

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA NARKOLEPSIE A IDIOPATICKÉ HYPERSOMNIE

ÚVOD

Narkolepsie 1. typu (NT1), narkolepsie 2. typu (NT2) a idiopatická hypersomnie (IH) jsou nemoci charakterizované nadměrnou spavostí, která je nezávislá na kvalitě a kvantitě nočního spánku. NT1 a NT2 mají velmi podobný charakter nadměrné denní spavosti – typické jsou krátké často imperativní a občerstvující denní spánky.

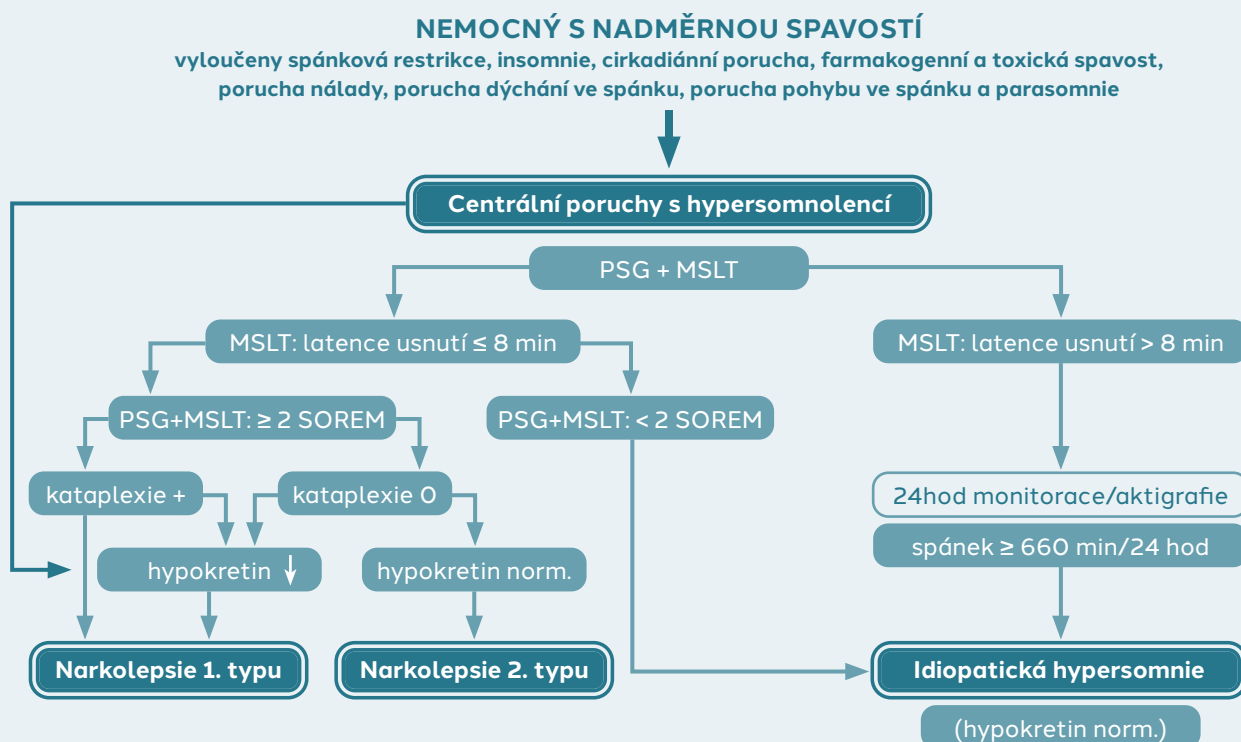
Významným a typickým příznakem **NT1** je navíc kataplexie (náhlá ztráta svalového napětí vedoucí k pádu, ale nedochází přitom ke ztrátě vědomí), mezi typické klinické projevy dále patří velmi špatný noční spánek, s časným objevením se REM spánku (SOREM – sleep onset REM), hypnagogické halucinace (HH) a spánková paralýza (SP), ale některé příznaky mimo spavosti nemusí být přítomné nebo významné. Příznaky NT1 souvisí s výpadkem hypokretinové transmise v mozku a nízká nebo nulová hladina hypokretinu v mozkomíšním moku je základním biomarkerem NT1.

NT2 přes podobný vzorec spavosti s NT1 nemá kataplexie, hodnota hypokretinu v mozkomíšním moku je normální nebo jen lehce snížená, noční spánek nemusí být zhoršený, HH a SP se vyskytují jen u menší části nemocných a její etiologie není známá.

Idiopatická hypersomnie se projevuje také spavostí, která je však méně naléhavá než u NT1 a NT2 a denní spánek u IH nevede k pocitu osvěžení. Nemocní s IH mají tendenci spát dlouho, jak v noci, tak ve dne. Ukončování spánku u IH bývá problematické a zdouhavé a tento stav nekompletní bdělosti se nazývá spánkovou opilostí nebo spánkovou inertností. Etiologie IH také není známá a hladina hypokretinu v mozkomíšním moku je normální.

Protože denní spavost NT1 a NT2 má stejný charakter, považovaly se dříve tyto dvě jednotky za jednu s více či méně vyvinutými symptomy. Proto také léčba spavosti byla většinou zkoušena u NT1 a NT2 současně. Tomu odpovídá indikace v registracích léčivých přípravků, kde u starších přípravků je narkolepsie bez rozlišení na NT1 a NT2. Všechny tři diagnózy významně snižují kvalitu života a patří mezi vzácná onemocnění.^{1-3/} Navíc nemocným život komplikuje obtížné přijetí symptomů nemoci okolím a také neznalost nebo bagatelizace narkolepsie a IH zdravotníky, což se mimo jiné projevuje enormní latencí mezi vznikem symptomů a stanovením správné diagnózy (v Evropě přibližně 10 let). Diagnostickou rozvahu centrální hypersomnie naznačuje **obrázek 1**.

Obr. 1 Schéma diagnostické rozvahy centrální hypersomnie podle diagnostických kritérií ICSD-3^{22/}



MSLT – Test mnohočetné latence usnutí (Multiple Sleep Latency Test); PSG – noční polysomnografie; SOREM – objevení se REM spánku v prvních 15 minutách po usnutí (sleep onset REM)

Léčba NT1, NT2 i IH je symptomatická a dělí se na léčení spavosti (všechny tři nemoci) a projevů dysregulace REM spánku (jen NT1 – kataplexie, HH a spánková obrna) a léčbu nekvalitního nočního spánku (zejména NT1). Léčbu NT1 a NT2 shrnuje evropský doporučený postup z roku 2021, který ve stejné verzi vyšel ve dvou evropských časopisech.^{4,5/}

LÉČBA SPAVOSTI U NARKOLEPSIE

Režimová opatření – plánované spánky v denní době – spavost do určité míry a na krátkou dobu snižují. Kofein a další volně dostupná stimulantia pomáhají minimálně. Farmakologická léčba zahrnuje methylfenidát, modafinil, a oxybát sodný, oxybát se sníženým obsahem sodíku, pitolisant a solriamfetol a v některých zemích mimo Evropskou unii amfetaminy, které jsou v ČR desítky let nedostupné.

Methylfenidát blokuje dopaminový transportér a reuptake dopaminu, a tak zvyšuje extracelulární dopamin.^{6,7/} Methylfenidát je k dispozici ve dvou lékových formách: neretardované (Ritalin) a retardované (Concerta). Retardovaná léková forma však není registrovaná pro léčení narkolepsie a tento text se na ni nevztahuje. Neretardovaný methylfenidát má přijatelný bezpečnostní profil, rychlý nástup a relativně krátké trvání účinku (3–4 hodiny). Podává se 10–60 mg, rozdělených do dvou až tří dílčích dávek, v denní době tak, aby nezhoršoval noční spánek, tedy nejpозději do 18. hodiny večerní. Někteří pacienti oceňují také jeho energizující účinek, což však jiným může vadit. Je kontraindikován u glaukomu, hypertrofie prostaty, feochromocytomu, při hypertyreóze, perzistujícím cerebrovaskulárním či kardiovaskulárním onemocnění, těžké depresi, psychotických stavech a nedostatečně kompenzované hypertenzi. Methylfenidát se nesmí podávat při současné léčbě inhibitory monoaminoxidázy nebo méně než 14 dní po jejich vysazení z důvodu rizika hypertenzní krize. Podávání dětem od šesti let věku je možné.

Modafinil (originální přípravek Vigil, Provigil) je aktuálně nejrozšířenější centrální stimulans a působí blokováním přenašeče zpětného vychytávání dopaminu; současně též aktivuje glutamatergní a inhibuje gabaergní okruhy.^{7/} Jeho biologický poločas je asi 13–15 hodin. Pozvolný nástup účinku je jedním z důvodů jeho nižšího potenciálu ke vzniku závislosti. Ačkoli je riziko rozvoje závislosti poměrně nízké, zejména při dlouhodobé léčbě je nelze zcela vyloučit. Podává se v celkové denní dávce 200–400 mg, většinou ve dvou dávkách – ráno a v poledne. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest hlavy, anxiety, anorexie. Různé psychiatrické potíže, tachykardie či palpitace se vyskytují často. Modafinil je registrován jen pro léčení narkolepsie v dospělém věku. Původně registrace zahrnovala i indikaci spavost při směnném provozu a reziduální spavost při léčené obstrukční spánkové apnoe, ale tyto dvě indikace byly záhy v EU zrušeny. V ČR je modafinil „centrovým“ lékem.

Solriamfetol je recentně registrované stimulans (v EU v roce 2020 po názvem Sunosi). Selektivně inhibuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu.^{7/} Podává se v dávce 75–150 mg ráno. Přípravek je registrován v EU nejen pro spavost u narkolepsie, ale i pro spavost u obstrukční spánkové apnoe. Je registrován pro léčbu dospělých. V ČR není k dispozici. Solriamfetol se nemá podávat u nekontrolované hypertenze, po infarktu myokardu, u nestabilní anginy pectoris, závažných srdečních arytmií a spolu s inhibitory monoaminoxidázy.

Pitolisant (Wakix) je antagonist (inverzní agonista) H₃ autoreceptorů. Aktivuje mozkové histaminergní neurony k uvolňování histaminu.^{7/} Podává se v dávce 4,5–36 mg ráno. Pitolisant má budivý a také mírný antikataleptický účinek.^{8/} Srdeční poruchy se u pitolisantu vyskytují méně často, pacientům se zvýšeným rizikem srdečních poruch jej lze podávat s obezřetností.

Psychiatrické poruchy jako je anxiety, dráždivost, deprese či poruchy spánku se vyskytují často. Přípravek je registrován pro NT1 i NT2, dospělé i děti od 6 let. Evropská léková agentura (EMA) zařadila Wakix do skupiny přípravků pro vzácná onemocnění (Orphan Drugs). V ČR je k dispozici jako „centrový“ lék.

Oxybát (gammahydroxybutyrát) má několik forem s identickými účinky: oxybát sodný (originální přípravek Xyrem), oxybát sodný se zpomaleným uvolňováním (přípravek Lumryz, registrovaný v USA v roce 2023; v ČR nedosažitelný), oxybát s nízkým obsahem sodíku (oxybát sodný, vápenatý, hořečnatý a draselný, přípravek Xywav, registrovaný v USA v roce 2021; v ČR nedosažitelný). Oxybát sodný má ze všech oxybátů a ze všech léků proti NT1 a NT2 nejkompaktnější dokumentaci, včetně použití v dětském věku^{9/} a s jeho používáním jsou dvacetileté zkušenosti. Oxybát působí proti všem základním symptomům NT1 a NT2. Jeho budivý efekt se však dostavuje až po týdnech a jen po podávání vysokých dávek. Nemocní stimulující efekt registrují omezeně, protože nastupuje za dlouhou dobu a postupně. Předpokládá se, že oxybáty působí na noradrenalinových a dopaminových neuronech a jejich efekt je zprostředkovan GABAB receptorem a možná také specifickými receptory pro tuto molekulu.^{7,10,11/} Vzhledem k bezprostřednímu tlumivému účinku oxybátu je třeba opatrnosti; oxybát se nesmí kombinovat s alkoholem a dalšími tlumivými látkami a není vhodný u nekompenzované spánkové apnoe pro možné zhoršení dýchání ve spánku. Oxybáty mohou vyvolat zmatenost a také zvyšují riziko deprese a psychózy. Oxybáty prohlubují bezprostředně spánek a s tím jsou spojené některé jejich nežádoucí účinky (pomočení, pády). Při léčbě oxybátem může dojít k parasomnii s poruchou probouzení z NREM spánku, zejména k somnambulismu. Oxybát může být zneužíván a může na něj vzniknout závislost. U pacientů léčených opioidy je použití kontraindikované.

Oxybát sodný je roztok a podává se ve dvou dávkách – těsně před ulehnutím a za 2,5–5 hodin po první dávce. Dávkování se postupně titruje a jen část nemocných je léčena maximální dávkou. Oxybát sodný je v Evropě registrovaný pro léčbu NT1 od 7 let věku. EMA dříve řadila Xyrem do skupiny Orphan Drugs, ale na žádost držitele rozhodnutí Xyrem z této skupiny vyškrtla. Přípravek spadá pod zákon o návykových látkách a v ČR je k dispozici jako „centrový“ lék. Oxybát s nízkým obsahem sodíku se uvádí do praxe, protože nemá dvě nepříznivé vlastnosti oxybátu sodného – nepříjemně silnou slanou chuť a vysoký obsah sodíku,^{12,13/} jakkoliv zatím nejsou informace o nepříznivém působení vysokého obsahu sodíku v oxybátu sodném.^{14/} Oxybát se zpomaleným uvolňováním má mít výhodu v jedné aplikaci před začátkem nočního spánku a ve stabilnější hladině během spánku.^{15,16/}

Stimulantia (nikoliv oxybát sodný a pitolisant) někteří nemocní berou jen ve dnech, kdy potřebují být bdělí, nebo *ad hoc*. Mnoha nemocným s narkolepsií ani vysoké dávky léků nezajistí dokonalou bdělost. Alternativními léky proti spavosti bez formálních důkazů účinnosti a bezpečnosti jsou atomoxetin a selegilin.^{7/} Zajímavá je historie antiobezitika mazindolu (Teronac, v ČR Degonan), který byl od 70. let 20. století podáván také proti spavosti a částečně i kataplexii. Pro potenciální riziko plicní hypertenze později z evropské medicíny téměř zmizel; na trhu zůstal jen ve Francii.^{17/} Mazindol v současné době prochází standardním hodnocením efektivity a bezpečnosti a je pravděpodobné, že se do palety léků proti spavosti vrátí. Mazindol je sympatomimetický amin a předpokládá se, že blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu.

Velmi perspektivní pro léčení narkolepsie se jeví agonisté hypokretinového receptoru. První klinické hodnocení přípravku

s označením TAK994 přineslo skvělý účinek proti spavosti i kateplexi, ale pro hepatotoxicitu bylo testování zastaveno.^{18/} Nicméně výzkum podobných molekul nebo molekul s podobným mechanismem účinku pokračuje.

LÉČBA KATAPLEXIE, HYPNAGOGICKÝCH HAĽUCINACÍ A SPÁNKOVÉ OBRNĚ – VÝBĚR LÉČIV S OHLEDEM NA OBLAST ÚČINKU

Nejvíce jsou předepisována antidepresiva bez tlumivého účinku; jediný registrovaný v ČR v této indikaci je klomipramin (až 75 mg denně) a v režimu off-label se dále používají: venlafaxin (až 300 mg denně), fluoxetin (až 30–60 mg denně), citalopram (20–40 mg denně), escitalopram (10–20 mg denně), tianeptin (až 37,5 mg denně) a případně další. Antidepresiva jsou nejdéle používaná antikataplektika, jsou výhodná jednoduše dostupností dávkování, obecnou znalostí v odborné veřejnosti a také cenou. Nejsilnějším antikataplektikem je klomipramin, který působí většinou již v malé dávce 25 mg/den. Významnou nevýhodou klomipraminu je však mimo obecně známých nežádoucích účinků rebound kateplexie, pokud dojde k ukončení podávání, který trvá několik týdnů. Po náhlém ukončení podávání klomipraminu nemocnému s NT1 může dojít až ke status cataplecticus.

Oxybát sodný má významný antikataplektický účinek a podobně efektivní jsou i ostatní oxybáty, které však nejsou v Evropě registrované.^{10–13/}

Pitolisant má mírný antikataplektický účinek.^{8/}

Antidepresiva a oxybáty působí také proti HH a spánkové obrně, ale tento účinek není dokonale dokumentovaný klinickými studiemi.

LÉČBA PORUCHY NOČNÍHO SPÁNKU NT1

Jedinými léky s jasně prokázaným účinkem na špatný noční spánek u NT1 jsou oxybáty.^{7,10–13,15,16,19/}

STRATEGIE LÉČENÍ NARKOLEPSIE 1. A 2. TYPU

Strategii léčení obou typů narkolepsie dle současného evropského doporučení^{4,5/} graficky vyjadřuje **tabulka 1** (NT2 se týká jen první sloupec – nadměrná denní spavost je jediný symptom NT2).

Při výběru léčby je třeba vzít v úvahu věk, gestační potenciál, komorbiditu, předpokládanou míru spolupráce nemocného, technickou dostupnost léčby (např. dojíždění pro „centrové“ léky) a preferenci nemocného po jeho dokonalém informování. Z komorbidit je nejčastěji třeba brát v úvahu duševní choroby (opatrnost při předpisu modafinilu, methylfenidátu a oxybátu sodného), obezita (opatrnost při předpisu antidepresiv), anorexie (opatrnost při předpisu methylfenidátu a modafinilu), obstrukční spánková apnoe (opatrnost při předpisu oxybátu sodného).

LÉČBA IDIOPATICKÉ HYPERSOMNIE

Idiopatická hypersomnie stála donedávna mimo zájem vývoje nových léků. Pravděpodobných důvodů je několik: IH je vzácné onemocnění, vzácnější než NT1, IH byla jako samostatná nosologická jednotka uznána teprve ve druhé polovině 20. století, diagnostická kritéria IH se měnila a IH nemá žádný solidní biomarker. Donedávna se pro léčení spavosti u IH používaly pouze léky vyvinuté pro léčení narkolepsie, a to i ve stejných dávkách a dávkovacích schématech.^{1,20/} Dle klinické zkušenosti jejich účinek a bezpečnost jsou v případě použití u IH srovnatelné s použitím u narkolepsie.^{1,3/} V českém prostředí se předepisují nejvíce modafinil (po schválení revizním lékařem) a methylfenidát.

Zcela recentně byla úspěšně ukončena randomizovaná klinická studie s oxybátem s nízkým obsahem sodíku^{21/} a tato látka bude patrně jediným registrovaným léčivým přípravkem indikovaným k léčbě IH v Evropě.

ZÁVĚR

Narkolepsie obou typů (NT1 a NT2) a IH jsou nezávislé velmi hendikepující nemoci, které nemocného významně omezují. Adekvátní léčba nemocným s narkolepsií obou typů a IH

Tab. 1 Strategie farmakologické léčby narkolepsie v dospělosti, upraveno podle současného evropského doporučení^{4,5/}

	EDS (jediný/hlavní symptom)	EDS a kateplexie	EDS, kateplexie a špatný noční spánek
1. volba	Monoterapie - MOD - PIT - SOL	Monoterapie - SO - PIT (mírná kateplexie)	Monoterapie - SO
		Kombinovaná terapie - VEN/CLO a WPA 1. volby - SO a WPA 1. volby	Kombinovaná terapie - SO a/nebo VEN/CLO a WPA 1. volby - WPA, VEN/CLO a občas hypnotikum
2. volba	Změnit na kombinovanou terapii - PIT a MOD nebo SOL - SO a WPA	Změnit na kombinovanou terapii - změnit SO na VEN/CLO (a naopak)	
	nebo změnit na monoterapii - SO - MPH	nebo - SO, VEN/CLO a WPA 1. volby	
		nebo - změnit VEN/CLO na jiné antidepresivum	

EDS – excessive daytime sleepiness/nadměrná denní spavost; CLO – klomipramin; MOD – modafinil; MPH – methylfenidát; PIT – pitolisant; SO – oxybát sodný; SOL – solriamfetol; VEN – venlafaxin; WPA – wake promoting agents – léky zajišťující bdělost (MOD, SOL, PIT, MPH)

jednoznačně zlepšuje kvalitu života. Vzhledem k nízkému výskytu a „centrovému“ charakteru většiny moderních léčebných postupů narkolepsie obou typů a IH je vhodná centralizace diagnostiky a léčebné péče o tyto nemocné. Můžeme očekávat, že se léčba NT1 bude dále více zaměřovat na již známou hypokretinovou deficienci, a že dojde na poznání příčin NT2 a IH, a tím se otevře možnost kauzálního léčení i těchto chorob.

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme prof. MUDr. Karlu Šonkovi, DrSc. za přípravu tématu pro toto vydání.



LITERATURA

1. Billiard M, Sonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med* 2016; 29: 23–33.
2. Bassetti CLA, et al. Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2019; 15 (9): 519–39.
3. Nevšímalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. Třetí vydání. Praha: Galén; 2020. 318 p.
4. Bassetti CLA, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 2021; 28 (9): 2815–2830.
5. Bassetti CLA, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res* 2021; 30 (6): e13387.
6. Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (7): 711–721.
7. Thorpy MJ, Bogan RK. Update on the pharmacologic management of narcolepsy: mechanisms of action and clinical implications. *Sleep Med* 2020; 68: 97–109.
8. Szakacs Z, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16 (3): 200–207.
9. Plazzi G, et al. Treatment of paediatric narcolepsy with sodium oxybate: a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2 (7): 483–494.
10. Xu XM, et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for narcolepsy in adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2019; 64: 62–70.
11. Boscolo-Berto R, et al. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med* 2012; 16 (5): 431–43.
12. Bogan RK, et al. Efficacy and safety of calcium, magnesium, potassium, and sodium oxybates (lower-sodium oxybate [LXB]; JZP-258) in a placebo-controlled, double-blind, randomized withdrawal study in adults with narcolepsy with cataplexy. *Sleep* 2021; 44 (3): zsa206.
13. Dauvilliers Y, Bogan RK, Sonka K, et al. Calcium, Magnesium, Potassium, and Sodium Oxybates Oral Solution: A Lower-Sodium Alternative for Cataplexy or Excessive Daytime Sleepiness Associated with Narcolepsy. *Nat Sci Sleep* 2022; 14: 531–546.
14. Avidan AY, Kushida CA. The sodium in sodium oxybate: is there cause for concern? *Sleep Med* 2020; 75: 497–501.
15. Roth T, et al. Effect of FT218, a Once-Nightly Sodium Oxybate Formulation, on Disrupted Nighttime Sleep in Patients with Narcolepsy: Results from the Randomized Phase III REST-ON Trial. *CNS Drugs* 2022; 36 (4): 377–387.
16. Kushida CA, et al. Once-nightly sodium oxybate (FT218) demonstrated improvement of symptoms in a phase 3 randomized clinical trial in patients with narcolepsy. *Sleep* 2022; 45 (6): zsab200.
17. Nittur N, et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review. *Sleep Med* 2013; 14 (1): 30–36.
18. Dauvilliers Y, et al. Oral Orexin Receptor 2 Agonist in Narcolepsy Type 1. *N Engl J Med* 2023; 389 (4): 309–321.
19. Dauvilliers Y, et al. Efficacy of once-nightly sodium oxybate (FT218) in narcolepsy type 1 and type 2: post hoc analysis from the Phase 3 REST-ON Trial. *Sleep* 2023; 46 (11): zsad152.
20. Billiard M, Sonka K. Idiopathic Hypersomnia: Historical Account, Critical Review of Current Tests and Criteria, Diagnostic Evaluation in the Absence of Biological Markers and Robust Electrophysiological Diagnostic Criteria. *Nat Sci Sleep* 2022; 14: 311–322.
21. Dauvilliers Y, Arnulf I, Foldvary-Schaefer N, Morse AM, Sonka K, et al. Safety and efficacy of lower-sodium oxybate in adults with idiopathic hypersomnia: a phase 3, placebo-controlled, double-blind, randomised withdrawal study. *Lancet Neurol* 2022; 21 (1): 53–65.
22. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

Farmakoterapeutické informace, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvouměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce www.sukl.cz jsou v sekci Publikační činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékárníků.

Odborná redakce: Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň

Redakční rada: prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

Kontakt na redakci: e-mail: redakcefi@sukl.cz; **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10