

Melatonin - první zkušenosti v léčbě komorbidní insomnie



Šilhán P., Szilvásiová M., Novák V., Svobodová J., Bridzik R.
Psychiatrické oddělení a Klinika dětské neurologie FN Ostrava

Úvod:

Insomnie rozumíme nedostatečné množství spánku nebo jeho špatnou kvalitu, které podle kritérií MKN-10 trvají minimálně měsíc, vyskytují se alespoň 3x v týdnu a vedou k osobní nepohodě či narušení fungování pacienta. V případě, že nespavost není způsobena organickým postižením CNS či přidruženou somatickou chorobou, klasifikuje se jako neorganická insomnie. Neorganickou poruchu spánku klasifikujeme také tehdy, jestliže je nespavost součástí jiné psychické poruchy, ale pacient jí považuje za problém zásadní.

Melatonin je neurohormon epifyzy, který spolu s melatoninem vrací rytmicitu v savců a jeho denní výkyvy ovlivňují rytmus spánku-bdění. Jeho sekrece se fyziologicky zvyšuje po setmění, čímž přispívá k navození a udržení spánku. V praxi je indikován ke krátkodobé léčbě primární nespavosti u pacientů ve věku nad 55 let. Cílem práce bylo vyzkoušet účinek melatoninu v léčbě neorganické insomnie komorbidní s jinou psychiatrickou diagnózou, která je častým problémem v psychiatrické praxi.

Metodika:

Do sledování byly zařazeny 3 pacientky léčené v psychiatrické ambulanci pro rozdílné psychické potíže a přetrvávající poruchy spánku, tedy pro neorganickou insomii (F 51.0) a jinou duševní poruchu. Osloveno bylo 7 za sebou jdoucích pacientů starších 50 let splňujících uvedená kritéria, 3 pacientky souhlasily se zařazením do sledování.

Těmto pacientkám byla postupně vysazena stávající prohypnotická medikace, beze změny byla ponechána další psychofarmaka užívaná v době ostatních duševních poruch, následovalo 10 dnů bez hypnoticky působících léků a poté první PSG vyšetření doplněné o administraci několika psychometrických škál. Následovaly 3 týdny pravidelného denního podávání 2 mg melatoninu 2 hodiny před očekávanou dobou usnutí a poté shodný způsob kontrolního vyšetření.

Administrativy byly následující škály: před PSG vyšetřením HAMD (Hamiltonova škála posuzování deprese), HAMA (Hamiltonova škála úzkosti), SCL-90 (Self Report Symptom Inventory), WHOQOL (WHO Quality of Life Assessment, doména fyzické zdraví /domFYZ/ zahrnující facetu spánek /facet3/ a doména prožívání /domPSYCH/), volný překlad ISI (Insomnia Severity Index), po PSG vyšetření pak následující den ráno DSST (Digit Symbol Substitution Test – posouzení pozornosti a psm tempa) a MRT (Memory Recall Test, okamžitá reprodukce 16 přetčených výrazů /MRT-a/, odložená reprodukce po 25 minutách /MRT-b/).

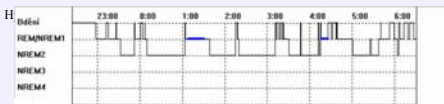
Výsledky:

Výsledky přinášíme formou 3 krátkých kauzistik. Žádná z pacientek neinformovala o výskytu výraznějších nežádoucích účinků v souvislosti s nasazením melatoninu.

Pacientka A

51-letá pacientka, vdaná, 4 děti, žije s manželem a synem, základní vzdělání, pracovala v dělnických profesích, potom PID a nakonec ČID z titulu nemoci pohybového aparátu. Kouří, alkohol pije příležitostně. V PA léčená od roku 2005 pro smíšenou konverzní poruchu převážně charakteru kolapsových stavů a pseudoepileptických záchvatů, ale také intermitentních epizod poruch hybnosti a mikce, dále diagnostikována histriónská porucha osobnosti. Po somatické stránce dlouhodobě léčená pro VAS lumbosakrální páteře. Pro opakovaný záchyt bradykardie v roce 2005 implantovan kardiosmolátor, následně však ještě zvýšení počtu kolapsových a křečových stavů. V roce 2005 provedeno video-EEG vyšetření se závěrem nonepileptických záchvatů. Zahájena psychiatrická léčba za hospitalizace, zajištěna antidepressivní, malou dávkou antipsychotika, účastnila se skupinové psychoterapie. Po propuštění postupná úprava poruch chůze i mikce, výrazné snížení frekvence záchvatových stavů, které zvládní bez zásluhy RZP. Takto stav cca 2 roky kompenzovaný, poslední rok ale stížnosti na nespavost, problémy s usnutím a opakovanými kratšími probuzeními během noci i předčasným probuzením. Bez efektu mianserinu v dávce do 30 mg/noč, trazodonu v dávce 150 mg/noč a kombinace 150 mg trazodonu a 15 mg chlorpromazu. Před léčbou melatoninem navíc zjištěno světlé nadužívání trazodonu v dávce až 300 mg/noč.

Po zařazení do sledování nejprve vysazena trazodonem a chlorpromazem, ponechána dlouhodobá léčba sertralinem 50mg/den, amisulpridem 200 mg/den a klonazepamem 1 mg/den. Už před nasazením melatoninu referuje o zlepšení spánku v 10-denní vyměňovací periodě, kdy se spánek ustálil mezi cca 22-23. hodinou večerní a 7-8. hodinou ranní, přestože přetrvával dojem lehkého spánku a nedostatečného osvěžení. První PSG vyšetření se závěrem: Cyklická architektura spánku narušena, zcela chybí delta spánek (non-REM III/IV). Časté probuzení reakce. Efektivita spánku je snížena (82%), latence perzistentního spánku je prodloužena (27,5 min.), čas bdění ve spánku 1 hodina 30 minut. Dechové události nebyly zachyceny, nečetné pohyby dolních končetin ve spánku. Ostatní výsledky viz tabulka 1 a hypnogram 1.

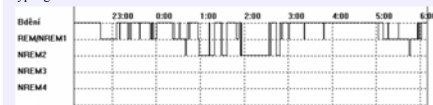


Tabulka 1. Výsledky (LPS – latence perzistentního spánku, ostatní viz metodika).

Pacientka	Vyšetření	Monitoring (hh:mm)	LPS (hh:mm)	Bdění (hh:mm)	Bdění (%)	Efektivita (%)	non-REM I (%)	non-REM II (%)	non-REM III-IV (%)	REM (%)	HAMD	HAMA	SCL-90	WHOQOL domPSYCH	WHOQOL domFYZ	WHOQOL domFYZ facet3	ISI	DSST	MRT-a	MRT-b
A	1	8:08	0:27	1:30	18%	82%	26%	49%	0%	7%	9	15	42	17,2	10,3	12	16	56	6	3
	2	8:04	0:36	5:00	62%	38%	23%	15%	0%	0%	8	15	50	14,6	10,6	10	18	30	8	3
	Δ (2-1)		+0:09	+3:30	44%	44%	-3%	-34%	0%	-7%	-1,0	0	8	-2,6	0,3	-2	2	-26,0	2,0	0,0
B	1	7:25	0:44	2:43	37%	63%	9%	50%	1%	3%	6	12	60	13,2	11	7	16	19	6	5
	2	7:55	0:30	1:20	19%	81%	8%	60%	2%	10%	6	10	40	14,2	11,7	7	13	20	5	3
	Δ (2-1)		-0:14	-1:23	18%	18%	-1%	10%	1%	7%	0	-2	-20	1	0,7	0	-3	1	-1	-2
C	1	8:07	0:50	2:20	27%	73%	5%	48%	7%	14%	12	18	56	12,2	11	8	19	23	6	6
	2	7:55	0:30	1:20	17%	83%	11%	59%	3%	10%	6	8	33	13,8	14	14	5	31	6	5
	Δ (2-1)		-0:20	-1:00	-10%	10%	6%	11%	-4%	-4%	-6,0	-10,0	-23,0	1,6	3,0	6,0	-14,0	8,0	0,0	-1,0

Po nasazení melatoninu došlo subj. v prvních dnech podávání k urychlení nástupu spánku, mírnému prohloubení, v dalších dnech podávání však opětovně zhoršení spánku, dokonce i vůči období bez hypnotické medikace, přetrvává pocit celodenní únavy a zvýšené nervozity. Zhoršení spánkových parametrů prokazují také kontrolní PSG, které konstatuje: Cyklická architektura spánku narušena, krátké epizody mělkého spánku se střídají s obdobím bdělosti. Cyklická architektura spánku prakticky chybí. Prodloužena latence perzistentního spánku (36,5 min.). Efektivita spánku nízká (38%). Bez dechových událostí, bez pohybů DKK. Viz také hypnogram 2 a tabulka 1.

Hypnogram 2.



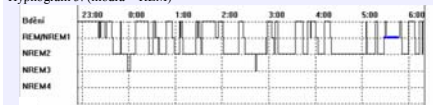
Při srovnání prvního a druhého vyšetření je zřejmé, že po nasazení melatoninu došlo k výraznějšímu zhoršení spánku ve všech směrech: prodloužení usnutí o 9 minut, prodloužení doby bdění o 3:30 hodiny, úměrně snížení efektivitu spánku o 44%. Zkrácení spánku proběhlo převážně ve stádiu non-REM II, který zůstal nejlhubší fází spánku. Zhoršily se také pozornost a psm výkon po probuzení (DSST) a mírně subj. hodnocení závažnosti insomnie i kvality spánku (ISI, WHOQOL facet3). Nedošlo k výrazné změně afektivity ani kvality života ve sledovaných škálách.

Pacientka B

59-letá pacientka žijící v harmonickém manželství, 2 dospělé děti, dříve učetní, nyní starobní důchodkyně. Somaticky léčená pro hypertenzi, oboustranný glaukom, recidivující záněty sklivce. Matka pacientky trpěla v dospělém věku nespavostí. Pacientka kouří, alkohol prakticky nepije. V péči PA od roku 2004 pro smíšenou úzkostně-depresivní poruchu, již před léčbou v PA léčená praktickým lékem dlouhodobě pro nespavost diazepamem. Během ambulanci léčby postupně afektivity stabilizována 75mg venlafaxinu a 50 mg amisulpridu, venlafaxin na žádost pacientky následně vysazen. Spánek nedostatečně ovlivněn 10 mg mianserinu a poté 75 mg dosulepínu, nakonec přechodná úprava 25 mg a později 50 mg quetiapiinu. V průběhu roku 2008 si stěžuje na obnovu problémů se spánkem, mluví o užívání novější quetiapiinu na 100 mg na noc, přesto není efekt dostatečný, ulehává ke spánku kolem 24 hodiny, usíná kolem 2. hodiny ranní, spí lehkým spánkem, častěji se v průběhu noci budí, definitivně se probouzí přibližně v 6 hodin ráno. Po probuzení i v průběhu dne se cítí výrazně unavená, denní činnosti s přemáháním zvládá, přes den nikdy nespí. Po emoční stránce se cítí dobe.

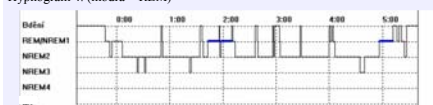
Po zahájení sledování vysazen quetiapiin, ponechán amisulprid 50 mg/den a po 10 dnech objednána k prvnímu PSG vyšetření se závěrem: Cyklická architektura spánku je narušena, prodlouženo usnutí (latence perzistentního spánku 44 minut), spánek fragmentovaný, prakticky vůbec nedosahuje hlubších spánkových stádií, efektivita spánku jen 63%. V průběhu spánku hojně EMG aktivita v mm. tibiales anteriores (vice vlevo), někdy spojená s probuzecí reakcí, susp. podíl periodických pohybů dolních končetin na poruchách spánku. Dýchání pravidelné, bez poklesů saturace. Ostatní výsledky viz tabulka 1, hypnogram 3.

Hypnogram 3. (modrá = REM)



Po 3 týdenní léčbě melatoninem pacientka udává subjektivní zlepšení pouze v 1. týdnu podávání, kdy do hodiny po podání počítavala únavu a usnala, spánek byl hlubší a delší, měla i pocit většího osvěžení po probuzení. Ve 2. a 3. týdnu se subj. vrátil spánek do původního stavu. Kontrolní PSG vyšetření se závěrem: Cyklická struktura spánku je zachována, častější probuzecí reakce (někdy asociované s pohyby DKK). Latence perzistentního spánku je 32,5 minut, čas bdění ve spánku 1 hodina 20 minut, efektivita spánku 81 %. Dýchání pravidelné, občasné pohyby dolních končetin. Ostatní výsledky viz tabulka 1 a hypnogram 4.

Hypnogram 4. (modrá = REM)

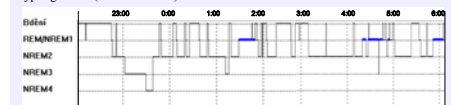


I přes subj. pocit malého profitu z terapie došlo ke zkrácení latence perzistentního spánku o 14 minut a zkrácení bdění o 1 hodinu 23 minut, zvýšení efektivitu spánku o 18%, částečné obnově cyklické struktury spánku, ústupu periodických pohybů DKK. Zlepšení spánkových parametrů se neprojevilo v pozornosti a psm výkonu (DSST) ani paměťových funkcích (MRT). V afektivní rovině došlo při druhém vyšetření k mírnému poklesu pozorovatelem hodnocené úzkosti (HAMA) a výraznějšímu poklesu v úzkostně-depresivních dimenzích sebepoznavací škály SCL-90. Mírně se také snížilo hodnocení závažnosti poruch spánku (ISI), nedošlo ke změně v hodnocení kvality spánku (WHOQOL facet3).

Pacientka C

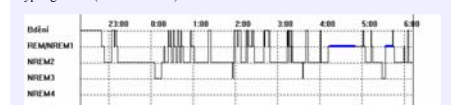
63-letá žena, v péči PA několik týdnů před sledováním účinku melatoninu. V rodinné anamnéze suicidium bratra v jeho 20 letech. Od dětství trpí vrozenou vadou sluchu s úplnou pravostrannou hluchotou a omezením sluchu vlevo. Je sledována pro hypertenzi, hypercholesterolemii, podstoupila operaci varixů dolních končetin a hysterektomii pro myom. Pacientka je podruhé vdaná, obě manželství problematická. Pracovala jako prodávačka, nyní ve starobním důchodu. Někouří, alkohol nepije. Do PA odeslána praktickým lékařem pro emoční labilitu, pokles nálad, trvající nespavost, poruchu soustředění, pocit vnitřního tlaku. Porucha spánku subjektivně vnímaná jako výrazná a dlouhodobá, pacientka usnala většinou po 2-3 hodinách při čtení knihy, probouzela se po dvou hodinách, do rána pak spala mělkým spánkem s čítými probuzeními. Stav hodnocen jakou souběžnou úzkostně-depresivní poruchou a neorganické insomnie. V medikaci ponechán paroxetin 20 mg/den nasazený praktickým lékařem, nikdy neužívala hypnotika. První PSG vyšetření se závěrem: Fragmentace spánku, cyklická architektura spánku je narušena častými probuzeními, prodloužena latence perzistentního spánku 50 minut, nízká efektivita spánku 73 %. Dýchání pravidelné, mírně chrápaní, motorická aktivita dolních končetin minimální. Ostatní výsledky viz tabulka 1 a hypnogram 5.

Hypnogram 5. (modrá = REM)



Po nasazení melatoninu udávala již třetí den časnější usnutí. Po třech týdnech užívání se subjektivně cítila celkově lépe, spánek hodnotila jako výrazně kvalitnější, úzkostně-depresivní příznaky jako mírnější. Toto příznivé ovlivnění spánku bylo potvrzeno také kontrolním PSG, které přineslo závěr: Cyklická architektura spánku poněkud narušena častými probuzeními. Prodloužena latence perzistentního spánku (30 minut), čas bdění ve spánku 1 hodina 20 minut, efektivita spánku 83%. Dýchání je pravidelné, ojediněle hypopnoe, nečetné pohyby dolních končetin. Ostatní výsledky viz tab. 1 a hypnogram 6.

Hypnogram 6. (modrá = REM)



Při srovnání obou vyšetření je zřejmé, že se parametry spánku zlepšily ve většině ukazatelů. Latence perzistentního spánku se zkrátila o 20 minut, efektivita spánku se zvýšila o 10%, k prodloužení došlo převážně na vrub lehbí fáze spánku non-REM II. Posuv v kvalitě spánku se projevili i ve zlepšení pozornosti a psm tempa (DSST), paměťové funkce zůstaly neovlivněny (MRT). Udávané celkové zlepšení psychologického stavu se projevilo rovněž ve snížení úzkostně-depresivní symptomatologie (HAMD, HAMA, úzkostná a depresivní domény SCL-90), snížení vnímané závažnosti insomnie (ISI), zlepšení kvality života v rovině psychické, somatické, v oblasti spánku.

Diskuze:

U jedné ze 3 sledovaných pacientek došlo při léčbě melatoninem k výraznému objektivnímu i subjektivnímu zhoršení spánkových parametrů. U další pacientky subjektivně nedošlo k žádnému (resp. jen přechodnému) ovlivnění spánku, přestože objektivně se měřené parametry spánku zlepšily. Le proto uvažovat na jedné straně o možnosti nesprávného subjektivního hodnocení spánku, které je podkladem poměrně často se vyskytující pseudoinsomnie, na druhou stranu je třeba připomenout možnost adaptace na vyšetření ve spánkové laboratoři, které může zvyhodnotit výsledky druhého PSG vyšetření. Za zmínku stojí také výrazná redukce periodických pohybů dolních končetin po nasazení melatoninu. U třetí pacientky došlo k výraznému subjektivnímu i objektivnímu zlepšení spánku, od něž pacientka odvozovala také zlepšení afektivních příznaků, nelze však zcela vyloučit ani možnost opožděného nástupu účinku antidepressiva (cca 10 týdnů) a sekundární úpravy insomnie.

Závěr:

Výsledky sledování u 3 pacientů naznačují, že melatonin s prodlouženým uvolňováním může příznivě ovlivnit neorganickou insomii (nejen primární) komorbidní s jinými psychiatrickými diagnózami. Tyto výsledky však nelze zobecnit a může existovat dokonce skupina pacientů, u nichž nasazení melatoninu může kvalitu i kvantitu spánku zhoršovat. Nepochybně je nutný další systematický výzkum.