

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.

Psychiatr. prax; 2007; 8 (6): 260–262

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 nálezy 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 sporadické 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 mozkového 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 inhibitorem 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 no-

hou 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.

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:

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

Zhodnotit hĺobku depresívnej epizódy:

- A. Pokiaľ sa jedná o ľahkú depresívnu epizódu, dystymii alebo v prípade, kedy sa domnívame, že je pokles nálady sekundárny v dôsledku syndromu neklidných nôh, je prioritou liečba poruchy spánku. V tomto prípade lze liečbu RLS zahájiť pramipexolem, u ktorého bolo rovněž popsáno antidepresívne pôsobenie (5).
- B. Pokiaľ je nezbytná liečba antidepresív, doporučuje sa ako prvá voľba bupropion, alternatívou druhej voľby je desipramín alebo reboxetin. Tretiu voľbou jsou SSRI. Pokiaľ prešto dojde ke zhoršeniu symptomů syndromu neklidných nôh, je možné k medikácii pridať opioidy, antikonvulzíva alebo benzodiazepíny.

Antipsychotika a obštrukční spánková apnoe

Antipsychotika, zejména druhá 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).

Obštrukční 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 apnoiu 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 apnoie se považuje zástava dechu na dobu 10 s či delší. Podobný klinický dopad mají hypopnoe, 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: redukcii 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 depresívnej poruchy u pacientů s obštrukční 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 významný 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 obštrukční 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 hypertrofiie 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 obštrukční 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 obštrukční 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 trvání 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 obštrukční 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 glykémie, ale i pomyšlení na možný výskyt obštrukční 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.

KONZILIÁRNÍ PSYCHIATRIE / Erik Herman, Ján Praško, Dagmar Seifertová

Konziliární psychiatrie spojuje psychiatrii se somatickou medicínou. Je potřebná jak v ambulantní, tak v nemocniční péči. Tato koncepcí i rozsahem ojedinělá kniha je kompendiem moderních a do současnosti dovedených znalostí psychiatrie, teoreticky dobře podložených, ale orientovaných hlavně na praktické použití a zkvalitnění konziliární psychiatrické péče v českých zemích. Publikace navazuje na tradice české klasické psychiatrie, ale modernizuje ji a obohacuje ji o vypěstovaný psychoterapeutický přístup. Zejména však dokazuje, že psychiatrie je integrovanou a nezpochybnitelnou součástí celé medicíny, nejen jí sloužící, ale stále více jí obohacující.

Monografie je určena jak pro všechny psychiatrické i somatické lékaře, tak i pro studenty medicíny, a zejména na pak pro začínající lékaře, kteří se teprve učí hledat souvislosti mezi jednotlivými obory.

Medical Tribune CZ, 2007, s. 624, 1. vydání, ISBN 978-80-7262-498-0 (Galén) a 978-80-903708-9-0 (Medical Tribune CZ)

Distribúcia v SR: KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice, tel.: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk; Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk,

internetový predaj: www.littera.sk

Galén v ČR: e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

