

NADMĚRNÁ DENNÍ SPAVOST A JEJÍ SYMPTOMATICKÉ LÉČENÍ

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Centrum pro poruchy spánku a bdění, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Nadměrná spavost se vyskytuje asi u 5% populace. Provází primární hypersomnie, z nichž nejvýznamnější je narkolepsie, a pak choroby s poruchou nočního spánku (obstrukční spánková apnoe, syndrom neklidných nohou, periodické pohyby končetinami ve spánku), některé další neurologické nemoci (Parkinsonova nemoc, roztroušená skleróza, Alzheimerova choroba a encefalitidy) a choroby s nedostatkem nočního spánku (nespavost, netolerance směnného režimu a restrikce trvání nočního spánku). Je podán historický a současný přehled symptomatické léčby nadměrné denní spavosti. V současné době se v ČR používá methylfenidát a modafinil.

Klíčová slova: nadměrná denní spavost, hypersomnie, stimulancia, narkolepsie, metylfenidát, modafinil.

EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS AND ITS SYMPTOMATIC TREATMENT

Excessive daytime sleepiness occurs in about 5% of the population. It is provoked by primary hypersomnias, of which narcolepsy is the most important, and also by diseases involving disturbed nocturnal sleep (obstructive sleep apnoea, restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep), some other neurological affections (Parkinson's disease, multiple sclerosis, Alzheimer's disease and encephalitis) and by diseases with reduced nocturnal sleep duration (insomnia, shift-work intolerance and sleep insufficiency). A historical and recent overview of symptomatic therapy of excessive daytime sleepiness. Two drugs are currently used in the CR – methylphenidate and modafinil.

Key words: excessive daytime sleepiness, hypersomnia, wakefulness promoting drugs, narcolepsy, methylphenidate, modafinil.

Nadměrnou denní spavostí trpí asi 5% lidí v zemích tzv. západní civilizace. Nejedná se přitom jen o nemocné se dvěma učebnicovými chorobami se spavostí – obstrukční spánkovou apnoí (OSA) a narkolepsií. Při pečlivém studiu mnoha chorobných stavů se spavost ukázala více či méně významným symptomem mnoha dalších chorob, které jsou vyjmenovány níže. Přestože nadměrná spavost představuje pro zdravou populaci málo významný příznak a pro lidi trpící nespavostí dokonce kýžený stav, mnoho nemocných s nadměrnou spavostí považuje právě úspěšnou léčbu nadměrné denní spavosti jako základní podmínku přiměřeného sociálního, profesního a rodinného života. Podle některých studií má nadměrná spavost negativnější vliv na kvalitu života než nespavost. Nadměrná spavost je navíc často zaměňována okolím za lenost a nemocní s tímto příznakem se setkávají s nepochopením a s nedostatečnou tolerancí.

Choroby s nadměrnou denní spavostí

Modelovou a přitom nejčastější chorobou vyvolávající nadměrnou denní spavost výrazným zhoršením kvality nočního spánku je **OSA**. Apnoe a hypopnoe ve spánku jsou ukončeny při probouzení reakcí, které si nemocný není vědom. Její opakování vede k fragmentaci nočního spánku, k nedostatku hlubokých stádií NREM a k redukci REM spánku. Spánek tak neplní svoji funkci obnovy funkceschopnosti mozku a následující bdělost je nekvalitní. Je množství prací, které dokladují závažnost spavosti při OSA, její sociální impakt na nemocného, zvýšenou nehodovost a hmotné ztráty s ní související. Kauzální terapie eliminují-

cí apnoe a hypopnoe (trvalý přetlak v dýchacích cestách – CPAP, operační zásahy a redukce hmotnosti) vede ke zkvalitnění nočního spánku a většinou k vymizení denní spavosti. Někdy však v mírnější míře spavost přetrvává i po adekvátní léčbě OSA (18).

Narkolepsie je primární hypersomnie a abnormality spánku včetně nadměrné denní spavosti jsou způsobeny v tomto případě zánikem hypocretinových neuronů v hypothalamu. Tyto neurony řídí mozkové systémy zajišťující bdělost a spánek (5). Narkolepsie je často hendikepující choroba, přičemž její prevalence je asi 0,05%. Postihuje lidi všech věkových kategorií a začíná často už v dětství. Nemocní spavostí značně trpí. Tomu často přispívá i pozdní stanovení diagnózy a pozdní zahájení léčby a často používání neadekvátních léčebných postupů (12). Další primární hypersomnií je **idiopatická hypersomnie**, jež má prevalenci přibližně desetkrát nižší než narkolepsie. Třetí primární hypersomnií je **rekurentní hypersomnie (Kleine-Levinův syndrom)**, která má velmi slabou prevalenci, ataky spavosti jsou spíše sporadické a většinou se objevují jen určitou část života. Patofyziologie nadměrné spavosti u idiopatické hypersomnie a rekurentní hypersomnie nebyla dosud vysvětlena.

Denní spavost je typickým příznakem **spavé nemoci** (trypanosomiázy), což je encefalitida. Spavost (nebo nespavost) byla dominantním příznakem při akutní a subakutní fázi **Economovy epidemické encefalitidy**. Poruchy spánku včetně hypersomnie jsou obecně projevem encefalitid, nespecificky provázejí infekční onemocnění a zřejmě v tomto případě se uplatňují některé cytokiny.

Další choroby, které vedou k nekvalitnímu nočnímu spánku s jeho fragmentací, jsou společně se vyskytující **syndrom neklidných nohou (RLS) a periodické pohyby ve spánku (PLMS)** (19). Spavost u RLS a PLMS nebývá velká a zlepšuje se po večerním podávání dopaminergních a GABAergních látek, opiátů nebo antikonvulziv.

Stále větší význam v moderní společnosti mají dvě následující „režimové“ choroby – **intolerance směnného režimu a restrikce nočního spánku**, které si nemocní způsobují více či méně dobrovolně. Je to důsledek trvalé vzrůstajícího nároku na výkonnost v současném světě a potlačování přirozeného stereotypu života s přiměřeným odpočinkem a spánkem. Léčba samozřejmě spočívá v životosporných opatřeních – vyloučení nebo omezení směnného režimu nebo prodloužení trvání spánku. Nadměrnou denní spavostí trpí samozřejmě lidé, kteří mají závažnou **insomni**. Právě přítomnost denních příznaků (zejména spavosti) se považuje za známku závažnosti nespavosti. Léčení chronické nespavosti musí být kauzální a symptomatické potlačování denní spavosti bývá kontraproduktivní (17).

Další velkou skupinou nemocí s nadměrnou spavostí jsou organické choroby mozku. **Parkinsonovu nemoc** provází nekvalitní noční spánek a zvýšená tendence k dennímu spánku. Denní spavost může vyvolávat u této choroby dopaminergní léčba (9, 2). Pacienti s **roztroušenou sklerózou mozkomíšního (RS)** si často stěžují na únavu, přitom podle některých studií v některých případech trpí i vyšší tendencí k dennímu spánku (23). Spavost je multifaktoriální, nebyla dosud řádně studována a zatím se nevěnovala velká pozornost rozlišení únavy a spavosti. Lze

spekulovat, že spavost u RS by mohla být indukována i některými zánětlivými faktory např. TNF a může k ní přispívat i deprese. **Alzheimerova choroba** a jiné organické demence se projevují často zvýšenou denní spavostí, ale také příznaky noční nespavosti a poruchou cirkadiálního řízení spánku a bdění. Tyto příznaky lze přisoudit atrofií populací neuronů, které řídí tyto funkce, respektive je uskutečňují, a také někdy doprovázející deprese. V některých, spíše iniciálních obdobích choroby je symptomatické potlačení denní spavosti přínosem pro nemocného. Spavost **po iktu nebo úrazu mozku** nebývá trvalá.

Spavost provází často **depresi** a relativně méně **úzkostné poruchy**.

Poslední a nikoliv nevýznamná je spavost navozená **léky, alkoholem a jinými sedativními substancemi**. Z léků spavost vyvolávají anxiolytika a hypnotika, některá antidepresiva, antipsychotika, antiepileptika, lithium, antihistaminika, centrální myorelaxancia, antiparkinsonika, opiáty a abstinence stimulantů.

Léčení nadměrné denní spavosti

Některé stavy vyvolávající nadměrnou denní spavost je možno léčit kauzálně. Tato možnost musí být maximálně využita a až teprve při jejím nedostatečném efektu v některých případech je možno přistoupit k symptomatickému ovlivňování spavosti. U primárních hypersomnií (narkolepsie a idiopatická hypersomnie) se nadměrná denní spavost ovlivňuje symptomaticky.

Symptomatické léčení nadměrné denní spavosti

Kofein a další **xantinové** deriváty v kávě, čaji a maté jsou základní přírodní substance, které pomáhají zvládat spavost. Jejich efekt je málo selektivní a při velké spavosti jsou nedostatečně účinné. Bohužel se u nemocných se spavostí často setkáváme s tabakismem pro stimulační efekt **nikotinu**.

Efedrin znala již stará čínská medicína a byl prvním použitým účinným lékem v léčení narkolepsie, a to Janotou v r. 1930 (10) a Doylem a Danielsem v roce 1931 (8). Efedrin již není používán pro nežádoucí účinky.

V roce 1935 Prinzmetall a Bloomberg (14) referovali o léčení narkolepsie benzedrinem, race-mickou formou dextro- a levo-amfetaminu. **Amfetaminy** jsou významná stimulantia, ale v mnohých zemích včetně ČR nejsou již na trhu dostupná. Působí zvýšení katecholaminů v synaptické šterbině, protože zvyšují jejich uvolňování a omezují jejich zpětné vychytávání – zařazují se jako nepřímá sympatomimetika. Jejich nežádoucí účinky jsou spojeny se zvýšenou sympatikotonií, zvyšují anxi-etu, mohou vyvolat vzácně i paranoidní nebo i jiné psychotické symptomy. Je u nich riziko závislosti.

Fenmetrazin je vzdálený derivát amfetaminu a má stejný mechanismus účinku. Fenmetrazinem

a jeho pravotočivou formou **dexfenmetrazinem** bylo ve druhé polovině 20. století léčeno v ČR velké množství narkoleptiků (16) – v ČR není přes 10 let.

Methylfenidát byl poprvé použit u narkolepsie ve druhé polovině 50. let (21). Je to také nepřímé sympatomimetikum. Je středně silné stimulant a má relativně málo vedlejších účinků. U narkolepsie se podává do dávky 60 mg a dětem s hyperkinetickým syndromem s poruchou pozornosti se dávají dávky menší.

Nejpředepisovanějším stimulantem v rozvinutých zemích je **modafinil**, který je v ČR dostupný od roku 1999. Budivý efekt modafinilu byl původně přisuzován alfa 1 adrenergnímu působení, ale poslední výzkumy ukázaly, že modafinil inhibuje inhibiční vliv GABA z ventrolaterální preoptické oblasti hypothalamu do tuberomamiliárních jader, čímž se zvyšuje histaminergní aktivace kortexu. Působení modafinilu není spojeno s žádným známým mediátorovým systémem a působí naprosto odlišně než jiná stimulantia. Nevyloučá rebound spavosti, nemá kardiovaskulární nežádoucí účinky a má malé riziko abúzu (5).

Účinek modafinilu u narkolepsie byl prokázán v otevřených studiích (3) a byl upřesněn ve dvou jednoduše slepých studiích s placebem při současném provádění testu opakovaného udržení bdělosti a výkonnostních testů. Tyto první výsledky byly potvrzeny v multicentrických dvojité slepých studiích: první byla provedena v r. 1994 ve Francii a Québecu (4) a další dvě na větším vzorku populace v USA a v Kanadě (20, 6). Klinické

zkušenosti jsou již dlouholeté (ve Francii jsou jím léčeni někteří pacienti již od roku 1982). Studie dokazují účinek denní dávky 200–400 mg. Jsou praktické zkušenosti s podáváním menších dávek, ale někdy i dávek vyšších. Modafinil je účinný také u idiopatické hypersomnie (3), ale u Kleine Levinova syndromu je jeho podávání jen výjimečné.

V posledních letech byl modafinil úspěšně vyzkoušen při únavě a spavosti u RS (23, 15) a je těmto nemocným hojně předepisován. Modafinil se ukázal účinným také v potlačování residuální spavosti při OSA (13). Modafinil potlačoval spavost u nemocných léčených opiáty (22) také se podává ke zvládnutí spavosti při depresi (7, 11) a jedna zpráva ukazuje jeho příznivý vliv na spavost nemocných s Parkinsonovou nemocí (1). V USA je modafinil nejpoužívanější stimulant. V ČR jeho používání limituje vyšší cena a preskripční omezení.

Závěr

Nadměrná denní spavost je při chronickém trvání nepříjemným symptomem mnoha chorob. Kauzální léčba základní choroby, pokud je možná, nadměrnou spavost snižuje. Kromě toho je vhodné v některých případech nemocnému ulevit od spavosti symptomatickou terapií. V ČR jsou v současné době dostupné dvě látky – methylfenidát a modafinil. V literatuře je bohatá dokumentace dokazující účinnost a bezpečnost modafinilu.

Podpořeno grantem MŠMT
Kontakt ME 701

Literatura

- Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 287–293.
- Bareš M, Kaňovský P, Rektor I. Excessive daytime sleepiness and sleep attacks induced by entacapone. *Fund Clin Pharmacol* 2003; 17: 113–116.
- Bastuji H, Jouvett M. Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1988; 12: 695–700.
- Billiard M, Besset A, Montplaisir J, Lafont F, Goldenberg F, Weill JS, Lubin S. Modafinil: a double-blind multicentric study. *Sleep*, 1994; 17: S107–S112.
- Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep* 2004; 27: 1181–1194.
- Broughton RJ, Fleming JAE, George CFP, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, Montplaisir JY, Morehouse RL, Moscovitch A, Murphy WF. Randomised, double blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology*, 1997; 49: 444–451.
- DeBattista C, Doghrami K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR. Adjunkt modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1057–1064.
- Doyle JB, Daniels LE. Symptomatic treatment for narcolepsy. *J Amer Med Ass* 1931; 9: 1370–1372.
- Jakoubková M, Šonka K, Roth J, Růžicka E, Michalčíková B, Jech R, Mečíř P, Nevšímalová S. Spánek při Parkinsonově nemoci – dotazníkové šetření. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2001; 64/97: 268–272.
- Janota O. Discussion of a paper by Pelnář: Narkolepsie avec cataplexie. *Rev Neurol (Paris)* 1930; 47: 427–428.
- Lundt B. Modafinil treatment in patients with seasonal affective disorder/winter depression: an open-label pilot study. *J Affect Disord* 2004; 81: 173–178.
- Nevšímalová S. Nadměrná denní spavost. In: Nevšímalová S, Šonka K, eds. *Poruchy spánku a bdění*. Praha: Maxdorf, 1997; 99–120.
- Pack AI, Blaff JE, Schwarz JRL, Matheson JK for the U.S. Modafinil in Obstructive Sleep Apnea Study Group. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1675–1681.
- Prinzmetall M, Bloomberg W. The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. *J Amer Med Ass* 1935; 105: 2051–2054.
- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 179–183.
- Roth B. Narcolepsy and hypersomnia. *Avicenum*, Praha 1980: 1–310.
- Šonka K. Poruchy spánku. In: Nevšímalová S, Růžicka E, Tichý J, eds. *Neurologie*. Praha: Galén, 2002: 227–234.
- Šonka K, ed. *Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku*. Praha: Grada – Avicenum, 2004: 1–247.
- Šonka K, Kemlink D. Restless legs syndrome in 2004. *Prague Medical Report* 2004; 105: 337–356.
- US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized Trial of Modafinil for the Treatment of Pathological Somnolence in Narcolepsy. *Ann Neurol*, 1998; 43: 88–97.
- Yoss RE, Daly DD. Treatment of narcolepsy with Ritalin. *Neurology* 1959; 9: 171–173.
- Webster L, Andrews M, Stoddard G. Modafinil treatment of opioid-induced sedation. *Pain Med* 2003; 4: 135–140.
- Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2002; 249: 983–987.