

Współwystępowanie depresji i zaburzeń snu



Adam Wichniak,

III Klinika Psychiatryczna, Ośrodek Medycyny Snu

Institut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Plan wykładu

- Epidemiologia i współwystępowanie bezsenności
- Sen w depresji, wspólne mechanizmy patofizjologiczne depresji i bezsenności
- Wpływ leków przeciwdepresyjnych na sen, dalsze kierunki rozwoju farmakoterapii bezsenności
- Leczenie niefarmakologiczne bezsenności

Bezsenność - epidemiologia

Bezsenność jest powszechnie spotykanym zaburzeniem funkcjonowania człowieka i dotyka około 1/3 populacji społeczeństw Europy i Ameryki.

W Polsce odsetek ludzi skarżących się na bezsenność wynosi 24 (CBOS, 1992) – 36 procent (OBOP, 2005).

Dolegliwość ta zgłaszana jest przede wszystkim przez:
kobiety,
osoby starsze
ludzi z różnymi problemami zdrowotnymi,
zwłaszcza cierpiących na depresję .

Bezsenność nie jest diagnozą tylko objawem.

Bezsenność przewlekła- przyczyny

Bezsenność przewlekła jest najczęściej objawem innych zaburzeń:

Przyczyny bezsenności wg częstości:

1. 50-60% Zaburzenia psychiczne (głównie zaburzenia afektywne i lękowe)
2. 10-20% Uzależnienia (głównie od leków i alkoholu)
3. 10-30% Schorzenia somatyczne
4. <20% Pierwotne zaburzenia snu
 - Bezsenność pierwotna (psychofizjologiczna, subiektywna/paradoksalna, idiopatyczna)
 - Zespół niespokojnych nóg/ Zaburzenia oddychania podczas snu
 - Zaburzenia rytmiki okołodobowej

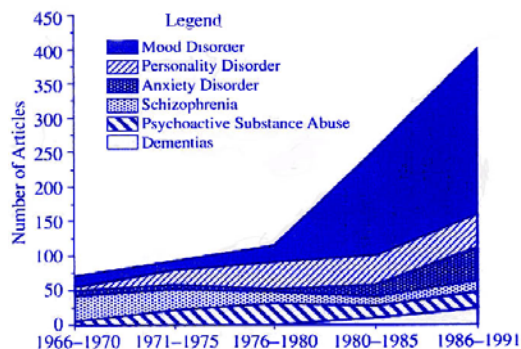
Zaburzenia snu u pacjentów psychiatrycznych

- Ponad 2/3 pacjentów Poradni Zdrowia Psychicznego zgłasza skargi na zaburzenia snu
- W ośrodkach medycyny snu przy klinikach psychiatrycznych, zaburzenia psychiczne rozpoznaje się u 2/3 osób zgłaszających się z powodu bezsenności
- Wzorec snu w okresie przed hospitalizacją jest zmieniony u blisko 100% chorych

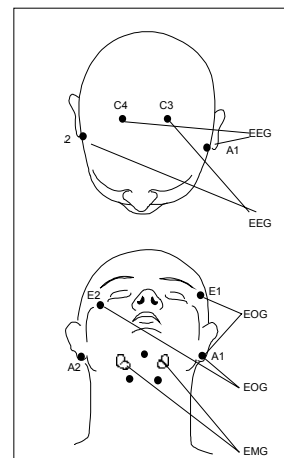
Zaburzenia snu (bezsenności) u pacjentów z depresją

- Depresja występuje u 47% osób, u których bezsenność utrzymywała się przez rok
- Nieleczona bezsenność może prowadzić do wystąpienia depresji pełnoobjawowej
- Ryzyko wystąpienia dużej depresji w ciągu 3,5 lat, przy bezsenności trwającej powyżej 2 tygodni – jest 4-krotnie wyższe
- Bezsenność jest objawem prodromalnym nawrotu depresji u 56,2% chorych
- Każda bezsenność jest zwiastunem nawrotu depresji u chorych z depresją nawracającą

Publikacje na temat snu w zaburzeniach psychicznych



Nofzinger i wsp. 1993



Polisomnografia

Rechtschaffen & Kales, 1968

Elektroencefalografia:

System 10/20

C3-A2, C4-A1

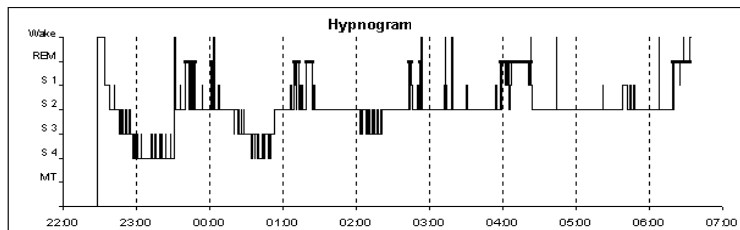
Elektrookulografia:

poziome i pionowe EOG

Elektromiografia:

podbródkowe EMG

Hypnogram - Profil snu



Zaburzenia snu w depresji

1. Zaburzenia ciągłości snu

- wydłużenie latencji snu (depresje reaktywne)
- zwiększenie liczby przebudzeń
- przedwczesne budzenie się (depresje endogenne)
- skrócenie czasu snu

Skargi pacjenta: bezsenność, problemy z zaśnięciem, częste przebudzenia, zbyt wczesne budzenie się

2. Zaburzenia głębokości snu

- zmniejszenie czasu trwania snu głębokiego (stadium 3 i 4 NREM)
- przesunięcie snu głębokiego z pierwszego do drugiego cyklu snu

Skargi pacjenta: sen płytki, nie dający wypoczynku, niemożność zaśnięcia głębokim snem

Zaburzenia snu w depresji

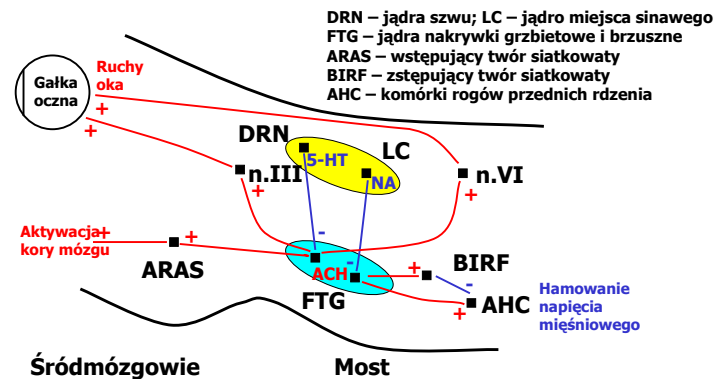
3. Zmiany wzorca snu REM

- skrócenie latencji snu REM
- zwiększenie ilości snu REM
- zwiększenie ilości szybkich ruchów oka
- zwiększenie gęstości szybkich ruchów oka
- skrócenie średniej latencji ruchów oka

Skargi pacjenta: koszmary sennie

Jernajczyk. *Biol. Psychiatry*, 1986;21:465-472

Regulacja snu NREM - REM



Hobson i wsp. *Science* 1975;189: 55-58

Monoaminergiczna hipoteza powstawania depresji

1. W depresji stwierdza się obniżoną aktywność układów serotonergicznego i adrenergicznego
2. Leki przeciwdepresyjne działają poprzez zwiększenie przekazywania serotonergicznego i adrenergicznego
3. Efekt terapeutyczny leków przeciwdepresyjnych zależy od adaptacyjnych zmian receptorowych

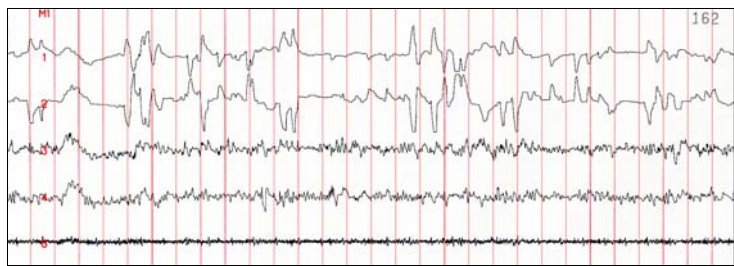
Janowsky i wsp. Lancet. 1972;2:632-635

Zmiany wzorca snu REM – biologiczny wskaźnik depresji

1. **Skrócona latencja snu REM** występuje we wszystkich endogennych zespołach depresyjnych
2. Jest mierzalnym wskaźnikiem endogenego charakteru zespołu depresyjnego
3. Jest niezależna od wieku i zmian w innych parametrach snu
4. Badania snu dla diagnostyki różnicowej w psychiatrii mogą mieć takie samo znaczenie jak badania laboratoryjne w innych dziedzinach medycyny

Kupfer i wsp. Biol Psychiatry 1976;11:159-174

Sen REM



- 1,2 EOG – szybkie ruchy oczu
- 3,4 EEG – niskonapięciowa czynność mieszana beta, theta i alfa
- 5 EMG – obniżenie napięcia mięśniowego

Zmiany snu REM w zaburzeniach nie-afektywnych

1. **Zaburzenia psychiczne**
 - zaburzenia osobowości typu borderline
 - zaburzenia jedzenia
 - zaburzenia lękowe
 - schizofrenia
 - uzależnienie od alkoholu
 - zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne
2. **Narkolepsja**
3. **Odstawienie leków i substancji psychoaktywnych**
 - odstawienie benzodiazepin i leków przeciwdepresyjnych
 - zaprzestanie picia alkoholu

Benca i wsp. Arch. Gen. Psychiatry 1992;49: 651-668

Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bezsenności

Leki przeciwdepresyjne promujące sen (sedatywne):

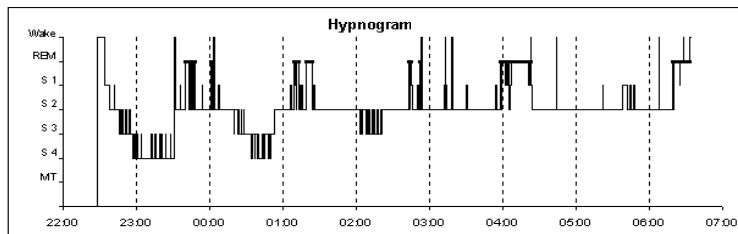
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD)
 - Amitryptylina (Amitriptylinum)
 - Doksepina (Doxepin, Sinequan)
 - Opipramol (Pramolan)
- Czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne
 - Mianseryna (Lerivon, Miansemerck, Mianserin, Norserin)
 - Mirtazapina (Remeron, Esprital, Mirzaten, Mirtastad)
- SARI Antagoniści receptora 5-HT₂, inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
 - Trazodon (Trittico CR)

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na architekturę snu

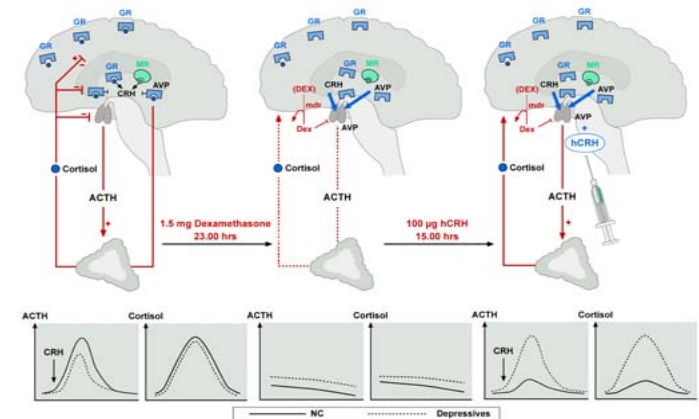
	czas REM	latencja REM	wydajność snu
TCAs	↓	↑	↓ lub ↑
MAOIs	↓	↑	↓
SSRIs	↓	↑	↓
SNRIs	↓	↑	↓
trazodon	-↑	-	↓
mirtazapina	-↑	↑	↑
tianeptyna	↓	↓	↑

Thase 1998, Murck 2003

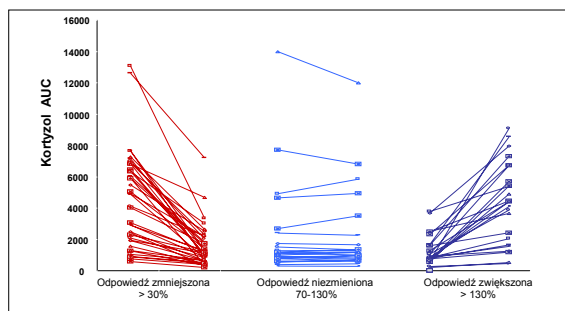
Hypnogram - Profil snu



Test Deksametazonowo-Kortykoliberynowy (DEX/CRH Test)



Test DEX/CRH a przebieg kliniczny leczenia depresji



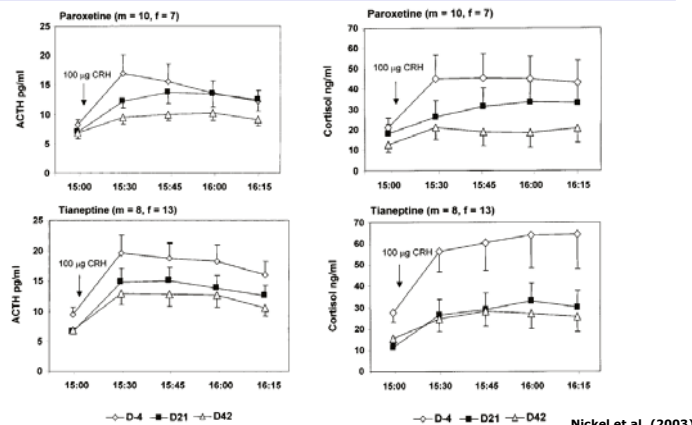
Dobra odpowiedź po 5 tygodniach leczenia

Długi przebieg choroby

Depresja przewlekła, Depresja lekooporna

Ising et al. (2002)

Układ PPN wpływ tianeptyny i paroksetyny



Nickel et al. (2003)

Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bezsenności

- Działanie na mechanizmy patofizjologiczne wspólne dla bezsenności i zaburzeń afektywnych**
 - Zwiększanie przepływności serotonergicznego przez receptor 5-HT₁, blokowanie receptora 5-HT₂
 - Hamowanie aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej
- Brak ryzyka uzależnienia
- Znacznie mniejszy i powolny rozwój tolerancji
- Działania niepożądane zależne od stosowanego preparatu, przeciwwskazane w niektórych jednostkach chorobowych
- Możliwość poważnych interakcji lekowych

Grupy leków stosowanych w leczeniu bezsenności

- Leki uspokajające: benzodiazepiny**
 - powstawanie tolerancji i duże ryzyko powstania uzależnienia
 - dozwolony czas leczenia maksymalnie 4 tygodnie
- Leki nasenne: agoniści receptora GABA: zopiklon, zolpidem i zaleplon**
 - możliwe powstawanie tolerancji i uzależnienia
 - dozwolony czas leczenia maksymalnie 4 tygodnie
- Inne: leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, leki przeciwhistaminowe**
 - brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu pierwotnej bezsenności
 - brak rejestracji dla wskazania leczenia bezsenności pierwotnej
 - brak danych na temat wpływu na sen w leczeniu przewlekłym
- Leki dostępne bez recepty (melatonina, melisa, waleriana, szyszki chmielu)**

Leki przeciwdepresyjne w leczeniu bezsenności

1. Odmienne działanie niż leki nasenne
 - konieczność podawania leku na 2-3 godziny przed planowanym czasem snu
2. Najbardziej skuteczne są z reguły niskie dawki

Zbyt duże dawki używane do zwalczania bezsenności i zbyt późna pora podania leku to najczęstsze przyczyny niepowodzenia terapii

Dawka początkowa stosowana w bezsenności jest z reguły równa połowie lub mniej najniższej dawki skutecznej w depresji

Trazodon 50 mg 1-2 godziny przed snem

Mianseryna 10-15 mg 2-3 godziny przed snem

Mirtazapina 15 mg 2-3 godziny przed snem

Bezsenność - Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne wymieniane jako skuteczne w leczeniu bezsenności:

tianeptyna (Coaxil)

citalopram (Cipramil, Aurex, Cilon, Cital, Citaratio, Citaxin)

escitalopram (Lexapro)

paroksetyna (Seroxat, Paxeratio, Paxtin, Rexetin)

setralina (Zoloft, Asentra, Luxeta, Sertahexal, Sertraline, Stimuloton)

Leki przeciwdepresyjne mogące nasilać zaburzenia snu:

fluoksetyna (Andepin, Bioxetin, Deprexetin, Fluoksetyna, Fluoxetin, Salipax, Seronil)

milnacipran (Ixel)

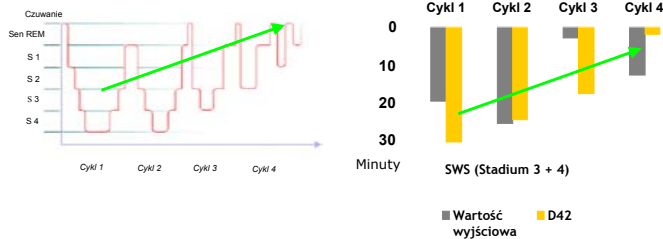
rebokestyna (Edronax)

wenlafaksyna (Effectin ER, Velafax)

Wpływ agomelatyny na architekturę snu

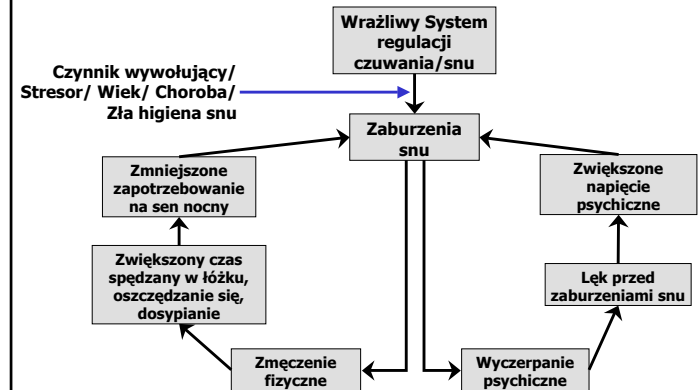
Agomelatyna reguluje architekturę snu

Zdrowi ochotnicy



Quera-Salva i wsp., 2005; Polisomnografia

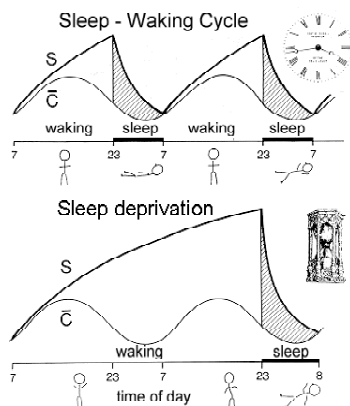
Schemat poznawczo-behawioralny: „błędne koło” bezsenności



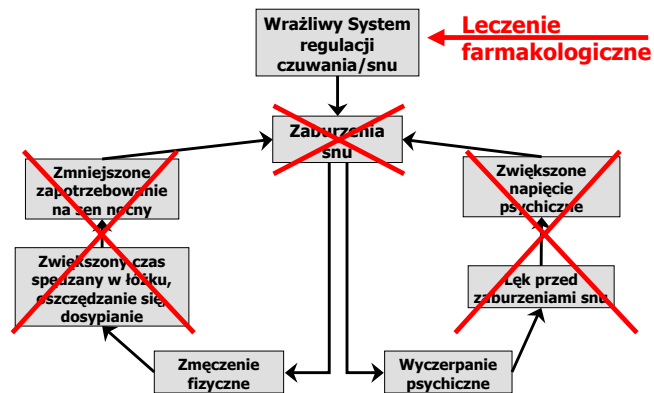
Regulacja snu – Trzy procesy

S – Proces homeostatyczny

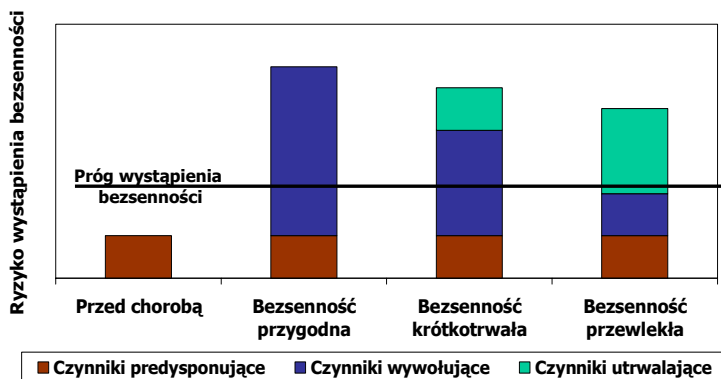
C – Rytmika okołodobowa



Schemat poznawczo-behavioralny: „błędne koło” bezsenności



Schemat powstawania i utrwalania się zaburzeń snu

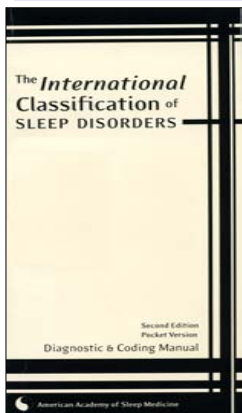


(Spielman i wsp. 1987)

Podsumowanie

- zaburzenia afektywne stanowią najczęstszą przyczyną bezsenności przewlekłej
- skuteczne leczenie bezsenności jest jednym z najważniejszych elementów profilaktyki, leczenia i zapobiegania nawrotom depresji
- leczenie bezsenności towarzyszącej depresji musi uwzględniać również postępowanie nefarmakologiczne
- postęp w leczeniu bezsenności mogą przynieść leki działające w innych mechanizmach niż klasyczne układy neurprzebieżników np.
 - antagoniści receptorów kortykoliberynowych
 - agoniści receptorów melatoninergicznych

Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu (American Academy of Sleep Medicine, 2005)



- I. **Insomnie**
- II. **Zaburzenia oddychania podczas snu**
- III. **Hipersomnie**
- IV. **Zaburzenia rytmiki okołodobowej**
- V. **Parasomnie**
- VI. **Zaburzenia ruchowe podczas snu**
- VII. **Inne zaburzenia snu**
- VIII. **Zaburzenia snu dzieci**

Ośrodki Zaburzeń Snu w Polsce

- Poradnia Zaburzeń Snu Kliniki Psychiatrycznej AM. Warszawa, 00-665, ul. Nowowiejska 27, tel. (022) 825-12-36
Prof. W. Szelenberger, Dr med. M. Skalski
- Poradnia Zaburzeń Snu, Akademickie Centrum Kliniczne AMG. Gdańsk, 80-211, ul. Dębinki 7, bud. 25, tel. (058) 349-26-55;
Prof. Z. Nowicki, Dr med. J. Jakitowicz
- Instytut Psychatrii i Neurologii w Warszawie, ul. Sobieskiego 9.
Tel: (022) 4582-611
Dr med. W. Jernajczyk (jernajcz@ipin.edu.pl)
Dr med. A. Wichniak (wichniak@ipin.edu.pl)
www.sen-institut.pl
- Poradnie Zaburzeń Oddychania Podczas Snu
 - Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc. Warszawa, 01-138, ul. Płocka 26.
 - Klinika Pneumonologii AM w Warszawie. Warszawa, 02-097, ul. Banacha 1a.
 - Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie, Warszawa, ul. Stępińska 19/25
 - Polskie Towarzystwo Badań nad Snem