

Farmakologiska och icke-farmakologiska
behandlingsinsatser vid sömnstörningar och
neuropsykiatriska tillstånd

Stockholm
mars 2018



Lars Palm
Sektionen för neuropaediatrik,
Skånes Universitetssjukhus,
Malmö

Farmakologiska och icke-
farmakologiska.....

.....börjar med analys av problemet!

Typ av sömnstörning?
Typ av patient?
Typ av omgivning?
Typ av hereditet?

Hur undersöka?

- Anamnes!
- Anamnes!
- Anamnes!

<ul style="list-style-type: none">• Sömnutredning<ul style="list-style-type: none">– Sömnlaboratorium– Hemregistrering– Actigrafi– Andningsregistrering	<ul style="list-style-type: none">• Vakenhetsutredning<ul style="list-style-type: none">– MSLT– Reaktionsid– Vigilanstest
--	---

Aktuella frågor

- Dygnsrytmstörningar
- ADHD
- Autism
- Narkolepsi
- Nya läkemedel

Störningar av dygnsrytmen

- Försenad sömnfas
 - Vanlig i tonåren
- För tidig sömnfas
 - Sällsynt hos barn- o ungdom
- Glidande dygnsrytm
 - Icke-24-timmars rytm. Blinda
- Varierande sömnrytm
 - Ingen rytm. Hypothalamussvikt

Försenad sömnfas

- Sent insomnande - sent uppvaknande
 - förmiddagströtthet
- Återhämtningssömn i helgerna
- Kroniskt tillstånd ev. livslångt
- Hereditet? (Morgon/kvällsmänniskor!)
 - Mutation i klock-gen CRY1 i släkträd.
- Förlängd cirkadisk rytm?
- Sömnhygien, stöd, kbt + melatonin

Glidande dygnsrytm

- Icke-24-timmars dygn
 - Cirkadisk rytm 24,5-25 h
- Vänder dag till natt 1-2 ggr/månad
- Ingen koppling mellan melatoninsystemet, dygn och ljus
- Dålig tolkning av tidssignaler
- Melatonin förstahandsmedel

Variabel dygnsrytm

- Ingen sömn-pace-maker
- Hjärnskador, blödningar o tumörer i hypothalamus
- Biologiska klockan utslagen
- Melatonin utan effekt
- Na-oxybat?

ADHD

Sömnstörningar vid ADHD?

- Svårt somna in
- Förlängda uppvaknanden
- Mycket rörelser
- Nattnskräck o sömngång
- Snarkning o sömnapnéer
- Störd dygnsrytm
- Svårt sova vid miljöbyte

Differentialdiagnostik

- Kliniska problem:
 - Biverkan av centralstimulantia?
 - Sömnapnéer?
 - Depression? Ångest?
 - Dygnsrytmstörning?
 - Sömnhygien?
 - Sociala förhållanden?

Vakenhetsstörningar vid ADHD

- Dagtrötthet
- Dagsomnolens
- Koncentrationssvårigheter(?)
- Rastlöshet(?)
- Aggressivitet??

Metaanalys

(Lecendreux, Sleep 2006)

- Ökad mängd rörelser under sömn
- Ökad mängd apné och hypopné
- Ökad dagsömn under MSLT
- I övrigt ingen skillnad i sömnkvalitetsmått.

Men också:

- Ökad frekvens av sen sömnfas
- Polymorfismer i CLOCK-gen
- Restless legs - Lågt ferritin!?
- Sömnapné?

Restless legs

Willis-Ekboms sjukdom

- Obehagligt tvång att röra benen
- Växtvärk?
- Relaterat till periodic limb movements
- Låga järndepåer?
- Gabapentin, dopamin

Blir ADHD bättre av polyp- operation?

- Kanske det kanske!
- Måttligt ökade andningshinder
- Op. av dessa effektivare än methylfenidat (Huang, Guilleminault et al 2007)

Ökad dagsömnighet?

- Effekt av sömnbrist?
 - Sömnstudier stödjer inte detta
- Depression
 - Bortstadat ur studierna
- Droger
 - Bortstadat ur studierna
- Primär hypoarousal?

Orexin - hypocretin

- Orexis = aptit
- Hypo(thalamus)....(Se)cretin
- 2 protein-transmittorer
 - Projektion o receptorer i hela CNS
 - Reglerar vakenhet
 - Reglerar belöning och födointag
 - Defekt vid narkolepsi
 - Ökad vid fetma

Teori:

- Vid ADHD brist på vakenhetsreglerande hypocretin?
- Uppreglerat belöningsökande hypocretin?
- Med relation till NPY (födosökande) och Histamin H1 (vakenhetshöjande) och Histamin H3 (inhibitorisk)

I så fall:

- Histamin H3 antagonister?
 - pitolisant
- NPY antagonist?
 - ingen tillgänglig
- Orexin/hypocretin agonist o antagonist
 - suvorexant

AUTISMSPEKTRUMSTÖRNINGAR

Autismspektrumstörningar

- Hög frekvens av sömnstörningar
- Insomningssvårigheter
- Natliga uppvaknanden
- Parasomnier
- Orostillstånd
- Dygnsrytmstörning

Behandling AS

- Analysera sömnstörningen
- Sömnhygien
- Försiktigt utprovande av alla läkemedel
 - Melatonin
 - Antihistamin (alimemazin, hydroxyzin)
 - SSRI
 - Clonidin
 - Nya läkemedel

NARKOLEPSI



Narkolepsi

- Narkolepsi med kataplexi = typ 1
- Narkolepsi utan kataplexi = typ 2
- Sekundär narkolepsi
- Familjär narkolepsi

Narkolepsi typ 1

- Sömn dagtid
 - Pigg efter
- Kataplexi-attacker
 - Kan inte stå upp och skratta
- Hypnagoga hallucinationer
 - Drömmar före somnande el. vaknande
- Sömnparalys
 - Förflamning vid somnande el. vaknande

Narkolepsi typ 1

- Viktuppgång
- Psykisk reaktion
- Orexinerga systemet utslaget
- Livslång sjukdom

Narkolepsi-immunologi

- Autoimmun sjukdom
- HL-A-typ >90% (HLA DQB1 0602 HLA DR15)
- Polymorfism i T-cells receptorer
- Autoantikropp?

Narkolepsi - utredning

- Anamnes o läkarundersökning
- Sömnregistrering natt
- Sömnlatenstest MSLT
- Vävnadstyp (HL-A typ)
- Ryggmärgsvätska: orexin/hypocretin

Narkolepsi - behandling

- Diagnos
- Kris
- Information
 - Hem, skola, kamratskap
- Sömnhygien
- Kost o motion
- Medicinering

Narkolepsi behandling

- Vakenhetshöjande medicin
 - Metylfenidat, modafinil
- Medel mot kataplexi
 - Antidepressiva medel
- Sömnbehandling
 - Melatonin, antidepressiva, sömnmedel

Möjliga alternativ: Natriumoxybat (GHB)
Orexinagonister

Vakenhetsläkemedel

- Metylfenidat
- Amfetamin
- Modafinil
- Pitolisant
- Na-oxybat (hydroxysmörtsyra, Xyrem)
- Atomoxetin?

Kataplexi-läkemedel

- Anti-depressiva (SSRI, SNRI)
 - (Endast clomipramin registrerat för kataplexibehandling)
- Na-oxybat - Xyrem – ej registrerat för barn
- Atomoxetin? Pitolisant?

Sömnstörning - läkemedel

- SSRI
- Melatonin ev långverkande
- Na-oxybat - Xyrem

NYA LÄKEMEDEL

• Nya läkemedel Melatoninagonister:

- Melatonin, kortverkande
- Circadin, långverkande
- ramelteon och tasimelteon, ej tillgängliga
- Agomelatin (Valdoxan R)
 - Melatonin 1 o 2 receptor agonist, 5HT 2c antagonist
 - Cave leverpåverkan!

Nya läkemedel Orexinsystemet

- Orexin/Hypocretinagonister:
 - Ännu ej tillgängliga
- Orexin/Hypocretinantagonister:
 - Suvorexant (Belsomra R) Reg i USA (\$10-15/tab)l
 - mot insomni
 - effekt på impulsivitet o belöningssystem
 - missbrukspotential ej känd
 - troligen ej beroende

Nya läkemedel Histaminsystemet

- Pitolisant (Wakix R)
- histamin H3R antagonist/invers agonist
 - Autoreceptor, ökar histaminaktiviteten
 - Registrerat för behandling av narkolepsi hos vuxna
 - Ökar vakenhet
 - Ökar kognitivt aktiva transmittorer: Ach, DA och noradrenalin

Tack! Frågor o kommentarer?

