

Prevalence kouření u střeoevropských pacientů s narkolepsií s kataplexií, narkolepsií bez kataplexie a idiopatickou hypersomnií

Smoking Prevalence in Group of Central-European Patients with Narcolepsy-cataplexy, Narcolepsy without Cataplexy and Idiopathic Hypersomnia

Souhrn

Cíl: Zmapování závislosti na tabáku u osob s narkolepsií s kataplexií (NC), s narkolepsií bez kataplexie (N) a s idiopatickou hypersomnií (IH). Ověření hypotézy, že ve střední Evropě je prevalence kouření u NC proti N a IH vyšší. **Soubor a metodika:** Podle vlastního strukturovaného dotazníku jsme se ptali na kouření 172 dospělých pacientů, z toho 111 s NC, 37 N a 24 IH v průběhu ambulantního vyšetření nebo telefonického pohovoru. **Výsledky:** Pravidelnými kuřáky ve skupině NC je 46,8 % pacientů, ve skupině N 18,9 % pacientů a ve skupině IH 12,5 % pacientů. Zastoupení kuřáků ve skupině NC je významně vyšší oproti hodnotě 16,4 % kuřáků ve skupině N a IH dohromady ($p = 0,0006$; two-sided Fischer test). **Závěr:** Zastoupení kuřáků je u NC oproti běžné populaci více než dvojnásobné (prevalence aktivních denních kuřáků v České republice je 18 %) a je vyšší než u nemocných s N a IH dohromady.

Abstract

Aim: To map the prevalence of smoking among patients with narcolepsy-cataplexy (NC), narcolepsy without cataplexy (N) and idiopathic hypersomnia (IH) and verify whether smoking prevalence in NC patients is higher than in N and IH patients in Central Europe. **Methods:** We asked 172 adult patients about smoking (111 of them with NC, 37 with N and 24 with IH) using our own structured questionnaire during their outpatient examination or during phone interview. **Results:** Daily smokers represented 46.8% in the NC group, 18.9% in N and 12.5% in the IH group. The prevalence of smoking in the N and IH group together is 16.4%, i.e. significantly lower than the prevalence in the NC group ($p = 0.0006$, two-sided Fisher test). **Conclusion:** The prevalence of daily smoking among patients with NC is more than twice as high as in the Czech general adult population (18%), and higher than smoking prevalence among N and IH patients together.

Práce byla podpořena grantem PRVOUK P26/LF1/4.

Klíčová slova

narkolepsie s kataplexií – narkolepsie bez kataplexie – idiopatická hypersomnie – hypocretin/orexin – závislost – kouření – nikotin

Key words

narcolepsy-cataplexy – narcolepsy without cataplexy – idiopathic hypersomnia – hypocretin/orexin – addiction – smoking – nicotine

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Peřinová¹, A. Wierzbicka²,
E. Feketeová³, D. Kemlink⁴,
P. Kovalská¹, J. Nepožitek¹,
V. Ibarburu¹, E. Králíková⁵,
S. Nevšímalová¹, K. Šonka¹

¹ Centrum pro poruchy spánku a bdění, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

² Department of Clinical Neurophysiology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

³ Neurologická klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice

⁴ Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Centrum pro závislé na tabáku, 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze



MUDr. Pavla Peřinová
Centrum pro poruchy spánku a bdění
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. LF UK a VFN v Praze
Kateřinská 30
128 21 Praha
e-mail: pavla-perinova@seznam.cz

Přijato k recenzi: 2. 1. 2017

Přijato do tisku: 12. 5. 2017

Úvod

Narkolepsie s kataplexií (NC), narkolepsie bez kataplexie (N) a idiopatická hypersomnie (IH) jsou chronická neurologická onemocnění řadící se mezi centrální hypersomnie. Jejich společným projevem je nadměrná denní spavost.

NC je onemocnění s prevalencí přibližně 0,045 % v Severní Americe a Evropě [1]. Prvním vrcholem manifestace je věk 15–20 let, druhým pak období 35–40 let, ale nástup příznaků se může objevit kdykoli v rozmezí od dětství do přibližně 60 let [2]. Vedle nadměrné denní spavosti jsou pro NC typické kataplexie (opakované stavy svalové atonie během bdělosti, zpravidla vyvolané náhlou situací s emotivním významem, např. smíchem, pláčem nebo momentem překvapení) a dále spánková obrna a hypnagogické halucinace objevující se typicky na přechodu spánku a bdělosti a postihující přibližně polovinu nemocných. Většina pacientů má navíc fragmentovaný noční spánek. Při denním i nočním spánku se často podaří zachytit REM spánek v prvních 15 min od usnutí (Sleep Onset REM period; SOREMP). Etiopatogeneze nemoci spočívá ve vymizení neuronů produkujících hypokretin (Hcrt) v laterálním hypothalamu [3]. Ačkoli mechanismus jejich úbytku není

přesně znám, poznatky z posledních 20 let shodně ukazují na autoimunitní inzult zprostředkovaný T buňkami cílený specificky proti hypokretinovým neuronům u geneticky predisponovaných jedinců [4]. Svědčí pro to mimo jiné velmi silná asociace s HLA třídy I, zvláště pak s alelou HLA-DQB1*06:02, která je u nemocných s NC přítomna ve více než 85 % [5]. Dosavadní poznatky také uvádějí, že je tento specifický autoimunitní proces u geneticky vnímavých jedinců spuštěn různými environmentálními podněty, např. streptokokovou infekcí [6] nebo H1N1 vakcínací či samotnou H1N1 infekcí [7].

O etiopatogenezi N je známo velmi málo; nejsou dostatečné doklady o chybění hypokretinových neuronů a hladina Hcrt 1 v mozkomíšním moku je normální. Výskyt alely HLA-DQB1*06:02 se pohybuje asi kolem 40 %, přičemž v běžné populaci je to kolem 25 %. Vedoucím klinickým příznakem je nadměrná denní spavost, kataplexie se nevyskytují, rovněž spánková obrna a hypnagogické halucinace jsou přítomny podstatně méně často. Výskyt SOREMP je součástí diagnostických kritérií [8].

IH je vzácná nemoc s nadměrnou denní spavostí, která stejně jako N není vyvolána deficitem hypokretinu. Nemocní mívají obtíže s ranním probouzením, které je protra-

hované a často spojené s příznaky spánkové opilosti. Kataplexie chybí a nevyskytuje se SOREMP [9].

Závislost na tabáku patří celosvětově mezi nejrozšířenější závislosti, Českou a Slovenskou republiku a Polsko nevyjímaje. Prevalence současných kuřáků je podle výsledků z roku 2015 24 %, přičemž 18,2 % české populace nad 15 let je kuřáky pravidelnými (denními) [10]. Vzhledem k tomu, že nikotin má v malé dávce stimulační účinky na centrální nervový systém (CNS), je zajímavé sledovat jeho roli u nemocí, jejichž hlavním klinickým rysem je nadměrná denní spavost, zejména u centrálních hypersomnií. Jelikož jsou dosavadní data týkající se kouření u těchto nemocí omezená, rozhodli jsme se výskyt kuřáctví zmapovat na našem souboru českých, slovenských a polských pacientů. Zároveň jsme chtěli ověřit hypotézu, že je prevalence kouření u NC (Hcrt-deficientní onemocnění) oproti N s IH (Hcrt-non-deficientní onemocnění) vyšší i ve střední Evropě s dominantně slovanským obyvatelstvem podobně, jako prokázali Barateau et al ve Francii [11]. Šlo by tak o posílení domněnky, že se na vzniku závislosti na nikotinu u NC podílí odlišný patofyziologický mechanismus související s nedostatkem Hcrt.

Soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno celkem 172 dospělých pacientů, kteří jsou sledováni v Centru pro poruchy spánku a bdění při Neurologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze (121 pacientů), na Neurologické klinice LF UPJŠ a UNLP v Košicích (11 pacientů) a Institutu neurologie a psychiatrie ve Varšavě (40 pacientů). Jednalo se o pacienty s jednoznačnou diagnózou NC, N, nebo IH. Všichni splnili diagnostická kritéria podle třetího vydání Mezinárodní klasifikace poruch spánku z roku 2014 (ICSD3). U nemocných, kteří byli diagnostikováni před rokem 2014, kdy byla vydána ICSD3, byla pečlivě zkontrolována konformita s ICSD3. Relevantní klinické údaje společně s výsledkem spánkové efektivity (tj. poměru mezi souhrnným trváním všech spánkových stadií a dobou strávenou na lůžku vyjádřeného v procentech) z noční polysomnografie byly doplněny z lékařské dokumentace pacientů.

Data týkající se kouření byla získána anamnesticky v průběhu ambulantního vyšetření nebo pomocí telefonického kontaktu, během nichž byly respondentům pokládány otázky z námi sestaveného strukturovaného dotazníku. Po úvodním dotazu na kuřáckou anamnézu byli účastníci studie rozděleni na

Tab. 1. Klinické a kuřácké charakteristiky souboru.

| | NC (n = 111) průměr (SD) | N (n = 37) průměr (SD) | IH (n = 24) průměr (SD) |
|--|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| věk (roky) | 43,5 (16,2) | 40,2 (14,8) | 38,4 (13,4) |
| muži/ženy (n/n) | 53/58 | 16/21 | 9/15 |
| BMI | 28,7 (5,2) | 26,1 (4,3) | 24,6 (4,1) |
| věk vzniku nemoci (roky) | 22,7 (10,0) | 23,6 (12,2) | 25,0 (12,6) |
| ESS | 17,9 (3,6) | 16,8 (3,6) | 14,4 (3,6) |
| spánková efektivita (%) | 83,4 (9,2) | 90,9 (7,2) | 91,0 (5,4) |
| kuřácké zvyklosti | | | |
| pravidelní kuřáci (%) | 46,8 | 18,9 | 12,5 |
| bývalí kuřáci (%) | 15,4 | 18,9 | 20,8 |
| celoživotní nekuřáci (%) | 37,8 | 62,2 | 66,7 |
| věk první cigarety (roky) | 15,9 (4,2) | 14,1 (2,8) | 19,3 (4,9) |
| věk zahájení pravidelného kouření (roky) | 19,5 (5,5) | 16,1 (3,0) | 22,3 (5,0) |
| počet vykouřených cigaret denně | 14,0 (10,0) | 16,7 (5,3) | 13,9 (12,2) |

NC – narkolepsie s kataplexií, N – narkolepsie bez kataplexie, IH – idiopatická hypersomnie, SD – standardní odchylka, BMI – body mass index, ESS – Epworth sleepiness scale, pravidelní kuřáci – v době dotazování alespoň jedna vykouřená cigareta denně, bývalí kuřáci – za život vykouřili více než 100 cigaret, ale v době dotazování již nekouří, celoživotní nekuřáci – méně než 100 vykouřených cigaret za život.

současné pravidelné kuřáky (tj. osoby kouřící alespoň 1 cigaretu denně), bývalé kuřáky (tj. osoby, které za svůj život vykouřily více než 100 cigaret, ale v současné době již nekouří) a na nekuřáky (celoživotně nevykouřili 100 a více cigaret), tedy ve shodě s terminologií WHO [12]. U bývalých a současných kuřáků byly otázky dále cíleny na věk první cigarety, věk zahájení pravidelného kouření a počet denně vykouřených cigaret. Rovněž bylo dotazem ověřeno, jaký typ kuřiva pacient preferoval.

Výsledná data zjištěná u jednotlivých skupin NC, N a IH byla nejprve porovnána s údaji platnými pro běžnou českou populaci, vycházejícími ze sociodemografického výzkumu pro Státní zdravotní ústav z roku 2015. Následně byly posouzeny výsledky skupiny NC oproti skupině N + IH.

Všechny statistické testy byly prováděny pomocí programu STATISTICA 12 CZ (StatSoft, Inc. 2013, www.statsoft.com). Kvalitativní znaky byly hodnoceny Fischerovým přesným dvoustranným testem, kvantitativní parametry vzhledem k jejich normálnímu rozdělení pak Studentovým t-testem s korekcí pro nestejné rozptyly.

Studii schválila Etická komise VFN a nemocní písemně vyjádřili souhlas s výzkumným zpracováním svých dat.

Výsledky

Klinická charakteristika a kuřácké zvyklosti

Soubor tvořilo 172 pacientů, z nichž 111 splňovalo diagnostická kritéria NC, 37 N a 24 IH. Charakteristika jednotlivých skupin vč. kuřáckých návyků je uvedena v tab. 1. Žádné signifikantní rozdíly v demografických parametrech nebyly nalezeny.

Srovnání NC oproti N + IH

Průměrný věk skupiny NC (n = 111) a skupiny N + IH (n = 61) se nelišil (p = 0,89). Na rozdíl od prevalence pravidelných kuřáků ve skupině NC (46,8 %) je prevalence pravidelných kuřáků ve skupině Hcrt-non-deficientních hypersomnií (N + IH) výrazně nižší (16,4 %; p = 0,0006; two-sided Fischer test). V počtu denně vykouřených cigaret, věku první ciga-

rety a věku zahájení pravidelného kouření statisticky významný rozdíl nebyl prokázán.

Diskuze

Prevalence pravidelných kuřáků v české populaci nad 15 let je 18,2 % [10]. Prevalence pravidelných kuřáků ve skupině NC našeho souboru je tak více než dvojnásobně vyšší (46,8 %) než v běžné české populaci. Není však rozdíl v zastoupení bývalých kuřáků – 17,2 % v české populaci oproti 15,4 % u NC. Podíl kuřáků zastoupený u dalších dvou skupin nemocných je s českou populací srovnatelný (18,9 % v případě N) nebo dokonce nižší (12,5 % v případě IH).

Srovnání NC (onemocnění s chybějícím Hcrt 1) s N a IH (nemoci, které nemají alterovanou hypocretinovou transmisí) přineslo zjištění, že nemocní ve skupině NC referují pravidelné užívání tabáku statisticky významně častěji než nemocní ve skupině N + IH. Jedná se o výsledek podporující tvrzení, že mechanismus vzniku závislosti je u NC od ostatních hypersomnií odlišný a mohl by souviset se snížením Hcrt transmise. Role Hcrt při vzniku závislosti je stále posuzována. Studie uvádějí vyšší míru impulzivitu a vyhledávání smyslové zkušenosti u NC, která může vysvětlovat vyšší tendenci kouřit [13]. Naše výsledky jsou však odlišné oproti výsledkům pokusů na zvířatech, které naznačují, že stav nedostatku Hcrt představuje spíše protektivní faktor vzniku závislosti [14–16] a oproti klinické zkušenosti, že u pacientů medikovaných stimulanty nevniká závislost [17,18]. Naš výsledek je ve shodě s francouzskou multicentrickou studií [11] a zdá se tedy, že není ovlivněn kulturními nebo etnickými rozdíly v přístupu ke kouření.

Limitem této práce je malý počet nemocných v jednotlivých skupinách, daný ovšem prevalencí sledovaných diagnóz.

Závěr

V našem souboru nemocných jsme prokázali více než dvojnásobně vyšší prevalenci kuřáků ve skupině NC oproti běžné české populaci a signifikantně vyšší prevalenci kuřáků ve skupině NC oproti skupině N a IH dohromady.

Literatura

- Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology* 2002;58(12):1826–33.
- Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 2001;57(11):2029–33.
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27(3):469–74.
- Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, et al. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol* 2015;14(3):318–28. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70218-2.
- Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998;50(2 Suppl 1):16–22.
- Aran A, Lin L, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32(8):978–83.
- Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, et al. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014;13(6):600–13. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70075-4.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.
- Billiard M, Šonka K. Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev* 2015;29:23–33. doi: 10.1016/j.smrv.2015.08.007.
- Sovinová H, Csémy L. Užívání tabáku a alkoholu v České republice v roce 2015. Státní zdravotní ústav, Praha. Dostupné z URL: http://www.szu.cz/uploads/documents/czcp/zavislosti/Uzivani_tabaku_2015.pdf.
- Barateau L, Jaussent I, Lopez R, et al. Smoking, alcohol, drug use, abuse and dependence in narcolepsy and idiopathic hypersomnia: a case-control study. *Sleep* 2016;39(3):573–80. doi: 10.5665/sleep.5530.
- WHO (2008) MPOWER. [online from 2016]. Available in URL: <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/>.
- Dimitrova A, Fronczek R, Van der Ploeg J, et al. Reward-seeking behaviour in human narcolepsy. *J Clin Sleep Med* 2011;7(3):293–300. doi: 10.5664/JCSM.1076.
- von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, et al. Orexin and leptin are associated with nicotine craving: a link between smoking, appetite and reward. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(4):570–7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.09.005.
- Kenny PJ. Tobacco dependence, the insular cortex and the hypocretin connection. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;97(4):700–7. doi: 10.1016/j.pbb.2010.08.015.
- Plaza-Zabala A, Flores Á, Martín-García E, et al. A role for hypocretin/orexin receptor-1 in cue-induced reinstatement of nicotine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(9):1724–36. doi: 10.1038/npp.2013.72.
- Boutrel B, Steiner N, Halfon O. The hypocretins and the reward function: what have we learned so far? *Front Behav Neurosci* 2013;7:59. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00059.
- Bayard S, Dauvilliers YA. Reward-based behaviors and emotional processing in human with narcolepsy-cataplexy. *Front Behav Neurosci* 2013;7:50. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00050.