

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230056

# Effekt af psykofarmaka på søvnkontinuitet og søvnarkitektur

Lone Baandrup<sup>1, 2</sup>, Niels August Willer Strand<sup>3</sup> & Poul Jørgen Jennum<sup>2, 4</sup>

1) Afdeling Bispebjerg-Gentofte, Psykiatrisk Center København, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 3) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 4) Dansk Center for Søvn sygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

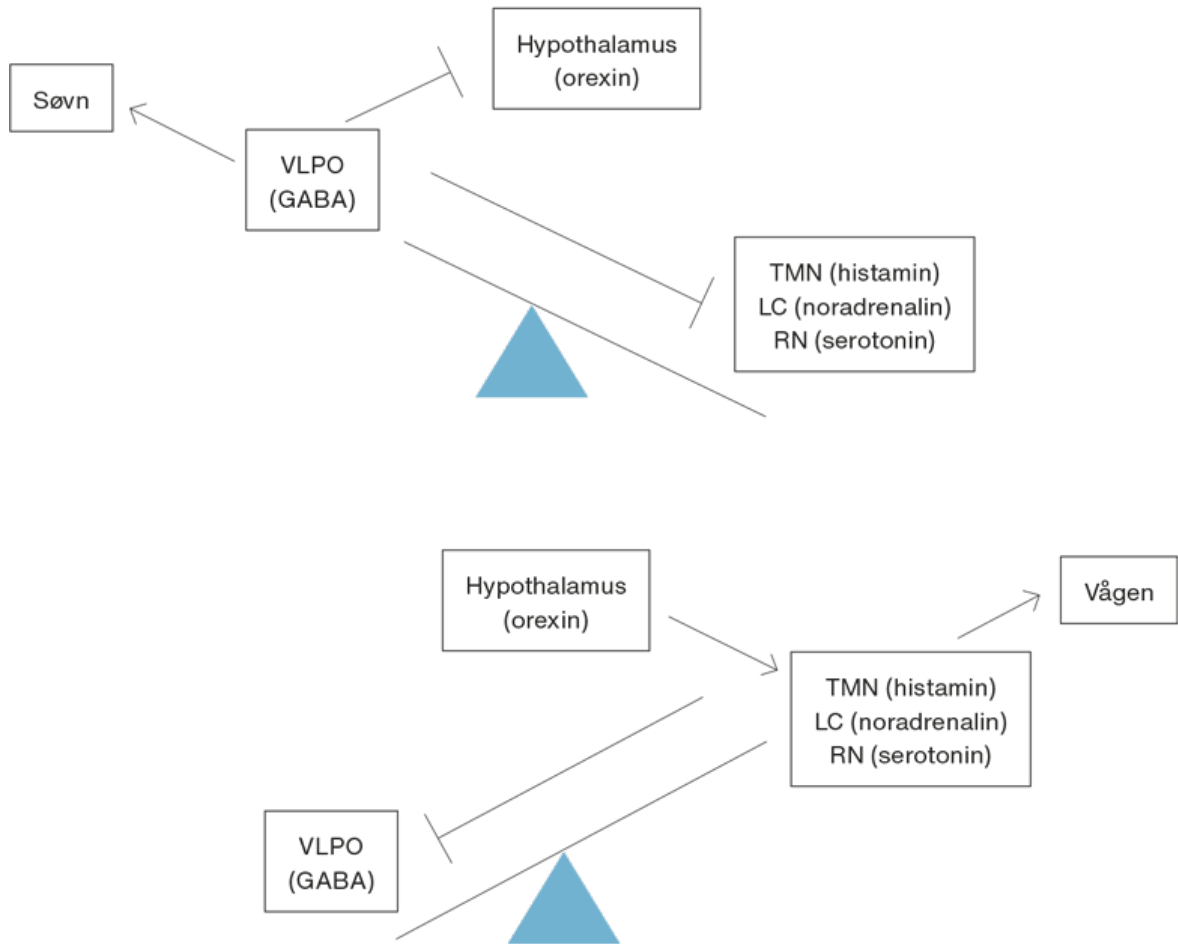
Ugeskr Læger 2023;185:V01230056

### HOVEDBUDSKABER

- Vedligeholdelse af og skift mellem søvn- og vågentilstand reguleres via et komplekst samspil mellem en række neurotransmittersystemer.
- Psykofarmaka har potentielt stor indflydelse på søvnens varighed og kvalitet.
- Optimeret anvendelse af psykofarmaka i forhold til lindring af søvnforstyrrelser har betydning for symptomer og prognose.

Psykofarmaka betegner samlet set lægemidler, der anvendes i behandling af psykiske lidelser. Psykofarmaka påvirker både søvnkontinuitet, dvs. søvnlatens, total vågentid efter indsovning samt samlet søvnlængde og søvnarkitektur, dvs. fordelingen mellem rapid eye movement (REM)-søvn og de forskellige faser af non-REM-søvn. Man kan forstå psykofarmakas effekt på søvnen ud fra lægemidlernes respektive påvirkning af det ascenderende retikulære aktiveringssystem (RAS) og øvrige hjernenervekerner involveret i regulation af søvn- og vågentilstand. Vågenhed fremmes ved aktivitet i RAS, som består af to dele: 1) kolinerge nervebaner til thalamus, som er aktive i vågen tilstand og under REM-søvn, og 2) monoaminerge nervebaner fra den noradrenerge locus coeruleus (LC), de serotonerge raphe nuclei (RN), det dopaminerge ventrale tegmentale område (VTA) og den histaminerge tuberomammillære nucleus (TMN) [1, 2]. Disse monoaminerge systemer har forbindelse til den laterale del af hypothalamus, den basale forhjerne og hele cortex og holder os vågne og opmærksomme stabiliseret af orexin (**Figur 1**). Når man falder i søvn, bliver de monoaminerge aktiverende systemer hæmmet via gamma-aminobutyrat (GABA)-aktivitet i den ventrolaterale præoptiske kerne (VLPO). Samtidig er VLPO reciprok innoveret via forbindelser fra LC og RN, hvorved den såkaldte flip-flop-switch, der styrer overgangen mellem søvn og vågen, etableres [3]. Det betyder, at hhv. vågen- og søvntilstanden forstærker sig selv, og at overgangen mellem vågen og søvn skyldes et relativt brat skift i dominans mellem hhv. RAS og VLPO.

**FIGUR 1** Flip-flop-switchmekanismen for overgangen mellem søvn- og vågentilstand.



GABA = gamma-aminobutyrat; LC = locus coeruleus; RN = raphe nuclei; TMN = tuberomammillære nucleus; VLPO = ventrolateral præoptisk nucleus.

I denne artikel beskrives, hvordan følgende lægemiddelgrupper påvirker søvnen: antidepressiva, anxiolytika, hypnotika, antipsykotika, stemningsstabiliserende lægemidler samt lægemidler mod ADHD (for en samlet oversigt, se Tabel 1) [1, 4-8].

**TABEL 1** Oversigt over psykofarmaka og påvirkning af søvnkontinuitet og søvnarkitektur.

Lægemiddelgruppe	Receptorpåvirkning	Neurotransmittereffekt	Søvnkontinuitet			Søvnarkitektur		
			SL	WASO	TST	N2	REM	SWS
Benzodiazepiner	Agonist til benzodiazepinbindingssted på GABA-A-receptorer	Potenserer det GABAerge system	↓	↓	↑	↑	↓	↓
Z-stoffer	Agonist til benzodiazepinbindingssted på GABA-A-receptorer med $\alpha$ -2-subunit	Potenserer det GABAerge system	↓	↓	↑	↑	Ingen effekt	Ingen effekt
Melatonin	Agonist til melatonin 1/2-receptorer	Stabiliserer døgnrytmen	↓	↓	↑		Ingen effekt	
Sederende antidepressiva: NaSSA, TCA	Antagonist til H1-receptorer og andre effekter	Hæmmer det histaminerge system + andre effekter	↓	↓	↑	-	↓ <sup>a</sup>	↑
SSRI, SNRI, NARI	Hæmmer genoptag af serotonin og/eller noradrenalin	Potenserer det serotonerge og/eller det noradrenerge system	↑	↑	↓	-	↓	↓
SGA								
Sederende: -pinerne	Antagonist til H1-receptorer m.fl.	Hæmmer det histaminerge system + andre effekter	↓	↓	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↑ <sup>c</sup>
Andre: -donerne	Antagonist til D2-, $\alpha$ -adrenerge receptorer m.fl.	Hæmmer det dopaminerge og det noradrenerge system + andre effekter	↓	↓	↑ eller uændret	↑	-	-
Pregabalin	Ca <sup>2+</sup> -kanal $\alpha$ -2 $\delta$ -ligand	Hæmmer det glutamaterge system	↓	↓	Ingen effekt	Ingen effekt	↓	↑
Litium	Multiple cellulære mekanismer	Hæmmer frigivelse af excitatoriske neurotransmittere, potenserer det GABAerge system		Ingen effekt		-	↓	↑
Lamotrigin	Blokerer spændingsafhængige Na <sup>+</sup> -kanaler	Hæmmer frigivelse af glutamat	↑	↑	↓	-	-	↓
Valproat	Blokerer spændingsafhængige Na <sup>+</sup> -kanaler og flere andre	Potenserer det GABAerge system	Begrænset eller ingen effekt			-		
Centralstimulantia: methylphenidat, lisdexamfetamin, dexamfetamin	Hæmmer genoptag/stimulerer frigivelse af dopamin	Potenserer det dopaminerge system	↑	↑	↓	-	↓	↓
			Effekt afhænger af dosis og doseringstidspunkt					
Atomoxetin	Selektiv noradrenalingenoptagshæmmer, modulerer dopamingenoptag	Øget noradrenerg og dopaminerg neurotransmission i præfrontal cortex	↓	↑	-	-	↓	-
Guanfacin	Selektiv noradrenerg $\alpha$ -2 A-receptoragonist	Potenserer det noradrenerge system	-			-	↓	-

GABA = gamma-aminobutyrat; N2 = overfladisk søvn; NARI = noradrenalingenoptagshæmmer; NaSSA = noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva; REM = rapid eye movement-søvn; SGA = andengenerations-antipsykotika; SL = søvnløst; SNRI = serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmer; SSRI = selektive serotoningenoptagshæmmer; SWS = dyb søvn; TCA = tricykliske antidepressiva; TST = samlet søvnlængde; WASO = total vågentid efter indsovning. -: begrænset eller usikker effekt. a) Kun TCA. b) Kun quetiapin. c) Kun olanzapin.

## ANTIDEPRESSIVA

Antidepressiva udøver deres terapeutiske effekt via potensering af det serotonerge og/eller noradrenerge system. Denne effekt opnås gennem hæmning af den præsynaptiske genoptagelse af serotonin og/eller noradrenalin (selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI), noradrenalingenoptagshæmmere (NARI) og tricykliske antidepressiva (TCA)), hæmning af præsynaptiske  $\alpha$ -2-adrenerge receptorer (NaSSA) eller hæmning af enzymet monoaminoxidase i det præsynaptiske neuron.

Serotonin fra RN har vågenhedsfremmende og REM-hæmmende effekter, hvilket betyder, at antidepressiva med serotonerg effekt undertrykker REM-søvnen og dermed medfører øget tid til første REM-søvnperiode og relativ nedsættelse af den samlede REM-søvn. Dette kommer klinisk til udtryk ved reduktion af drømmeaktivitet, mens nogle antidepressiva påvirker drømmeindholdet med mere intense og måske forstyrrende drømme især i forbindelse med ophør af behandling (REM-rebound) [4]. Den generelle aktivering af RAS ved behandling med serotonerge antidepressiva forklarer, at disse lægemidler i de første uger af behandlingen (indtil tolerans opnås) typisk vil medføre bivirkninger i form af forlænget indsovningstid, forkortet samlet søvnlængde og et øget antal opvågninger i løbet af natten [5].

Nogle af de antidepressive lægemidler har foruden potenseringen af RAS en antagonistisk effekt på andre receptorsystemer. Dette gælder TCA og NaSSA, som via en antagonistisk effekt på H1-receptorer har sederende og altså søvnfremmende effekt. Antidepressiva med antagonistisk effekt på serotonin 2A-receptorer (herunder amitriptylin) øger andelen af dyb søvn.

Herudover findes et serotoninmodulerende lægemiddel (vortioxetin), hvis effekt på søvnen også omfatter

reduceret REM, men ellers endnu ikke er velundersøgt [9], samt et antidepressivum med melatonerg effekt (agomelatin). Sidstnævnte fremmer ind- og gennemsovning med ringe påvirkning af søvnarkitekturen [1].

## HYPNOTIKA

Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler (Z-stoffer) udøver deres effekt ved at potensere GABA i VLPO og dermed forskyde ligevægten mellem aktiverende og inhiberende neurotransmittere over mod søvn. Begge lægemiddelgrupper har en klinisk relevant effekt i forhold til at forkorte indsovningsvarigheden, reducere antallet af opvågninger i løbet af natten og forlænge den samlede søvnlængde. Imidlertid hæmmer lægemidlerne REM-søvnen og den dybe del af søvnen, hvilket er en uønsket effekt, idet den dybe søvn er afgørende for vigtige funktioner som bl.a. kognition. Ved høje doser udøver benzodiazepinerne en inhiberende effekt i udbredte dele af centralnervesystemet [2]. Benzodiazepiner og Z-stoffer anbefales generelt kun til kort tids brug, da der ved længerevarende behandling (> 3-4 uger) ofte ses udvikling af tolerans for den hypnotiske effekt samt risiko for fysisk og psykisk afhængighed. I studier har man dog for enkelte af lægemidlerne påvist vedvarende hypnotisk effekt uden behov for dosisøgning [10].

Melatonin kunne tidligere kun ordineres magistret, men er de senere år markedsført som både immediate-release og prolonged-release præparater. Melatonin binder sig til melatoninreceptorer i bl.a. nucleus suprachiasmaticus samt perifert og understøtter herved via stabilisering af døgnrytmen ind- og gennemsovning [11]. Eksogent tilført melatonin forstås bedst som understøttende for den endogene døgnrytme og har derfor størst effekt ved søvnforstyrrelser, som er relateret til forskydninger i døgnrytmen. Der opnås bedst effekt ved samtidige nonfarmakologiske indsatser for at styrke øvrige input til opretholdelse af stabil døgnrytme, herunder lyseksposering [12]. Varigheden af de længste melatoninstudier er op til tre et halvt år, hvor der ikke er rapporteret om alvorlige bivirkninger, men der mangler analyser af større datasæt i forhold til sikkert at kunne afdække mulige risici ved langvarig behandling [13].

## ANXIOLYTIKA

Antidepressiva og benzodiazepiner er allerede behandlet ovenfor.

Buspiron er en partiel serotonin 1A-agonist og binder sig desuden til præsynaptiske dopaminreceptorer med dopaminfrigivende effekt til følge. Der findes ikke nyere studier, der beskriver buspirons effekt på søvnen, men i ældre studier har man fundet (som forventet ud fra receptorprofil) fravær af sedativ effekt og mistanke om mulig aktiverende effekt [14].

Pregabalin, en calciumkanal  $\alpha$ -2  $\delta$ -ligand, fremmer indirekte det GABAerge system og er vist at fremme søvnkontinuiteten ved at reducere antal og varighed af opvågninger i løbet af natten [15]. Foreløbige data tyder desuden på, at pregabalin muligvis fremmer den dybe del af søvnen [16] og hæmmer REM-søvn [2].

## ANTIPSYKOTIKA

Generelt vil dopamin D2-receptorblokkade, der kendetegner alle antipsykotiske lægemidler i højere eller mindre grad, være associeret med træthed pga. reduceret aktivitet i RAS. Sedationsgraden af førstegenerationsantipsykotika vil derfor have en klar dosis-respons-sammenhæng [17].

I forhold til receptorprofil er nedenstående gruppering af andengenerationsantipsykotika blevet foreslået [18]. Grupperingen giver god mening i forhold til effekter på søvn-vågen og anvendes derfor her.

»Pinerne«: quetiapin, olanzapin, clozapin. »Donerne«: risperidon, paliperidon, ziprasidon, lurasidone.

»Pips/rip«: aripiprazol, brexpiprazol, cariprazin.

»Pinerne« er karakteriseret af høj bindingsaffinitet (antagonistisk effekt) til H1- og noradrenerge  $\alpha$ -1-receptorer. Klinisk kommer dette til udtryk som reduceret søvnlatens, reduceret vågentid i løbet af natten og øget samlet søvnlængde. Der ser ud til at være tendens til øget andel dyb søvn hos patienter i behandling med »pinerne«, men det er kun sikkert påvist for olanzapin [2]. Dette menes at være relateret til affinitet til serotonin 2C-receptoren [1]. Endvidere ses på baggrund af den antikolinerge effekt en supprimering af REM-søvnen, hvilket giver sig udslag i øget tid til første REM-periode og nedsat andel af REM-søvn [6].

Hvad angår »donerne«, er påvirkning af søvnen mindre udtalt, men gruppen ser ud til at reducere vågentid i løbet af natten, øge overfladisk søvn og muligvis også øge andel af den dybe søvn qua deres serotonin 2A-antagonistiske effekt [6].

Der foreligger ikke objektive søvndata for »pips/rip«, men i forhold til teoretisk profil og klinisk erfaring er de på gruppeniveau ikkesederende lægemidler, ud over hvad der kan tilskrives den partielle dopaminagonistiske effekt, hvor doseringsbalancen mellem agonisme versus antagonisme skal afstemmes individuelt. Derimod kan den udtalte akatisi, som er en hyppig bivirkning, være med til at inducere eller vedligeholde insomnisymptomer.

## STEMNINGSSTABILISERENDE LÆGEMIDLER

Lithium udøver sin antimaniske effekt via multiple cellulære mekanismer resulterende i en generel hæmning af aktivitet i centralnervesystemet. Lithium har via denne aktivitetshæmning en indirekte sedativ effekt, men må ofte kombineres med benzodiazepiner og/eller sederende antipsykotika i den akutte fase for at sikre tilstrækkelig søvn. Lithium reducerer mængden af REM-søvn og øger muligvis mængden af dyb søvn [19].

Lamotrigin blokerer spændingsafhængige natriumkanaler og er associeret med risiko for udvikling af insomnisymptomer, men sedation er også beskrevet som bivirkning ved lamotrigin som augmentationsstrategi [20].

Valproat har multiple virkningsmekanismer og potenserer det GABAerge system, men påvirker formentlig søvnkontinuitet og -arkitektur i begrænset omfang [20].

Visse andengenerationsantipsykotika hører også under stemningsstabiliserende lægemidler, men er allerede behandlet ovenfor.

## LÆGEMIDLER MOD ADHD

De centralstimulerende lægemidler (methylphenidat, dexamfetamin og lisdexamfetamin) øger aktiviteten i RAS, og bivirkninger i form af ind- og/eller gennemsovningsbesvær indikerer typisk et behov for ændring af doseringstidspunkt, dosis eller evt. præparat. Effekt på søvnen i kliniske forsøg har dog ikke været konsistent, og den bedste prædiktør for søvnforstyrrelser under medicinsk behandling har været søvnproblemer før behandlingsstart [21]. Forsøg med mulighed for fleksibel dosering har generelt medført færre søvnforstyrrelser end fast dosering, og der har ikke sikkert kunnet påvises forskel mellem forskellige præparattyper (kort- versus langtidsvirkende), eller hvor sent på dagen der doseres sidste gang [21].

Atomoxetin øger direkte den noradrenerge neurotransmission og indirekte den dopaminerge neurotransmission i den præfrontale cortex [22]. Disse effekter kan i nogle tilfælde give problemer med indsovning, men den hyppigst rapporterede bivirkning i relation til søvn er imidlertid sedation, især i begyndelsen af behandlingen eller hvis dosis øges for hurtigt [22].

Guanfacin, en selektiv noradrenerge  $\alpha$ -2A-receptoragonist, reducerer REM-søvn, men først 4-5 timer efter

administration [23]. Der synes klinisk at være erfaring for gunstig effekt på ind- og gennemsovning [24], hvilket dog ikke er bekræftet i eksperimentelle data [25].

## DISKUSSION OG KONKLUSION

Psykofarmaka er potente lægemidler, som påvirker søvnkontinuitet og -arkitektur. For mange psykofarmaka er påvirkning af søvnen efter længere tids behandling ikke så godt belyst som for korterevarende behandling, hvorfor effekter relateret til graden af søvn/vågen bør vedblive at være et fokus hos patienter, som er i behandling med psykofarmaka. Ofte vil man ved en systematisk udspørgen om søvnmønstre (søvnanamnese) kunne deducere sig frem til, hvordan den psykofarmakologiske behandling kan justeres (dosis, doseringstidspunkt, præparatvalg) i forhold til at opnå lindring af forstyrrelser af søvnkontinuitet og -arkitektur. Dagtidfunktion er en afgørende parameter i forhold til præparatvalg. Sederende lægemidler kan forårsage træthed i dagtid og dermed kompromittere funktionsniveauet. Omvendt kan den aktiverende effekt af centralstimulantia anvendes terapeutisk hos patienter med hypersomni (øget søvnbehov med søvnighed i dagtid). Øget viden om psykofarmakas effekt på de søvn-vågen-regulerende systemer vil øge sandsynligheden for at skræddersy en effektiv behandling med udnyttelse af visse psykofarmakas effekter på søvnen. Endelig må der have opmærksomhed på symptomer, som tyder på komorbid søvnsygdom, og når det skønnes relevant, bør patienterne henvises til udredning på en søvnklinik.

**Korrespondance** Lone Baandrup. E-mail: lone.baandrup@regionh.dk

**Antaget** 19. april 2023

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 26. juni 2023

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V01230056

## SUMMARY

### Effect of psychotropics on sleep continuity and sleep architecture

Lone Baandrup, Niels August Willer Strand & Poul Jørgen Jennum

Ugeskr Læger 2023;185:V01230056

Psychotropics affect the regulation of sleep and wake by influencing brain stem neurotransmitter systems. The monoaminergic systems are active during wake but diminish their activity when transitioning to sleep in response to increased gamma-aminobutyric acid activity. The cholinergic system is active both during wake and during rapid eye movement sleep. According to their mode of action, different classes of psychotropics can be understood to act differently on sleep continuity and sleep architecture. This review outlines the differences. Increased knowledge of the detailed sleep effects of psychotropics may improve the perceived subjective quality of sleep.

## REFERENCER

1. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):197-245.
2. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437(7063):1257-63.

3. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*. 2006;21(6):482-93.
4. Nicolas A, Ruby PM. Dreams, sleep, and psychotropic drugs. *Front Neurol*. 2020;11:507495.
5. Avidan AY. Review of sleep medicine. Fourth ed. Elsevier, 2018.
6. Monti JM, Tortorolo P, Perumal SRR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev*. 2017;33:51-7.
7. Wichniak A, Wierzbicka A, Walczka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):63.
8. Sangal RB, Owens J, Allen AJ et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep*. 2006;29(12):1573-85.
9. Wilson S, Højer AM, Buchberg J et al. Differentiated effects of the multimodal antidepressant vortioxetine on sleep architecture: Part 1, a pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison with paroxetine in healthy men. *J Psychopharmacol*. 2015;29(10):1085-91.
10. Wilson S, Anderson K, Baldwin D et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. *J Psychopharmacol*. 2019;33(8):923-47.
11. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361-83.
12. Cheng DCY, Ganner JL, Gordon CJ et al. The efficacy of combined bright light and melatonin therapies on sleep and circadian outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101491.
13. Besag FMC, Vasey MJ. Adverse events in long-term studies of exogenous melatonin. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(12):1469-81.
14. Manfredi RL, Kales A, Vgontzas AN et al. Buspirone: sedative or stimulant effect? *Am J Psychiatry*. 1991;148(9):1213-7.
15. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451-8.
16. Carvalho BMS, Chaves J, da Silva AM. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture parameters in adults. *Sleep Sci*. 2022;15(2):224-44.
17. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*. 2008;22(11):939-62.
18. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology*: Cambridge University Press, 2013.
19. Billiard M. Lithium carbonate: effects on sleep patterns of normal and depressed subjects and its use in sleep-wake pathology. *Pharmacopsychiatry*. 1987;20(5):195-6.
20. Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: a literature review. *Sleep Med Rev*. 2021;60:101559.
21. Stein MA, Weiss M, Hlavaty L. ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):509-17.
22. Fu D, Wu DD, Guo HL et al. The mechanism, clinical efficacy, safety, and dosage regimen of atomoxetine for ADHD therapy in children: a narrative review. *Front Psychiatry*. 2021;12:780921.
23. Spiegel R, DeVos JE. Central effects of guanfacine and clonidine during wakefulness and sleep in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;10 Suppl 1(Suppl 1):165s-168s.
24. Relia S, Ekambaram V. Pharmacological approach to sleep disturbances in autism spectrum disorders with psychiatric comorbidities: a literature review. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):95.
25. Rugino TA. Effect on primary sleep disorders when children with ADHD are administered guanfacine extended release. *J Atten Disord*. 2018;22(1):14-24.