

ZVÝŠENÁ DENNÍ SPAVOST A ATAKY NÁHLÉHO USNUTÍ U PACIENTŮ S PARKINSONOVOU NEMOCÍ

Nadešel čas na všeobecný konsenzus ohledně způsobilosti řízení motorových vozidel?

MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny a Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, Brno

U pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) je způsobilost řídit motorová vozidla potenciálně riziková vzhledem k užívaným lékům a dalším příznakům, které jsou specifické pro toto onemocnění. Poruchy spánku a zvýšená denní spavost u pacientů s PN jsou velmi časté a všechny dopaminergní preparáty mají vedlejší účinky, jako jsou insomnie a denní spavost. Ataky náhlého usnutí za volantem, které se objevily u 8 pacientů s PN užívajících pramipexol a jednoho pacienta užívajícího ropinirol, přičemž pacienti způsobili dopravní nehody, rozvířily diskusi na téma vlivu dopaminergní léčby na pacienty s PN. Problém nadměrné denní ospalosti a náhlých atak usnutí jsou však komplexnějšího a multifaktoriálního charakteru. Je tedy otázkou, zda nedořál čas postavit se k problému řízení motorových vozidel u pacientů s PN, např. ve formě všeobecného konsenzu po diskusi v odborné lékařské společnosti a veřejnosti. K tomuto bude třeba provést pečlivý průzkum opravdového rizika autonehod mezi řidiči s PN. V současnosti je zatím třeba poučit pacienty řídící motorová vozidla o zvýšeném riziku autonehod.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, dopaminergní stimulace, zvýšená denní spavost, epizody náhlého usnutí, řízení motorových vozidel, Parkinsonova nemoc a způsobilost řídit motorová vozidla.

INCREASED DAYTIME SOMNOLENCE AND ATTACKS OF SUDDEN FALLING ASLEEP IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE. DID IT COME A TIME FOR A GENERAL CONSENSUS REGARDING A CAPABILITY TO DRIVE THE MOTOR VEHICLES?

The capability to drive the motor vehicles in patients with the Parkinson's disease (PD) is potentially risky with regards to the used medication and other signs, which are specific for this disease. Sleep disturbances and increased daytime somnolence are very common in patients with the Parkinson's disease and all dopaminergic drugs have side effects as insomnia and daytime somnolence. Attacks of sudden falling asleep at steering wheel in all 8 patients with PD on a pramipexole and in one patient taking a ropinirole, with all patients causing traffic accidents, has brought out a discussion on topic of dopaminergic treatment influence on patients with PD. Problem of excessive attacks of falling asleep is more complex and of multifactorial origin. So the question is, whether the problem of driving a motor vehicle in patients with PD does not necessitates a statement in a form of general consensus after a discussion in a professional medical society and in public. Therefore it is necessary to carry out a careful survey of real risk of traffic accidents among drivers with PD. Meantime it is more than necessary to advise patients driving motor vehicles on increased risk of car accidents.

Key words: Parkinson's disease, dopaminergic stimulation, increased daytime somnolence, episodes of sudden falling asleep, driving the motor vehicles.

Parkinsonova nemoc je běžným neurodegenerativním onemocněním, jehož prevalence se se odhaduje na 160/100 000 obyvatel. Ve Spojených státech amerických je asi 1 milion pacientů s PN, ve věkové skupině nad 65 let je asi 1 % žijící populace postiženo PN. Dle dostupných údajů týkajících se evropské populace se prevalence PN ve věkové skupině nad 65 let věku odhaduje na více než 1/100. Podobné údaje z České republiky zatím nejsou k dispozici; počet nemocných se odhaduje na 10–15 000. Prevalence se zvyšuje v případě familiárního výskytu onemocnění (asi na 5 %). Z uvedených čísel vyplývá,

že se tedy nejedná o vzácné onemocnění, proto si zasluhuje naši pozornost i z dalších než všeobecně zažitých přístupů (diagnostika, léčba).

U pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) je způsobilost řídit motorová vozidla potenciálně riziková vzhledem k užívaným lékům a dalším příznakům, které jsou specifické pro toto onemocnění (viz tabulka 1). Pacient s PN si sám uvědomuje hlavně motorické příznaky (akinezi, třes, fluktuace, dyskineze), které jsou snadno rozpoznatelné ošetřujícím lékařem a jsou brány v potaz při konečném rozhodování o schopnosti řídit motorová vo-

zidla. Podobně je tomu, pokud jsou přítomny psychiatrické komplikace PN (vyjádřená demence, konfuze či halucinace). Na druhou stranu však kognitivní poruchy a jejich důsledek na výslednou schopnost pacienta s PN řídit motorová vozidla nejsou tak často a přesně diagnostikovány jak pacientem, tak i ošetřujícím neurologem. Při praktických testech řízení pacienti s PN dělají významně více chyb ve srovnání se zdravými jedinci stejného věku. Tyto chyby jsou v těsné korelaci s nálezy psychologických testů: vyšetření koncentrace, reakčního času, zrakového vnímání, odhadu času atd. (6).

Usnutí za volantem

Mnoho řidičů pociťuje únavu a nutkání k usnutí za volantem motorového vozidla. Většina případů se vztahuje ke každodenním životním situacím (nedostatek spánku, cesta domů po noční směně, požití alkoholu, běžná dávka sedativ a trankvilizérů, dlouhá doba řízení vozidla, monotónní okolí dálnice apod.). Někdy jsou však příčinou doposud nediagnostikované nebo podceněné zdravotní důvody (porucha spánkového rytmu, spánková apnoe, restless legs syndrom), což je velmi důležité a na co se velmi často zapomíná, také léčba vedoucí ke snížené koncentraci (psychoaktivní látky, antihistaminika, cimetidin atd.). Je zcela zřejmé, že usnutí za volantem je významným faktorem při autohaváriích – odhaduje se, že 15 % autohavárií na hlavních silnicích a až 20 % všech autohavárií na vedlejších silnicích je způsobeno právě usnutím za volantem. Rozdělení denního výskytu autohavárií má celkem 3 maxima (2.00, 6.00, 16.00 hodin). V těchto časech mají autohavárie nejzávažnější následky. Podle průzkumu uvádí až 29 % řidičů nejméně jednu epizodu za posledních 12 měsíců, kdy téměř usnuli za volantem. Pravděpodobnost usnutí za volantem koreluje se stupněm denní ospalosti podle ESS (Epworth sleepiness scale), kategorií zaměstnání a množstvím ujetých kilometrů za rok (12).

Většina řidičů, kteří usnuli za volantem a způsobili autohavárie, uvádí, že si neuvědomovali žádné varovné příznaky únavy nebo ospalosti. Samozřejmě to může být částečně způsobeno strachem z odpovědnosti za způsobené škody, ale lze předpokládat, že usnutí je předcházeno krátkým intervalem sníženého vnímání a uvědomění si aktuální únavy. Při experimentech na řídicím simulátoru bylo jasně prokázáno, že řidiči si uvědomovali příznaky únavy asi 40 minut před usnutím a měli havárii v okamžiku, kdy se tyto příznaky zhoršily.

Tabulka 1. Příznaky Parkinsonovy nemoci postihující / snižující schopnost řídit motorové vozidlo. Upraveno podle Lachenmayera (2000) (15).

Motorické příznaky

stupeň akineze
výrazný třes
fluktuace
dyskineze

Psychiatrické komplikace

vyjadřená demence
konfuze
halucinace

Polymorbidita

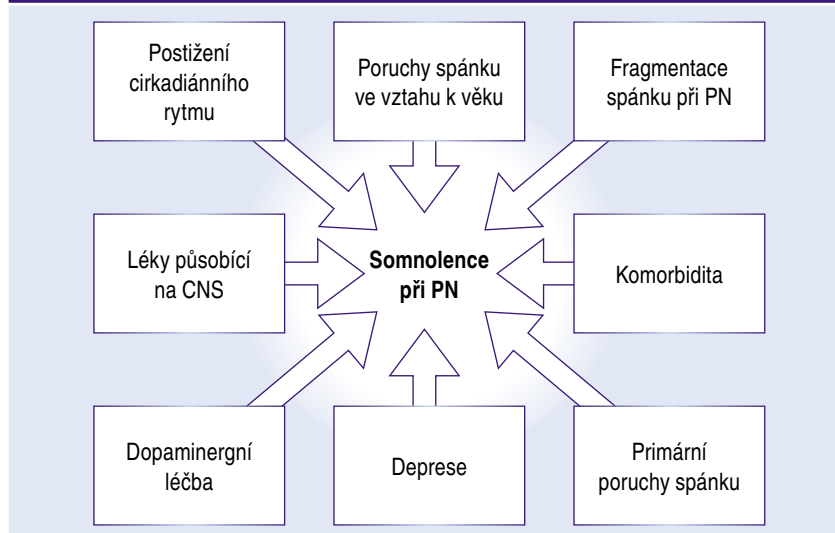
doprovodná onemocnění
postižení zraku

Kognitivní poruchy

Zvýšená denní spavost

Účinek léků

Schéma 1. Multifaktoriální etiologie rozvoje somnolence při Parkinsonově nemoci



Zvýšená denní spavost u Parkinsonovy nemoci

Poruchy spánku (insomnie, somnolence, poruchy REM spánku, živé sny, periodické pohyby ve spánku) a zvýšená denní spavost u pacientů s PN jsou velmi časté. Literatura uvádí, že 60–80 % pacientů s PN trpí některou poruchou spánku (18). Fenomén nadměrné denní spavosti u pacientů s PN se vyskytuje až v 15,5 % ve srovnání s 1 % v kontrolní skupině zdravých jedinců, mírná denní spavost byla srovnatelná v obou skupinách (18). Etiologie rozvoje somnolence u PN je multifaktoriálního charakteru, podílí se na ní poruchy spánku ve vztahu k věku pacienta, komorbidita, případná deprese, současně užívané léky, primární poruchy spánku, fragmentace spánku při PN a dopaminergní léčba (viz schéma 1).

Denní spavost a ataky náhlého usnutí při dopaminergní léčbě

Všechny dopaminergní preparáty (L-DOPA, L-DOPA+COMT inhibitory, agonisté dopaminu- pergolid, kabergolin, pramipexol, ropinirol) mají vedlejší účinky, jako jsou insomnie a denní spavost (5, 17).

Zcela nový pohled na problémy spánku u pacientů s PN odstartoval článek Fruchta et al., publikovaný v roce 1999, popisující ataky náhlého usnutí za volantem u celkem 8 pacientů s PN užívajících pramipexol a jednoho pacienta užívajícího ropinirol, přičemž pacienti způsobili dopravní nehody. Autoři ataky náhlého usnutí definovali jako „nepředvídatelné události, objevující se bez předchozích varovných prodromů nebo tyto varovné prodromy jsou tak krátké, že pacient nemůže provést dostačující ochranné postupy“ (3).

Ve velmi krátké době se objevila řada dalších článků, nezřídka kontroverzních, zabývajících se problematikou ataku náhlého usnutí za volantem a vlivu antiparkinsonské léčby

v jejich genezi. Původně se hovořilo pouze o agonistech dopaminu – kromě výše uvedených pramipexolu a ropinirolu i o pergolidu, bromokriptinu, lisuridu, piribedilu a apomorfínu (7, 9, 11). Nová pozorování rozšířila povědomí o atacích náhlého usnutí ještě o další skupiny antiparkinsonských léků – L-DOPA či entakapon po přidání k L-DOPA (1, 2). Tyto nové zprávy jsou jasným důkazem o tom, že nadměrná denní ospalost a ataky náhlého usnutí nejsou výsadou při léčbě agonisty dopaminu, jak se původně myslelo. Agonisté dopaminu však mohou navozovat i jiné vedlejší příznaky, což svědčí o zatím ne zcela dořešeném vlivu dopaminergní stimulace. Z těchto dalších příznaků si dovoluji uvést např. hypersexualitu a zvýšenou penilní erekci při užívání pergolidu, co může být případně využitelné v léčbě sexuální dysfunkce u PN (4, 14, 16). Aby celá situ-

Tabulka 2. Léky ovlivňující spánek a bdělost

Antidepresiva

- TCA (amitriptylin, doxepin, desipramin)
- MAOI (fenelzin, tranilcypromin)

Antipsychotika

- chlorpromazin
- thioridazin
- klopazapin

Anxiolytika/hypnotika

- benzodiazepiny (diazepam, alprazolam)

Kardiovaskulární aparát

- beta agonisté (propranolol)
- alfa2 agonisté (klonidin)
- beta antagonisté s blokádou alfa 1 aktivity (karvedilol, labetalol)

H1 agonisté

- chlorfeniramin
- difenhydramin

Antiparkinsonika

- L-DOPA/karbidopa, L-DOPA/benserazid
- agonisté dopaminu (pramipexol, ropinirol, pergolid, bromokriptin)
- COMT inhibitory- entakapon

ace nebyla tak jednoduchá, nutno zdůraznit, že vliv vlastního onemocnění (Parkinsonovy nemoci) má svůj významný podíl na rozvoji spánkových poruch, zejména pokud vezmeme v úvahu jejich frekvenci v populaci pacientů s PN (18). Při vědomí frekvence výskytu PN s prodlužujícím se průměrným věkem naší populace, stále větší dostupnosti a preskripci dopaminergních preparátů a vývoji nových léků (např. transdermální aplikace agonistů dopaminu náplastmi) se ve velmi krátké době na našich silnicích objeví skupina řidičů, která není dostatečně informována o všech rizicích svého onemocnění. Naštěstí však, to musím jednoznačně zdůraznit, jsou autonehody pacientů s PN s vážnými důsledky i ve světě vzácností (10).

Co dále? Návrh dalšího postupu

Výrobci léčiv vyrábějících non-ergotami nové agonisty dopaminu již zahrnuli do svých informací o produktu varování pro lékaře, že „pacient musí být upozorněn na skutečnost, že nemá řídit motorová vozidla a má se vyhnout potenciálně nebezpečným aktivitám“. Ve světě se různé lékařské společnosti k tomuto problému částečně postavily (za všechny alespoň jmenuji německou lékařskou společnost, doporučení z roku 1999). Doporučení obsahuje informaci pro pacienty s PN, kteří užívají non-ergotaminové agonisty dopaminu, aby byli upozorněni na nové vedlejší účinky těchto léků a uvědomovali si zvýšené riziko autonehody při řízení motorových vozidel. Nové poznatky ohledně spánkových atak i při léčbě jinými skupinami antiparkinsonských léků a vlivu vlastního onemocnění (viz výše) si rovněž zasluhují pozornosti ve formě podobných doporučení. V České republice zatím žádná doporučení vydána nebyla, a je proto otázkou, zda se k problému řízení motorových vozidel u pacientů s PN není třeba vyjádřit ve formě všeobecného konsenzu. Naprosto nezbytná je předchozí diskuze v odborné lékařské společnosti a s odbornou lékařskou veřejností. Osobně si myslím, že je nutné pacienty poučit o nových skutečnostech zvýšeného rizika denní ospalosti, naučit je rozpoznávat příznaky únavy, podávat co nejnižší účinné dávky agonistů dopaminu dostačující k dobré kompenzaci motorických příznaků. Pokud pacient cítí únavu, tak mu lze doporučit, aby se spíše vyhnul řízení motorových vozidel. V současnosti nepovažuji za nezbytné vydat

úplný zákaz řízení motorových vozidel, v čemž se shodují s velkou většinou publikovaných článků. V této otázce bych se přikláněl k názoru ponechat posouzení způsobilosti k řízení na realistickém hodnocení pacientů a jejich rodiny.

K širší diskuzi navrhuji

A. Z dlouhodobé perspektivy:

- provést pečlivý průzkum opravdového rizika autonehod mezi řidiči s PN získáním kompletních údajů z registru dopravních nehod a ty vztáhnout k dg. G 20 – retrospektivní studie
- prospektivní sledování míry reálného rizika vyššího procenta autonehod u pacientů s PN před stanovením definitivních a účinných doporučení (8).

B. Opatření aplikovatelná ihned:

- v současnosti ohleduduplným způsobem upozornit pacienty na riziko možné denní ospalosti a možnosti náhlého usnutí během běžných denních aktivit, včetně řízení a možném zvýšeném riziku autonehod

- hodnotit rizika rozvoje/přítomnosti nadměrné denní ospalosti validovanou škálou (např. Epworth Sleepiness Scale-13), průběžně hodnocení opakovat (zejména při změně léčby).

V případě výskytu nadměrné denní spavosti:

- přesvědčit se o správné diagnóze: vyloučit synkopy, epileptické záchvaty, kardiální onemocnění
- zvážit možnost primární spánkové poruchy (např. spánkové apnoe, syndrom neklidných nohou) a ev. ji léčit
- naučit pacienty zlepšené spánkové hygieně 1.

*Podpořeno Výzkumným záměrem
MŠČR 112801.*

Poděkování: Komisi J. W. Fulbrighta v Praze a Proshekově nadaci v Minneapolis (Medical Faculty, University of Minnesota).

Převzato z časopisu
Neurologie pro praxi 2004; 1: 36–38.

Literatura

1. Bareš M, Kaňovský P, Rektor I. Excessive daytime sleepiness and sleep attacks induced by entacapone. *Fundamental Clin Pharmacol* 2003; 17: 113–116.
2. Ferreira J, Thalamas C, Montastruc JL, Castro-Caldas A, Rascol O. Levodopa monotherapy can induce „sleep attacks“ in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2001; 248: 426–427.
3. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor ve hicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908–1910.
4. Hampl R, Pohanka M, Hill M, Starka L. The content of four immunomodulatory steroids and major androgens in human semen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84 (2–3): 307–316.
5. Hauser RA, Gauger L, McDowell-Anderson W, Zesiewicz TA. Pramipexol-induced somnolence and episodes of daytime sleep. *Mov Disord* 2000; 15: 658–663.
6. Heikkilä VM, Turkka J, Korpelainen J, Kallanranta T, Summala H. Decreased driving ability in people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 325–330.
7. Homann CN, Homann B, Ott E, Park KB. Sleep attacks may not be a side effect of dopaminergic medication. *Mov Disord* 2003a (in press).
8. Homann CN, Suppan K, Homann B, Crevenna R, Ivanic G. Driving in Parkinson's disease- a health hazard? *J Neurol* 2003b (in press).
9. Homann CN, Suppan K, Wenzel K, Ivanic G, Kriechbaum N, Ott E. Sleep attacks with apomorphine. *Wien Klin Wochenschr* 2002a; 14: 430–431.
10. Homann CN, Trummer M, Wenzel K, Suppan K, Ott E. Sleep attacks and severe road accidents in patients with Parkinson's disease – an infrequent finding. *Mov Disord* 2001; 16: 44.
11. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ* 2002b; 324: 1483–1487.
12. Horne JA, Reyner LA. Sleep related vehicle accidents. *BMJ* 310: 565–567.
13. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545.
14. Kaňovský P, Bareš M, Pohanka M, Rektor I. Penile erections and hypersexuality induced by pergolide treatment in advanced, fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249: 112–114.
15. Lachenmayer L. Parkinson's disease and the ability to drive. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl. 4): 28–30.
16. Pohanka M, Kaňovský P, Pulkrábek J. Dopaminergní léčba a její vliv na sexuální dysfunkce u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Neurologie pro praxi* 2003c; 4: 35–37.
17. Schäfer D, Greulich W. Effects of parkinsonian medication on sleep. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl. 4): 24–27.
18. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord* 1998; 6: 922–927.