Неэпилептические пароксизмальные расстройства. Нарколепсия.

Студентка 536 группы Тихонова Мария Владимировна

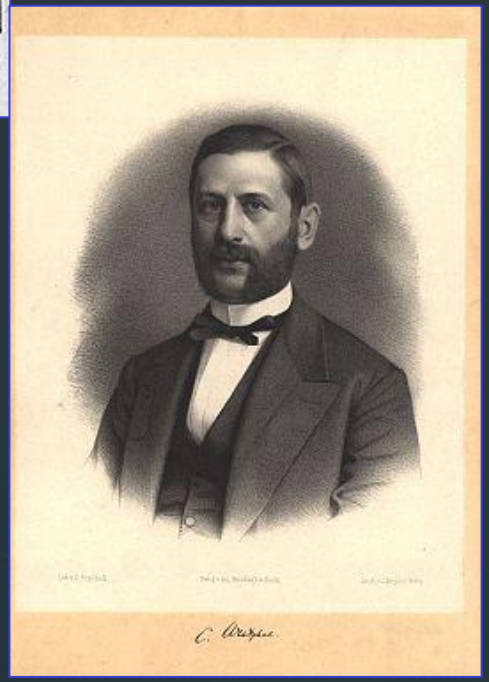
Определение

Нарколепсия — одна из форм пароксизмальных гиперсомний, во многих публикациях ей даётся следующее определение «нарколепсия - заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся чрезмерной дневной сонливостью, плохим качеством ночного сна, каталексией и патологическими проявлениями быстрого сна у бодрствующего человека»

Историческая справка

Считается, что первыми, кто описал заболевание, были Карл Фридрих Отто фон Вестфаль (1877) и Жан Батист Желино (1880). Вестфаль в описании нарколепсии особое внимание уделял феномену каталепсии и предполагал эпилептическую природу болезни, а Ж.Б. Желино подробно описал атаки сна с провоцирующими триггерами и ввел термин «нарколепсия» (греч.: narke — оцепенение, сон; lepsis — взятие), рассматривая нарколепсию как форму невроза.

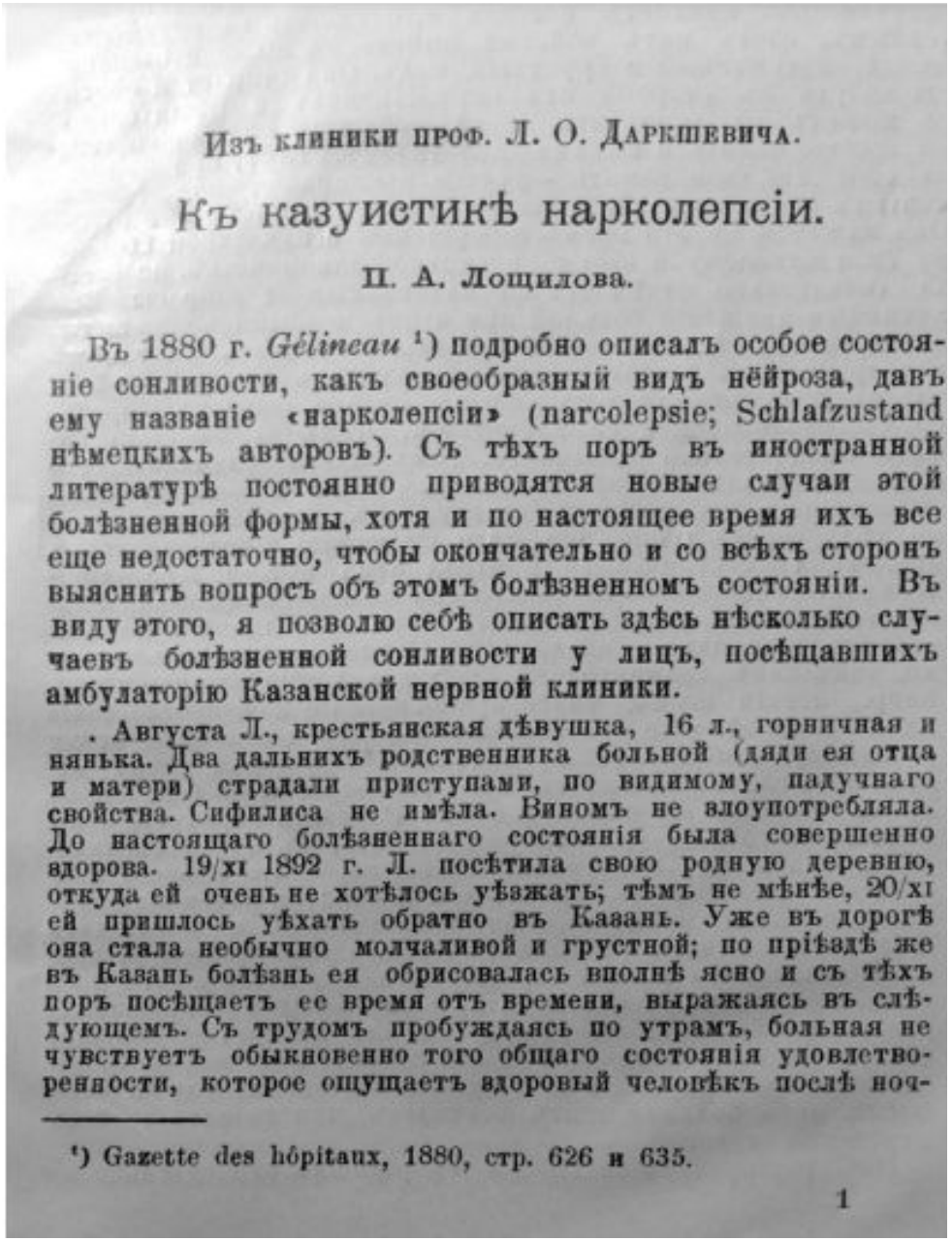
В России первое клиническое описание этого заболевания появилось в 1895 г. в журнале «Врач». Оно было выполнено П.А. Лощиловым в клинике великого русского невропатолога и нейрогистолога, а также одного из основоположников нейрохирургии Л.О. Даркшевича в Казани. Доктор П.А. Лощилов описал 4 случая нарколепсии, 2 из которых возникли у пациентов с истерией, а 2 других — изолированно от каких-либо других неврологических расстройств.



Историческая справка

Пример описания П.А. Лощиловым пациента с предполагаемой нарколепсией без истерического расстройства.

Крестьянка 16 лет, горничная и нянька, два ее дяди страдали приступами предположительно падучего свойства. Сифилиса не было. После отъезда из деревни в Казань, откуда пациентка очень не хотела уезжать, стала страдать сложностью просыпания утром, отмечает отсутствие чувства высыпания после ночного сна, низкую работоспособность и полудремное состояние в течение дня (движения медленны, вялы и не точны, не может вышивать), которые периодически сменяются сном. Пациентка могла уснуть при подметании пола, опершись на метлу, или, идя по делам, сесть посреди двора и уснуть до прихода отца. Слабый раздражитель в виде легкого шума, тихого прикосновения или произнесения ее имени пробуждает ее. Пациентка не помнит, что происходит с ней в моменты сна. Такое состояние пациентки длится обычно около недели, а затем проходит. К моменту обращения в клинику у пациентки было 4 периода подобной сонливости, каждый раз провоцируемые грустным настроением после возвращения из родной деревни. Объективно признаков патологии со стороны соматической или неврологической системы не обнаружено. Пациентка получила лечение в виде раствора брома внутрь и гальванизации позвоночного столба, также ей было порекомендовано вернуться жить в родную деревню, после чего приступов сонливости больше не возникало



Изъ клиники проф. Л. О. Даркшевича.

Къ казуистикѣ нарколепсіи.

П. А. Лощилова.

Въ 1880 г. *Gélineau* [1]) подробно описалъ особое состояніе сонливости, какъ своеобразный видъ нѣйроза, давъ ему названіе «нарколепсіи» (narcolepsie; Schlafzustand нѣмецкихъ авторовъ). Съ тѣхъ поръ въ иностранной литературѣ постоянно приводятся новые случаи этой болѣзненной формы, хотя и по настоящее время ихъ все еще недостаточно, чтобы окончательно и со всѣхъ сторонъ выяснить вопросъ объ этомъ болѣзненномъ состояніи. Въ виду этого, я позволю себѣ описать здѣсь нѣсколько случаевъ болѣзненной сонливости у лицъ, посѣщавшихъ амбулаторію Казанской нервной клиники.

. Августа Л., крестьянская дѣвушка, 16 л., горничная и нянька. Два дальнихъ родственника больной (дяди ея отца и матери) страдали приступами, по видимому, падучнаго свойства. Сифилиса не имѣла. Виномъ не злоупотребляла. До настоящаго болѣзненнаго состоянія была совершенно здорова. 19/XI 1892 г. Л. посѣтила свою родную деревню, откуда ей очень не хотѣлось уѣзжать; тѣмъ не мѣнѣе, 20/XI ей пришлось уѣхать обратно въ Казань. Уже въ дорогѣ она стала необычно молчаливой и грустной; по пріѣздѣ же въ Казань болѣзнь ея обрисовалась вполнѣ ясно и съ тѣхъ поръ посѣщаетъ ее время отъ времени, выражаясь въ слѣдующемъ. Съ трудомъ пробуждаясь по утрамъ, больная не чувствуетъ обыкновенно того общаго состоянія удовлетворенности, которое ощущаетъ здоровый человѣкъ послѣ ноч-

[1]) Gazette des hôpitaux, 1880, стр. 626 и 635.

1

Нейробиология сна

Циклы сна и бодрствования человека регулируются определенными нейронными путями в головном мозге, берущими свое начало в гипоталамусе. Гипокретин (также известный как орексин) и гистаминовые нейроны расположены в гипоталамусе и активируют нейроны, способствующие пробуждению, по всему мозгу. Нейропептиды гипокретина увеличивают активность в областях мозга, которые подавляют фазу быстрого сна. Архитектура нормального цикла сна человека предназначена для чередования стадий быстрого и медленного сна таким образом, чтобы секреция гормонов происходила с интервалами в течение ночи, поддерживая гомеостаз.

Нейробиология сна

В нормальном цикле сна человек входит в фазу быстрого сна (REM) примерно через 60-90 минут. Сны происходят во время быстрого сна, и мозг сохраняет мышцы в расслабленном состоянии во время этой стадии сна, что мешает людям разыграть свои сны.

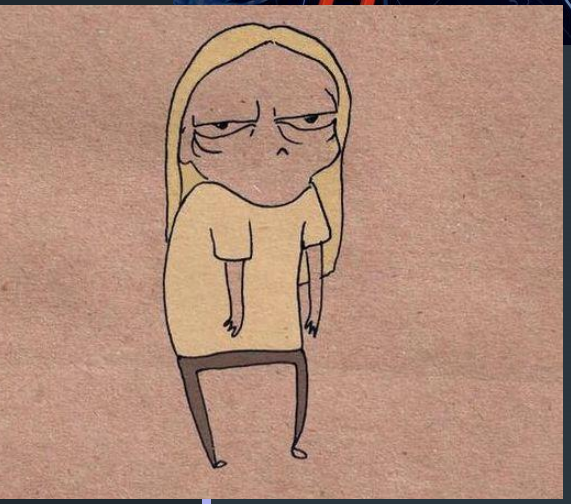
Больные нарколепсией часто входят в фазу быстрого сна в течение 15 минут после засыпания. Кроме того, мышечная слабость или активность во сне во время быстрого сна могут возникать во время бодрствования или отсутствовать во время сна.

Также изучение нарколептических приступов показало, что в большинстве случаев они представляют собой внезапные патологические включения во время бодрствования нейронного центра быстрого сна.

Этиология

Несмотря на прогресс в исследовании системы орексин-содержащих нейронов гипоталамуса и их роли в развитии нарколепсии, остается много неясного в патогенезе этого заболевания. Очевидно, что деструктивные изменения, происходящие в орексин-содержащих нейронах гипоталамуса, играют ведущую роль в патогенезе нарколепсии и катаплексии, но вопрос о причинах развития этих изменений во многих случаях остается открытым.

Остается не совсем неясным, почему именно гипокретиновые нейроны умирают. Однако исследования все чаще указывают на нарушения иммунной системы. HLA - лейкоцитарный антиген человека - гены играют важную роль в регуляции иммунной системы. Это семейство генов предоставляет инструкции по созданию группы связанных белков, называемых комплексом HLA, который помогает иммунной системе отличать хорошие белки от собственного тела человека и плохие, созданные чужеродными захватчиками, такими как вирусы и бактерии. Один из генов этого семейства - HLA-DQB1 . Вариант этого гена, называемый HLA-DQB1 06: 02 , увеличивает вероятность развития нарколепсии, особенно типа нарколепсии с катаплексией и потерей гипокретинов (также известных как орексины). Тем не менее до 30% здорового населения в целом обладают этим геном.



Этиология

Нарколепсия носит сезонный характер и с большей вероятностью разовьется весной и в начале лета после зимнего сезона, когда люди с большей вероятностью заболеют. Изучая людей вскоре после того, как у них развивается заболевание, ученые обнаружили, что люди с нарколепсией имеют высокий уровень антител к стрептолизину О, что указывает на иммунный ответ на недавнюю бактериальную инфекцию, такую как ангина.

В совокупности это говорит о том, что люди с данным генотипом подвержены риску развития нарколепсии после воздействия определенного триггера, например, определенных инфекций, которые заставляют иммунную систему атаковать организм.

Клинические варианты нарколепсии

Сейчас выделяют два подтипа нарколепсии, которые клинически различаются по наличию или отсутствию катаплексии, которая представляет собой внезапную потерю тонуса скелетных мышц в одной или нескольких областях тела без потери сознания. При нарколепсии 1 типа пациенты теряют около 90% гипокретиновых нейронов в гипоталамусе, вызывая ингибирование гормонов, способствующих бодрствованию, в дополнение к потере регуляции быстрого сна.

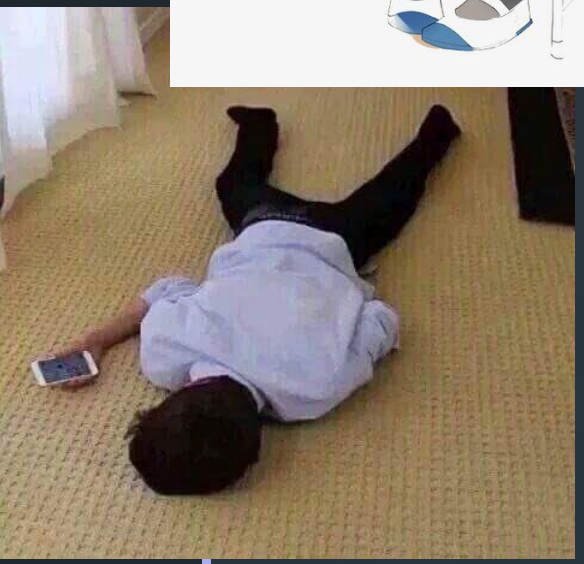
Напротив, у пациентов с нарколепсией 2 типа не было обнаружено значительной потери гипокретина в головном мозге и не было катаплексии. У них обычно также менее серьезные симптомы.

Также следует сказать о состоянии, известном как вторичная нарколепсия, которая возникникает в результате повреждения гипоталамуса. Помимо типичных симптомов нарколепсии, люди также могут иметь серьезные неврологические проблемы и спать длительное время (более 10 часов) каждую ночь.

Клиника

Течение нарколепсии хроническое, однако показано, что с возрастом степень выраженности заболевания может снижается.

Возраст появления симптомов обычно составляет от 10 до 25 лет, хотя время от первоначального проявления симптомов до формального диагноза часто задерживается на несколько лет.



Характерные клинические проявления нарколепсии

1) Избыточная сонливость, внешне проявляющаяся короткими, периодическими эпизодами микросна;

Сонливость обычно усиливается при бездействии, и сон часто бывает непреодолимым. Приступы сна могут возникать внезапно и быть достаточно короткими, чтобы проявляться как потеря сознания.

2) Катаплексия – это внезапные кратковременные приступы слабости скелетной мускулатуры различной степени тяжести, спровоцированные эмоциональным фоном.

Эмоциональный триггером обычно является смех, плач или стресс. Катаплексия может быть тонкой, например, когда пациент невнятно произносит слова, или экстремальной, например, когда пациент падает на пол. Пациент сохраняет сознание на протяжении каждого эпизода, который может длиться от нескольких секунд до нескольких минут. Потеря мышечного тонуса во время катаплексии напоминает паралич мышечной активности, который естественным образом возникает во время быстрого сна.

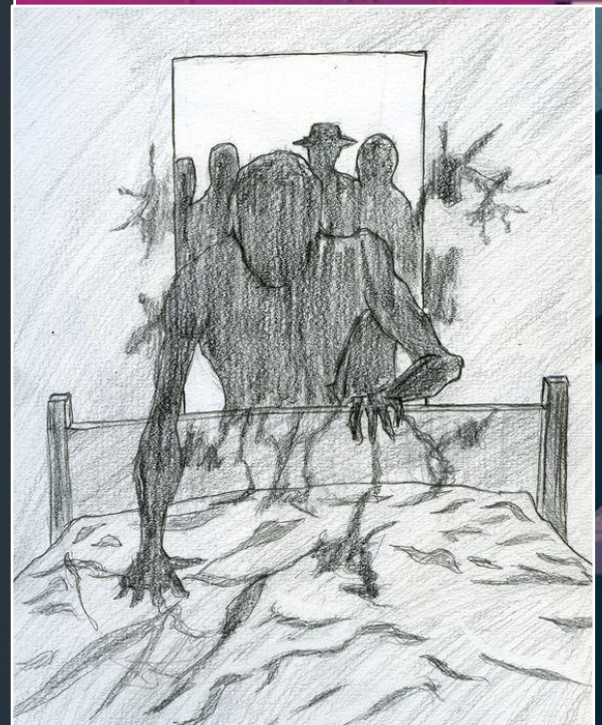
Симптомы катаплексии могут появиться через несколько недель или даже лет после начала чрезмерной дневной сонливости. У некоторых людей может быть только один или два приступа за всю жизнь, в то время как у других может быть много приступов в день.

Характерные клинические проявления нарколепсии

3) гипнагогические или реже гипнапомпические галлюцинации; (могут быть зрительными, слуховыми или тактильными) . В отличие от тех, которые возникают при психотических расстройствах, галлюцинации, как правило, связаны с сохраненным пониманием того, что они не реальны.

4) катаплексия засыпания и пробуждения («сонный паралич»), проявляющаяся невозможностью осуществить любое движение и произнести слово перед засыпанием или после пробуждения. Эти состояния являются пугающими для пациента; возникает чувство тревоги («давит домовой»);

5) нарушение ночного сна, наиболее часто характеризующееся частыми пробуждениями, устрашающими сновидениями, трудностями засыпания после пробуждения.



Клиника

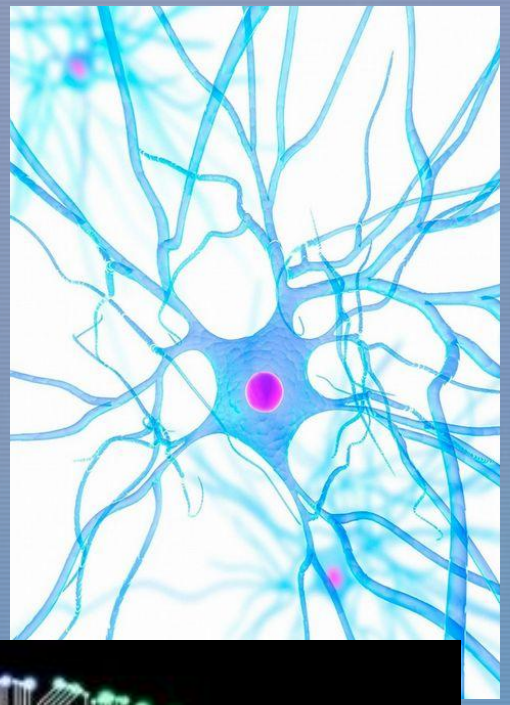
Нарушение памяти, яркие сны, увеличение веса, фрагментированный режим сна, депрессия / тревога и автоматическое поведение также являются признанными симптомами нарколепсии, хотя не каждый пациент с этим расстройством испытывает все эти симптомы.

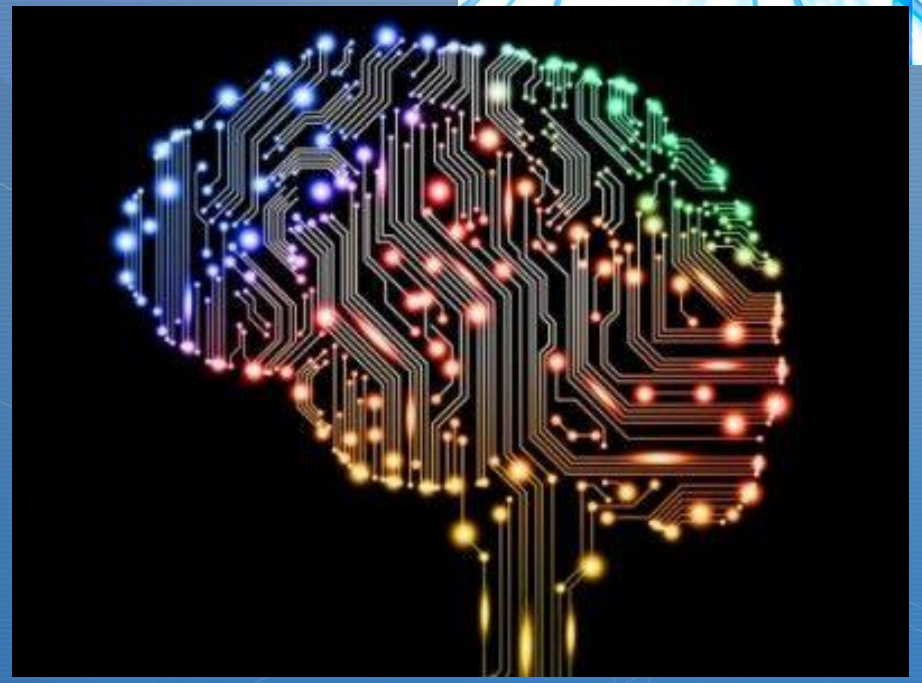
Например, только около 50% пациентов с нарколепсией проявляют автоматическое поведение - когда тело продолжает выполнять знакомые задачи во время бодрствования, а мозг находится в состоянии сна, что приводит к полной ретроградной амнезии.

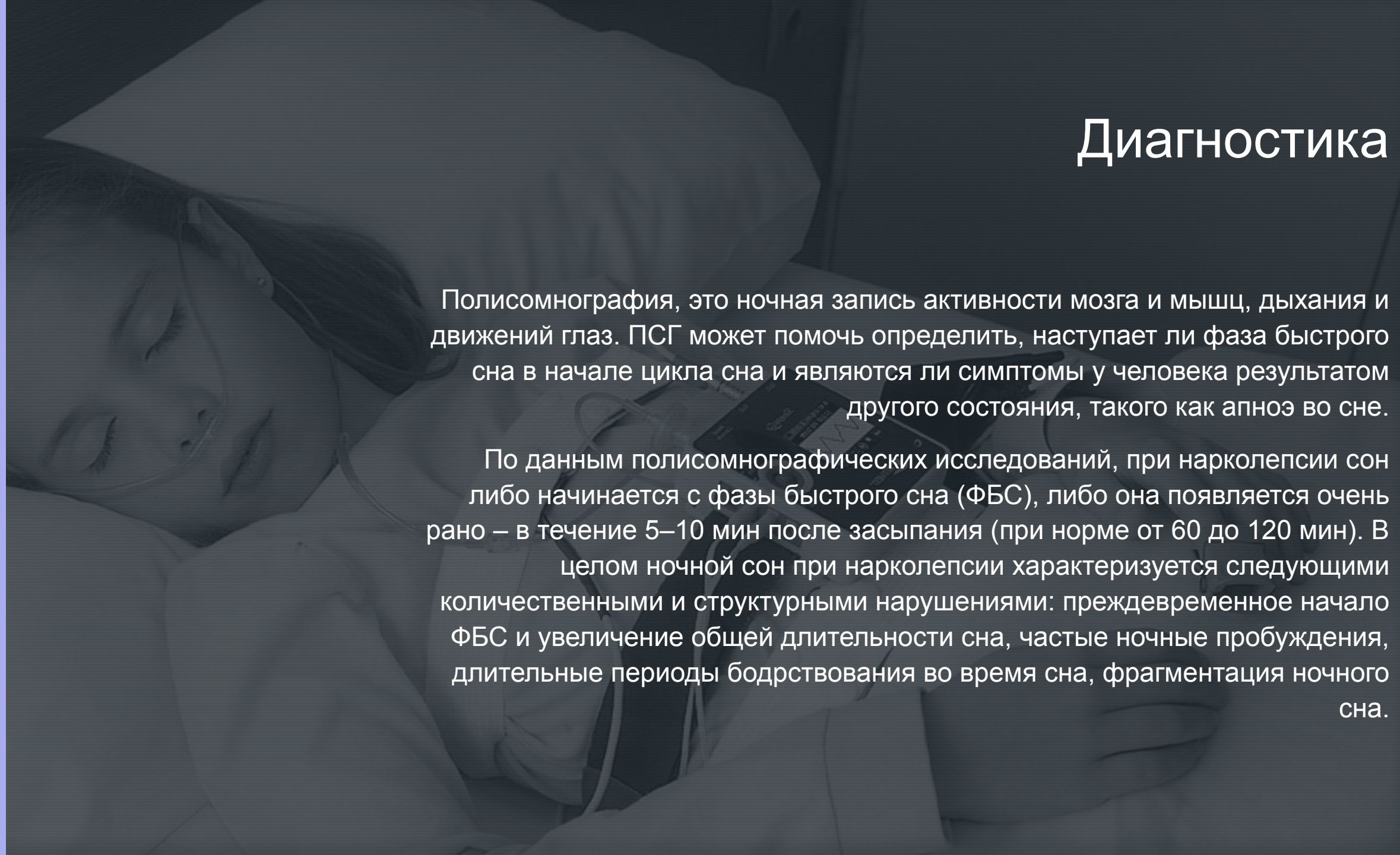
Диагностика

Диагностические критерии нарколепсии основываются на ее клинических проявлениях, однако для подтверждения диагноза «по мере возможности» необходимо проведение инструментальных исследований:

1. Полисомниографии
2. Множественный тест латентности сна







Диагностика

Полисомнография, это ночная запись активности мозга и мышц, дыхания и движений глаз. ПСГ может помочь определить, наступает ли фаза быстрого сна в начале цикла сна и являются ли симптомы у человека результатом другого состояния, такого как апноэ во сне.

По данным полисомнографических исследований, при нарколепсии сон либо начинается с фазы быстрого сна (ФБС), либо она появляется очень рано – в течение 5–10 мин после засыпания (при норме от 60 до 120 мин). В целом ночной сон при нарколепсии характеризуется следующими количественными и структурными нарушениями: преждевременное начало ФБС и увеличение общей длительности сна, частые ночные пробуждения, длительные периоды бодрствования во время сна, фрагментация ночного сна.

Диагностика

Методика МТЛС (множественный тест латентции ко сну) используется для объективной количественной оценки дневной сонливости и включает в себя регистрацию электроэнцефалографии (ЭЭГ), электрокулографии, подбородочной миографии и электрокардиографии (ЭКГ). Если средний латентный период сна оказывается меньше 5 мин, можно констатировать патологическую сонливость, однако не патогномонично и может наблюдаться при других состояниях (синдром обструктивных апноэ во сне, идиопатической гиперсомнии и т.д.). Для нарколепсии же более специфично укорочение латентного периода сна с быстрыми движениями глаз (БДГ)

Дифференциальная диагностика

Измерение уровня гипокретина в спинномозговой жидкости помогает дифференцировать нарколепсию 1 и 2 типов. Так как в отсутствие других серьезных заболеваний низкий уровень гипокретина почти наверняка указывает на нарколепсию 1 типа.

Уровень гипокретина 1 в спинномозговой жидкости при нарколепсии 1 типа составляет менее 110 пг/мл, что составляет одну треть от исходного нормального уровня, а средняя латентность сна ≤ 8 минут с ≥ 2 значениями SOREMP при тестировании множественной задержки сна.

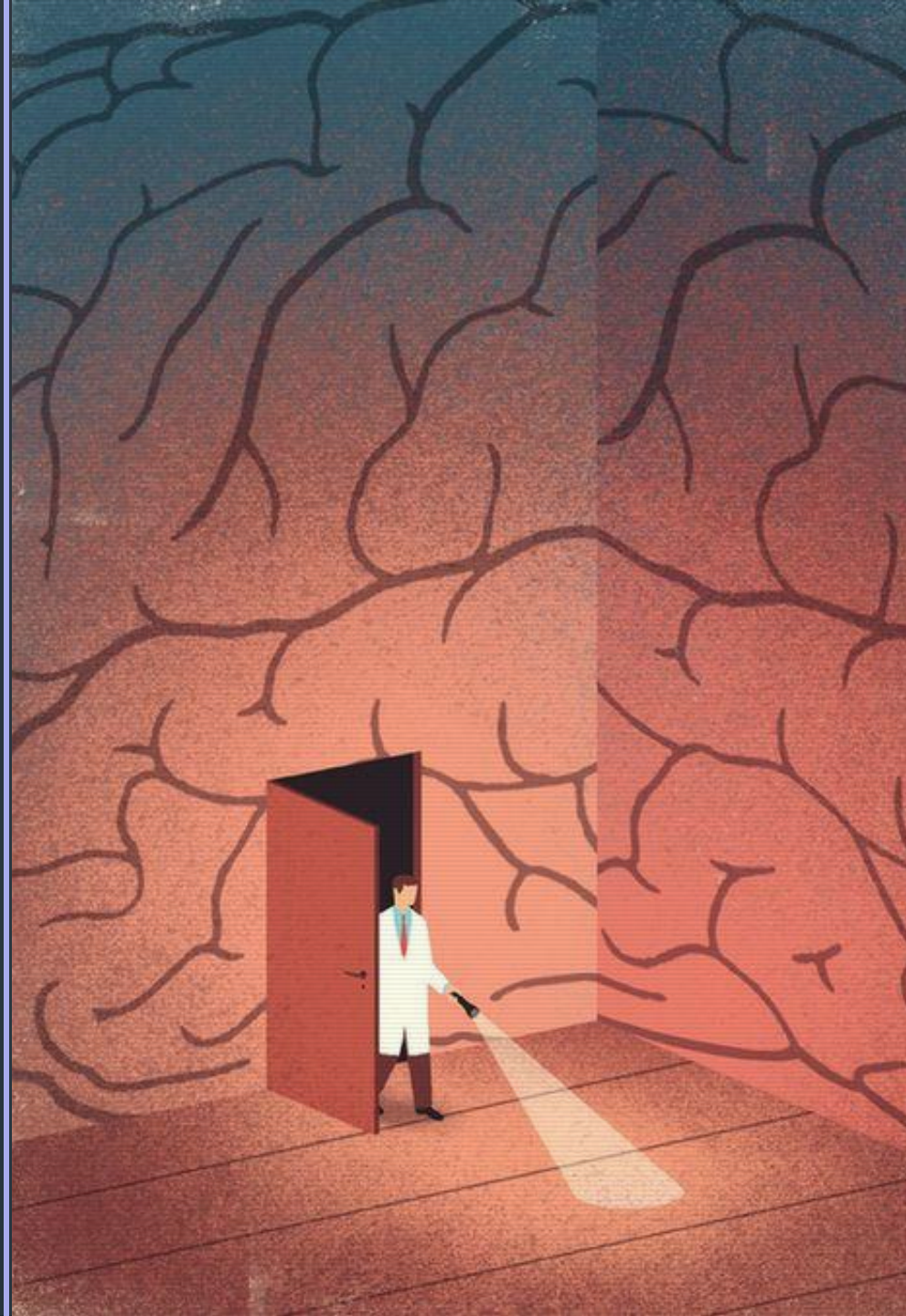
Средняя задержка сна при нарколепсии 2 типа составляет 8 минут или меньше, по крайней мере, с двумя SOREMP при тестировании множественной задержки сна.

Дифференциальная диагностика

Идиопатическая гиперсомния , другое нарушение центральной гиперсонливости. Диагностически он отличается от нарколепсии, так как существует менее 2-х SOREMP. В отличие от нарколепсии, при которой дневной сон обычно освежает, даже длительный сон при идиопатической гиперсомнии часто не помогает восстановить бодрствование. При идиопатической гиперсомнии сон обычно не фрагментирован, а ночных пробуждений мало. Время сна также часто может быть увеличено, тогда как при нарколепсии общее время сна в течение дня не может быть увеличено, но не консолидировано.

Дифференциальная диагностика

Синдром Клейне-Левина - более редкое заболевание гиперсомнии. Это эпизодически по сравнению с относительно стойкой сонливостью при нарколепсии и идиопатической гиперсомнии. Периоды гиперсомнии возникают с перерывами от нескольких дней до недель и сопровождаются когнитивными и поведенческими изменениями, включая гиперфагию и гиперсексуальность.



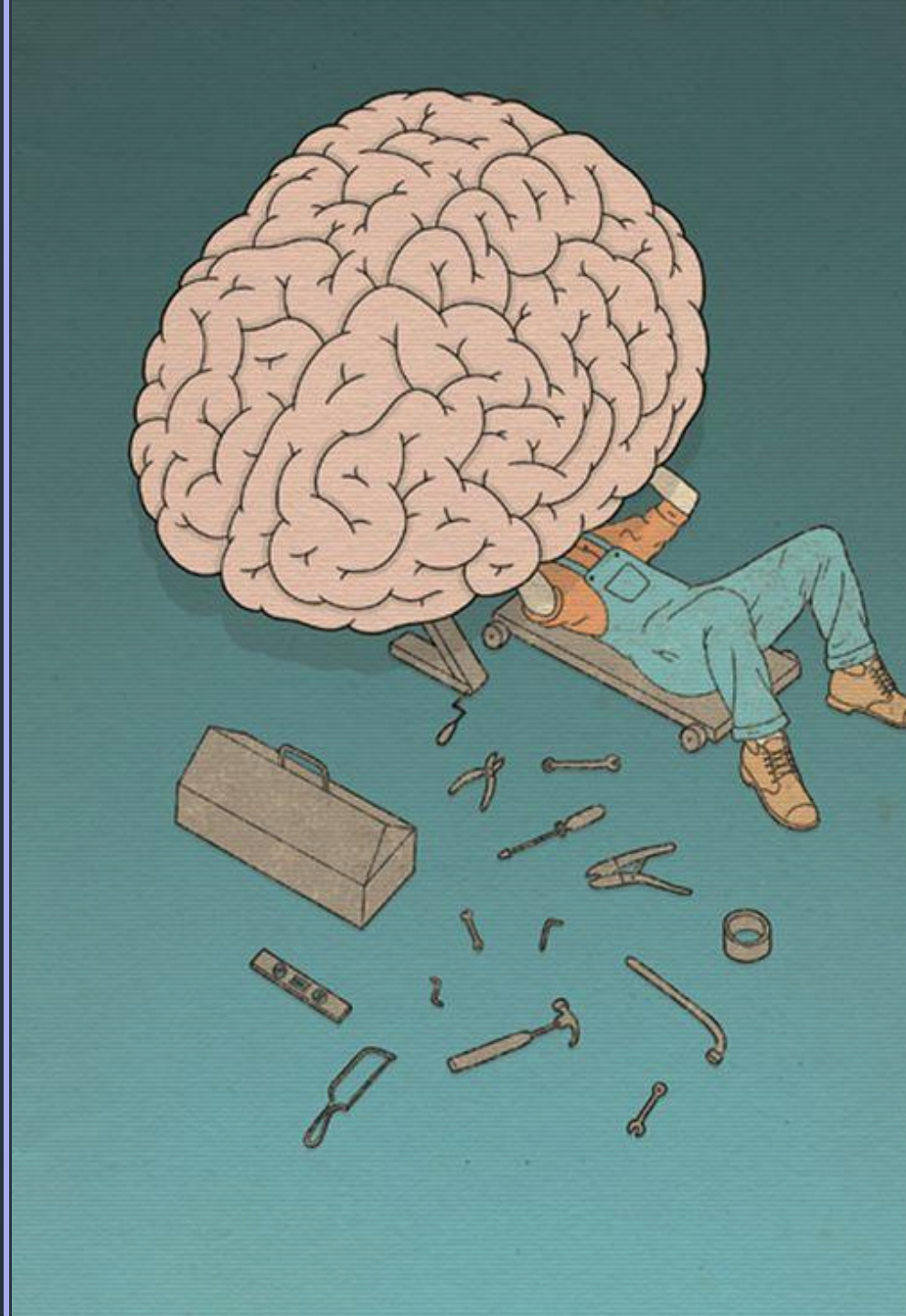
Дифференциальная диагностика

Разнообразная степень тяжести и распределения потери мышечного тонуса при катаплексии могут привести к ошибкам в диагностике. Наиболее часто диагностируются разные типы эпилептических приступов с фокальным и/или генерализованным началом. Лицевая катаплексия с подергиванием мышц лица, когда пациент теряет, затем восстанавливает контроль над мышцами лица, особенно в сочетании с отсутствием контакта, связанного с усталостью, может быть расценена как миоклонии мимических мышц лица или миоклоническими абсансами.

Лечение

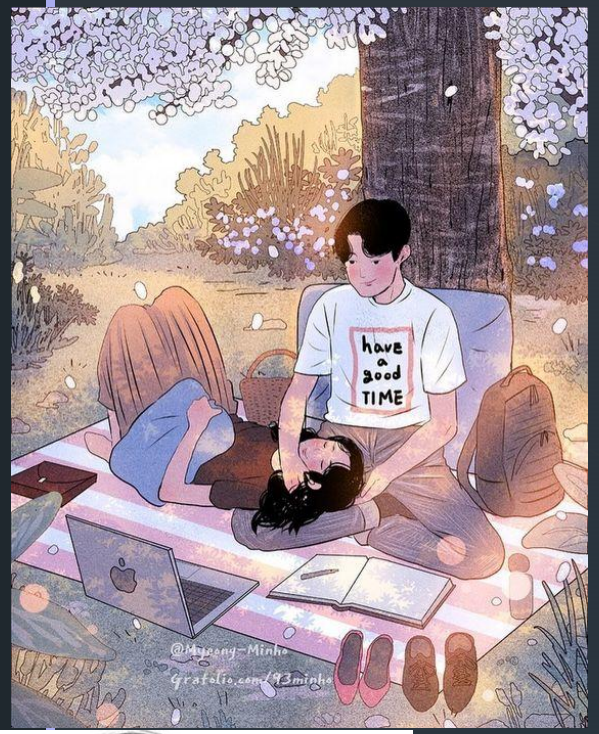
В настоящее время принят синдромальный подход к лечению нарколепсии. Выделяют следующие основные направления терапии:

1. Регулирование режима сна и бодрствования (немедикаментозные методы, поведенческая терапия)
2. Активизация дневного бодрствования
3. Улучшение ночного сна



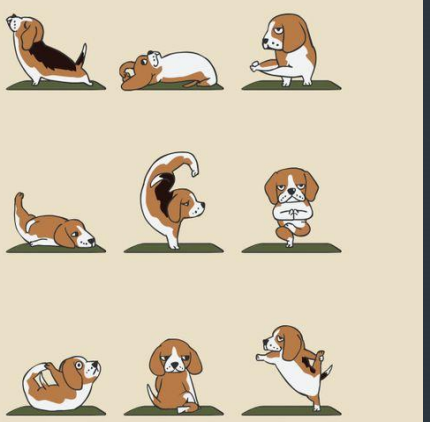
Лечение

Регулирование режима сна и бодрствования



При нарколепсии особую роль играет поведенческая терапия, предполагающая соответствующие рекомендации для пациента и направленная на уменьшение выраженности симптомов заболевания.

Хорошая гигиена сна имеет решающее значение для пациентов с нарколепсией и часто включает запланированный дневной сон. Продолжительность дневного сна может составлять от 20 минут до 2 часов и часто может привести к тому, что человек почувствует себя немного отдохнувшим на короткое время. Также можно использовать включает методику запланированных засыпаний (короткие периоды сна (15–20 мин) с 2–3-часовыми интервалами в течение дня)



Лечение

Регулирование режима сна и бодрствования

Было доказано, что постоянный распорядок отхода ко сну и избегание экранного времени (например, телевизора, компьютеров / планшетов или мобильных телефонов) в течение как минимум 2 часов перед сном оказались полезными для общего качества сна.

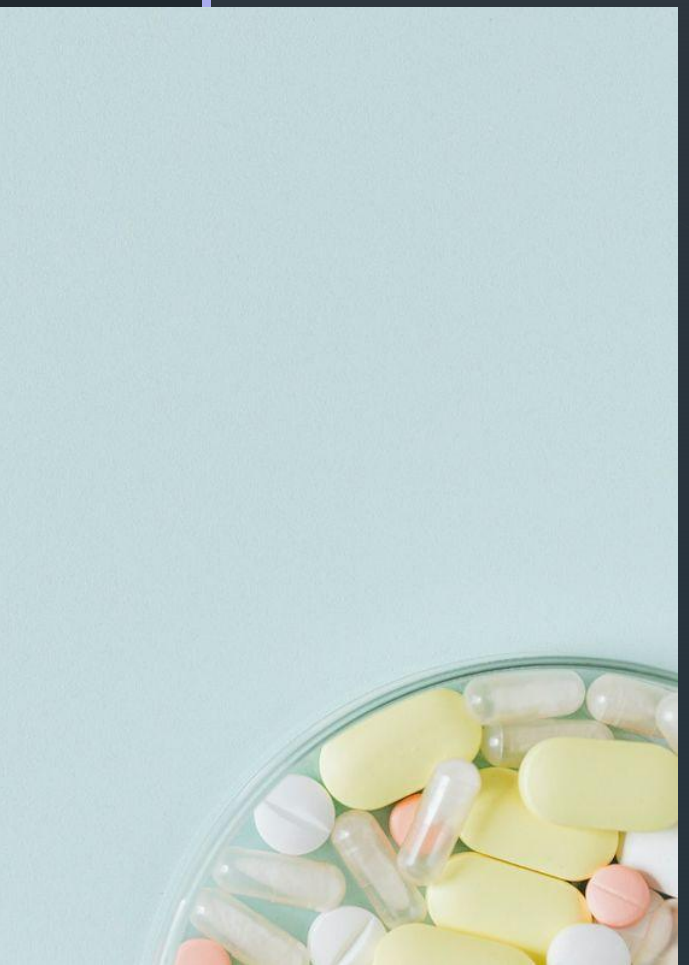
Выполнение упражнений не менее 20 минут в день также улучшает качество сна и может помочь предотвратить увеличение веса у пациентов с нарколепсией. Изменение диеты, например ограничение потребления кофеина, сахара и углеводов, может улучшить симптомы нарколепсии. Пациентам также следует избегать обильной еды прямо перед сном.

Лечение

Активизация дневного бодрствования

Активизация дневного бодрствования происходит за счет психостимуляторов (например, метилфенидат: риталин, модафинил, R-модафинил – в России не зарегистрированы), стимулирующих антидепрессантов из числа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина, трициклических антидепрессантов (имипрамин, кломипрамин), а также ноотропных препаратов утром.

Лечение
Активизация дневного бодрствования



Препаратами первой линии терапии дневной сонливости у взрослых с нарколепсией являются модафинил и армодафинил. Эффект модафинила реализуется за счет увеличения количества дофамина в полосатом теле и прилежащем ядре, норадреналина в гипоталамусе и вентролатеральном преоптическом ядре и серотонина в миндалевидном теле и коре лобных долей.

Модафинил в дозе 200–400 мг
Армодафинил принимается утром однократно, начиная со 100 мг до максимальной 250 мг / день.

Лечение
Активизация дневного бодрствования

К препаратам первой линии лечения каталепсии относится оксибутират натрия – метаболит гамма-аминомасляной кислоты. Добавление оксибутирата натрия к модафинилу сопровождается уменьшением субъективных и объективных показателей выраженности сонливости по сравнению с монотерапией модафинилом.

На сегодняшний день оксибат натрия можно найти только в жидкой форме, и его следует принимать дважды за ночь. Поэтому пациента следует разбудить ночью (часы могут быть полезны), чтобы принять вторую дозу. Рекомендуемая начальная доза составляет 4,5 г / ночь, разделенная на две равные дозы по 2,25 г, первая из которых вводится непосредственно перед сном, а вторая - через 2,5–3 часа. Постепенно к первоначальной начальной дозе следует добавлять дополнительно 1,5 г / ночь в неделю.

Лечение

Активизация дневного бодрствования

Препаратами второй линии терапии избыточной дневной сонливости при нарколепсии признаны метилфенидат, амфетамины (сочетание декстроамфетамина или амфетамина и декстроамфетамина либо амфетамина сульфата).

В рецепте предлагается начальная доза метилфенидата 10–20 мг утром во время завтрака и дополнительно 10–20 мг в обед. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг, обычно распределяется на 2–4 приема в течение дня

Феномен отскока катаплексии, который может возникать в течение нескольких недель после отмены (особенно резкого прекращения) этих препаратов.

Лечение

Активизация дневного бодрствования

Препаратами второй линии терапии катаплексии, также эффективными при сонном параличе и гипнагогических галлюцинациях, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или трициклические антидепрессанты.

В частности, речь идет о селективных ингибиторах обратного захвата серотонина с активирующим действием – флуоксетине (20–60 мг/сут) и подобных ему препаратах, венлафаксине (75–300 мг/сут), имипрамине (25–200 мг/сут), кломипрамине (25–200 мг/сут). Возможно применение антиконвульсантов, например карбамазепина в дозе 200–400 мг/сут.

Лечение
Улучшение ночного сна

Для купирования нарушения ночного сна используются также гипнотики – имидазопиридины в дозе 5–10 мг/сут, циклопирролоны в дозе 7,5 мг/сут. Возможно использование препаратов мелатонина в дозе 2–3 мг/сут

Лечение

К сожалению, существующие методы лечения имеют ряд ограничений (плохая переносимость, сложный режим приема, низкая эффективность и др.), что требует поиска более эффективных лекарственных препаратов

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением принципиально новых лекарственных препаратов, воздействующих на основные симптомы заболевания. Имеются в виду как орексиновые (гипокретиновые), так и неорексиновые (негипокретиновые) средства.

К препаратам негипокретиновой терапии относят:

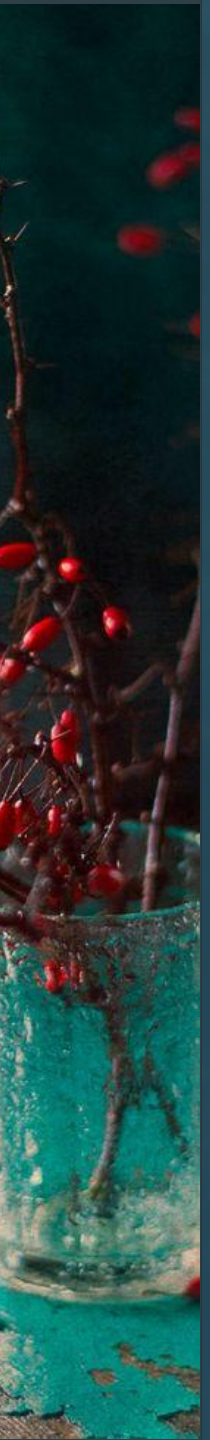
- блокаторы гистаминовых рецепторов – Н3-антагонисты (обратные агонисты);
- моноаминергические ингибиторы обратного захвата, ориентированные на конкретные медиаторы.

Лечение

Питолисант (pitolisant) – обратный агонист рецептора H3 получил одобрение в Европейском союзе в марте 2016 г. для лечения взрослых пациентов с нарколепсией первого и второго типов.

Прием препарата начинают с дозы 9 мг/сут, затем в течение недели доза титруется до максимальной 36 мг/сут. В ряде случаев питолисант эффективен уже в дозе 4,5 мг/сут.

В настоящее время еще несколько антагонистов H3-рецепторов проходят клинические испытания .



Спасибо за внимание.