

PSYCHOFARMAKA A SPÁNKOVÁ ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Zuzana Lattová

Max Planck Institut für Psychiatrie, München

Psychofarmaka způsobují řadu nežádoucích účinků. Mezi opomíjené, nicméně pro pacienty významné nežádoucí účinky patří ovlivnění spánku. Psychotropní medikace jednak ovlivňuje spánkové parametry, jako je kontinuita spánku, zastoupení jednotlivých spánkových stadií nebo spánková latence, jednak může vyvolat nebo zhoršit některé chorobné jednotky související se spánkem. Jednou z nich je vyvolání či zhoršení syndromu neklidných nohou při léčbě psychofarmaky, zejména antidepresivy. Další je obstrukční spánková apnoe u antipsychotiky vyvolaného metabolického syndromu.

Klíčová slova: psychofarmaka, psychiatrická populace, poruchy spánku, syndrom neklidných nohou, obstrukční spánková apnoe.

PSYCHOTROPIC MEDICATION AND SLEEP DISORDERS

Psychopharmacs cause number of adverse effects considerably affecting quality of life.

Psychopharmacologically induced sleep affection is a merely sharp-sighted adverse effect important for patients. Eventual worsening or development of the restless legs syndrome in psychiatric population, caused by psychopharmacs is discussed. Metabolic syndrome caused by antipsychotics and obstructive sleep apnea, as its newly discussed symptom, is reported.

Key words: psychopharmacs, psychiatric population, sleep disorders, restless legs syndrome, obstructive sleep apnea.

Psychiat. pro Praxi, 2007; 8(6): 244–246

Syndrom neklidných nohou (Restless Legs Syndrome, RLS) je senzomotorická porucha charakterizovaná primárně motorickým neklidem v končetinách, který se dostavuje nebo stupňuje v klidu a zejména večer. Motorická aktivita poskytuje krátkodobě úlevu. Porucha prodlužuje dobu usínání a narušuje spánek (8). Prevalence RLS je v obecné populaci udávána mezi 1–15% (v našich podmínkách kolem 10%), závisí na dotazovaném vzorku populace (nízká prevalence v Singapuru nebo Turecku) a na použité metodě (dotazník, klinický rozhovor atp.). Prevalence RLS lineárně narůstá s věkem, mírně převažují ženy (1).

Jedná se o klinickou diagnózu, definovanou přítomností 4 hlavních diagnostických kritérií (tabulka 1). Kromě ICSD 2 lze k diagnostice užít i kritéria vypracovaná Mezinárodní skupinou pro výzkum neklidných nohou (Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) (1). Liší se přítomností fakultativních/podpůrných kritérií, jako je například pozitivní rodinná anamnéza, poruchy spánku nebo normální nález při neurologickém vyšetření. Velká část pacientů nereferuje o výše zmiňovaných obtížích spontánně, ale stěžují si na poruchu usínání nebo kontinuity spánku, eventuálně na nadměrnou denní spavost.

Syndrom neklidných nohou rozdělujeme na idiopatickou formu (cca 70–80% případů) a na formu sekundární, která doprovází polyneuropatie (diabetes mellitus), nedostatek železa, vitamínu B₁₂, kyseliny listové, magnézie, urémie, těhotenství, Parkinsonovu chorobu, Huntingtonovu choreu a některé jiné vzácné diagnózy. Idiopatickou formu lze dále dělit na formu familiární a sporadickou. Familiární forma se vyznačuje oproti formě sporadic-

ké dřívějším počátkem onemocnění, zpravidla vyšším stupněm obtíží a často kontinuálními obtížemi, tedy absencí tzv. volných intervalů (úseky s obtížemi se střídají s úseky bez obtíží).

Patofyziologie RLS zůstává nejasná. Důležitou roli hraje změněná excitabilita na úrovni míchy, modulovaná supraspinálními vlivy na úrovni mozku kmene. RLS je považován za dysfunkci dopaminergního (a opioidního) neurotransmiterového systému, modulovanou metabolizmem železa. U RLS pacientů nebyly doposud popsány žádné strukturní abnormality CNS. Vyšetření SPECT a PET technikami prokázaly v některých studiích, nikoli však ve všech, hraničně sníženou vazbu dopaminergních striatálních neuronů, což by svědčilo pro funkční poruchu. Nelze však ani vyloučit, že se jedná o sekundární fenomén. Symptomy jeví cirkadiální rytmicitu: zhoršují se pozdě večer nebo v první polovině noci a zlepšují se ráno (11). Tento vzorec by mohl reflektovat cirkadiální fluktuace dopaminergní aktivity (vzrůstající ráno s minimem pozdě večer). Roli hraje i genetická komponenta (20).

Lékem volby je buď L-dopa s inhibítorem dekarboxylázy podávaná zpravidla hodinu před spaním, nebo dopaminoví agonisté (ropinirol, pramipexol), v druhé linii pak opioidy, antikonvulziva (gabapentin, valproát, carbamazepin) nebo BZD (clonazepam) (7, 10).

Prevalence v hospitalizované psychiatrické populaci nebyla doposud známa. V období od prosince 2006 do března 2007 jsme podrobili všechny pacienty nově přijaté do Centra psychického zdraví v Klinikum Ingolstadt rozhovoru se somnologem, na jehož základě byla vyplněna škála „RLS diagnostický index“. Celková prevalence RLS v hospitalizované psychiatrické populaci byla 9,5%, odpovídala tedy

zhruba prevalenci v normální populaci. Nicméně 81% pacientů trpících syndromem neklidných nohou mělo diagnózu afektivní poruchy (ve srovnání s 54% z celého vzorku). Zdá se tedy, že tito pacienti trpí syndromem neklidných nohou výrazně častěji než pacienti s ostatními diagnózami (9).

Z klinických zkušeností tušenou vazbu mezi syndromem neklidných nohou a užíváním některých antidepresiv prokázalo v poslední době několik studií. Je ovšem nutno uvést, že většina těchto studií disponuje malým počtem pacientů a existuje i studie, která referovala o zlepšení syndromu neklidných nohou po užívání SSRI (6). K nepřehlednosti přispívají i publikované kazuistiky, kdy opětovné podání mirtazapinu již nevedlo k RLS symptomatice, která se objevila při první administraci (13). Z medikamentů zhoršujících nebo zcela nově provokujících syndrom neklidných nohou je nejčastěji zmiňován mirtazapin, mianserin a tricyklicka. Rovněž některé SSRI a venlafaxin mohou zhoršit RLS u predisponovaných pacientů. Jedná se o paroxetin, fluoxetin a sertralin. Naopak bupropion je uváděn jako antidepresivum, po kterém dochází ke zlepšení již stávajícího syndromu neklidných nohou.

Tabulka 1. Syndrom neklidných nohou - diagnostická kritéria dle ICSD 2

RLS – hlavní diagnostická kritéria dle ICSD 2:

- motorický neklid v končetinách, zpravidla doprovázený či způsobený nepříjemnými pocity v končetinách
- objevení nebo zhoršení se nepříjemných vjemů v končetinách v obdobích inaktivity, jako je sezení nebo ležení
- motorický neklid nebo nepříjemné vjemy odeznívají nebo se alespoň částečně zlepšují s pohybem končetin
- zhoršování symptomů večer nebo v noci

Jakou medikaci volit tedy u pacienta, který trpí syndromem neklidných nohou a zároveň depresivní epizodou? Touto otázkou se zabýval Piachietti s Winkelmanem (16) a navrhuji následující postup:

Zhodnotit hloubku depresivní epizody:

- A. Pokud se jedná o lehkou depresivní epizodu, dystymii nebo v případě, kdy se domníváme, že je pokles nálady sekundární v důsledku syndromu neklidných nohou, je prioritou léčba poruchy spánku. V tomto případě lze léčbu RLS zahájit pramipexolem, u kterého bylo rovněž popsáno antidepresivní působení (5).
- B. Pokud je nezbytná léčba antidepresivy, doporučuje se jako první volba bupropion, alternativou druhé volby je desipramin nebo reboxetin. Třetí volbou jsou SSRI. Pokud přesto dojde ke zhoršení symptomů syndromu neklidných nohou, je možné k medikaci přidat opioidy, antikonvulziva nebo benzodiazepiny.

Antipsychotika a obstrukční spánková apnoe

Antipsychotika, zejména druhé generace, jsou známa rizikem podstatného zvýšení hmotnosti u některých pacientů. S nárůstem hmotnosti působí antipsychotika negativně i na další složky metabolického syndromu. Mohou způsobovat změny lipidogramu, poruchu glukózové tolerance či ovlivňovat hladiny leptinu. Metabolický syndrom poutá proto v posledních letech zájem psychiatrů (12, 21).

Obstrukční spánková apnoe (OSA) často provází metabolický syndrom. Nověji s ním bývá spojována jako jeho další manifestace (19). V souvislosti s metabolickým syndromem jako nežádoucím účinkem užívání psychofarmak se ale zmiňuje málokdy.

Prevalence OSA v populaci je velmi vysoká. Spánkovou apnoei lze na základě klinické symptomatiky rozdělit na formu symptomatickou, kde si pacienti stěžují na nadměrnou denní spavost, a na asymptomatickou formu, která je většinou diagnostikována až ve spánkové laboratoři na základě polysomnografické

přítomnosti apnoí/hypopnoí. Prevalence obou těchto forem se liší. Young uvádí prevalenci asymptomatické formy 9% u žen a 24% u mužů, symptomatické pak 2% žen a 4% mužů (3, 4). Věková distribuce symptomatické formy spánkové apnoe se překrývá s metabolickým syndromem, s maximem kolem 55. roku u mužů a 65. roku u žen. Prevalence asymptomatické formy vzrůstá lineárně s věkem (14).

Jedná se o opakované epizody obstrukce horních dýchacích cest ve spánku, většinou doprovázené poklesem saturace hemoglobinu kyslíkem. Dochází k uzavření horních dýchacích cest, dýchací úsilí ale neustává. Za apnoei se považuje zástava dechu na dobu 10 s či delší. Podobný klinický dopad mají hypopnoei, při kterých nedochází k úplné zástavě dechu, ale k omezení proudu vzduchu na méně než polovinu po dobu 10 s a déle. Souhrnně vyjadřuje počet apnoí a hypopnoí za hodinu tzv. **apnoe-hypopnoe index (AHI)**. Za patologickou se považuje hodnota indexu nad 5 (16).

OSA má multifaktoriální etiologii. K jejímu vzniku přispívají geneticky determinované anatomické abnormality jak kostních struktur, tak měkkých tkání (jazyk, měkké tkáně, laterální stěny faryngu) stejně jako obezita. Ve spánku dochází k nižší tonické aktivaci dilatátorů hltanu, která již nemusí stačit u predisponovaných osob k udržení dostatečného průsvitu dýchacích cest. Během apnoe dochází k poklesu saturace hemoglobinu. Patofyziologicky je významným momentem hypoxémie mající řadu negativních následků, jako je například zvýšená aktivita sympatického nervového systému (17). Apnoe bývají ukončeny mikroarousalem, mikroprobuzením, což vede k fragmentaci spánku: redukcí hlubokého (SWS, NREM) a REM spánku a vysokému podílu povrchového spánkových stadií. Důsledkem je nadměrná denní spavost a kognitivní deficit. Diskutována je i zvýšená prevalence depresivní poruchy u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí (15). OSA je spojována s vyššími hladinami prozánětlivých cytokinů a řadou dalších endokrinních a metabolických patofyziologických souvislostí (porušená glukózová

tolerance, nižší hladiny plazmatického testosteronu u mužů, nižší hladiny růstového hormonu atp.) Důležité je, že OSA je signifikantní rizikový faktor pro vznik arteriální hypertenze, nezávisle na jiných rizikových faktorech. Je také spojována s predispozicí k rozvoji diabetu mellitu II. typu. Těžká forma OSA zpravidla v kombinaci s chronickou obstrukční plicní nemocí je rizikem k rozvoji plicní hypertenze a cor pulmonale. OSA v kombinaci s dilatační kardiomyopatií nebo ischemickou chorobou srdeční zhoršuje průběh srdeční choroby a predisponuje k městnavému srdečnímu selhání (8).

Klinicky se OSA projevuje silným chrápáním, často nepravidelným až explozivním, prokládaným epizodami, kdy nemocný nedýchá. Dalším nočním příznakem je polyurie, která bývá interpretována jako symptom benigní hypertrofie prostaty. Nemocní často udávají sucho v ústech a frontálně dominující bolesti hlavy. Noční pocení je jeden z dalších příznaků. Časté jsou sexuální dysfunkce. Z denních symptomů je základním příznakem nadměrná denní spavost s intolerancí monotónní činnosti.

Při léčbě OSA je k dispozici několik variant léčby. První možností, která je volena u většiny pacientů se středně těžkým až těžkým OSA, je léčba kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách. Pozitivní přetlak zabraňuje mechanicky zúžení nebo kolapsu dýchacích cest. Druhou variantou je ortodontická terapie. Užívá se mandibulární protrakce (vysunutí mandibuly) pomocí ortodontického aparátu, čímž dochází k rozšíření retropalatinálního a retrolingválního prostoru. Další variantou je chirurgická léčba, zejména uvulopalatoplastika. Ortodontická a chirurgická léčba jsou zpravidla aplikovány u mírných až středně těžkých forem OSA.

Prevalenci syndromu spánkové apnoe mezi psychiatrickými pacienty se zabývalo jen několik málo studií. Z nálezů vyplývá, že obstrukční spánková apnoe je podstatně častější u pacientů s diagnózami schizofrenie a schizoafektivní poruchy než u nemocných s jinými diagnózami, což bylo potvrzeno jak pro muže, tak pro ženy (18).

Studie provedená u starších schizofreniků našla AHI nad 10 za hodinu u 48% pacientů a AHI nad 20 za hodinu u 20% sledovaných pacientů. Norma je přitom v současné době do 5/h. Navíc obstrukční spánková apnoe diagnostikovaná u nemocných schizofrenií byla závažná, průměrná hodnota AHI u těchto pacientů byla 64,8/h! (2).

Výše zmíněný efekt nezpůsobuje schizofrenie per se. Je přiřazován zvýšení tělesné hmotnosti v rámci užívání neuroleptické medikace. Zda se nejedná, alespoň částečně, o působení antipsychotik, není dosud známo. Užívání některých látek, například benzodiazepinů nebo alkoholu, prokazatelně zhoršuje syndrom spánkové apnoe. Podobně by mohla působit i antipsychotika: zvyšovat hladinu arousalu (mikroprobuzení) a tím prodloužit dobu tr-

vání apnoí/hypopnoí a/nebo snížit aktivitu dilatátorů v horních dýchacích cestách.

Poddiagnostikování OSA je běžné i v obecné populaci, v populaci psychiatrických pacientů je však tento podíl mnohonásobně vyšší. Nejčastější příznak obstrukční spánkové apnoe, nadměrná denní spavost, je přiřazována vedlejším účinkům medikace nebo je interpretován v rámci negativní symptomatiky. Ve spánkové medicíně je navíc velmi cenná anamnéza získaná od partnera: nemocný pochopitelně ve spánku velkou řadu poruch nevnímá. Řada schizofreniků žije sama, bez partnera, který by upozornil na explozivní chrápání prokládané epizodami bezdeší.

V rámci terapie schizofrenie je účelné nejen sledování hmotnosti, lipidového spektra a glykemie, ale

i pomyšlení na možný výskyt obstrukční spánkové apnoe, a to zejména u pacientů s vysokou hodnotou BMI. OSA je spojován se zvýšenou kardio- i cerebrovaskulární morbiditou a mortalitou, zvyšuje riziko rozvoje diabetu mellitu II, a to vše v terénu predisponovaných pacientů mnohdy trpících metabolickým syndromem. Neléčená spánková apnoe může zhoršovat psychotické příznaky. Nadměrná denní spavost, často kombinovaná se sedativním působením medikace, zhoršuje každodenní fungování pacientů.

MUDr. Zuzana Lattová

Max Planck Institut für Psychiatrie
Kraepelinstrasse 10, München 808 04, SRN
e-mail: zuzanalattova@gmail.com

Literatura

- Allen RP, Picchiotti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Med* 2003, 4: 101–119. (A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institute of Health).
- Anticoli-Israel S, Martin J, Jones DW, et al. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in sleep in older patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999, 45: 1426–1432.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144–148.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M et al. Prevalence of sleep disordered breathing in woman. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608–613.
- Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000, 11: 58–65.
- Dimmitt SB, Riley GJ. Selective serotonin receptors uptake inhibitors can reduce restless legs syndrome (letter). *Arch Intern Med* 2000, 160: 712.
- Henning WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med* 2007, 120: 22–27.
- ICSD2 – International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd. ed. American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Lattova Z, Maurovich Horvat E, Nia S et al. Prevalence of restless legs syndrome in psychiatric population. *Sleep Biol Rhythms* 2007, 5: A185.
- Leitliniengruppe der Deutschen Gesellschaft für Neurologie unter Federführung von Claudia Trenkwalder. Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Restless-Legs-Syndroms. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007.
- Michaud M, Dumont M, Selmaoui B et al. Circadian rhythm of restless legs syndrome: a relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004, 55: 372–380.
- Newcomer JW Metabolic considerations in the use of antipsychotics medication: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007, 68 (suppl 1): 20–27.
- Pae CU, Kim TS, Kim JJ et al. Re-administration of mirtazapine could overcome previous mirtazapine-associated restless legs syndrome? *Psychiatry Clin Neurosci* 2004, 58: 669–670.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L et al. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factors findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Int med* 2001; 163: 427–443.
- Peppard PE, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep disorder breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–1384.
- Picchiotti D, Winkelmann JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005, 28: 891–898.
- Saunamäki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Act Neurol Scand* 2007; 116: 277–288.
- Takahashi KI, Shimizu T, Saito Y et al. Prevalence of sleep-related respiratory disorders in 101 schizophrenic inpatients. *Psychiatr Clin Neurosci* 1998, 52: 229–231.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005, 9: 211–224.
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P et al. Genom-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007, 39: 938–939.
- Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H et al. Epidemiology, implications and mechanism underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psych Res* 2003, 37: 193–220.