

NOVĚ REGISTROVANÁ PSYCHOFARMAKA OVLIVŇUJÍCÍ VIGILITU

doc. MUDr. Karel Šonka, CSc.

Centrum pro poruchy spánku a bdění neurologické kliniky

Univerzita Karlova v Praze, I. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

MODAFINIL

Narkolepsie se projevuje nadměrnou denní spavostí, kaptaxií, hypnagogickými halucinacemi, spánkovou obrnou a nekvalitním nočním spánkem. Všechny symptomy s výjimkou spavosti nemusí být vyjádřeny. Nadměrná denní spavost při narkolepsii se vyznačuje jednak náhlými, neodolatelnými usnutími, po kterých následuje osvěžující spánek krátkého trvání (do půl hodiny). Dále nemocní mívají periody ospalosti, která může také vyústit do usnutí. Spavost je dle intenzity onemocnění více či méně hendikepující (7).

Kauzální léčba narkolepsie neexistuje. Symptomatická léčba nadměrné denní spavosti znamená krátké plánované spánky v denní době aplikací stimulancií. Většina dříve používaných léků však již není v ČR dostupná: dexfenmetrazin, fenmetrazin, efedrin a amfetaminy. V nedávné době byl k dispozici pouze metylfenidát (Ritalin) (3, 7, 9).

Působení modafinilu nebylo dosud plně objasněno. Má stimulační účinky na centrální nervový systém (CNS) stejně jako sympatomimetické látky amfetamin či metylfenidát, ovšem mechanismus ovlivnění mozku je odlišný. Při terapeutických koncentracích se modafinil neváže na noradrenergní, serotoninergní, dopaminergní, GABA-ergní, histaminové, melatoninové, adenosinové ani na benzodiazepinové receptory. Přesto modafinil specificky zvyšuje mozkovou alfa-1-adrenergní aktivitu a to bez sympatomimetických účinků na periférii. Jeho stimulační efekt blokuje alfa-1-adrenergní antagonisty (8). Modafinil ovlivňuje alfa-1-adrenergní aktivitu především v předním hypotalamu, periaqueductální šedi a pontu (5). Modafinil aktivuje hypocretinové (orexinové) neurony v laterálním hypotalamu (4). Přitom se předpokládá, že hypocretin má zásadní roli při řízení spánku.

Farmakokinetika modafinilu je příznivá: biologická dostupnost je téměř 100 %. Maximální plazmatická koncentrace je dosažena za 2–3 hodiny po užití. Modafinil je metabolizován především v játrech (90 % především izoenzymem cytochromu P-450 3A), postupně dochází k deaminaci, S-oxidaci, hydroxylaci a konjugaci s kyselinou glukuronovou. Hlavní metabolit, kyselina modafinilová (40–50 % z užití dávky), je farmakologicky neúčinná a vylučuje se převážně ledvinami (80–90 %). Okolo 10 % podané látky se vylučuje v nezměněné formě. Na základě eliminačního poločasu modafinilu (7,5–15 hodin) může být dávkovací schéma omezeno na 1–2 dávky denně (3, 6).

Klinické zkušenosti s používáním modafinilu jsou téměř dvacetileté. Klinicky je efekt hodnocen tak vysoko, že je modafinil nyní považován za lék volby při narkolepsii a idiopatické hypersomnii. Účinek modafinilu byl prokázán ve třech multicentrických dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích.

Při podávání modafinilu 300 mg denně byl pozorován významný pokles denních záchvatů spánku u léčených paci-

entů bez ovlivnění katalapsie a bez změny noční doby spánku. Nebyly pozorovány nežádoucí účinky ani periferní sympatomimetický efekt (změny krevního tlaku, tepové frekvence) (1). Při dávce 200 mg denně v jedné a 400 mg denně ve dvou denních dávkách modafinil významně zvyšoval latenci usnutí při testu opakovaného udržení bdělosti – Maintenance of wakefulness test (MWT) – bez závislosti na dávce. Dále bylo pozorováno významné snížení počtu denních usnutí a snížení ospalosti měřené Epworthskou škálou spavosti, opět bez vlivu dávky modafinilu. Nežádoucí účinky, centrální ani periferní, pozorovány nebyly, pouze při dávce 400 mg modafinilu byla pozorována ve zvýšené míře nauzea a nervozita (2). Největší studie se zúčastnilo 283 pacientů z 18 center v USA. Modafinil byl podáván v jedné denní dávce 200 nebo 400 mg. Modafinil opět prokázal svoji účinnost v MWT a v Epworthské škále spavosti. Z nežádoucích účinků se v léčené skupině 400 mg modafinilu ve zvýšené míře vyskytly pouze bolesti hlavy. Všichni tyto pacienti dále pokračovali v terapii modafinilem při léčbě narkolepsie a 164 jich bylo nadále sledováno. Po 40 týdnech přerušilo léčbu 11 % pacientů pro vznik lehkých nežádoucích účinků a 14 % pro nedostačující efekt terapie (10).

Z nežádoucích účinků se vyskytuje bolest hlavy, méně nervozita, vnitřní neklid, nechutenství, nauzea a nespavost. Tyto nežádoucí účinky jsou většinou přechodné a odeznívají při dalším užívání přípravku nebo po snížení dávky (3).

Léčba modafinilem se zahajuje až po přesném stanovení diagnózy narkolepsie (v zahraničí i idiopatické hypersomnie). Doporučená denní dávka pro dospělé je 200–400 mg, kterou je možné užít ve dvou dílčích dávkách ráno a v poledne nebo v jediné dávce ráno. U pacientů starších 65 let se doporučuje zahájit léčbu nižšími dávkami. Modafinil se nasazuje po krátké wash-out periodě následující po vysazení jiných stimulancií. Dává se nejdříve nízká dávka, která se může postupně zvyšovat. Autor má zkušenost s dostatečným efektem dávky i 100 mg denně.

V poslední době se modafinil začal zkoušet k léčbě spavosti u sekundárních hypersomnií (např. syndrom spánkové apnoe), kde nelze dostatečně léčit primární chorobu, a únavy kombinované se spavostí u některých neurologických onemocnění (například u roztroušené sklerózy mozkomíšní).

V České republice je modafinil registrován pouze pro léčení narkolepsie.

ZALEPLON

Zaleplon je nové nebenzodiazepinové hypnotikum působící přes benzodiazepinový receptor. Vývoj hypnotik směřuje k bezpečnějším látkám, které mají co nejselektivněji ovlivňovat spánek. Optimální hypnotikum má navozovat spánek co nejrychleji a nemá potlačovat některá jeho stádia – tj. má zachovat přirozenou architekturu spánku.

Hypnotikum nemá potencovat tlumivé účinky alkoholu, nemá mít vliv na dýchání ve spánku, nemá měnit svalové napětí, nemá mít vliv na paměť, nemá mít zbytkové tlumivé projevy následné ráno (to předpokládá přiměřeně krátký biologický poločas) a nemá zvyšovat denní anxieta. Hypnotikum nemá vyvolávat fyzickou závislost, nemá na něj vznikat tolerance a nemá vyvolávat rebound insomnie po skončení účinku. Tato kritéria splňují nebenzodiazepinová hypnotika působící přes benzodiazepinový receptor uvedená do praxe na přelomu 80. a 90. let (zolpidem a zopiclon) a nová molekula zaleplon představená v r. 1999 firmou Wyeth-Lederle.

Zaleplon patří do skupiny pyrazolopyrimidinů a jeho chemické označení je N-[3-(3-cyanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)phenyl]A-ethylacetamid. Zaleplon se selektivně váže na mozkové omega-1 receptory umístěné na GABA_A receptorovém komplexu.

Zaleplon se po perorálním podání rychle vstřebává a maximální plazmatické koncentrace dosahuje 1 hodinu po podání. Biologická dostupnost je přibližně 30 %, protože je metabolizován v jaterním parenchymu. Jen 1 % podaného množství se vylučuje močí v nezměněné formě. Zaleplon je metabolizován z devíti desetin na 5-oxo-zaleplon a z desetin na desethylzaleplon. Oba tyto metabolity jsou dále zpracovány konjugací a glukuronizací a následně vyloučeny močí. Žádný z metabolitů zaleplonu není metabolicky aktivní. Eliminací poločas po perorálním a intravenózním podání je přibližně 1 hodina. Při podávání jednou denně nemá zaleplon tendenci ke kumulaci.

Vyšší věk ani pohlaví nemění metabolismus zaleplonu. Při ledvinné nebo hepatální lézi je třeba dávku redukovat a nemocného sledovat. Zaleplon nebyl testován u dětí.

Výskyt a charakter vedlejších účinků (bolest hlavy, závrať, somnolence, rýma, slabost a nauzea) byly podobné jako u srovnávaných aktivních léků a placeba.

Literatura

1. Billiard M, Besset A, Montplaisir J, Laffont F, Goldenberg F, Weill JS, Lubin S. Modafinil: a double-blind multicentric study. *Sleep*, 1994; 17: S107-S112.
2. 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.
3. Carlander B. Traitments de la narcolepsie et autres troubles primaires de l'éveil. In: *Le sommeil normal et pathologique. Troubles du sommeil et de l'éveil*. Ed. by M Billiard. Masson, Paris, 1998: 306-313.
4. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 1999; 98: 437-451.
5. Lin JS, Hou Y, Jouvett M. Potential brain neuronal targets for amphetamine, methylphenidate and modafinil-induced wakefulness evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Prot Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 1428-1433.
6. Moachon G, Kanmacher I, Clenet M. Pharmacokinetic profile of modafinil. *Drugs Today*, 1996; 32 (suppl. 1): 23-33.
7. Nevšimalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. Maxdorf Jessenius, Praha, 1997: 1-255.
8. Saletu B, Frey R, Krupka M, Anderer P, Grüberger J, Barbanov MJ. Differential effects of a new central adrenergic agonist - modafinil - and d-amphetamine on sleep and early morning behaviour in young healthy volunteers. *Int J Clin Pharm Res*, 1989; 9: 183-195.

Klinické využití zaleplonu určuje zejména jeho krátké působení. Zaleplon navozoval brzké usnutí a neměnil architekturu nočního spánku u zdravých osob. Po 2 a více hodinách od perorální aplikace zaleplon neredukoval psychomotorické schopnosti a paměť zdravých osob. To naznačuje využití zaleplonu při léčbě poruchy iniciace spánku a indikaci zaleplonu pro podporu zahájení spánku, který nemá jistou vyhlídku na normální trvání (tedy očekává se dřívější probuzení s možností nějaké činnosti).

Příznivý klinický profil zaleplonu byl vyzkoušen již v několika studiích. U insomniků zaleplon signifikantně zkracoval latenci usnutí v dávce 5, 10 a 20 mg. Při dávce 20 mg signifikantně prodlužoval celkové trvání spánku, zmenšoval počet probuzení a zlepšoval kvalitu spánku (12). Vedlejší účinky a sedace následujícího dne se nelišily od placeba (12, 16). Ve studii u 615 ambulantních insomniků byly prokázány uvedené účinky zaleplonu a navíc po jeho vysazení po měsíci podávání nebyly nalezeny žádné známky reboundu insomnie nebo projevy abstinenčního syndromu (13). Tolerance nebyla zjištěna ani po delším podávání (6 nebo 12 měsíců), ale tento údaj pochází pouze ze sledování malých skupin nemocných a je o něm literatura ve formě kongresových abstrakt.

Lze uzavřít, že podle literatury je zaleplon bezpečné a účinné hypnotikum (11, 14, 15). Jestliže je aplikován v době usínání a nebo i při nočním probuzení, signifikantně zkracuje latenci usnutí a zatím nebyly zaznamenány významné vedlejší účinky a sedace následující den. Přes příznivé výsledky prvních dlouhodobých studií je zaleplon indikován pouze pro krátkodobou terapii. Zaleplon přináší jako novinku možnost bezpečné aplikace v průběhu noci (při nočním probuzení, které není následováno přirozeným usnutím).

9. Šonka K. Dyssomie a jejich léčení. *Remedia*, 1998; 8: 93-99.
10. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized Trial of Modafinil for the Treatment of Pathological Somnolence in Narcolepsy. *Ann of Neurol*, 1998; 43: 88-97.
11. Dooley M, Plosker GL. Zaleplon - a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*, 2000; 60: 413-445.
12. Fry J, Scharf M, Mangano R, Fujimori M. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. *Internat clin psychopharmacol*, 2000; 15: 141-152.
13. Elie R, Ruther E, Farr I, Emilien G, Salinas E. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psych*, 1999; 60: 536-544.
14. Heydorn WE. Zaleplon - a review of a novel sedative hypnotic used in the treatment of insomnia. *Expert opinion on investigational drugs*, 2000; 9: 841-858.
15. Troy SM, Lucki I, Untuh MA, Cevallos WH, Leister CA, Martin PT, Furland PMB, Mangano R. Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam on memory, learning, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol*, 2000; 20: 328-337.
16. Vermeeren A, Danjou PE, O'Hanlon JF. Residual effects of evening and middle-of-the-night administration of zaleplon 10 and 20 mg on memory and actual driving performance. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 1998; 13: S98-S107.