

# Narkolepsija: atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga

**E. Baltakytė\***

**A. Popa\***

**E. Pajėdienė\*\***

\**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas*

\*\**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika*

**Santrauka.** Narkolepsija yra viena iš centrinės kilmės hipersomnijų, pasižyminti simptomų tetradą: padidėjusiu mieguistumu dieną, katapleksija, miego paralyžiumi ir hipnagoginėmis haliucinacijomis. Vidutiniškai narkolepsijos diagnozė yra nustatoma praėjus 10,5 metų nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo, o tai atitolina tikslingo gydymo skyrimą ir dar labiau blogina pacientų gyvenimo kokybę. Šiame straipsnyje pristatomas diagnostinių ir terapinių iššūkių sukėlęs klinikinis I tipo narkolepsijos atvejis, aptariami svarbiausi narkolepsijos simptomai, diagnostikos ir gydymo ypatumai bei šiuo metu Lietuvoje prieinamos galimybės.

**Raktažodžiai:** narkolepsija, katapleksija, mieguistumas, diferencinė diagnostika.

## ĮVADAS

Narkolepsija – tai viena iš centrinės kilmės hipersomnijų, kurios pagrindiniai simptomai yra priepuolinis mieguistumas dieną, katapleksija, miego paralyžius bei hipnagoginės ir hipnopompinės haliucinacijos [1]. Tik 9,1 % pacientų ligos pradžioje yra nustatomi visi keturi simptomai [2], o 46,1–98 % pacientų ši liga pasireiškia tik padidėjusiu mieguistumu [3]. Tai yra reta liga, dėl kurios pasaulyje kenčia 0,03–0,16 % žmonių [4]. Narkolepsija gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, tačiau yra du ligos išsivystymo pikai – 15 ir 35 metų amžiuje [5].

Remiantis naujausia klasifikacija, narkolepsija yra skirstoma į du tipus. I tipo narkolepsijai yra būdingi katapleksijos priepuoliai su sumažėjusiu hipokretino (oreksino A) kiekiu smegenų skystyje (<110 pg/ml). I tipui taip pat turi būti priskiriami atvejai, kai, nesant katapleksijos, nustatomas sumažėjęs hipokretino kiekis smegenų skystyje. II tipui katapleksija nėra būdinga, o hipokretino kiekis smegenų skystyje būna normalus [6]. Čia nėra kalbama apie atvejus, kai narkolepsija yra antrinė, t. y. sukelta kitų ligų ar būklių.

### Adresas:

*Evelina Pajėdienė  
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,  
Medicinos akademija, Neurologijos klinika  
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas  
El. paštas evelinapajediene@gmail.com*

Nors priimta, kad tai – nepagydoma liga, kuriai nėra būdingi remisijos epizodai, o simptomai išlieka visą gyvenimą, tačiau yra aprašyta spontaninio pasveikimo po nutraukto medikamentinio gydymo atvejų [7].

Patogenezinis I tipo narkolepsijos pagrindas yra selektyvi hipokretiną produkuojančių neuronų destruktija pagumburyje. Hipokretinas yra peptidas, kuris, sąveikaudamas su histaminergine, noradrenergine, serotonergine ir cholinergine sistemomis, dalyvauja palaikant normalų miego ir būdravimo ciklą [8]. Sergant narkolepsija, mieguistumo ir katapleksijos požymiai išryškėja netekus daugiau nei 85–90 % hipokretino neuronų [9].

Ligos etiopatogenezėje yra svarbi genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika. 87–98 % sergančiųjų I tipo narkolepsija yra HLA-DQB1\*06:02 alelio nešiotojai [10]. Manoma, kad patogenezėje svarbią grandį taip pat užima imuniniai mechanizmai [11]. Keliose šalyse yra nustatytas ryšys tarp padidėjusio I tipo narkolepsijos atvejų skaičiaus ir specifinės vakcinacijos nuo H1N1 A gripo virusinės infekcijos. Taip pat galvojama, kad sezoninės infekcijos, tokios kaip gripo virusinė ar streptokokinė infekcija, yra trigeriai, dalyvaujantys ligos patogenezėje [10, 11]. Remiantis 2018 m. pristatyta studija, 19 pacientų, sergančių I tipo narkolepsija, kraujyje ir smegenų skystyje nustatyti CD4+ limfocitai, o keliems taip pat rasta ir CD8+ limfocitų, specifiskų hipokretino neuronams [12]. Taigi daugėja duomenų, patvirtinančių autoimuninę I tipo narkolepsijos kilmę, kai II tipo narkolepsijos patogenezė iki galo nėra aiški [13].

© Neurologijos seminarai, 2019. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## ATVEJO APRAŠYMAS

39 metų moteris tirta LSMU KK Neurologijos klinikoje dėl pasikartojančių mieguistumo priepuolių, kuriems negali pasipriešinti, nuovargio ir sutrikusio miego naktį. Pacientė dirba pamaininį operatorės darbą gaisrinės dispečerinėje.

Paskutinius 6 metus pacientę vargina padidėjusio mieguistumo dieną epizodai, nuovargis ir nuolatinis jėgų trūkumas. Užmigimai dažniausiai pasireiškia darbe sėdint prie kompiuterio, jų metu aplinkiniai pacientės negali pradžinti. Aplinkiniams atrodo, kad ji tiesiog sėdi užsisvajojusi – nereaguoja į aplinką, tačiau pati pacientė šiuos epizodus apibūdina kaip sustingimo jausmą, kadangi jų metu negali pajudėti.

Apie 2 metus kartojasi epizodai, kai, išliekant nesutrikusiai sąmonei, apima jausmas, kad „atima“ rankas ir kojas, jos nutirpsta, girdi, kas vyksta aplinkui, bando tarti žodį, tačiau nepavyksta, negali pajudėti, vėliau atsiranda mieguistumas, kuriam negali pasipriešinti. Šie epizodai padažnėja nuo streso ir įtampos darbe.

Naktimis miega jautriai, tarsi būdrautų, o įmigus vargina knarkimas. Apie 1 metus vargina košmarai, realūs kaip tikrame gyvenime, su mirties baime.

Ligos eigoje pacientė tirta dėl epilepsijos (atlikta galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) – be pakitimų, būdravimo elektroencefalografija (EEG) – be pakitimų, miego EEG – aiškių epilepsiforminių pakitimų neregistruota), kardiogeninės kilmės sinkopės, ortostatinės hipotenzijos (Holterio monitoravimas – sinusinė tachikardija, ortostazės mėginys – polinkis į ortostatinę hipotenziją), simptominės hipoglikemijos ir hiperkorticismo (patologijos nenustatytos), obstrukcinės miego apnėjos (OMA). Įvertintas pacientės kūno masės indeksas – 24. Epworth mieguistumo skalės įvertis – 16 balų. Pacientė užregistruota polisomnografijos tyrimui 2018 m.

Pacientė buvo tirta ir gydyta Psichiatrijos klinikoje, kur diagnozuotas generalizuoto nerimo sutrikimas ir skirti įvairūs antidepresantai (escitalopramas, tianeptinas, fluoksetinas, paroksetinas), tačiau juos blogai toleravo ir nesulaukė pakankamo terapinio efekto.

2017 m. pacientė dėl užmigimo darbo metu neteko darbo, kartu pasireiškė epizodai, kai negalėjo kontroliuoti valingų kūno judesių, kalbėti ir suprasti, ką žmonės sako.

Po šio epizodo pacientė stacionarizuota į LSMU Kau-no klinikų Neurologijos skyrių, kur atliktas polisomnografijos tyrimas (nustatyta greita užmigimo trukmė, labai sutrumpėjusi paradoksinio miego latencija, padidėjęs bendras paradoksinio miego kiekis, daug prabudimų, stebėtas negausus knarkimas, tačiau reikšmingo kvėpavimo sutrikimo miegant nenustatyta (apnėjų ir hipopnėjų indeksas – 2,4/val.)) ir daugiabūnis užmigimo testas (nustatyta vidutinė užmigimo trukmė – 6 minutės, 1 iš 5 epizodų prasidėjo paradoksinio miego stadija).

Atsižvelgiant į ligonės anamnezę ir nusiskundimus – padidėjusio mieguistumo priepuoliai, katapleksija, miego paralyžius, hipnagoninės ir hipnopompinės haliucinacijos ir pokyčiai daugiabūniame užmigimo teste bei polisomnografijoje, nustatyta I tipo narkolepsijos diagnozė.

Pacientei paašškintas miego ir būdravimo, trumpų pogulių, mitybos režimas. Skirtas gydymas metilfenidatu 5 mg/dieną, iš pradžių dozė buvo padidinta iki 10 mg/dieną, o vėliau – iki 15 mg/dieną.

Po 1 mėnesio gydymo pacientei sumažėjo mieguistumo epizodai, palapsniui atsistatė normalus miego ir būdravimo ciklas ir labai pagerėjo gyvenimo kokybė. Dėl padidėjusio nerimo, galimai susijusio su metilfenidato vartojimu, jo dozė sumažinta iki 10 mg/dieną.

## APTARIMAS

### Klinika

Ryškus mieguistumas dieną yra pagrindinis ir pirmiausia atsirandantis simptomas, kuris drastiškai riboja paciento kasdienę veiklą ir produktyvumą. Miego priepuoliai gali pasireikšti įvairiomis aplinkybėmis, ne tik monotoniškos, bet ir aktyvios veiklos metu (valgant, einant, kalbant) [4]. Pacientai taip pat gali patirti automatizmus – tai yra pusiau sąmoningai atliekami tam tikri veiksmai [14]. Šie mikro-

1 lentelė. Mieguistumo diferencinė diagnostika [15]

Su mieguistumu susiję požymiai	Diagnozė
Katapleksija, hipnagoninės, hipnopompinės haliucinacijos, miego paralyžius, fragmentuotas nakties miegas	Narkolepsija
Knarkimas, buvę miego apnėjos epizodai, padidėjusios tonzilės, nutukimas	Obstrukcinė miego apnėja
Mieguistumas sumažėja pailsėjus	Nepakankamo miego sindromas
Mieguistumas ryte, didelis žvalumas naktį	Vėlyvojo miego sindromas
Miegas sutrikdomas dėl judesių; dažnai pasireiškia esant neramių kojų sindromui, geležies trūkumui, uremijai, neuropatijai	Periodinių galūnių judesių sutrikimas
Mieguistumas dieną atsiranda dėl naktinio darbo, nepakankamai išsimiegama dieną	Pamaininis darbas
Vaistai nuo nemigos, opiatai, anksiolitikai, vaistai nuo epilepsijos, antipsichoziniai vaistai, antidepresantai ir kt.	Sedacinių medžiagų vartojimas
Išstėtas nakties miegas ir ilgi poguliai, sunku prabusti iš miego	Idiopatinė hipersomnija
Hipotiroidizmo, Parkinsono ligos, Prader-Vilio sindromo, miotoninės distrofijos ir kitų būklių bei ligų simptomai	Kita

miego epizodai gali tapti dažnesni pacientui bandant priešintis miego atakai [4]. Miegoistumas jaučiamas kiekviena dieną, net esant pakankamam miegui naktį. Ir nors po po gulio sergantieji jaučiasi pailsėję, staigus miegoistumas gali sugrįžti po kelių valandų [15]. Miego atakos išlieka visą gyvenimą, bet dažnai, laikui bėgant, gali palengvėti [4]. Vis dėlto priepuolinis miegoistumas – nespecifiškas narkolepsijai požymis, pasireiškiantis ir prie daugelio kitų ligų (1 lentelė).

Katapleksija yra patognominis I tipo narkolepsijos požymis. Tai yra staigus, dalinis ar visiškas skersaruožių raumenų paralyžius, sukeltas stiprių, paprastai teigiamų, emocijų [16]. Priepuoliai yra lengviau išprovokuojami nuovargio fone ir, nors retai, gali kilti savaime. 57 % pacientų išsako jaučiantys artėjančią katapleksijos ataką [17]. Šių katapleksijos epizodų metu sąmonė nėra prarandama, todėl pacientas juos geba atsimiti [16]. Paveikti gali būti visi skersaruožiai raumenys, išskyrus diafragmą ir išorinius akies raumenis, o dažniausiai pasitaiko veido ar kaklo raumenų paralyžius. Paralyžius visada apima raumenis abipus. Katapleksija gali pasireikšti labai įvairiai. Esant generalizuotai formai, asmuo staiga griūna, o dalinė dažniausiai reiškiasi dizartrija, veido trūkčiojimu, žandikaulio tremoru, galvos ar žandikaulio nusvirimu, kelių sulinkimu [16]. Patys priepuoliai yra trumpi, besitęsiantys iki kelių minučių. Pasikartojimų dažnis yra individualus – nuo 1 karto per metus iki kelių per dieną. Kartais gali pasireikšti katapleksinė būklė (angl. *status cataplecticus*) – tai keli iš eilės katapleksijos priepuoliai, trunkantys keletą valandų [18]. Nors išlieka visa gyvenimą, tačiau atakos, laikui bėgant, gali tapti retesnės [16].

Miego paralyžius yra nespecifinis požymis, būdingas abiem narkolepsijos tipams, o sveikoje populiacijoje nustatomas 5–40 % atvejų [1]. Jis trunka kelias sekundes ar minutes ir yra apibūdinamas, kaip negalėjimas pajudėti užmigimo ar prabudimo metu. Kartu su paralyžiumi gali pasireikšti ir hipnagoginės (panyrant į miegą) bei hipnopopinės (prabudimo metu) haliucinacijos [19]. Nakties miegas būna fragmentuotas, su dažniais prabudimais. Būdingi paradoksinės miego fazės elgesio pokyčiai [19]. Tokios būklės, kaip obstrukcinė miego apnėja, periodinis galūnių judinimo sutrikimas, vaikščiojimas per miegus, taip pat dažniau pasitaiko sergantiesiems narkolepsija nei bendrojoje populiacijoje [15]. Miego sutrikimai paprastai su amžiumi progresuoja [18].

Maždaug pusė pacientų išsako turintys mokymosi, koncentracijos ir atminties sunkumų [20]. Šie subjektyviai jaučiami dėmesio koncentravimo sutrikimai labiau koreliuoja su miegoistumo sunkumu ir depresijos požymiais, nei objektyviai įvertintomis kognityvinėmis funkcijomis [21].

Sergantieji narkolepsija turi daug didesnę riziką sirgti gretutinėmis ligomis, lyginant su sveikais asmenimis. Jiems dažniau kartu nustatomos kitos neurologinės, psichiatrinės ligos – depresija, generalizuoto nerimo sutrikimas, taip pat virškinamojo trakto sutrikimai, metabolinės ligos [22, 23]. Taip pat, nuo ligos pradžios šiems pacientams yra stebimas svorio didėjimas [19].

## Diagnostika

Kadangi, sergant narkolepsija, vyraujantis simptomas yra ryškus miegoistumas dieną, svarbu tiksliai įvertinti šio simptomo pasireiškimą. Tam yra naudojami objektyvūs ir subjektyvūs testai.

Epworth miegoistumo skalė yra pačių pacientų atliekamas klausimynas, skirtas įvertinti tikimybę užmigti tam tikrose skirtingose gyvenimo situacijose. Objektyviai miegoistumas yra vertinamas atliekant daugybinių užmigimo testą (angl. *multiple sleep latency test*, MSLT). Šis testas susideda iš 5 suplanuotų miego epizodų, trunkančių po 20 minučių, su 2 valandų pertrauka. Vertinami du parametrai – vidutinė užmigimo trukmė (angl. *multiple sleep latency*, MSL) ir miego struktūra – paradoksinio miego (REM) epizodų skaičius užmigimo pradžioje (angl. *sleep onset REM period*, SOREMP). 2 savaites prieš testą tiriamasis neturi vartoti stimuliantų, raminamųjų ir REM miego fazę slopinančių vaistų (pvz., selektyviųjų serotonino-noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių), taip pat yra naudinga kelias savaites prieš testą pildyti miego dienoraštį ar dėvėti riešinių aktigrafijos prietaisą. Naktį prieš daugybinių užmigimo testą miego laboratorijoje atliekama polisomnografija – tai padeda ekskliuduoti kitus miego sutrikimus, pasireiškiančius miegoistumu, ir užtikrinti, kad naktį prieš testą būtų surenkamas pakankamas miego kiekis [24, 25].

Abiejų tipų narkolepsijos diagnozei būtinas miegoistumas, trunkantis 3 mėnesius ir ilgiau. I tipo narkolepsijos diagnozei būtini katapleksijos priepuoliai, sumažėjusi hipokretino koncentracija smegenų skystyje, o atliekant daugybinių užmigimo testą, užmigimo trukmė turi būti 8 minutės ir mažiau bei nustatyta 2 ir daugiau REM periodų. II tipo narkolepsija diagnozuojama esant tokiems pat daugybinių užmigimo testo rezultatams, tačiau be katapleksijos epizodų ir esant normaliam hipokretino kiekiui smegenų skystyje [6] (2 lentelė).

Nors narkolepsijos diagnozė remiasi nuodugniu anamnezės ir klinikos išaiškinimu, derinant su instrumentiniais tyrimais (polisomnografija, daugybinių užmigimo testu), vis dėlto diagnozei patvirtinti rekomenduojama atlikti hipokretino kiekio smegenų skystyje matavimus ir nustatyti HLA-DQB1\*06:02 alelius kraujyje. Mūsų šalyje kol kas galima tik nustatyti HLA-DQB1\*06:02 alelius, tad diagnostiniame procese tenka kliautis klinikiškai įspūdžiu bei polisomnografijos ir daugybinių užmigimo testo rezultatais, kurie kartais skirtingų specialistų gali būti subjektyviai interpretuojami ir klaidingai teigiami dėl kitų priežasčių, tokių kaip nepakankamo miego sindromas ar sunkaus laipsnio miego apnėja. Šios narkolepsijos ir kitų centrinės kilmės hipersomnijų diagnostikos problemos buvo aptartos 2019 m. gegužės mėnesį Berne (Šveicarijoje) vykusioje konferencijoje „European Narcolepsy Master Class“ ir „Narcolepsy and Its Borderland“.

Nepaisant esamų diagnostikos metodų, vidutiniškai narkolepsijos diagnozė yra nustatoma praėjus 10,5 metų nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo [2]. Svarbiausi fak-

2 lentelė. Narkolepsijos I ir II tipo diagnostinių kriterijų apibendrinimas [6, 19]

I tipo narkolepsija	II tipo narkolepsija
Reikalingi abu kriterijai:	Reikalingi visi kriterijai:
1) Kasdieniai padidėjusio mieguistumo epizodai, besitęsiantys bent 3 mėnesius	1) Kasdieniai padidėjusio mieguistumo epizodai, besitęsiantys bent 3 mėnesius
2) Vienas ar abu toliau išvardinti teiginiai: a) Katapleksija ir vidutinė užmigimo trukmė – 8 min bei 2 ankstyvi paradoksinio miego epizodai, rasti MSLT ar polisomnografijos metu b) Sumažėjusi hipokretino 1 koncentracija (< 110 pg/ml ar <33 % nuo vidutinių kontrolinių reikšmių sveikiems žmonėms)	2) Katapleksijos nebuvimas 3) Vidutinė užmigimo trukmė – 8 min ir 2 ankstyvi paradoksinio miego epizodai, rasti MSLT ar polisomnografijos metu 4) Hipokretino 1 koncentracija nematuota arba ji yra >110 pg/ml ar >33 % nuo vidutinių kontrolinių reikšmių sveikiems žmonėms 5) Padidėjęs mieguistumas ir (ar) daugybinio užmigimo testo rezultatai nepaaiškinami kitomis priežastimis, vaistų poveikiu.

toriai pavėluotai diagnozei yra nespecifiniai pradiniai požymiai, ypač katapleksijos nebuvimas ligos pradžioje, per mažas bendrosios praktikos gydytojų gebėjimas atpažinti narkolepsijos simptomus (kas lemia kitos ligos diagnozavimą) ir metai, kai atsirado pirmieji požymiai (atsižvelgiant į tai, kad, laikui bėgant, didėja tiek pacientų, tiek gydytojų gebėjimas atpažinti narkolepsijos simptomus) [2, 14, 26]. Gretutinių psichiatrinių ar kitų ligų bei narkolepsijos simptomų persidengimas dar labiau apsunkina šios būklės įtarimą ir atpažinimą [14]. Atliktoje studijoje, kurioje dalyvavo 252 pacientai, 60 % jų vietoje narkolepsijos pradžioje buvo klaidingai diagnozuoti tokie sutrikimai, kaip depresija, nemiga ar obstrukcinė miego apnėja [27].

Sergančiųjų narkolepsija įprastinio galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo vaizdas būna normalus [28]. Daugiau informacijos gali suteikti volumetrinis tyrimas (angl. *voxel-based morphometry*). Remiantis juo, yra stebėtas tam tikrų galvos smegenų sričių

pilkosios medžiagos tūrio sumažėjimas, tačiau duomenys išlieka dviprasmiški [29, 30].

### Narkolepsijos ir kitų hipersomnijų diferencinė diagnostika

Įtarus narkolepsiją, reikia pagalvoti apie daugybę kitų patologijų, ypač jei narkolepsija reiškiasi be katapleksijos. Diferencijuojant svarbu atskirti kitas hipersomnijas, kurios yra skirstomos į 8 grupes, o pagal kilmę gali būti pirminės ir antrinės [6]:

- I tipo narkolepsija
- II tipo narkolepsija
- idiopatinė hipersomnija
- Kleino-Levino sindromas
- hipersomnija dėl kitos ligos
- hipersomnija, sukelta vaistų vartojimo
- hipersomnija, atsiradusi dėl psichikos ligos
- nepakankamo miego sindromas.

3 lentelė. Centrinės kilmės hipersomnijų diferencinė diagnostika [19, 36]

	I tipo narkolepsija	II tipo narkolepsija	Idiopatinė hipersomnija	Kleino-Levino sindromas
Mieguistumas	Kasdien kamuojantis ryškus mieguistumas, kuriam neįmanoma pasipriešinti, pasireiškiantis pastaruosius 3 mėnesius	Kasdien kamuojantis ryškus mieguistumas, kuriam neįmanoma pasipriešinti, pasireiškiantis pastaruosius 3 mėnesius	Kasdien kamuojantis ryškus mieguistumas, kuriam neįmanoma pasipriešinti, pasireiškiantis pastaruosius 3 mėnesius	Praeinantys mieguistumo epizodai, trunkantys nuo 2 dienų iki 5 savaitių; jų metu gali miegoti 16–20 valandų per parą
Katapleksija	Yra	Nėra	Nėra	Nėra
Miego paralyžius*	Yra	Yra	Retai	Nėra
Hipnagoginės / hipnopompinės haliucinacijos*	Yra	Yra	Retai	Nėra
Fragmentuotas nakties miegas	Yra	Gali būti	Nėra	Nėra
Daugybinis užmigimo testas	Vidutinė užmigimo trukmė – <8 min. ir 2 bei daugiau REM epizodų užmigimo pradžioje	Vidutinė užmigimo trukmė – <8 min. ir 2 bei daugiau REM epizodų užmigimo pradžioje	Vidutinė užmigimo trukmė – <8 min. ir mažiau nei 2 REM epizodai užmigimo pradžioje	Testą sunku atlikti epizodų metu; gali būti nustatomi daugybiniai REM epizodai užmigimo pradžioje
Kiti skiriamieji požymiai	Sumažėjęs hipokretino kiekis smegenų skystyje			Epizodų metu: kognityvinių funkcijų sutrikimas, pakitęs suvokimas, valgymo sutrikimai, nepriimtinas elgesys

\*Gali pasireikšti ir sveikiems asmenims, tačiau, sergant narkolepsija, šie požymiai yra dažnesni ir ryškesni.



4 lentelė. Narkolepsijos sąlygotam mieguistumui ir katapleksijai gydyti skirtų vaistų apibendrinimas [19, 32]

Vaistas	Dozavimas	Šalutiniai poveikiai
<b>Padidėjęs mieguistumas</b>		
Modafinilis (I eilės)	100–400 mg/parą	Galvos skausmas, nervingumas, pykinimas, burnos sausumas
Armodafinilis (I eilės)	100–250 mg/parą	Galvos skausmas, pykinimas, nerimas
Natrio oksibatas (I eilės)	2,25–4,5 g/parą	Galvos skausmas, pykinimas, svorio kritimas, depresija ir nerimas. Dažniausiai priklauso nuo dozės.
Metilfenidatas* (II eilės)	10–60 mg/parą	Tachikardija, hipertenzija, aritmijos, svorio kritimas
Pitolizantas* (II eilės)	9–36 mg/parą	Galvos skausmas, pykinimas, nemiga
Dekstroamfetamino sulfatas (III eilės)	5–60 mg/parą	Aritmijos, hipertenzija, dirglumas, nemiga
<b>Katapleksija</b>		
Natrio oksibatas	2,25–4,5 g	Galvos skausmas, pykinimas, svorio kritimas, depresija ir nerimas. Dažniausiai priklauso nuo dozės.
Venlafaksinas*	37,5–300 mg/parą	Galvos skausmas, pykinimas, burnos sausumas, prakaitavimas
Klomipraminas	10–25 mg/parą	Ortostatinė hipotenzija, prakaitavimas, impotencija, anoreksija, viduriavimas, sumažėjęs libido
Fluoksetinas*	20–60 mg/parą	Nemiga, pablogėjusi seksualinė funkcija

\*Pažymėti Lietuvoje registruoti vaistai.

## Gydymas

Narkolepsijos gydymas apima tiek medikamentines, tiek nemedikamentines priemones. Čia svarbi yra miego higiena ir individuali elgesio korekcija. Pacientai turėtų turėti reguliarų miego režimą, dieną planuoti miego pertraukas, vengti sotaus prisivalgymo ir, jei įmanoma, monotoniškos veiklos bei stengtis išlikti fiziškai aktyvūs [31]. Ne mažiau svarbu, kad paciento akademinė, darbinė ir socialinė aplinka būtų informuota apie tikėtinus simptomus (staigias mieguistumo ir raumenų silpnumo atakas).

Medikamentinis gydymas yra simptominis, nukreiptas į mieguistumą ir katapleksiją ir tęsiamas visą gyvenimą. Tokiam gydymui gali būti skiriami vaistų deriniai, kurių kiekvienas iš jų veikia atskirus ligos simptomus, arba vaistai, kurių poveikis apima keletą simptomų.

Pirmo pasirinkimo vaistas padidėjusiam mieguistumui gydyti yra modafinilis. Tai neamfetaminų grupės būdravimą skatinantis preparatas [25]. Modafinilis yra gana gerai toleruojamas, tačiau galimi šalutiniai poveikiai: galvos skausmas, pykinimas, irzlumas, nerimas, nemiga [32]. Ypač retai gali pasireikšti Stevens-Johns sindromas [25]. Taip pat reikėtų nepamiršti, kad modafinilis skatina peroralinių kontraceptikų metabolizmą [31]. Selektyvus histamino 3 receptorių antagonistas / atvirkštinis agonistas pitolizantas taip pat yra pirmos eilės vaistas, skirtas mieguistumui mažinti, kurio efektyvumas panašus į modafinilio. Preparatas yra gerai toleruojamas, o šalutiniai poveikiai yra reti (galvos skausmas, pykinimas, nemiga). Gali būti skiriamas ir katapleksijai gydyti [33]. Antro pasirinkimo vaistai yra amfetamino dariniai (metilfenidatas). Prieš skiriant, reikia atkreipti dėmesį į gretutines širdies, endokrinines ligas ir psichikos sutrikimus. Dėl galimo pripratimo ir priklausomybės pavojaus, amfetaminų grupės stimuliuojantys preparatai mieguistumui mažinti šiuo metu skiriami rečiau [25].

Katapleksijai gydyti plačiai vartojamas venlafaksinas – SNRI grupės antidepresantas. Skiriamos mažos dozės, efektas pasireiškia po kelių dienų [32]. Staiga nutraukus vartojimą, galimas katapleksijos paūmėjimas [31].

Natrio oksibatas yra universalus vaistas, kuris tinka mieguistumo ir katapleksijos simptomams mažinti. Jis skatina lėtųjų bangų miegą ir šiek tiek veikia paradoksinio miego fazę. Taip pat teigiamai veikia ir kitus susijusius simptomus – miego paralyžių, haliucinacijas, sumažina nakties miegą trikdančių prabudimų kiekį. Terapinis efektas pasiekiamas praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams nuo vartojimo pradžios. Natrio oksibatas yra gerai toleruojamas, tačiau kartais gali sukelti galvos skausmą ar svaigimą, pykinimą, svorio kritimą, neramių kojų sindromą, parasomnijas, nerimą ir depresijos simptomus [25, 31].

Kol kas nėra atrastas veiksmingas patogenezinis narkolepsijos gydymas, tačiau, atsižvelgiant į tai, kad narkolepsija galimai yra autoimuninės kilmės liga, gydant bandoma pritaikyti plazmaferezės, gliukokortikoidus ir intraveninį imunoglobuliną. Manoma, kad imunoterapija galėtų būti veiksminga pradėjus ją skirti, kol liga nėra įsisenėjusi, tačiau šio gydymo rezultatai kol kas yra priešaringi [34, 35].

Kiti su narkolepsija susiję simptomai, tokie kaip fragmentuotas miegas, košmariški sapnai, su miego paralyžiumi susijęs nerimas, gali būti koreguojami edukuojant pacientus, taikant miego higienos ir kognityvinės elgesio terapijos principus [19].

4 lentelėje pateikiamas visų narkolepsijos sąlygotam mieguistumo ir katapleksijai gydyti skirtų vaistų apibendrinimas [19, 32]. Lietuvoje šiuo metu registruoti tik keli vaistai mieguistumui ir katapleksijai gydyti: metilfenidato hidrochloridas (įvairių dozių pailginto atpalaidavimo ir trumpo veikimo preparatai), pitolizantas (4,5 ir 18 mg dozėmis), SNRI grupės antidepresantai (pvz., venlafaksinas, fluoksetinas), nors susiduriama su skyrimo ir kompensavimo problemomis.

## APIBENDRINIMAS

Nors ir reta, narkolepsija yra negalią sukelianti liga, reikalaujanti ilgalaikio gydymo, o jo laiku neskyrus, neigiamai paveikianti daugelį paciento gyvenimo sričių, ypač asmens darbingumą.

Narkolepsijos diagnostikos procesas vis dar kelia iššūkių. Tai liga, kuriai diagnozuoti bene svarbiausią reikšmę turi klinikinis vaizdas, kuris kartais neteisingai nukreipia kitų, dažnesnių, būklių link. Nors ir pasiekta pažanga, į diagnostinius narkolepsijos kriterijus įtraukus hipokretino kiekio matavimą smegenų skystyje, vis dėlto Lietuvoje šis tyrimas dar nėra atliekamas. Gydymo galimybes riboja tai, kad galimas tik simptominis gydymas, o mūsų šalyje išskiriamų vaistų prieinami tik keli.

Pateiktas klinikinis atvejis yra tipinis pavyzdys, atspindintis narkolepsijos diferencinės diagnostikos keblumus ir laiku nustatytos teisingos diagnozės bei skirto gydymo svarbą.

## Literatūra

- Khan Z, Trotti LM. Central disorders of hypersomnolence: focus on the narcolepsies and idiopathic hypersomnia. *Chest* 2015; 148(1): 262–73. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1304>
- Morrish E, King MA, Smith IE, et al. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med* 2004; 5(1): 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2003.06.002>
- Wu H, Zhuang J, Stone WS, et al. Symptoms and occurrences of narcolepsy: a retrospective study of 162 patients during a 10-year period in Eastern China. *Sleep Medicine* 2014; 15(6): 607–13. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.12.012>
- Zhang J, Han F. Sleepiness in narcolepsy. *Sleep Med Clin* 2017; 12(3): 323–30. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.03.008>
- 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.11.2029>
- American Academy of Sleep Medicine. ICSD-3. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 3<sup>rd</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Büchle F, Baumann CR, Poryazova R, et al. Remitting narcolepsy? Longitudinal observations in a hypocretin-deficient cohort. *Sleep* 2018; 41(9): zsy118. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy118>
- Nevárez N, de Lecea L. Recent advances in understanding the roles of hypocretin/orexin in arousal, affect, and motivation. *F1000 Research* 2018; 7: 1421. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15097.1>
- Pizza F, Vandi S, Liguori R, et al. Primary progressive narcolepsy type 1: the other side of the coin. *Neurology* 2014; 83(23): 2189–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001051>
- Bonvalet M, Ollila HM, Ambati A, et al. Autoimmunity in narcolepsy. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23(6): 522–9. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000426>
- Taheri S. The immune basis of narcolepsy: what is the evidence? *Sleep Med Clin* 2017; 12(3): 279–87. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.03.004>
- Latorre D, Kallweit U, Armentani E, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature* 2018; 562: 63–8. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0540-1>
- Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, et al. Narcolepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 16100. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.100>
- Thorpy M, Morse AM. Reducing the clinical and socioeconomic burden of narcolepsy by earlier diagnosis and effective treatment. *Sleep Med Clin* 2017; 12(1): 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.10.001>
- Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2654–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1500587>
- Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, et al. Cataplexy – clinical aspects, pathophysiology and management strategies. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(7): 386–95. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.97>
- Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, et al. The clinical features of cataplexy: a questionnaire in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 2011; 12(1): 12–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.05.010>
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007; 369(9560): 499–511. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60237-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60237-2)
- Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and other central hypersomnias. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23(4): 989–1004. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000492>
- Maski K, Steinhart E, Williams D, et al. Listening to the patient voice in narcolepsy: diagnostic delay, disease burden and treatment efficacy. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(3): 419–25. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6494>
- Zamarian L, Högl B, Delazer M, et al. Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2015; 16(1): 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.07.025>
- Black J, Reaven NL, Funk SE, et al. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the burden of narcolepsy disease (BOND) study. *Sleep Med* 2017; 33: 13–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.004>
- Alasim H, AlQazlan S, Albanyan S, et al. Comorbid psychiatric disorders among patients with narcolepsy. *Sleep Breath* 2019 Jul 6. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01890-8>
- Akintomide GS, Rickards H. Narcolepsy: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 507–18. <https://doi.org/10.2147/NDT.S23624>
- Schneider L, Mignot E. Diagnosis and management of narcolepsy. *Semin Neurol* 2017; 37(4): 446–60. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1605554>
- Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis in narcolepsy: characterization and impact. *Sleep Med* 2014; 15(5): 502–7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.01.015>
- Carter LP, Acebo C, Kim A. Patients' journeys to a narcolepsy diagnosis: a physician survey and retrospective chart review. *Postgrad Med* 2014; 126(3): 216–24. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.05.2769>
- Bassetti C, Aldrich MS, Quint DJ. MRI findings in narcolepsy. *Sleep* 1997; 20: 630–1. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.8.630>
- Hong SB. Neuroimaging of narcolepsy and Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med Clin* 2017; 12(3): 359–68. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.03.021>

30. Desseilles M, Dang-Vu T, Schabus M, et al. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. *Sleep* 2008; 31: 777–94. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.6.777>
31. Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment options for narcolepsy. *CNS Drugs* 2016; 30(5): 369–79. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0337-4>
32. Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18(8): 809–17. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1323877>
33. Franceschini C, Pizza F, Antelmi E, et al. Narcolepsy treatment: pharmacological and behavioral strategies in adults and children. *Sleep Breath* 2019 Jul 10. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01894-4>
34. Ruppert E, Zagala H, Chambe J, et al. Intravenous immunoglobulin therapy administered early after narcolepsy type 1 onset in three patients evaluated by clinical and polysomnographic follow-up. *Behav Neurol* 2018; 2018: 1671072. <https://doi.org/10.1155/2018/1671072>
35. Abad VC, Guilleminault C. New developments in the management of narcolepsy. *Nat Sci Sleep* 2017; 9: 39–57. <https://doi.org/10.2147/NSS.S103467>
36. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lan-*

*cet Neurol* 2012; 11(10): 918–28. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70187-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70187-4)

**E. Baltakytė, A. Popa, E. Pajėdienė**

## **NARCOLEPSY: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE**

### **Summary**

Narcolepsy is one of the central hypersomnias associated with a tetrad of symptoms: excessive daytime sleepiness, cataplexy, sleep paralysis, and hypnagogic hallucinations. On average, the accurate diagnosis of narcolepsy is made after 10.5 years after the onset of the disease, therefore the treatment is delayed causing a reduced quality of life. In this paper we present a clinical case of narcolepsy type 1 causing both diagnostic and therapeutic challenges. Furthermore, the most common symptoms of narcolepsy, diagnosis, treatment options as well as possibilities to implement them in Lithuania are overviewed in this article.

**Keywords:** narcolepsy, cataplexy, excessive sleepiness, differential diagnosis.

Gauta:  
2019 10 23

Primta spaudai:  
2019 11 30