazepinů. Zpracování klinických a neurofyzilogických dat a jejich pozdější analýza probíhaly ve spánkové laboratoři Psychiatrického centra Praha.

2 VYSAZENÍ HYPNOTIK III. GENERACE POMOCÍ KOGNITIVNĚ-BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE VE SKUPINĚ PACIENTŮ S CHRONICKOU NESPAVOSTÍ

2.1 Materál a metodika

Subjekty

Této studii se účastnilo 28 pacientů (19 žen a 9 mužů) s diagnózou chronické nespavosti stanovená podle kritérií Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (ICD-10). Věk pacientů se pohyboval v rozmezí 25–74 let (průměr 44,35 roku, s.d. 13,87). Průměrná délka trvání nespavosti byla v této skupině 4,75 roků (s.d. 1,60). 15 pacientů užívalo zolpidem denně více než jeden rok v těchto dávkách : 15-20 mg denně 12 pacientů, 30–40 mg denně 2 pacienti a 70 mg denně 1 pacient. Pacienti neužívali jiné léky, tedy ani benzodiazepiny 2 měsíce před zařazením do studie. Tato podskupina pacientů (15 pacientů) byla srovnávána s podskupinou pacientů, kteří neužívali hypnotika (13 pacientů).

Tabulka 2 **Základní demografická charakteristika, klinické a polysomnografické parametry v obou podskupinách pacientů**

charakteristika	pacienti bez hypnotik (N = 13)	pacienti užívající hypnotika (N = 15)	statistická významnost
<i>demografická data</i>			
věk, roky	45,23 (14,53)	42,27 (13,54)	p = 0,58 ^a
pohlaví, ženy/muži	9/4	10/5	p = 0,60 ^b
délka nespavosti, roky	48 (IQR 17–204)*	60 (IQR 24–147)*	p = 0,62 ^c
<i>psychometrické proměnné</i>			
ISI	16,54 (4,19)	18,67 (4,93)	p = 0,23 ^a
ESS	12,15 (5,83)	11,40 (4,88)	p = 0,71 ^a
BDI-SF	7,0 (IQR 2–11)*	6,5 (IQR 2,0–9,25)*	p = 0,56 ^c
BAI	10,31 (6,21)	9,87 (6,79)	p = 0,86 ^a
HAM-A	7,85 (3,36)	5,80 (3,38)	p = 0,12 ^a
mCGI-S	10 (IQR 9–11)*	8 (IQR 7–10)*	p = 0,18 ^c
<i>polysomnografické proměnné</i>			
<i>kontinuita spánku</i>			
TST, minuty	344,69 (58,14)	292,63 (143,06)	p = 0,23 ^a
SL, minuty	26,0 (IQR 7,15–47,45)*	27,2 (IQR 12,63–45,94)*	p = 0,72 ^c
WASO, minuty	75,5 (IQR 63,5–82,0)*	72,0 (IQR 64,0–81,0)*	p = 0,86 ^c
SE, %	72,42 (55,84)	87,37 (58,72)	p = 0,50 ^a
<i>spánková architektura</i>			
spánkové stadium 1, minuty	36,50 (19,74)	31,90 (24,50)	p = 0,59 ^a
spánkové stadium 2, minuty	153,96 (82,50)	154,37 (40,50)	p = 0,98 ^a
SWS, minuty	105,40 (51,00)	120,74 (44,50)	p = 0,04^a
REM, minuty	55,90 (45,00)	76,77 (39,00)	p = 0,04^a

Zobrazeny jsou průměry se statistickými odchylkami v závorkách. U dat s nenormálním rozložením (*) jsou hodnoty uvedené jako mediány s mezikvartilovými rozsahy (interquartile range; IQR) v závorkách. Tučně zvýrazněné hodnoty odpovídají statisticky významným změnám ($p < 0,05$).

Zkratky: ISI – index závažnosti insomnie (Insomnia severity index); ESS – Epworthská škála spavosti (Epworth sleepiness scale); BDI-SF – Beckova škála deprese – krátká verze (Beck Depression Inventory – short form); BAI – Beckova škála úzkosti (Beck Anxiety Inventory); HAM-A – Hamiltonova škála úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale); mCGI-S – modifikovaná škála globálního klinického dojmu – závažnost onemocnění (Clinical Global Impression-Severity); TST – celkový čas spánku (total sleep time); SL – spánková latence (sleep latency); WASO – periody bdění v průběhu spánku (wake time after sleep onset); SE – spánková efektivita (sleep efficiency); SWS – pomalovlnný spánek (slow wave sleep); REM – rapid eye movement spánek

^a – jednocestná ANOVA (One-way ANOVA); ^b – Fischerův test (Fischer Exact Test); ^c – Mann-Whitney U Test

Klinické hodnocení

Pacienti se podrobili psychiatrickému vyšetření týden před polysomnografickým vřetřením. Byly u nich zaznamenávány psychiatrické příznaky. Hodnotili jsme depresivní příznaky pomocí objektivní hodnotící škály HAM-A, úzkostné a depresivní příznaky pomocí subjektivní škály BAI a BDI. Dále stupeň závažnosti nespavosti pomocí objektivní hodnotící škály CGI, používali jsme modifikovanou stupnici, kde stupeň 2 znamená necítí se nemocný a stupeň 4 je extrémně nemocný. Závažnost spánkových obtíží jsme hodnotili pomocí subjektivních dotazníků: Noční formulář „Karolinská,“ index závažnosti insomnie (ISI) (Morin, 1993), Epworthská škála spavosti (ESS), Spánkový dotazník VCS.

Plán studie

Na začátku studie měli pacienti s abúzem i bez abúzu hypnotik polysomnografické vyšetření. Poté byli zařezeni do KBT programu. a hypnotika III. generace vysazovali pomalu a postupně.

První týden snížili dávku o 25 %, druhý týden snížili dávku na 50 % původní dávky, o 100 % v týdnu čtvrtém.

Polysomnografie

Polysomnografické vyšetření zahrnovalo snímání EEG z 9 kanálů (F3-T3, T3-T5, T3-O1, F8-T4, T4-T6, T6-O2, Fz-Cz, T3-Cz, Cz-T4), elektrokardiogram, saturaci krve kyslíkem, 2 elektrookulogramy (EOG) pro měření horizontálních a vertikálních pohybů očí, a elektromyogramy (EMG) ze submandibulárních, hrudních a předních tibiálních svalů. Nahrávání bylo ukončeno až spontánním probuzením pacientů. Evaluace polysomnografického záznamu byla prováděna podle standardních kritérií Rechtschafena a Kales (Rechtschaffen a Kales, 1968).

Psychoterapie

Psychoterapie trvala 8 týdnů 2 hodiny týdně. Kognitivně-behaviorální terapie se skládala z těchto kroků:

- edukace o spánku,
- informace o spánkové hygieně,
- behaviorální část terapie, spánková restrikce a „kontrola stimulů“,
- kognitivní část terapie, práce s automatickými negativními myšlenkami, práce s dysfunkčním kognitivním schématem,
- progresivní relaxace.

Statistická analýza

Ve studii I byly změny jednotlivých spánkových parametrů před a po léčbě hodnoceny statistickými metodami analýzy rozptylu (ANOVA), Fisher Exact testem, případně párovým t-testem. Data s nenormálním statistickým rozložením byla srovnávána pomocí neparametrických statistických testů (Wilcoxon Sign Rank Test a Mann-Whitney U Test). Vliv vysazení hypnotik na jednotlivé spánkové parametry byl jako samostatný faktor analyzován pomocí metody General Linear Model následované odpovídajícími post-hoc testy. Statistické hodnocení probíhalo za použití statistického software SPSS, verze 12.0.

2.2 Výsledky

Pacienti z obou skupin měli na začátku studie polysomnografické vyšetření. V tabulce jsou srovnány polysomnografické parametry v obou skupinách pacientů. Na začátku studie, nebyl rozdíl mezi spánkovými parametry ve skupině pacientů, kteří užívali hypnotika a kteří byli bez hypnotik.

Efekt KBT na spánkové a klinické parametry

Po KBT se zlepšila většina spánkových parametrů, jak ukazuje tabulka 3. Ve druhém sloupci jsou data před léčbou a ve třetím sloupci data po terapii. Po KBT léčbě se snížilo zastoupení stadia 1 a 2 nonREM spánku, ale tato změna byla nesignifikantní. Ostatní spánkové parametry s zlepšily statisticky významně. Po KBT léčbě se neprodloužila celková doba spánku, klesla spánková efektivita, snížilo se zastoupení period bdění v průběhu spánku. Spánek se zlepšil na úkor pomalovlnného spánku a REM spánku. Stejně tak se zlepšili pacienti v subjektivním hodnocení úzkosti a spánku.

Tabulka 3 Srovnání spánkových a klinických parametrů před a po KBT pro celý soubor pacientů (n = 28)

charakteristika	před léčbou	po léčbě	statistická významnost
<i>psychometrické proměnné</i>			
ISI	17,68 (4,49)	10,89 (5,40)	p < 0,001^a
ESS	11,75 (5,25)	8,64 (5,07)	p = 0,03^a
BDI-SF	7,0 (IQR 2,0–10,0)*	2,0 (IQR 0–6,0)*	p < 0,001^b
BAI	10,07 (6,41)	5,39 (4,43)	p = 0,002^a
HAM-A	6,5 (IQR 3,0–10,5)*	1,0 (IQR 0–1,5)*	p < 0,001^b
mCGI	9,0 (IQR 8,0–10,0)*	4,0 (IQR 2,0–4,5)*	p < 0,001^b
<i>polysomnografické proměnné</i>			
<i>kontinuita spánku</i>			
TST, minuty	361,80 (113,20)	454,12 (59,37)	p = 0,01^a
SL, minuty	26,0 (IQR 11,98–46,10)*	7,25 (IQR 3,83–13,0)*	p = 0,004^b
WASO, minuty	77,58 (19,28)	89,60 (8,43)	p = 0,004^a
SE, %	80,42 (56,85)	48,27 (37,17)	p = 0,02^a
<i>spánková architektura</i>			
spánkové stadium 1, minuty	28,5 (IQR 22,0–41,75)*	22,75 (IQR 16,5–37,0)*	p = 0,29^b
spánkové stadium 2, minuty	154,48 (51,43)	149,12 (55,72)	p = 0,72^a
SWS, minuty	112,52 (80,62)	175,09 (94,09)	p = 0,01^a
REM, minuty	65,59 (43,49)	107,91 (49,12)	p = 0,001^a

Zobrazeny jsou průměry se statistickými odchylkami v závorkách. U dat s nenormálním rozložením (*) jsou hodnoty uvedené jako mediány s mezikvartilovými rozsahy (interquartile range; IQR) v závorkách. Tučně zvýrazněné hodnoty odpovídají statisticky významným změnám ($p < 0,05$).

Zkratky: ISI – index závažnosti insomnie (Insomnia Severity Index); ESS – Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale); BDI-SF – Beckova škála deprese – krátká verze (Beck Depression Inventory – short form), BAI – Beckova škála úzkosti (Beck Anxiety Inventory); HAM-A – Hamiltonova škála úzkosti (Hamilton Anxiety rating scale); mCGI – modifikovaná škála globálního klinického dojmu (Clinical Global Impression): závažnost onemocnění před léčbou a globální zlepšení po léčbě; TST – celkový čas spánku (total sleep time); SL – spánková latence (sleep latency); WASO – periody bdění v průběhu spánku (wake time after sleep onset); SE – spánková efektivita (sleep efficiency); SWS – pomalovlnný spánek (slow wave sleep); REM – rapid eye movement spánek

^a – Párový T-test (Paired-Samples T test); ^b – Wilcoxonův test (Wilcoxon Sign Rank Test)

Vliv vysazení hypnotik na spánkové parametry

Indikátorem terapeutické odpovědi diference mezi jednotlivými spánkovými parametry měřenými před a po léčbě. V této studii jsme se zaměřili na to, jestli existuje rozdíl v odpovědi na léčbu pacientů, kteří užívají hypnotika, ve srovnání se skupinou pacientů, kteří neužívají hypnotika. Statistická analýza potvrzuje, že odpověď k terapii je skutečně ovlivněná abúzem hypnotik a jejich vysazením v průběhu léčby (rozdíl mezi proměnnými před a po léčbě). Pacienti v obou skupinách se zlepšili. Dále jsme zkoumali, jestli ovlivňuje vysazení hypnotik III. generace toto zlepšení. Statisticky významně se zlepšila po vysazení hypnotik III. generace spánková efektivita (SE) a kleslo zastoupení period bdění v průběhu spánku (WASO).

Tabulka 4 Změna klinických příznaků a spánkových parametrů po KBT v obou terapeutických skupinách

charakteristika	pacienti bez hypnotik (N = 13)	pacienti užívající hypnotika (N = 15)	statistická významnost
<i>psychometrické proměnné</i>			
ISI	-5,7 (s.d. 4,93)	-6,9 (s.d. 3,97)	p = 0,48 ^a
ESS	-2,00 (IQR -4,0-0)*	-1,5 (IQR -2,5 - 0,25)*	p = 0,43 ^b
BDI	-4,33 (s.d. 4,53)	-3,50 (s.d. 3,94)	p = 0,61 ^a
BAI	-5,00 (s.d. 4,60)	-4,71 (s.d. 5,77)	p = 0,88 ^a
HAM-A	-4,0 (IQR -9,0 až -2,0)*	-3,50 (IQR -9,75 až -2,75)*	p = 0,98 ^b
mCGI-I	4,0 (IQR 3,0-5,0)*	3,0 (IQR 2,0-4,0)*	p = 0,16 ^b
<i>Polysomnografické proměnné</i>			
<i>Kontinuita spánku</i>			
TST, minuty	84,60 (s.d. 101,36)	83,28 (s.d. 137,99)	p = 0,98 ^a
SL, minuty	-12,25 (IQR -25,0 - 2,0)*	-17,00 (IQR -31,68 až -5,75)*	p = 0,48 ^b
SE, %	6,16 (s.d. 6,12)	19,95 (s.d. 25,0)	p = 0,02^a
WASO, minuty	-25,81 (s.d. 28,69)	-36,86 (s.d. 71,94)	p = 0,003^a
<i>Spánková architektura</i>			
Spánkové stadium 1, minuty	-4,20 (s.d. 21,17)	-2,64 (s.d. 26,11)	p = 0,87 ^a
Spánkové stadium 2, minuty	-3,43 (s.d. 56,79)	-4,88 (s.d. 49,25)	p = 0,94 ^a
SWS, minuty	68,34 (s.d. 98,00)	61,90 (s.d. 86,46)	p = 0,86 ^a
REM, minuty	45,88 (s.d. 69,41)	36,23 (s.d. 52,13)	p = 0,68 ^a

Tabulka ukazuje rozdíly mezi hodnotami po léčbě a před léčbou. Zobrazeny jsou průměry se statistickými odchylkami (s.d.) v závorkách, u dat s nenormálním rozložením jsou hodnoty uvedené jako mediány s mezikvartilovými rozsahy (IQR) v závorkách. Tučně zvýrazněné hodnoty odpovídají statisticky významným změnám ($p < 0,05$).

Zkratky: KBT – kognitivně-behaviorální terapie, ISI – index závažnosti insomnie (Insomnia Severity Index); ESS – Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale); BDI-SF – Beckova škála deprese – krátká verze (Beck Depression Inventory – short form), BAI – Beckova škála úzkosti (Beck Anxiety Inventory); HAM-A – Hamiltonova škála úzkosti (Hamilton anxiety rating scale); TST - Celkový čas spánku (Total sleep time); SL – spánková latence (sleep latency); WASO – periody bdění v průběhu spánku (wake time after sleep onset); SE – Spánková efektivita (sleep efficiency); SWS – pomalovlnový spánek (slow wave sleep); REM – rapid eye movement spánek

^a – jednocestná ANOVA; ^b – Mann-Whitney U Test

Vliv vysazení hypnotik na klinické parametry

Předchozí popsané výsledky jsou potvrzené polysomnograficky. Se zlepšením spánkových parametrů ale souvisí i zlepšení klinických příznaků. Našli jsme vztah mezi poklesem úzkosti (BECK) a poklesem period bdění v průběhu spánku (WASO). Výsledek je popsán v tabulce 5. Pokles WASO souvisí s kombinací dvou faktorů: poklesem úzkosti a vysazením hypnotik. V práci jsme testovali i vztah mezi poklesem WASO a změnou v ostatních spánkových parametrech, ten byl nesignifikantní. Stejně tak jsme testovali vztah mezi změnou v dotazníku BECK a zlepšením ostatních spánkových parametrů, změna byla také nesignifikantní.

Tabulka 5 Efekt vysazení hypnotik na pokles úzkosti a snížení zastoupení period bdění v průběhu spánku

Závislá proměnná: WASO (wake after sleep onset)

source	sum of squares	df	mean square	F-value	statistická významnost
corrected Model	25643,428	6	4273,905	2,425	p = 0,04
intercept	6782,891	1	6782,891	3,848	p = 0,06
vysazení hypnotik * BAI	9464,062	1	9464,062	5,369	p = 0,03
vysazení hypnotik	19912,822	1	19912,822	11,297	p = 0,003
BAI	8910,463	1	8910,463	5,055	p = 0,04
error	37015,599	21	1762,648		
total	91619,750	28			
corrected total	62659,027	27			

Tučně jsou zvýrazněny hodnoty odpovídající statisticky významným změnám ($p < 0,05$).

df – stupně volnosti (degree of freedom); BAI – Beck Anxiety Inventory

2.3 Diskuze

Řada pacientů s chronickou nespavostí je neadekvátně léčena, užívají denně hypnotika a někdy dochází k neefektivnímu zvyšování jejich dávek. Pomocí kognitivně-behaviorální terapie se dají tyto hypnotika snadněji vysadit. Na rozdíl od předcházejících studií jsme zkoušeli v naší studii vysadit hypnotika III. generace (Belleville et al., 2007; Morgan et al., 2004; Morin, 2006). Ačkoliv je riziko abúzu a závislosti u hypnotik třetí generace nižší, mají pacienti potíže s jejich vysazením. Chtěli jsme zjistit, jestli dochází ke změně spánkových parametrů po vysazení těchto léků. Nejdříve jsme srovnali spánkové parametry před terapií v obou skupinách pacientů. Pacienti s abúzem hypnotik třetí generace měli zvýšené zastoupení stadia 3 nonREM, 4 nonREM a REM spánek oproti pacientům bez užívání těchto hypnotik. Obě skupiny pacientů byly léčeny kognitivně-behaviorální terapií a postupně jim byly snižovány dávky hypnotik. Spánek se signifikantně zlepšil v obou skupinách pacientů. Dále jsme zkoumali přídatný efekt vysazení hypnotik na spánkovou efektivitu a periody bdění v průběhu spánku (WASO). Počet pacientů ve studii je malý, zároveň si uvědomujeme, že nehodnotíme, jak dlouho přetrvával efekt terapie a jestli pacienti vydrželi dále neužívat hypnotika třetí generace.

3 TRAZODON ZLEPŠUJE EFEKTIVITU KOGNITIVNĚ-BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE VE SKUPINĚ PACIENTŮ S CHRONICKOU NESPAVOSTÍ

3.1 Materál a metodika

Subjekty

Studie se účastnilo 20 konsekutivních pacientů s diagnózu chronické nespavosti podle DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), nespavost tedy trvala nejméně 3 měsíce před zařazením do studie, jak ukazuje tabulka 6. Vylučující kritérium bylo psychotická porucha, depresivní porucha, porucha osobnosti, chronický alkoholismus, demence a jiné organické poruchy, chronické užívání hypnotik a jiných psychotropních látek.

Tabulka 6 Charakteristika souboru pacientů zařazených do studie

charakteristika	celkem (n = 20)	KBT (n = 10)	KBT + trazodon (n = 10)	p
<i>demografická data</i>				
věk, roky	47,4 (12,6)	48,6 (13,7)	46,10 (12,0)	0,67 ^a
pohlaví, ženy/muži	15/5	2/8	3/7	0,50 ^b
vzdělání, roky	14,4 (4,1)	15,3 (4,2)	13,5 (4,0)	0,34 ^a
délka nespavosti, roky	10,6 (7,0)	10,1 (7,5)	11,2 (6,9)	0,74 ^a
<i>psychometrické proměnné</i>				
ISI	16,4 (4,5)	16,3 (3,8)	16,4 (5,2)	0,96 ^a
ESS	11,2 (4,3)	10,9 (2,2)	11,4 (5,8)	0,53 ^c
BDI-SF	5,5 (3,7)	5,2 (3,3)	5,7 (4,2)	0,77 ^a
BAI	6,2 (4,5)	5,8 (4,1)	6,5 (5,1)	0,74 ^a
HAM-A	5,4 (4,0)	5,5 (4,0)	5,3 (4,3)	0,85 ^c
<i>polysomnografické proměnné</i>				
<i>kontinuita spánku</i>				
TST, minuty	314,5 (70,6)	323,5 (67,6)	305,6 (76,1)	0,59 ^a
SL, minuty	50,8 (68,6)	36,2 (34,0)	65,4 (91,1)	0,63 ^c
WASO, minuty	102,9 (52,5)	97,3 (41,9)	108,6 (63,2)	0,97 ^c
SE, %	68,0 (16,9)	70,7 (13,7)	65,3 (20,0)	0,49 ^a

<i>spánková architektura</i>				
spánkové stadium 1, minuty	35,4 (19,0)	37,3 (19,0)	33,4 (19,9)	0,44 ^c
spánkové stadium 2, minuty	164,8 (53,8)	179,0 (42,0)	150,7 (62,4)	0,25 ^a
SWS, minuty	58,9 (28,3)	42,8 (21,3)	75,0 (25,7)	0,01 ^a
REM, minuty	55,5 (20,8)	64,4 (21,3)	46,6 (19,9)	0,07 ^c

Hodnoty zobrazeny jako průměr se statistickou odchylkou v závorkách. Tučně zvýrazněné hodnoty odpovídají statisticky významným změnám ($p < 0,05$).

Zkratky: KBT – kognitivně-behaviorální terapie, ISI – index závažnosti insomnie (Insomnia Severity Index); ESS – Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale); BDI-SF – Beckova škála deprese – krátká verze (Beck Depression Inventory – short form), BAI – Beckova škála úzkosti (Beck Anxiety Inventory); HAM-A – Hamiltonova škála úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale); TST – celkový čas spánku (total sleep time); SL – spánková latence (sleep latency); WASO – periody bdění v průběhu spánku (wake time after sleep onset); SE – spánková efektivita (sleep efficiency); SWS – pomalovlnový spánek (slow wave sleep); REM – rapid eye movement spánek

^a – T-test pro nezávislé skupiny (Independent-Samples T Test); ^b – Fischerův test (Fischer Exact Test); ^c – Mann-Whitney U Test

Podle vstupního polysomnografického vyšetření pacienti neměli poruchy dechu vázané na spaní. Do studie bylo zařezeno 15 žen a 5 mužů, průměrný věk ve skupině byl 47,4 let (s.d. 12,6). Onemocnění trvalo průměrně 10,6 let (s.d. 7,0).

Klinické hodnocení

Pacienti se na začátku podrobili podrobnému psychiatrickému a somatickému vyšetření. Dva týdny před zařazením do studie pacienti vyplňovali spánkový deník. Na začátku a na konci léčby pacienti vyplnili dotazníky, které hodnotí spánkovou, úzkostnou a depresivní symptomatiku. Depresivní příznaky pomocí objektivní hodnotící škály HAM-A, úzkostné a depresivní příznaky pomocí subjektivní škály BAI a BDI. Dále stupeň závažnosti nespavosti pomocí objektivní hodnotící škály CGI. Závažnost spánkových obtíží jsme hodnotili pomocí subjektivních dotazníků: „index závažnosti insomnie“ (ISI) (Morin, 1993), Epworthská škála spavosti (ESS).

Plán studie

Po vstupním vyšetření pacienti 2 týdny vyplňovali spánkové deníky. Poté následovalo polysomnografické vyšetření, při kterém vyplňovali dotazníky, které hodnotily spánkovou poruchu a úzkostné a depresivní příznaky. Pacienti byli rozděleni do dvou skupiny, v každé skupině jich bylo 10. skupina A byla léčena pouze KBT. Skupina B byla léčena KBT a trazodonem. Trazodon dostávali večer 30 minut před spaním v dávce 100 mg. Léčebné období trvalo

8 týdnů. Pak měli další polysomnografické vyšetření a vyplnili znovu dotazníky, které sledují spánek a depresivní a úzkostné příznaky.

Polysomnografie

Polysomnografické vyšetření zahrnovalo snímání EEG z 9 kanálů (F3-T3, T3-T5, T3-O1, F8-T4, T4-T6, T6-O2, Fz-Cz, T3-Cz, Cz-T4), elektrokardiogram, saturaci krve kyslíkem, 2 elektrookulogramy (EOG) pro měření horizontálních a vertikálních pohybů očí a elektromyogramy (EMG) ze submandibulárních, hrudních a předních tibiálních svalů. Nahrávání bylo ukončeno až spontánním probuzením pacientů. Evaluace polysomnografického záznamu byla prováděna podle standardních kritérií Rechtschafena a Kalese (Rechtschaffen a Kales, 1968).

Psychoterapie

Psychoterapie trvala 8 týdnů 2 hodiny týdně. Kognitivně-behaviorální terapie se skládala z těchto kroků:

- edukace o spánku,
- informace o spánkové hygieně,
- behaviorální část terapie, spánková restrikce a „kontrola stimulů“,
- kognitivní část terapie, práce s automatickými negativními myšlenkami, práce s dysfunkčním kognitivním schématem,
- progresivní relaxace.

Polysomnografické vyšetření

Polysomnografické vyšetření zahrnovalo snímání EEG z 9 kanálů (F3-T3, T3-T5, T3-O1, F8-T4, T4-T6, T6-O2, Fz-Cz, T3-Cz, Cz-T4), elektrokardiogram, saturaci krve kyslíkem, 2 elektrookulogramy (EOG) pro měření horizontálních a vertikálních pohybů očí a elektromyogramy (EMG) ze submandibulárních, hrudních a předních tibiálních svalů. Nahrávání bylo ukončeno až spontánním probuzením pacientů. Evaluace polysomnografického záznamu byla prováděna podle standardních kritérií Rechtschafena a Kalese (Rechtschaffen a Kales, 1968).

Statistická analýza

Vstupní demografické a spánkové parametry obou skupin byly srovnávány pomocí nepárových t-testů. Vnitroskupinový efekt terapie (změny parametrů před a po léčbě) byl hodnocen pomocen párových t-testů. Pro data s nenormální statistickou distribucí (dokumentováno Shapiro-Wilkovým testem) byly použity neparametrické statistické testy – Wilcoxon signed-

-rank test pro srovnání vnitroskupinových dat a Mann-Whitney U test pro srovnání mezi-skupinových dat. Přídatný efekt trazodonu byl v této studii zkoumán pomocí ANOVA s opakovaným měřením se dvěma faktory (léčebná intervence a čas). Statistické hodnocení probíhalo za použití statistického software SPSS, verze 12.0.

3.2 Výsledky

Skupina pacientů zařazených do studie měla výrazně prodlouženou spánkovou latenci (50,8 minut) a výrazně sníženou efektivitu spánku (68 %). Dvě skupiny pacientů se lišily pouze v jednom paramtru, a to trvání SWS spánku. Skupina pacientů zařazených k léčbě trazodonem a KBT měla výrazně delší periodu SWS spánku před zařazením do studie.

Klinické výsledky léčby

Po léčbě se signifikantně zlepšil stupeň subjektivně popisované nespavosti a ospalosti přes den v celé skupině pacientů, hodnocené pomocí Insomnia Severiny Index a Epworthskou škálou ($p < 0,001$ a $p = 0,002$). Nelišily se výsledky léčby, pokud jsme hodnotili odděleně obě podskupiny pacientů, tedy skupinu léčenou pouze kognitivně-behaviorální terapií a podskupinu léčenou kombinací trazodonu a kognitivně-behaviorální terapií. Po léčbě klesly hodnoty v testech, které měří subjektivní a objektivní anxiету, Beckův inventář úzkosti a Hamiltonova stupnice anxiety ($p = 0,03$ a $p < 0,001$). Pacienti ale dosahovali v obou dotaznících nízkých hodnot anxiety, které nesplňovaly diagnostická kritéria pro úzkostné ani depresivní poruchy.

Polysomnografie

Do analýzy jsme zařadili osm polysomnografických proměnných. Průměry a standardní deviace v celé skupině i jednotlivých podskupinách jsou uvedeny v tabulce 7. Nejnápadnější je dlouhá celková latence před léčbou a nízká spánková efektivita před léčbou. Po léčbě se signifikantně prodloužila celková doba spánku, klesla spánková latence, zvýšila se spánková efektivita a kleslo zastoupení period bdění v průběhu spánku v celé skupině (čtvrtý sloupec v tabulce 7). Zvýšené zastoupení pomalovlnného spánku a REM spánku bylo statisticky významné v celé skupině a v podskupině léčené trazodonem v kombinaci s kognitivně-behaviorální psychoterapií, netýkalo se podskupiny léčené pouze kognitivně-behaviorální terapií.

Přídavný efekt trazodonu

V této studii byla podskupina 10 pacientů léčena pouze pomocí KBT, zatímco druhá podskupina (10 pacientů) byla léčena kombinací KBT a farmakoterpie trazodonem. Smyslem tohoto srovnání byla snaha o zjištění, do jaké míry přispívá přídavná farmakoterapie trazodonem k celkovému efektu KBT. Výsledky 2×2 faktorové analýzy rozptylu (ANOVA) s opakovaným měřením ukázali statisticky významný efekt interakce skupina v. čas ($p = 0,05$) pouze pro pomalovlnný spánek (SWS). Post-hoc analýza pomocí Bonferoniho testu prokázala, že farmakoterapie trazodonem (KBT + trazodon skupinový efekt) přispívá k celkovému zlepšení po léčbě statisticky významným zvýšením zastoupení pomalovlnového spánku (SWS) (tab. 7).

Tabulka 7 Srovnání klinických příznaků a spánkových parametrů v jednotlivých skupinách před a po terapii

	celá skupina (N = 20)			KBT (N = 10)			KBT + trazodon (N = 10)			2 x 2 ANOVA (<i>p</i> value)*		
	Před léčbou	Po léčbě	<i>p</i>	Před léčbou	Po léčbě	<i>p</i>	Před léčbou t	Po léčbě	<i>p</i>	Skupina	Čas	Skupina X Čas
<i>psychometrické škály</i>												
ISI	16,4 (4,5)	10,6 (4,2)	<0,001 ^a	16,3 (3,8)	10,1 (4,1)	0,008 ^a	16,4 (5,2)	11,0 (4,5)	0,02 ^a	0,78	<0,001	0,64
ESS	11,2 (4,3)	8,7 (4,3)	0,002 ^a	10,9 (2,2)	9,2 (2,2)	0,006 ^a	11,4 (5,8)	8,1 (5,9)	0,02 ^a	0,87	0,002	0,27
BDI	5,5 (3,7)	3,7 (3,3)	0,03 ^b	5,2 (3,3)	3,7 (3,1)	0,02 ^a	5,7 (4,2)	3,7 (3,7)	0,19 ^b	0,86	0,07	0,78
BAI	6,2 (4,5)	4,2 (2,3)	0,08 ^a	5,8 (4,1)	4,6 (2,4)	0,08 ^a	6,5 (5,1)	3,8 (2,3)	0,79 ^a	0,97	0,08	0,49
HAM-A	5,4 (4,0)	2,6 (2,9)	<0,001 ^b	5,5 (4,0)	2,3 (2,8)	0,007 ^b	5,3 (4,3)	2,8 (3,2)	0,01 ^b	0,92	<0,001	0,46
<i>polysomnografie (PSG)</i>												
TST, minuty	314,5 (70,6)	360,5 (50,7)	0,005 ^a	323,5 (67,6)	359,1 (56,7)	0,02 ^a	305,6 (76,1)	361,9 (47,0)	0,07 ^a	0,75	0,006	0,49
SL, minuty	50,8 (68,6)	13,3 (15,1)	0,002 ^b	36,2 (34,0)	12,4 (13,3)	0,007 ^b	65,4 (91,1)	14,1 (17,4)	0,05 ^b	0,33	0,03	0,40
WASO, minuty	102,9 (52,5)	74,9 (42,3)	0,01 ^a	97,3 (41,9)	75,0 (33,2)	0,08 ^a	108,6 (63,2)	74,8 (56,7)	0,13 ^b	0,59	0,02	0,61
SE, %	68,0 (16,9)	80,9 (9,7)	0,004 ^a	70,7 (13,7)	80,9 (8,0)	0,04 ^a	65,3 (20,0)	80,8 (11,5)	0,04 ^a	0,78	0,004	0,51
spánkové stadium 1 (min)	35,4 (19,0)	33,5 (17,1)	0,72 ^b	37,3 (19,0)	38,5 (21,0)	0,68 ^b	33,4 (19,9)	28,5 (11,1)	0,47 ^a	0,34	0,62	0,43
spánkové stadium 2 (min)	164,8 (53,8)	172,8 (50,8)	0,55 ^b	179,0 (42,0)	197,4 (20,9)	0,12 ^a	150,7 (62,4)	148,2 (60,5)	0,92 ^a	0,06	0,56	0,44
SWS, minuty	58,9 (28,3)	80,2 (61,6)	0,01 ^b	42,8 (21,3)	40,2 (24,9)	0,96 ^b	75,0 (25,7)	120,3 (61,9)	0,007 ^b	0,002	0,08	0,05
REM, minuty	55,5 (20,8)	73,9 (38,9)	0,02 ^a	64,4 (21,3)	83,0 (47,9)	0,22 ^b	46,6 (16,9)	65,0 (26,8)	0,03 ^a	0,13	0,06	0,99

Hodnoty zobrazeny jako průměr se statistickou odchylkou v závorkách. Tučně zvýrazněné hodnoty odpovídají statisticky významným změnám ($p < 0,05$). Zkratky: KBT – kognitivně-behaviorální terapie, ISI – index závažnosti insomnie (Insomnia Severity Index); ESS – Epworthská škála spavosti (Epworth Sleepiness Scale); BDI – Beckova škála deprese (Beck Depression Inventory), BAI – Beckova škála úzkosti (Beck Anxiety Inventory); HAM-A – Hamiltonova škála úzkosti (Hamilton Anxiety Rating Scale); TST – celkový čas spánku (total sleep time); SL – spánková latence (sleep latency); WASO – periody bdění v průběhu spánku (wake time after sleep onset); SE – spánková efektivita (sleep efficiency); SWS – pomalovlnný spánek (slow wave sleep); REM – rapid eye movement spánek; ANOVA – Analýza rozptylu (Analysis of Variance).

^a – hodnota statistické významnosti *p* určena pomocí párového t-testu (vnitroskupinové srovnání hodnot po léčbě vs. před léčbou)

^b – hodnota statistické významnosti *p* určena pomocí Wilcoxon signed-rank testu (vnitroskupinové srovnání hodnot po léčbě vs. před léčbou u dat s nenormálním statistickým rozložením)

* – hodnota statistické významnosti *p* určena pomocí (2 [skupina] × 2 [čas]) faktorové interakce za použití dvoucestné ANOVA s opakovaným měřením s následným post hoc testem s Bonferroniho korekcí.

3.3 Diskuze

Ve studii jsme chtěli ověřit, jestli má význam při kognitivně-behaviorální terapii nespavosti kombinovat tuto metodu s antidepresivem, které pozitivně ovlivňuje spánek. Trazodon zlepšuje spánkové parametry, zvyšuje délku pomalovlnného spánku a snižuje zastoupení nonREM 1 a 2 (Yamadera et al., 1998). Pacienty jsme rozdělili do dvou skupin, hodnotili jsme jednak subjektivní zlepšení spánku a objektivní spánkové parametry (Červená et al., 2004; Morin et al., 1999; Perlis et al., 2001). V celé skupině se zlepšila, stoupla spánková efektivita o 19 %, prodloužila se celková doba spánku o 15 %, snížila se spánková latence o 74 %, kleslo zastoupení period bdění o 27 %. Trazodon dále významně ovlivňuje spánkovou architekturu, statisticky významně zvyšuje zastoupení pomalovlnného spánku a délku REM spánku. Pomalovlnný spánek hraje důležitou roli v konsolidaci paměti (Marshall et al., 2006) ale ovlivňuje i periferní fyziologické funkce. Výzkumy potvrzují, že redukce pomalovlnného spánku zvyšuje riziko diabetu 2. typu (Tasali et al., 2008).

V této studii neověřujeme, zda by samotná léčba trazodonem ovlivnila spánkovou poruchu ve skupině pacientů s chronickou nespavostí. Samotné léky však nezasahují do mechanismů, které nespavost udržují.

Práce má několik limitů, nehodnotíme trazodon ve srovnání s placebem. Nechceme ale v této studii hodnotit jeho efekt na léčbu jako takovou, chceme ověřit jeho efekt jako přídatné medikace ke KBT v léčbě chronické nespavosti.

Do studie byl zařazen malý počet pacientů, pouze 10 a 10 v každé skupině. Výsledky ukazují další možnou cestu v léčbě chronické nespavosti, ale potřebují ještě další studie, do kterých bude zařazeno více pacientů.

4 JAK DLOUHO PŘETRVÁVÁ EFEKT KOGNITIVNĚ-BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE V LÉČBĚ CHRONICKÉ NESPAVOSTI?

4.1 Materál a metodika

Subjekty

Studie se účastnilo 29 pacientů s diagnózu chronické nespavosti podle ICD-10. Ve skupině bylo 16 žen a 13 mužů, průměrný věk ve skupině byl 46 let (s.d. 11,9). Onemocnění trvalo průměrně 11 let. Vylučující kritérium bylo psychotická porucha, depresivní porucha, porucha osobnosti, chronický alkoholismus, demence a jiné organické poruchy, chronické užívání hypnotik a jiných psychotropních látek.

Klinické hodnocení

Pacienti se na začátku podrobili podrobnému psychiatrickému a somatickému vyšetření. Dva týdny před zařazením do studie vyplňovali spánkový deník. Na začátku a na konci léčby vyplnili dotazníky, které hodnotí spánkovou, úzkostnou a depresivní symptomatiku. Depresivní příznaky pomocí objektivní hodnotící škály HAM-A, úzkostné a depresivní příznaky pomocí subjektivní škály BAI a BDI. Závažnost spánkových potíží hodnotili pomocí subjektivního dotazníku: „index závažnosti insomnie“ (ISI) (Morin, 1993).

Plán studie

Po vstupním klinickém vyšetření pacienti 2 týdny vyplňovali spánkové deníky. Poté následovalo polysomnografické vyšetření a vyplnění výše popsaných dotazníků. Následovala léčba pomocí kognitivně-behaviorální psychoterapie, která trvá 8 týdnů. Na konci studie mají pacienti polysomnografické vyšetření a opět vyplňují dotazníky zaměřené na hodnocení úzkostných, depresivních a spánkových příznaků.

Zlepšení příznaků chronické nespavosti jsme hodnotili pomocí indexu závažnosti insomnie (ISI) (Morin, 1993), který byl u pacientů administrován na začátku léčby, 2 měsíce po léčbě a rok po terapii.

Polysomnografie

Polysomnografické vyšetření zahrnovalo snímání EEG z 9 kanálů (F3-T3, T3-T5, T3-O1, F8-T4, T4-T6, T6-O2, Fz-Cz, T3-Cz, Cz-T4), elektrokardiogram, saturaci krve kyslíkem, 2 elektrookulogramy (EOG) pro měření horizontálních a vertikálních pohybů očí a elektromyogramy (EMG) ze submandibulárních, hrudních a předních tibiálních svalů. Nahrávání bylo ukončeno až spontánním probuzením pacientů. Evaluace polysomnografického záznamu byla prováděna podle standardních kritérií Rechtschafena a Kalese (Rechtschaffen a Kales, 1968).

Psychoterapie

Psychoterapie trvala 8 týdnů 2 hodiny týdně. Kognitivně-behaviorální terapie se skládala z těchto kroků:

- edukace o spánku,
- informace o spánkové hygieně,
- behaviorální část terapie, spánková restrikce a „kontrola stimulů“,
- kognitivní část terapie, práce s automatickými negativními myšlenkami, práce s dysfunkčním kognitivním schématem,
- progresivní relaxace.

Klinické hodnocení

U pacientů byly zaznamenávány psychiatrické příznaky. Hodnotili jsme depresivní příznaky pomocí objektivní hodnotící škály HAM-A, úzkostné a depresivní příznaky pomocí subjektivní škály BAI a BDI, dále stupeň závažnosti nespavosti pomocí objektivní hodnotící škály CGI. Závažnost spánkových obtíží jsme hodnotili pomocí subjektivních dotazníků: „index závažnosti insomnie“ (ISI) (Morin, 1993).

Statistická analýza

Ve studii byl ke srovnání spánkových parametrů a změn v jednotlivých dotaznících před léčbou a 2 a 12 měsíců po léčbě použit párový t-test. Ke hledání souvislostí mezi spánkovými proměnnými a subjektivně vnímanou úzkostí a subjektivně vnímanou poruchou spánku jsme použili ANOVA.

4.2 Výsledky

Nejdříve jsme hodnotili zlešení objektivních spánkových parametrů. Srovnali jsme jednotlivé položky před a po léčbě. Výsledek ukazuje tabulka 8.

Po KBT v celé skupině se prodloužil spánek na úkor zvýšeného zastoupení pomalovlnného spánku a REM spánku a kleslo zastoupení period bdění v průběhu spánku.

Tabulka 8 Změna spánkových parametrů před a po léčbě

charakteristika	před léčbou	po léčbě	statistická významnost
<i>kontinuita spánku</i>			
TST, minuty	308	375	p < 0,003
SL, minuty	39	15	p < 0,02
SE, %	76	88	p < 0,0007
WASO, minuty	86	55	p < 0,003
<i>spánková architektura</i>			
spánkové stadium 2, minuty	149	137	N.S.
SWS, minuty	69	105	p < 0,001
REM, minuty	58	100	p < 0,0005

Hodnoty jsou zobrazeny jako průměry. Tučně jsou zvýrazněné hodnoty odpovídající statisticky významným změnám ($p < 0,05$).

Zkratky: TST – celkový čas spánku (total sleep time); SL – spánková latence (sleep latency); SE – spánková efektivita (sleep efficiency); WASO – periody bdění v průběhu spánku (wake time after sleep onset); SWS – pomalovlnný spánek (slow wave sleep); REM – rapid eye movement spánek

Srovnávali jsme příznaky nespavosti, tedy jak je vnímají pacienti pomocí dotazníku „index závažnosti insomnie“ (ISI) (Morin, 1993) před léčbou, 2 měsíce po léčbě a rok po terapii. Statisticky významný rozdíl byl při srovnání dotazníků před a 2 měsíce po léčbě ($p < 0,001$) a při srovnání dotazníků před léčbou a rok po léčbě ($p < 0,001$). Nebyl statisticky významný rozdíl, když jsme srovnávali dotazníky 2 měsíce po léčbě a dotazníky rok po léčbě. Pacienti se zlepšili 2 měsíce po terapii a toto zlepšení přetrvává následující rok. K dalšímu zlepšení už nedochází.

Zlepšení v dotazníku „index závažnosti insomnie“ (ISI) (Morin, 1993) souvisí statisticky významně s prodloužením celkové doby spánku ($p < 0,001$), se snížením period bdění

v průběhu spánku ($p < 0,02$) a se zvýšeným zastoupením stadia 3+4 nonREM spánku ($p < 0,008$) (ANOVA).

Dále jsme se zabývali tím, jestli souvisí zlepšení hodnocené pomocí spánkových dotazníků „index závažnosti insomnie“ (ISI) (Morin, 1993) se zlepšením v dotaznících na úzkost (ANOVA). Souvislost mezi poklesem úzkosti a zlepšením v dotazníku Morin není signifikantní ($p < 0,31$).

4.3 Diskuze

V naší studii potvrzujeme, že efekt kognitivně-behaviorální psychoterapie přetrvává ještě rok. Jansson et al. (2005) potvrzují efektivitu kognitivně-behaviorální psychoterapie chronické nespavosti ještě po roce léčby ve skupině 165 pacientů, kterou srovnávali se skupinou 135 pacientů, kteří nebyli léčeni touto psychoterapií. Efekt kognitivně-behaviorální psychoterapie ve srovnání s kontrolní skupinou potvrzuje studie Morgana et al. (2004). Do studie bylo zahrnuto 209 pacientů. Pacienti byli sledováni 3,6 a 12 měsíců pomocí dotazníků zaměřených na kvalitu spánku (Pittsburg Sleep Quality Index – PSQI) a na kvalitu života (Short-Form 36-SF36). Skupina léčená kognitivně-behaviorální psychoterapií měla statisticky významně lepší skóre v obou dotaznících než skupina léčená bez této psychoterapie ještě po 3 a 6 měsících.

Z naší studie vyplývá, že zlepšení objektivních spánkových parametrů (měřené pomocí PSG) neodpovídá zlepšení subjektivnímu (měřené pomocí dotazníku Morin). Pro pacienty je důležitá zejména celková doba spánku, zastoupení period bdění v průběhu spánku a zastoupení 3+4 nonREM spánku. Hledali jsme souvislost mezi zlepšením v dotazníku Morin a zlepšením jednotlivých spánkových parametrů, hodnocených pomocí PSG (ANOVA). To znamená, že pacienti vnímají nejvíce jak dlouho spí, jestli se budí a jestli mají hlubší stadia nonREM spánku. Pro pacienty není důležitá ani spánková latence, ani spánková efektivita.

Dále jsme se zabývali tím, jestli souvisí zlepšení hodnocené pomocí spánkových dotazníků „index závažnosti insomnie“ (ISI) (Morin, 1993) se zlepšením v dotaznících na úzkost (ANOVA). Souvislost mezi poklesem úzkosti a zlepšením v dotazníku Morin není signifikantní ($p < 0,31$).

Zlepšení spánku nesouvisí ani s poklesem úzkosti v průběhu léčby. Zdá se, že to jsou dva odlišné parametry, které se mění nezávisle na sobě v průběhu léčby. Nedá se tedy říci, že pacienti spí špatně, protože jsou úzkostní. Navíc nespavci nedosahují nijak vysokých skóre v dotaznících na úzkost, které vyplňují před léčbou.

5 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 prostředí – stres.

Tato práce ukazuje, že největší význam v léčbě chronické nespavosti má 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, podle naší studie ještě rok po léčbě.

Farmaka mají při léčbě chronické nespavosti pouze pomocný a přídatný význam, jak ověřila studie s trazodonem. Trazodon dále zlepšil spánkové parametry ve skupině pacientů s psychoterapií, zejména ovlivnil zatoupení pomalovlnného spánku. Není jasné, zda by jiný lék, například melatonin, nějak významně přispěl k efektu kognitivně-behaviorální terapie, neexistuje na to zatím studie.

Pomocí kognitivně-behaviorální léčby se dají snadněji vysadit hypnotika III. generace, a toto vysazení hypnotik ovlivňuje pozitivně subjektivní a oobjektivní spánkové parametry.

Ukazuje se, že zlepšení subjektivních spánkových parametrů souvisí pouze se zlepšením některých objektivních spánkových parametrů. Pacienti vnímají nejcitlivěji zlepšení celkové doby spánku, snížení period bdění v průběhu spánku a zastoupení pomalovlnného spánku.

LITERATURA

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.

Allain H, Albustre L. Zolpidem study group and Schuck S. Efficacy and safety of zolpidem administered „as needed“ in primary insomnia. Results of double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Incest.* 2001; 21(6): 391–400.

Avidan AY. Sleep disorders in the older patient. *Prim Care.* 2005; 32(2): 563–586.

Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001; 2(4): 297–307.

Beck AT, Beck RW. Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgrad Med.* 1972; 52(6): 81–85.

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988; 56(6): 893–897.

Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep.* 1974; 34(3): 1184–1186.

Beck AT, Brown GK, Steer RA, Kuyken W, Grisham J. Psychometric properties of the Beck Self-Esteem Scales. *Behav Res Ther.* 2001; 39(1): 115–124.

Belleville G, Guay C, Guay B, Morin CM. Hypnotik taper with or without self-help of insomnia: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol.* 2007; 75(2): 325–335.

Benca RM. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review. *Psychiatr Serv.* 2005; 56(3): 332–343.

Besset A, Villemin E, Tafti M, Billiard M. Homeostatic process and sleep spindles in patients with sleep-maintenance insomnia: effect of partial (21 h) sleep deprivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998; 107(2): 122–132.

Blacker R, Shanks NJ, Chapman N, Davey A. The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl).* 1988; 95 Suppl: S18–S24.

Bonnet MH. Performance and sleepiness as a function of frequency and placement of sleep disruption. *Psychophysiology.* 1986; 23(3): 263–271.

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.

Boyle J, Trick L, Johnsen S, Roach J, Rubens R. Next-day cognition, psychomotor function, and driving-related skills following nighttime administration of eszopiclone. *Hum Psychopharmacol.* 2008; 23(5): 385–397.

Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep". *Science*. 1968; 159(819): 1070–1078.

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.

Carlson JN, Haskew R, Wacker J, Maisonneuve IM, Glick SD, Jerussi TP. Sedative and anxiolytic effects of zopiclone's enantiomers and metabolite. *Eur J Pharmacol*. 2001; 415(2–3): 181–189.

Cervena K, Dauvilliers Y, Espa F, Touchon J, Matousek M, Billiard M, Besset A. Effect of cognitive behavioural therapy for insomnia on sleep architecture and sleep EEG power spectra in psychophysiological insomnia. *J Sleep Res*. 2004;13(4): 385–393.

Cluydts R, Peeters K, de Bouyalsky I, Lavoisy J. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double-blind, randomized pilot study. *J Int Med Res*. 1998; 26(1): 13–24.

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.

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.

Espie CA, MacMahon KM, Kelly HL, Broomfield NM, Douglas NJ, Engleman HM, McKinstry B, Morin CM, Walker A, Wilson P. Randomized clinical effectiveness trial of nurse-administered small-group cognitive behavior therapy for persistent insomnia in general practice. *Sleep*. 2007; 30(5): 574–584.

Erman M, Seidel D, Zammit G, Sainati S, Zhang J. An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Medicine*. 2006; 7: 17–24.

Fernandez C, Maradeix V, Gimenez F, Thuillier A, Farinotti R. Pharmacokinetics of zopiclone and its enantiomers in Caucasian young healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*. 1993; 21(6): 1125–1128.

Gallup Organization: *Sleep in America*. Princeton, NJ: Gallup Organization, 1991.

Gallup Organization: *Sleep in America*. Princeton, NJ: Gallup Organization, 1995.

Gottlieb DJ. The Sleep Heart Health Study: a progress report. *Curr Opin PulmMed*. 2008; 14(6): 537–542.

Hajak G, Bandelow B, Zulle 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.

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.

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.

Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959; 32: 50–55.

Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*. 1994; 4(4): 331–355.

Harvey L, Inglis SJ, Espie CA. Insomniacs' reported use of CBT components and relationship to long-term clinical outcome. *Behav Res Ther*. 2002; 40(1): 75–83.

Jacobs GD, Benson H, Friedman R. Perceived benefits in a behavioral-medicine insomnia program: a clinical report. *Am J Med*. 1996; 100(2): 212–216.

Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*. 2004; 164(17): 1888–1896.

Jansson M, Linton SJ. Cognitive-behavioral group therapy as an early intervention for insomnia: a randomized controlled trial. *J Occup Rehabil*. 2005; 15(2): 177–190.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6): 540–545.

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.

Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.

Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. W.B. Saunders Company, 2000.

Lankford DA, Corser BC, Zheng YP, Li Z, Snavely DB, Lines CR, Deacon S. Effect of gaboxadol on sleep in adult and elderly patients with primary insomnia: results from two randomized, placebo-controlled, 30-night polysomnography studies. *Sleep*. 2008; 31(10): 1359–1370.

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.

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.

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.

Liappas IA, Malitas PN, Dimopoulos NP, Gitsa OE, Liappas AI, Nikolaou CK, Christodoulou GN. Three cases of zolpidem dependence treated with fluoxetine: the serotonin hypothesis. *World J Biol Psychiatry.* 2003; 4(2): 93–96.

Lundahl J, Staner L, Staner C, Loft H, Deacon S. Short-term treatment with gaboxadol improves sleep maintenance and enhances slow wave sleep in adult patients with primary insomnia. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 195(1): 139–146.

Lustberg L, Reynolds CF. Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep Med Rev.* 2000; 4(3): 253–262.

Malcolm R, Myrick LH, Veatch LM, Boyle E, Randall PK. Self-reported sleep, sleepiness, and repeated alcohol withdrawals: a randomized, double blind, controlled comparison of lorazepam vs gabapentin. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(1): 24–32.

Marshall L, Born J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(10): 442–450.

Mashiko H, Niwa S, Kumashiro H, Kaneko Y, Suzuki S, Numata Y, Horikoshi R, Watanabe Y. Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by a depressive state: dose-finding study with no concomitant use of hypnotic agent. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999; 53(2): 193–194.

Matousek M, Cervena K, Zavesicka L, Brunovsky M (2004). Subjective and objective evaluation of alertness and sleep quality in depressed patients. *BMC Psychiatry.* 4: 14.

McCrae CS, Ross A, Stripling A, Dautovich ND. Eszopiclone for late-life insomnia. *Clin Interv Aging.* 2007; 2(3): 313–326.

Means MK, Lichstein KL, Epperson MT, Johnson CT. Relaxation therapy for insomnia: nighttime and day time effects. *Behav Res Ther.* 2000; 38(7): 665–678.

Mendelson WB: Combining pharmacologic and nonpharmacologic therapies for insomnia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 19–23.

Monti JM. Effect of zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989; 36(5): 461–466.

Morin CM. *Insomnia: Psychological Assessment and Management.* New York: Guilford Press, 1993.

Morin CM. Combined therapeutics for insomnia: should our first approach be behavioral or pharmacological? *Sleep Med* 2006; 1: S15–S19.

Morin CM, Bastien CH, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive-behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 332–342.

- 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.
- Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999b; 281: 991–999.
- Morin CM. *Insomnia. Psychological assessment and management*. New York: Guilford Press, 1993. 238 s.
- Morin CM, Espie CA. *Insomnia: a clinical guide to assessment and treatment*. New York: KluwerAcademic/Plenum Publishers, 2003.
- Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *Sleep*. 1999a; 22: 1134–1156.
- Morin CM, Stone J, Trinkle D, Mercer J, Remsberg S. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints. *Psychol Aging*. 1993; 8(3): 463–467.
- Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the regulation of long-term hypnotic drug use. *Health Technol Assess*. 2004; 8(8): iii–iv, 1–68.
- Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the management of long-term hypnotic drug use: a pragmatic randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*. 2003; 53(497): 923–928.
- Mouret J, Lemoine P, Minuit MP, Benkelfat C, Renardet M. Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects--a polygraphic study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1988; 95 Suppl: S37–S43.
- Nevšimalová S, Šonka K. *Poruchy spánku a bdění*. Praha: Maxdorf, 1997.
- Nevšimalová S, Šonka K a kol. *Poruchy spánku a bdění. Druhé, doplněné a přepracované vydání*. Praha: Galén, 2007.
- Neylan TC, Metzler TJ, Schoenfeld FB, Weiss DS, Lenoci M, Best SR, Lipsey TL, Marmar CR. Fluvoxamine and sleep disturbances in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2001; 14(3): 461–467.
- Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(7): 1069–1072.
- 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.
- 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.

- Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, Di Giovanni G, Terzano MG. Clinical and polysomnographic effects of trazodone CR in chronic insomnia associated with dysthymia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994; 116(4): 389–395.
- Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, Walsh JK. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(8): 1128–1137.
- Perlis ML, Sharpe M, Smith MT, Greenblatt D, Giles D. Behavioral treatment of insomnia: treatment outcome and the relevance of medical and psychiatric morbidity. *J Behav Med*. 2001; 24(3): 281–296.
- Philip P, Leger D, Taillard J, Quera-Salva MA, Niedhammer I, Mosqueda JG, Bioulac B, Gérard D. Insomniac complaints interfere with quality of life but not with absenteeism: respective role of depressive and organic comorbidity. *Sleep Med*. 2006; 7(7): 585–591.
- Poyares D, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *J Psychiatr Res*. 2004; 38(3): 327–334.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1968.
- Reynolds CF III, Kupfer DJ. Sleep research in effective illness: states of the art circa 1987. *Sleep*. 1987; 10: 199–215.
- Roth T, Stubbs C, Walsh JK. Ramelteon (TAK-375), a selective MT-1/MT-2 receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep* 2005; 28: 303–307.
- 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.
- Saletu B, Saletu-Zyhlarz GM. Sleep laboratory studies with trazodone in insomnia related to depression and dysthymia. *Čes a slov Psychiat*. 2002; 7: 368–376.
- Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Strobl R, Gollner D, Prause W, Saletu B. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(2): 249–260.
- Saletu-Zyhlarz 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.
- Seiden D, Zee P, Weigand S, Sainati S, Bayuk J, Zhang J, Roth T. Double-blind, placebo – controlled outpatient clinical trial of ramelteon for the treatment of chronic insomnia in elderly population (Abstract). *Sleep* 2005; 28 (Suppl.): 228.

Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Kvale G, Nielsen GH, Nordhus IH. Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 28; 295(24): 2851–2858.

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.

Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, Buysse DJ. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(1): 5–11.

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.

Seifertová D, Praško J, Hoschl C. *Postupy v léčbě psychických poruch*. 1. vyd. Praha: Academia Medica Pragensia, 2004.

Seifertová D, Praško J, Hoschl C, Horáček J. *Postupy v léčbě psychických poruch*. 2. revid. vyd. Praha: Academia Medica Pragensia, 2008.

Smolík P. *Duševní a behaviorální poruchy: Původce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika*. Praha: Maxdorf, 1996. 502 s.

Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ (1987). Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*. 1987; 10: 45–56.

Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*. 2005; 437: 1272–1278.

Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Amitriptyline vs. lorazepam in the treatment of opiate-withdrawal insomnia: a randomized double-blind study. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;7(3): 233–235.

Švestka J. Nová psychofarmaka: Mirtazapin, noradrenergní a specificky serotonergní antidepressivum. *Psychiatrie* 1999. ????????

Švestka J. *Psychofarmaka v klinické praxi*. Praha: Grada, 1995.

Švestka J. Nová psychofarmaka: Ramelteon – nové melatoninové hypnotikum. *Psychiatrie* 2006; 10(1): 22–25.

Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 1044–1049.

Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 23(5): 442–447.

Verbeek IH, Konings GM, Aldenkamp AP, Declerck AC, Klip EC. Cognitive behavioral treatment in clinically referred chronic insomniacs: group versus individual treatment. *Behav Sleep Med.* 2006; 4(3): 135–151.

Voderholzer U, Riemann D, Hornyak M, Backhaus J, Feige B, Berger M, Hohagen F. A double-blind, randomized and placebo-controlled study on the polysomnographic withdrawal effects of zopiclone, zolpidem and triazolam in healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251(3): 117–123.

Vollrath M, Wicky W, Angist J. The Zurich study. VIII. Insomnia: association with depression, anxiety, somatic syndromes, and course of insomnia. *Eur Arch psychiatry Neurol Sci.* 1989; 239: 113–124.

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.

Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev.* 2000; 4(6): 551–581.

Walsh JK, Mayleben D, Guico-Pabia C, Vandormael K, Martinez R, Deacon S. Efficacy of the selective extrasynaptic GABA A agonist, gaboxadol, in a model of transient insomnia: a randomized, controlled clinical trial. *Sleep Med.* 2008; 9(4): 393–402.

Walsh JK, Roth T, Randazzo A, Erman M, Jamieson A, Scharf M, Schweitzer PK, Ware JC. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep.* 2000; 23(8): 1087–1096.

Ware JC, Walsh JK, Scharf MB, Roehrs T, Roth T, Vogel GW. Minimal rebound insomnia after treatment with 10-mg zolpidem. *Clin Neuropharmacol.* 1997; 20(2): 116–125.

Warner MD, Dorn MR, Peabody CA. Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares. *Pharmacopsychiatry.* 2001; 34(4): 128–131.

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.

World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research.* Geneva: WHO, 1993.

Yamandera H, Nakanuta S, Sužuji H, Endo S. Effects of trazodone hydrochloride and imipramine on polysomnography in healthy subjects. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998; 52(4): 439–443.

Zammit G, Roth T, Erman M, Sainati S, Weigand S, Zhang J. Polysomnography and outpatient study to determine the efficacy of ramelteon in adults with chronic insomnia. *APA Annual Meeting, Atlanta, Abstracts NR 2005; 227.*

Závěšická L, Espa-Červená K. Poruchy spánku. In: *Konsiliární psychiatrie.* Herman E, Praško J, Seifertová D, eds. Praha: Medical Tribune a Galén, 2007; str. 151–163.

Zavesicka L, Brunovsky M, Horacek J, Matousek M, Sos P, Krajca V, Höschl C. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29(6): 895–901.

Zavesicka L, Brunovsky M, Matousek M, Sos P. Discontinuation of hypnotics during cognitive behavioural therapy for insomnia. *BMC Psychiatry.* 2008; 8: 80.

Zung W, Wilson W, Dodson W. Effect of depressive disorders on sleep EEG response. *Arch Gen Psychiatry.* 1964;10: 429–445.

PŘÍLOHA 1

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA CHRONICKÉ NESPAVOSTI

V současné době můžeme použít pro chronickou nespavost několik diagnostických manuálů. U nás nejrozšířenějším, je MNK-10, kde jsou poruchy spánku děleny do dvou hlavních skupin: neorganické poruchy spánku (kategorie F51) (tab. 1) a převážně organické poruchy spánku (kategorie G47). Zásadním limitem tohoto klasifikačního systému je pouze velmi obecné rozdělení bez dostatečné diferenciaci zejména mezi jednotlivými typy insomnií.

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

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">a) Jedinec trpí obtížemi při usínání, při udržení spánku nebo nedostatečně zotavujícím spánkem.b) Narušení spánku se vyskytuje nejméně třikrát týdně po dobu nejméně jednoho měsíce.c) Narušení spánku vede ke zřetelné osobní nepohodě nebo je na překážku v běžném denním životě.d) Není znám příčinný organický faktor, jako je neurologický nebo jiný somatický stav, porucha způsobená užíváním psychoaktivní látky nebo medikace. |
|--|

Dalším diagnostickým manuálem je DSM-IV. V tomto ohledu je preciznější a dělí insomnie na primární a insomnie při jiné duševní poruše (tab. 2, 3).

Tabulka 2 **Diagnostická kritéria DSM-IV pro primární insomni**

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">a) Převládajícím steskem jsou obtíže při usínání nebo udržení spánku nebo nedostatečně zotavující spánek po dobu nejméně jednoho měsíce.b) Narušení spánku (nebo s ním spojená únava ve dne) působí klinicky významné obtíže nebo zhoršení výkonu sociálních, pracovních nebo jiných důležitých funkcí.c) Narušení spánku se nevyskytuje výhradně v průběhu narkolepsie, poruchy spánku související s dýcháním, poruchy cirkadiality nebo parasomnií.d) Rušivé příznaky se nevyskytují výhradně v průběhu jiné duševní poruchy (např. velké depresivní poruchy, generalizované úzkostné poruchy, deliria).e) Rušivé příznaky nejsou způsobeny přímým fyziologickým účinkem substance, návykové látky či léku nebo somatického onemocnění. |
|---|

Tabulka 3 **Diagnostická kritéria DSM-IV pro insomni při jiné duševní poruše**

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">a) Převládajícím steskem jsou obtíže při usínání nebo udržení spánku nebo nedostatečně zotavující spánek po dobu nejméně jednoho měsíce, spojené s únavou ve dne nebo narušeným denním fungováním.b) Narušení spánku (nebo s ním spojená únava ve dne) působí klinicky významné obtíže nebo zhoršení výkonu sociálních, pracovních nebo jiných důležitých funkcí.c) Insomnie je hodnocena jako související s jinou poruchou na ose I či ose II (např. velkou depresivní poruchou, generalizovanou úzkostnou poruchou, poruchou přizpůsobení s úzkostí), ale je natolik závažná, že vyžaduje samostatnou klinickou pozornost.d) Insomnie není lépe vysvětlitelná jinou poruchou spánku (např. narkolepsií, poruchou spánku související s dýcháním, nebo parasomnií).e) Rušivé příznaky nejsou způsobeny přímým fyziologickým účinkem substance, návykové látky či léku nebo somatického onemocnění. |
|--|

Mezinárodní klasifikace poruch spánku (ICSD, American Sleep Disorder Association, 1997) zpracovává velmi podrobně celé spektrum spánkových poruch a dělí je na čtyři základní skupiny: dyssomie, parasomie, poruchy spánku spojené se somatickou či duševní poruchou a tzv. navrhované poruchy spánku. Největší výhodou Mezinárodní klasifikace poruch spánku je velmi přesné diagnostické vymezení jednotlivých poruch, které velmi ulehčuje rozhodování o typu terapie (tab. 4).

Tabulka 4 Odpovídající kategorie Mezinárodní klasifikace poruch spánku (primární insomnie)

<ol style="list-style-type: none"> 1) Psychofyziologická insomnie 2) Spánková mispercepce (chybné vnímání normálního spánku) 3) Idiopatická insomnie 4) Insomnie z nepřiměřené spánkové hygieny 5) Porucha spánku způsobená prostředím

Nejnovější klasifikace nespavostí je z roku 2005. Poruchy spánku rozděluje do následujících kategorií (tab. 5).

Tabulka 5 Klasifikace nespavosti podle ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

<ol style="list-style-type: none"> 1) Insomnie z poruchy přizpůsobení, akutní insomnie 2) Psychofyziologická insomnie, primární insomnie 3) Paradoxní insomnie, mispercepce spánková 4) Idiopatická insomnie 5) Insomnie způsobená duševní poruchou 6) Neadekvátní spánková hygiena 7) Insomnie způsobená užíváním léků/láttek 8) Insomnie způsobená somatickým stavem, organická insomnie 9) Neorganická, nespecifikovaná insomnie 10) Fyziologická (organická) insomnie, nespecifikovaná
--

PŘÍLOHA 2

Kognitivně-behaviorální psychoterapie nespavosti

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 řídících spánku 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, že je insomnie příznakem závažného onemocnění atp. V rámci edukace je třeba tato přesvědčení vyvrátit, či alespoň zpochybnit, neboť jsou sama o sobě zdrojem úzkosti generujícím insomnií.

Zodpovědět pacientovu otázku „jak dlouho by měl spát“, není zdaleka tak jednoduché, jak se může na první pohled zdát. Průměrný mladý zdravý člověk spí zhruba 7–8 hodin za noc, ale existují výjimky oběma směry. Velmi zjednodušeně můžeme rozdělit populaci na dva typy spáčů: „dlouhé“ a „krátké“. Někteří z nás potřebují k úplnému pocitu svěžesti i více než 9 hodin spánku, jiní jsou zcela odpočatí již po 4–5 hodinách, aniž by si stěžovali na insomnií. 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.

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.

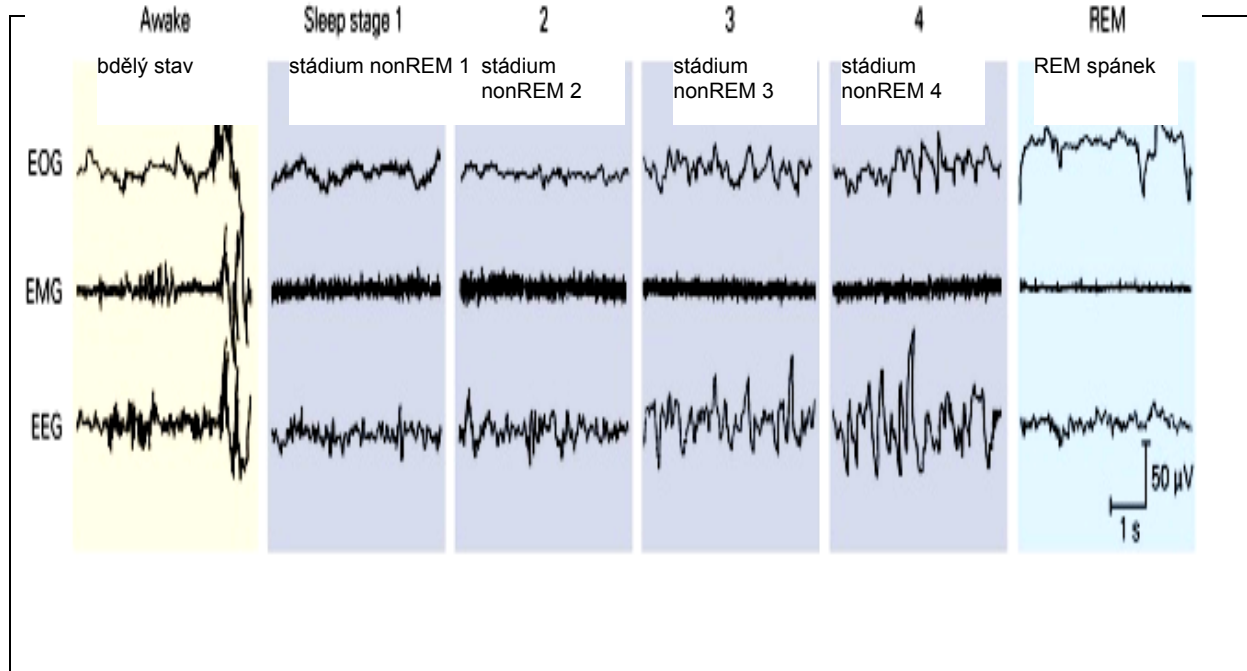
Je s výhodou pacientovi předat pochopitelnou formou základní informace o regulaci spánku.

■ Fyziologické mechanismy a regulace spánku a bdění

Při bdělém stavu je náš mozek velmi aktivní a pokud v tomto stavu snímáme EEG, konstatujeme přítomnost rychlých frekvencí (zejména tzv. alfa a beta). V okamžiku, kdy začínáme usínat, aktivita se snižuje, EEG frekvence se zpomalují (objevuje se tzv. frekvence theta).

Pokud tato frekvence v EEG záznamu převáží, hovoříme o prvním stadiu nonREM spánku. Pokud nejsme rušeni, mozek dále mění typ své aktivity: ve zpomalené aktivitě typické pro stádium 1 se objevují izolované pomalé vlny následované spánkovými vřeténky (útvary nazývané v EEG terminologii K-komplex), nastává stádium 2 nonREM spánku. Další prohloubení spánku je opět ve znamení ještě většího zpomalení frekvence – objeví se tzv. delta vlny (velmi pomalé, vysoké vlny). V tomto okamžiku spíme hlubokým spánkem nonREM – stádium 3 a 4, práh probuditelnosti je velmi vysoký, mozek v tomto stavu skutečně odpočívá (snižuje svou metabolickou aktivitu). Po určité době se najednou zcela mění jak charakteristika EEG záznamu (je velmi podobný jako při bdělosti), tak i metabolická aktivita mozku (výrazně se zvyšuje). Přesto pacient paradoxně stále tvrdě spí. Kromě toho můžeme i pouhým okem pozorovat rychlé pohyby očních bulbů pod víčky. Nastává tzv. paradoxní neboli REM spánek (rapid eye movement sleep), ve kterém je mozek velmi aktivní, zdá se nám většina snů a jsme kompletně svalově relaxovaní (nastává svalová atonie) (obr. 1). Usnutí a postupný přechod stadií nonREM 1, 2, 3, 4 a REM je velmi pravidelné, nenastává náhodně – tvoří tzv. spánkový cyklus. Takovýto cyklus trvá 90–120 minut a opakuje se 4–5krát během noci.

Obrázek 1 Spánková stadia



Spánek je regulován dvěma různými nezávislými fyziologickými mechanismy (dvěma různými typy „hodin“). První „hodiny“ jsou klasické, s ručičkami, které měří přesný čas během dne. Tyto „hodiny“ (cirkadiální pacemaker) sídlí v hypotalamu, v suprachiasmatickém jádře, mají „ciferník“ (periodu) většinou o trochu delší či kratší než 24 hodin a musí být tedy pravidelně „dorovnávány“ k délce astronomického dne. Hlavními faktory, které „posunují jejich ručičkami“ a synchronizují jejich chod s vnějším prostředím, jsou osvětlení (zejména světlo zrána), sociální interakce, jídlo, fyzické cvičení a některé další. Tyto hodiny řídí např. vnitřní teplotu organismu, sekreci některých hormonů – perioda těchto rytmů je přibližně 24 hodin, jsou to tzv. cirkadiální rytmy. Pro porozumění regulaci spánku je důležitý fakt, že usínáme přednostně v určitém období tohoto cirkadiálního rytmu, a v tomto období je i spánek kvalitnější a většinou i delší (viz rozdíl mezi nočním a např. dopoledním spánkem po službě).

Druhý mechanismus řídící spánek funguje na principu „hodin přesýpacích“. Když se „nastřádá“ v organismu dostatečné množství určité látky, mozek není schopen dále „spánku odolat“ a usne nezávisle na prvních „ručičkových hodinách“. Naopak, pokud nebylo vyrobeno dostatečné množství této substance, neusneme ani v pro spánek ideálním období. Tento mechanismus se nazývá homeostatická regulace spánku a vyplývá z teorie o existenci spánkové substance, která se během bdění vytvoří a ve spánku spotřebovává. Čím déle jsme tedy vzhůru, tím více této substance máme, tím snadnější je usnout, tím hlouběji a déle budeme spát. Byly provedeny četné studie se spánkovou deprivací, jak u zvířat, tak u lidí. Zjistilo se, že potřeba spánku je vitální, stejně jako příjem potravy či tekutin. Zvířata v režimu nucené totální spánkové deprivace hynou do několika týdnů. Dosud nepřekonaná nejdelší pokusná spánková deprivace u člověka trvala 11 dnů. V současné době je seznam endogenních látek, které mají hypnotický účinek, poměrně rozsáhlý, ale co do významu se zdá, že mezi nejdůležitější patří adenosin a serotonin.

Jen pro úplnost zde zmiňme ještě existenci třetího typu regulace spánku, tzv. ultradiální regulaci, která řídí střídání nonREM a REM spánku během noci, ale také tzv. kolísání vigility (bdělosti) během dne.

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.

Doporučíme omezit konzumaci tabákových výrobků a alkoholu ve večerních hodinách a v noci, ale také omezit fyzickou aktivitu v hodinách před usnutím.

■ Spánková restrikce

Jednou z nejdůležitějších složek správně vedené terapie je přiměřená spánková restrikce nebo přesněji restrikce času stráveného v lůžku (Spielman et al., 1987). 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 jednu noc. 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.

Postup při spánkové restrikci je tedy následující: dohodneme se s pacientem na čase ranního 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 ulehnout již v 0.40 hodin, vstávat bude stále v 6.30. Takto pokračujeme týden po týdnu až do dosažení kýžené efektivitě 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* (Bootzin et al., 1991). Není tedy povoleno v posteli číst, sledovat televizi, poslouchat hudbu, telefonovat, jíst, pít či provádět jakékoli jiné činnosti se spánkem nesouvisí, a to i v případě, že pacient je tomu 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 obyčejně 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.

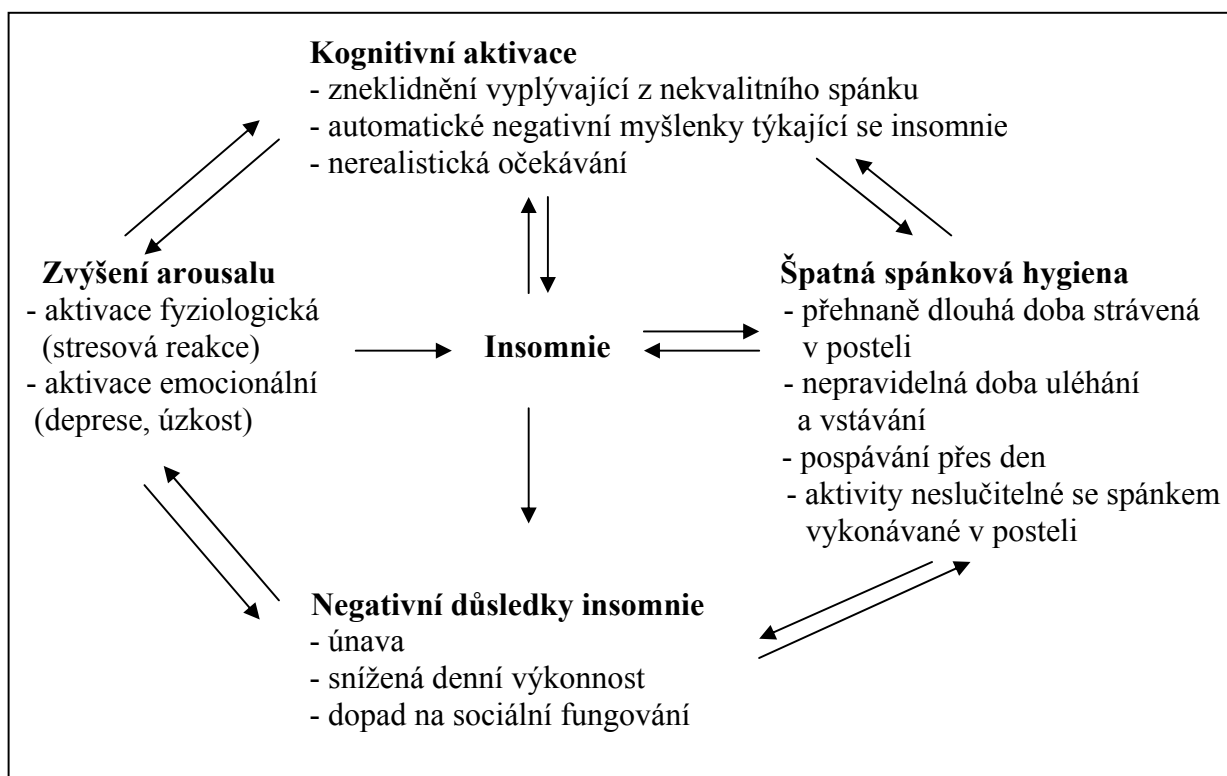
■ **Relaxace**

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 (tab. 5). Naší snahou je, aby pacient porozuměl vztahu mezi úzkostí, maladaptivním chováním a insomnií samotnou, naučil se identifikovat a testovat automatické myšlenky týkající se spánku (tab. 6).

Tabulka 1 **Bludný kruh insomnie** (podle Morin, 1991)



Tabulka 2 **Příklad vyplněného formuláře záznamu automatických myšlenek** (převzato z Praško et al., 2001)

situace	automatické myšlenky	důsledek	racionální odpověď	akce - co mohu udělat
Ležím hodinu v posteli a nemůžu usnout.	Zase nespím! Zítřka budu úplně nemožná! Nikdy se toho nezbavím!	Vzteky, lítost, depresivní nálada. Převalování v posteli, nemožnost usnout.	Nic strašného se neděje - jenom nemůžu usnout. Budu zítřka 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.

PŘÍLOHA 3

Klinické vedení pacienta

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 antidepressiva, antipsychotika nikoliv hypnotika), nebo je pacient ochoten spolupracovat v kognitivně-behaviorálním programu (tab. 1), který je v současné době považován za nejefektivnější. Oba přístupy lze kombinovat.

Tabulka 1 **KBT program**

1.	týden: komplexní vyšetření, informace o spánku a léčbě, spánkový deník, zapisovat nejenom dobu spánku, ale i čas strávený v posteli (zapisovat týden před vyš.), 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, zvládnání 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 zvládnání úzkosti, stop techniky, domácí úkol - deník
8.	týden: vyhodnocení spánku, ukončení léčby
za 2-3 týdny ještě jedna ambulantní kontrola	

■ Kdy podáváme při nespavosti antidepressiva?

Typické skupiny pacientů, kterým podáváme s výhodou při nespavosti antidepressiva, i když nemají aktuálně depresivní ani úzkostné příznaky:

1. skupina: pacienti s chronickou nespavostí, kteří užívají nárazově, intermitentně hypnotika III. generace.
2. skupina: pacienti s chronickou nespavostí, kteří užívají hypnotika III. generace a dochází ke zvyšování dávek léku.
3. skupina: pacienti s chronickou nespavostí, kteří užívají na spaní dlouhodobě benzodiazepiny, přestávají na stávajících dávkách spát a dochází ke zvyšování dávek.
4. skupina: pacienti, kteří užívají dlouhodobě benzodiazepiny a hypnotika III. generace.
5. skupina: pacienti s poruchou kontinuity spánku.

Pacienty ze skupiny 1 a 5 v našem KBT programu poučíme o správné spánkové hygieně a zkusíme vybrat vhodné antidepresivum na spaní. Nejčastěji trazodon a mirtazapin. V praxi se z nežádoucích účinků u trazodonu setkáváme se snížením krevního tlaku následující den ráno. U mirtazapinu mohou někteří pacienti po několika týdnech léčby přibrat na váze. O těchto účincích je zapotřebí pacienta informovat dopředu.

U pacientů ze skupiny 2 je situace obtížnější. Zpravidla nasazujeme antidepresivum, jehož dávky postupně zvyšujeme a zároveň postupně vysazujeme hypnotika III. generace, většinou po ½ tbl., podle toho, jak se s pacientem dohodneme. Můžeme také použít melatonin a postupně snížit dávky hypnotik.

Léčba pacientů ze skupiny 3 a 4 je poměrně komplikovaná. Nejdříve vysazujeme benzodiazepiny. Pokud má pacient několik benzodiazepinových preparátů, převádíme ho na jeden, zpravidla na diazepam, doporučuje se preparát s dlouhým poločasem účinku. Můžeme nasadit antidepresivum a pomalu snižovat dávky benzodiazepinů (viz výše). Po vysazení benzodiazepinů vysadíme hypnotika III. generace. Rychlost vysazování dohodneme s pacientem, většinou po ½ tbl.

PŘÍLOHA 4

PŘÍLOHA 5