

# Nadměrná denní spavost a její léčba

MUDr. Vilém Novák, MUDr. Marie Kunčíková

Centrum pro poruchy spánku a bdění FN Ostrava

Nadměrná denní spavost (EDS) je definovaná jako neschopnost udržet bdělost a pozornost během obvyklé doby bdělosti s nechtěnými epizodami ospalosti a/nebo spánku. EDS zvyšuje riziko nehod a chyb a může také být symptomem závažného onemocnění. Diagnostika se opírá o anamnézu a paraklinická vyšetření – především polysomnografii. Léčba EDS je založena pokud možno na odstranění příčiny. V případech, kdy není kauzální léčba možná, nebo není dostatečně efektivní v léčbě EDS, je vhodné užití psychostimulancií. Většina psychostimulancií zesiluje působení adrenergního systému v CNS.

**Klíčová slova:** psychostimulancia, nadměrná denní spavost, narkolepsie.

## Excessive daytime sleepiness and its treatment

Excessive daytime sleepiness (EDS) is defined as the inability to stay awake and alert during the usual awake period of the day with unintended episodes of drowsiness and/or sleep. EDS increases the risk of accidents and errors and may also be a symptom of serious underlying disease. Diagnosis is based on patient history and paraclinical examinations, particularly polysomnography. If possible, the treatment of EDS consists in removing the cause. When causal treatment is not possible or sufficiently effective, it is advisable to use psychostimulants. Most psychostimulants enhance the activity of the adrenergic system in the CNS.

**Key words:** psychostimulants, excessive daytime sleepiness, narcolepsy.

Neurol. praxi 2011; 12(2): 114–119

...„To bys taky mohla říct,“ ozval se Plch jakoby ze spaní, „že ‘Dýchám, když spím’ je stejné jako ‘Spím, když dýchám!’“. „U tebe je to ovšem stejné,“ řekl Švec...

...„Tak se tedy učily vážit“ hovořil Plch a mnul si oči a zíval, jak na něj šly dřímoty, „a vážíly si všeho možného, všeho, co začíná na M- „Proč na M?“ zeptala se Alenka. „A proč ne?“ řekl Zajíc Březňák. Alenka zmlkla. Plch přivíral oči a podřimoval; ale Švec ho štípl, až vyjekl a procitl a mluvil dále...

Alenka v kraji divů a za zrcadlem, Lewis Carrol, Albatros, 1988.

## Seznam zkratk

ADHD – attention deficit hyperactivity disorder (porucha pozornosti s hyperaktivitou)

EDS – excessive daytime sleepiness – nadměrná denní spavost

MSLT – test mnohočetné spánkové latence

OSA – obstrukční spánková apnoe

REM – rapid eye movements – druh spánku REM

RF – retikulární formace

SCN – suprachiasmatické jádro

TMN – tuberomamillární jádro hypotalamu

VLPO – ventrolaterální preoptická oblast hypotalamu

V půvabné dětské knížce Alenka v kraji divů anglického matematika a spisovatele Lewise Carrola (1832–1898) je úsměvně podána nadměrná denní spavost, včetně gnostického deficitu

a naznačené souvislosti mezi denní spavostí a poruchami dýchání ve spánku.

Spánek je dar a základní fyziologická potřeba. Může být i nepřítel – třeba v práci nebo za volantem. Naopak dostatečná bdělost je podmínkou dobré kvality života a výkonnosti v moderní, dynamické společnosti. Nadměrná denní spavost zvyšuje riziko závažných chyb v práci i v osobním životě.

## 1) Fyziologie a biochemie spánku

Struktura spánku: je všeobecně známo, že se spánek dělí na 2 základní typy – **non-REM** spánek s postupným EEG nálezem desynchronizace alfa aktivity, vertexových ostrých vln, spánkových vřetének, K-komplexů a delta aktivity a **REM** spánek s rychlými pohyby očí, svalovou atonií a rychlou aktivitou v EEG kanálech. Non-REM spánek se dále rozděluje nově (Iber et al., 2007) na 3 stadia N1 až N3 (stadia non-REM III a non-REM IV dle starší klasifikace Rechtschaffen a Kales byla sloučena v jediné stadium N3) (Rechtschaffen a Kales, 1968).

## Cyklus spánku a bdění z hlediska teorie regulace

Spánek je regulovaný proces. Existují dva základní mechanismy regulace cyklu spánku a bdění (Dijk a Franken, 2005):

1. **Homeostatický mechanismus:** nedostatek spánku vyvolává jeho kompenzatorní prodloužení (s preferencí hlubokého a REM spánku). V bdělém stavu se hromadí tzv. spán-

kový tlak, který se ve spánku naopak uvolňuje. V kapitole o neurotransmiterech uvidíme, že spánkový tlak má pravděpodobně humorální podstatu (např. adenosin). Homeostatický mechanismus je formou tzv. záporné zpětné vazby, známé z teorie regulace.

2. **Cirkadiánní mechanismus** je druhým regulátorem spánku a bdění: opírá se o střídání dne (světla) a noci (tmy) doplněné o biologické vlivy (příjem potravy) a společenské faktory (pracovní doba). Existují poruchy jak homeostatického mechanismu (primární insomnie, idiopatická hypersonnie), tak cirkadiánního mechanismu (sleep delay syndrome) (Van Dongen a Dinges, 2005).

## Anatomický podklad regulace spánku a bdění

**Suprachiasmatické jádro (SCN)** je párové a nachází se v předním hypotalamu. SCN má úlohu hlavního regulátoru cyklu spánku a bdění. Zajišťuje 24hodinový rytmus nejen spánku, ale i dalších fyziologických parametrů (24 h oscilace plazmatických hladin kortikoidů, teploty atd.). Základem této rytmicity je střídání světla a tmy. Informace o osvitě sítnice se do SCN dostávají cestou glutamatergního tractus retinohypothalamicus.

**Ventrolaterální preoptická oblast (VLPO):** tato GABAergní oblast hypotalamu svými eferentními vlákny inhibuje oblasti udržující bdělost (RF, TMN, přičemž tyto oblasti zpětně inhibují

VLPO. Počínající spánek tak tlumí excitační oblast, čímž se dále potlačí inhibice VLPO (kladná zpětná vazba) a tak dojde k přepnutí do režimu spánku.

**Tuberomamilární jádro (TMN)** se nachází v posterobazální části hypotalamu. Obsahuje histaminergní neurony, které vysílají axony do mozkové kůry a bazálních ganglií. Aferentace do TMN přichází z orexinergních oblastí hypotalamu. TMN slouží k udržování bdělosti (viz histamin). Maximální elektrická aktivita TMN je v bdělosti, menší v non-REM spánku a nulová v REM.

**Epifýza (gl. pinealis)** je malý (8–10 mm dlouhý a 6 mm široký) výběžek tekta mezencefala. Velmi zajímavý je fylogenetický aspekt epifýzy. U některých ryb, obojživelníků a plazů má tzv. pineální komplex jak endokrinní (produkce melatoninu), tak fotosenzorickou funkci, jako tzv. parietální oko (Klein 2004). U člověka již epifýza fotosenzorickou funkci nemá, ale uchovává si těsný vztah k detekci světla tím, že je nepřímo napojena na tractus retino-hypothalamicus cestou suprachiasmatického jádra (SCN). Snížení osvětlení ve večerních hodinách stimuluje sekreci melatoninu – hormonálního startéru spánku.

**Retikulární formace (RF)** je síťovitě uspořádaná (lat. reticulum = síťka) struktura nervových buněk, která se rozprostírá po celé délce mozkového kmene, od prodloužené míchy až do mezimozku (Petrovický et al., 2008). RF má mnoho spojení jak s nejvyššími oblastmi mozku včetně mozkové kůry, tak i se spinální míchou. Podle toho se dělí na vzestupný (**ascendentní**) a sestupný (**descendentní**) systém RF.

Z nervových drah vystupujících z RF má pro udržování bdělosti význam především **ascendentní facilitační systém (ARAS)**, který probíhá vějířovitě do celé mozkové kůry. Při stimulaci ARAS dostatečně silným podnětem se vyprovokuje tzv. probouzecká reakce (arousal reaction). Součástí RF jsou také **acetylcholinergní jádra pontinní a mezencefalická** – laterodorzální a pedunkulopontinní tegmentální jádro, která mají význam v iniciaci REM spánku.

## Neurotransmitery regulující cyklus spánek a bdění

Na začátku 20. století Pieron pozoroval, že přenosem likvoru ze zvířat vystavených spánkové deprivaci do mozkomíšního moku nedepřívovaných zvířat lze vyvolat spánek. Tím ukázal, že chemické substance, které se hromadí v mozku během bdění, pravděpodobně vyvolávají spánek (Pieron, 1913). Dnes víme, že ma-

teriální podstata regulace spánku a bdění je založena na výměně chemických substancí mezi centry mozkového kmene a kůry. K porozumění účinkům léků na centrální nervovou soustavu (včetně léků ovlivňujících spavost) je důležitá znalost fyziologie a biochemie spánku. Neurony si předávají informaci ve formě chemických signálů – tzv. **neurotransmiterů**, difundujících synaptickou štěrbinou k postsynaptické membráně, kde aktivují receptor. Aktivace receptoru mění elektrické vlastnosti postsynaptické membrány. Dojde-li ke snížení polarizace membrány (postsynaptický neuron se přiblíží k depolarizaci), mluvíme o **excitačním postsynaptickém potenciálu** (glutamát, acetylcholin), naopak při zvýšení polarizace mluvíme o **inhibičním postsynaptickém potenciálu** (GABA). Existují 2 typy receptorů podle mechanismu, kterými je postsynaptický neuron po vazbě neurotransmiteru na receptor podrážděn: 1) **metabotropní receptory** s pomalejším, prolongovaným efektem aktivují enzymy které syntetizují tzv. druhé posly, nebo 2) **ionotropní receptory** s rychlým efektem, které jsou spřaženy s iontovými kanály (Šulcová et al., 2002).

**Katecholaminy** – dopamin, adrenalin a noradrenalin jsou deriváty aminokyseliny tyrosinu. Katecholaminy mají excitační a stimulující účinek nejen v nervové soustavě, ale i v kardiorepiračním systému. V CNS jsou katecholergní neurony v tegmentu mezencefala důležité nejen pro udržení bdělosti, ale i pro regulaci hybnosti (viz Parkinsonova choroba) nebo osobnostních rysů. Katecholaminy působí na metabotropní receptory. Noradrenalin udržuje aktivitu talamokortikálního okruhu (elektrické oscilace alfa rytmu v EEG), zatímco dopaminergní systémy stimulují behaviorální a motorické projevy bdělosti (Jones, 2005). Mnohá psychostimulancia (například modafinil, metylfenidát, bupropion) zesilují efekt dopaminu tak, že ovlivňují zpětné vychytávání dopaminu na presynaptické membráně. Mezi látky ovlivňující adrenergní systém CNS patří také nelegální psychostimulační substance amfetamin, metamfetamin, extáze a kokain.

**Acetylcholin (ACH)** je látka obsahující tzv. kvarterní amoniovou bazi. Cholinergní neurony se v CNS vyskytují v řadě míst: 1) Jádra pontinní a mezencefalické retikulární formace s projekcí do talamu, hypotalamu a bazálních částí telencefala. Tato pontomezencefalická jádra jsou součástí ascendentní retikulární formace. Jejich destrukce však nezpůsobí poruchu bdělosti, ale eliminuje REM spánek (REM-on neurony). 2) Neurony bazální části telencefala s projekcí do celé mozkové kůry. Aktivace cholinergního

systému se v EEG projeví zrychlením elektrické aktivity mozku a zvýšením bdělosti (Jones, 2005). Receptory pro acetylcholin se dělí do 2 tříd: M-receptory, jejichž agonistou je vedle acetylcholinu také muskarin a N-receptory, jejichž vedlejším agonistou je nikotin. Muskarinové receptory jsou metabotropní (pomale s prolongovaným efektem), naopak nikotinové receptory jsou ionotropní a umožňují rychlou postsynaptickou reakci. Po uvolnění do synaptické štěrbin je acetylcholin rychle rozkládán enzymem acetylcholinesterázou. Stimulace nikotinových receptorů kouřením má rychlý excitační charakter. Proto kouření narušuje spánek. Atypické psychostimulans donepezil užívané v léčbě Alzheimerovy choroby inhibuje acetylcholinesterázu a zvýrazňuje tak REM spánek (Moraes et al., 2006).

**Glutamát** je aminokyselina a významný excitační neurotransmitter mozku, hrající zásadní roli v udržování bdělosti. Nadměrná excitace glutamátem je patofyziologickým faktorem některých epilepsií. Je zajímavé, že jediná chemická reakce – dekarboxylace glutamátu katalyzovaná enzymem glutamát-dekarboxylázou – stačí ke konverzi glutamátu v nejdůležitější inhibiční neurotransmitter GABA. Glutamát je přítomen ve vysokých koncentracích ve velkých nervových buňkách mozkového kmene a slouží jako neurotransmitter aktivačního systému vzestupné retikulární formace (ARAS). Také tractus retinohypothalamicus má glutamátergní stimulační vliv na suprachiasmatické jádro (pacemaker cirkadiálního rytmu). Receptory pro glutamát se dělí do několika tříd: 1) ionotropné receptory kainátového typu, 2) ionotropní receptory AMPA, 3) ionotropní receptory NMDA a 4) metabotropní receptor pro transaminocyclopentan-1,3 dikarboxylát (Jones, 2005). Agonisté glutamátových receptorů mají prokonvulzivní efekt, antagonisté se užívají jako sedativní anestetika (ketamin) nebo antiepileptika (lamotrigin, topiramát).

**Gama-amino-máselná kyselina (GABA)** je nejvýznamnějším inhibičním neurotransmiterem CNS. Mnoho sedativ, hypnotik a také antiepileptik stimuluje nebo moduluje právě GABA systém. V retikulární formaci mozkového kmene jsou interneurony obsahující GABA promíchány s projektivními glutamátergními neurony. GABA tak blokuje aktivační systém retikulární formace. GABA neurony jsou dále v předním hypotalamu (VLPO) a bazálním telencefalu (Jones, 2005). Receptory pro GABA se dělí na dva typy: GABA<sub>A</sub> a GABA<sub>B</sub>. GABA<sub>A</sub> je ionotropní receptor přímo navázaný na chloridový kanál. Otevření chloridového kanálu a následný příliv chloridových aniontů do nitra buňky způsobuje rychlou

hyperpolarizaci membrány po stimulaci GABA<sub>A</sub> receptoru. GABA<sub>A</sub> stimuluje také benzodiazepiny, zolpidem a barbituráty. GABA<sub>B</sub> je metabotropní receptor, který s pomalejší odezvou ovlivňuje iontové kanály pro draslík a vápník. Důsledkem stimulace GABA<sub>A</sub> a GABA<sub>B</sub> je v obou případech hyperpolarizace postsynaptické membrány a z toho vyplývající inhibice postsynaptického neuronu. GABAergní systém je zásadní pro iniciaci a udržení non-REM spánku především v důsledku inhibice aktivního systému retikulární formace a také mechanismem iniciace a udržování spánkových talamo-kortikálních oscilací ve formě pomalých vln a spánkových vřetének.

**Histamin** vzniká dekarboxylací aminokyseliny histidinu. Tento neurotransmitter má mimo CNS další význam jako mediátor zánětu, zejména alergického. Histaminergní neurony jsou v oblasti zadního hypotalamu – hlavně tuberomilárního jádra (TMN), odkud vysílají výběžky do celé mozkové kůry. Léze v TMN jsou spojeny s poruchou vigility, zvýšením jak pomalovlnného, tak REM spánku (Jones, 2005). Histamin působí na metabotropní receptory s excitačním účinkem (v mozku jsou přítomny 3 typy receptorů H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> a H<sub>3</sub>). Sedativní účinek neselektivních antihistaminik ukazuje na význam histaminu pro udržování bdělosti. Antihistaminika první generace – bisulepin (Dithiaden) nebo promethazin (Prothazin) snadno procházejí hematoencefalickou bariérou, a proto mají v CNS hypnosedativní účinek. Novější antihistaminika 2. generace – cetirizin (Zodac, Zyrtec a další), loratadin (Claritine, Flonidan), desloratadin (Aerius), levocetirizin (Xyzal) a.j. jsou hůře rozpustné v tukách, méně procházejí hematoencefalickou bariérou, a proto je ovlivnění CNS nižší (Lieberman, 2009).

**Serotonin** je produktem dekarboxylace aminokyseliny tryptofanu. Vedle regulace spánku a bdění je tento transmitter významný jako patofyziologický faktor některých nervových chorob (deprese, migréna) i mimo CNS (mediátor krevních destiček, hladké svaloviny cév, v plexus myentericus trávicí trubice). Serotonergní neurony se nacházejí ve středočárových strukturách mozkového kmene tzv. raphé (ř. raphé = šev) od prodloužené míchy až po mezencefalon, se širokou projekcí do celého mozkového kmene, hypotalamu, talamu a mozkové kůry. Serotonergní systém facilite iniciální fázi spánku, menší význam má pro udržení non-REM spánku (Jones, 2005). Významné je spojení serotonergních neuronů ncl. raphé medialis se suprachiasmatickým jádrem (SCN) předního hypotalamu (pacemaker cyklu spánku a bdění).

Serotonin působí na řadu receptorů, jak metabotropních, tak ionotropních. Přípravuje mozek na non-REM spánek cestou atenuace aktivních systémů retikulární formace a stimulací syntézy a akumulace GABA. Derivátem serotoninu je hormonální startér spánku – melatonin.

**Adenosin** je nukleosid tvořený molekulou adeninu připojenou glykosidovou vazbou na monosacharid ribózu (na kterou se může vázat 1 až 3 zbytky kyseliny fosforečné). Adenosin je významný v řadě biochemických procesů – jako součást nukleových kyselin, jako zdroj energie ve formě adenosintrifosfátu (ATP) a adenosindifosfátu (ADP) nebo jako signální molekula – druhý posel ve formě cyklického adeosin-monofosfátu (cAMP) u metabotropních receptorů. V somnologii je důležitý význam adenosinu pro iniciaci a udržení non-REM spánku. Adenosin se nachází ve vysokých koncentracích v některých neuronech, ale také v extracelulárním prostoru jako degradační produkt štěpení ATP. Koncentrace adenosinu v mozku se rychle zvyšuje při bdělosti a naopak klesá v non-REM spánku (viz homeostatická teorie regulace spánku a bdění a spánkový tlak). Kofein blokuje adenosinové receptory a působí tak jako stimulans (Jones, 2005).

**Melatonin** je hormon s částečně hypnotickým účinkem, chemicky derivát serotoninu. Je vylučován epifýzou (gl. pinealis) mezencefala po snížení osvitů sítnice. Noční sekrece melatoninu je řízena suprachiasmatickým jádrem (pacemaker cirkadiálního rytmu). Pokud je v noci světlo, způsobí to prudký pokles sekrece melatoninu. Efekt světla může mít výrazné patofyziologické důsledky: například čtení v posteli při nespavosti blokuje uvolňování melatoninu, a tím zhoršuje přirozené usínání.

U člověka existují dva typy receptorů pro melatonin: MT<sub>1</sub> a MT<sub>2</sub>. Sekreci melatoninu ovlivňují kromě světla také některé léky. Beta-blokátory (hojně užívané v léčbě hypertenze) inhibují sympatickou inervaci nejen srdce, ale také glandula pinealis, a proto mohou snižovat noční hladiny melatoninu a vyvolávat nespavost (Jones, 2005). Melatonin je dostupný v České republice jako léčivo pod obchodním názvem Circadin. Ramelteon je syntetický agonista melatoninových receptorů MT<sub>1</sub> a MT<sub>2</sub>, registrovaný v některých zemích jako hypnotikum (v ČR pro klinickou praxi není dostupný).

**Hypokretin/orexin** je poměrně nedávno objevená látka, deficitní u narkolepsie. Hraje důležitou roli v udržení bdělosti a stabilizaci cyklu spánek-bdění. Fyziologický význam hypokretinu/orexinu zahrnuje také regulaci příjmu potravy. Existují 2 částečně analogické polypeptidy –

hypokretin/orexin A (33 aminokyselin v řetězci) a hypokretin/orexin B (28 aminokyselin). Neurony obsahující hypokretin/orexin mají jádra v zadním hypotalamu a vysílají výběžky do rozsáhlých oblastí mozku a míchy. Mají excitační vliv na talamo-kortikální okruh (generátor bdělého alfa rytmu v EEG) stejně jako na excitační retikulární systém mozkového kmene. Orexinergní neurony potlačují REM spánek (REM-off neurony) a jsou důležité pro udržení bdělosti. Jejich pravděpodobně autoimunitní poškození je patologickým podkladem narkolepsie s kataplexií (Aran et al., 2009).

## 2) Diagnostika nadměrné denní spavosti

Nadměrná denní spavost (EDS) znamená **neschopnost udržet bdělost a pozornost během obvyklé doby bdělosti** s nechtěnými epizodami ospalosti a/nebo spánku. Ospalost je pravděpodobnější u monotónních, nezáživných činností atd. (American Academy of Sleep Medicine 2005). Epidemiologicky je EDS závažný problém – uvádí se, že v různé intenzitě postihuje 10–25 % populace (Roehrs et al., 2005).

### Metody měření denní spavosti

Existují jednoduché dotazníkové metody měření denní spavosti, které může provádět každý lékař. Paraklinická vyšetření (PSG, MLST, MWT) se provádějí ve spánkové laboratoři.

**Epworthská škála spavosti** je jednoduchý dotazník k měření spavosti u dospělých. Pacient si sám zhodnotí svoji tendenci k usínání 4 stupňovou škálou (od 0 do 3 bodů) v 8 běžných denních situacích. Součet bodů se může pohybovat mezi 0 do 24, přičemž za normální považujeme hodnotu 10 bodů a méně, hodnota 11 bodů a více již svědčí pro nadměrnou denní spavost.

**Spánkový kalendář** je jednoduchý formulář, ve kterém pacient sám zaznamenává svoje spánkové zvyklosti a případnou denní ospalost. Dává dobrý přehled o celkovém rozložení spánku během delšího období – obvykle několik týdnů.

**Test mnohočetné spánkové latence (MSLT)** se provádí ve spánkové laboratoři na polysomnografickém přístroji. Obvykle předchází celonoční polysomnografie (PSG), která jednak vyloučí delší bdění během předchozí noci, jednak může odhalit příčinu nadměrné denní spavosti – například obstrukční spánkovou apnoe. Následující ráno začíná MSLT. Ve srovnání s celonoční PSG je omezen počet sond – sleduje se pouze EEG, EOG a EMG brady. Pacient je uložen v zatemněné místnosti s instrukcí zavřít oči a nebránit se spánku. Sleduje se prodleva



(latence) mezi začátkem testu a usnutím detekovaným v polysomnogramu. Natáčení záznamu se ukončí po 20 minutách, pokud pacient neusne, nebo se natočí ještě 15 minut spánku po usnutí. Tyto krátké testy usínání se provádějí obvykle 5x během dne. Zjišťuje se průměrná latence spánku a případný výskyt REM spánku. Za normální považujeme hodnoty spánkové latence nad 10 minut, mezi 5–10 minutami je tzv. „šedá zóna“ a pod 5 minut je hodnota již jednoznačně patologická (Butkov a Lee-Chiong, 2007). Výskyt REM spánku v MSLT je u dospělého člověka jednoznačně abnormní a svědčí spolu se zkrácenou latencí spánku pro narkolepsii.

**Test udržení bdělosti** (Maintenance of Wakefulness Test – MWT) je obdobou MSLT, avšak měří se schopnost udržet bdělost. Pacient je vyšetřován vsedě v zatemněné místnosti, přičemž se snímají obdobné parametry jako u MSLT. Test je ukončen při usnutí nebo po 20 minutách, pokud pacient neusnul. Obdobně jako u MSLT se jednotlivé testy opakují několikrát během dne. V našich podmínkách se MWT příliš neprovádí.

## Diferenciální diagnostika nadměrné denní spavosti

**Obstrukční spánková apnoe (OSA):** poruchy dýchání ve spánku – zejména obstrukční spánková apnoe vedou často k fragmentaci nočního spánku. Nedostatek kvalitního spánku s redukcí hlubokého spánku způsobuje nadměrnou denní spavost, která je často v popředí klinického obrazu. Klinické podezření na OSA je nejlépe ověřit polysomnografií s nálezem respiračních událostí (omezení dechového proudu, desaturace) často spojených s probouzečím reakcí (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Je důležité, že existuje specifická – kauzálně orientovaná léčba OSA trvalým přetlakem (CPAP). Užití farmak k omezení nadměrné denní spavosti u pacientů s OSA je možné, pokud je pacient adekvátně léčen a přesto přetrvává obtěžující spavost. **Syndrom neklidných nohou (RLS)** je charakterizován nutkavou potřebou pohybovat dolními končetinami. Toto nutkání bývá provázeno nepříjemnými pocity v končetinách, které se pohybem zmírňují. Obtíže se obvykle objevují v klidu, nejčastěji večer nebo v noci. V PSG nacházíme zvýšenou EMG aktivitu dolních končetin a fragmentaci spánku. Ta způsobuje denní únavu. RLS se dělí na idiopatickou formu (s významným genetickým podkladem) a sekundární formu, kterou mohou způsobovat stavy jako sideropenie, renální selhání, těhotenství atd. Důležitá je možnost specifické léčby – stav

většinou příznivě reaguje na podávání dopaminergních substancí (L-DOPA/carbidopa nebo L-DOPA/benserazid) ve večerní dávce. Účinná mohou být také některá antiepileptika – například gabapentin. V dětském věku může RLS vyvolávat denní symptomy odpovídající ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou) (Mindell a Owens, 2003).

**Epilepsie:** výboje epileptické aktivity (i subklinické) a noční záchvaty (často unikající pozornosti) vedou k fragmentaci spánku, která je těžší u ložiskových epilepsií. Vliv antiepileptik na strukturu spánku je nejednotný. U antiepileptik 1. generace (barbituráty) převažoval nespecifický tlumivý efekt. Karbamazepin a další antiepileptika působící jako blokátory sodíkového kanálu zlepšují fragmentaci spánku. Valproát zvyšuje podíl hlubokého spánku N3 a redukuje REM spánek. Lamotrigin může způsobovat subjektivní pocit insomnie, v polysomnografických studiích však nebylo potvrzeno objektivní zhoršení spánku (Sadler, 1991).

**Narkolepsie s kataplexií:** nadměrná denní spavost, kataplexie, hypnagogní halucinace a spánkové obrny tvoří tzv. narkoleptickou tetradu. Jen 10 až 15 % nemocných má všechny čtyři příznaky. Nadměrná denní spavost je u pacientů s narkolepsií obligátním jevem, hypnagogní halucinace u 30 % a spánkové obrny u 25 % (Nevšímalová, 2007). Kataplexie je z definice přítomna, může se však objevit později než EDS. V polysomnogramu nacházíme změny struktury spánku s jeho fragmentací, v MSLT potom zkrácení spánkové latence a mohou být zachyceny epizody SOREM (sleep onset REM). Patofyziologickým podkladem narkolepsie s kataplexií je degenerace orexinergních neuronů hypothalamu – pravděpodobně na autoimunitním podkladě. Disponujícím faktorem narkolepsie s kataplexií je antigenní fenotyp HLA-DQB1\*0602. Téměř všichni pacienti jsou pozitivní ve srovnání s 12–38 % pozitivitou v populaci (American Academy of Sleep Medicine 2005). Významným spouštěčím faktorem narkolepsie jsou pravděpodobně u disponovaných pacientů streptokokové infekce (Aran et al., 2009). Zajímavé je pozorování nárůstu výskytu narkolepsie u pacientů po očkování proti prasečí chřipce H1N1 v roce 2010 nezávisle v několika zemích (Dauvilliers et al., 2010).

**Narkolepsie bez kataplexie:** nadměrná denní spavost u narkolepsie bez kataplexie je vyjádřena atakami denního spánku, který je celkem osvěživý, zatímco noční spánek je normální nebo lehce narušený. Celková doba spánku není výrazně zvýšena. Korelace s HLA-DQB1\*0602 je

slabší, než u narkolepsie s kataplexií (40 % pacientů je pozitivních) (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

**Rekurentní hypersomnie:** jedná se o epizody nadměrné denní spavosti spojené s dalšími projevy hypothalamické dysfunkce, jako nadměrný příjem potravy, hypersexualita a další. Do tohoto okruhu řadíme tzv. Kleine-Levinův syndrom. Onemocnění začíná v adolescenci a může postihovat muže i ženy. V literatuře se uvádí specifická terapie lithiem (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

**Idiopatická hypersomnie s dlouhým spánkovým cyklem** je definována jako trvalá a těžká spavost, s neosvěživými epizodami spánku přes den a prodlouženým nočním spánkem (nejméně 10 hodin). Častá je spánková opilost. Patofyziologie je nejistá. Souvislost s hypokreti nem není jednoznačná, ale byla zjištěna porucha v histaminergním systému. V polysomnografickém záznamu je nález prodlouženého normálního spánku (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

**Idiopatická hypersomnie s krátkým spánkovým cyklem:** hlavním klinickým rysem je konstantní těžká denní spavost, která vede k vynuceným neosvěživým zdímnutím přes den. Kataplexie se u této diagnózy nevyskytuje. Noční spánek má normální délku, nebo je jen mírně prodloužen (do 10 hodin). Častá je zmatenost po probuzení (spánková opilost). Efektivita psychostimulancií (modafinil, metylfenidát) je v těchto případech variabilní (American Academy of Sleep Medicine, 2005). V PSG bývá nález normálního spánku, v MSLT zkrácená spánková latence bez SOREM.

**Farmakologicky navozená nadměrná denní spavost:** zahrnuje pacienty, jejichž nadměrná denní spavost je důsledkem užívání farmak, ať již předepsaných lékařem nebo nikoli. Do této kategorie řadíme hypersomnii po náhlém vysazení psychostimulačních látek, hypersomnii vyvolanou nadměrným užíváním hypnotik a sedativních látek (například benzodiazepiny), hypersomnii z vysokých dávek antiepileptik u farmakorezistentních pacientů (vedle medikace ovlivňuje spánek také samotná epilepsie) nebo u pacientů užívajících sedující antihistaminika.

**Behaviorálně navozená nadměrná denní spavost:** vyskytuje se u osob, které z důvodů pracovních či jiných nejsou schopny dodržet dostatečnou dobu spánku nutnou k dosažení přiměřené bdělosti a pozornosti, aniž by u nich byla zjištěna primární psychopatologie nebo organické postižení vysvětlující daný stav. Schopnost

usnout je obvykle zvýšená. Sekundárně se objevují psychické projevy, jako podrážděnost, poruchy pozornosti, anergie, dysforie, poruchy koordinace a další. Jedná se o poruchu životosprávy a spánkové hygieny a léčba by měla být především režimová (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

**Poruchy cirkadiánního rytmu:** chybné nastavení cirkadiánní regulace spánku a bdění může vést k situaci, kdy načasování spánku se dostává do rozporu se společenskými faktory (pracovní nebo vyučovací dobou atd.). Prakticky je významný zejména syndrom zpožděné fáze (sleep delayed syndrome), který bývá častější u mladých lidí s pozdním uléháním a usínáním a pozdním probouzením. Pokud je postižený donucen vstát včas do školy či práce, projevují se u něj příznaky spánkové deprivace se sníženou vigilitou (Bassetti a Pelayo, 2005).

**Parkinsonova choroba (PD):** klinicky charakterizovaná především motorickými příznaky (hypokineza, rigidita a třes) se projevuje i narušením spánku. Nejčastěji se jedná o fragmentaci spánku a prodlouženou latenci spánku detekovatelnou i v PSG. Časté jsou periodické pohyby dolních končetin ve spánku. Významným premotorickým příznakem PD je REM behavioral disorder (Šonka, 2008). K narušení spánku mohou přispívat i antiparkinsonika. Výsledkem je nadměrná denní spavost, která postihuje 15–20 % pacientů s PD (Matsui et al., 2006).

**Deprese:** u pacientů s různými formami deprese je nadměrná denní spavost neimperativního charakteru častá, stejně jako nespavost. Proto zařazujeme psychiatrické vyšetření u pacientů, kde příčina EDS není jasná. Léčebně je zejména vhodné užití SSRI antidepressiv se stimulujícím efektem (Bassetti a Pelayo, 2005).

### 3) Léčba nadměrné denní spavosti

Diagnostika a léčba nadměrné denní spavosti zahrnuje především snahu o zachycení a léčení specifických příčin vyvolávajících nadměrnou denní spavost.

V některých případech je možná **kauzální léčba:** u pacientů s těžkou OSA má význam léčba přetlakovým dýcháním (CPAP). S redukcí frekvence respiračních událostí přichází obvykle zlepšení kvality spánku a snížení denní spavosti. U pacientů se syndromem neklidných nohou je možné léčit specificky dopaminergními látkami (L-DOPA/karbidopa) v nízké večerní dávce. Pacienti s nočními epileptickými záchvaty mohou profitovat z úpravy medikace.

Léčba nadměrné denní spavosti zahrnuje také **režimová opatření** – dostatečnou dobu

a vhodné načasování spánku pacientem, dodržování zásad spánkové hygieny atd. U pacientů s narkolepsií jsou také vhodné krátké odpočinky s prospáním (pokud to pracovní režim dovolí).

**Farmakologické intervence** zahrnuje v našich podmínkách především **psychostimulancia** – metylfenidát a modafinil, případně bupropion. Kofein lze využít jako doplňkovou léčbu.

**Metylfenidát** je psychostimulans užívaný již od roku 1958. Má nepřímé sympatomimetické účinky. **Základní indikace:** je s úspěchem užíván v léčbě poruch pozornosti u dětí (ADHD) a také v léčbě nadměrné denní spavosti u pacientů s narkolepsií (kde preferujeme modafinil). **Kontraindikace:** přecitlivělost na složky přípravku, úzkostná porucha, tiky, současná léčba inhibitory MAO nebo do 14 dnů po jejich ukončení. **Nežádoucí účinky** obecně souvisejí s hyperaktivitou adrenergního systému: nervozita, nespavost, přechodně snížená chuť k jídlu, dále bolesti hlavy, nauzea, zvracení, sucho v ústech, arytmie, zvýšení krevního tlaku, dale různé formy alergické reakce – pruritus, vyrážka (Anders, 2009). U pacientů užívajících metylfenidát by měl být pravidelně kontrolován krevní tlak a pulz a nejméně jednou za rok by se měla revidovat indikace. Autoři tohoto článku se setkali se zcela ojedinělým případem palpitací při podávání metylfenidátu. Podle Evropské lékové agentury (EMA, 2009) je metylfenidát vhodným lékem pro děti z ADHD, narkolepsie se v uvedeném dokumentu nehodnotí. **Dávkování:** v léčbě narkolepsie u dospělých užíváme dávku 10–60 mg denně rozdělenou do 2–3 dílčích dávek. U dětí nad 6 let se zahajuje dávkou 5 mg 1–2× denně s možným postupným zvyšováním na 10–20 mg denně. Pacienti obvykle užívají metylfenidát v pracovní dny s vynecháním ve volných dnech, o prázdninách a podobně. Tímto způsobem předcházíme jednak postupné ztrátě účinnosti, jednak omezujeme riziko návyku. **Přípravky dostupné v ČR:** Ritalin 10 mg tbl (neretardovaný přípravek) a Concerta (tablety s řízeným uvolňováním) 18, 36 a 54 mg.

**Modafinil** je relativně nové psychostimulans s nízkým rizikem vzniku závislosti. **Hlavní indikací** je léčba nadměrné denní spavosti u narkolepsie. V ČR je také zaregistrován k léčbě zbytkové spavosti u pacientů léčených pro OSA (pokud kauzální léčba, např. CPAP, neupraví dostatečně spavost). Tato druhá indikace je v době přípravy článku předmětem diskuze v Evropské lékové agentuře z důvodu posuzování poměru efekt/riziko zejména s ohledem na možnost alergické reakce (zdroj: www.sukl.cz). Je třeba sledovat případné změny v indikačním spektru. Po pe-

rorálním podání se modafinil rychle vstřebává a absorbuje z GIT, s maximální plazmatickou hladinou za 2–4 hodiny. Metabolizuje se v játrech. Hlavním metabolitem (40–50 % dávky) je modafinilová kyselina, která nemá farmakologickou aktivitu. Vylučování modafinilu a jeho metabolitů se děje převážně ledvinami. Malá část (< 10 % dávky) se vylučuje nezměněna. Poločas eliminace modafinilu je 11–14 hodin. Inhibicí zpětného vychytávání dopaminu zesiluje modafinil dopaminergní signál specificky v předním hypotalamu, kde se nacházejí centra pro regulaci spánku a bdění a ovlivňuje tak selektivně bdělost bez ovlivnění psychiky, na rozdíl od amfetaminu, který působí neselektivně i v mozkové kůře, kde vyvolává všeobecnou excitaci. **Kontraindikace:** přecitlivělost na přípravek nebo jeho složky, těžká hypertenze a arytmie (viz sympatikotonické působení modafinilu). **Nežádoucí účinky:** časté jsou bolesti hlavy a nauzea, dále nervozita, nechutenství. Možný je lékový exantém s přechodem až do toxické epidermální nekrolýzy (Stevens-Johns syndrom). **Dávkování:** doporučená denní dávka pro dospělé je 200–400 mg. Zahajuje se na 200 mg a poté se titruje podle klinické odpovědi. **Pediatrický dodatek:** modafinil není dle oficiálních doporučení SÚKL doporučený pro děti do 18 let z důvodu nedostatečných údajů o bezpečnosti a účinnosti. Na druhou stranu v literatuře lze najít práce kladně hodnotící užití modafinilu u dětí jednoznačně s narkolepsií (Guilleminault a Fromherz, 2005), ale i s ADHD (Nishino a Mignot, 2005). Subjektivní zkušenost autorů s „off-label“ použitím u dětí je dobrá. **Obchodní název v ČR:** Vigil.

**Armodafinil** je R-izomer modafinilu (modafinil je směs R- a L- formy). Oba izomery mají obdobnou farmakologickou účinnost, ale odlišný farmakokinetický profil. R-forma (armodafinil) udržuje vyšší plazmatickou hladinu po delší dobu. Uvádí se, že odlišný farmakologický profil nabízí ve srovnání s racemickým modafinilem lepší podporu bdělosti během dne (Darwish et al., 2009). V ČR není armodafinil registrován.

**Bupropion** selektivně inhibuje zpětné vychytávání dopaminu na presynaptické membráně. **Základní indikací** je léčba deprese, ale může se využít i v léčbě nadměrné denní spavosti, zejména pokud je spojena s depresivními rysy. **Kontraindikací** je současná podávání inhibitorů MAO, mentální anorexie, abstinční syndrom. Zvýšená opatrnost je potřeba u pacientů s epilepsií. **Nežádoucí účinky:** insomnie, bolesti hlavy, sucho v ústech. Méně časté jsou alergické reakce. **Dávkování** začíná obvykle na 150 mg denně a tuto dávku je při neodstatečném účinku

možné zvýšit na 2× denně. *Pediatrický dodatek:* bupropion není vhodný pro děti. *Obchodní název v ČR:* Wellbutrin SR.

**Oxybát sodný (GHB)**, je sodná sůl kyseliny gama-hydroxymáselné – gamahydroxybutyrát. Jedná se o práškovitou substanci, která je chemicky příbuzná kyselině gama-amino-máselné (GABA). Na rozdíl od GABA přestupuje GHB hematoencefalickou bariérou a je tak účinný v CNS po perorálním podání. GHB je jednak agonistou GABA<sub>B</sub> receptorů (inhibiční efekt) a zároveň stimuluje vlastní receptory GHB, které ovlivňují dopaminergní systém a mají tak stimulační efekt. *Indikace:* GHB se užívá léčebně ve formě roztoku v gramových dávkách před spaním a během spánku u vybraných dospělých pacientů s narkolepsií s kataplexií. Vliv na denní bdělost je pravděpodobně nepřímý, kdy konsolidací nočního spánku u pacientů s narkolepsií lze dosáhnout snížení nadměrné denní spavosti. Vzhledem k vysoké ceně a také z důvodu poměrně složitěho užívání má oxybát sodný v České republice charakter centrového léku s omezeným užitím u vybraných pacientů s narkolepsií s kataplexií. *Kontraindikace:* hypersenzitivita na natriumoxybutyrát nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku, dále je kontraindikace u pacientů s deficitem sukcinát semialdehyd dehydrogenázy a u pacientů léčených opioidy nebo barbituráty.

Léčba by měla být zahájena a zůstávat pod vedením lékaře se zkušeností s léčbou poruch spánku. *Obchodní název v ČR:* Xyrem.

**Kofein** (1,3,7-trimethylxantin) je alkaloid, který se spolu s dimethylxantiny teofylinem a teobrominem vyskytuje v kávovníku, čajovníku, v čokoládě a mnoha nealkoholických nápojích. Resorpce metylxantinů po perorálním podání je rychlá, vylučují se ledvinami ve formě metabolitů. Kofein blokuje účinek adenosinu na specifické adenosinové receptory, což vysvětluje psychostimulační účinek, který se dostavuje po dávce 50–200 mg kofeinu (1 až 2 šálky kávy). Kofein zvyšuje psychickou aktivitu, odstraňuje ospalost, antagonizuje účinek alkoholu a zesiluje účinek analgetik (Šulcová et al., 2002). Mezi kontraindikace patří palpitace, tachyarytmie, hypertenze, úzkostné stavy, insomnie, těžší porucha jater, vředová choroba gastroduodena a věk do 6 měsíců. Náhlé přerušení pravidelného pití kávy může vyvolat bolesti hlavy, únavu, ospalost a depresi. Protože má kofein ověřený mechanismus psychostimulačního účinku, lze

akceptovat přiměřené množství kávy přes den jako léčebnou metodu mírné nadměrné denní spavosti. K léčbě nadměrné denní spavosti u narkolepsie se samotný kofein nehodí.

## Závěr

Nemocné s nadměrnou denní spavostí je třeba aktivně vyhledávat. Medicína jim může nabídnout v některých případech i kauzální terapii, jindy efektivní symptomatickou terapii.

Pokud není nadměrná denní spavost vyvolána léčitelnou příčinou (po adekvátním vyšetření) nebo léčba není dostatečně efektivní v redukci spavosti, nabízí se možnost symptomatické léčby psychostimulancii. Psychostimulancia se v léčbě nadměrné denní spavosti užívají již po desetiletí, většinou s velmi dobrým efektem.

Podrobné vyšetření spánku je možné ve spánkových centrech, jejichž seznam lze najít na internetu na adrese: <http://www.sleep-society.cz/>.

## Literatura

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2<sup>nd</sup> ed.: Diagnostic and coding manual, Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Anders M, Marková J, Vondráčková D, Kašparová L, Novotná H, Švihovec J. Medical Tribune Breviř 2009, Psychiatrie, Neurologie, Léčba bolesti, Praha: Medical Tribune 2009.
3. Aran A, Lin L, Nevšimalová S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, Zeitser J, Mignot E. Elevated Anti-Streptococcal Antibodies in Patient with Recent Narcolepsy Onset, Sleep 2009; 32(8): 979–983.
4. Basetti CL, Pelayo R, Guilleminault Ch. Idiopathic hypersomnia In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 791–800.
5. Butkov N, Lee-Chiong T. Fundamentals of Sleep Technology, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 406–411.
6. Darwish M, Kirby M, Hellriegel E. Armodafinil and Modafinil have Substantially different Pharmacokinetic Profiles Despite Having the Same Terminal Half Lives, Clinical Drug Investigation 2009; 29(9): 613–623.
7. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, Desautels A, Einen M, Lin L, Kawashina M, Bayard S, Monaca CH, Tiberge M, Filipini D, Tripathy A, Nguyen BH, Kotagal S, Mignat E. Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy, Sleep 2010; 33(11): 1428–1430.
8. Dijk DJ, Franken P. Interaction of Sleep Homeostasis and Circadian Rhythmicity: Dependent or Independent Systems In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 418–434.
9. EMEA (European Medicine Agency), European Medicines Agency makes recommendations for safer use of Ritalin and other methylphenidate-containing medicines in the EU, dokument, doc. ref. EMEA/22315/2009, London: 2009.
10. Guilleminault C, Fromherz S, Narcolepsy. Diagnosis and Management In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 780–790.
11. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan S. The ASSM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules,

Terminology and Technical Specifications, 1<sup>st</sup> ed., Westchester Illinois, American Academy of Sleep Medicine, 2007.

12. Jones BE. Basic Mechanisms of Sleep-Wake States In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 136–153.
13. Klein D. The 2004 Aschoff/Pittendrigh lecture: Theory of the origin of the pineal gland—a tale of conflict and resolution, J. Biol Rhythms 2004; 19(4): 264–279.
14. Lieberman P. Histamine, antihistamines, and the central nervous system, Allergy Asthma Proc. 2009; 30(5): 482–486.
15. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Hara N, Komatsu K, Kubori T, Uda F. Excessive daytime sleepiness in parkinson disease: a SPECT study. Sleep 2006; 29(7): 917–920.
16. Mindell JA, Owens JA. A clinical guide to pediatric sleep, 1<sup>st</sup> ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 123–134.
17. Moraes WA, Poyares DR, Guilleminault Ch, Ramos LR, Bertolucci PHF, Tufik S. The Effect of Donepezil on Sleep and REM Sleep EEG in Patients with Alzheimer Disease: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, Sleep 2006; 29(2): 199–205.
18. Nevšimalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění, Galén: Praha 2007.
19. Nishino S, Mignot E. Wake Promoting Medications: Basic Mechanisms and Pharmacology In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 468–498.
20. Petrovický P, Beneš V, Brabec J, Faber J, Häckel M, Havrdová E, Jiráček R, Kramář J, Krásenský J, Masopust V, Mohapl M, Netuka D, Ostrý S, Roth J, Růžicka E, Seidl Z. Klinická neuroanatomie CNS s aplikovanou neurologií a neurochirurgií, Praha: Triton 2008: 174–179.
21. Pieron H, Le Probleme Physiologique du Sommeil, Paris: Masson, 1913.
22. Roehrs T, Caskadon M, Dement WC. Daytime Sleepiness and Alertness In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 39–50.
23. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology: Techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects, Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
24. Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. Epilepsia 1999; 40(3): 322–325.
25. Šonka K. Porucha chování v REM spánku, Neurol. pro praxi 2008; 9(5): 297–299.
26. Šulcová A, Dědina M, Doležal T, Kršiak M, Votava M, Hess L, Kmoníčková E, Šustková M. Látky ovlivňující centrální nervový systém In: Lincová D, Farghali H. Základní a aplikovaná farmakologie, Praha: Galén, 2002: 133–159.
27. Van Dongen HPA, Dinges DF. Circadian Rhythms in Sleepiness, Alertness, and Performance In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (Eds), Principles and Practice of Sleep Medicine, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 435–443.

Článek doručen redakci: 4. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 16. 3. 2011

## MUDr. Vilém Novák

Centrum pro poruchy spánku a bdění  
Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava  
[vilem.novak@fno.cz](mailto:vilem.novak@fno.cz)

