

Waldemar Szelenberger

Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem

*Guidelines for the treatment of insomnia. Standards
of the Polish Sleep Research Society*

Katedra i Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Praca prezentuje standardy leczenia bezsenności rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Badań nad Snem.

Summary

The article presents standards for the treatment of insomnia recommended by the Polish Sleep Research Society.

Bezsenność jest to niedostateczna ilość i/lub jakość snu, która występuje co najmniej 3 razy w tygodniu przez co najmniej miesiąc, z towarzyszącym upośledzonym funkcjonowaniem w ciągu dnia. O rozpoznaniu decyduje subiektywne poczucie pacjenta (52). Rozpowszechnienie bezsenności w populacji generalnej waha się w granicach 20–30% (17), w Polsce na bezsenność skarży się 24% ankietowanych (75). Powyższe dane epidemiologiczne obejmują wszystkie rodzaje bezsenności, ale bezsenność przewlekłą stwierdza się u około 10% populacji (2, 7, 20). Chroniczna bezsenność pogarsza jakość życia (44, 83), a ponadto stwierdzono, że istnieje korelacja między skargami na niedostateczną ilość i/lub jakość snu a złym zdrowiem fizycznym i psychicznym (36), większe jest np. ryzyko incydentów choroby niedokrwiennej serca (45).

Zgodnie z klasyfikacją *National Institute of Mental Health* rozróżnia się bezsenność przygodną, krótkotrwałą i przewlekłą. Bezsenność przygodna trwa do kilku dni i jest spowodowana pracą zmianową, szybkim przekraczaniem stref czasu lub nagłym stresem, np. oczekiwaniem na zabieg operacyjny. Bezsenność krótkotrwałą, o czasie trwania do 3 tygodni, towarzyszy nagłej chorobie somatycznej lub przewlekłemu stresowi, np. w żałobie. Bezsenność przewlekłą rozpoznajemy, gdy objawy utrzymują się dłużej niż 1 miesiąc (55). Bezsenność przygodna i krótkotrwałą nie jest stanem chorobowym, lecz fizjologiczną reakcją występującą u osób zdrowych, natomiast bezsenność przewlekłą wynika z pierwotnych zaburzeń snu lub jest wtórna do zaburzeń psychicznych, schorzeń

somatycznych, działania lub odstawienia substancji psychoaktywnych. Najczęstszą kategorią diagnostyczną, rozpoznawaną w ośrodkach medycyny snu, jest bezsenność wtórna do zaburzeń psychicznych (14), podobne są też nasze doświadczenia (72). Zaburzenia afektywne rozpoznaje się u 2/3 badanych, spośród zaburzeń afektywnych najczęstsze jest rozpoznanie dystymii (36, 57, 76). Chorzy z zaburzeniami afektywnymi mogą się zgłaszać do lekarza pierwszego kontaktu lub do ośrodków medycyny snu ze skargami wyłącznie na bezsenność, zaprzeczając istnieniu zaburzeń emocjonalnych i przypisując wszystkie inne dolegliwości zaburzeniom snu (5, 59).

W patogenezie bezsenności pierwotnej kluczowym pojęciem jest nadmierne wzbudzenie, poznawcze (62) i somatyczne (9, 10). Liczne objawy bezsenności pierwotnej najprawdopodobniej spowodowane są całodobową aktywacją układu stresu, hipersekrecją kortykoliberyny (64) oraz aktywacją osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i układu współczulnego (78, 80). Wzmoczone czuwanie można wyjaśnić hipersekrecją kortykoliberyny (33). Aktywacja układu współczulnego przejawia się m.in. podwyższonym stężeniem katecholamin (78) i większym tempem metabolizmu (9, 10). Uważa się, że przewlekła aktywacja układu stresu jest przyczyną gorszego zdrowia fizycznego i psychicznego chorych z uporczywą bezsennością (78). Są też dane, że przewlekła bezsenność może być prekursorem depresji. Badania epidemiologiczne świadczą o tym, że prawdopodobieństwo wystąpienia depresji jest większe u osób chorujących na bezsenność (13, 16, 19, 20). Z klinicznego punktu widzenia bezsenność pierwotna i bezsenność w przebiegu depresji stanowią kontinuum (79). Uważa się, że wspólne są też pewne mechanizmy patofizjologiczne (64), przynajmniej dla tych postaci depresji, które przebiegają z nadczynnością układu stresu i bezsennością (25).

Głównym wskazaniem do objawowego leczenia farmakologicznego jest bezsenność przygodna i krótkotrwała. Celem leczenia jest poprawa samopoczucia i sprawności w dzień oraz zapobieganie utrwaleniu się objawów. W bezsenności przygodnej podaje się leki nasenne przez 1–2 noce, w bezsenności krótkotrwałej co 2–3 noce, do 2 tygodni. W bezsenności przewlekłej wtórnej do zaburzeń psychicznych, schorzeń somatycznych, działania lub odstawienia substancji psychoaktywnych konieczne jest leczenie przyczynowe, np. depresji. Bezsenność wtórna mija po właściwym leczeniu choroby podstawowej, ale czasem trzeba rozważyć podanie dodatkowo leków nasennych (4, 55). Leczenie bezsenności pierwotnej powinno być wielokierunkowe i nie może się ograniczać do zapisania środka nasennego. Leki nasenne są jednak wskazane w początkowej fazie leczenia, do 2 tygodni, co 2–3 noce. Celem leczenia jest w tym przypadku przerwanie błędnego koła: wzbudzenie–bezsenność–niewłaściwe nawyki związane ze snem – bezsenność. Kurację można powtórzyć po przerwie (4, 55).

Działanie nasenne wywierają leki różnych klas, ale objawowe leczenie bezsenności polega wyłącznie na podawaniu agonistów receptora benzodiazepinowego, to znaczy pochodnych benzodiazepiny, a także nowych niebenzodiazepinowych leków nasennych, zopiklonu, zolpidemu lub zaleplonu. Skuteczność melatoniny oraz bezpieczeństwo długotrwałego leczenia tym środkiem nie są dostatecznie

poznane i zgodnie z opinią *World Federation of Sleep Research Societies* oraz *Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum* powszechne stosowanie melatoniny we wszystkich postaciach bezsenności, niezależnie od rozpoznania, jest przedwczesne (3, 43, 66). Działanie melatoniny w bezsenności, która nie jest spowodowana zaburzeniami rytmów okołodobowych, było przedmiotem niewielu doniesień spełniających ogólnie akceptowane kryteria oceny leków. Z doniesień tych nie wynika, aby melatonina była skutecznym środkiem nasennym (50).

Agoniści receptora benzodiazepinowego wywierają działanie nasenne najprawdopodobniej w polu przedwzrokowym, w którym koordynowane są różne funkcje homeostatyczne (51). Wszystkie pochodne benzodiazepiny działają nasennie, anksjolitycznie, przeciwdrgawkowo i amnestycznie, rozluźniają mięśnie i tłumią metabolizm (4, 11), a różnice dotyczące wymienionych działań są między poszczególnymi preparatami niewielkie. Działanie miorelaksacyjne i obniżające metabolizm, a także działanie amnestyczne, może nie być działaniem niepożądanym, jeśli weźmiemy pod uwagę fakt, że nadmierne wzbudzenie odgrywa istotną rolę w obrazie klinicznym bezsenności przewlekłej.

Ze względu na biologiczny okres półtrwania dzielimy agonistów receptora benzodiazepinowego na leki krótko działające, o okresie półtrwania poniżej 6 godz., leki o czasie działania pośrednim, o okresie półtrwania do 24 godz., oraz leki długo działające, o okresie półtrwania powyżej 24 godz. (tabela 1). Powtarzanie

Tabela 1. Farmakokinetyka wybranych agonistów receptora benzodiazepinowego (56)

| Nazwa międzynarodowa | Nazwa handlowa |
|--|------------------------|
| <u>krótko działające (<6 h)</u> | |
| midazolam | Dormicum |
| zaleplon | Sonata |
| zolpidem | Stilnox |
| zopiklon | Imovane |
| <u>o czasie działania pośrednim (6–24 h)</u> | |
| alprazolam | Afobam, Xanax |
| flunitrazepam | Rohypnol |
| lorazepam | Lorafen |
| lormetazepam | Noctofer |
| temazepam | Signopam |
| <u>długo działające (>24 h)</u> | |
| chlordiazepoksyd | Elenium |
| diazepam | Relanium |
| flurazepam | Dalmane |
| klonazepam | Clonazepamum, Rivotril |
| klorazepat | Cloranxen, Tranxene |
| nitrazepam | Nitrazepam |
| oksazepam | Oxazepam |

leku w odstępach czasu krótszych niż czterokrotna wartość jego okresu półtrwania prowadzi do kumulacji, z sennością, upośledzeniem sprawności i zaburzeniami równowagi (32). A zatem, z leków wymienionych w tabeli 1 można bez obawy kumulacji podać codziennie na noc zopiklon, zolpidem i zaleplon, a także midazolam, ale midazolam nie jest zalecany jako lek nasenny, z powodów omówionych poniżej. Wrażliwość ośrodkowego układu nerwowego na leki nasenne jest u ludzi starszych zwiększona (15), dlatego leki te podaje się osobom w podeszłym wieku w połowie dawki przewidzianej dla ludzi młodych. Przeciwwskazaniem do podawania benzodiazepin jest ciąża, interakcje z innymi lekami, nadużywanie alkoholu i innych środków uzależniających, prawdopodobieństwo zamachu samobójczego, bezdechy podczas snu oraz nocny niepokój w przebiegu zespołów otępiennych (*sundowning*). Ostrożności wymaga podawanie zolpidemu i zopiklonu w niewydolności oddechowej i niewydolności wątroby (6).

Pochodne benzodiazepiny o długim okresie półtrwania powodują senność następnego dnia. Przyczyną utrzymującego się wysokiego stężenia benzodiazepin może być też zbyt duża dawka lub interakcje z innymi lekami. Erytromycyna, chinolony, kwas walproinowy, nefazodon, fluoksetyna, fluwoksamina i sertralina powodują wzrost stężenia benzodiazepin, propranolol – wzrost stężenia diazepamu (nie dotyczy to alprazolamu, lorazepamu, oksazepamu). Podawanie pochodnych benzodiazepiny powoduje wzrost stężenia imipraminy i dezypraminy. Łączne zaordynowanie klozapiny i benzodiazepin może spowodować nadmierne uspokojenie, hipotensję, majaczenie, a nawet zatrzymanie oddechu. Zolpidemu nie należy kojarzyć z imipraminą, sertralina, paroksetyną (6).

Po preparatach benzodiazepinowych o krótkim okresie półtrwania obserwuje się szybką tolerancję. Tracą one skuteczność po 1–2 tygodniach codziennego podawania (39), natomiast w przypadku preparatów niebenzodiazepinowych, również o krótkim okresie półtrwania, utraty takiej nie wykazano (35, 82). Jednym z ważniejszych działań niepożądanych leków nasennych o krótkim okresie półtrwania jest bezsenność z odbicia, czyli nasilenie bezsenności po odstawieniu leku większe niż przed rozpoczęciem leczenia (37, 38, 40), leki te mogą się jednak różnić między sobą natężeniem bezsenności z odbicia, np. po zolpidemie jest ona łagodna (46). Tolerancja i bezsenność z odbicia zależą od powinowactwa do receptora (34). Różnice w powinowactwie między poszczególnymi agonistami receptora benzodiazepinowego przedstawiono w tabeli 2. Nagłe odstawienie leków o znacznym powinowactwie, alprazolamu, flunitrazepam, klonazepam, lorazepam czy midazolamu, powoduje nasilone objawy z odbicia.

Od dawna wiadomo, że pochodne benzodiazepiny upośledzają funkcje poznawcze, przede wszystkim „trankwilizują” pamięć. Typowa jest niepamięć następca: informacje udzielone po podaniu pochodnych benzodiazepiny są gorzej pamiętane. Upośledzona jest pamięć deklaratywna, przechodzenie informacji z zasobów pamięci krótkotrwałej do zasobów pamięci długotrwałej i sprawność psychomotoryczna (18). W czynnościowym rezonansie magnetycznym (fMRI) wykazano po benzodiazepinach mniejszą aktywację w hipokampach i w korze przedczołowej (73). Upośledzenie sprawności po lekach nasennych jest przyczyną

Tabela 2. Farmakodynamika wybranych agonistów receptora benzodiazepinowego (71)

| Nazwa międzynarodowa | Nazwa handlowa | Powinowactwo do receptora |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|
| alprazolam | Afobam Xanax | +++ |
| chlordiazepoksyd | Elenium | + |
| diazepam | Relanium | ++ |
| flunitrazepam | Rohypnol | +++ |
| flurazepam | Dalmane | + |
| klonazepam | Clonazepamum Rivotril | +++ |
| lorazepam | Lorafen | +++ |
| midazolam | Dormicum | +++ |
| nitrazepam | Nitrazepam | ++ |
| oksazepam | Oxazepam | ++ |
| temazepam | Signopam | + |
| zaleplon | Sonata | ++ |
| zolpidem | Stilnox | + |
| zopiklon | Imovane | ++ |

nieszczęśliwych wypadków oraz wypadków komunikacyjnych (58). Szczególnie uszkadzają pamięć pochodne benzodiazepiny o najkrótszym okresie półtrwania. Midazolam i triazolam, leki o tym samym okresie półtrwania około 2,5 godziny, powodują niepamięć utrzymującą się 24 godziny po podaniu w zwykłych dawkach doustnych, gdyż amnestyczne działanie benzodiazepin trwa dłużej niż ich działanie nasenne (63). Sugerowano, że w miarę powtarzania dawek objawy niepożądane mogą być mniejsze, wskutek spadku wrażliwości receptora (31), jednak opublikowane ostatnio obserwacje, prowadzone przez 4 lata, wykazały upośledzenie czynności poznawczych u osób w wieku 60–70 lat przyjmujących przewlekle pochodne benzodiazepiny (611). O zwiększonej wrażliwości ośrodkowego układu nerwowego na leki nasenne u osób podeszłym wieku wiadomo od dawna (15), jednak to ludzie starszy są głównymi konsumentami leków nasennych (60). W Polsce przyjmuje przewlekle środki nasenne 15% badanych po 65 rż. (75), jest to prawdopodobnie najwyższy odsetek znany z badań epidemiologicznych.

W tabeli 3 przedstawiono wyniki 6 doniesień oryginalnych, w których oceniano sprawność psychomotoryczną po lekach nasennych. Nowe niebenzodiazepinowe preparaty nasenne o krótkim okresie półtrwania i niewielkim powinowactwie do receptora mają znacznie mniejszy wpływ na sprawność psychomotoryczną. Jak wynika z tabeli 3, zaleplon może być przyjmowany nawet w środku nocy w przypadku trudności z utrzymaniem snu.

Ze względu na ryzyko tolerancji i uzależnienia zaleca się przyjmowanie leków nasennych w minimalnej dawce, tylko w gorsze dni, stosowanie wakacji farmakologicznych, np. w weekendy, lub nawet dłuższych przerw (55). Stałe podawanie leków nasennych nie jest konieczne, gdyż bezsenność przewlekła ma zmienne

Tabela 3. Wpływ niebenzodiazepinowych leków nasennych na sprawność psychomotoryczną (wg 58; zmodyfikowano). Istotne zmiany w porównaniu z placebo podano wytłuszczonym drukiem

| Lek/dawka | Czas od podania leku (h) | | | | |
|----------------------|--|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 |
| zaleplon 10 mg | CFF CRT DIV DSST | CFF CRT DSST | CFF CRT DSST PS | CFF CRT DSST | CTT DIV DSST PS |
| zolpidem 10 mg | CFF CFF CRT DIV DSST | CFF CFF CRT DSST | CFF CRT DSST | CFF CRT CRT DSST | CTT DIV DSST |
| zopiklon 7,5 mg | | | CFF CRT DSST PS | | PS |
| triazolam 0,25 mg | DIV DSST | | | | DIV DSST |

CFF – *Critical Flicker Fusion*,

CRT – *Choice Reaction Time*

CTT – *Critical Instability Tracking*,

DIV – *Divided Attention*

DSST – *Digit Symbol Substitution Test*,

PS – *postural stability*

nasilenie (4, 49, 55). Terapię intermitującą stosowano także w przypadku nowych niebenzodiazepinowych leków nasennych (27). Zalecany czas kuracji wynosi 2 tygodnie (4, 55), ale wielu pacjentów przyjmuje leki nasenne całymi latami. Próbom odstawienia mogą towarzyszyć objawy zespołu abstynencyjnego (1, 41), co powoduje powrót do przyjmowania leku, choć w uzależnieniu od środków nasennych stopniowe odstawienie leku może spowodować poprawę snu. Objawy abstynencyjne występują u 10–30% chorych leczonych benzodiazepinami w dawkach terapeutycznych, ale dłużej niż 6 miesięcy. Benzodiazepinowy zespół abstynencyjny przebiega z reguły łagodnie, napady drgawkowe lub psychoza pojawiają się tylko u osób predysponowanych i przyjmujących powyżej 40 mg diazepamu dziennie lub dawki równoważne innych benzodiazepin. Nasilenie zespołu jest większe, jeśli dawka była wysoka, leczenie trwało długo, lek ma krótki okres półtrwania i został nagle odstawiony. Odstawianie benzodiazepin przeprowadza się stopniowo, przez 8–12 tygodni. Na ogół zamienia się lek na pochodną o długim okresie półtrwania (22, 42, 70).

Dotychczasowe doświadczenie wykazuje, że ryzyko bezsenności z odbicia i objawów zespołu abstynencyjnego jest po nowych lekach, takich jak zolpidem, zopiklon i zaleplon, mniejsze w porównaniu z benzodiazepinami. Na podstawie 25 prac oryginalnych poświęconych ewentualnym objawom związanym z odstawieniem zopiklonu, można powiedzieć, że objawy bezsenności z odbicia lub ob-

jawy abstynencyjne są po tym leku minimalne. Publikacje na temat ewentualnych objawów abstynencyjnych po zolpidemie są mniej liczne niż w przypadku zopiklonu, ale wynika z nich, że jeśli takie objawy występują, to są one niewielkie. Minimalne są też objawy abstynencyjne i bezsenność z odbicia po zaleplonie (42).

W bezsenności przewlekłej proponuje się także metody nefarmakologiczne. Ich celem jest eliminacja czynników utrwalających bezsenność, takich jak niewłaściwa higiena snu i niewłaściwe strategie zwalczania bezsenności. Spośród tych metod najskuteczniejsze są kontrola bodźców i ograniczenie snu. Metoda kontroli bodźców ma na celu kojarzenie się łóżka (sypialni) wyłącznie ze snem i osłabienie asocjacji z aktywnością, która może zakłócać sen (12). Metoda ograniczenia snu opiera się na fakcie, że sen jest zjawiskiem regulowanym homeostatycznie: po pozabawieniu lub ograniczeniu snu latencja snu ulega skróceniu, sen pogłębia się, a liczba wybudzeń jest mniejsza następnej nocy. Na podstawie dzienniczka prowadzonego przez pacjenta ustala się przeciętny czas trwania snu nocnego. Jest to czas, jaki wolno choremu spędzić w łóżku, czas ten nie może być jednak krótszy niż 4,5 godz. Przeciętny czas trwania snu nocnego u chorych z bezsennością jest zwykle subiektywnie zaniżony, dlatego metoda ta powoduje niedobór snu, a następnie poprawę parametrów snu nocnego. Poprawę tę osiąga się w ciągu 8 tygodni. Wadą ograniczania snu jest senność w ciągu dnia na początku leczenia, nie można więc metody tej stosować u osób, które za dnia muszą wykazywać w pracy należytą uwagę (24, 74). U 70–80% chorych z bezsennością pierwotną terapia behawioralno-poznawcza poprawia ciągłość i wskaźnik wydajności snu, całkowity czas snu wydłuża się o około 45 minut. Poprawa ta jest trwała i utrzymuje się przynajmniej dwa lata. Kontrolę bodźców i ograniczenie snu mogą stosować także lekarze pierwszego kontaktu. Terapię behawioralno-poznawczą i leczenie farmakologiczne można stosować łącznie, w początkowej fazie leczenia wyniki terapii kombinowanej są lepsze niż wyniki leczenia wyłącznie farmakologicznego lub jedynie terapii behawioralno-poznawczej (28, 29, 54).

Sugerowano ostatnio, że celowe byłoby leczenie bezsenności środkami tłumiącymi nadczynny układ stresu, np. lekami przeciwdepresyjnymi (78, 80). Dotychczas opublikowano tylko 2 prace z podwójnie ślepą próbą na temat działania leków przeciwdepresyjnych w bezsenności, dotyczą one doksepiny (26) i trimipraminy (65). Rutynowe leczenie bezsenności środkami przeciwdepresyjnymi nie jest uwzględniane w żadnych standardach, ale w USA na przełomie lat 80. i 90. częstość stosowania leków przeciwdepresyjnych z powodu bezsenności wzrosła dwukrotnie, i dwukrotnie zmalało zużycie benzodiazepin jako środków nasennych (81). Nie jest pewne, czy przyczyną tej zmiany jest większa znajomość działań niepożądanych benzodiazepin, gdyż jako anksjolityki są one stosowane również często, być może też większa jest wiedza na temat patofizjologii bezsenności.

Podczas leczenia zaburzeń afektywnych z nasiloną bezsennością trzeba się skupić raczej na leczeniu zaburzeń psychicznych, w standardowych dawkach, a nie na bezsenności, gdyż w miarę jak ustępują zaburzenia psychiczne, ustępuje także bezsenność. U osób, u których nie uzyskano poprawy po nowszych lekach, mogą być wskazane leki trójpierścieniowe. Większość leków trójpierścieniowych ma

działanie sedatywne i jest skuteczna w przypadku depresji z nasiloną bezsennością. Są to kolejno o coraz mniejszym działaniu sedatywnym: amitryptylina, doksepina, imipramina, nortryptylina. Natomiast klomipramina, dezypramina i protryptylina mają działanie aktywizujące (5). SSRI i wenlafaksyna mogą nasilać bezsenność (23, 30, 47, 67). Trzeba pamiętać o tym, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i SSRI zaostrzają objawy zespołu niespokojnych nóg oraz okresowych ruchów kończyn i w ten sposób mogą nasilać bezsenność u niektórych pacjentów (53). Opisano także przypadki parasomnii snu REM po lekach przeciwdepresyjnych (48). Mirtazapina łagodzi bezsenność i poprawia parametry polisomnograficzne (77), mianseryna działa sedatywnie i wydłuża całkowity czas snu (69). Bezsenność towarzysząca leczeniu środkami przeciwdepresyjnymi o działaniu aktywizującym lub nie ustępująca po leczeniu innymi środkami przeciwdepresyjnymi wymaga włączenia dodatkowych leków. Można łączyć z lekami przeciwdepresyjnymi leki nasenne, takie jak pochodne benzodiazepiny lub niebenzodiazepinowi agoniści receptora benzodiazepinowego, ale dodatkowe włączenie leków nasennych pogarsza współpracę ze strony pacjenta (77). Chorzy z depresją agitowaną lub manią i skrajnie nasiloną bezsennością wymagają początkowo dodatkowego podania pochodnych benzodiazepiny lub neuroleptyku o działaniu sedatywnym, jeśli współistnieją objawy psychotyczne. Rezultatów można się spodziewać po 3 tygodniach. Dodatkowe leczenie środkami przeciwdepresyjnymi może być wskazane u chorych z objawami depresji wtórnej do innych schorzeń, jak przewlekłe schorzenia internistyczne albo inne zaburzenia psychiczne, jak alkoholizm i inne uzależnienia, zaburzenia lękowe, zaburzenia odżywiania się, zaburzenia pod postacią somatyczną i zaburzenia osobowości (5).

Leczenie środkami nasennymi w bezsenności pochodzenia organicznego jest rzadko skuteczne. W nocnym niepokoju w przebiegu zespołów otępiennych (*sundowning*) zaleca się ostatnio podawanie neuroleptyków nowej generacji: olanzapiny w dawce jednorazowej 2,5–5 mg, kwetiapiny w dawce 25–100 mg lub risperidonu w dawce 1–4 mg (8).

Gabapentin, nowy lek przeciwpadaczkowy i stabilizator nastroju, zwiększa ilość snu wolnofalowego i zmniejsza ilość stadium 1 oraz liczbę wybudzeń. Lek ten może być stosowany w leczeniu bezsenności, zwłaszcza w przebiegu zespołu niespokojnych nóg (21, 68).

Podsumowanie

Głównym wskazaniem do objawowego leczenia farmakologicznego jest bezsenność przygodna i krótkotrwała. W bezsenności przewlekłej leczenie powinno być zindywidualizowane, w zależności od rozpoznania, i nie może się ograniczać do automatycznego zapisania środka nasennego. Mniejsze objawy niepożądane nowych niebenzodiazepinowych agonistów receptora benzodiazepinowego, takich jak zaleplon, zolpidem i zopiklon, a zwłaszcza mniejszy wpływ na sprawność psychomotoryczną, czynią z nich leki z wyboru u wielu pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Adam K, Adamson L, Brezinova V, Hunter WM. Nitrazepam: lastingly effective but trouble on withdrawal. *Br Med J* 1976; 1: 1558–1560
2. Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep* 1999; 22 (supl 2): S347–S353
3. Arendt J. In what circumstances is melatonin a useful sleep therapy? Consensus statement, WFSRS Focus Group, Dresden, November 1999. *J Sleep Res* 2000; 9: 397–398
4. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *Drugs* 1994; 48: 25–40
5. Benca RM. Mood disorders. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC (red) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wydanie III. WB Saunders Co, Philadelphia 2000; 1140–1157
6. Bezchlibnyk-Butler K, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, wydanie IX. Hogrefe & Huber Publishers, Seattle 1999
7. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A. Insomnia in central Pennsylvania. *J Psychosom Res* 2002; 53: 589–592
8. Bliwise DL. Dementia. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC (red) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wydanie III. WB Saunders Co, Philadelphia 2000, 1058–1071
9. Bonnet MH, Arand DL. 24-hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 1995; 18: 581–588
10. Bonnet MH, Arand DL. Physiological activation in patients with sleep state misperception. *Psychosom Med* 1997; 59: 533–540
11. Bonnet M.H, Arand DL. The use of lorazepam TID for chronic insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 81–89
12. Bootzin R, Epstein D, Wood JM. Stimulus control instructions. W: Hauri PJ (red) *Case Studies in Insomnia*. Plenum Medical Book Co, New York 1991, 19–28
13. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbances and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 411–418
14. Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer DJ, Thorpy MJ, Bixler E, Manfredi R, Kales A, Vgontzas A, Stepanski E, Roth T, Hauri P, Mesiano D. Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: A report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. *Sleep* 1994; 17: 630–637
15. Castleden CM, George CF, Marcer D, Hallett C. Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *Br Med J* 1977; 1: 10–12
16. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins precursor study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 105–114
17. Costa e Silva JA, Chase M, Sartorius N, Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: An overview of insomnias and related disorders – recognition, epidemiology, and rational management. *Sleep* 1996; 19: 412–416
18. Curran VH. Tranquillising memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biol Psychology* 1986; 23: 179–213
19. Eaton WW, Badawi M, Melton B. Prodromes and precursors: epidemiologic data for primary prevention of disorder with slow onset. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 967–972
20. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbance and psychiatric disorders: An opportunity for prevention? *JAMA* 1989; 262: 1479–1484
21. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59: 1573–1579
22. Gillin JC, Drummond SPA. Medication and substance abuse. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC (red) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wydanie III. WB Saunders Co, Philadelphia 2000, 1176–1195

23. Gillin JC, Rapaport M, Erman MK, Winokur A, Albala BJ. A comparison of nefazodone and fluoxetine on mood and on objective, subjective, and clinician-rated measures of sleep in depressed patients: a double-blind, 8-week clinical trial. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 185–192
24. Glovinsky PB, Spielman AJ. Sleep restriction therapy. W: Hauri PJ (red) *Case Studies in Insomnia*. Plenum Medical Book Co, New York 1991, 49–63
25. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 254–275
26. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, Riemann D, Cohrs S, Hohagen F, Berger M, Ruther E. Doxepin in the treatment of primary insomnia – a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 453–463
27. Hajak G, Cluydts R, Declerck A, Estivill SE, Middleton A, Sonka K, Uden M. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 9–17
28. Hajak G, Bandelow B, Zully J, Pittrow D. “As needed” pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia – assessment of a novel intervention strategy in a primary care setting. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 1–7
29. Hauri PJ. Psychological and psychiatric issues in the etiopathogenesis of insomnia. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2002; 4 (supl 1): 17–20
30. Hendrickse WA, Roffwarg HP, Grannemann BD, Orsulak PJ, Armitage R, Cain JW, Battaglia J, Debus JR, Rush AJ. The effects of fluoxetine on the polysomnogram of depressed outpatients: A pilot study. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 85–91
31. Hindmarch I, Ott H. Sleep, benzodiazepines and performance: Issues and comments. W: Hindmarch I, Ott H, Roth T (red) *Sleep, Benzodiazepines and Performance. Experimental Methodologies and Research Prospects*. Springer-Verlag, Berlin 1984, 194–202
32. Hishikawa Y. Appropriate use of benzodiazepines in insomnia: Clinical update. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (7, supl): 10–13
33. Holsboer F, von Bardeleben U, Steiger A. Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 1988; 48: 32–38
34. Hutchinson MA, Smith PF, Darlington CL. The behavioural and neuronal effects of the chronic administration of benzodiazepine anxiolytic and hypnotic drugs. *Prog Neurobiol* 1996; 49: 73–97
35. Jovanovic UJ, Dreyfus JF. Polygraphical sleep recordings in insomniac patients under zopiclone or nitrazepam. *Pharmacology* 1983; 27 (supl 2): 136–145
36. Kales A, Kales JD. *Evaluation and Treatment of Insomnia*. Oxford University Press, New York 1984.
37. Kales A, Scharf MB, Kales JD. Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science* 1978; 201: 1039–1041
38. Kales A, Scharf MB, Kales JD, Soldatos CR. Rebound insomnia: a potential hazard following withdrawal of certain benzodiazepines. *JAMA* 1979; 241: 1692–1695
39. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Goff PJ, Vela-Bueno A. Midazolam: dose-response studies of effectiveness and rebound insomnia. *Pharmacology* 1983a; 26: 138–149
40. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology* 1983b; 26: 121–137.
41. Lader M. Anxiety or depression during withdrawal of hypnotic treatments. *J Psychosom Res* 1994; 38 (supl): 113–123
42. Lader M. Managing dependence and withdrawal with newer hypnotic medications in the treatment of insomnia. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2002; 4 (supl 1): 33–37
43. Langer S, Mendelson W, Richardson G. Symptomatic treatment of insomnia. *Sleep* 1999; 22 (supl 3): S437–S450
44. Leger D, Scheuermeier K, Philip P, Paillard M, Guilleminault C. SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med* 2001; 63: 49–55

45. Leineweber C, Kecklund G, Janszky I, Akerstedt T, Orth-Gomer K. Poor sleep increases the prospective risk for recurrent events in middle-aged women with coronary disease. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Psychosom Res* 2003; 54: 121–127
46. Lobo BL, Greene WL. Zolpidem: distinct from triazolam? *Ann Pharmacother* 1997; 31: 625–632
47. Luthringer R., Toussaint M., Schaltenbrand N, Bailey P, Danjou PH, Hackett D, Guichoux JY, Macher JP. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 637–646
48. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep parasomnias. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC (red) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wydanie III. WB Saunders Co, Philadelphia 2000, 724–741
49. Mendelson WB. Long-term follow-up of chronic insomnia. *Sleep* 1995; 18: 698–701
50. Mendelson WB. A critical evaluation of the hypnotic efficacy of melatonin. *Sleep* 1997; 20: 916–919
51. Mendelson WB. Hypnotics: Basic mechanisms and pharmacology. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (red) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wydanie III. WB Saunders Co, Philadelphia 2000; 407–413
52. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków–Warszawa 2000
53. Montplaisir J, Nicolas A, Godbout R, Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC (red) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wydanie III. WB Saunders Co, Philadelphia 2000, 742–752
54. Morin CM. Contributions of cognitive-behavioral approaches to the clinical management of insomnia. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2002; 4 (supl 1): 21–26
55. National Institute of Mental Health. Consensus Development Conference: Drugs and insomnia. The use of medications to promote sleep. *JAMA* 1984; 251: 2410–2414
56. Nicholson AN. Hypnotics: Clinical pharmacology and therapeutics. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC (red) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wydanie II. WB Saunders Co, Philadelphia 1994, 355–363
57. Nowell PD, Buysse DJ, Reynolds CF, Hauri PJ, Roth T, Stepanski EJ, Thorpy MJ, Bixler E, Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, Stapf DM, Houck PR, Kupfer DJ. Clinical factors contributing to the differential diagnosis of primary insomnia and insomnia related to mental disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1412–1416
58. O’Hanlon JF. Residual effects on memory and psychomotor performance of zaleplon and other hypnotic drugs. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2002; 4 (supl 1): 38–44
59. Ohayon MM, Caulet M, Lemoine P. Comorbidity of mental and insomnia disorders in the general population. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 185–197
60. Partinen M, Hublin C. Epidemiology of sleep disorders. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC (red) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wydanie III. WB Saunders Co, Philadelphia 2000, 558–579
61. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the epidemiology of vascular aging study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 285–293
62. Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res* 1997; 6: 179–188
63. Pomara N, Deptula D, Medel M, Block RJ, Greenblatt DJ. Effects of diazepam on recall memory: relationship to aging, dose, and duration of treatment. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 144–148
64. Richardson GS, Roth T. Future directions in the management of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (supl 10): 39–45
65. Riemann D, Voderholzer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Hajak G, Ruther E, Wiegand MH, Laakmann G, Baghai T, Fischer W, Hoffmann M, Hohagen F, Mayer G, Berger M. Trimipramine

- in primary insomnia: Results of a polysomnographic double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 165–174
66. Roth T, Hajak G, Ustun TB. Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 42–52
 67. Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, Vogel GW, Kaplita SB, Fleming JB, Montplaisir J, Erman MK, Alcala BJ, McQuade RD. Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 3–14
 68. Sammaritano MR, Sherwin AL. Effect of anticonvulsants on sleep. W: Bazil CW, Malow BA, Sammaritano MR (red) *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*. Elsevier Science BV, Amsterdam 2002, 187–194
 69. Schweitzer PK. Drugs that disturb sleep and wakefulness. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC (red) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, wydanie III. WB Saunders Co, Philadelphia 2000, 441–461
 70. Schweitzer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98 (supl 393): 95–101
 71. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. *Essentials in Clinical Pharmacotherapy*. Martin Duniz Ltd, London 2001
 72. Skalski M, Szelenberger W. The frequency of DSM-IV disorders diagnoses in Warsaw Sleep Disorders Clinic. *J Sleep Res* 2000; 9 (supl 1): 176
 73. Sperling R, Greve D, Dale A, Killiany R, Holmes J, Rosas HD, Cocchiarella A, Firth P, Rosen B, Lake S, Lange N, Routledge C, Albert M. Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 455–460
 74. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 1987; 10: 45–56
 75. Szelenberger W, Skalski M. Epidemiologia zaburzeń snu w Polsce. Doniesienie wstępne. W: Nowicki Z, Szelenberger W (red) *Zaburzenia snu. Diagnostyka i leczenie*. Wybrane zagadnienia. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 1999; 57–63
 76. Szelenberger W, Niemcewicz S, Skalski M. Bezsenność: aktualny stan wiedzy. W: Szelenberger W. (red) *Bezsenność*. Fundacja Wspierania Rozwoju Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Warszawie, Warszawa 2000; 7–64
 77. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (supl 17): 28–31
 78. Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, Stratakis CA, Zachman K, Kales A, Vela-Bueno A, Chrousos GP. Chronic insomnia and activity of the stress system: A preliminary study. *J Psychosom Res* 1998; 45: 21–31
 79. Vgontzas AN, Bixler EO, Vela-Bueno A, Kales A. Insomnia: does it exist independently of psychopathology? How similar or different is its pathophysiology from the underlying mental disorder? *J Sleep Res* 1998; 7 (supl 2): 293
 80. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3787–3794
 81. Walsh JK, Schweitzer PK. Ten-years trends in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep* 1999; 22: 371–372
 82. Walsh JK, Vogel GW, Scharf M, Erman M, William Erwin C, Schweitzer PK, Mangano RM, Roth T. A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med* 2000; 1: 41–49
 83. Zammit GK, Weiner J, Damato N, Sillup GP, McMillan CA. Quality of life in people with insomnia. *Sleep* 1999; 22 (supl 2): S379–S385

Adres: Prof. Waldemar Szelenberger, Katedra i Klinika Psychiatryczna, Akademia Medyczna, ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa, tel. 825 12 36