

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V02230097

Effekt på søvnen som virkning eller bivirkning til nonpsykotrope lægemidler

Gesche Jürgens¹, Poul Jørgen Jennum^{2,3} & Lone Baandrup^{3,4}

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

Ugeskr Læger 2023;185:V02230097

HOVEDBUDSKABER

- Lægemidlers påvirkning af søvnen er et underbelyst fænomen.
- Lægemidler kan påvirke søvnen direkte via interaktion med søvn-vågen-reguleringen eller indirekte via de kliniske effekter.
- Monitorering af lægemiddelbehandling bør omfatte søvnforstyrrelser og tilpasning af behandlingen for at reducere uønskede effekter.

Et stort antal lægemidler kan potentielt påvirke søvnkontinuitet og søvnarkitektur. Det kan imidlertid være vanskeligt at afgøre omfanget heraf, da man i meget af den tilgængelige evidens ikke skelner mellem lægemidlers effekt på et generende symptom (f.eks. analgetikas lindring af smerter) og en heraf indirekte effekt på søvnen (f.eks. forbedret søvnkvalitet som følge af den analgetiske effekt) over for en mere genuin effekt af det pågældende lægemiddel på søvnen.

I denne artikel adresseres relationen mellem lægemiddelindtagelse og effekt på søvn og dagtidsfunktion – en problemstilling, som man sjældent er opmærksom på, selv om flere lægemidler påvirker søvnen. Udvalgte nonpsykotrope lægemidlers effekt på søvnen belyses med udgangspunkt i den kontekst, lægemidlet ordineres i.

TERMINOLOGI

Insomni

Insomnibetegnelsen bruges om den subjektive opfattelse af problemer med at falde i søvn og fastholde søvn samt ringe søvnkvalitet, herunder manglende oplevelse af at føle sig udhvilet efter søvn.

Excessive daytime sleepiness

Excessive daytime sleepiness (EDS) er øget søvnighed i dagtid med tilbøjelighed til at falde i søvn, når vågenhed forventes, f.eks. ved møder eller under bilkørsel.

Søvnarkitektur

Vha. søvnarkitektur beskriver man søvnens opdeling i faser med hhv. rapid eye movement (REM)- og non-rapid eye movement (NREM)-søvn. Sidstnævnte opdeles i hhv. overfladisk og dyb søvn.

Søvn effektivitet

Søvn effektivitet angiver den andel af tid i sengen, hvor man sover.

Søvnkontinuitet

Søvnkontinuitet er et mål for den sammenhængende søvn omfattende søvnlatens (tiden fra man har lagt sig, til søvnen indtræder), antal og varighed af opvågninger og total søvnlængde. I relation hertil betegner disrupted nighttime sleep (DNS) den objektivt målbare instabilitet mellem søvn- og vågentilstand.

Søvnforstyrrelser

Søvnforstyrrelser er en uspecifik betegnelse for ændringer i søvn. Søvnforstyrrelser kan både omfatte insomni, være udtryk for anden søvnsygdom og omfatte ændringer i søvnkontinuitet og -arkitektur.

Søvnanamnese

I søvnanamnesen inkluderes søvnhistorik, det aktuelle søvnmønster, søvnvaner og døgnrytme.



Lægemidler kan påvirke søvnen og give problemer med dagtræthed. Foto: Bigstock.

HORMONER TIL SYSTEMISK BRUG

Thyroideahormon

Den endogene thyroideastimulerende hormon (TSH)- og thyroideahormonsekretion følger en døgnrytme og har indflydelse på søvnkvalitet og -arkitektur. Strukturelle thyroidealidelser er derfor ofte associeret med søvnforstyrrelser [1]. Levothyroxin, som er et syntetisk thyroideahormon, afhjælper den dagtræthed, som er associeret med hypothyroidisme, uden at påvirke søvnlængde eller søvnlatens. Selv supratherapeutiske doser (500 µg/dag) har i et polysomnografi (PSG)-studie ikke vist at medføre signifikante ændringer i søvnarkitekturen hos raske frivillige [2].

Glukokortikoid

Glukokortikoider har en kompleks virkning på søvn og døgnrytme [3]. Insomni og øget dagtræthed rapporteres

hos mere end halvdelen af de behandlede [4]. Effekten er muligvis associeret til tidspunktet på døgnet for indtagelse, men der er insufficiante data vedrørende effekten på søvnarkitekturen. Ved søvnforstyrrelser relateret til glukokortikoidbehandling kan der forsøges dosering om morgenen i stedet for om aftenen. De begrænsede data tyder på, at glukokortikoider er associeret med øget vågenhed og suppression af REM-søvn [3, 5].

Østrogen og gestagen

Befolkningsundersøgelser viser, at endogent østrogen og gestagen påvirker søvnkontinuiteten [6]. Modsat subjektivt rapporterede data viser PSG-studier en forbedret søvnarkitektur postmenopausalt sammenlignet med præmenopausalt [6]. Kun i få studier belyses påvirkningen af søvnen ved behandling med gonadehormoner som kontraception eller for at afhjælpe peri- og postmenopausale symptomer. Både eksogent østrogen alene og i kombination med gestagen synes at reducere søvnlatensen, forbedre søvneffektiviteten og øge andelen af REM-søvn. Effekterne er dog små og inkonsistente [6, 7].

KARDIOVASKULÆRE LÆGEMIDLER

Søvn sygdomme forekommer hyppigt hos patienter med kardiovaskulær sygdom og kan være en medvirkende årsag til, at søvnforstyrrelser ofte associeres til lægemidler rettet mod denne sygdomsgruppe.

Betablokkere

Betablokkere er associeret med insomni, afbrudt søvn, reduceret REM-søvn samt øget drømmeaktivitet og mareridt. Betablokkere har overordnet en hæmmende effekt på sekretionen af det søvnregulerende hormon melatonin, og deres antagonistiske effekt på beta-2- og serotoninreceptorer er associeret med øget vågenhed og afkortet REM-søvn [8, 9]. Særligt de nonselektive betablokkere såsom sotalol og propranolol har en høj affinitet til disse receptortyper. Ud over receptorprofilen spiller også fedtopløseligheden og dermed evnen til at passere blod-hjerne-barrieren en vigtig rolle. Nonselektive betablokkere med høj fedtopløselighed såsom propranolol er hyppigere associeret med søvnforstyrrelser end f.eks. atenolol [10, 11]. Betablokkes søvnforstyrrende effekt synes desuden at være dosisafhængig [12]. Ved påvirket søvnkontinuitet med reduceret dagtidfunktion bør man overveje et alternativt præparat med mindre effekt på søvnen.

Calciumantagonister

Både diltiazem, verapamil og dihydropyridinerne associeres i deres produktresuméer med søvnforstyrrelser. Det er dog ikke lykkedes at finde studier, der belyser calciumantagonisternes påvirkning af søvnarkitekturen.

Angiotensinkonverterende enzym-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister

Både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonisten, losartan, associeres i deres produktresuméer med søvnforstyrrelser. Der er imidlertid ikke fundet studier, der belyser den bagvedliggende mekanisme, som derfor opfattes som en sekundær komplikation i forbindelse med almindeligt forekommende bivirkninger som f.eks. tør hoste og hovedpine.

Statiner

Statiner er i flere studier associeret med insomni og nedsat søvnlængde [5]. Det gælder særligt de fedtopløselige statiner, simvastatin og lovastatin, der passerer blod-hjerne-barrieren, mens det ikkefedtopløselige pravastatin frikendes. I en metaanalyse, der inkluderede fem RCT'er, har man imidlertid ikke genfundet disse effekter [3].

Diuretika

Spironolacton kan medføre træthed og døsighed, men der er ikke fundet studier, der belyser en direkte effekt på

søvnarkitektur og -kvalitet. Dog reducerer spironolakton graden af obstruktiv søvnapnø hos patienter med arteriel hypertension og har derved muligvis indirekte effekt på søvnkvaliteten hos disse patienter [13]. Den søvnforstyrrende effekt ved brug af diuretika kan desuden tilskrives natlig øget diurese, som kan føre til afbrudt søvn [14].

LÆGEMIDLER MOD MAVETARM-LIDELSER

Syrepumpehæmmere

Gastroøsofageal refluks sygdom er associeret med øget søvnlatens, hyppige opvågninger og træthed i dagtiden. Disse søvnforstyrrelser mindskes ved behandling med syrepumpehæmmere (PPI). Der er ikke fundet studier, der viser en direkte effekt af PPI på søvnen [15].

LÆGEMIDLER MOD KRONISKE SMERTER

Patienter, der lider af kroniske smerter, klager ofte over insomni. PSG viser uspecifikke forandringer i form af DNS, herunder nedsat dyb søvn og flere opvågninger – såkaldt hyperarousal state [16]. Hos patienter med neuropatiske smerter er der rapporteret om søvnforstyrrelser hos op mod 80% med en direkte sammenhæng mellem omfang af søvnforstyrrelser og smerteintensitet [17].

Opioider

Enkeltdosis af opioid medfører forkortet dyb søvn og REM-søvn og efterfølgende dagtræthed [18]. Kronisk opioidbehandling i moderat til høj dosis medfører abnorm søvnstruktur med manglende eller nedsat dyb søvn, REM-søvn, reduceret respirationsfrekvens og centrale apnøer. Patienterne har også stor risiko for EDS [19]. Især centrale apnøer er et problem hos patienter med forud bestående søvnapnø, og disse apnøer persisterer trods CPAP-behandling [20, 21].

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler

NSAID kan forstyrre søvnen ved at hæmme prostaglandiner, som er medvirkende i søvn-vågen-regulering [22]. NSAID er således forbundet med øget vågenhed og muligvis forsinket indsættelse af dyb søvn, om end betydningen er omdiskuteret.

Paracetamol

Paracetamol er standardvalg til behandling af feber og smerter og har ofte en gunstig effekt på søvnen pga. den symptomlindrende effekt. Der er dog kun beskednen eller ingen dokumenteret effekt på søvnarkitektur eller -kontinuitet [23].

Gabapentin og pregabalin

Gabapentin øger REM-søvn og dyb søvn samt reducerer antallet og varigheden af opvågninger hos raske personer og personer med epilepsi. Gabapentin kan desuden give anledning til EDS [24, 25].

Pregabalin fremmer søvnkontinuitet og kan medføre EDS [26]. Både gabapentin og pregabalin er beskrevet at have gunstige effekter på søvnen hos patienter med neuropatiske smerter [17].

LÆGEMIDLER MOD HOVEDPINE OG MIGRÆNE

Der er rapporteret om hyppig forekomst af insomni og DNS hos patienter med spændingshovedpine, klyngehovedpine og migræne.

Triptaner, der virker via serotonerg agonist-mekanisme, er rapporteret at være associeret med sedation, men uden specifik virkning på søvnkontinuitet og -arkitektur, om end isolerede undersøgelser har vist påvirkning af REM-søvn [27]. Potensering af det serotonerge system vil som oftest have en vågenhedsfremmende effekt, og den sederende effekt kan muligvis forstås som demaskering af somnolens som symptom på migræneanfaldet frem for direkte påvirkning af lægemidlet [28]. Dog er interaktionen mellem aktivering af serotoninreceptorer og søvn kompleks og afhængig af subtype og involvering af andre neurotransmittersystemer [9].

NIKOTINSUBSTITUTIONSPRÆPARATER

Nikotin øger søvnlatens og antal opvågninger, reducerer REM-søvn og øger søvnighed i dagtimerne. Dog er disse effekter vanskelige at adskille fra abstinenssymptomer relateret til rygestop [29].

DISKUSSION OG KONKLUSION

En række nonpsykotrope lægemidler udviser kompleks interaktion med søvn og deraf følgende påvirkning af søvnkvalitet og dagtidsfunktion. Vurdering af den aktuelle medicinering bør derfor indgå i standardudredning af patienter, som henvender sig med søvnforstyrrelser og EDS. En søvnanamnese før og efter iværksættelse af behandling kan afdække ændringer i søvnmønsteret og bidrage til at afgøre en kausal sammenhæng med en given lægemiddelordination. Hvis der opstår søvnforstyrrelser, som er direkte eller indirekte relateret til lægemiddelbehandling, bør lægen spørge ind til påvirkning af dagtidsfunktion og justere behandlingen, så søvnen kompromitteres mindst muligt. Dette kan f.eks. indebære valg af lægemiddelpræparater med kortere halveringstid og lavere fedtopløselighed for at mindske akkumulering og passage over blod-hjerne-barrieren (f.eks. betablokkere), tilpasning af doseringsregimer til døgnrytme (f.eks. glukokortikoider) samt sikring af kortest mulig behandlingsvarighed med den lavest mulige effektive dosis (f.eks. analgetika).

Vi har her belyst behandling med lægemidler i monoterapi, men ofte er patienter i behandling med flere samtidige lægemidler, hvor det er vigtigt at være opmærksom på en mulig additiv eller modulerende effekt på søvnkvaliteten. Man bør desuden være opmærksom på risikoen for uhensigtsmæssige ordinationskaskader ved tillæg af f.eks. vanedannende hypnotika for at afhjælpe søvnforstyrrelser, der er induceret af lægemiddelbehandling.

Ældre over 65 år er i høj risiko for lægemiddelbivirkninger, polyfarmaci og interaktioner [30] og udgør dermed en særlig følsom gruppe i forhold til søvnforstyrrende effekter af lægemidler.

Nonpsykotrope lægemidlers effekt på søvn og dagtidsfunktion inddrages kun sjældent i udredningen af søvnforstyrrelser. Øget opmærksomhed på disse lægemidlers effekt på søvnen kan understøtte et mere rationelt lægemiddelvalg, mindske risikoen for uhensigtsmæssige ordinationskaskader og potentielt bidrage til en bedre livskvalitet for patienterne.

Korrespondance Poul Jørgen Jennum. E-mail: poul.joergen.jennum@regionh.dk

Antaget 25. maj 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 26.6.2023

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

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V02230097

SUMMARY

Effect of common medication classes on sleep patterns

Gesche Jürgens, Poul Jørgen Jennum & Lone Baandrup

Ugeskr Læger 2023;185:V02230097

This review summarises the effect of common medication on sleep patterns. Evaluation of current medication status is an important part of the assessment in case of complaints of disturbed sleep. Medication may affect sleep continuity and sleep architecture directly via effects on wake or sleep promoting neurotransmitter systems and indirectly via beneficial therapeutic effects or unwanted side effects. It is important for clinicians to be aware of potentially sleep disturbing effects of prescribed medication, especially in case of polypharmacy, and to adjust treatment accordingly to avoid disrupted sleep patterns and the resulting impairment of daytime functioning.

REFERENCER

1. Shekhar S, Hall JE, Klubo-Gwiedzinska J. The hypothalamic pituitary thyroid axis and sleep. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2021;17:8-14.
2. Kraemer S, Danker-Hopfe H, Pilhatsch M et al. Effects of supraphysiological doses of levothyroxine on sleep in healthy subjects: a prospective polysomnography study. *J Thyroid Res.* 2011;2011:420580.
3. Szmyd B, Rogut M, Bia&asiewicz P, Gabryelska A. The impact of glucocorticoids and statins on sleep quality. *Sleep Med Rev.* 2021;55:101380.
4. Curtis JR, Westfall AO, Allison J et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55(3):420-6.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth ed., text revision.* Washington, 2000.
6. Lord C, Sekerovic Z, Carrier J. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood. *Pathol Biol (Paris).* 2014;62(5):302-10.
7. Burdick RS, Hoffmann R, Armitage R. Short note: oral contraceptives and sleep in depressed and healthy women. *Sleep.* 2002;25(3):347-9.
8. Yamada Y, Shibuya F, Hamada J et al. Prediction of sleep disorders induced by beta-adrenergic receptor blocking agents based on receptor occupancy. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1995;23(2):131-45.
9. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev.* 2011;15(4):269-81.
10. Rosen RC, Kostis JB. Biobehavioral sequelae associated with adrenergic-inhibiting antihypertensive agents: a critical review. *Health Psychol.* 1985;4(6):579-604.
11. Chang CH, Yang YH, Lin SJ et al. Risk of insomnia attributable to β -blockers in elderly patients with newly diagnosed hypertension. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(1):53-8.
12. Schweitzer PK, Randazzo A. *Drugs that disturb sleep and wakefulness. I: Kryger MH, Roth T, Dement WC, red. Principles and practices of sleep medicine. 6th ed. Elsevier Saunders, 2016:480.*
13. Yang L, Zhang H, Cai M et al. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(5):464-8.
14. Jiménez JA, Greenberg BH, Mills PJ. Effects of heart failure and its pharmacological management on sleep. *Drug Discov Today Dis Models.* 2011;8(4):161-166.
15. Kindt S, Imschoot J, Tack J. Prevalence of and impact of pantoprazole on nocturnal heartburn and associated sleep complaints in patients with erosive esophagitis. *Dis Esophagus.* 2011;24(8):531-7.
16. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700.

17. Ferini-Strambi L. Neuropathic pain and sleep: a review. *Pain Ther.* 2017;6(Suppl 1):19-23.
18. Dimsdale JE, Norman D, DeJardin D, Wallace MS. The effect of opioids on sleep architecture. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(1):33-6.
19. Tang NKY, Stella MT, Banks PDW et al. The effect of opioid therapy on sleep quality in patients with chronic non-malignant pain: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2019;45:105-26.
20. Reddy R, Adamo D, Kufel T et al. Treatment of opioid-related central sleep apnea with positive airway pressure: a systematic review. *J Opioid Manag.* 2014;10(1):57-62.
21. Wang D, Yee BJ, Grunstein RR, Chung F. Chronic opioid use and central sleep apnea, where are we now and where to go? *Anesth Analg.* 2021;132(5):1244-53.
22. Oishi Y, Yoshida K, Scammell TE et al. The roles of prostaglandin E2 and D2 in lipopolysaccharide-mediated changes in sleep. *Brain Behav Immun.* 2015;47:172-7.
23. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): a familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature (Austin).* 2021;8(4):351-71.
24. Placidi F, Mattia D, Romigi A et al. Gabapentin-induced modulation of interictal epileptiform activity related to different vigilance levels. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(9):1637-42.
25. Carvalho BMS, Chaves J, da Silva AM. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture parameters in adults. *Sleep Sci.* 2022;15(2):224-44.
26. Romigi A, Izzi F, Marciani MG et al. Pregabalin as add-on therapy induces REM sleep enhancement in partial epilepsy: a polysomnographic study. *Eur J Neurol.* 2009;16(1):70-5.
27. Nesbitt AD, Leschziner GD, Peatfield RC. Headache, drugs and sleep. *Cephalalgia.* 2014;34(10):756-66.
28. Goadsby PJ, Dodick DW, Almas M et al. Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack. *Cephalalgia.* 2007;27(3):254-62.
29. Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z et al. Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. *Sleep Med Rev.* 2009;13(5):363-77.
30. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):796-807.