

Poremećaji spavanja i starenje

Miroslav M. Savić

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Po odrastanju, arhitektura sna podleže kontinuiranom prilagođavanju, i nastale promene su uglavnom već stabilizovane sa ulaskom u starije životno doba. Uporedo, raste i učestalost većine poremećaja spavanja, dok drugi, vezani za sporotalasno spavanje koje se skraćuje, počinju da izostaju. U poremećaje na koje treba obratiti posebnu pažnju kod starijih osoba spadaju insomnija, narkolepsija, poremećaj ponašanja u REM spavanju, opstruktivna apneja u snu i poremećaji pokreta vezani za spavanje (sindrom nemirnih nogu i periodični pokreti nogu). Za kontrolu insomnije, koriste se mere higijene spavanja i, u periodu od najduže četiri nedelje, hipnotici koji deluju kao pozitivni alosterne modulatori na benzodiazepinskom mestu vezivanja GABA_A receptora. Izbor među hipnoticima treba zasnovati na razlikama u dužini njihovog dejstva, a ne na relativnoj receptorskoj selektivnosti koju pokazuju pojedini predstavnici. Relativni značaj novijih hipnotika, koji deluju preko receptora za melatonin, za sada nije jasan. U druge lekove koji se koriste kod poremećaja spavanja spadaju centralni stimulansi modafinil i metilfenidat, kao i natrijum oksibat kod narkolepsije, odnosno levodopa-karbidopa i agonisti receptora za dopamin kod poremećaja ponašanja u REM spavanju i poremećaja pokreta vezanih za spavanje. Za kontrolu opstruktivne apneje u snu najefikasnija je primena kontinuiranog pozitivnog pritiska vazduha.

Ključne reči: insomnija, narkolepsija, poremećaj ponašanja u REM spavanju, opstruktivna apneja u snu, poremećaji pokreta vezani za spavanje

Spavanje je univerzalni vid ponašanja utvrđen kod svih životinjskih vrsta, od insekata do sisara. Funkcija sna je vezana za obnavljanje organizma i njegovo pripremanje za dalje suočavanje sa stresorima okoline, ali detalji odgovora na pitanje zašto je ovaj proces od kritičnog značaja za homeostazu organizma nisu poznati. U svakom slučaju, eksperimentalni nalazi pokazuju da narušavanje procesa spavanja dovodi do različitih vidova promena ponašanja ispitivane jedinice (1,2).

Kod čoveka, normalno spavanje se odvija kroz niz od nekoliko ciklusa koji se sastoje od dve faze. Prvu fazu svakog ciklusa odlikuje odsustvo brzih pokreta očnih jabučica (*non-REM faza*, od eng. rapid eye movement), a drugu brzi pokreti očnih jabučica (*REM faza*). Non-REM faza protiče kroz četiri sukcesivna stadijuma, koji označavaju postepeno produbljivanje sna, tako da stadijume 3 i 4 odlikuje duboki san, koji se prema elektroencefalografskom (EEG) nalazu aktivnosti male frekvence i velike amplitude (delta talasi) označava kao *sporotalasno spavanje*. U stadijumima non-REM faze dolazi i do postepenog usporavanja disanja i rada srca, kao i relaksacije mišića. Nakon približno 90 minuta od uspavlivanja, san ulazi u REM fazu (paradoksalno spavanje), koju pored karakteristične aktivnosti mišića oka odlikuje povećana aktivnost mozga sa sanjanjem, pojačana i varijabilna srčana i disajna funkcija, poikilotermija (temperatura organizma varira u zavisnosti od spoljašnje temperature), delimična ili potpuna erekcija kod muškaraca, kao i potpuna inhibicija skeletne muskulature (atonija). Dok prva REM faza traje manje od 10 minuta, naredne faze *paradoksalnog spavanja* traju sve duže, i iznose 15 do čak 40 minuta. Otuda, sporotalasno spavanje se javlja najviše u prvoj, a paradoksalno spavanje u poslednjoj trećini sna (1).

Smenu spavanja i budnog stanja određuju dva ritmična mehanizma, jedan koji je regulisan prevashodno svetlošću, a u izvesnoj meri i temperaturom, koji postepeno počinje da podstiče san oko 11 sati uveče i dostiže maksimum oko 4 sata ujutro (*cirkadijalni proces*, vezan za aktivnost „unutrašnjeg časovnika“, suprahijazmatičnog jedra u hipotalamusu), i drugi koji zavisi od trajanja budnosti, i maksimalno podstiče san nakon oko 16 sati budnog stanja, odnosno, u proseku, oko 11 sati uveče (*homeostatski proces*). Iako konstantno regulisan interakcijom cirkadijalnog i homeostatskog procesa, obrazac spavanja se menja tokom života. Kod novorođenčeta, spavanje je polifazno, traje 16 do 20 sati dnevno, REM faza nastupa direktno iz budnog stanja i obuhvata više od 50% ukupnog sna. Sa 4 meseca, ukupni udeo REM spavanja pada na ispod 40%, a spavanje započinje non-REM fazom, čime počinje postepeno gubljenje polifaznosti, tako da se oko druge godine uspostavlja bifazni, a oko pete godine monofazni obrazac spavanja (sem u kulturama koje favorizuju popodnevo spavanje). Kod mlade odrasle osobe, REM faza iznosi 25% ukupnog sna, koliko

zauzima i sporotalasno spavanje. Sa starenjem, dolazi do postepenog smanjenja udela i REM faze i sporotalasnog spavanja. Do trenutka ulaska u populaciju starijih osoba (preko 65 godina), izmene arhitekture sna, započete oko 19. godine života, u najvećoj meri su završene, tako da su obično već prisutne tipične razlike u odnosu na mladu osobu: smanjenje ukupnog vremena noćnog sna, odložen nastup sna, pomeranje unapred cirkadijalne regulacije (ranije leganje, ranije ustajanje), smanjenje praga buđenja iz sna, fragmentacija sna sa višestrukim buđenjima i posledičnim smanjenjem efikasnosti sna (vreme sna kao procenat vremena provedenog u postelji), dnevno dremanje, kao i smanjenje sporotalasnog i REM spavanja. Zapravo, jedini parametar koji se ne stabilizuje sa ulaskom osobe u starije životno doba jeste efikasnost sna, koja kontinuirano nastavlja da blago opada. Ipak, uzimajući u obzir i veliku interindividualnu varijabilnost, smanjenje ukupnog dnevnog sna nije znatno: sa prosečnih 7-8 sati kod odraslih mladih ljudi, do oko 6 ½-7 sati kod starijih osoba. Drugim rečima, i kod zdravih starijih osoba prosečno dnevno spavanje se nalazi unutar arbitrarnih okvira koje postavljaju tzv. „kratki spavači” (san kraći od 6 sati), odnosno „dugi spavači” (san duži od 9 sati), a koji se mogu smatrati uobičajenim granicama trajanja sna kod zdrave odrasle osobe (1,3).

Poremećaji spavanja

Prema pojednostavljenoj klasifikaciji, poremećaji spavanja se mogu podeliti na *dissomnije*, u koje, između ostalih, spadaju insomnija (nesanica), hipersomnija (ekscesivna dnevna pospanost, često u obliku narkolepsije), sindrom opstruktivne apneje u snu, poremećaj periodičnih pokreta ekstremiteta, sindrom nemirnih nogu, poremećaji cirkadijalnog ritma, i na *parasomnije* (smetnje u ponašanju povezane sa spavanjem, koje su najčešće vezane sa sporotalasnim s jedne, ili paradoksalnim spavanjem s druge strane). Ovi poremećaji mogu da se jave izolovano (primarni poremećaji spavanja) ili u vezi sa mentalnom ili fizičkom bolešću (sekundarni poremećaji spavanja). Postoji snažna dvosmerna povezanost između poremećaja spavanja i ozbiljnih medicinskih problema koji su učestali u starijem dobu, kao što su depresija, dijabetes melitus, hipertenzija ili cerebrovaskularna bolest. Dodatno, potrebno je posebnu pažnju obratiti na moguću primenu lekova i drugih supstanci, koje mogu da doprinesu pojavi insomnije ili nekog drugog oblika poremećaja spavanja kod starijih osoba. U supstance koje mogu da budu odgovorne za određene patološke promene spavanja spadaju: alkohol (indukuje san, ali ga potom i prekida, često zbog diuretičkog efekta), antiholinesterazni inhibitori, antagonisti β -adrenergičkih receptora (moguće noćne more), kofein, dekongestivi (stimulatorni efekti), levodopa, kortikosteroidi (stimulatorni efekti; mogu da izazovu agitaciju), diuretici, nikotin, fenitoin, selektivni inhibitori

preuzimanja serotonina (česta insomnija), teofilin i tiroidni hormoni. Zbog fizioloških promena u homeostazi sna i različitih okolinskih uticaja, smatra se da većina poremećaja spavanja ima veću učestalost kod starijih nego kod mlađih osoba; značajan izuzetak jeste noćni teror, parasomnija koja se javlja u toku sporotalasnog spavanja, koja je uglavnom vezana za dečiji uzrast, i kod starijih pacijenata je izuzetno retka (3,4).

Primarna insomnija

Nesanica se može manifestovati kao teško uspavljivanje (insomnija nastupa sna) ili otežano ostajanje u snu (nesanica održavanja sna), sa čestim noćnim buđenjima ili ranim buđenjem, koji su povezani sa neokrepljujućim spavanjem. Insomnija se posmatra kao poremećaj onda kada se javlja uprkos odgovarajućoj prilici i okolnostima za spavanje, i mora da bude povezana sa oštećenjem dnevnog funkcionisanja (smanjenje pažnje, oštećenje pamćenja, slabije izvođenje u profesionalnim ili socijalnim aktivnostima, povećanje grešaka u radu ili vožnji, tenziona glavobolja, gastrointestinalni simptomi, umor) ili simptomima promenjenog raspoloženja (smanjenje energije i motivacije, iritabilnost, nemir, anksioznost). Treba imati u vidu da pacijenti neretko imaju nerealistična očekivanja vezana za kvantitet i kvalitet sna, kao i da mogu potceniti ulogu nekih životnih navika (kao što je unošenje alkohola ili kofeina ili pušenje) u nastanku i/ili održavanju nesanice. Zbog toga, početni pristup u kontroli insomnije treba da bude modifikacija ponašanja, odnosno uvođenje dobre higijene spavanja (Tabela I).

Uporedo, potrebno je isključiti mogućnost da je insomnija posledica neprepoznatog medicinskog (benigna hiperplazija prostate kod muškaraca, nestabilnost mokraćne bešike sa smanjenom rezistencijom uretre kod žena, kongestivna srčana insuficijencija, hronična opstruktivna bolest pluća) ili psihijatrijskog (depresija, anksiozni poremećaji, Alzheimerova bolest) stanja, ili unošenja određenih lekova (5,6).

Tabela I Osnove dobre higijene spavanja (4)
Table I Fundamentals of good sleep hygiene

Šta treba činiti	Šta treba izbegavati
<ul style="list-style-type: none"> • Koristiti postelju isključivo za spavanje i intimnosti • u slučaju izostanka uspavlivanja u toku najviše 30 minuta, treba napustiti postelju i pribeci čitanju ili drugim relaksirajućim aktivnostima pre ponovnog pokušaja uspavlivanja 	<p>Generalno, uzdržavati se od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dremanja (polifazno spavanje), posebno nakon 3 sata popodne • preranog odlaženja na počinak
<ul style="list-style-type: none"> • Učiniti kvalitet sna prioritetom • legati i ustajati u isto vreme svakog dana • obezbediti udoban krevet, u prohladnoj, dobro provetrenoj sobi, zaštićenoj od intenzivnog svetla i buke 	<p>U toku večeri, kao i u kasno popodne, izbegavati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obilne obroke • unošenje kofeina (stimulantni efekat može da traje 8-14 sati) ili alkohola • pušenje (nikotin interferira sa snom) • intenzivno vežbanje, koje ima stimulatorno dejstvo (dok fizička aktivnost u toku dana promovira kasnije spavanje)
<p>Razviti i održavati „rituale spavanja”, koji će odlazak na počinak učiniti rutinskom aktivnošću; na primer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pripremiti se za spavanje sa 20-30 minuta relaksacije (lagana muzika, meditacija, vežbe disanja, joga) • uzeti toplu kupku • lagano prezalogajiti (npr. toplo mleko; hrana bogata triptofanom, kao što su banane; ugljeni hidrati, koji mogu pomoći uspavlivanje, za razliku od proteina koji potpomažu održavanje budnosti) 	<p>U krevetu, za vreme uspavlivanja, ne treba:</p> <ul style="list-style-type: none"> • razmišljati o životnim pitanjima • rešavati nerazrešene probleme • podsećati se događaja od prethodnog dana

Procene o učestalosti insomnije kod odraslih veoma su neujednačene, kreću su u rasponu od 15 do 40%, ali se svakako mora prihvatiti da starenje predstavlja značajan faktor rizika za razvoj nesanice, i da dijagnoza i kontrola poremećaja spavanja u ovom delu populacije zahtevaju posebnu pažnju (3,4). U jednom kanadskom ispitivanju koje je obuhvatilo 176 osoba prosečne starosti 74 ± 7 godina, pokazalo se da je u prethodnoj godini polovina koristila neki vid terapije usmerene ka ublažavanju poremećaja spavanja (koji su najčešće bili nedijagnostikovani). Među ovim ispitanicima, trećina je primenjivala mere dobre higijene spavanja (najviše, šetnju i pijenje toplog mleka), 17% je dobilo lekove na recept, a čak polovina je pribegavala lekovima koji se izdaju bez lekarskog recepta. Među njima, najčešći su bili antihistaminici difenhidramin ili dimenhidrinat (36%), a zatim paracetamol (19%), alkohol (13%) i biljni proizvodi (11%). Subjektivna procena ispitanika o efikasnosti primenjivane terapije bila je statistički visoko povoljna, izvešteni neželjeni efekti su bili uglavnom blagi, a posebnu zapitanost treba da izazove činjenica da su u proseku ovi ispitanici uporedo uzimali 4 druga leka (7).

Kod starijih osoba sa insomnijom, posebno u slučaju preranog jutarnjeg buđenja kod koga postoji fazno pomeranje unapred cirkadijalnog ritma, može da se pokuša sa fototerapijom: izloženost intenzivnom svetlu, po mogućnosti prirodnom, doprinosi, prema pojedinim izveštajima, popravljanju poremećenog ciklusa spavanja čak i ako se primeni ranije u toku dana, a ne u kasno popodne. Od ne-farmakoterapijskih mera, određenu ulogu mogu da imaju i kognitivno-bihejvioralna terapija, koju sprovode pre svega psihijatri, kao i prilagođeni programi fizičke vežbe (3,5,6). Ipak, meta-analize dostupnih rezultata pokazuju da je, za sada, efikasnost ova tri terapijska postupka kod insomnije u starijih, nepoznata, odnosno nedovoljno jasna. Sličan zaključak se odnosi i na primenu antihistaminika (8).

S druge strane, za primenu glavne savremene klase hipnotika, potencijatora inhibitorne neurotransmisije posredovane γ -aminobuternom kiselinom (GABA), koji kao *pozitivni alosterni modulatori* deluju preko *benzodiazepinskog mesta vezivanja GABA_A receptora*, može se generalno ustvrditi da pokazuje određeni stepen efikasnosti, ali i značajna bezbednosna ograničenja, koja uslovljavaju da se racionalnost njihove primene mora procenjivati za svakog pacijenta pojedinačno, posebno u starijem životnom dobu (8,9). Ključni momenat u donošenju odluke o uvođenju hipnotika jeste procena trajanja poremećaja spavanja: kod prolazne (do jedne nedelje) i kratkotrajne insomnije (jedna do četiri nedelje) odnos između koristi i rizika je mnogo povoljniji nego kod hronične insomnije (duže od jednog meseca) (1,9). U okviru klase pozitivnih alosternih modulatora benzodiazepinskog mesta vezivanja, razlikuju se oni koji neselektivno deluju na sve četiri podgrupe

GABA_A receptora koji sadrže ovo mesto dejstva (receptori građeni od α_1 , α_2 , α_3 ili α_5 podjedinice, pored β i γ_2 podjedinice), koji po pravilu imaju benzodiazepinsku strukturu (u daljem tekstu: *benzodiazepini*), i lekovi koji deluju relativno selektivno na GABA_A receptore koji pored β i γ_2 podjedinice sadrže α_1 podjedinicu (zolpidem, zaleplon, zopiklon, eszopiklon; nemaju benzodiazepinsku strukturu i u daljem tekstu se označavaju kao „*Z-hipnotici*”). U prethodne dve decenije, od uvođenja Z-hipnotika u kliničku praksu (najpre zolpidem, 1988. godine), vodila se izuzetno obimna diskusija, na temelju kontradiktornih prekliničkih i kliničkih rezultata, koja je trebalo da potvrdi ili odbaci hipotezu da su Z-hipnotici, usled relativne receptorske selektivnosti koju poseduju, efikasniji i bezbedniji lekovi od klasičnih benzodiazepina. Pored skraćivanja latencije uspavlivanja, benzodiazepini suprimiraju sporotalasno i REM spavanje i povećavaju stadijum 2 non-REM faze, dok su efekti Z-hipnotika na arhitekturu sna nešto manje izraženi. Ipak, savremeni je stav da suštinskih razlika između benzodiazepina i Z-hipnotika, koje bi se odrazile na kliničku primenu, uglavnom nema (10), već da je ključna informacija koju treba uzeti u obzir pri odabiru hipnotika trajanje njegovog dejstva, koje najviše zavisi od poluvremena eliminacije. Tako, među benzodiazepinima, oksazepam i triazolam su kratkog, alprazolam, lorazepam, temazepam i estazolam srednjeg, a diazepam, klonazepam, hlordiazepoksid i flurazepam dugog dejstva; među Z-hipnoticima, zaleplon je ultrakratkog, zolpidem kratkog, a zopiklon, eszopiklon i zolpidem sa produženim oslobađanjem srednjeg dejstva. Praktična posledica ove podele je sledeća: ako je nesanica povezana sa otežanim uspavlivanjem, biraju se hipnotici ultrakratkog i kratkog dejstva; ukoliko postoje noćna buđenja i prevremeno buđenje, prednost se daje lekovima sa srednjim trajanjem dejstva, a ukoliko je poželjan anksiolitički efekat u toku narednog dana, biraju se benzodiazepini dugog dejstva (Z-hipnotici inače i nemaju jasno izraženo anksiolitičko dejstvo).

Kada se u obzir uzmu navedene razlike u dužini dejstva, kao i moguća prethodna iskustva pacijenta, izbor u okviru određene grupe treba napraviti pre svega na temelju razlika u ceni, i dati prednost jeftinijim hipnoticima (10). Generalna je preporuka da se hipnotici kod starijih pacijenata uvode sa polovinom preporučene početne doze za odrasle, a vreme kontinuirane primene treba ograničiti na maksimalno 4 nedelje, što treba da obuhvati i period postepenog smanjivanja doze, kako bi se izbegao za pacijenta veoma neprijatan fenomen „odskočne” (eng. rebound) insomnije. Benzodiazepini i Z-hipnotici mogu da dovedu do razvoja fizičke i psihičke zavisnosti, što se uspešno sprečava ograničavanjem dužine primene. Pored toga, potrebno je obratiti pažnju na moguću pojavu anterogradne amnezije (gubitak pamćenja na dešavanja koja su usledila nakon uzimanja leka) i paradoksalnih reakcija, kao

što su nemir, agitacija, iritabilnost, agresija, deluzije, halucinacije, noćne more i drugi vidovi abnormalnog ponašanja. U okviru ovih neželjenih manifestacija dejstva hipnotika, posebno su intrigantni pojedinačno izveštavani slučajevi somnambulizma, vožnje automobila u snu, pripremanja i unošenja hrane, vođenja telefonskih razgovora ili seksualnih radnji sa amnezijom na učinjene aktivnosti. Rizik od paradoksalnih oblika ponašanja nije visok, a povećavaju ga alkohol i drugi depresori centralnog nervnog sistema. U slučaju ovakvih neželjenih događaja primenu hipnotika treba obustaviti. Konačno, za starije pacijente posebno je značajan aspekt sedacije i oštećene motorne koordinacije, koji može da doprinese dokazanom povećanju rizika od padova, sa posledičnim frakturama kuka, pri nekritičkoj primeni hipnotika (1,11).

Van prihvaćenih indikacija, u terapiji insomnije ponekad se propisuju i antidepresivi. Stariji pacijenti su posebno osetljivi na antiholinergička neželjena dejstva amitriptilina i drugih tricikličnih antidepresiva, koje zbog toga treba izbegavati. S druge strane, česta je empirijska primena trazodona, u nižim dozama, posebno kada agitacija ili depresivni elementi doprinose insomniji, ili kada je insomnija izazvana primenom stimulantnih antidepresiva, kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina. Ipak, randomizovanih kontrolisanih ispitivanja trazodona u primarnoj depresiji za sada nema, i nije moguće proceniti njegovu ulogu u ovoj indikaciji (3,5).

Epifiza sa svojim hormonom melatoninom učestvuje u održavanju cikličnosti dnevnih aktivnosti. Preko promena aktivnosti „unutrašnjeg časovnika” u hipotalamusu, sekreciju melatonina stimuliše mrak, a inhibiše svetlost. Koncentracije melatonina kod starijih osoba dostižu maksimalne vrednosti kasnije u toku noći, i približno su dvostruko manje nego kod mlađih. Sprovedena su obimna istraživanja mogućnosti primene melatonina i analoga koji deluju na receptore za melatonin kod poremećaja spavanja. Međutim, sa aspekta regulatornih agencija u svetu, rezultati ovih ispitivanja su u izvesnoj meri kontradiktorni. Tako na primer, američka FDA je odobrila primenu ramelteona, agoniste na nivou oba podtipa receptora za melatonin, kod insomnije kod odraslih (uključujući starije pacijente) koju karakteriše teškoća sa uspavlivanjem, dok je, na temelju istovetnog skupa rezultata, evropska EMEA zaključila da efektivnost ramelteona nije uverljivo dokazana. Naime, u kliničkim studijama je praćen samo jedan aspekt insomnije, latencija uspavlivanja, a razlika u ovom parametru između ramelteona i placebo bila je statistički značajna samo u jednom od tri ispitivanja. S druge strane, sâm melatonin je registrovan od strane EMEA kao monoterapija u kratkotrajnom tretmanu primarne insomnije koju karakteriše loš kvalitet sna, kod pacijenata starosti 55 godina i više, dok proizvode sa melatoninom FDA tretira, na izvestan način apsurdno, kao dijetetske suplemente, i zbog toga kompletnu

analizu dokaza o mogućoj ulozi ovog hormona kao potencijalnog hipnotika nije za sada ni sprovela (3,5,12).

Konačno, postoji duga tradicija, širom sveta, ublažavanja nesanice biljnim čajevima i, kasnije, doziranim proizvodima koji sadrže preparate biljnih droga. Do sada, EMEA je sledeće biljne droge prihvatila kao aktivne sastojke „tradicionalnih biljnih lekovitih proizvoda za ublažavanje blagih simptoma mentalnog stresa i za potpomaganje spavanja”, koji (za sada) nemaju adekvatne rezultate randomizovanih kontrolisanih ispitivanja: Lupuli flos (*Humulus lupulus* L.), Passiflorae herba (*Passiflora incarnata* L.); Valerianae radix (*Valeriana officinalis* L.), Melissae folium (*Melissa officinalis* L.). Pored ovih tradicionalnih lekova, EMEA je usvojila i primenu pojedinih biljnih lekova kod poremećaja spavanja, koji sadrže određene ekstrakte korena odoljena (indikacija: „olakšavanje blage nervne napetosti i poremećaja spavanja”) i kombinacije određenih ekstrakata korena odoljena i šišarice hmelja (indikacija: „olakšavanje poremećaja spavanja”) (13). Iako u ova dva slučaja postoje određeni afirmativni rezultati kliničkih ispitivanja, za sada je teško proceniti realno mesto biljnih, kao i tradicionalnih lekova, u terapiji insomnije, i njihovo uvođenje se uglavnom ohrabruje na temelju bolje podnošljivosti u poređenju sa klasičnim hipnoticima; ipak, ovde treba uočiti da podaci o bezbednosti dugotrajne primene ovakvih lekova uglavnom nedostaju (14).

Narkolepsija

Narkolepsiju karakteriše preterana dnevna pospanost i umor, sa „napadima spavanja” kada im nije ni vreme ni mesto, hipnagognim/hipnopompnim halucinacijama i paralizom sna (izuzetno živopisne slušne ili vidne halucinacije, odnosno privremena nesposobnost kretanja pre uspavljanja ili po buđenju), kao i katapleksijom (iznenadan, nepredvidljiv gubitak mišićnog tonusa koji može da dovede do kompletnog kolapsa; može da se javi u odsustvu drugih znakova narkolepsije, a ponekad ga pokreću snažne emocije). Iako se narkolepsija najčešće javlja u mladosti, kod gotovo polovine pacijenata biva dijagnostikovana u kasnijem periodu, nakon 40. godine života. Zbog toga je potrebno razmotriti ovaj poremećaj nepoznate etiologije kod svakog starijeg pacijenta sa tegobama vezanim za spavanje, a posebno sa prisutnim prolaznim gubicima tonusa mišića. Ukoliko je narkolepsija suspektna, neophodno je sprovesti polisomnografiju, koja omogućuje uporedno praćenje EEG-a, elektromiografskog i elektrookulografskog nalaza. Pored mera dobre higijene spavanja (uz noćni san u trajanju 7-8 sati potrebni su planirani dnevni odmori, odnosno dnevno dremanje), u terapiji se koriste centralni stimulansi kao što su modafinil i metilfenidat, kao i natrijum oksibat (natrijumova so γ -hidroksibuterne kiseline,

supstance sa značajnim potencijalom zloupotrebe zbog psihotropnih dejstava), koji smanjuje učestalost napada katapleksije i poboljšava dnevnu budnost. Adekvatna primena raspoložive simptomatske terapije omogućuje pacijentima da postignu bolji kvalitet života, uz držanje pod kontrolom simptoma koji su, pre svega sa aspekta socijalnog funkcionisanja, veoma onesposobljavajući (3-5, 15).

Poremećaji pokreta povezani sa spavanjem

Često previđeni, poremećaji pokreta povezani sa spavanjem mogu da umanje kvalitet sna i dovedu do dnevne pospanosti i umora među starijim pacijentima. *Periodični pokreti nogu* se javljaju specifično tokom sna, mogu da budu različitog intenziteta, od blagih kontrakcija stopala do impresivnog mlataranja nogama i rukama, i otkrivaju se polisomnografijom. Njihova učestalost raste sa starenjem, i jedno ispitivanje je pokazalo da čak 45% starijih osoba ima ovo stanje, koje je najčešće asimptomatsko. Za razliku od prethodnog sindroma, koji može da probudi pacijenta, *sindrom nemirnih nogu* se obično javlja u toku uspavlivanja, kada izaziva insomniju nastupa sna. Naime, pacijente ometa peckanje, neprijatne senzacije u formi grčeva ili čak bola, obično u donjim ekstremitetima, što se često opisuje kao „osećaj miljenja pod kožom”. Polisomnografija nije potrebna, i dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkog nalaza. Dok se periodični pokreti nogu javljaju sa sličnom učestalošću u oba pola, sindrom nemirnih nogu je češći kod žena, a učestalost u starijoj populaciji iznosi 10-35%. Ova dva poremećaja se mogu javiti zajedno, ali mnogo češće je sindrom nemirnih nogu praćen periodičnim pokretima nogu, nego obrnuto. Patogeneza poremećaja pokreta povezanih sa spavanjem nije dovoljno jasna (pored idiopatske forme, sindrom nemirnih nogu često može da bude posledica različitih internističkih i neuroloških oboljenja), tako da je terapija simptomatska. Potrebno je obratiti pažnju na moguće precipitatore motornih smetnji (kofein, lekovi kao što su blokatori kalcijumskih kanala, metoklopramid, antihistaminici, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina). Lekovi prvog izbora kod oba stanja su levodopa-karbidopa i noviji agonisti dopaminskih receptora (pergolid, pramipeksol, ropinirol), dok primena opioda i benzodiazepina predstavlja drugu liniju terapije (3-5).

Poremećaj ponašanja u REM spavanju

Za razliku od parasomnija povezanih sa sporotalasnim spavanjem (noćni teror, somnambulizam), koje su karakteristične za mladost i veoma retko se sreću kod starijih osoba, poremećaj ponašanja u REM spavanju vezan je za proces starenja, i obično se javlja kod osoba (i to muškaraca u 9 od 10 slučajeva) starijih od 60 godina. Kod ovih pacijenata izostaje normalna atonija u

REM snu, i oni počinju da „odigravaju svoje snove”, sa različitim pokretima i aktivnostima, koje u izuzetnim slučajevima mogu da ugroze pacijenta ili partnera u postelji. Poremećaj je često povezan sa drugim neurodegenerativnim stanjima, kao što su Parkinsonova bolest, multipla skleroza ili Alzheimerova demencija. Ovaj poremećaj spavanja ima perzistirajući i progresivni tok koji zahteva terapiju, a na neurodegenerativnu prirodu patološkog supstrata može da ukaže činjenica da ovi simptomi često po nekoliko godina prethode dijagnozi Parkinsonove bolesti. Pored mera usmerenih na edukaciju pacijenta i njegovog partnera, potrebno je razmotriti eventualne uticaje lekova koji mogu da utiču kao precipitirajući faktori, kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina. U empirijskoj terapiji se može pribeći primeni klonazepama, levodope-karbidope, ili novijih agonista receptora za dopamin (3-5).

Respiratorni poremećaji povezani sa spavanjem

Ovi poremećaji uključuju nekoliko stanja, od uglavnom, ali ne obavezno benignog hrcanja, do hipopneja i apneja u snu, koje mogu biti perifernog (opstruktivna apneja u snu) ili centralnog porekla. Generalno, *hrkanje* spada u najčešće oblike poremećaja povezanih sa spavanjem u starijoj populaciji. Procenjena učestalost hrcanja se kreće do 60%, ali je zapaženo da učestalost počinje da opada u populaciji starijoj od 75 godina. U većini slučajeva, preporučuju se opšte mere kao što su smanjenje telesne mase, prekid pušenja, uzdržavanje od alkohola, spavanje na strani a ne na leđima, dok hirurško korigovanje abnormalnosti gornjih disajnih puteva treba ograničiti na posebno izražene slučajeve. Kod *opstruktivne apneje u snu*, mesto opstrukcije je obično baza jezika i meko nepce: tokom sna, mišići ždrela se relaksiraju, jezik i nepce zapadaju unazad i blokiraju vazdušni put. Ove epizode dovode do isprekidanog, nekvalitetnog spavanja, noćne desaturacije kiseonika u krvi, i izraženog smanjenja, ili čak potpunog odsustva REM spavanja. Poremećaj je značajno povezan sa kardio- i cerebrovaskularnim bolestima i oštećenjem kognitivne funkcije. Pacijenti sa ovim poremećajem češće su muškog pola, obično, ali ne obavezno, gojazni, i po pravilu se žale na dnevnu pospanost i umor. Manifestacije bolesti imaju sličnosti sa narkolepsijom, i u diferencijalnoj dijagnozi se koristi polisomnografija. Iako je farmakoterapija moguća (pre svega, modafinil), u terapiji se najbolji rezultati ipak postižu noćnom primenom uređaja koji obezbeđuje kontinuirani pozitivni pritisak vazduha i formira vazdušnu „udlagu” koja drži otvorenom vazdušni put u ždreleu. Primena tretmana putem nazalne maske zahteva motivisanost pacijenta kome treba pružiti podršku u procesu navikavanja na nove rituale vezane za spavanje, što posebno teško pada starijim pacijentima. Terapijski pristup je sličan i kod centralne apneje, s time da ovde nema dokaza o poboljšanju preživljavanja (3-5).

Literatura

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2007, pp. 749-752.
2. Cirelli C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 549-60.
3. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, Ancoli-Israel S, Buysse DJ, Kryger MH, Phillips BA, Thorpy MJ, Vitiello MV, Zee PC. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 761-89.
4. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *CMAJ* 2007; 176: 1299-304.
5. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people. *CMAJ* 2007; 176: 1449-54.
6. Panossian LA, Avidan AY. Review of sleep disorders. *Med Clin North Am* 2009; 93: 407-25.
7. Sproule BA, Busto UE, Buckle C, Herrmann N, Bowles S. The use of non-prescription sleep products in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 851-7.
8. Montgomery P, Lilly J. Insomnia in the elderly. *Clin Evid (Online)*. 2007, pii: 2302.
9. Silber MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med* 2005; 353: 803-10.
10. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem, and zopiclone for the short-term management of insomnia. *Technology Appraisal 77*, 2004.
11. Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Saf* 2009; 32: 735-48.
12. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Ramelteon_26821608en.pdf
13. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographs.htm>
14. Hadley S, Petry JJ. Valerian. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1755-8.
15. Didato G, Nobili L. Treatment of narcolepsy. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 897-910.

Sleep disorders and aging

Miroslav M. Savić

Institute of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

After early adulthood, sleep architecture is being subjected to continuous modifications, and the changes produced are mainly consolidated before moving into an older age group. In parallel, there is an increase in incidence of the majority of sleep disorders, while the others, related to the slow-wave sleep which is becoming more and more short-term, are starting to disappear. Insomnia, narcolepsy, REM-sleep behavior disorder, obstructive sleep apnea, sleep-related movement disorders (restless leg syndrome and periodic leg-movements) are among the disorders requiring an especial attention in older people. For insomnia management, one can use the general principles of sleep hygiene and, for a period no longer than 4 weeks, the hypnotics acting as positive allosteric modulators at the benzodiazepine binding site on GABA_A receptors. The choice among hypnotics should be based on the differences in the length of their actions, and not on the relative receptor selectivity exerted by some of them. The relative role of newer hypnotics, acting through the melatonin receptors, is not clear yet. Among the other drugs which can be used in sleep disorders, there should be mentioned modafinil and methylphenidate as central stimulants, as well as sodium oxybate in narcolepsy, and levodopa-carbidopa and dopamine receptor agonists in REM-sleep behavior disorder and sleep-related movement disorders. The use of continuous positive airway pressure is the most effective treatment for obstructive sleep apnea.

Keywords: insomnia, narcolepsy, REM-sleep behavior disorder,
obstructive sleep apnea, sleep-related movement disorders
