

Nadměrná spavost vyvolaná léky

MUDr. Kateřina Seltenreichová, Ph.D.

Centrum pro poruchy spánku, Nemocnice Na Homolce, Praha

Nadměrná denní spavost (EDS – excessive daytime sleepiness) představuje závažný problém, mezi jehož nejtragičtější možné důsledky patří dopravní a jiné nehody. Tento přehledový článek je věnován zejména EDS vyvolané léky, kterou nelze vysvětlit negativním ovlivněním kvality a architektury nočního spánku až navozením noční insomnie, resp. výskytu parasomnie. Soustředí se na EDS, kterou léky vyvolávají „samy o sobě“, nicméně hranice mezi různými farmakogenními příčinami EDS nebývá vždy ostrá. Budeme se v něm tedy zabývat především protizáchvatovými léčivy, anxiolytiky, antipsychotiky, antidepresivy, antiparkinsoniky, myorelaxancii, antihistaminiky, opioidy a koanalgetiky. Stručně se dotkneme také otázky, jak EDS vzniklou vlivem léčiva řešit.

Klíčová slova: nadměrná denní spavost (EDS – excessive daytime sleepiness), kompletní polysomnografie, GABA receptory, histaminové receptory, deprese, schizofrenie.

Drug-induced excessive sleepiness

Excessive daytime sleepiness (EDS) is a serious issue, with one of the most tragic potential consequences being traffic and other accidents. This review article particularly deals with drug-induced EDS that cannot be explained by negative effects on nocturnal sleep quality and architecture or by inducing nocturnal insomnia and/or the occurrence of parasomnia. It is focused on EDS induced by drugs in themselves; however, the distinction between various pharmacogenetic causes of EDS is not always clear cut. The main emphasis is placed on anti-seizure medications, anxiolytics, antipsychotic drugs, antidepressants, antiparkinsonian drugs, muscle relaxants, antihistamines, opioids, and coanalgesics. The paper also briefly outlines how to manage drug-induced EDS.

Key words: excessive daytime sleepiness, complete polysomnography, GABA receptors, histamine receptors, depression, schizophrenia.

Nadměrná denní spavost (EDS – excessive daytime sleepiness) nabývá celospolečensky na významu – odhaduje se, že v USA v roce 2020 postihovala EDS téměř 25 % obyvatel (Kolla et al., 2020). Mezi nejzávažnější možné důsledky EDS patří dopravní a jiné nehody. Kvantifikace EDS pomocí vyšetření MWT (maintenance of wakefulness test) a MSLT (multiple sleep latency test) není z důvodů omezené kapacity spánkových laboratoří vždy snadno dostupná, resp. není běžně doporučována (Littner et al., 2005). Často tak hodnotíme EDS pouze na základě dotazníků, jejichž objektivitu nelze zaručit (nejčastěji je používána tzv. Epworthská škála spavosti

neboli ESS), a odběru anamnézy. Neměli bychom tedy podceňovat ani svůj klinický dojem z pacienta, případně reference jeho blízkých.

Primárním tématem tohoto článku není EDS vyvolaná léky, kterou lze vysvětlit negativním ovlivněním kvality a architektury nočního spánku až navozením noční insomnie, resp. výskytu parasomnie. Mějme ovšem na paměti, že k objasnění přesné příčiny EDS může být zapotřebí kompletní polysomnografie, neboť bez ní nelze objektivně kvalitu a architekturu nočního spánku posoudit. Některá léčiva mohou navíc EDS vyvolávat několikerým způsobem, čímž se situace dále komplikuje.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):482-484

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.041>

Článek přijat redakcí: 22. 3. 2024

Článek přijat k publikaci: 3. 6. 2024

MUDr. Kateřina Seltenreichová, Ph.D.

katerina.seltenreichova@homolka.cz

Jaká léčiva vyvolávají EDS sama o sobě? Jde zejména o farmaka, která působí prostřednictvím GABA a histaminových receptorů. Nemáme zde na mysli jen protizáchvatová léčiva (ASM – antiseizure medication), anxiolytika, antipsychotika a antidepresiva, jež se nabízejí v první řadě. Ve hře jsou též opioidy, koanalgetika a další přípravky. Některá léčiva vyvolávají EDS až vlivem interakcí s jinými farmaky.

Nezapomeňme ani na skupinu léčiv, u nichž je navození spavosti cílem, tedy na **hypnotika**. Na jejich příkladu lze poukázat na další matoucí fenomén, jímž je ojedinělý výskyt pacientů hypnotika zneužívajících, kteří ovšem jsou schopni přes den „fungovat“ i při každodenní konzumaci desítek tablet takových přípravků (Heydari et al., 2013).

Protizáchvatová léčiva (ASM – antiseizure medication)

Spánek a epilepsie vykazují reciproční působení – na jedné straně platí, že elektrická aktivita mozku během spánku představuje silný modulátor epileptických výbojů, na druhé straně epileptické výboje během spánku mohou narušovat architekturu spánku (Chaneva, 2021). Mimořádný význam spánkové hygieny pro pacienty s epilepsií je dobře znám.

Většina protizáchvatových léčiv ovlivňuje napěťově řízené iontové kanály, podporuje inhibici prostřednictvím GABA, interaguje se synaptickým uvolňováním, blokuje ionotropní glutamátové receptory (ev. působí kombinací těchto mechanismů). Hlavní mechanismus účinku **karbamazepinu** a **fenytoinu** spočívá v blokádě napěťově řízených natriových kanálů (Kuba, 2010). EDS se z obou častěji vyskytuje při podávání karbamazepinu, vzhledem k oblibě daného léčiva se s ním můžeme setkat běžně.

Klonazepam jakožto benzodiazepin potencuje GABA-ergní inhibici. EDS vyvolává nepochybně; v perorální formě se při léčbě epilepsie uplatňuje málo, při jeho intravenózní aplikaci v kontextu nemocniční, resp. intenzivní péče se s EDS počítá. Je též ovšem třeba mít na paměti riziko dechového útlumu. **Gabapentin** a **pregabalin** zmíníme až mezi koanalgetiky, neboť jako protizáchvatová léčiva byly sice vyvinuty, mnohem častěji jsou však využívány v jiných indikacích. Při výskytu EDS na medikaci **valproátem** je namístě vyšetřit hladinu amoniaku (Wadzinski et al., 2007).

Levetiracetam, jedno z nejoblíbenějších antiepileptik současnosti, je derivátem piracetamu s výborným profilem snášenlivosti (Razieh et al., 2022). Určité nežádoucí účinky nicméně má, přičemž těmi hlavními a závislými na dávce jsou právě sedace, únava a bolesti hlavy.

Anxiolytika

Jedněmi z nejčastěji předepisovaných anxiolytik jsou alprazolam a bromazepam. EDS se při jejich podávání vyskytuje zejména na počátku léčby a jsou-li užívány vyšší dávky. Tofisopam bývá s EDS spojován méně. Kromě EDS musíme u anxiolytik pomyslet též na riziko eskalace dávek v čase, dobře zdokumentované např. u oxazepamu (Tvete et al., 2016).

Antipsychotika

U schizofrenie, „modelové“ psychózy, se velmi často setkáváme s poruchami spánku, ať už jde o schizofrenii chronickou, počínající nebo dokonce o první epizodu uvedeného onemocnění. Zmínka o abnormalitách týkajících se spánku se objevila již v nejranějším popisu tohoto onemocnění (Kraepelin, 1919). Často se jedná o insomnii (Freeman et al., 2019), což na sedaci navozovanou léčivou používanými k léčbě schizofrenie vrhá příznivější světlo, než bychom obecně očekávali. Spánek přes den však samozřejmě může zhoršovat kvalitu spánku nočního.

Typická antipsychotika jsou D₂-antagonisté, přičemž je dělíme na *sedativní* (chlorpromazin, levomepromazin, chlorprothixen, flupenthixol, zuklopentixol) a *incizivní* (haloperidol, melperon, flufenazin). Incizivní typická antipsychotika mají slabší sedativní afekt, jsou totiž pouze slabšími H₁-antagonisty. Z **atypických** antipsychotik nejčastěji vyvolává EDS kветiapin. Kontext akutní psychózy je zřejmě jeden z těch, u kterých EDS de facto vítáme.

Antidepresiva

Sám vztah mezi depresí a poruchami spánku je obousměrný (Franzen et al., 2008), vzhledem k čemuž je interpretace EDS při užívání antidepresiv složitá. Některá antidepresiva, např. SSRI, mohou narušovat noční spánek tím, že jejich užívání vede k výskytu periodických pohybů dolními končetinami během spánku (Ferri et al., 2023), případně k výskytu syndromu neklidných nohou narušujícího usínání. Naopak mirtazapin a trazodon jsou často předepiso-

vány jako „hypnotika“ pacientům s poruchou usínání a především poruchou udržení kontinuity spánku. Mirtazapin je centrálně aktivní antagonist presynaptických alfa₂ receptorů, zvyšuje noradrenergní a serotonergní neurotransmisí a podporuje uvolňování serotoninu. EDS vyvolává hlavně na počátku léčby, ovšem při podávání malé dávky 15 mg na noc, která k úpravě spánku často stačí, nebývá příliš výrazná. Trazodon je antidepresivum ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání monoaminů III. generace, SARI (serotonin antagonist reuptake inhibitors). I u tohoto léčiva platí, že nežádoucí EDS postupně odeznívá.

Obecně vzato jsou antidepresiva z hlediska EDS neutrální, prohypnotická nebo naopak stimulační. Zmírnění EDS lze dosáhnout např. podáváním bupropionu, což je duální inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (Cooper et al., 2013).

Antiparkinsonika

Specifickou formu EDS představují tzv. „sleep attacks“, které mohou připomínat narkolepsii. Byly popsány u pacientů užívajících tato léčiva ovlivňující dopaminovou neurotransmisí: levodopa, ergotoví agonisté (apomorfin, bromokriptin, cabergolin, lisurid, piribedil, pergolid) i neergotoví agonisté (pramipexol, ropinirol). Existují dva různé typy „sleep attacks“, přičemž jeden z nich odpovídá skutečně náhlým usnutím, a druhému předchází prodromální ospalost (Homann et al., 2002).

Myorelaxancia

Jejich sedativní účinek lze využít i terapeuticky, podáváme-li tato léčiva na noc, což se týká zejména pacientů s vertebrogenními algickými syndromy. Pacienti trpící spasticitou v důsledku závažnějších onemocnění potřebují myorelaxancia užívat i přes den, kdy sedace již není žádoucí.

U **baklofenu** je deklarováno antispastické působení na úrovni míchy, ovšem spavost, zejména na počátku léčby, může způsobovat i přesto. Inhibuje přenos monosynaptických i polysynaptických reflexů, a to pravděpodobně stimulací GABA-B receptorů s následnou inhibicí uvolňování excitačních aminokyselin (glutamát a aspartát; de Baurepaire, 2018). Pro **tizanidin** platí stran EDS a oblasti dominantního účinku podobné konstatování – hlavní mís-

to jeho účinku je v míše, kde stimulací presynaptických alfa₂ receptorů inhibuje uvolňování excitálních aminokyselin, které stimulují NMDA receptory. **Mefenoxalon** snižuje zvýšený tonus kosterního svalstva na supraspinální úrovni. EDS se častěji vyskytuje při podávání tizanidinu než při léčbě mefenoxalonom.

Antihistaminika

Antihistaminika jsou léčiva určená k léčbě alergických stavů. V terapii alergií využíváme v současné době především preparátů blokujících specificky H₁ receptory, tedy antihistaminik II. třídy. Zajímavostí je, že se nejedná o antagonistické působení, ale o **inverzní agonismus** – na receptoru vyvolají opačný účinek, než má histamin (Leurs et al., 2002).

Antihistaminika I. třídy jsou poměrně neselektivní, neboť blokují receptory cholinergní (Kubo et al., 1987), ale i serotoninové, bradykininové a dopaminové. Pronikají do CNS, což se projeví sedací, žádoucí např. při těžších formách pruritu při atopickém ekzému. Do této skupiny patří bisulepin, dimetinden, prometazin, hydroxyzin (jeho metabolitem je cetirizin, užívaný taktéž jako anxiolytikum) a ketotifen.

Antihistaminika II. třídy se odlišují od sedativních antihistaminik mechanismem účinku. Působí totiž selektivně na H₁ receptory. Výhodnou vlastností je také prodloužená doba působení, minimální anticholinergní účinek, rychlý nástup účinku a skutečnost, že mnohem méně pronikají přes hematoencefalickou bari-

éru (Snowman et Snyder, 1990), díky čemuž je u nich EDS méně běžná. Jako zástupce uvedené skupiny jmenujme cetirizin, levocetirizin, loratadin, jeho aktivní metabolit desloratadin či bilastin.

Opioidy a koanalgetika

Vztah mezi opioidy a EDS je jednoznačný a mechanismy v jeho pozadí několikere. Komu jsou ovšem opioidy předepisovány (jejich zneužívání nyní ponechme stranou)? *Lege artis* je předepisujeme pacientům se silnými bolestmi, které samy o sobě narušují noční spánek a mohou vyvolávat EDS i bez spoluúčasti opioidů. Chronické užívání opioidů na jedné straně skutečně narušuje architekturu spánku a distribuci jednotlivých spánkových stadií, na straně druhé též může navodit respirační depresi, a tedy i poruchu dýchání ve spánku (Rosen et al., 2019).

Gabapentin je lipofilní strukturální analog GABA; snadno přechází přes hematoencefalickou bariéru. Přesný mechanismus jeho účinku nebyl dosud zcela objasněn; nemá afinitu k receptorům GABA ani nemění metabolismus GABA, neváže se na jiné neurotransmiterové receptory v mozku ani nepůsobí na sodíkové kanály. Gabapentin zvyšuje koncentraci GABA *in vivo* v mozku hlodavčím i lidským (Cai et al., 2012), což může k přechodnému výskytu EDS při jeho užívání nepochybně přispívat.

Pregabalin, někdy označovaný jako „vylepšený“ gabapentin, patří do skupiny

antiepileptik s působením na podjednotku napěťově řízených vápníkových kanálů. Moduluje tak vstup kalcia do neuronů v centrálním nervovém systému. Je indikovaný u neuropatické bolesti a rovněž u epilepsie, generalizované úzkostné poruchy a dalších diagnóz (Onakpoya et al., 2019). S dočasným výskytem EDS se často setkáváme i při léčbě tímto preparátem.

Jak EDS vzniklou vlivem léčiva řešit

Podobně jako u jiných nežádoucích účinků léčiv lze počkat, zda EDS neodezní. Možné je rovněž užívat léčivo podezírané z EDS v jinou denní dobu, lze-li. Klíčová je i zde spánková hygiena. Vždy bychom měli uvážit možné lékové interakce, indikaci polysomnografie apod. V některých případech ovšem nezbyvá než respektovat přání pacienta, pokud si užívání léčiva vyvolávajícího u něj EDS přeje ukončit. Některá taková farmaka je nutno po delším užívání vysazovat postupně, což musíme nemocnému zdůraznit. Vzdává-li však pacient léčby určitým preparátem kvůli EDS hned na počátku, tj. není-li ochoten vyčkat případného odeznění EDS při déle trvající terapii, zmíněné hledisko ustupuje do pozadí. Samozřejmě lze také zvážit náhradu léčiva způsobujícího EDS jiným přípravkem, jehož terapeutický účinek je podobný, a které k rozvoji EDS nevede (typicky u antidepresiv).

LITERATURA

1. Cai K, Nanga RP, Lamprou L, et al. The Impact of Gabapentin Administration on Brain GABA and Glutamate Concentrations: A 7 T 1H-MRS Study. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:2764-2771.
2. Chaneva O. Effects of levetiracetam on sleep architecture and daytime sleepiness. *Folia Med Plovdiv*. 2021;63(5):631-636.
3. Cooper JA, Tucker VL, Papakostas VI. Resolution of sleepiness and fatigue: A comparison of bupropion and selective serotonin reuptake inhibitors in subjects with major depressive disorder achieving remission at doses approved in the European Union. *J Psychopharmacol*. 2014;28(2):118-24.
4. de Baurepaire R. A Review of the Potential Mechanisms of Action of Baclofen in Alcohol Use Disorder. *Front Psychiatry*. 2018.
5. Ferri R, Mogavero MP, Bruni O, et al. Periodic leg movements during sleep associated with antidepressants: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;148:105126.
6. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):473-481.
7. Freeman D, Taylor KM, Molodtynski A, Waite F. Treatable clinical intervention targets for patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 2019;211:44-50.

8. Heydari M, Isfendvajani MS. Zolpidem dependence, abuse and withdrawal: A case report. *J Res Med Sci*. 2013;18(11):1006-1007.
9. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ*. 2002;324(7352):1483-1487.
10. Kolla BP, Jian-Ping He, Kansukhani MP, et al. Excessive Sleepiness and Associated Symptoms in the US adult Population: Prevalence, Correlates and Comorbidity. *Sleep Health*. 2020;6(1):79-87 (published online 2019).
11. Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia, 1919. In: Textbook of Psychiatry, 8th ed. Barclay, E.S., Translated, Livingstone, Edinburgh.
12. Kuba R. Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii. *Prakt. Lékař*. 2010;6(2):62-66.
13. Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, et al. Antimuscarinic effects of antihistamines: Quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Japan J Pharmacol*. 1987;43:277-282.
14. Leurs R, Church MK, Tagliatala M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):489-98.
15. Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters

for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005;28(1):113-21.

16. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, et al. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2019;9(1).
17. Razieh R, Shafiei A, Firozabadi FD, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of levetiracetam as add-on therapy in intractable epilepsy of children. *Iran J Child Neurol*. 2022;16(2):77-84.
18. Rosen IM, MD, Aurora RN, MD, Kirsch DB, et al. Chronic Opioid Therapy and Sleep: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(11):1671-1673.
19. Snowman AM, Snyder SH. Cetirizine: Actions on neurotransmitter receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:025-8.
20. Tveit IF, Bjørner T, Skomedal T. A 5-year follow-up study of users of benzodiazepine: starting with diazepam versus oxazepam. *Br J Gen Pract*. 2016;66(645):e241-7.
21. Wadzinski J, Franks R, Roane D, et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(5):499-502.