

Farmakologiczne leczenie bezsenności

Pharmacological treatment of insomnia

Adam Wichniak^{1,2}, Sławomir Murawiec¹, Wojciech Jernajczyk²

¹ III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

² Ośrodek Medycyny Snu IPiN w Warszawie

Kierownik: dr n. med. W. Jernajczyk

Summary

Sleep disturbances of insomnia type belong to the most common health problems of the modern society. Chronic insomnia, one that worsens daytime functioning and lasts over one month, occurs in 9 to 15% of the general population of developed countries. Further 15-20% of the population suffers from short term insomnia. When approaching a patient with insomnia, the physician should firstly regard sleep disturbances as a symptom related to other medical conditions. The most common causes of chronic insomnia include psychiatric disorders, addictions, somatic disorders and poor sleep habits. For successful treatment of insomnia it is most important to diagnose the cause of sleep problems properly. Such management of sleep disturbances allows treating insomnia causally. The symptomatic treatment of insomnia includes sleep hygiene and intermittent administration of sleep promoting drugs such as benzodiazepines, non-benzodiazepine hypnotics of second generation, antidepressants, antipsychotics, antihistaminics or herbal and over the counter agents. This article reviews the sleep promoting drugs and substances that can be used for treatment of chronic insomnia.

Słowa kluczowe: bezsenność, leczenie, leki nasenne

Key words: insomnia, treatment, hypnotic drugs

Wstęp

Zaburzenia snu o typie bezsenności należą do najczęstszych problemów zdrowotnych współczesnego społeczeństwa. Przewlekłą bezsenność definiujemy jako trudności z zaśnięciem lub utrzymaniem snu podczas trzech lub więcej nocy w ciągu tygodnia, przez okres dłuższy niż jeden miesiąc. Zaburzenia snu muszą przy tym prowadzić do pogorszenia się funkcjonowania w czasie dnia. Na tak definiowaną bezsenność choruje od 9 do 15% ludności w krajach rozwiniętych, dalsze 15–20% skarży się na przelotne zaburzenia snu trwające krócej niż jeden miesiąc [1]. W przypadku skarg pacjenta na zaburzenia snu należy w pierwszej kolejności rozstrzygnąć, czy bezsenność nie jest objawem innej choroby. Najczęstszą przyczyną przewlekłej bezsenności są zaburzenia

i choroby psychiczne, szczególnie zaburzenia afektywne i lękowe. Zaburzenia psychiczne będące wskazaniem do systematycznego leczenia psychiatrycznego stwierdza się u ponad 50% pacjentów z bezsennością. Inne częste przyczyny prowadzące do bezsenności to: u 10–20% chorych uzależnienie, szczególnie uzależnienie od alkoholu oraz, paradoksalnie, uzależnienie od leków nasennych i uspokajających. Kolejne 10–30% osób z zaburzeniami snu cierpi na choroby somatyczne, zwłaszcza choroby związane z odczuwaniem bólu, zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne (np. nadczynność tarczycy). U około 10–20% pacjentów bezsenność powodowana jest złą higieną snu lub pierwotnymi zaburzeniami snu [2-4].

W przypadku problemów z zaśnięciem lub utrzymaniem snu pacjent powinien w pierwszej kolejności zgłosić się do swojego lekarza rodzinnego, który oceni jego ogólny stan zdrowia oraz zaleci podstawowe badania laboratoryjne. Po wykluczeniu przyczyny somatycznej bezsenności należy zwrócić uwagę na tryb życia pacjenta. Architektura snu, szczególnie jego głębokość, jest w dużej mierze warunkowana mechanizmami homeostatycznymi, a więc jest zależna od poziomu aktywności pacjenta w ciągu dnia. W wielu przypadkach problemem pacjentów nie jest bezsenność, ale „bezczynność”. Dotyczy to szczególnie osób w wieku podeszłym, po przejściu na emeryturę, oraz ze schorzeniami narządu ruchu lub innymi powodującymi spadek aktywności w trakcie dnia. Poza promowaniem aktywnego trybu życia, u pacjentów z zaburzeniami snu należy zwrócić uwagę na cały szereg innych zachowań mogących zakłócać sen. Podstawowe zasady higieny snu, które powinny być stosowane przez każdego chorego z przewlekłymi zaburzeniami snu, przedstawione są w tabeli 1.

Tabela 1

Dziesięć zasad higieny snu [6]

1.	Redukuj czas spędzany w łóżku
2.	Nie próbuj zasnąć na siłę
3.	Usuń zegarek z zasięgu wzroku w sypialni
4.	Zmęcz się fizycznie późnym popołudniem
5.	Unikaj kofeiny, nikotyny i alkoholu
6.	Prowadź regularny tryb życia
7.	Zjedz kolację na trzy godziny przed snem i ewentualnie lekką przekąskę późnym wieczorem
8.	Unikaj silnego światła wieczorem i ciemnych pomieszczeń w czasie dnia
9.	Unikaj drzemek w czasie dnia
10.	Unikaj regularnego przyjmowania leków nasennych

Po wykluczeniu podłoża somatycznego bezsenności i zaburzeń snu związanych z nieprzebraniem zasad jego higieny pacjent powinien zostać skierowany do poradni zdrowia psychicznego w celu wykluczenia zaburzeń psychicznych. Skierowanie do lekarza psychiatry powinni otrzymać również wszyscy pacjenci z problemem uzależnienia od alkoholu, leków uspokajających i nasennych. Pacjenci, u których nie udaje się odnaleźć przyczyny zaburzeń snu, a bezsenność nie ustępuje, mimo prawidłowego trybu życia, powinni zostać skonsultowani w ośrodku medycyny snu. Listę takich ośrodków można znaleźć na stronach Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem (www.sen.org.pl). Konsultacja w ośrodku medycyny snu ma na celu zebranie szczegółowego wywiadu w kierunku pierwotnych zaburzeń snu mogących powodować bezsenność. Najczęstsze pierwotne zaburzenia snu o typie bezsenności to: bezsenność psychofizjologiczna, bezsenność paradoksalna, zespół niespokojnych nóg, okresowe ruchy kończyn podczas snu, zaburzenia rytmiki okołodobowej, szczególnie zespół opóźnionej fazy snu, oraz – rzadziej – bezsenność idiopatyczna, w której zaburzenia snu w wyniku uwarunkowań biologicznych występują już od wczesnego dzieciństwa [5]. W wybranych przypadkach celowe może być wykonanie badań diagnostycznych snu, np. badania polisomnograficznego lub aktygraficznego. W przypadku rozpoznania bezsenności pierwotnej niektóre ośrodki medycyny snu oferują pacjentom ponadto możliwość leczenia psychoterapeutycznego.

Podstawą skutecznego leczenia bezsenności jest prawidłowe rozpoznanie przyczyny powodującej zaburzenia snu. Pozwala to na leczenie przyczynowe bezsenności, np. nadczynności tarczycy lekami tyreostatycznymi lub depresji lekami przeciwdepresyjnymi. W bezsenności psychofizjologicznej podstawową formą leczenia jest psychoterapia poznawczo-behawioralna i ścisłe przestrzeganie przez pacjenta zasad higieny snu [6, 7]. Leczenie farmakologiczne, będące podstawową formą leczenia przelotnych i krótkotrwałych zaburzeń snu, trwających krócej niż jeden miesiąc, w bezsenności przewlekłej jest tylko leczeniem uzupełniającym. Przepisanie leku nasennego w pierwszych tygodniach leczenia ma na celu przerwanie „błędnego koła bezsenności” i zsynchronizowanie biologicznych rytmów okołodobowych. Następnie leki nasenne powinny być podawane w sposób przerywany, tylko w okresach zaostrzeń choroby lub przed ważnymi wydarzeniami życiowymi dla pacjenta [6, 7]. W przypadku chorych, którzy wymagają stałego podawania leków nasennych, należy rozważyć odejście od leku typowo nasennego, działającego poprzez mechanizm GABA-ergiczny (ang. γ -aminobutyric acid, GABA), i zastosowanie leków regulujących sen za pomocą innych mechanizmów – zaliczamy do nich niektóre leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i przeciwhistaminowe. W doborze takiego leku lekarzowi podstawowej opieki zdrowotnej pomocna jest konsultacja lekarza psychiatry. Stosowanie innych niż GABA-ergiczne leków regulujących sen, nawet przed długi okres, nie grozi powstaniem tolerancji i uzależnienia. Należy jednak zwrócić uwagę na to, że dane na temat korzystnego wpływu tych leków na sen pochodzą głównie z badań pacjentów z zaburzeniami afektywnymi lub psychotycznymi. Wciąż zbyt mało jest randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą nt. stosowania leków innych niż GABA-ergiczne u pacjentów z bezsennością pierwotną. W związku z tym jedynymi zarejestrowanymi lekami do leczenia bezsenności pierwotnej są benzodiazepiny i leki

nasenne II generacji. Maksymalny czas ciągłego stosowania tych leków w bezsenności pierwotnej, zgodnie z warunkami rejestracji, wynosi 4 tygodnie [8]. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie najważniejszych grup leków znajdujących zastosowanie w leczeniu bezsenności.

Leki nasenne

W leczeniu zaburzeń snu stosowane są dwie grupy leków nasennych: benzodiazepiny oraz leki nasenne II generacji, do których zaliczamy zopiklon, zolpidem i zaleplon. Leki nasenne działają poprzez kompleks receptorowy kwasu gamma-aminomasłowego. Dla podkreślenia tego faktu – leki nasenne II generacji często określane są terminem: niebenzodiazepinowi agoniści receptora GABA. W przypadku benzodiazepin efekt ułatwiający zasypianie i utrzymanie snu jest tylko jednym z szerokiego zakresu oddziaływań tych leków [9, 10]. Wpływ kliniczny benzodiazepin (BDZ) obejmuje również: działanie anksjolityczne (przeciwlękowe), podwyższenie progu drgawkowego (działanie przeciwdrgawkowe), zmniejszenie napięcia mięśniowego (działanie miorelaksacyjne), działanie amnestyczne (zapominanie, mogące prowadzić do zaburzeń pamięci). Ponadto zmniejszają one aktywność ruchową, odczuwanie bólu, obniżają temperaturę ciała, zmniejszają częstość i objętość oddechu, hamując ośrodek oddechowy i mięśnie oddechowe [11]. Pozytywny wpływ BDZ na sen obejmuje skrócenie czasu do zaśnięcia (latencja snu), wydłużenie całkowitego czasu snu i poprawę ciągłości snu. BDZ powodują jednak również niekorzystne zmiany profilu snu, skracając sen wolnofalowy (stadia 3 i 4 NREM) i sen REM [12]. Oznacza to, że wydłużają sen poprzez zwiększenie czasu snu płytkiego, głównie snu stadium 2 NREM. Sen stadium 2 NREM ma znacznie mniejszą wartość dla biologicznej odnowy organizmu niż regulowany mechanizmami homeostatycznymi sen wolnofalowy. Również supresja snu REM przez benzodiazepiny musi być rozpatrywana jako działanie niepożądane tych leków, ponieważ sen REM związany jest z procesami pamięci i utrzymywaniem integralności połączeń neuronalnych.

Leki benzodiazepinowe są najczęściej dobrze tolerowane i nie powodują u większości osób działań niepożądanych przy krótkotrwałym przyjmowaniu. Jest to jednak bezpieczeństwo złudne, toteż zaleca się ograniczenie ich stosowania do 4 tygodni [9]. Nawet po tak krótkim okresie przyjmowania leku może wystąpić „bezsenność z odbicia” po jego odstawieniu. Przedłużanie stosowania leków BDZ ponad cztery tygodnie wiąże się z możliwością wystąpienia tolerancji i uzależnienia. W przypadku powstania tolerancji dla uzyskania tego samego efektu leczniczego trzeba przyjmować coraz większe dawki – aż do momentu, gdy nawet duża dawka leku nie ułatwia zasypiania lub powoduje zaśnięcie tylko na krótki czas. Rozwój tolerancji poprzedza zwykle wystąpienie uzależnienia. Czynnikiemmi zwiększającymi ryzyko uzależnienia są: wysokie dawki leku, długi okres jego przyjmowania, obecność przewlekłych schorzeń somatycznych, cechy osobowości, np. osobowość bierno-zależna, skłonność do nadużywania alkoholu [9, 11]. Obraz kliniczny uzależnienia od benzodiazepin to stała potrzeba przyjmowania kolejnych dawek leku, koncentrowanie się na jego przyjmowaniu, apatia, spadek zainteresowań otoczeniem i własną sytuacją, pogorszenie

się sprawności poznawczej i pamięci, chudnięcie. W przypadku nagłego przerwania przyjmowania BDZ przez osobę uzależnioną rozwija się zespół abstynencyjny, tak jak przy przerwaniu stosowania innych uzależniających substancji. Nasilenie tego zespołu może być różne, prowadząc do: niepokoju psychoruchowego, poczucia zagrożenia, nadwrażliwości na bodźce, bezsenności, potliwości, przyspieszenia czynności serca, różnych dolegliwości bólowych, szczególnie bólów mięśni, zaburzeń ostrości widzenia, uczucia gorąca itd. W powikłanych zespołach abstynencyjnych możemy obserwować napady drgawkowe, zaburzenia świadomości (majaczenie), niekiedy objawy psychotyczne [9, 11].

Wyboru poszczególnych preparatów z grupy benzodiazepin dokonuje się na podstawie siły ich działania, w porównaniu z diazepamem, oraz znajomości ich farmakokinetyki, w szczególności okresu biologicznego półtrwania (tabela 2) [10, 13].

Tabela 2

Wybrane leki z grupy benzodiazepin najczęściej stosowane w Polsce. Benzodiazepiny wymienione w klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) jako leki nasenne i uspokajające (grupa N 05 CD) zaznaczone są gwiazdką. Podane wartości pochodzą z przeglądu literatury i są orientacyjne. Farmakokinetyka benzodiazepin cechuje się dużą zmiennością międzyosobniczą oraz jest zależna od tego, czy lek jest podany jednorazowo czy wielokrotnie.

Nazwa leku	Szczyt stężenia we krwi (godziny)	Okres biologicznego półtrwania substancji czynnej (godziny)	Okres biologicznego półtrwania aktywnych metabolitów (godziny)	Dawka	Dawka w mg równoważna z dawką 10 mg diazepam	Nazwy handlowe
Alprazolam	1–2	10–15		0,25–1	1–1,5	Afobam, Alprazolam, Alprox, Neurol, Xanax, Zomiren
Bromazepam	0,5–4	10–20		3–6	5–6	Lexotan, Sedam
Chlordiazepoksyd	1–4	5–30	36–200	10–25	25	Elenium
Diazepam	1–2	20–43	36–200	2–5	10	Relanium
Estazolam*	0,5–0,6	8–24		1–2	2	Estazolam
Flunitrazepam*	1	9–25	36–200	0,5–1	1	Rohypnol
Klonazepam	1–4	18–40		0,5–2	0,5–2	Clonazepamum, Rivotril
Klorazepat	zmienny	1–2	36–200	5–10	20	Cloranxen, Tranxene
Lorazepam	2,4	8–24		1	1–2	Lorafen
Lormetazepam*	1–3	8–14		0,5–1	1–2	Noctofer
Midazolam*	20–50 min	1–4	do 20	7,5	7,5	Dormicum
Nitrazepam*	0,5–7	15–30		5	5	Nitrazepam
Oksazepam	1–4	4–15		10–20	30	Oxazepam
Temazepam*	2,5	5–14		10	20	Signopam

Jeśli dany preparat ma długi okres półtrwania – lub aktywne metabolity – jego stężenie w surowicy opada wolno. Powtarzanie tego samego leku w okresach krótszych niż czterokrotna wartość okresu półtrwania prowadzi do jego kumulacji. Oznacza to, że jeżeli zażywamy codziennie lek o okresie półtrwania dłuższym niż 6 godzin, to dochodzi do kumulowania się jego stężenia w surowicy. W związku z tym zaleca się następujące strategie stosowania leków benzodiazepinowych w leczeniu zaburzeń snu [10, 13]: 1) przerywane przyjmowanie leku, np. co 3 dzień i tylko w okresach pogorszenia się snu oraz w określone dni tygodnia, np. gdy pacjent musi się koniecznie wyspać, ponieważ nie może pozwolić sobie na senność w pracy następnego dnia (stosowanie przerwy weekendowej w przyjmowaniu leków jest bardzo cenną praktyką), 2) przyjmowanie leku w najmniejszej skutecznej dawce.

Należy zwrócić uwagę na znaczenie proamnestycznego działania leków benzodiazepinowych zwłaszcza u ludzi starszych, u których długotrwałe stosowanie BDZ o długim okresie półtrwania może prowadzić nawet do objawów imitujących zespół otępienne [10]. Inne możliwe powikłania stosowania benzodiazepin to ryzyko upadku przy wstaniu w nocy, np. do toalety. Jest to szczególnie częsta sytuacja u osób starszych, nierzadko kończąca się złamaniem szyjki kości udowej. Jednym z najważniejszych przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków jest duże ryzyko uzależnienia. Często największym problemem związanym ze stosowaniem BDZ jest trudność ich odstawienia [11]. BDZ są również przeciwwskazane u pacjentów chorujących na zespół bezdechu sennego. Jest to schorzenie występujące u 2–4% populacji ogólnej, szczególnie u otyłych mężczyzn, chrapiących podczas snu. Podanie BDZ pacjentom z zespołem bezdechu sennego powoduje w wyniku miorelaksacji oraz hamującego działania BDZ na ośrodki oddechowe nasilenie zaburzeń oddychania podczas snu. W efekcie BZD, zamiast poprawiać, pogarszają jakość snu i zwiększają obciążenie układu krążenia pacjenta.

Leki nasenne II generacji

Leki nasenne II generacji, czyli zopiklon, zolpidem i zaleplon, nie mają tak szerokiego wachlarza działań klinicznych jak benzodiazepiny. Są to leki opracowane wyłącznie do leczenia zaburzeń snu. Mają one korzystniejszy profil działań niepożądanych w porównaniu z benzodiazepinami. W odróżnieniu od benzodiazepin nie mają one również aktywnych metabolitów. Leki nasenne II generacji łączą się z różnymi podjednostkami tego samego co benzodiazepiny kompleksu receptora GABA. Ich budowa strukturalna jest jednak inna niż budowa benzodiazepin, co sprawia, że zachowują wpływ na ten receptor, ale mają inne właściwości kliniczne. Co więcej, leki nasenne II generacji różnią się nie tylko od benzodiazepin, ale także od siebie nawzajem. Najważniejszymi parametrami różnicującymi leki nasenne II generacji są parametry farmakokinetyczne, szczególnie czas biologicznego półtrwania (tabela 3).

Tabela 3

Leki nasenne II generacji, niebenzodiazepinowi agoniści receptora GABA

Nazwa	Szczyt stężenia we krwi (godziny)	Czas półtrwania (godziny)	Budowa	Dawka	Nazwy handlowe preparatów
Zopiklon	1–2	5–8	Pochodna cyklopironolu	7,5	Imovane, Zopiclon, Zopiratio
Zolpidem	1	2–3	Pochodna imidazopirydyny	10	Hypnogen, Sanval, Stilnox, Zolpic, Zonadin
Zaleplon	0,7–1,1	1	Pochodna pyrazolopirymidyny	5–10	Selofen

Lekiem o najkrótszym czasie półtrwania i najszybciej osiągniętym maksymalnym stężeniu w surowicy jest zaleplon. Jest on szczególnie przydatny u chorych z zaburzeniami zasypiania [14]. Można go również przyjmować po przebudzeniu się w nocy, nie poleca się natomiast stosowania go w zaburzeniach utrzymania snu przez całą noc.

Odmiennej profil farmakokinetyczny od zaleplonu ma zopiklon. Jest skutecznym lekiem nie tylko w zaburzeniach zasypiania, ale przede wszystkim w zaburzeniach utrzymania snu, w związku z okresem półtrwania obejmującym całą noc. Ze względu na długi okres półtrwania lek ten nie powinien być przyjmowany w nocy, ponieważ następnego dnia może wciąż powodować sedację.

Zolpidem jest lekiem o farmakokinetyce pośredniej pomiędzy zaleplonem a zopiklonem, w związku z tym łączy zalety i wady obu tych leków. W porównaniu z benzodiazepinami leki nasenne II generacji wykazują wiele korzystnych właściwości. Jeśli chodzi o wpływ na funkcje poznawcze – zolpidem i zaleplon nie mają powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych omega 2 związanych z pamięcią i funkcjami poznawczymi [11], nie powodują zatem upośledzenia procesów pamięciowych w normalnych dawkach terapeutycznych [15]. Leki nasenne II generacji, podobnie jak benzodiazepiny, wydłużają czas snu, skracają jego latencję, zmniejszają liczbę wybudzeń i poprawiają wydajność snu. W znacznie mniejszym stopniu niż benzodiazepiny redukują one sen wolnofalowy, a więc zapewniają pacjentowi sen bardziej zbliżony do naturalnego, najbardziej regenerującego [15]. Leki nasenne II generacji przy przebudzeniu się w nocy i wstaniu z łóżka nie zwiększają tak znacznie jak benzodiazepiny ryzyka upadku, w związku z brakiem działania miorelaksującego i mniejszym wpływem na koordynację.

Wskazaniem do stosowania leków nasennych II generacji jest krótkotrwałe objawowe leczenie bezsenności, tzn. leczenie trwające do 4 tygodni. Dla tego wskazania leki nasenne II generacji powinny być traktowane obecnie jako leczenie z wyboru [10]. Pomimo wstępnych nadziei, że leki nasenne II generacji nie będą niosły ze sobą ryzyka rozwoju tolerancji i uzależnienia, dzisiaj już wiadomo, że ryzyko to, choć jest niższe niż w przypadku benzodiazepin, nadal pozostaje znacznym problemem, szczególnie u osób z dodatnim wywiadem w kierunku uzależnień [16]. W związku z tym, po przekroczeniu 4 tygodni leczenia, podobnie jak w przypadku benzodiazepin, leki nasenne II

generacji powinny być przyjmowane w sposób przerywany – tzn. przez, maksymalnie, trzy kolejne dni oraz przez mniej niż 15 dni w ciągu miesiąca [13, 17].

Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym są od wielu lat stosowane w terapii pierwotnej bezsenności, pomimo że są zarejestrowane jako leczące to zaburzenie [18]. Stosowanie ich w zaburzeniach snu wynika z pozytywnych obserwacji klinicznych leczenia zaburzeń snu w depresji i zyskuje coraz większe wsparcie w wynikach badań podstawowych. Pacjenci cierpiący na bezsenność pierwotną, podobnie jak chorzy na depresję, charakteryzują się nadmierną aktywnością układu podwzgórze–przysadka–nadnercza, którego aktywność wzrasta np. w warunkach stresu [19]. Leki przeciwdepresyjne hamują aktywność tego układu, co prowadzi do poprawy jakości snu. Kolejne mechanizmy, za pomocą których leki przeciwdepresyjne wywierają działanie nasenne, obejmują: blokadę receptorów histaminowych H1 i H2, blokadę receptora serotoninergicznego 5-HT2 i zwiększenie neurotransmisji przez receptor serotoninergiczny 5-HT1, blokadę receptorów alfa-adrenergicznych typu 1. Najistotniejszym problemem terapii bezsenności lekami przeciwdepresyjnymi jest ustalenie odpowiedniej dawki i czasu podania leku. Dawki stosowane w farmakoterapii bezsenności są kilka lub kilkanaście razy mniejsze od dawek stosowanych w leczeniu depresji. Czas podania leku zazwyczaj powinien wyprzedzać o godzinę do pięciu godzin czas udania się na spoczynek. Należy go ustalić na podstawie właściwości farmakokinetycznych ordynowanego leku. Zbyt duże dawki używane do zwalczania bezsenności i zbyt późna pora podania leku to najczęstsze przyczyny niepowodzenia terapii. Głównym argumentem za stosowaniem leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności jest to, że nie powodują one uzależnienia. Wiele z leków przeciwdepresyjnych ma ponadto unikatową właściwość wydłużania snu wolnofalowego. Decydując się na podanie leku przeciwdepresyjnego trzeba jednak pamiętać, że leki te o wiele ostrożniej niż benzodiazepiny i leki nasenne II generacji powinny być łączone z innymi lekami ze względu na możliwość groźnych interakcji. Ponadto, mimo że niskie dawki leków przeciwdepresyjnych stosowane w bezsenności nie grożą nasilonymi działaniami niepożądanymi, należy pamiętać, że stosowanie niektórych z nich jest bezwzględnie przeciwwskazane w wielu stanach chorobowych, np. w jaskrze [7, 18].

Pierwszą grupą leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu bezsenności były trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) o działaniu sedatywnym – amitryptylina, doksepina, klomipramina, trimipramina i opipramol. Dawkowanie tych leków w bezsenności mieści się zazwyczaj w granicach 12,5–50 mg. TLPD są lekami mającymi wiele mechanizmów działania, a więc również wiele działań niepożądanych. Z punktu widzenia klinicznego najważniejsze działania niepożądane są związane z blokadą receptorów alfa-adrenergicznych, co może prowadzić do ortostatycznych spadków ciśnienia tętniczego krwi i np. zawrotów głowy, oraz z blokadą układu cholinergicznego. Najczęstszym objawem niepożądanym związanym z blokadą tego układu jest uczucie suchości w ustach. Dalsze objawy niepożądane związane z układem cholinergicznym obejmują: zaburzenia oddawania moczu, zaparcia, zaburzenia widzenia,

drżenie drobnofaliste, zaburzenia rytmu serca (wydłużenie się odcinka PQ w EKG do bloku przedsionkowo-komorowego włącznie), wzmożenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, u chorych leczonych wysokimi dawkami lub osób starszych mogą wystąpić również napady padaczkowe i zaburzenia świadomości, głównie o typie majaczenia [20, 21]. W związku z tak licznymi działaniami niepożądanymi stosowanie TLPD nie jest obecnie zalecane jako leczenie pierwszego wyboru w bezsenności.

Do leków przeciwdepresyjnych stosowanych obecnie najczęściej w leczeniu bezsenności zaliczamy mianserynę (typowa dawka 10–30 mg), mirtazapinę (typowa dawka 7,5–30 mg) i trazodon (typowa dawka 50–150 mg). Leki te przez wielu specjalistów medycyny snu traktowane są obecnie jako leki z wyboru w leczeniu bezsenności przewlekłej [18]. Podobnie, jak sedujące TLPD, mianseryna, mirtazapina i trazodon skracają latencję snu, poprawiają jego ciągłość, wydłużają czas snu wolnofalowego. W odróżnieniu od klasycznych leków przeciwdepresyjnych mirtazapina i trazodon nie prowadzą jednak do skrócenia długości snu REM [22, 23]. Najczęstszymi objawami niepożądanymi podczas leczenia mianseryną i mirtazapiną są sedacja poranna i zwiększenie się apetytu związane z blokadą receptorów histaminowych. Rzadkim, ale ważnym z punktu widzenia leczenia bezsenności, objawem niepożądanym mianseryny i mirtazapiny jest również powodowanie przez te leki zespołu niespokojnych nóg, co może prowadzić do nasilenia się bezsenności. Zespół niespokojnych nóg może występować również w trakcie leczenia TLPD. Trazodon, który efekt nasenny wywiera głównie przez blokadę receptorów serotoninerгіcznych 5-HT₂, nie powoduje wzrostu apetytu. W związku z blokadą receptorów alfa-adrenergicznych może jednak powodować zawroty i ból głowy, u mężczyzn może wywoływać priapizm [18].

Niesedujące leki przeciwdepresyjne, np. inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), nie są zalecane w leczeniu zaburzeń snu, ponieważ mogą nasilać bezsenność. Część z tych leków podana w małej dawce i o odpowiedniej porze, tzn. rano, może jednak prowadzić poprzez aktywizację pacjenta w ciągu dnia do poprawy snu. Do takich leków wydają się należeć citalopram [24], sertralina, fluwoksamina. Nie jest zalecane natomiast podawanie w bezsenności fluoksetyny, która z leków SSRI jest najmniej selektywna i może zwiększać również przeżywalność noradrenergiczną. Leki o działaniu noradrenergicznym, np. wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran i reboksetyna, prowadzą do wyraźnego pogorszenia się snu, w związku z tym zawsze powinny być podawane rano i raczej nie należy ich stosować u pacjentów z nasiloną bezsennością [25].

Leki przeciwpsychotyczne

Obserwacje o korzystnym wpływie leków przeciwpsychotycznych na sen pochodzą głównie z badań chorych na psychozy z grupy schizofrenii. Klasyczne neuroleptyki o działaniu sedatywnym, do których zaliczamy promazynę, chlorpromazynę, chlorpromyksen, prometazynę, lewomepromazynę, tiorydazynę, pipamperon są przeważnie źle tolerowane przez pacjentów z bezsennością pierwotną. Głównymi objawami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów jest nadmierna sedacja, zaburzenia koordynacji i objawy pozapiramidowe – drżenie rąk i usztywnienie [26]. W związku

z tym klasyczne neuroleptyki nie znajdują szerokiego zastosowania w leczeniu pierwotnej bezsenności. Chętnie są natomiast stosowane u pacjentów uzależnionych od alkoholu i leków nasennych, szczególnie benzodiazepin, w okresie wczesnej abstynencji. Kolejną grupą chorych, u których warto rozważyć podanie neuroleptyku, są chorzy na zespoły otępienne, zwłaszcza te przebiegające z zaburzeniami zachowania i pobudzeniem nocnym (ang. sundowning syndrom). Podając neuroleptyk pacjentowi niepsychotycznemu zawsze należy zaczynać od bardzo niskiej dawki. W niektórych krajach najmniejsze dostępne dawki pochodnych fenotiazyny, np. lewomepromazyny, wynoszą zaledwie 2,5 mg. Przy braku skuteczności dawkę leku należy zwiększać powoli. U pacjentów w wieku podeszłym warto rozważyć podawanie leku w syropie, który można precyzyjnie dawkować nawet w zakresie bardzo niskich dawek. Obecnie obserwuje się odchodzenie od stosowania neuroleptyków klasycznych i zastępowanie ich lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji. Spośród neuroleptyków drugiej generacji najwięcej badań, dotyczących ich korzystnego wpływu na sen, opublikowano na temat olanzapiny [27]. Olanzapina już w dawce 2,5 mg, poprzez blokadę receptorów serotoninowego 5-HT₂ i histaminowego H₁, poprawia ciągłość snu, zmniejszając czas czuwania w ciągu nocy, zwiększając długość snu wolnofalowego i stadium 2 NREM. Podobnego działania należy oczekiwać w przypadku kwetiapiny. Risperidon, który również blokuje receptory 5-HT₂, w postaci syropu stosowany jest chętnie u pacjentów w wieku podeszłym z okresami pobudzenia w nocy. Nie wolno natomiast w zaburzeniach snu stosować klozapiny – mimo że ma ona doskonałe działanie nasenne – wywołuje bowiem liczne objawy niepożądane związane z działaniem cholinolitycznym, może powodować również agranulocytozę, stanowiącą bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjenta. Pozostałe leki przeciwpsychotyczne II generacji również mogą mieć nasilone działania niepożądane. W przypadku olanzapiny do najczęstszych należą wzrost apetytu i wagi ciała oraz zaburzenia metaboliczne, risperidon może powodować hiperprolaktynemię i objawy pozapiramidowe, kwetiapina spadki ciśnienia i zawroty głowy [26, 28]. Z tych powodów również leki przeciwpsychotyczne II generacji nie powinny być stosowane w leczeniu bezsenności jako leki pierwszego wyboru.

Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe stanowią bardzo różnorodną grupę leków działających nasennie poprzez blokadę receptora histaminowego H₁ [29]. Do leków przeciwhistaminowych dostępnych w Polsce, stosowanych w leczeniu bezsenności, zaliczamy hydroksyzynę (dawkovanie 10–50 mg) oraz występujące najczęściej w postaci preparatów złożonych difenhydraminę i doksyłaminę. W mechanizmie przeciwhistaminowym nasennie działają również leki przeciwdepresyjne (np. doksepina, mianseryna i mirtazapina) oraz neuroleptyki, np. prometazyna. Leki te zostały omówione powyżej. Działanie leków przeciwhistaminowych na sen nie jest dokładnie poznane. Po ich podaniu pacjenci zgłaszają zmniejszenie się liczby wybudzeń, skrócenie latencji snu, lepszą ciągłość i jakość snu, niewiele wykonano natomiast badań obiektywnych, z użyciem polisomnografii. Wydaje się, że działanie nasenne leków przeciwhistaminowych nie jest silne i jest przemijające [29]. Badania polisomnograficzne koncentrowały

się głównie na ocenie sedacji w ciągu dnia po zażyciu leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji, w porównaniu z jej poziomem po lekach drugiej generacji. Wiadomo, że działanie sedatywne leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, np. loratydyny, cyteryzyny i astemizolu, jest bardzo słabe [30]. Objawy niepożądane leków przeciwhistaminowych obejmują suchość śluzówek, osłabienie, zawroty głowy, męczliwość, czasem nudności, nieźborność ruchów. Większość z tych objawów jest jednak łagodna i przemijająca [18].

Leki o działaniu nasennym dostępne bez recepty

Leki ziołowe i inne substancje o działaniu nasennym dostępne bez recepty są najczęściej przyjmowanymi przez pacjentów preparatami w celu poprawy jakości snu. Większość z nich jest zarejestrowana jako substancje spożywcze i może być w związku z tym agresywnie reklamowana. Preparaty dostępne bez recepty zawierają najczęściej walerianę (wyciąg z kozłka lekarskiego), melisę, szyszki chmielu, często w postaci preparatów złożonych. Stosowane proporcje składników są bardzo zróżnicowane i rzadko uzasadnione badaniami naukowymi [31]. Często preparaty dostępne bez recepty przygotowane są w formie nalewek na alkoholu. I tak naprawdę, to nie zawarte w roztworze substancje roślinne, ale alkohol ma największy wpływ na organizm. Takie preparaty oczywiście mogą prowadzić do uzależnienia, co stoi w sprzeczności z powszechnym przekonaniem, że leki ziołowe nie uzależniają. Kolejnym powszechnym przekonaniem jest to, że leki ziołowe są całkowicie bezpieczne. Z przeglądu prac klinicznych wynika, że preparaty ziołowe rzeczywiście powodują bardzo niewiele działań niepożądanych – jeśli takie występują, są, nieliczne i słabo nasilone – mogą natomiast, tak samo jak leki dostępne na receptę, wchodzić w interakcje z innymi lekami. Jednoczesne przyjmowanie leków ziołowych i innych powinno odbywać się zawsze za wiedzą lekarza [31].

Spośród leków ziołowych najwięcej danych z badań naukowych dostępnych jest na temat waleriany [31, 32]. Waleriana wpływa na sen poprzez mechanizm GABA-ergiczny i ma w związku z tym podobny wpływ na sen jak leki nasenne, choć jest on znacznie słabszy. Preparatem dostępnym bez recepty, stosowanym w celu poprawy jakości snu, jest również melatonina. Jest to syntetyczny odpowiednik naturalnego hormonu człowieka wydzielanego przez szyszynkę w odpowiedzi na zapadnięcie zmroku. Szczyt stężenia we krwi melatonina osiąga w ciągu nocy – odpowiada on dawce melatoniny egzogennej równej 0,5 mg. Dawki melatoniny stosowane w badaniach jej wpływu na sen zawierały się natomiast w przedziale 1–75 mg (najczęściej stosowano dawkę 5 mg) [33, 34]. Czy tak znaczne przekraczanie fizjologicznych stężeń melatoniny jest bezpieczne w terapii długotrwałej – jest nadal kwestią sporną. Przeciwnicy stosowania melatoniny w tak wysokich stężeniach, jako główny argument, wysuwają możliwość powodowania przez nią oligospermii u mężczyzn; w badaniach na zwierzętach (tu stosowane dawki były wielokrotnie wyższe) dochodziło nawet do zaniku gonad. Należy również zaznaczyć, że melatonina nie jest substancją nasenną w ścisłym tego słowa znaczeniu, ale chronobiotykiem. Oznacza to, że jest to substancja sprzęgająca rytmy okołodobowe, głównie rytm snu i czuwania z rytmem dnia i nocy. Taki sam efekt jak

przy podawaniu melatoniny można przeważnie osiągnąć poprzez poddawanie organizmu działaniu światła w ciągu dnia i unikanie silnego światła wieczorem. Samo działanie nasenne melatoniny jest raczej słabe, sprowadza się głównie do ułatwienia zasypiania. W związku z tym melatonina nie jest zalecana w leczeniu bezsenności [7].

Podsumowanie

Celem artykułu było przedstawienie leków i substancji najczęściej stosowanych w leczeniu bezsenności. Planując leczenie chorego na bezsenność, należy przede wszystkim pamiętać o tym, że w 80% przypadków występuje ona wtórnie do innych schorzeń. W związku z tym od każdego chorego trzeba zebrać bardzo dokładny wywiad, uwzględniający jego tryb życia, choroby somatyczne, zaburzenia psychiczne i uzależnienia. W przypadku wątpliwości powinno się wykonać stosowne badania diagnostyczne i konsultacje specjalistyczne. Jeśli przyczynowe leczenie bezsenności nie jest możliwe, należy rozpocząć leczenie objawowe. W przypadku bezsenności krótkotrwałej – poniżej miesiąca – grupą leków uważaną obecnie za leczenie z wyboru są leki nasenne drugiej generacji: zolpidem, zopiklon i zaleplon. W przypadku bezsenności przewlekłej – powyżej miesiąca – leki nasenne drugiej generacji w sposób ciągły można stosować tylko przez pierwsze cztery tygodnie, następnie powinny być one stosowane w sposób przerywany, tylko w okresie zaostrzeń choroby. Alternatywną metodą postępowania w bezsenności przewlekłej, która znajduje coraz większe uznanie, jest stosowanie sedujących leków przeciwdepresyjnych, np. mianseryny, trazodonu i mirtazapiny. Grupami leków, które mogą być brane pod uwagę w dalszej kolejności są leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny. Charakterystykę właściwości leków stosowanych w leczeniu bezsenności, w odniesieniu do cech idealnego leku nasennego, przedstawia tabela 4 [35].

Tabela 4

Charakterystyka leków i substancji o działaniu promującym sen w odniesieniu do 10 cech idealnego leku nasennego [35]

Pożądana cecha	Preparaty							
	Benzodiazepiny	Zopiklon	Zolpidem	Zaleplon	Leki przeciwdepresyjne	Neuroleptyki	Leki przeciwhistaminowe	Leki ziołowe
Szybkie działanie	++	++	++	++	+	+	-	-
Skuteczna indukcja i utrzymanie snu	++	++	++	+	+	+	-	-
Naturalny profil snu	---	-	-	-	+/-*	-	0	0
Brak wpływu na sprawność w ciągu dnia	+/-*	+	+	++	+/-*	+/-*	+/-*	+
Brak działań niepożądanych i interakcji	+	+	+	+	-	-	-	++
Brak rozwoju tolerancji	---	-	-	-	+	+	---	0
Brak ryzyka uzależnienia	---	-	-	-	+	+	+	++
Brak objawów odstawienych	---	-	-	-	+	+	+	++
Zastosowanie niezależnie od wieku	-	-	-	-	-	-	-	++
Duża szerokość terapeutyczna	+	+	+	+	-	-	-	++

++ wymaganie spełnione, + wymaganie bliskie spełnieniu, - wymaganie spełnione niedostatecznie, --- wymaganie niespełnione, * zależnie od dawki i rodzaju preparatu, 0 – niewystarczająco zbadane

Podstawową formą leczenia pierwotnej bezsenności przewlekłej nie jest jednak leczenie farmakologiczne, ale ściśle przestrzeganie przez pacjenta zasad higieny snu, a w wybranych przypadkach psychoterapia poznawczo-behawioralna.

Фармакологическое лечение бессоницы

Содержание

Нарушения сна типа бессоницы принадлежат к наиболее частым примерам и проблемой в системе здравоохранения современного общества. Хронической бессоницей, по времени продолжительности более месяца, приводящей к ухудшению функционирования человека в течение дня, страдает с 9 до 15% населения в развитых странах. Последующие 15–20% человечества жалуется на периодические нарушения сна. В случаях жалоб пациента на нарушения сна, бессоницу необходимо в первую очередь рассматривать как симптом, по-видимому, сопутствующий болезни. Наиболее частые причины бессоницы – это психические нарушения, зависимости, соматические болезни и неправильный образ жизни. Основой эффективного лечения бессоницы является правильное распознавание причины, приводящей к нарушению сна. Это позволяет на причинное лечение бессоницы, состоящее в докладном исполнении пациентом основ гигиены сна и периодическом применении лекарств, облегчающих наступление сна. К таким препаратам относятся бензодиазепины и снотворные препараты II генерации, антидепрессивные лекарства, противопсихотические препараты, лечебные травы и доступные без рецепта.

Заданием настоящего сообщения является представление групп лекарств, применяемых при лечении бессоницы.

Pharmakologische Behandlung der Schlaflosigkeit

Zusammenfassung

Schlafstörungen - Schlaflosigkeit - gehören zu den häufigsten Gesundheitsproblemen der zeitgenössischen Gesellschaft. An der chronischen Schlaflosigkeit, die über einen Monat lang dauert und die zur Verschlechterung der Funktionsweise führt, erkranken von 9 - 15% der Bevölkerung in den Entwicklungsländern. Weitere 15 - 20% der Bevölkerung klagen über gelegentliche Schlafstörungen. Im Falle der Klagen eines Patienten über Schlafstörungen soll die Schlaflosigkeit in erster Linie als ein Symptom betrachtet werden, das wahrscheinlich eine andere Krankheit begleitet. Die häufigsten Ursachen der chronischen Schlaflosigkeit sind psychische Störungen, Abhängigkeiten, somatische Krankheiten und die unrichtige Lebensweise. Die Grundlage einer wirksamen Behandlung der Schlaflosigkeit ist das richtige Diagnostizieren der Ursache, die den Schlaf stört. Es erlaubt auf eine Ursachenbehandlung der Schlaflosigkeit. Die Symptomenbehandlung der Schlaflosigkeit beruht auf dem Beachten durch den Patienten der Prinzipien der Schlafhygiene und einer zeitweiligen Anwendung der Schlafmittel. Dazu gehören die Schlafmittel - Benzodiazepin und Schlafmittel 2. Generation, Antidepressiva, Antipsychotika, antihistaminische Mittel, Kräutermittel und Medikamente, die nicht verschreibungspflichtig sind. Das Ziel des Artikels ist die Besprechung der Medikamentengruppen, die in der Behandlung der Schlaflosigkeit angewandt werden.

La thérapie pharmacologique de l'insomnie

Résumé

Les troubles du sommeil sont les troubles les plus fréquents dans la société contemporaine. On note que le pourcentage de l'insomnie chronique, durant plus d'un mois et causant le mauvais fonctionnement des patients, atteint 9–15 % de la population des pays développés et presque 15–20 % de cette population souffrent de l'insomnie de court terme. On trouve, en général, que l'insomnie doit être traitée, avant tout, comme symptôme d'une autre maladie. L'insomnie chronique est causée

par les troubles psychiques, toxicomanie, maladies somatiques, mauvaises habitudes. Pour traiter effectivement l'insomnie, il faut bien diagnostiquer ses causes – cela facilite la thérapie concernant ses causes. La thérapie concernant ses symptômes base sur l'observation stricte de la vie hygiénique et sur la pharmacothérapie – on ordonne les médicaments : benzodiazepines, somnifères de la II génération, antidépresseurs, antihistaminiques, herbes médicinales. L'article présente en détail tous ces médicaments traitant l'insomnie chronique.

Piśmiennictwo

1. Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. *Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates*. Arch. Gen. Psychiatry 1985; 42: 225–232.
2. Benca RM, Ancoli-Israel S, Moldofsky H. *Special considerations in insomnia diagnosis and management: depressed, elderly, and chronic pain populations*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65, suppl. 8: 26–35.
3. Jindal RD, Buysse DJ, Thase ME. *Maintenance treatment of insomnia: what can we learn from the depression literature?* Am. J. Psychiatry 2004; 161: 19–24.
4. Sateia MJ, Nowell PD. *Insomnia*. Lancet 2004; 364: 1959–1973.
5. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2nd ed.* Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
6. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. *Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia*. An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep 1999; 22: 1134–1156.
7. Szelenberger W. *Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem*. Sen 2003; 3: 117–126.
8. Walsh JK. *Clinical and socioeconomic correlates of insomnia*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65 suppl. 8: 13–19.
9. Jarema M. *Leki przeciwlękowe*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria* (tom III). Wrocław: Urban & Partner; 2002, 137–151.
10. Szelenberger W, Skalski M. *Zaburzenia snu*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria* (tom II). Wrocław: Urban & Partner; 2002, s. 538–554.
11. Rzewuska M. *Leczenie bezsenności*. W: Rzewuska M, red. *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003, 339–362.
12. Parrino L, Terzano MG. *Polysomnographic effects of hypnotic drugs*. A review. Psychopharmacol. 1996; 126: 1–16.
13. Mendelson WB. *Hypnotic medications: mechanisms of action and pharmacologic effects*. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC, red. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, 444–451.
14. Dundar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T. *Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis*. Hum. Psychopharmacol. 2004; 19: 305–322.
15. Drover DR. *Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone*. Clin. Pharmacokinet. 2004; 43: 227–238.
16. Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. *Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data*. Addict. 2003; 98: 1371–1378.
17. Hajak G, Cluydts R, Allain H, Estivill E, Parrino L, Terzano MG, Walsh JK. *The challenge of chronic insomnia: is non-nightly hypnotic treatment a feasible alternative?* Eur. Psychiatry 2003; 18: 201–208.

18. Walsh JK, Roehrs T. *Pharmacologic treatment of primary insomnia*. W: Kryger MH, Roth T, Dement W, red. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005, 749–760.
19. Vgontzas AN, Chrousos GP. *Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders*. *Endocrinol. Metab Clin. North Am.* 2002; 31: 15–36.
20. Nelson JC. *Tricyclic and tetracyclic drugs*. W: Schatzberg A, Nemeroff C, red. *The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2004, 207–230.
21. Pużyński S. *Leki przeciwdepresyjne*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria* (tom III). Wrocław: Urban & Partner; 2003, 59–103.
22. Ware JC, Pittard JT. *Increased deep sleep after trazodone use: a double-blind placebo-controlled study in healthy young adults*. *J. Clin. Psychiatry* 1990; 51 (supl.): 18–22.
23. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Lavergne F, Wilmotte J. *Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression*. *Neuropsychobiol.* 2002; 46: 197–201.
24. Jernajczyk W, Trojecka A, Wierzbicka A, Wichniak A. *Citalopram w leczeniu bezsenności pierwotnej*. *Psychiatr. Pol.* 2004; XXXVIII: 104.
25. Schweitzer PK. *Drugs that disturb sleep and wakefulness*. W: Kryger MH, Roth T, Dement W, red. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005, 499–518.
26. Rzewuska M. *Leki przeciwpsychotyczne*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria* (tom III). Wrocław: Urban & Partner; 2003, 1–59.
27. Lindberg N, Virkkunen M, Tani P, Appelberg B, Virkkala J, Rimon R, Porkka-Heiskanen T. *Effect of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 17: 177–184.
28. Landowski J. *Leki przeciwpsychotyczne II generacji, takie same, ale inne*. *Wiad. Psychiatr.* 2004; 7: 107–112.
29. Roth T, Roehrs T, Koshorek G, Sicklesteel J, Zorick F. *Sedative effects of antihistamines*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 80: 94–98.
30. Schweitzer PK, Muehlbach MJ, Walsh JK. *Sleepiness and performance during three-day administration of cetirizine or diphenhydramine*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94: 716–724.
31. Houghton PJ. *The scientific basis for the reputed activity of valerian*. *J. Pharm. Pharmacol.* 1999; 51: 505–512.
32. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. *Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality*. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 47–53.
33. James SP, Sack DA, Rosenthal NE, Mendelson WB. *Melatonin administration in insomnia*. *Neuropsychopharmacol.* 1990; 3: 19–23.
34. Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. *Melatonin and insomnia*. *J. Sleep Res.* 1996; 5: 61–65.
35. Hajak G, Ruther E. *Insomnie-Schlafllosigkeit. Ursachen, Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg, Springer, 1995.

Otrzymano: 25.11.2005
Zrecenzowano: 2.01.2006
Przyjęto do druku: 7.02.2006

Adres: Adam Wichniak
III Klinika Psychiatryczna IPiN
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9