

LÉČBA NARKOLEPSIE

MANAGEMENT OF NARCOLEPSY

KAREL ŠONKA

*Neurologická klinika, Karlova Univerzita v Praze, 1. lékařská fakulta
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha*

SOUHRN

Narkolepsie je hendikepující choroba se třemi základními skupinami symptomů – 1. nadměrná spavost (EDS), 2. kataplexie a další projevy disociace REM spánku a 3. nekvalitní noční spánek. Léčba narkolepsie je pouze symptomatická. Článek podává stručný přehled o nejdůležitějších léčích a léčebných postupech uplatňovaných u narkolepsie. Jsou zdůrazněny dva nejnovější léky – oxybát sodný proti kataplexiím, proti EDS a nekvalitnímu nočnímu spánku a modafinil proti EDS. Dále jsou zmíněna antidepresiva a selegilin používané při léčení kataplexií, a methylfenidát proti EDS.

Klíčová slova: narkolepsie, kataplexie, modafinil, oxybát sodný, methylfenidát, antidepresiva

SUMMARY

Narcolepsy is an incapacitating disease characterized by three groups of symptoms - 1. Excessive daytime sleepiness (EDS), 2. Attacks of cataplexy and other manifestations of dissociated REM sleep and 3. Disturbed nocturnal sleep. The article presents a brief overview of the essential drugs currently employed in narcolepsy. Two recent drugs are highlighted - sodium oxybate against cataplexy, EDS and poor-quality nocturnal sleep, and modafinil against EDS. Also mentioned are antidepressants and selegiline for the treatment of cataplexy and methylphenidate used against EDS.

Key words: narcolepsy, cataplexy, modafinil, sodium oxybate, methylphenidate, antidepressants

Šonka K. Léčba narkolepsie. *Psychiatrie* 2007;11(1): 13–17

Narkolepsie

Narkolepsie je onemocnění s typickými symptomy, které jsou známy od druhé poloviny 19. století a první poloviny 20. století (přehled viz Roth 1980). Pozdější poznávání patofyziologie této choroby umožnil rozvoj neurofyziologie a vyšetřovacích metod. Zásadní význam pro další studium mělo zjištění, že kataplexií tlumí antidepresiva (Akimoto, 1960), a později rozbor účinku dalších léků, které symptomy narkolepsie potlačují (Banerjee, 2004; Houghton et al., 2004; Mignot et Nishino, 2005). Původní představu, že narkolepsie je choroba s imperativní spavostí, u které se kataplexie mohou, ale nemusí projevit, změnil objev hypocretinu/orexinu. Poslední Mezinárodní klasifikace poruch spánku (ICSD2) rozděluje narkolepsii do dvou relativně častých klinických jednotek: narkolepsii s kataplexií (hladiny hypocretinu v mozkomíšním moku jsou pod 110 µg/l tedy prakticky neměřitelné u 90% nemocných) a narkolepsii bez kataplexie (nízká hladina hypocretinu není pravidlem). ICSD2 navíc uvádí ještě vzácnou narkolepsii při jiné chorobě (American Academy of Sleep Medicine, 2005). U narkolepsie s kataplexií se objevují i jiné projevy disociovaného REM spánku – hypnagogické halucinace a spánková obrna. Při Testu mnohočetné latence usnutí (Multiple Sleep Latency Test – MSLT) je u nemocných s narkolepsii (všech 3 typů) zjištěna krátká průměrná latence usnutí (< 8 min) a nejméně ve dvou testech (z pěti) je zaznamenán REM spánek (tento jev se nazývá sleep onset REM

period – SOREMP). Narkolepsie bývá provázena nekvalitním nočním spánkem a navíc se častěji než v běžné populaci objevují během spánku apnoe, periodické pohyby končetinami a porucha s abnormálním chováním v REM spánku (REM sleep behaviour disorder – RBD). Nemocní s narkolepsii mají tendenci k obezitě, která nebyla jednoznačně vysvětlena.

Standardní léčení narkolepsie s kataplexií a narkolepsie bez kataplexie je symptomatické. Komplexní ovlivnění všech základních projevů narkolepsie s kataplexií – nadměrné denní spavosti (excessive daytime sleepiness – EDS), projevů nadměrné facilitace REM spánku (kataplexie, hypnagogické halucinace a spánková obrna) a nekvalitního nočního spánku dosahuje gamma-hydroxy butyrát (nové označení – oxybát sodný); ostatní léky jsou zaměřeny na uvedené skupiny symptomů zvlášť. Možnost kauzální léčby nastiňuje pilotní použití intravenózních imunoglobulinů v případě narkolepsie s kataplexií (Lecendreux et al., 2003).

Zahájení léčby a dávkování se do značné míry řídí podle subjektivního líčení nemocného případně dle referencí jeho nejbližšího okolí. EDS je možno objektivně měřit – MSLT, který efekt léčby však reflektuje minimálně, a Test udržení bdělosti (Maintenance Wakefulness Test – MWT), který efekt léčení reflektuje více, ale časová náročnost a limitovaná dostupnost těchto a případně jiných vyšetření vylučuje jejich opakování k vytitrování optimální dávky léku. Hlavně se však tato vyšetření nezdají být v tomto směru důležitá, protože cílem léčení je zbavit nemocného spavosti, nikoliv jejich

laboratorních ukazatelů. U spolupracujícího nemocného je dobrým nástrojem ke zhodnocení EDS a zejména jejího vývoje Epworthská škála spavosti – Epworth sleepiness scale – ESS (Johns, 1991). Pro dávkování antikataleptické léčby se jiný než subjektivní údaj o přítomnosti, tíži a počtu kataleptií nehodí.

Narkolepsie má značný vliv na kvalitu života nemocných (Beusterien et al. 1999), proto je její léčba indikovaná. Nutno dodat, že narkolepsie je choroba s velmi dlouhou latencí určené diagnózy od vzniku příznaků a mnozí nemocní nejsou adekvátně léčeni.

Léčba kataleptií a ostatních příznaků disociace REM spánku

Kataleptie jsou často závažný, invalidizující a někdy i život ohrožující příznak. Kataleptie je náhlá, symetrická částečná nebo úplná porucha svalového tonu nepostihující bránci, vyvolaná emocí nebo překvapením (nejčastěji smíchem). Informace o kataleptiích při dobře formulovaných otázkách bývá od nemocného přesná. Kataleptie vyžadující léčení se nevyskytují u všech nemocných a intenzita kataleptií se většinou v průběhu života snižuje. Mírné kataleptie, postihující nejčastěji obličejové svaly, velmi často unikají pozornosti lékaře i okolí nemocného, ale na druhou stranu nepředstavují pro nemocného významný hendikep.

Nemocný může omezit situace, které kataleptie vyvolávají. Životosprávný postup vyhýbání se kataleptiím uplatňuje mnoho nemocných, což však vede ke společenské izolaci, k redukci jeho aktivit a tím také ke snížení kvality života. Proto změnu životosprávy považujeme za „ultimum refugium“, když jiná možnost potlačení kataleptií není k dispozici. I při omezeních společenského života a jiných možnostech emocionálního rozrušení se u některých nemocných kataleptie vyskytují ve značné míře.

V léčení kataleptií se od 60. let 20. století uplatňují tricyklická antidepresiva. V 80. letech se začaly používat selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a pak byl prokázán nebo vyzkoušen příznivý účinek jiných antidepresiv a léků, z nichž však jen některé jsou v běžném klinickém používání. Nejdokonalejší informace o vlivu na kataleptie jsou k dispozici u oxybátu sodného, který je jediným registrovaným lékem proti kataleptii v Evropě (od roku 2005).

O příznivém účinku **gama hydroxybutarátu** na narkolepsii s kataleptií se ví od 80. let minulého století (Broughton et Mamelak, 1980; Lammers et al., 1993; Scrima et al., 1989). Průkaz účinnosti nové galenické formy nazvané **oxybát sodný** s vymezením dávkování prokázala série studií na přelomu 20. a 21. století (U.S. Xyrem Multicenter Study Group, 2000; U.S. Xyrem Multicenter Study Group, 2003; Xyrem International Study Group, 2005b), kdy byl také doložen jeho dlouhodobý účinek (v průměru 21 měsíců) a přitom nebyl pozorován rebound fenomén při jeho náhlém vysazení (U. S. Xyrem Multicenter Study Group, 2004) na rozdíl od tricyklických antidepresiv.

Přes jednoznačně pozitivně prokázané klinické účinky zůstává mechanismus působení oxybátu sodného záhadou. Zdá se, že působí přes zvláštní vazebné místo a že také aktivuje GABA-B receptory (Maitre, 1997). Oxybát sodný akutně potlačuje dopaminovou transmisí (snad prostřednictvím GABA-B receptorů na dopaminergních buňkách). Přitom však nesnižuje tvorbu dopaminu, proto jeho nitrobuňčné množství po dobu účinku oxybátu sodného narůstá. Předpo-

kládá se, že omezení uvolňování dopaminu vede ke zlepšení spánku a následně pak větší uvolňování dopaminu (z větších nitrobuňčných rezerv) podporuje vigilanci (Mignot et Nishino, 2005).

Doporučené dávkování oxybátu sodného je 4,5–9 g ve dvou dávkách – těsně před večerním ulehnutím a za 2,5–4 hodiny po první aplikaci (při náhodném nebo plánovaném probuzení). Oxybát sodný je roztok; nemocný si odměřuje obě dávky již večer, aby v průběhu noci vzal správné množství. Začíná se s nejnižší dávkou a může se zvyšovat po 2 týdnech po 1,5 g. Zajímavé je, že terapeutický efekt proti kataleptiím někteří nemocní hlásí až po několika dnech. Nejsou známy žádné závažné farmakologické interakce oxybátu sodného, ale je striktně zakázán alkohol. Oxybát sodný je látka s centrálním tlumivým účinkem a s potenciálem vzniku závislosti a zneužívání (Gonzales et Nutt, 2005), proto v USA, kde je oxybát sodný registrován delší dobu než v Evropě, omezují možnost nesprávného užívání tohoto léku zvláštním vzdělávacím a podpůrným programem (Fuller et al., 2004). Nežádoucí účinky při léčení narkolepsie s kataleptií jsou dle studií většinou mírné – nauzea, zvracení, bolest hlavy, nevolnost, ospalost, parestezie, třes, zmatenost a noční pomočení. Pracoviště autora má zkušenost, že noční pomočení je nejdůležitějším nežádoucím účinkem a vedlo i k odmítnutí této léčby. Technickým problémem může být nutnost opakování aplikace oxybátu sodného v průběhu noci. Krátký biologický poločas však na druhou stranu omezuje přetrvávání hypnotického efektu do dalšího dne a možná i brání vzniku závislosti, protože pro vznik závislosti se zdá důležitá trvalá (celých 24 hodin trvajících) expozice oxybátu sodnému (Mignot et Nishino, 2005).

Z tricyklických antidepresiv je nejvíce v Evropě používán **klomipramin**. Je to vyzkoušená a účinná látka, která působí již v malé dávce (od 10 mg denně) a jejíž efekt nepřichází jako u léčby deprese s odstupem ale během jednoho až dvou dnů. Klomipramin také potlačuje hypnagogické halucinace a spánkovou obrnu. Velmi dobrá klinická účinnost klomipraminu proti kataleptii je znevýhodněna některými anticholinergními účinky (v malé dávce nebývají problémem) a u mužů působením erektilní dysfunkce, snížením libida a nebo oddálené ejakulace. Po náhlém vysazení klomipraminu se může objevit dramatické zhoršení kataleptií až status cataplecticus. Je popsána tolerance na klomipramin, ale většinou není klinicky významná. Klomipramin se většinou podává v dávce 12,5–75 výjimečně až 150 mg (Guilleminault et al., 1976), a to buď jednorázově ráno, nebo ve 2–3 denních dávkách. Je dlouhodobá zkušenost s podáváním klomipraminu dohromady se stimulancií. Mezi další tricyklická antidepresiva používaná proti kataleptii patří **protriptylin**, **imipramin**, **desimipramin** a **desmetylimipramin**. Efekt tricyklických antidepresiv proti kataleptii se vysvětluje potenciací aktivity endogenních aminů blokováním jejich zpětného vychytávání do presynaptického neuronu (Houghton et al., 2004).

V některých zemích se hojně používají k léčbě kataleptie SSRI, ale jejich účinnost není doložena dvojitě slepými randomizovanými studiemi. Účinnost některých SSRI proti kataleptii v literatuře popisují kazuistiky a nebo malé otevřené studie – tyto zprávy se týkají **fluoxetinu** (Langdon et al., 1986), který je v cizině hojně používán, **fluvoxaminu** (Schachter et Parkes, 1980), **citalopramu** (Thirumalai et Shubin, 2000) a **escitalopramu** (Šonka et al., 2006). SSRI obecně vyvolávají méně intenzivní a méně časté nežádoucí účinky než tricyklická antidepresiva, ale na druhou stranu jejich účinek

u narkolepsie s kataplexií není vždy dokonalý a v případě fluoxetinu je třeba dávat vysoké dávky (až 60 mg/den).

Autor má dobrou zkušenost při potlačování kataplexií s **tianepťinem** 3× denně 12,5 mg.

V USA se hojně proti kataplexii podává inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu **venlafaxin**, jeho účinnost je popsána jen jednou publikací na malém počtu nemocných (Smith et al., 1996). Venlafaxin má vyšší afinitu k serotoninovému transportéru, je účinný na kataplexii při dávkách nižších než na depresi, typicky 37,5–225 mg/den. Nežádoucí sexuální účinky jsou při tomto dávkování méně časté než u SSRI (Mignot, 2004). Jsou referovány příznivé účinky blokátorů zpětného vychytávání noradrenalinu **viloxazinu** (Guilleminault et al., 1989), **reboxetinu** (Larrosa, 2001) a **atomoxetinu** (Mignot, 2004). Venlafaxin, viloxazin a atomoxetin mají navíc mírný stimulační účinek. Venlafaxin a atomoxetin mírně zvyšují frekvenci srdeční a krevní tlak.

Selegilin – ireverzibilní inhibitor monoaminooxidázy-B v dávkě 10–40 mg/den signifikantně zmírnil kataplexie a měl příznivý vliv na strukturu spánku (Mayer et al., 1995; Hublin et al., 1994). Selegilin je málo používán vzhledem k možným lékovým interakcím s triptany a se SSRI a možným sympatomimetickým vedlejším účinkům. Inhibitory monoaminooxidázy-A jsou také účinné proti kataplexii, ale jejich používání omezují dietní restriktce, nežádoucí účinky, potenciální lékové interakce a zdravotní kontraindikace.

Redukce **hypnagogických halucinací a spánkové obrny** přichází ruku v ruce s potlačením kataplexií, i když se o tom studie většinou nezmiňují. Redukci hypnagogických halucinací gamma-hydroxy butyrátem popsal Lammers (Lammers et al., 1993).

Léčba nadměrné denní spavosti (EDS)

EDS je symptom, který nejvíce obtěžuje většinu nemocných s narkolepsií. EDS zahrnuje jednak krátká někdy neodolatelná usnutí a pak periody somnolence, které k usnutí v příznivých situacích vedou. EDS je závažnější v klidu nebo při klidných nebo nudných činnostech. EDS má u jednotlivých nemocných různou intenzitu a hlavně nemocní v závislosti na osobnosti, zaměstnání, sociální situaci a dalších okolnostech EDS je vnímají jako různě intenzivní a různě obtěžující. Údaje o spavosti a vlivu léčby od nemocného a jeho okolí je třeba korigovat klinickou zkušeností lékaře.

Základním životospřávným postupem v potlačování EDS jsou plánované krátké denní spánky/usnutí, které snižují ospalost a zmenšují riziko neplánovaných usnutí. Není obecné doporučení, jaký režim preventivních spánků je nejvhodnější, a každý nemocný by si měl najít svůj optimální časový rozvrh. Tento postup má oporu v léta aplikované praxi a zkušenosti mnoha generací nemocných, ale důkazy v literatuře jsou skromné.

Dávkování standardní stimulační léčby má vést k potlačení spavosti. Zkušenost však ukazuje, že u nemocných s těžkou EDS toto není zcela možné a že nemocní i při vysoce dávkované stimulační léčbě v klidných situacích usínají. U nemocných s intenzivní spavostí je třeba dávku zvyšovat jen v případě, že vyšší dávka stimulancia přinese nemocnému další významný prospěch. Autor dává přednost lehce suboptimálnímu dávkování, které umožňuje vyhnout se zbytečně vysoké dávce stimulancia nebo dokonce předávkování. Autor má dobrou zkušenost s vynecháváním léčby ve dnech bez nároků na dokonalou bdělost (např. při klidovém režimu při nemoci),

nebo ve dnech s jiným režimem (např. v době volna – např. o víkendu) a s podáváním „ad hoc“, i když některé články před nepravidelným režimem podávání stimulantů varují pro možnost nečekaného usnutí (Banerjee, 2004). Nasazení stimulační léčby vyžaduje poučení nemocného o jejím časově limitovaném účinku.

V evropských zemích je registrován proti spavosti při narkolepsii modafinil, v některých zemích také methylfenidát a méně často amfetaminy. Je očekávána registrace oxybátu sodného i pro léčení nadměrné spavosti u narkolepsie. Lékem volby je nyní modafinil.

Modafinil není strukturálně podobný starším stimulantům, jako je amfetamin a methylfenidát. Jeho stimulační působení je dááno do souvislosti s ovlivněním serotoninergních a GABA-ergních mechanismů, ale nejvíce se předpokládá jeho inhibiční vliv na GABA-ergní, spánek navozující neurony ve ventrolaterálním preoptickém jádře (VLPO) v hypothalamu. Přestože modafinil není přímý agonista adrenergních receptorů, integrata centrálního alfa1-adrenergního systému je nezbytná. Plazmatická koncentrace modafinilu dosahuje po perorálním podání maxima za 2–4 hodiny. Má lineární farmakokinetický profil a poločas jeho vylučování je 9 až 14 hodin. Modafinil se zcela metabolizuje v játrech na neúčinné metabolity, které se vylučují převážně močí (Banerjee, 2004).

Účinnost a bezpečnost modafinilu byly dokázány 4 kontrolovanými studiemi (Billiard et al., 1994; Broughton et al., 1997; U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group, 1998; U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group, 2000) v dávkách 200, 300 a 400 mg/den. Autor má příznivou zkušenost i s dávkou menší; kazuisticky se zmiňují denní dávky až 600 mg/den. Modafinil významně a závisle na dávce zmenšuje EDS a prodlužuje latence usnutí. Modafinil se podává v jedné ranní nebo výhodněji ve dvou denních (ráno a v poledne) dávkách (Schwartz, 2003). Modafinil nemění parametry normálního spánku ani možnost odpoledního spánku a po vysazení nevyvolává rebond fenomén. Modafinil nemá významný vliv na kataplexie. Dlouhodobé zkušenosti s podáváním modafinilu jsou příznivé (Besset et al., 1996).

Modafinil má ve srovnání s ostatními stimulanty malý potenciál vyvolat závislost. Zkušenost však ukázala, že u některých nemocných je po delší době aplikace třeba zvýšit dávku. Nežádoucí účinky (bolest hlavy, nauzea a nechutenství, nervozita) jsou mírné a relativně málo časté a jen vzácně vedou k odmítnutí léčby. Lékové interakce jsou prakticky zanedbatelné. Současné podávání jiných stimulantů není dobře vyzkoušené, ale není pro ně v praxi důvod. Současné podávání s oxybátem sodným nebo antidepresivy je bezproblémové. Modafinil je induktorem enzymu P450. Proto snižuje hladinu ethinylestradiolu, takže je doporučováno používat přípravky pro hormonální antikoncepci s dávkou 50 a více mg ethinylestradiolu.

Armodafinil je enantiomer modafinilu s delším poločasem vylučování a při prvních zkouškách vykazuje příznivé léčebné účinky u narkolepsie (Harsh et al., 2006).

Oxybát sodný má příznivý vliv na bdělost narkoleptiků. S použitím hodnocení ESS to bylo prokázáno při 4týdenní, dvojité slepé studii s večerní dávkou 9 g (U. S. Xyrem Multicenter Study Group, 2000) a pak v open-label pokračování této studie po dobu 12 měsíců (U.S. Xyrem Multicenter Study Group, 2003). V recentně publikované dvojité kontrolované studii byl hodnocen efekt oxybátu sodného při 4týdenním večerním a nočním podáváním (po měsíčním zvyšování dávky) na denní spavost u narkolepsie s kataplexií (Xyrem International Study Group, 2005a). V hodnocení ESS byl efekt

dávek 4,5 g, 6 g a 9 g signifikantní a byl závislý na dávce. Při hodnocení MWT byl efekt průkazný jen při dávkách 4,5 a 9 g. Počet neplánovaných usnutí klesl také závisle na dávce. Klinická zkušenost autora s podáváním oxybátu proti spavosti u narkolepsie je příznivá – nemocní snížili nebo vysadili jinou dříve zahájenou stimulační léčbu. Oxybát sodný má prodloužený nástup účinku proti EDS (až týdny).

Amfetamin a jeho deriváty mají schopnost podporovat katecholaminergní transmissi (zejména dopaminergní), čímž podporují bdělost. Krátkodobou účinnost amfetaminů dokládají 3 studie (Shindler et al., 1985; Mitler et al., 1990; Mitler et al., 1993), ale dlouhodobý efekt na neodolatelná usnutí byl malý (Chen et al. 1985). Amfetamin má dlouhý poločas vylučování 10–30 hodin. Ve třetině případů vzniká tolerance (Guilleminault, 1993). Projevy předávkování (anxiozita, cefalea, motorická hyperaktivita, nesoustředění, tremor, agresivita atd.) nejsou vzácné. Přestože není mnoho informací o závislostech u nemocných s narkolepsií, je třeba toto riziko trvale brát v úvahu. Amfetaminy nejsou již v ČR na trhu.

Metylfenidát působí také aktivací katecholaminergní transmise (Lin et al., 1996). Má relativně mírné nežádoucí účinky a výhodný relativně krátký poločas, proto se dá používat také dle potřeby. Nemocný může mezi jednotlivými aplikacemi metylfenidátu spát. Používá se perorálně v dávce 10–60 mg denně v 1–3 denních dávkách (jedna dávka maximálně 20 mg).

Pemolin je oxazolinový derivát, který má méně nežádoucích účinků než amfetaminy, ale pro možnost letální hepatotoxicity byl postupně stažen ve většině zemí.

Mazindol je imidazolidinový derivát registrovaný jako anorexikum. Má podobný farmakologický efekt jako amfetaminy, ale nevzniká na něj tolerance a riziko závislosti je nízké. Jeho účinnost je dokladována několika studii (Shindler et al., 1985; Parkes a Schachter, 1979; Iijima et al., 1986; Vespignani et al., 1984; Alvarez, 1991). Klinická zkušenost ukazuje, že dávka 1 mg/den je dostačující pro většinu nemocných. V ČR již není registrovaný.

Selegilin v dávce 10–40 mg/den snižuje denní spavost (Mayer et al., 1995; Hublin et al., 1994), pravděpodobně, protože je metabolizován na amfetamin a metamfetamin.

Kofein je agonista adenosinových receptorů (Porka-Heiskanen, 1999), ale je relativně slabý stimulans. Někteří nemocní jej používají jako adjuvantní lék.

Léčba nekvalitního nočního spánku

Nemocní s narkolepsií si stěžují na nekvalitní spánek a v pokročilejším věku nemocní někdy tento projev narkolepsie považují za nejzávažnější. Letitá a efektivní praxe podávání benzodiazepinových a nonbenzodiazepinových hypnotik nemá oporu ve studiích. V případě **oxybátu sodného** je doložen jednoznačně příznivý vliv na strukturu spánku – působí redukcí počtu probuzení a prodloužení trvání spánku 3 a 4 NREM (Lammers et al., 1993; Scrima et al., 1989; U.S. Xyrem Multicenter Study Group, 2000; U. S. Xyrem Multicenter Study Group, 2003; Mamelak et al., 2004).

Ovlivňování poruchy chování v REM spánku (RBD)

RBD je charakterizována motorickými a vokálními projevy při REM spánku, které jsou vyvolány nedostatečnou atonií

svalstva a vedou k probuzením a zraněním. RBD je u narkolepsie dosti častá. Většinou nezasluhuje léčbu, protože abnormální chování nemívá agresivní ráz. **Klonazepam** je obecně léčba volby při RBD (Schenk et Mahovald, 1990), ale jeho účinek není v případě narkolepsie nijak dokumentován s výjimkou jedné kazuistiky popisující jeho nežádoucí účinek – spánkovou apnoe. Podle studie Boeve a spol. (Boeve et al., 2005) **melatonin** v dávce 3–12 mg byl účinný u 67% nemocných s RBD, ale nežádoucí účinky byly přítomny u třetiny nemocných.

Léčba dalších sdružených příznaků

Několik prací dokládá častější výskyt obstrukční spánkové apnoe u nemocných s narkolepsií, ale není žádná reference popisující případné odlišnosti léčby proti všeobecné populaci. Pracoviště autora má zkušenost s relativně malou adherencí k **trvalému přetlaku v cestách dýchacích** (continuous positive airway pressure – CPAP) u nemocných s narkolepsií, zřejmě protože u nich nedojde ke zlepšení EDS a kvalita nočního spánku se subjektivně většinou příliš nezmění.

Periodické pohyby končetinami ve spánku (PLMS) jsou častější u narkolepsie než v běžné populaci. Dvě studie ukazují účinnost léků používaných při léčbě syndromu neklidných nohou a PLMS běžné populace – **L-DOPA a bromokriptin** (Boivin et al., 1989; Boivin et al., 1993) a lze se domnívat, že i ostatní dopaminergní preparáty budou také účinné. Jedna studie dokumentuje redukcí PLMS při podání **gama-hydroxybutyrátu** (Bedard, 1989). Léčení PLMS přichází v úvahu při prokázaném významném vlivu PLMS na kontinuitu spánku.

Závěr

Značné množství substancí, které lze použít pro léčení narkolepsie, dává možnost nastavit nemocnému optimální léčbu, která však nemusí všechny příznaky choroby zcela kompenzovat. Velkým přínosem jsou moderní preparáty, které jsou vysoce účinné a přinášejí malé riziko vedlejších účinků. Jedná se zejména o modafinil a oxybát sodný. Postupující znalost podstaty narkolepsie a rozvoj neurofarmakologie dávají naději, že v nejbližší době nemocní s narkolepsií budou moci být léčeni dalšími generacemi ještě účinnějších léků (Mignot a Nishino, 2005).

S podporou grantu MŠMT Kontakt ME 701.

*Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika, Karlova Univerzita v Praze
1. lékařská fakulta
Kateřinská 30
120 00 Praha 2
E-mail: ksonka@lf1.cuni.cz*

*Do redakce přišlo: 2. 7. 2006
K publikaci přijato: 10. 10. 2006*

LITERATURA

- Akimoto H, Honda Y, Takahashi Y. Pharmacotherapy in narcolepsy. *Diseases of the Nervous System* 1960;21:1-3.
- Alvarez B, Dahlitz M, Grimshaw J, Parkes JD. Mazindol in long-term treatment of narcolepsy. *Lancet* 1991;337:1293-1294.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Banerjee D, Vitiello MV, Grunstein RR. Pharmacotherapy for excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev* 2004;8:339-354.
- Bedard MA, Montplaisir J, Godbout R, Lapierre O. Nocturnal gamma-hydroxybutyrate. Effect on periodic leg movements and sleep organization of narcoleptic patients. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:29-36.
- Besset A, Chetrit M, Carlander B, Billiard M. Use of modafinil in the treatment of narcolepsy: a long term follow-up study. *Neurophysiol Clin* 1996;26:60-66.
- Beusterien KM, Rogers AE, Walsleben JA, Emsellem HA, Reblando JA, Wang I, Goswami M, Steinwald B. Health-related quality of life effects of modafinil for treatment of narcolepsy. *Sleep* 1999;22:757-765.
- Billiard M, Besset A, Montplaisir J, Laffont F, Goldenberg F, Weill JS, Lubin S. Modafinil: a double-blind multicenter study. *Sleep* 1994;17(suppl):107-112.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2005;4:281-284.
- Boivin DB, Lorrain D, Montplaisir J. Effects of bromocriptine on periodic limb movements in human narcolepsy. *Neurology* 1993;43:2134-2136.
- Boivin DB, Montplaisir J, Poirier G. The effects of L-dopa on periodic leg movements and sleep organization in narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:339-345.
- Broughton RJ, Fleming JAE, George CFP, Hill JD, Kryger MH, Moldofsky H, Montplaisir JY, Morehouse RL, Moscovitch A, Murphy WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997;49:444-451.
- Broughton R, Mamelak M. Effects of nocturnal gamma-hydroxybutyrate on sleep/wake patterns in narcolepsy-cataplexy. *Can J Neurol Sci* 1980;7:23-31.
- Gonzalez A, Nutt DJ. Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol* 2005;19:195-204.
- Guilleminault C. Amphetamines and narcolepsy: use of the Stanford database. *Sleep* 1993;16:1999-201.
- Guilleminault C, Mancuso J, Quera Salva MA, Hayes B, Milter M, Poirier G, Montplaisir J. Viloxazine hydrochloride in narcolepsy: a preliminary report. *Sleep* 1989;9:275-279.
- Guilleminault C, Raynal D, Takahashi S, Carscadon M, Dement W. Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride. *Acta Neurol Scand* 1976;54:71-87.
- Fuller DE, Hornfeldt CS, Kelloway JS, Stahl PJ, Anderson TF. The Xyrem® Risk Management Program. *Drug Safety* 2004;27:293-306.
- Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R, Wesnes KA, Walsh JK, Arora S, Niebler GE, Roth T. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:761-774.
- Houghton WC, Scammell TE, Thorpy M. Pharmacotherapy for cataplexy. *Sleep Med Rev* 2004;8:355-366.
- Hublin C, Partinen M, Heinonen E, Puuka P, Salmi T. Selegiline in the treatment of narcolepsy. *Neurology* 1994;44:2095-2101.
- Chen SY, Cloift SJ, Dahlitz MJ, Dunn G, Parkes JD. Treatment in the narcoleptic syndrome: self assessment of the action of dexamphetamine and clomipramine. *J Sleep Res* 1995;4:113-118.
- Iijima S, Sugita Y, Teshima Y, Hishikawa Y. Therapeutic effects of mazindol on narcolepsy. *Sleep* 1986;9:265-268.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
- Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Ferrari MD, Schouwink G, Troost J. Gamma-hydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 1993;16:216-220.
- Langdon N, Bandak S, Shindler J, Parkes JD. Fluoxetine in the treatment of cataplexy. *Sleep* 1986;9:371-372.
- Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S, Granizo JJ, Garcia-Borreguero D. Stimulant and cataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study. *Sleep* 2001;24:282-285.
- Lecendreux M, Maret S, Bassetti C, Mouren MC, Tafti M. Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *J Sleep Res* 2003;12:347-348.
- Lin JS, Hou Y, Jouvet M. Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate- and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14128-14133.
- Maitre M. The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implication. *Prog Neurobiol* 1997;51:337-361.
- Mamelak M; Black J; Montplaisir J; Ristanovic R. A pilot study on the effects of sodium oxybate on sleep architecture and daytime alertness in narcolepsy. *Sleep* 2004;27:1327-1334.
- Mayer G, Meier-Ewert K, Hephata K. Selegiline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:306-319.
- Mignot M. An update on the pharmacotherapy of excessive daytime sleepiness and cataplexy. *Sleep Med Rev* 2004;8:333-338.
- Mignot M, Nishino S. Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 2005;28:754-763.
- Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M. Treatment of narcolepsy with methamphetamine. *Sleep* 1993;16:306-317.
- Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M, Koziol JA. Narcolepsy. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:93-118.
- Parkes JD, Schachter M. Mazindol in the treatment of narcolepsy. *Acta Neurol Scand* 1979;60:250-254.
- Porkka-Heiskanen T. Adenosine in sleep and wakefulness. *Ann Med* 1999;125-129.
- Roth B. Narcolepsy and hypersomnia. Praha: S. Karger - Avicenum 1980;310.
- Scrima L, Hartman PG, Johnson Jr FH, Hiller FC. Efficacy of gamma-hydroxybutyrate versus placebo in treating narcolepsy-cataplexy: double-blind subjective measures. *Biol Psych* 1989;26:331-343.
- Shindler J, Schachter M, Brincat S, Parkes JD. Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy. *BMJ* 1985;290:1167-1170.
- Schachter M, Parkes JD. Fluvoxamine and clomipramine in the treatment of cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43:171-174.
- Schenk CH, Mahowald MW. Polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): Sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Cleve Clin J Med* 1990;57(Suppl):S9-S23.
- Schwartz JR, Feldman NT, Bogan RK et al. Dosing regimen of modafinil for improving daytime wakefulness in patients with narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:252-257.
- Smith M, Parkes JD, Dahlitz M. Venlafaxine in the treatment of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res* 1996;5(suppl.1):217.
- Šonka K, Kemlink D, Pretl M. Cataplexy treated with escitalopram - clinical experience. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:174-176.
- Thirumalai SS, Shubin RA. The use of citalopram in resistant cataplexy. *Sleep Med* 2000;1:313-316.
- U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol* 1998;43:88-97.
- U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology* 2000;54:1166-1175.
- U.S. Xyrem® Multicenter Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2002;25:42-49.
- U.S. Xyrem® Multicenter Study Group. A 12-month, open-label multi-center extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* 2003;26:31-35.
- U.S. Xyrem® Multicenter Study group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2004;5:119-123.
- Vespignani H, Barroche G, Escaillas, M. Weber. Importance of mazindol in the treatment of narcolepsy. *Sleep* 1984;7:274-275.
- Xyrem® International Study Group. A double-blind, placebo-controlled study demonstrates sodium oxybate is effective for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2005a;1:391-397.
- Xyrem® International Study Group: Further evidence supporting the efficacy of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double blind, placebo controlled study in 228 patients. *Sleep Med* 2005b;6:415-421.