

to jeho účinku je v míše, kde stimulací presynaptických alfa₂ receptorů inhibuje uvolňování excitacích 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 neurotransmitterové receptory v mozku ani nepůsobí na sodíkové kanály. Gabapentin zvyšuje koncentraci GABA *in vivo* v mozku hlodavčím i lidském (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 antidepressiv).

LITERATURA

- 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.
- Chaneva O. Effects of levetiracetam on sleep architecture and daytime sleepiness. *Folia Med Plovdiv*. 2021;63(5):631-636.
- 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.
- de Baupreire R. A Review of the Potential Mechanisms of Action of Baclofen in Alcohol Use Disorder. *Front Psychiatry*. 2018.
- Ferri R, Mogavero MP, Brunni O, et al. Periodic leg movements during sleep associated with antidepressants: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;148:105126.
- Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):473-481.
- Freeman D, Taylor KM, Molodyski A, Waite F. Treatable clinical intervention targets for patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 2019;211:44-50.

- Heydari M, Isfeevajani MS. Zolpidem dependence, abuse and withdrawal: A case report. *J Res Med Sci*. 2013;18(11):1006-1007.
- Homann CN, Wenzel K, Suppan K, et al. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ*. 2002;324(7352):1483-1487.
- 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).
- Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia, 1919. In: Textbook of Psychiatry, 8th ed. Barclay, E.S., Translated, Livingstone, Edinburgh.
- Kuba R. Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii. *Prakt. Lékařem*. 2010;6(2):62-66.
- 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.
- Leurs R, Church MK, Tagliatalata M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):489-98.
- 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.
- 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).
- Razieh R, Shafiei A, Firouzabadi 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.
- 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.
- Snowman AM, Snyder SH. Cetirizine: Actions on neurotransmitter receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:025-8.
- Tvete 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.
- Wadzinski J, Franks R, Roane D, et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(5):499-502.