

Legemidlers påvirkning på søvnen

AV TARJEI RYGNESTAD

Søvnvansker er svært vanlige. Rundt 80% av den voksne befolkningen har årlig minst én kortvarig periode med søvnproblemer, mens rundt 15% lider av kroniske søvnplager. Behandling av søvnvansker er blant annet omtalt i en terapibefaling fra Legemiddelverket (1).

Søvnen reguleres hovedsakelig av nervesentra og -baner i hjernestammen og pons. Normal søvn kan inndeles i fem faser, der fase 1 til 4 inkluderer stadiene fra lett til dyp søvn der EEG viser økende innslag av lavfrekvente bølger (non-REM-søvn). Den femte fasen, REM-fasen (Rapid Eye Movements) har EEG som ved lett søvn, men samtidig raske øyebevegelser og økt aktivitet i respirasjon, sirkulasjon og det autonome nervesystemet, swingninger i EEG-aktivitet, mens skjelettmuskulaturen er atonisk. Man drømmer hovedsakelig under REM-søvn, som normalt utgjør 20–25% av søvnen. Søvnen skifter syklisk mellom Non-REM og REM-søvn. REM-søvn opptrer omtrent hvert 90. minutt og varer 5–60 minutter (1). Dyp søvn reguleres delvis av serotonerge nervebaner, mens REM søvn reguleres av kolinerge og noradrenerge nervebaner. Det er derfor ikke uventet at medikamenter som virker inn på de ulike nevrotransmittersystemene kan påvirke søvnen på ulike måter.

Generelt kan man si at sederende medikamenter som sove-medisiner og sederende psykofarmakologiske medikamenter med effekt på histamin- og GABA-reseptorer først og fremst påvirker våkenhet og oppmerksomhet, mens psykofarmakologiske midler som påvirker omsetningen av dopamin, acetylkolin, serotonin og noradrenalin i sentralnervesystemet påvirker drømmeaktiviteten.



Tarjei Rygnestad

Overlege ved Avdeling for legemidler, Seksjon for klinisk farmakologi, St. Olavs Hospital i Trondheim og professor i Klinisk farmakologi ved Det Medisinske fakultet, NTNU.

Både søvnkvaliteten og antall timer søvn er av betydning for om man får nok søvn. Undersøkelser tyder på at det er den totale søvntiden som er viktigst, spesielt de første non-REM-REM syklusene, og at dette er viktigere enn hvilke av de 5 søvnfasene som forstyrres. Legemidler og andre substanser kan påvirke søvnen, både ved en effekt direkte på søvnprosessen og indirekte ved en effekt på sykdommer som forstyrre søvnen.

Gjennomsnittlig trenger en voksen person 7–8 timer søvn i døgnet, men det er store forskjeller fra person til person. Behovet varierer også for den enkelte og behovet går paradoksal ned i travle perioder med høy aktivitet.

Sentralstimulerende midler

Denne gruppen består av vanedannende misbruksstoffer som kokain og amfetamin, men også av stoffer som koffein og legemidler som teofyllin og beta2-agonister. Disse substansene har i større eller mindre grad en sentralstimulerende effekt med følelse av økt velvære, bedret konseksjonsevne, øket våkenhet, redusert søvnbehov og redusert appetitt. Det er derfor ikke noen overraskelse at inntak av slike substanser (der koffein er det vanligste) forårsaker søvnproblemer, hovedsakelig innsøvningsvansker. Koffein brytes hovedsakelig ned av leverenzymet CYP1A2, som induseres av blant annet substanser i tobakksrøyk. Dette kan føre til redusert eliminasjon og forlenget effekt av koffein hos personer som slutter å røyke, noe som kan gi søvnproblemer (i tillegg til abstinensproblemene med å slutte å røyke). Legemidler som hemmer CYP1A2 kan øke koffeinkonsentrasjonen fra 50% (ciprofloksacin og p-piller),

2–3 ganger (metoksalen) og helt opp til 5 ganger (fluvoksalin). Dette kan gjøre at man får søvnproblemer etter introduksjon av slike legemidler, til tross for at man tidligere ikke hadde problemer med kaffe og søvn (2).

Sovemedisiner (sedativa og hypnotika)

Salget av sovemedisiner i Norge utgjør 34 DDD/1000 innbyggere/døgn, dvs ca. en døgndose i måneden per innbygger. Sovemedisiner brukes 2,4 ganger så mye i Oslo som i Finnmark. De vanligste medikamentene er benzodiazepiner (nitrazepam og flunitrazepam) og benzodiazepinlignende (zopiklon, zolpidem) medikamenter. Benzodiazepinene reduserer mengden dyp søvn og REM-søvn. Søvnmeningen øker selv om søvnkvaliteten reduseres noe. De fleste som bruker benzodiazepiner føler at søvnen er forbedret. Effekten kan henge i dagen etter (residualeffekt og «hangover») og de gir også en «rebound»-effekt. Dette siste avspeiler en toleranseutvikling som vanligvis inntrer ved lengre tids bruk og som kan gi abstinens og ytterligere forsterke søvnproblemete når man slutter med medikamentet. «Rebound»-effekten er mest uttalt for de kortvirkende benzodiazepinene, som kan gi innsovningsproblemer og mareritt allerede etter få dagers bruk. Ved lengre tids bruk kan man etter seponering få søvnproblemer og mareritt i 2–3 uker (3). Man bør derfor ha en nedtrappingsplan. Problemene er sannsynligvis noe mindre med de nye benzodiazepinlignende medikamentene (zopiklon, zolpidem), men disse medikamentene er heller ikke problemfrie (4). Det at medikamentene kan være vanedannende, kan gi residualeffekt, gir «rebound»-effekt og at de fleste episodene med søvnvansker er kortvarig og sekundære gjør at det er god grunn til å være tilbakeholdne med disse legemidlene.

Antipsykotiske midler

Ved schizofreni er både non-REM og REM-søvnen forstyrret. Søvnen er urolig og fragmentert, spesielt ved agiterte psykoser (5). Antipsykotiske medikamenter virker inn på mange ulike transmittorsystemer i hjernen og vil kunne blokkere dopamin D₂-, serotonin-, adrenerge alfa1- og alfa2-, muskarin- og histamin H₁-reseptorer. Dette vil kunne ha mange ulike effekter på søvnen. Aktivering av histamin H₁-reseptorer er vist å være

vikting for våkenhet i forsøksdyr, og antipsykotika med sterke histaminblokade (f. eks. konvensjonelle høydose-neuroleptika) har sterkt sederende effekter som utnyttes i behandlingen av agiterte psykoser (6). Pga risikoen for alvorlige bivirkninger anbefales det ikke å behandle søvnproblemer med antipsykotika, selv om de har sederende egenskaper. Etter seponering av antipsykotiske medikamenter kan man få en periode med innsovningsproblemer.

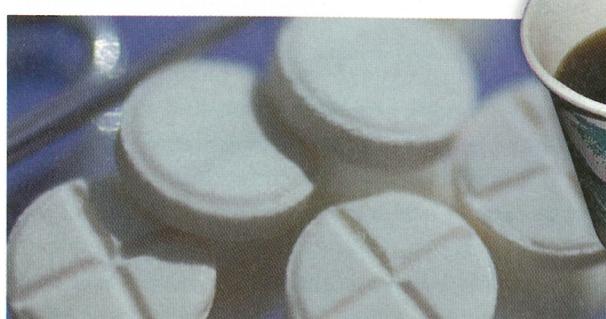
Antidepressiva

Mange deprimerte pasienter har søvnvansker, oftest innsovningsvansker og tidlig oppvåkning. De fleste antidepressiva, uansett type, undertrykker REM-søvnen. Unntak fra dette er nefazodon (Nefadar) og bupropion (Zyban). Antidepressiva påvirker mange transmittorsystemer i hjernen, og påvirkningen kan derfor bli forskjellig fra medikament til medikament (7).

Trisykliske antidepressiva.

Mange pasienter som bruker trisykliske antidepressiva har en øking i intense og livlige drømmer og mareritt, noe som har blitt forklart med forstyrrelser av REM-søvnen. Medikamenter som amitriptylin og trimipramin er pga sin potente histaminblokade sterkt sederende, mens medikamenter som nortriptylin og imipramin har mindre sederende effekt. Søvnen bedres raskere enn de andre depresjonsymptomene når man behandler med et sederende antidepressivt medikament, med både kortere innsovningstid og bedre søvnkvalitet totalt sett. Medikamentene har imidlertid en relativt lang halveringstid, slik at det er fare for «hangover» spesielt hos middelaldrende og eldre. Derfor bør man være tilbakeholdne med trisykliske antidepressiva til pasienter som kan få uheldige effekter av betydelig sedasjon, evt bruke et lite sederende alternativ. Sederende medikamenter bør foretrekkes hvis det er betydelige innsovningsproblemer.

Coladrikker og kaffe kan gi innsovningsproblemer. Legemidler med virkestoffene flunitrazepam og nitrazepam har også residualeffekt med økte søvnproblemer hvis man slutter med medikamentet etter en tids bruk.



Selektive serotonin reopptaks-hemmere (SSRI-medikamenter). Denne medikamentgruppen har fått en omfattende bruk de siste årene. De forskjellige medikamentene i denne gruppen har i prinsippet samme virkningsmekanisme. Ulik effekt på søvnen forklares ut fra hvor potent hemmingen av reopptaket av serotonin i presynaptiske nerveterminaler er. Insomni er en relativt hyppig effekt av denne medikamentgruppen, og forekommer hos rundt 25% av brukerne. I tillegg gir SSRI-medikamenter hyppige oppvåkninger og redusert søvnkvalitet. Dette kan være årsaken til 30–40% av brukerne føler seg trette om dagen. Effektene på søvnen kan komme etter en enkeltdose. Etter avsluttet behandling kan man få en abstinenslignende reaksjon som kan gi en forbigående forsterking av søvnproblemene.

Reversible monoaminoksidase hemmere (RIMA)

I Norge representeres denne gruppen av medikamentet moklobemid (Aurorix). Moklobemid har en sentralstimulerende effekt og gir lite sedasjon. Preparatet kan gi innsøvningsproblemer.

Antiepileptika

Epilepsi og søvn virker gjensidig inn på hverandre. Epilepsisykdommen kan i seg selv forstyrre søvnen, og søvnforstyrrelser kan utløse epileptisk aktivitet. Epileptisk aktivitet utløses lettest under non-REM søvn, mens REM-søvn synes å hemme epileptisk aktivitet.

Det er vanskelig å skille effekter på epilepsien fra de effektene medikamentet har på søvnen i seg selv. De fleste studiene som foreligger på dette området er av de eldre medikamentene, mens det foreligger få studier av den stadig voksende listen av nye antiepileptika. Fenobarbital gir sedasjon, som også henger i om dagen. Man utvikler toleranse til effekten, og etter seponering får man «rebound»-insomni og mareritt. Fenytoin kan gi innsøvningsproblemer og reduserer søvnkvaliteten. Valproat er lite sederende og har minimal negativ og muligens en positiv effekt på søvnen. Akutt inntak av karbamazepin forstyrrer REM-søvnen, mens kronisk bruk gir lite søvnforstyrrelser. Lamotrigin kan gi innsøvningsproblemer, mens gabapentin kan gi sedasjon (8).

Litium

Litium øker dyp søvn og reduserer REM-søvn. Litium kan gi sedasjon om dagen, noe man utvikler toleranse til. Etter seponering kan pasienten få en periode med insomni og uro.

Antiparkinsonmidler

Søvnproblemer er vanlige ved parkinsonisme. Dette kan skyldes sykdommen, ledsagende depresjon eller kan være

en medikamenteffekt. Ved Parkinsons sykdom affiseres nevroner som deltar i søvnreguleringen, og antiparkinson-medikamenter vil også påvirke nevrotransmittersystemer som virker inn på søvnen. Hjørnestinen i behandlingen er L-dopa+dekarboksylasehemmer. Dopaminerke medikamenter som L-dopa vil føre til lettere og hyppige oppvåkninger og redusert REM-søvn. Både sykdommen og behandlingen gir altså søvnproblemer. En doseøking vil hos de aller fleste pasientene forverre søvnproblemene.

I den senere tiden har det også vært en del oppmerksomhet rundt bruk av dopaminagonister, trøtthet om dagen og såkalte «søvnfall» (9). Dette forekommer hos 6–7% av pasienter som tar slike medikamenter (10) Det finnes ingen spesifikk behandling for disse tilstandene, men doseredukasjon kan hjelpe.

Andre sedativa

Etanol er sannsynligvis det mest brukte sovemedlet. Det er rapportert at opp til 30% av personer med søvnproblemer bruker etanol som innsøvningsmiddel. En moderat dose kan på kort sikt bedre søvnen hos personer med sterke innsøvningsproblemer, fordi etanol kan ha positiv effekt på noen av forstyrrelsene i søvnmonsteret. Personer uten søvnproblemer vil få dårligere søvnkvalitet av etanolbruk. Hos normale hemmer etanol REM-søvn og øker dyp non-REM søvn. Når etanolen metaboliseres i løpet av natten vil man typisk i siste del av søvnperioden få «rebound»-effekt med økt REM-søvn, økt innslag av lett søvn og oppvåkningsperioder. Ved selv moderat etanolbruk gir dette en liten, men tydelig reduksjon av prestasjonsevne dagen etter. I løpet av 2–3 dagers moderat bruk vil man tilpasse seg etanoleffekten og få mindre påvirkning av søvnen. Når man slutter å bruke etanol vil «rebound»-effekten føre til søvnproblemer med innsøvningsproblemer, økt REM-søvn og lett søvn, noe som kan gi marerittaktige drømmer og hyppige oppvåkninger (11). Kombinasjonen av høy promille og lite søvn er spesielt uheldig.

Nesespray, antihistaminer

Slimhinneavsvellende nesespray kan påvirke søvnen gjennom sin adrenerge sentralstimulerende effekt.

Som nevnt tidligere er aktivering av histamin H1-reseptorer vist å være viktig for våkenhet i forsøksdyr. De «gamle» uspesifikke antihistaminene kunne gi betydelig sedasjon. Nye antihistaminer skal være fri for denne effekten fordi de ikke passerer blod-hjernebarriermen. Dette er imidlertid et dosespørsmål, og ved inntak av større doser kan de nye også gi sedasjon. Følsomheten for den sederende effekten av de nye antihistaminene kan også variere fra person til

person. Det synes også å være en viss forskjell mellom de ulike preparatene, der det er antydet at loratadin (Clarityn) gir mindre sedasjon enn cetirizin (Zyrtec) (12).

Antimalariamidler

Mefloquin (Larium) brukes som malariabehandling og profylakse. Som profylakse doseres det en gang i uken. Mefloquin er kjent for å kunne gi innsovningsproblemer og mareritt er hyppige, spesielt de første dagene etter inntak.

β-blokkere, tyroksin, p-piller, kardiovaskulære medikamenter og kortikosteroider

Betablokkere kan gi innsovningsproblemer og mareritt, hyppigere med ikke selektive enn selektive og vanligere ved høye doser. Tyroksinbehandling kan gi søvnproblemer, noe som er en doseavhengig bivirkning. Innsovningsproblemer er en sjeldent bivirkning av p-pillebruk, men kan bli plagsomt for personer som på forhånd har søvnproblemer. Captopril (ACE-hemmer), verapamil (kalsium-blokker) og amiodarone (antiarytmikum) kan alle gi mareritt. Kortikosteroider kan pga sin sentralstimulerende effekt gi innsovningsproblemer, noe antiflogistika (NSAIDS) også en sjeldent gang kan gi.

Naturmidler

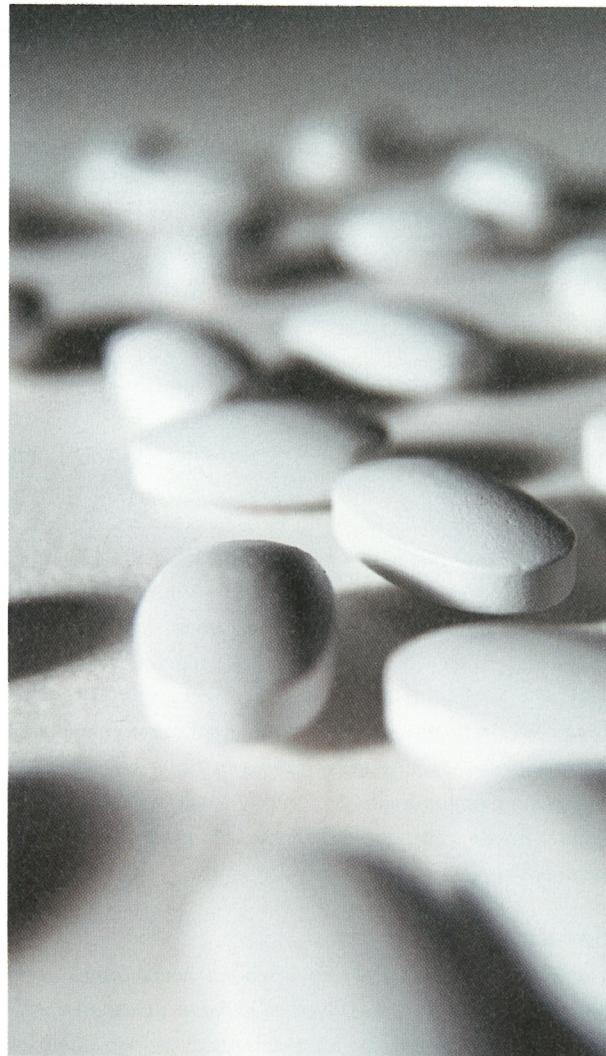
Slankepreparater og stimulerende preparater vil på grunn av sin sentralstimulerende effekt kunne gi søvnproblemer, noe som er en doseavhengig effekt. Det er også antydet at overdreven bruk av ginseng kan gi søvnproblemer (13). Sentralstimulerende medikamenter som slankemiddel er ikke registrert i Norge, men kan relativt lett kjøpes via Internett.

Konklusjon

Mange substanser, vesentlig psykofarmaka, kan forstyrre søvnen. Dette gjelder også medikamenter som brukes i behandling av søvnproblemer, der man kan få betydelige problemer med innsovningsvansker og mareritt etter seponeering. Utredningen av søvnproblemer må inkludere en medikamentanamnese og inkludere bruk av naturmidler, som også kan forstyrre søvnen.

Litteratur

1. <http://www.legemiddelverket.no/terapi/publisert/sovn/sovn.htm> (08.08.02)
2. Spigset O. Farmakologiske effekter av koffein. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3080-1
3. Pagel JF. Medication effects on sleep. Dent Clin North Am 2001; 45: 855-65.
4. Prescrire International 2001; 10: 15
5. Keshavan MS, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. Compr Psychiatry 1990; 31: 34-47.



6. The amino acid neurotransmitters and histamine. I Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF: Principles of neuropsychopharmacology. Sinauer Associates Inc, Sunderland Massachusetts, 1997, 391-454.
7. Winokur A, Gary KA, Rodner S, Rae-Red C, Fernando AT, Szuba MP. Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs. Depression and Anxiety 2001; 14: 19-28.
8. Placidi F, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Diomedi M, Gigli GL. Clinical Neurophysiology 2000; 111 Suppl 2: S115-S119.
9. Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease. CNS drugs 2001; 15: 267-75.
10. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. BMJ 2002 Jun 22; 324: 1483-7.
11. Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness and alcohol use. Alcohol Res and health 2001; 25: 101-9.
12. Mattila MJ, Pakkaari I. Variations among non-sedating anti-histamines: are there real differences? Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 85-93.
13. Shannon M. Alternative medicines toxicology: review of selected agents. Clinical Toxicology 1999; 387: 709-13.

Trondheim 15. august 2002
Tarjei Rognestad