

Małgorzata Rzewuska

LECZENIE BEZSENNOŚCI

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Bezsenność to niedostateczna jakość i/lub długość snu. Pacjenci dotknięci bezsennością uskarżają się na:

- utrudnione zasypianie (wydłużona latencja snu)
- zaburzenia ciągłości snu (częste budzenie)
- przedwczesne budzenie (skrócenie snu)
- brak snu lub złą jakość snu nie przynoszącego wypoczynku, z towarzyszącym upośledzeniem funkcjonowania w ciągu dnia.

Zaburzenia snu mogą być podstawowym lub towarzyszącym objawem licznych chorób somatycznych lub psychicznych, niekiedy wiążą się ze stosowaniem leków lub alkoholu. Czasem trudno ustalić przyczynę (tzw. bezsenność pierwotna). Bezsenność w zależności od jej czasu trwania dzieli się na:

- przygodną (trwającą kilka dni),
- krótkotrwałą (trwającą do 3 tygodni) i
- bezsenność przetrwałą (przewlekłą, trwającą ponad 3 tygodnie).

Bezsenność przewlekła może rozwinąć się z zaburzeń przejściowych, ale niekiedy wynika z przewlekłego lęku lub występuje bez uchwytniej przyczyny – bezsenność psychofizjologiczna. Może także wynikać z innych przyczyn: chorób psychicznych (afektywnych, schizofrenii, zaburzeń lękowych, zespołów otępiennych), z używania substancji psychoaktywnych (alkoholu, środków uzależniających). Może także wiązać się z zaburzeniami oddychania (bezdechy podczas snu). Przyczyną bezsenności są także nocne mioklonie i „zespół niespokojnych nóg”. Często bezsenność towarzyszy chorobom somatycznym i zatruciom. Bardzo rzadko bezsenność trwa od dzieciństwa i jest spowodowana organicznym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, w tym struktur odpowiedzialnych za rytm snu i czuwania.

Zawsze zgłoszenie przez pacjenta skargi na bezsenność wymaga nie tylko zbadania chorego, ale przeprowadzenia dokładnego wywiadu, także z partnerem pacjenta, w celu ustalenia rodzaju zaburzeń snu, poznania dolegliwości towarzyszących, określenia na ile zaburzenia snu są dla chorego istotne, jakie

pacjent pobiera leki i jakie ma problemy psychologiczne. Przyczyną bezsenności mogą być liczne choroby somatyczne (m.in. wypadanie zastawki serca, nadczynność tarczycy, choroby płuc, przelyku, choroby stawowe), a także stosowanie bardzo wielu leków (α -metyldopy, środków przeciwarytmicznych, środków przeciwdepresyjnych o działaniu stymulującym, betablokerów, blokerów katecholamin np. cymetydyny, teofiliny, diuretyków, leków działających anorektycznie, a także nawet środków stosowanych w nieżycie nosa) i używek. Często bezsenność wynika z zaburzeń rytmu dobowego, pogarsza się przy pracy zmianowej, występuje po dalekich przelotach.

Każde zaburzenie snu, niezależnie od przyczyny może powodować upośledzenie koncentracji, pamięci, pogarsza zdolność do wykonywania nawet prostych czynności. Zaburzenia snu występują u ok. 1/3 ludzi (23, 54, 76).

Postępowanie lekarskie najczęściej sprowadza się do przepisania recepty na lek nasenny, stąd też co 10 człowiek, a więc co drugi cierpiący na bezsenność, przyjmuje leki nasenne. Ograniczenie leczenia wyłącznie do farmakoterapii jest postępowaniem niewłaściwym.

- Ustąpienie zaburzeń snu pod wpływem zastosowanych leków często utrudnia właściwe rozpoznanie i leczenie przyczyn zaburzeń.
- Pomimo przyjmowania leków nasennych połowa chorych nadal zgłasza skargi na bezsenność.
- Wszystkie stosowane w bezsenności leki wykazują działania niepożądane.
- Leki nasenne (pochodne benzodiazepiny) mogą nasilać objawy powodujące zaburzenia snu i prowadzić do uzależnienia.
- Przyjmowanie leków usprawiedliwia bierny stosunek pacjenta do zaburzeń.

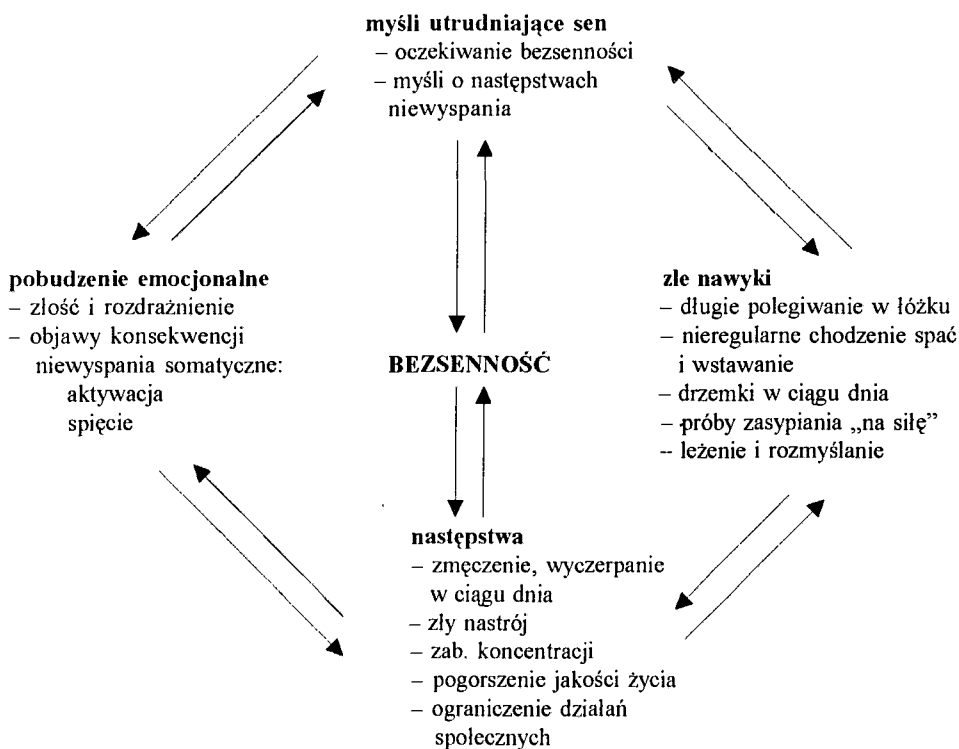
Stąd też właściwym oddziaływaniem w zaburzeniach snu są działania psychologiczne i psychoterapeutyczne, a leki stanowią tylko ich uzupełnienie. Podstawową formą leczenia wszystkich bezsenności jest terapia pozalekowa. Dotyczy to także pacjentów, u których bezsenność jest powodowana chorobami somatycznymi i psychicznymi, gdyż zawsze zaburzenia te są wtórnie wzmacniane. Każde podjęcie leczenia musi być poprzedzone solidną diagnostyką, przeprowadzoną we właściwy sposób.

Leczenie bezsenności należy podjąć w przypadku, gdy:

- pacjent skarży się na zaburzenia zasypiania lub trwałości snu, złą jakość snu lub niedostateczny wypoczynek,
- pacjent przywiązuje dużą wagę do bezsenności i jej wpływu na funkcjonowanie w ciągu dnia,
- zaburzenia snu prowadzą do pogorszenia samopoczucia, wyczerpania lub nadpobudliwości upośledzających wydolność zawodową i funkcjonowanie społeczne (8).

Wczesne leczenie zaburzeń snu zapobiega ich utrwaleniu i przewlekaniu, a także powstawaniu poważniejszych zaburzeń psychicznych (98). Podstawy terapii psychologicznej w bezsenności opierają się na obserwacji, że niezależnie od różnych przyczyn mechanizm powstawania przewlekłej bezsenności jest podobny.

Przewlekłe zaburzenia snu są wynikiem interakcji wielu czynników: psychologicznych, poznawczych, psychospołecznych i behawioralnych (39). Powstawanie bezsenności zazwyczaj wynika zarówno z wewnętrznych napięć i konfliktów, jak i z obciążeń zewnętrznych (choroby, stresy zawodowe, utrata pracy itd.) (61). Bardzo istotnym czynnikiem utrwalania się bezsenności jest współlistnienie nadpobudliwości wynikającej z długotrwałego obciążenia psychologicznego oraz z nieprawidłowych nawyków związanych ze snem. Nadpobudliwość (nadmierne wzbudzenie) przejawia się stanem gotowości do występowania spiecia, ciągłego rozważania problemów i niepokoju. Istnienie nadpobudliwości jest czynnikiem usposabiającym do długotrwałej reakcji na stres i koreluje z nasileniem zaburzeń snu nawet po ustąpieniu pierwotnej przyczyny (32, 163). Wzajemne powiązania bezsenności, jej przyczyn i następstw ilustruje rycina 1.



Ryc. 1. Powiązanie bezsenności, jej przyczyn i następstw

Działania pozafarmakologiczne oparte o oddziaływania psychologiczne i psychoterapeutyczne zawsze wymagają aktywnego włączenia pacjenta w leczenie. Poza doradztwem (poradnictwem) stosuje się techniki oparte o terapię

zachowań, relaksacyjne i psychoterapię (prowadzoną według zasad teorii zachowań, interpersonalnej, analitycznej).

Działania podstawowe, do których zobowiązany jest każdy lekarz to informowanie o fizjologii snu, i przyczynach zaburzeń snu, zmierzające do zmniejszenia obaw o następstwa bezsenności.

Techniki poznawcze i behawioralne mają na celu kontrolowanie pobudzeń. Zmierzają do wzmocnienia roli łóżka i sypialni w indukowaniu senności, ograniczenia zaburzonych zachowań związanych ze snem. Stosowanie limitu („restrykcja”) snu polega na ograniczeniu czasu przebywania w łóżku przed zaśnięciem.

„Paradoksalne intencje” to ograniczanie prób zasypiania i jego lękowego przeżywania poprzez pobudzanie do czuwania.

Techniki kognitywne polegają na osłabianiu lękowego nastawienia do snu poprzez koncentrację na spokojnych i przyjemnych myślach, przelamaniu rozmyślań zakłócających sen.

Działania relaksacyjne – trening autogenny – umożliwiają odprężenie poprzez automatyczny trening rozluźniania grup mięśni, ucza relaksacji przez sprzęganie przyjemnych wyobrażeń wzrokowych i odczuwanie cielesne ciepła i ciężaru ciała.

Biofeedback – biologiczne sprzężenie zwrotne, umożliwia uczenie relaksacji poprzez wzmacnianie parametrów biologicznych: myograficznych, encefalograficznych.

Medytacja i joga – zapewniają relaks za pośrednictwem zmiany wyobrażeń o ciele i duszy i objawach somatycznych.

Psychoterapia behawioralna poprawia stosunek do snu poprzez zmianę zachowań adaptacyjnych i pracę nad zaburzeniami powodującymi bezsenność.

Psychoterapia interpersonalna – praca nad zaburzeniami snu jako wyrazem zaburzeń powiązań z innymi ludźmi, ułatwia poprawę rytmu struktury dnia.

Terapie analityczne zwalczają przyczyny psychodynamiczne, wpływają na mechanizmy wewnątrzpsychiczne. Umożliwiają pracę nad konfliktami psychologicznymi, mechanizmami wyparcia i przeniesienia.

Cele leczenia psychoterapeutycznego bezsenności to poprawa subiektywnego odczuwania wypoczynku sennego.

Praca terapeutyczna zmierza na początku do osiągnięcia stanu, w którym możliwy jest niezaburzony sen, a następnie do kontrolowania czynników, które niekorzystnie wpływają na sen. Dążeniem nie jest wymuszanie snu, ale spełnianie warunków niezbędnych do uzyskania dobrego snu:

1. Uwolnienie od lęku, błędnych wyobrażeń i frustracji związanych ze snem (poradnictwo, edukacja).

Istotna jest tu dbałość o higienę snu. W jej egzekwowaniu zwykle pomocne jest prowadzenie przez pacjenta dziennika, w którym protokółuje on zarówno dane związane ze snem, jak i samopoczucie w ciągu dnia (121). Dane te zazwyczaj pozwalają na ocenę, czy pacjent przestrzega zasad higieny, która obejmuje:

- ograniczenie niezbędnego czasu przebywania w łóżku
- regularność kładzenia się spać i porannego wstawania

- unikanie drzemek w ciągu dnia
 - przyjemne i usposabiające do snu przygotowanie miejsca przeznaczonego do spania, wyeliminowanie stamtąd przedmiotów związanych ze stresorodnymi sytuacjami,
 - spożywanie tylko lekkostrawnej kolacji, zmniejszenie palenia papierosów wieczorem, niespożywanie alkoholu ani kofeiny,
 - unikanie wieczorem nieprzyjemnych zajęć
 - uprawianie popołudniu sportu (ale nie tuż przed snem).
2. Wytworzenie pozytywnego skojarzenia otoczenia (sypialnia, łóżko) ze snem (np. zmiana zachowań przed pójściem spać, ograniczenie bodźców, czasu oczekiwania na zaśnięcie).
 3. Poprawa umiejętności rozluźnienia się i złagodzenia pobudzenia psychicznego i cielesnego (treningi relaksacyjne, techniki poznawcze).
 4. Stworzenie planu działań uwzględniającego prawidłowy rytm dobowy snu i czuwania.
 5. Nauczenie się odczuwania zmęczenia i senności w chwili kładzenia się na spoczynek (samoobserwacja, kontrola bodźców).
 6. Eliminacja czynników zakłócających sen (higiena snu, rozluźnienie, oderwanie myśli od problemów).
 7. Kształtowanie odbierania wrażeń, zachowań i własnego życia w uniezależnieniu od konfliktów wewnątrzpsychicznych (np. terapia poznawcza).
 8. Otwarcie i przepracowanie wewnętrznych konfliktów i kompleksów będących przyczynami zaburzeń snu (różne formy psychoterapii).

Skuteczność leczenia psychoterapeutycznego zależy nie tylko od konsekwentnego i profesjonalnego prowadzenia oddziaływań psychologicznych, ale i także od odpowiedniego doboru działań. Doboru opartego nie tylko o obraz zaburzeń, ale i o znajomość osobowości pacjenta. Niezbędne jest pozyskanie do współpracy pacjenta jako eksperta we własnych sprawach. Pacjent omawia z terapeutą objawy i dobór leczenia. Podejmuje rolę koterapeuty, a nie przedmiotu terapii. Lekarze nie przeszkoleni w leczeniu zaburzeń snu, ani w psychoterapii mogą z powodzeniem stosować techniki behawioralne, jeśli ograniczą się do wyjaśnień, poradnictwa, higieny snu, kontroli bodźców i technik relaksacyjnych. Lepsze efekty osiągają zwykle doświadczeni terapeuci. Za dostateczną liczbę spotkań uważa się 5-8 sesji, po których zwykle osiągnąć można redukcję objawów i poprawę samopoczucia. Pominę jednak omówienie psychoterapii w ścisłym tego słowa znaczeniu, omówię te działania, których podjąć się mogą wszyscy lekarze.

Techniki poznawcze i behawioralne

Kontrola pobudzeń obejmuje pracę nad niekorzystnymi uwarunkowaniami związanymi z sytuacją zasypiania (24). Wiele osób cierpiących na bezsenność próbuje zasnąć pomimo wewnętrznego napięcia i pobudzenia intelektualnego.

Powtarzanie tych prób frustruje i powoduje, że sypialnia czy łóżko działają stymulująco do czuwania, a nie do senności. Zasady prawidłowego działania, poprawiającego panowanie nad pobudzeniem, obejmują:

1. Wolno kłaść się spać tylko wówczas, gdy odczuwa się senność i ma się wrażenie, że łatwo będzie zasnąć.
2. W łóżku wolno tylko spać i współżyć, nie wolno czytać, jeść, oglądać telewizji.
3. Gdy nie udaje się zasnąć należy wstać, przejść do innego pokoju i pozostać tam do czasu kiedy pojawi się znużenie. Powtarzać to znowu, gdy nie uda się zasnąć, aż łóżko będzie kojarzyć się z sennością.
4. Zawsze wstawać o tej samej porze, niezależnie od „wyspania”.
5. Nie wolno drzemać w ciągu dnia.

Zasady te należy koniecznie często omawiać z pacjentem i wyjaśniać ich celowość, chociaż nie przynoszą one od razu efektów.

Zakaz przebywania w łóżku – ustalenie granic (Gustavson 1992 – 51) polega na dążeniu, aby cały czas spędzony w łóżku był przespany. Dłuższe przebywanie w łóżku nie stymuluje poczucia senności. Należy okres przebywania w łóżku ograniczyć do czasu rzeczywistego snu, ale nie krótszego niż 4,5 godziny. Należy zakazać drzemek w ciągu dnia. W zależności od wskaźnika skuteczności snu – który jest ilorazem czasu snu do czasu leżenia w łóżku razy 100% z ubiegłego tygodnia – reguluje się okres leżenia w łóżku. Skraca się go o 15 minut, gdy wskaźnik jest mniejszy niż 85% lub wydłuża, jeśli wyniósł ponad 85%. Jeśli pacjent przeciętnie w ciągu kilku nocy spał co najmniej przez 85% czasu przebywania w łóżku, wolno mu leżeć o 1/4 godziny dłużej. Stosuje się te zasady aż do uzyskania właściwego okresu snu (153).

Techniki poznawcze

Działania te koncentrują się wokół zbędnych myśli o bezsenności. Zakłada się, że u pacjentów z bezsennością istnieje zwykle znaczne pobudzenie napięcia poznawczego. Przystrojenie poznawcze polega na zastąpieniu myśleniem pozytywnym i spokojnym lękowego oczekiwania na sen i rozmyślań na temat następstw kolejnej nieprzespanej nocy. Istotnym centrum poznawczego przekształcenia może być założenie, że bezsenność jest ważną informacją o przeżyciach występujących w ciągu dnia. Ułatwia to odrzucenie przez pacjenta poczucia, że jest obezwładniony bezsennością. Techniki poznawcze pozwalają opanować koncentrowanie myśli na myślach przyjemnych i uspokajających, co nierzadko pacjenci stosują z własnej inicjatywy – „marzenia na jawie”. Ważna jest też umiejętność „wylączenia” myśli negatywnych i nękających pacjenta.

Desenzytyzacja – odwrażliwienie

Zmierza ona do powiązania zdarzeń obciążających z przyjemnymi i kojącymi wyobrażeniami.

Intencje paradoksalne – zalecanie czuwania

Dyktowane są koncepcją, zgodnie z którą unikanie prób zaśnięcia rozładowuje związany z nimi lęk i pobudza naturalne zasypianie (94).

Techniki relaksacyjne

Należy do nich trening relaksacyjny Jakobsona (45) i trening autogenny. Wykorzystanie biologicznego sprzężenia zwrotnego pozwala na sygnalizowanie pacjentowi stanu napięcia mięśni. Jest przydatny szczególnie u tych chorych, którzy nie odczuwają napięcia i im bardziej próbują się rozprężyć, tym bardziej stają się pobudzeni.

Analizy wyników oddziaływań psychologicznych i psychoterapeutycznych wskazują, że są one skuteczne u 2/3 leczonych (38, 114). Efekty tych oddziaływań często są długotrwałe, zwłaszcza skrócenie czasu zasypiania i uzyskanie dostatecznej ogólnej długości snu. Dotyczy to chorych niezależnie od wieku (46, 28). Jednak ocena skuteczności poszczególnych działań jest szalenie trudna z wielu względów. Wyniki porównań wskazują na to, że nie zawsze podstawowe działania prowadzą do uzyskania dostatecznej poprawy (114). Za najbardziej efektywną technikę uważa się kontrolę pobudzeń, zwłaszcza w połączeniu z relaksacją i zachowywaniem zasad higieny snu (38, 94, 116). Ustalenie limitu przebywania w łóżku uważane jest za metodę szczególnie przydatną w bezsenności nasilonej (46, 53, 114). Techniki poznawcze są zwykle stosowane łącznie z innymi metodami. Za dobrą metodę uważa się „rozluźnienie poznawcze” (114) i koncentrację wzrokową (51). Desenzytyzacja i intencje paradoksalne uważane są za skuteczne nie u wszystkich chorych i rzadziej zalecane (90). Dobre efekty przynoszą ćwiczenia relaksacyjne i autogenny trening (45). Każde leczenie bezsenności musi być skojarzone z oddziaływaniami pozalekowymi. Wiele koncepcji leczenia uważa za słuszne kojarzenie technik psychoterapii i leczenia farmakologicznego (105, 114). W terapii przerywanej, kontrolowanej (53) próbuje się stosować leki w modelu leczenia, w którym pacjent może stosować niekiedy według własnego uznania lek, lecz nie częściej, niż przez trzy noce w ciągu tygodnia. Metoda ta pozwala zapobiegać uzależnieniu od leków (118).

Leki nasenne

Na początku wieku w farmakoterapii lęku i bezsenności stosowano sole bromu i barbiturany. Leki z obu tych grup były często nadużywane i przedawkowywane. Stosowanie bromu wiązało się z dużym ryzykiem akumulacji w ustroju i występowaniem toksycznego majaczenia. Barbiturany powodowały reakcje odstawienia i uzależnienie, łatwo powstawała tolerancja, a nawet niezbyt duże dawki mogły spowodować śmierć. W odróżnieniu od pochodnych benzodiazepiny, barbiturany działają nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym, ale również tłumią funkcje obwodowe (zwłaszcza w układzie sercowo-naczyniowym). W stężeniu około 50 $\mu\text{mol/l}$ wzmagają funkcje hamujące układu GABAergicznego,

ale także osłabiają depolaryzację pobudzaną przez układ glutaminergiczny (117). Pierwszy mechanizm jest podobny do działania benzodiazepin. Oba te efekty charakteryzują barbiturany o działaniu nasenno-anestetycznym, ale i leki o działaniu przeciwdrgawkowym, np. fenobarbital. Barbiturany w większych stężeniach bezpośrednio aktywują kanał chlorowy związany z receptorem GABA-A i mogą zwiększać wiązanie kompleksu GABA-receptor benzodiazepinowy. Działanie to jest w znacznym stopniu przewodzone przez wiązanie barbituranów z tzw. miejscem pikrotoksynowym kompleksu GABA. Efekt anestetyczny pentobarbitalu i działanie przeciwdrgawkowe (np. fenobarbitalu) wynika z różnicy siły wywoływania tej reakcji. Ten efekt działania barbituranów jest też proporcjonalny do siły ich działania depresyjnego na funkcje ośrodkowego układu nerwowego. W odróżnieniu od benzodiazepin, które nie działają centralnie anestetycznie, barbiturany wywołują działanie od sedatywnego przez anestetyczne aż do śpiączki. Jest to przyczyną większej ich toksyczności w porównaniu do benzodiazepin. Podobnie jak benzodiazepiny mogą też niekiedy powodować paradoksalne pobudzenie. Rozwój tolerancji farmakokinetycznej (w ciągu dni do tygodnia) i farmakodynamicznej (tygodnie) wymaga zwiększanie dawek aż do 6-krotnych. Tolerancja jest bardziej zaznaczona w działaniu terapeutycznym, niż w zatruciach. Powstanie tolerancji wiąże się ze zmniejszeniem wskaźnika terapeutycznego barbituranów. Zarówno powstawanie szybkiej i znacznej tolerancji, jak też toksyczność barbituranów sprawiły, że leki te zostały całkowicie wyparte w leczeniu bezsenności przez benzodiazepiny.

Ogólna charakterystyka pochodnych benzodiazepiny o działaniu nasennym

Pochodne benzodiazepiny są najczęściej przepisywanymi lekami w bezsenności. Leki te ułatwiają przekąźnictwo GABA-ergiczne. Ich działanie nasenne wynika z wpływu na interneurony GABA-ergiczne, hamujące aktywność struktur odpowiedzialnych za sen i czuwanie. Jako pierwsze wprowadzone zostały do lecznictwa pochodne 1,4-benzodiazepiny: diazepam i flurazepam, leki o podobnych właściwościach farmakokinetycznych (względnie powolnie eliminowane) i farmakodynamicznych (o niskim lub pośrednim powinowactwie do receptora). Najczęstszym objawem niepożądanym działania tych leków było wystąpienie po zażyciu leku w ciągu następnego dnia senności. W późnych latach 70-tych wprowadzono dalsze 1,4-benzodiazepiny: lorazepam i flunitrazepam, które cechował krótszy czas eliminacji i większe powinowactwo do receptorów (siła działania). Stosowanie tych pochodnych benzodiazepiny nie tylko wiązało się z silniejszym działaniem anksjolitycznym i nasennym, ale szybciej rozwijającą się tolerancją, występowaniem bezsenności i lęku „z odbicia” po ich odstawieniu i zaburzeń pamięci (20, 142). Pod koniec lat 70-tych i we wczesnych 80-tych wprowadzono leki z nowej grupy pochodnych benzodiazepiny charakteryzujące się jeszcze silniejszym powinowactwem i krótszym okresem półtrwania, triazolobenzodiazepiny. Ta grupa leków różni się chemicznie od klasycznych benzodiazepin wprowadzonym w strukturę benzodiazepiny pierścieniem

triazolowym. Z budową tą związane są szczególne cechy działania klinicznego, np. skuteczność w lęku napadowym i działanie przeciwdepresyjne (np. alprazolamu), ale także i większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Potwierdzono opisami kazuistycznymi, w badaniach kontrolowanych i laboratoriach snu, że leki tej podgrupy szczególnie często powodują poważne reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego:

- amnezje i zaburzenia funkcji poznawczych
- lęk w ciągu dnia, napięcie lub napady lęku, wczesne ranne budzenie
- nasilone objawy odstawienia, „bezsenna noc z odbicia”, lęk i drgawki (82).

Ostatnio wprowadzono dwa leki o innych mechanizmach działania: zopiklon i zolpidem. Obydwa charakteryzuje krótki okres eliminacji i wiązanie do kompleksu GABA-receptor benzodiazepinowy (63). Chociaż leki te rzekomo cechuje korzystniejszy profil działań niepożądanych, niż pochodnych benzodiazepiny, to podczas ich stosowania opisywano występowanie zarówno zaburzeń funkcji poznawczych (10, 68, 164), jak i bezsenności z odstawienia (34, 87, 91, 143).

Podstawowe różnice działania pochodnych benzodiazepiny wynikają z okresu półtrwania eliminacji i powinowactwa do receptorów. Dane te przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Pochodne benzodiazepiny silnie działające nasennie i sedatywnie

Czas działania	Leki	$T_{1/2}$	M	Eq	Dawka w mg	Profil i kinetyka działania			
						przeciw- lękowe	uspoka- jające	począ- tek	okres
Krótki	lormetazepam	10	-	1	0,5-1	+++	+++	+	+
	triazolam	3-5	*	0,25	0,125-0,5	+	+++	++	+
	midazolam	1,5-2,2	*	15	10-15	+	+++	+++	+
	temazepam	5-8	**	15	30-60	++++	++	+	++
Pośredni	flunitrazepam	9-25	**	1	0,5-2	++	+++	+	++
	estazolam	17	*	2	2-4	++	++	+	++
Długi	nitrazepam	27	-	5	5-20	+++	+++	+	+++
	flurazepam	75	**	15	15-30	+	+++	+	+++

$T_{1/2}$ – okres biologicznego półtrwania leków w godzinach Dawka: dobową (wieczorna)

M * metabolity aktywne biologicznie

** metabolity długo działające aktywne

– brak aktywnych metabolitów

Działanie: przeciwlękowe (Ansseau, 1987)

uspokajające (Staudomire i in., 1993)

Początek działania:

+ wolny, ++ pośredni, +++ szybki

Eq – ekwiwalent 5 mg diazepam w mg

Okres działania:

+ krótki, ++ średnio długi, +++ długi

Wszystkie benzodiazepiny stosowane w małych dawkach w ciągu dnia zmniejszają aktywność, niepokój i uspokajają. Duże dawki nasilają sedację aż do snu, a następnie soporu. Stosowanie dużych dawek wiąże się z ryzykiem wystąpienia amnezji z okresu po zastosowaniu leku. Wszystkie benzodiazepiny wytwarzają tolerancję na ich działania ośrodkowe po dniach lub tygodniach stosowania (na działanie nasenne i przeciwdrgawkowe). Wszystkie mogą też wywoływać reakcje paradoksalne: lęk, omamy, pobudzenie i zachowania agresywne. Do wyodrębnienia spośród pochodnych benzodiazepiny leków uznanych za działające nasennie posłużyły dane z badań w laboratoriach snu. Badania te są zwykle kontrolowane, oparte o cechy które można obiektywnie zmierzyć i porównać. Wadą ich jest to, że zwykle obejmują niewielką liczbę chorych. Wyniki wielu badań są niepełne, gdyż albo nie uwzględniano odpowiednio długiego okresu bezlekowego poprzedzającego stosowanie leku, albo czasu który upłynął do momentu oceny po odstawieniu leku, często brak jest danych o funkcjonowaniu chorych w ciągu dnia, kwalifikowani są do oceny tylko zdrowi ochotnicy. Wyniki badań klinicznych często dotyczą dużych grup chorych, ale zazwyczaj brak jest równoczesnych pomiarów obiektywnych parametrów snu. W tabeli 2 zestawiono porównanie skuteczności działania nasennego benzodiazepin: procentową zmianę łącznego czasu bezsenności (Tales, 1997 – zmod.).

Tabela 2. Porównanie skuteczności działania nasennego benzodiazepin: procentowa zmiana łącznego czasu bezsenności (82)

Lek	Dawka w mg	Zmiana okresu w % w ciągu nocy			
		1-3	5-7	12-14	26-28
nitrazepam	10	-36*	-43*		
temazepam (Signopam)	7,5 15 30	-31* -29* -12		-14 +2	3
flunitrazepam (Rohypnol)	1 2	-5 -61**	2 -52**	-17	-9
lormetazepam (Noctofer)	0,5 1 1,5 2	-33* -26 -50* -47*	-35* -12 -39 -28		
midazolam (Dormicum)	10 20 30	-27 -31 -28	-21 -2 -8		
triazolam (Halcion)	0,25 0,5	-24,3 -41,1**		-6,1 -17	

istotność różnic

$p < 0,01^{**}$ $p < 0,05^{*}$

Charakterystyka benzodiazepin o działaniu nasennym zarejestrowanych w Polsce

1. 1,4-benzodiazepiny wolno metabolizowane, wykazujące słabe powinowactwo do receptorów:

Flurazepam

Kwazepam

Leki tej grupy to jedyne pochodne benzodiazepiny, które istotnie skracają okres bezsenności także podczas długotrwałego stosowania i nie powodują objawów odstawienia (82). Obydwa nie są zarejestrowane w Polsce.

2. 1,4-benzodiazepiny o pośrednim lub długim czasie eliminacji z pośrednio silnym powinowactwem do receptorów:

Nitrazepam

Nitrazepam w dawce 10 mg istotnie skraca latencję snu i okres bezsenności w ciągu pierwszych 7 dni stosowania. Niektóre badania wykazały także skuteczność leku podawanego w dawce 5 mg (5, 73). Po trzech tygodniach leczenia obserwowano powstanie znacznej tolerancji (5). Bezsenność „z odbicia” po odstawieniu nitrazepamu stosowanego przez tydzień obserwowano w ciągu następnych trzech nocy (3, 79). Najczęstszym objawem niepożądanym jest senność w ciągu następnego dnia.

3. 1,4-benzodiazepiny o krótkim okresie półtrwania i małym powinowactwie do receptorów:

Temazepam

Parametry farmakokinetyczne. Wyniki wpływu temazepamu na sen są różne w zależności od formy preparatu. Polski preparat (tabl.) wchłania się szybciej od kapsulek stosowanych w USA i ocenianych w wielu badaniach (132) i silniej wpływa na skrócenie latencji snu. Temazepam (maksymalne stężenie osiąga po 1,8-4,7 godz.) niezależnie od formy farmaceutycznej wydłuża łączny czas snu. Opisano spadek skuteczności leku po dwóch tygodniach leczenia (144) w dawce 30 mg. Wiele badań wskazuje na poprawę parametrów snu podczas stosowania dawki 15 mg (106, 144) w krótkim leczeniu. Objawy tolerancji rozwijają się po tygodniu stosowania leku (75). Wyniki badań służące do określenia objawów odstawienia temazepamu są rozbieżne. W niektórych badaniach nie obserwowano bezsenności „z odbicia”, w innych opisano znaczne skrócenie snu po odstawieniu temazepamu przyjmowanego przez dwa tygodnie. Najczęstszym objawem niepożądanym jest senność w ciągu następnego dnia (62) i spadek wydolności w przypadku stosowania większych dawek. Lek rzadko upośledza funkcje poznawcze, pamięć lub wywołuje amnezję. W dwóch badaniach kontrolowanych wykazano, że temazepam powoduje rzadziej te zaburzenia niż triazolam (19, 141). Według danych publikowanych przez FDA (41) częstość występowania amnezji podczas stosowania obu leków wynosi 47,5:1. Niekiedy podczas leczenia temazepamem obserwuje się „nadpobudliwość” i lęk, częściej niż podczas leczenia flurazepamem, ale rzadziej niż po triazolamie (19).

4. 1,4-benzodiazepiny o krótkim okresie półtrwania i silnym lub średnio silnym powinowactwie do receptorów:

Flunitrazepam (Rohypnol)

Loprazolam

Lormetazepam (Noctofer)

Flunitrazepam

Kales i inni (82) wykazali, że flunitrazepam stosowany w dawce 1 mg nie wpływa na skrócenie czasu zasypiania, ani na długość snu.

Po dawce 2 mg stwierdzano poprawę zasypiania i długości snu, ale tylko w pierwszym tygodniu stosowania leku, gdyż potem powstawała tolerancja (108, 140). Odstawienie flunitrazepamu (stosowanego w dawce 2 mg) powoduje bezsenność „z odbicia” (59, 135). W badaniach laboratoryjnych snu wykazano nieznaczną sedację następnego dnia po zastosowaniu 1 i 2 mg flunitrazepamu (22, 140). Wykazano, że flunitrazepam powoduje amnezję następczą (23, 149).

Lormetazepam

Badano skuteczność leku stosowanego przez 7 dni w dawkach 0,5, 1, 1,5 i 2 mg (74). Wysokość dawki nie miała znaczenia dla działania nasennego w ciągu pierwszych trzech nocy, ale efekt po kolejnych dawkach był mniejszy, co wskazuje na szybki rozwój tolerancji. W innym badaniu (4) wykazano skuteczność leku stosowanego w dawkach 1 i 2,5 mg w ciągu 3 tygodni. Różnice wyników mogą wynikać stąd, że grupy pacjentów różniły się wiekiem, chorzy w ostatnim cytowanym badaniu byli starsi wiekiem, stąd mogli być bardziej wrażliwi na działanie nasenne. Kales i wsp. (74) stwierdzili, że chociaż efekt działania nasennego nie różnił się po zastosowaniu dawek 0,5 i 2 mg to z wysokością dawki korelowało nasilenie objawów odstawienia lormetazepamu. Adam i Oswald (4) obserwowali bezsenność „z odbicia” przez 3 noce po odstawieniu 2,5 mg leku oraz tylko nieznaczne zaburzenia snu po przerwaniu podawania leku w dawce 1 mg.

5. imidazolo-benzodiazepiny o wysokim powinowactwie do receptorów i bardzo krótkim okresie eliminacji:

Midazolam (Somnifen)

Badano w ślepej próbie z placebo wyniki stosowania leku w ciągu tygodnia i efekt odstawienia w ciągu trzech kolejnych nocy. Midazolam podawano w dawce 10, 20 i 30 mg (80). Badanie to nie wykazało różnic działania leków w porównywanych dawkach. Inne badanie (110) stosowania midazolamu w dawce 30 mg wykazało istotne skrócenie okresu zasypiania i bezsenności i wydłużenie łącznego czasu snu, a także brak powstania tolerancji po dwóch tygodniach leczenia. W badaniach laboratoryjnych snu potwierdzono istotną statystycznie poprawę parametrów snu po stosowaniu 20 mg midazolamu (58, 161) i większości badań stosowania dawki 15 mg (86, 95). W niektórych badaniach wykazano szybki rozwój tolerancji (86), w innych (77, 95) nie stwierdzono objawów tolerancji. Kales i in. (77) wykazali zależność pomiędzy wysokością dawki a występowaniem bezsenności „z odbicia” nasilonej po odstawieniu 20 i 30 mg

midazolamu. W badaniach laboratoryjnych snu przeprowadzonych z midazolamem obserwowano sporadycznie senność w ciągu dnia, jej występowanie nie było uzależnione od stosowanej dawki. Często podczas leczenia midazolamem występują nasilone zaburzenia pamięci (25, 58, 97, 111, 157, 161). Midazolam stosowany ciągle może powodować wczesnoporaną bezsenność, szybko rozwija się tolerancja, ale lek nie wywołuje senności w ciągu następnego dnia (82). Jest szczególnie przydatny u chorych z bezsennością w środku nocy.

Triazolowe pochodne benzodiazepiny

Brotizolam

Estazolam

Triazolam

Estazolam

Skuteczność działania nasennego estazolamu była oceniana w nielicznych badaniach laboratoryjnych (70, 96, 133). Lek w dawce 2 i 4 mg istotnie redukował czas bezsenności w okresach przebudzeń, ale nie skracał latencji snu (zasypiania). Opublikowano tylko jedno badanie dotyczące długotrwałego stosowania estazolamu w tych dawkach (96). Nie wykazało ono, by po 6 tygodniach leczenia wystąpiła tolerancja estazolamu. Ocena działania estazolamu w dawce 1 mg w bezsenności u badanych w podeszłym wieku w porównaniu z placebo wykazała skuteczność leku w ciągu 2 pierwszych nocy oraz rozwój tolerancji pod koniec drugiego tygodnia leczenia (160). Dane o objawach odstawienia estazolamu są bardzo skąpe. W jednej pracy (160) opisano bezsenność w ciągu jednej nocy „z odbicia” po zakończeniu stosowania 1 mg przez 4 tygodnie u osób w podeszłym wieku. W innym laboratorium snu badano efekty związane z odstawieniem stosowanego przez 6 tygodni estazolamu i stwierdzono istotny wzrost okresu bezsenności śródnocnej w ciągu pierwszej nocy i nieznaczne zaburzenia snu w ciągu drugiej nocy u 7 z 12 badanych (Lamphere i inni, 96). Według Kales i wsp. (82) ze stosowaniem estazolamu wiąże się duże ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów zaburzeń psychicznych: poznawczych, „nadpobudliwości” w okresie stosowania leku i abstynencyjnych.

1. Leki nasenne o innej budowie

Zopiklon

Przeprowadzono liczne badania właściwości nasennych zopiklonu w dawce 7,5 mg (44, 73, 102, 122, 124, 115). Wykazano w niektórych skuteczność krótkotrwałego stosowania leku oraz zarówno rozwój tolerancji od 5 tygodnia stosowania (44, 102), jak i brak tolerancji po 8 tygodniach stosowania leku (122). Tylko w jednym badaniu laboratoryjnym wykazano wystąpienie senności „z odbicia” (u jednego badanego), ale opisywano ją w doniesieniach klinicznych po 2 i 3 tygodniach od odstawienia leku (34, 91). W doniesieniach klinicznych

opisano kilkakrotnie wystąpienie senności, a także zaburzeń pamięci i funkcji poznawczych, „nadpobudliwości” (35, 43, 164).

Zolpidem (Stilnox)

Przeprowadzono wiele badań, poprawnych metodologicznie, które oceniały działanie zolpidemu u pacjentów z bezsennością (16, 33, 87, 88, 112, 120, 134, 143, 168). Wykazano w nich zarówno skuteczność leku stosowanego krótkotrwale, jak i przez 4 tygodnie. Po odstawieniu leku w większości prób obserwowano bezsenność „z odbicia”, nie stwierdzono jej tylko w dwóch badaniach (112) stosowania leku w dawce 10 mg. Jako najczęściej występujący objaw niepożądany odnotowano senność w ciągu dnia (40). Opisywano także wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych (amnezję), przymglenia, omamów (10, 12, 13, 27, 68, 101, 143). Także w badaniu kontrolowanym stwierdzono „nadpobudliwość”, występowanie lęku (87, 112). U pacjentów w podeszłym wieku, u których stosowano 20 mg Zolpidemu często obserwowano chwiejność, osłabienie, oszołomienie, niekiedy zamazanie mowy, nudności i zawroty głowy (88, 143). Porównanie działania klinicznego i objawów niepożądanych występujących po stosowaniu triazolamu i zopiklonu nie wykazało istotnych różnic (17).

Benzodiazepiny o działaniu anksjolitycznym

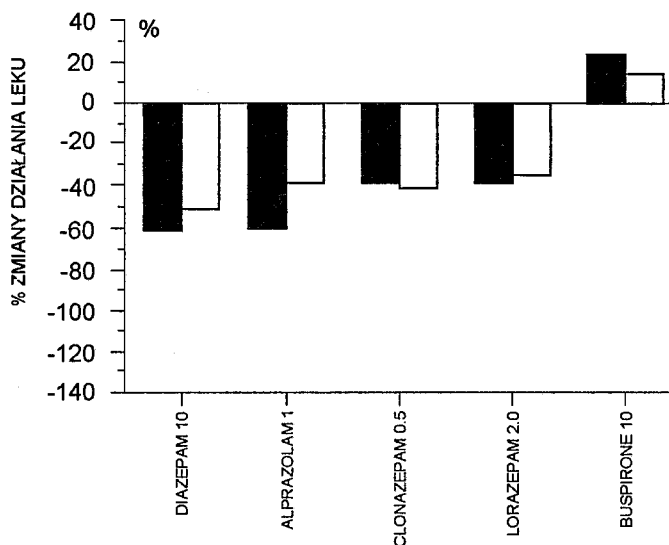
Pochodne benzodiazepiny, zaliczane do leków anksjolitycznych (np. diazepam, chlordiazepoksyd, klorazepat), są często zapisywane jako leki nasenne. Dotyczy to szczególnie chorych z zaburzeniami lękowymi.

Istotnie pochodne benzodiazepiny działające anksjolitycznie wywierają działanie nasenne, które często oceniane jest jako niepożądane. Działanie wszystkich leków anksjolitycznych obejmuje wpływ na regulację snu i czuwania. Podobnie jak benzodiazepiny o działaniu nasennym, leki tej grupy zaliczane do przeciwlękowych (chlordiazepoksyd, klorazepam, klonazepam, diazepam, lorazepam, alprazolam) zwiększają łączny czas snu. Podobny wpływ wywierają leki anksjolityczne o innej budowie np. klonidyna. Mniejszy wpływ na poprawę snu wywiera oksazepam, a także leki o innej budowie i mechanizmach działania: β -blokery (propranolol i pindolol) i buspiron.

Rycina 2 ilustruje działanie nasenne niektórych leków anksjolitycznych.

Podobnie jak w przypadku benzodiazepin o działaniu nasennym, skuteczność leczenia rzadziej ulega pogorszeniu podczas dłużej trwającego stosowania leków powoli eliminowanych z ustroju.

Także wystąpienie senności w ciągu dnia zależy od okresu biologicznego półtrwania, a występowanie nieoczekiwanych objawów niepożądanych i odstawiennych narasta wraz z większą siłą działania, szybszą eliminacją z ustroju. Jest także częstsze w przypadku pochodnych triazolowych (158).



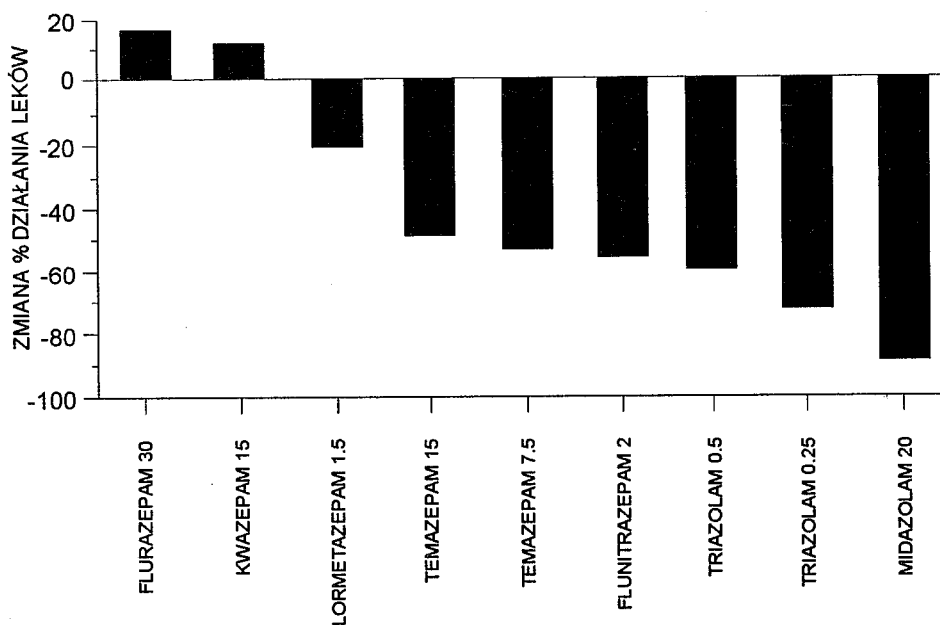
Cyfry obok nazw leków oznaczają stosowaną dawkę w mg.

Ryc. 2. Działanie nasenne leków anksjolitycznych. Pierwsze słupki odpowiadają procentowi zmiany czasu czuwania w ciągu pierwszych trzech dni stosowania leków w porównaniu do stanu wyjściowego. Drugie słupki ilustrują różnicę średnich przed leczeniem i po tygodniu stosowania leków.

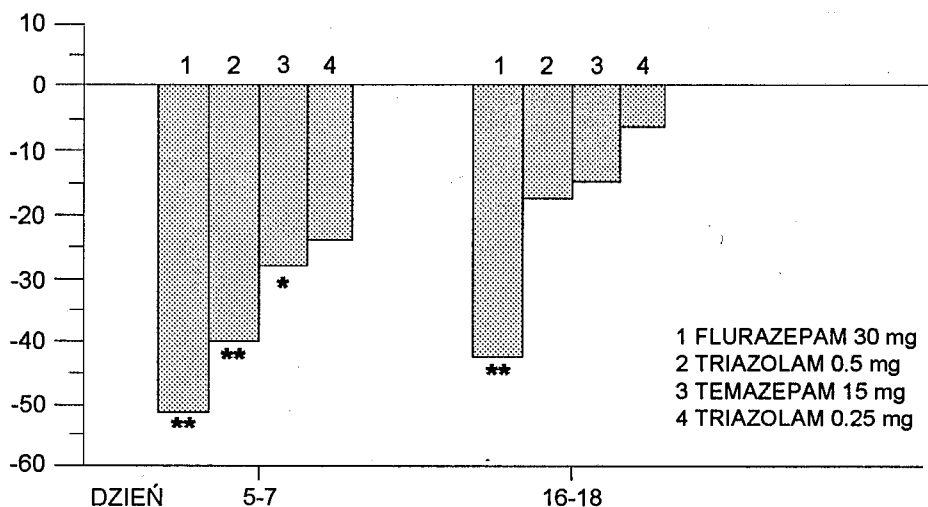
Skuteczność nasennego działania benzodiazepin

Leki nasenne, tak benzodiazepiny jak i o innej budowie, skracają czas zasypania i wydłużają łączny okres snu w krótkotrwałej terapii. Jeśli są stosowane nieco dłużej lub długo (przez 4 tygodnie) wówczas wytwarza się tolerancja. Mniejsze ryzyko rozwinięcia tolerancji wiąże się ze stosowaniem pochodnych benzodiazepiny działających słabo i powoli eliminowanych z ustroju. Efekt działania tych leków nie zmienia się po 4 tygodniach okresu systematycznego stosowania (flurazepam, kwazepam). Natomiast leki szybciej eliminowane z ustroju, takie jak midazolam czy temazepam, szybko tracą swą początkową skuteczność, niekiedy już po tygodniu regularnego przyjmowania. Ryc. 3 i 4 ilustrują skuteczność działania leków nasennych w ciągu pierwszych kilku i kolejnych dni stosowania benzodiazepin.

Obecnie panuje tendencja do stosowania najmniejszych dawek leków nasennych. Dyktowana jest ona dążeniem do uniknięcia stosunkowo częstych, poważnych objawów psychopatologicznych, związanych ze stosowaniem leków. Objawy te występują częściej podczas stosowania benzodiazepin szybko metabolizowanych i wykazujących duże powinowactwo do receptorów. Dlatego też zaleca się małe dawki (np. 0,25 mg triazolamu, 2 mg estazolamu, 10 mg zolpidemu), których skuteczność, zwłaszcza przy wielokrotnym przyjmowaniu, jest podawana w wątpliwość. W każdym przypadku zalecania pochodnych benzodiazepin istotne jest podkreślenie, aby lek przyjmować na 1/2 godziny



Ryc. 3. Utrata skuteczności działania nasennego benzodiazepin po 1 (midazolam i lormetazepam) lub 2 (pozostałe leki) tygodniach ciągłego przyjmowania leków w porównaniu do działania w ciągu trzech pierwszych nocy (cyfry obok nazwy leków oznaczają stosowaną dawkę w mg)



* - $p < 0,05$

** - $p < 0,01$ istotność różnic w porównaniu ze stanem przed rozpoczęciem leczenia

Ryc. 4. Zmiana procentowa długości okresów przebudzeń w ciągu pierwszych 5-7 dni oraz w 16-18 dniu stosowania leków

przed położeniem się do snu, co powoduje większy wpływ leku na skrócenie latencji snu.

Mechanizmy objawów niepożądanych benzodiazepin

Przez wiele lat stosowano pochodne 1,4-benzodiazepin wolno eliminowane i wykazujące niewielkie powinowactwo do wiązania receptorów. Powodowały one często senność następnego dnia i stosowanie ich wymagało ostrzegania pacjentów przed potencjalnymi zagrożeniami z tym związanymi. Wraz z wprowadzeniem nowych leków, szybciej eliminowanych i silniej działających, zwłaszcza pochodnych triazolowych, poczęły ukazywać się doniesienia o występowaniu nieoczekiwanych objawów niepożądanych dotyczących przede wszystkim zaburzeń psychicznych (82). Liczne badania wskazywały na to, że reakcje takie przydarzają się podczas stosowania wszystkich pochodnych benzodiazepiny, a częstość ich wystąpienia zależy nie tylko od właściwości określonego leku, ale także wiąże się z zalecaniem większych dawek. Z czynnikami farmakodynamicznymi i farmako-kinetycznymi wiążą się różnice występowania objawów niepożądanych leków nasennych.

Znaczenie czynników farmakokinetycznych

Czynniki farmakokinetyczne mają istotne znaczenie dla występowania senności w następnym dniu po zażyciu leku i objawów związanych z odstawieniem (bezsenności i lęku „z odbicia”). Silniejsze działanie tłumiące w ośrodkowym układzie nerwowym wywierają leki, które długo utrzymują się w ustroju (długi okres półtrwania). Jeśli są one stosowane w dużej dawce często powodują nasiloną i długotrwałą sedację w ciągu dnia, zwłaszcza u osób w starszym wieku. Wiadomo także, że występująca „nadpobudliwość”, „odbicie”, bezsenność i lęk są często nasilone po odstawieniu leków szybko eliminowanych, a rzadziej i słabsze, z opóźnieniem pojawiają się w związku z zaprzestaniem leczenia benzodiazepinami o długim okresie półtrwania. Stany pobudzenia: niepokój, napięcie, napady lęku, wczesnoporanna bezsenność są mniej poznane niż „bezsennność z odbicia”. Stany te w badaniach klinicznych raportowano niezmiennie u chorych, u których stosowano leki o bardzo krótkim okresie półtrwania (75).

Znaczenie czynników farmakodynamicznych

Im większa łatwość wiązania leku z receptorem, tym częściej obserwuje się stany pobudzenia i „nadpobudliwości”, a także zaburzenia pamięci, funkcji poznawczych, przymglenie, omamy i urojenia (82), zarówno w okresie stosowania, jak i po odstawieniu leku (159).

Właściwości związane z budową chemiczną

Pochodne triazolowe benzodiazepiny wprowadzone zostały do lecznictwa z opinią, że ich odmienna struktura powoduje szczególne korzyści terapeutyczne i wskazania. Częściej występujące podczas stosowania tych leków objawy niepożądane wzbudziły niechęć w stosunku do tej grupy benzodiazepin. Dane do-

świadczalne pozwalają na przyjęcie, że wiele objawów niepożądanych triazolowych pochodnych benzodiazepiny może wynikać z interakcji pomiędzy czynnikami związanymi z krótkim okresem półtrwania i dużym powinowactwem do receptorów oraz odmiennymi cechami działania związanymi z budową chemiczną. Do tych ostatnich należy aktywowanie receptorów adrenergicznych α_2 , hamowanie czynnika pobudzającego tworzenie płytek i supresja hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH). Ustalenia te sugerują, że ta grupa leków bezpośrednio działa na system: miejsce sinawe i oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową (HPA). Tłumienie aktywności tych struktur prawdopodobnie powoduje wtórną „z odbicia” aktywację systemu locus coeruleus–noradrenalina i oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, gdy lek jest szybko wydalany z ustroju. Powtórne działanie leku może wywołać reakcję chemiczną (nadmiar noradrenaliny i CRH) i neurofizjologiczną („wzbudzenie”) przejawiającą się objawami lęku, manii, wrogości i objawami odstawienia (82). Wyniki badania porównującego alprazolam i lorazepam wskazują na istotne różnice częstości występowania lęku, niepokoju i objawów odstawiennych po ich stosowaniu, pomimo że oba leki charakteryzują podobne cechy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Dane FDA wykazały (41), że spośród 329 raportów o wystąpieniu wrogości, działań agresywnych większość dotyczyła triazolamu, a w następnej kolejności alprazolamu.

Wpływ leków nasennych na stadia snu

Wpływ leków anksjolitycznych i nasennych na fazy snu jest niespecyficzny. Dotyczy przede wszystkim opóźnienia występowania stadium REM. Ani fizjologicznie, ani klinicznie nieznany jest efekt tego działania (82). Nie zależy on też od rodzaju leku anksjolitycznego i został zarejestrowany po stosowaniu flurazepamu, lormetazepamu, nitrazepamu, temazepamu i triazolamu. Polega on na spadku odsetka okresu trzeciego i czwartego snu (sen wolnofalowy) w czasie działania leku i powolnym powrocie do stanu wyjściowego po odstawieniu leku. Stosowanie benzodiazepin powoduje także nieznaczne stłumienie snu REM, zwłaszcza w pierwszej i trzeciej części nocy. Przejawia się to spadkiem procentowym snu REM i/lub wydłużeniem latencji snu REM. Po odstawieniu leku następuje szybko powrót do stanu wyjściowego.

Nowe leki, takie jak zopiklon i zolpidem, nie wywierają takiego wpływu na sen wolnofalowy (63, 143, 109), jednak analiza komputerowa EEG nie wykazała różnic wpływu na zapis benzodiazepin i zolpidemu (82).

Uzależnienie

Poza powstaniem tolerancji, która powoduje brak działania nasennego, poważnym ograniczeniem w stosowaniu benzodiazepin jest ryzyko powstania uzależnienia. Uzależnienie od benzodiazepin według APA (1990, 7) obejmuje:

- nawrót objawów
- objawy „odbicia”
- zespół abstynencyjny.

W praktyce trudno występujące objawy zaliczyć do poszczególnych kategorii. Ponadto nie tylko po odstawieniu benzodiazepin, ale także i podczas ich stosowania występują objawy zaliczane do objawów abstynencyjnych – objawy odstawienia pomiędzy dawkami (lęk w środku dnia, wczesnoporanna bezsenność – 77, 113). Dotyczy to szczególnie leków krótko działających.

Większość danych dotyczących uzależnienia od benzodiazepin opiera się na badaniu chorych psychicznie – wśród nich odsetek uzależnień oceniono na 1,1 do 2% (145, 165). Większe ryzyko powstania uzależnienia istnieje u osób, które wcześniej były uzależnione od innych leków, używek lub alkoholu. Częściej uzależnienie powstaje u osób w starszym wieku, szczególnie u kobiet (18-21% hospitalizowanych psychiatrycznie – 159). W populacji generalnej 3,6% ludzi stosuje benzodiazepiny (6). 1/3 z nich ma trudności z przerwaniem pobierania leków. Długo (codziennie, przez ponad rok) przyjmuje benzodiazepiny 1,5% ludzi w USA i 3% w Anglii (14). Pacjentów tych jednak nie można uważać za osoby uzależnione od benzodiazepin. Stosowanie benzodiazepin bez wskazań ma miejsce u 1-2% leczonych (166). Najczęstszymi objawami nagłego odstawienia benzodiazepin są: lęk, bezsenność, pobudzenie, nocne lęki. Do ciężkich objawów zalicza się zmęczenie świadomości, omamy, napady drgawkowe. W tabelach 3 i 4 zestawiono według ich częstości występowania objawy związane z odstawieniem benzodiazepin.

Tabela 3. Częstość występowania objawów abstynencyjnych po odstawieniu benzodiazepin (na podstawie 31, 93, 125, 146, 156)

Występowanie		
bardzo częste	częste	sporadyczne
lęk, niepokój pobudzenie bezsenność dreszcze poczucie zmęczenia osłabienie drażliwość nadwrażliwość na światło drżenia mięśniowe zwyżki ciśnienia krwi poty łzawienie dolegliwości w nadbrzuszu	nadwrażliwość na dźwięki i zapachy koszmary senne zamazanie widzenia wygórowanie odruchów senność zaburzenia pamięci nudności ataksja depresja utrata łaknienia	drgawki urojenia omamy objawy echowe zab. schematu ciała derealizacja depersonalizacja zab. oddawania moczu wymioty zaparcia

Tolerancja na działanie benzodiazepin powstaje podczas stosowania wszystkich preparatów. Podczas stosowania leków szybko eliminowanych z ustroju,

Tabela 4. Objawy abstynencyjne występujące (w procentach) u osób, u których stopniowo (N=63) lub nagle (N=47) przerwano podawanie benzodiazepin. Korelacje pomiędzy wystąpieniem objawu a krótkim (++) lub długim (+) okresem półtrwania odstawionego leku (za Sussman, 1956)

Objawy	Sposób odstawienia leku	
	stopniowy	nagły
„adrenergiczne”		
lęk, nerwowość	56	68
poty	32	43++
zmęczenie	27	64++
pobudzenie	27	53++
utrata apetytu	21	47++
nudności	14	38++
wymioty	-	6
ospałość		
drażliwość	46	49
zmęczenie	37	40
nastrój dysforyczny	32	23++
senność	22	38
utrata energii	19	38
zaparcia	6	9
zaburzenia postrzegania i oceny		
nadwrażliwość na światło	29	40
zawroty głowy	21	26
dzwonienie w uszach	14	21
zaburzenia percepcji	11+	17
zaburzenia koordynacji ruchów	11+	21
zaburzenia koncentracji	21	30
nadwrażliwość na dźwięki i zapachy	17	38++
koszmarne sny	13	17
depersonalizacja	11	21
oszołomienie	5	19
spowolnienie myślenia	3	19
objawy osłabienia i mięśniowe		
drżenia	52	51
poczucie osłabienia kończyn dolnych	25	51
drżenie pęczkowe mięśni	14	15
skurcze mięśni	13	28
inne objawy		
bezsenność	52	53
biegunki	25	19
bóle gowy	24	23
omamy i inne objawy psychotyczne	2	4
napady drgawkowe	-	-

np. alprazolamu, temazepamu, lorazepamu, triazolamu wytwarza się ona ry-
chło (po tygodniu systematycznego przyjmowania leku). Benzodiazepinom powoli

uwalnianym z ustroju (flurazepam, diazepam, klonazepam) towarzyszy tolerancja po miesiącu stosowania. Porównanie benzodiazepin pod względem powstawania tolerancji ilustruje rycina 2. Objawy odstawienia występujące podczas leczenia zwane są „nadpobudliwością” i obejmują: lęk, panikę, bezsenność, pobudzenie, stany manii i agresji (działań gwałtownych). Najlepiej poznany jest lęk i wczesna bezsenność (6, 81, 113). Objawy te najczęściej występują po stosowaniu benzodiazepin krótko i silnie działających (midazolam, triazolam, lorazepam, flunitrazepam, lormetazepam, alprazolam) stosowanych jako leki nasenne.

Bezsenność i lęk „z odbicia” występują także częściej po odstawieniu benzodiazepin krótko działających. Po odstawieniu benzodiazepin działających długo obserwowano powstanie tylko zaburzeń snu (123). Do wystąpienia poważnych objawów takich jak psychozy, splątanie, zespoły urojeniowe, omamy, drgawki (19) usposabia: stosowanie dużej dawki leku, długotrwałe stosowanie leku i właściwości farmakologiczne (krótki okres eliminacji, silne powinowactwo do receptorów) i budowa leku (pochodne triazolowe).

Nie wiadomo jaki odsetek osób przewlekłe stosujących benzodiazepiny zwiększa dawki. Wydaje się jednak, że jest to niewielka część chorych. Rzadko uzależnienie występuje przy stosowaniu małej dawki leku. Częściej uzależnienie powstaje u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali innych leków lub alkoholu, u osób z osobowością bierno-zależną i z nasilonymi zaburzeniami snu (159).

Mechanizmy powstawania objawów odstawiennych

Rodzaj objawów odstawiennych: lęk bezsenność i „nadpobudliwość” sugerują zwiększoną w tych stanach aktywację adrenergiczną. Stosowanie benzodiazepin powoduje zmniejszenie poziomu noradrenaliny i jej metabolitów. W stanach odstawienia wzrasta stężenie noradrenaliny. Nie wiadomo, jaki jest tego mechanizm gdyż benzodiazepiny działają pośrednio poprzez układ GABA-ergiczny. Wykazano, że klasyczne benzodiazepiny tłumią ośrodkowe wydzielanie hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH), a agoniści odwrotni są silnymi stymulatorami wydzielania CRH. Pochodne triazolowe benzodiazepiny aktywują receptory adrenergiczne α_2 , hamują czynnik aktywujący płytki (PAF) i nie wykazują tolerancji krzyżowej z innymi benzodiazepinami (168). Silniej także, niż inne benzodiazepiny, hamują one neurony związane z wydzielaniem CRH w miejscu sinawym. Receptory α_2 hamują system LC-NA, PAE aktywuje CRH, co pobudza system LC-NA (Locus coeruleus–noradrenalina). Pochodne triazolowe benzodiazepiny aktywując receptory α_2 , hamując PAE i tłumiąc CRH wpływają silnie tłumiąco na system LC-NA CRH (to działanie jest związane z klinicznymi właściwościami przeciwlękowymi i przeciwdepresyjnymi tej grupy leków). Po eliminacji leków z ustroju dochodzi do reakcji „odbicia” i aktywacji tego systemu. Vgontzas i Kales (159) uważają, że częsta zmiana aktywacji i tłumienia może prowadzić do powstania chemicznej nadaktywności systemu LC-NA i osi HPA i wzbudzenia (uwrażliwienia

neurofizjologicznego i behawioralnego) części układu limbicznego. To może tłumaczyć częste i ciężkie objawy uboczne psychotyczne związane ze stosowaniem triazolo-benzodiazepin. Podobny mechanizm jest postulowany w wypadku wystąpienia drgawek (aktywacja neuronu CRF i HPA powoduje pobudzenie, lęk, zachowanie agresywne i drgawki pochodzenia limbicznego). W wypadku powstawania innych zespołów abstynencyjnych (np. po odstawieniu barbituranów) uwzględnia się także mechanizmy cholinergiczne. Ale barbiturany wiążą receptory muskarynowe i nikotynowe, podczas gdy pochodne benzodiazepiny nie wykazują powinowactwa do tych receptorów. Badania u zwierząt wykazały, że stosowanie benzodiazepin wpływa na ilość acetylocholino w mózgu oraz na zmianę liczby i powinowactwa receptorów muskarynowych mózgu. Zaburzenia pamięci i uczenia powstałe po stosowaniu benzodiazepin u szczurów antagonizuje podanie fizostygminy i skopolaminy. Wydaje się to wskazywać na udział mechanizmów cholinergicznych w powstawaniu zespołów odstawienia benzodiazepin, jednak problem ten wymaga dalszych badań. Nie potwierdzono zmian metabolizmu serotoniny w okresie odstawienia benzodiazepin. Wiadomo także, że odstawienie buspironu, który wywiera działanie na receptory 5HT, nie powoduje wystąpienia objawów abstynencyjnych.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania wszelkich pochodnych benzodiazepiny są nieliczne i obejmują zatrucie innymi środkami psychotropowymi, miastenie i zaburzenia oddychania. Względne przeciwwskazania to uszkodzenie wątroby, nerek, niewydolność krążenia, ciąża.

Należy podkreślić, że także przeciwwskazaniem do stosowania leków tej grupy jest duże ryzyko uzależnienia.

Największym problemem związanym ze stosowaniem tej grupy leków jest trudność ich odstawienia. Dlatego też przed zaleceniem leku z tej grupy lekarz powinien ocenić ryzyko uzależnienia. Im jest ono większe, tym większą należy zachować ostrożność, co oznacza niestosowanie leków ani przez dłuższy czas, ani w dużej dawce dobowej, ani preparatów silnych i szybko eliminowanych.

Praktyczną pomoc w ocenie ryzyka uzależnienia może przynieść skala opracowana przez Tyrera, służąca także do zaplanowania sposobu odstawienia benzodiazepin. Zamieszczono ją w tabeli 5.

Podsumowanie

Stosowanie leków nasennych jest istotnym elementem wielostronnych działań terapeutycznych w leczeniu bezsenności. Obecnie stosuje się jako leki nasenne preparaty działające poprzez układ GABAergiczny. Pierwszymi wprowadzonymi lekami z tej grupy były 1,4-benzodiazepiny powolnie eliminowane i wykazujące niewielkie powinowactwo do receptorów (flurazepam). Następnie wprowadzono leki szybciej metabolizowane i silniej działające (midazolam) oraz triazolo-benzodiazepiny o podobnych cechach, ale dodatkowo o innej

Tabela 5. Skala ryzyka uzależnienia od benzodiazepin (Tyrrer, 1993)

Cecha		Ocena
Dawka leku - równa lub większa niż ekwiwalent 15 mg diazepamu		2
Okres przyjmowania pochodnych benzodiazepiny - 3 miesiące lub dłuższy		2
Uzależnienie od leków lub alkoholu w przeszłości		2
Przyjmowanie pochodnej benzodiazepiny krótko działającej		1
Występowanie objawów tolerancji		2
Ocena skali		
Liczba punktów w skali		Okres odstawiania leku w tygodniach
0		-
1-3		2-4
4-6		4-12
7-8		ponad 12

strukturze chemicznej. Ostatnio dołączyły leki o odmiennej, niebenzodiazepinowej budowie (zolpidem, zopiklon), ale działające także poprzez układ GABAergiczny. Skuteczność, rozwój tolerancji i częstość występowania objawów niepożądanych są w dużej mierze zależne od cech farmakokinetycznych, farmakodynamicznych i od struktury chemicznej leków. Po stosowaniu ciągłym, leki wolno eliminowane z ustroju zwykle istotnie poprawiają zaburzenia snu, a tolerancja nie jest znacząca, podczas gdy benzodiazepiny krótko działające tracą działanie nasenne po tygodniu ciągłego stosowania. Szybka eliminacja leku jest najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia „nadpobudliwości” zarówno w okresie stosowania (lęk w ciągu dnia, napięcie, panika, wczesnoporanna bezsenność), jak i po odstawieniu leku (bezsenność i lęk z „odbicia”). W powstawaniu zaburzeń pamięci, amnezji, zaburzeń funkcji poznawczych główną rolę przypisuje się powinowactwu do wiązania receptorów. Krótki czas eliminacji jest dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia nasilonych, głębokich zaburzeń poznawczych, podczas gdy duże powinowactwo do receptorów usposabia do częstszych i cięższych zaburzeń wynikających z nadpobudliwości. W końcu z obecnością pierścienia triazolowego wiąże się większa tendencja do występowania objawów niepożądanych, szczególnie znacznych zaburzeń poznawczych i pobudzenia. Jak wynika z doniesień klinicznych nowe leki (zolpidem i zopiklon) nie różnią się ani działaniem, ani rodzajem objawów niepożądanych i odstawiennych od benzodiazepin. Brak odpowiednich badań nie pozwala na dokładną ocenę różnic pomiędzy tymi lekami a klasycznymi benzodiazepinami.

Wpływ leków przeciwdepresyjnych na sen

Bezsennność jest bardzo częstym objawem w depresjach, ale i w zaburzeniach lękowych i dystymicznych. W chorobach tych podstawową formą leczenia jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych. Toteż z punktu widzenia klinicznego ocena wpływu tych leków na zaburzenia snu jest bardzo istotna.

Niejasne jest, czy leki tymoleptyczne wpływają podobnie na sen u osób chorych na depresję, jak i u ludzi zdrowych. U chorych depresyjnych zwykle występuje skrócenie latencji snu REM oraz zwiększenie procentowe czasu snu REM w pierwszej połowie nocy. U tych pacjentów klomipramina powoduje stłumienie snu REM. Takie działanie stwierdzono zarówno po wstrzyknięciu 12,5 mg, jak i po dawce 75 mg klomipraminy (107).

Większość leków o działaniu przeciwdepresyjnym (amitryptylina, klomipramina, imipramina, dezypramina, nomifenzyna, zymelidyna, mianseryna, fluwoksamina, paroksetyna, wiloksazyna), za wyjątkiem trimipraminy, tłumi sen REM. Aminy trzeciorzędowe (klomipramina, amitryptylina, imipramina) działają silniej od drugorzędowych (dezypramina, nortryptylina) sedatywnie.

W działaniu leków przeciwdepresyjnych na sen znacznie większe znaczenie ma prawdopodobnie komponent działania sedatywnego, niż ich budowa chemiczna lub mechanizm działania. Do leków pobudzających i nie działających sedatywnie należą aminy drugorzędowe typu nortryptyliny (nortryptylina, dezypramina, prottryptylina) i imipraminy (imipramina, klomipramina, dibenzepina) oraz inhibitory monoaminooksydazy. Do leków przeciwdepresyjnych o działaniu uspokajającym należą leki typu amitryptyliny (amitryptylina, doksepina, imipramina) i opipramolu (opipramol, trazodon). W depresjach dochodzi do odhamowania snu REM co jest związane z hipotezą zaburzenia równowagi cholinergiczo-aminergicznej (hamowanie przekąźnictwa aminergicznego i pobudzenie cholinergicznego), a za marker biologiczny uważana jest nadwrażliwość układu cholinergicznego. Zgodnie z tą teorią działanie leków może wynikać z różnych mechanizmów. Klasyczne leki przeciwdepresyjne blokują wychwyt zwrotny amin i działają antycholinergicznie. Prowadzi to do równoczesnego hamowania i tłumienia snu REM.

Dezypramina, hamująca wychwyt serotoniny i noradrenaliny, ale działająca silniej cholinolitycznie powoduje u osób zdrowych tłumienie snu REM, zwłaszcza w początkowym okresie stosowania. Imipramina silnie hamująca wychwyt noradrenaliny, słabiej hamująca wychwyt serotoniny i wywierająca mierny wpływ antycholinergiczny powoduje wydłużenie latencji snu REM i spadek czasu snu REM. Ponieważ działanie klomipraminy jest silniejsze niż dezypraminy i nortryptyliny w tłumieniu snu REM działanie to związane jest z wpływem cholinolitycznym. Amitryptylina, która silnie hamuje wychwyt serotoniny i działa antycholinergicznie, ale słabo wpływa na wychwyt noradrenaliny, redukuje 60-80% snu REM (zarówno w dawce 50 jak i 75 mg). Nortryptylina blokuje wychwyt serotoniny i noradrenaliny, i średnio silnie działa cholinolitycznie.

Amitryptylina silniej od niej wydłuża latencję REM. Trazodon silnie blokujący receptory alfa 1 i słabo wpływający na wychwyt noradrenaliny nie wpływa na sen REM. Takiego działania nie wykazuje także imipramina i amineptyna, która uwalnia presynaptyczną dopaminę i hamuje wychwyt serotoniny. Podobnie jak leki trójpierścieniowe selektywne inhibitory wychwyty serotoniny skracają sen REM. W okresie odstawienia po fluoksetynie i paroksetynie obserwowano wydłużenie latencji snu REM. Nie ma zbyt wielu poprawnie przeprowadzonych metodologicznie badań nad wpływem leków przeciwdepresyjnych na EEG snu.

Z klinicznego punktu widzenia wczesne ranne budzenie uważane jest za objaw diagnostyczny dla depresji endogennych oraz wskazuje na efektywność stosowania elektrowstrząsów. Badania polisomnograficzne snu (104) wykazały, że wczesne ranne budzenie nie jest czynnikiem różnicującym depresję w nerwicach i w psychozach afektywnych. Jednakże badania somnograficzne potwierdzają u pacjentów z depresją, w odróżnieniu od osób zdrowych, występowanie utrudnionego zasypiania, częste zmiany stadiów snu, wydłużenie czasu bezsenności, wczesne ranne budzenie się i redukcję długości IV stadium snu (127). Opisano też zaburzenia innych cech takich jak długości łącznej i czasu snu, latencji REM i snu REM. Chociaż chorzy często uskarżają się na skrócenie snu to często stwierdza się normalny lub wydłużony okres snu (60). Sen REM u chorych depresyjnych jest skrócony lub wydłużony. Skrócenie latencji snu REM było uważane za biologiczny marker depresji w chorobie afektywnej. Ale opisywano także skrócenie latencji snu zwłaszcza u osób starszych w schizofreniach, w nerwicy natręctw, u osób zdrowych po depriwacji snu REM. Kupfer i inni (89) opisali skrócenie latencji snu REM u 18 chorych z depresją jednobiegunową i wnioskowali, że wrażliwość zaburzeń na stosowanie amitryptyliny może pozwolić na przewidywanie stopnia zmian snu w ciągu pierwszych dwóch nocy leczenia. U chorych z dobrą reakcją na lek stwierdzili większą redukcję snu REM i wydłużenie latencji REM. Wynik ten potwierdzono w innych badaniach. Hchli i wsp (52) wykazali, że najwyraźniejsze stłumienie snu REM w ciągu pierwszych nocy podczas stosowania kломipraminy wskazuje na dobry wynik leczenia. Jednak wyników tych badań nie potwierdzono. Uważa się dziś, że rola supresji snu REM w przewidywaniu wyniku leczenia jest niejasna. Depriwacja snu REM wynika, jak się wydaje, z procesu biologicznego będącego podstawą przeciwdepresyjnego działania leku. Wskazują na to wyniki działania w depresjach depriwacji snu REM, a także stopień poprawy po leczeniu farmakologicznym i po depriwacji snu REM (107), brak poprawy po stosowaniu imipraminy u chorych, u których po depriwacji snu nie uzyskano reakcji. Wiele leków tłumiących sen REM nie wykazuje właściwości przeciwdepresyjnych (np. barbiturany, amfetamina, meprobamat), a niektóre leki przeciwdepresyjne nie zmieniają snu REM (np. imipramina, trazodon, amineptyna). Leki zwiększające aktywność katecholaminergiczną tłumią sen REM i odwrotnie. Za czynniki tłumiące sen REM uważa się spadek aktywności cholinergicznej i wzrost aktywności noradrenergicznej. Spadek aktywności cholinergicznej odpowiadałby za kontrolę

cyklów snu REM, podczas gdy działanie antycholinergiczne wiązałoby się z wydłużeniem latencji REM. Stosowanie amitryptyliny i trymipraminy u chorych depresyjnych wydłuża długość snu, poprawia jego jakość, wydłuża fazę drugą snu (107). Doksepina poprawia ciągłość snu, ale nie działa silniej, niż imipramina. Początkowo skraca okres zasypiania, ale później wydłuża go, a także obniża jakość snu. Wykazano istnienie korelacji pomiędzy działaniem przeciwdepresyjnym (wykazano ją w przypadku amitryptyliny i zymelidyny) i zwiększeniem aktywności fal delta w pierwszej fazie snu NON REM i normalizacją dystrybucji fal delta (w ciągu nocy). Działająca aktywizująco nortryptylina nie pogarsza ciągłości snu, ale amitryptylina znacznie wydłuża sen i w większym stopniu poprawia jego jakość. Fluoksamina wydłuża latencję zasypiania, okres czuwania i pogarsza jakość snu. Inhibitory monoaminooksydazy tłumią sen REM, wydłużają latencję REM po kilku dniach stosowania. Długotrwale stosowane wszystkie leki przeciwdepresyjne tłumią sen REM i wydłużają latencję REM. Za lek działający wyjątkowo korzystnie spośród leków przeciwdepresyjnych uważany jest nefazodon (53).

Nefazodon poprawia ciągłość snu i w odróżnieniu od wielu innych leków przeciwdepresyjnych nie wpływa na długość snu REM. Wiązane jest to ze słabszym niż w przypadku innych leków wpływem na wychwyt serotoniny oraz z działaniem alfa₂ adrenergicznym (54).

Leki przeciwdepresyjne są także stosowane w innych zaburzenia snu, np. protryptylina w bezdechu śródsennym powoduje redukcję zaburzeń oddychania w fazie NON REM. Należy jednak zachować u tych chorych szczególną ostrożność stosując leki trójpierścieniowe, gdyż pacjenci ci są bardziej narażeni na występowanie nocnych arytmii, które leki te mogą nasilać. W leczeniu katapleksji często także stosuje się leki trójpierścieniowe, najczęściej imipraminę w dawce 50-100 mg, ale także protryptylinę i klomipraminę. Wykazano także, że moklobemid zapobiega senności i wtórnym objawom narkolepsji (66).

Wpływ leków normotymicznych na sen

Lit i karbamazepina wpływają na sen inaczej niż leki przeciwdepresyjne: powodują wydłużenie snu wolnofalowego, co jest związane z hamowaniem wytwarzania cGMP (107).

U pacjentów z poziomem litu przekraczającym 0,7 mEq/l występuje skrócenie snu REM zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych depresyjnych oraz maniakalnych. Nagłe odstawienie litu wiąże się z przywróceniem długości snu REM (ale nie powstaje zjawisko „odbicia” REM). Obserwowano także zmianę stosunku pomiędzy długością snu REM i delta, gdyż lit wpływa na latencję REM, a nie zmienia snu delta. Wpływ litu na sen jest tłumaczony wyrównywaniem przez lek zaburzeń snu REM. Wykazywano, że lit zapobiega epizodom nadmiernej senności i żarłoczości oraz zaburzeń psychicznych w zespole Kleinego-Levina (56).

U chorych depresyjnych wykazano zależność pomiędzy wrażliwością na stosowanie karbamazepiny oraz na deprywację snu (137). Mechanizm tego zjawiska

nie jest dokładnie poznany. U zwierząt i u osób zdrowych karbamazepina poprawia parametry ciągłości snu. Wyraźne jest jej działanie na sen wolnofalowy, który wydłuża się dwukrotnie po 5 dniach leczenia (130). Po stosowaniu większych dawek dobowych niż 400 mg obserwowano redukcję snu REM. U chorych z szybką zmianą faz, a także u tych, u których przed leczeniem istniały zaburzenia snu obserwowano wyrównanie latencji snu REM (130).

Dane o wpływie na sen kwasu walproinowego są bardzo skąpe. Wykazano, że nie wpływa on istotnie na sen, ale niekiedy u leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej, obserwowano nieznaczny wzrost I lub III i IV fazy snu (131). Dane dotyczące wpływu innych leków przeciwpadaczkowych na sen są niezbyt dokładne. Wiadomo, że chorzy na padaczkę często cierpią na bezsenność, a nasilenie zaburzeń zależy od ciężkości padaczki, czasu występowania napadów i ich częstotliwości. Dane o wpływie fenytoiny na sen są rozbieżne. Większość wyników dotyczy długotrwałych sześciomiesięcznych badań działania leku u pacjentów z niedawno rozpoznaną padaczką. W początkowym okresie stosowania fenytoina redukuje latencję snu i nieznacznie wydłuża sen wolnofalowy. Po stosowaniu przewlekłym wykazano jedynie skrócenie latencji snu i brak wpływu na sen REM.

Wykazano, że etosuksymid (131) pogarsza jakość snu.

Wpływ neuroleptyków na sen

U chorych w schizofrenii stwierdza się redukcję snu wolnofalowego. Podczas stanu psychozy stłumiony jest zarówno sen REM, jak i wolnofalowy oraz często istnieją zaburzenia ciągłości snu.

Z klinicznego punktu widzenia wpływ neuroleptyków na sen może mieć bardzo duże znaczenie, zwłaszcza że wielu chorych w psychozach cierpi na bezsenność, a także dlatego, iż działanie sedatywne niekorzystnie wpływa na aktywność chorych i ich chęć do współdziałania w leczeniu. Niestety działanie neuroleptyków na sen nie jest dostatecznie zbadane.

Fenotiazyny

Badania wpływu chloropromazyny na sen często są obarczone wieloma błędami metodologicznymi (badano niejednorodne grupy chorych, przyjmujących różne dawki leku, brak grup kontrolnych, zbyt krótki okres badania, itd). Ustalono, że stosowanie chloropromazyny ułatwia zasypianie, wydłuża czas łączny snu i redukuje przebudzenia. Po odstawieniu leku u osób zdrowych nie obserwowano bezsenności „z odbicia”.

Wykazano, że tiorydazyna i mezorydazyna powodowały wydłużenie łącznego czasu snu i skrócenie czasu śródnocnej bezsenności. W stosunkowo dużych dawkach leki te nie wpływały na sen REM, ale w małych dawkach wydłużały sen REM i skracaly latencję snu REM.

Jedyne badanie pochodnych piperazynowej trifluoperazyny w dawce 5 mg w przewlekłej schizofrenii (150) nie wykazało zmian ani struktury, ani efektywności snu. Grupa badanych była jednak nieliczna, a dawka jednorazowa i mała.

Butyrofenony wpływają na sen różnie w zależności od stosowanej dawki: małe dawki powodują wydłużenie czasu nocnych przebudzeń, duże zwłaszcza stosowane przez dłuższy czas wywierają działanie sedatywne. Działanie to zmniejsza po odstawieniu leku zwłaszcza u chorych z zaostrzeniem psychozy (15, 49, 119).

Sulpiryd skraca latencję snu i okres bezsenności w przebudzeniach, wydłuża drugą fazę snu, skraca trzecią, skraca lub wydłuża sen REM. U chorych na schizofrenię wykazano redukcję liczby przebudzeń oraz subiektywnie odczuwane skrócenie latencji snu (139) po stosowaniu sulpirydu.

Klozapina stosowana w małej dawce u osób zdrowych w ciągu pierwszych kilku nocy stosowania działa sedatywnie. Działanie to zmniejszało się stopniowo podczas stosowania długotrwałego. Ponadto wykazano, że stosowanie klozapiny powoduje skrócenie snu REM.

Reasumując wyniki badań wpływu neuroleptyków na zaburzenia snu, wykazano, że pochodne alifatyczne fenotiazyny działają najsilniej sedatywnie spośród wszystkich neuroleptyków (72). Niestety, nie przeprowadzono dostatecznie dużo badań, które pozwoliłyby na porównanie działania różnych neuroleptyków. Pochodne alifatyczne fenotiazyny zwiększają sen wolnofalowy. Wydaje się, że na podstawie różnic w działaniu małych i dużych, zwłaszcza długo stosowanych, dawek neuroleptyków należy sądzić, że odmienny wpływ na parametry snu wywiera działanie blokujące receptory D_2 pre- i postsynaptyczne.

Wpływ leków antyhistaminowych na sen

Do sedatywnie działających leków przeciwhistaminowych zalicza się chlorfeniraminę, difenhydraminę, hydroksyzynę i prometazynę. Leki te skracają latencję snu, ale bardzo szybko wytwarza się tolerancja na to działanie (po jednym dniu).

Difenhydramina i prometazyna tłumią sen REM. Wykazano, że stosowanie prometazyny wiązało się z wydłużeniem snu wolnofalowego i II fazy snu u osób zdrowych. U chorych psychicznie prometazyna nie powodowała wydłużenia łącznego czasu snu.

Inne leki przeciwhistaminowe działają słabiej sedatywnie, ale też szybko wytwarza się tolerancja (1).

Leki przeciwparkinsonowskie, antycholinergiczne

Zbadano tylko wpływ biperydenu stosowanego w dawce 2-10 mg. Wyniki tego badania wykazały, że lek tłumil sen REM, wydłużał latencję snu REM (49), ale szybko powstawała tolerancja. Odstawienie leku powodowało skrócenie latencji snu REM („z odbicia”).

Wnioski

Medycyna dysponuje wieloma lekami działającymi nasennie (głównie poprzez pobudzenie układu GABA-ergicznego). Żaden z nich nie jest idealny. Każda zaleta tych leków wiąże się z możliwością wystąpienia działań niekorzystnych, nieraz poważnych. Wyniki badań pozwalają jedynie na uwypuklenie zależności

pomiędzy korzystnymi działaniami tych leków i ich wadami lub ryzykiem związanym z ich stosowaniem.

Korzystne i dobroczynne działanie leków nasennych dotyczy jedynie bezsenności przygodnej i krótkotrwałej. W tych przypadkach wczesna farmakoterapia może przeciwdziałać utrwaleniu się zaburzeń. Ważny jest u tych chorych dobór odpowiedniego leku uwzględniający rodzaj istniejących zaburzeń snu.

Dobór leku nasennego musi wynikać z oceny korzyści i ryzyka jego stosowania. W analizie dotyczącej wyboru leku należy uwzględnić następujące wynikające z badań wnioski:

- Działanie leków poprawiające trwałość snu zazwyczaj uszkadza jego strukturę.
- Jeśli leki działają krótko, nie powodują senności następnego dnia, to częściej wywołują objawy „z odbicia”, a także poranną bezsenność.
- Ze stosowaniem leków, które działają silnie wiąże się ryzyko wystąpienia nasilonych objawów odstawiennych.
- Stosowanie małych dawek jest bezpieczniejsze, rzadziej zagrażające wystąpieniu uzależnienia, ale ich skuteczność jest niewielka lub znacznie spada po parokrotnym stosowaniu.
- Tolerancja powstaje tym szybciej, im silniej i krócej leki działają nasennie. Prowadzi to do konieczności zwiększania dawek leków, uzależnienia i powstania uporczywej, niereagującej na leki nasenne, bezsenności.
- Senność w ciągu następnego dnia częściej występuje u pacjentów w starszym wieku, stąd u chorych tych należy stosować mniejsze dawki leków i zalecać środki o krótszym niż 12 godzin okresie biologicznego półtrwania.
- Leki nasenne należy stosować jak najkrócej i niesystematycznie, należy z góry ustalić sposób i okres leczenia. Stosowanie leków nasennych przez dłuższy czas (kilka tygodni) nie jest celowe, gdyż leki tracą działanie nasenne i mogą spowodować uzależnienie.

Leczenie przewlekłej bezsenności opiera się głównie na działaniach psychotherapeutycznych. Skuteczność tych oddziaływań jest większa, niż w przypadku stosowania leków nasennych.

W uporczywej bezsenności należy zrezygnować z zamiaru podawania działających GABAergicznie leków nasennych i stosować inne leki (przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym, np. doksepinę, trimipraminę, nefadonon) lub neuroleptyki o działaniu sedatywnym (pochodne fenotiazyny).

O ile łączne stosowanie pochodnych benzodiazepiny z silnymi neuroleptykami (np. haloperidolem, risperidonem) w psychozach jest bezpieczne, to łączenie benzodiazepin z lekami o budowie trójpierścieniowej (klozapiną, pochodnymi fenotiazyny lub TLPD) wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań w wyniku interakcji.

Piśmiennictwo

1. Adam K., Oswald I. The hypnotic effects of an antihistamine: promethazine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1986, 22, 715-717
2. Adam K., Oswald I.: Effects of repeated ritanserin on middle-aged poor sleepers. *Psychopharmacology (Berl)*, 1989, 99, 219-221
3. Adam K.I., Adamson L., Brezinova V., Hunter W.: Nitrazepam: lastingly effective but trouble on withdrawal. *Br. Med. J.*, 1976, 1, 1558-1560
4. Adam K.I., Oswald I., Shapiro C.: Effects of lorazepam and of triazolam on sleep and overnight urinary cortisol. *Psychopharmacology (Berl)* 1984, 82, 389-394
5. Adam K.I., Oswald I.: A comparison of the effects of chlormezanone and nitrazepam on sleep. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1982, 14, 57-65
6. Adam K.I., Oswald I.: Can a rapidly-eliminated hypnotic cause daytime anxiety? *Pharmacopsychiatry*, 1989, 22, 115-119
7. American Psychiatric Association Task Force. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. A task force report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1990
8. American Sleep Disorders Association (ASDA): The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Lawrence, Allen 1990
9. Ansseau M.: Angstzustände: Diagnose und Therapie. *Medicine et Hygiene*, 1986, 2090-2094
10. Ansseau M., Pitchot W., Hansenne M., Moreno A.G.: Psychotic reactions to zolpidem, *Lancet*, 1992, 339, 809
11. Apelt S., Schmauss C., Emrich H.H.: Psychopharmakologie und Klinik der Benzodiazepin – Abhängigkeit. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1992, 60, 104-109
12. Ayd F.R.: Zolpidem-recent clinical reports. *Int. Drug Ther.*, 1997, 4, 15-16
13. Balkin T.J., O'Donnell V.M., Wesensten N., McCann U., Belenky G.: Comparison of the daytime sleep and performance effects of zolpidem versus triazolam. *Psychopharmacology (Berl)*, 1992, 107, 83-88
14. Balter M.B., Manheimer D.I., Mellinger G.E. i in.: A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use. *Curr. Med. res. Opin.*, 1984, 8S, 5-20
15. Benca R.M., Obermeyer W.H., Thisted R.A., Gillin J.C.: Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 651-668
16. Bergougnan L., Hippius H., Ruther E., Lund R., Keilinger M., Speieri E. i in.: Study on polysomnographic and daytime residual effects after single doses of zolpidem, triazolam, lormetazepam, and placebo in healthy volunteers (abstract). *J. Sleep Res.*, 1992, 1 (suppl), 21
17. Berlin I., Warot D., Hergueta T., Molinier P., Bagot C., Puech A.J.: Comparison of the effects of zolpidem and triazolam on memory functions, psychomotor performances and postural sway in healthy subjects. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 13, 100-106
18. Berlin R.M., Connel L.J.: Withdrawal symptoms after long-term treatment with therapeutic doses of flurazepam: a case report. *Am. J. Psychiatry*, 1983, 140, 488-490
19. Bixler E.O., Kales A., Brubaker B.H., Kales J.D.: Adverse reactions to benzodiazepine hypnotics: spontaneous reporting system. *Pharmacology*, 1987, 35, 286-300
20. Bixler E.O., Kales A., Manfredi R.L., Vogontzas A.N., Tyson K.L., Kales J.D.: Next day memory impairment with triazolam use. *Lancet*, 1991, 337, 827-831
21. Bixler E.O., Kales A., Soldatos C.R., Kales J.D., Healey S.: Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am. J. Psychiatry*, 1979, 136, 1257-1262
22. Bixler E.O., Kales A., Soldatos C.R., Kales J.D.: Flunitrazepam, an investigational hypnotic drug: sleep laboratory evaluations. *J. Clin. Pharmacol.*, 1977, 17, 569-578
23. Bixler E.O., Scharf M.B., Soldatos C.R., Mitsky D.J., Kales A.: Effects of hypnotic drugs on memory. *Life Sci.*, 1979, 25, 1379-1388
24. Bootzin R. R., Epstein D., Wood J.M.: Stimulus control instructions. w: Hauri P. (red.): Case studies in insomnia. Plenum, New York, 1991, 19-28

25. Borbly A.A., Schlapfer B., Trachsel L.: Effect of midazolam on memory. *Arzneimittelforschung*, 1988, 38, 824-827
26. Bond A., Lader M.: Aftereffects of sleeping drugs. w: Wheatley D. (red.): *Psychopharmacology of Sleep*. Raven Press, New York, 1981, 177-197
27. Canady B.R.: Amnesia possible associated with zolpidem administration. *Pharmacother.*, 1996, 16, 687-689
28. Cashman M.A., McCann B.S.: Behavioral approaches to sleep/wake disorders in children and adolescents. w: Hersen M., Eisler R., Miller P. (red.): *Progress in behavior modification* 22. Academic, New York, 1988, 215-283
29. Catalan J., Gath D.H., Bond A., Martin P.: General practice patients on long-term psychotropic drugs: a controlled investigation. *Br. J. Psychiatry.*, 1988, 152, 399-405
30. Cavallaro R., Regazzetti M.G., Covelli G.: Tolerance and withdrawal with zolpidem. *Lancet*, 1993, 342, 37-45
31. Cole J.O., Chiarello R.J.: The benzodiazepines as a drugs of abuse. *J.Psychiatr. Res.*, 1990, 24, suppl.2, 135-144
32. Coren S.: Prediction of insomnia from arousability predisposition scores: Scale development and cross-validation. *Behav.Res. Ther.*, 1988, 26, 415-420
33. Declerck A.C., Ruwe F., O'Hanlon J.F., Wauquier A.: Effects of zolpidem and flunitrazepam on nocturnal sleep of women subjectively complaining of insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*, 1992, 106, 497-501
34. Dorian P., Sellers E.M., Kaplan H., Hamilton C.: Evaluation of zopiclone physical dependence liability in normal volunteers. *Pharmacology*, 1983, 27, 228-234
35. Drewes A.M., Andreasen A., Jennum P., Nielsen K.D.: Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. *Scand. J. Rheumatol*, 1991, 20, 288-293
36. Dunbar G.C., Morgan D.D., Perera K.M.: The concurrent use of alcohol, cigarettes and caffeine in British benzodiazepine users as measured by a general population survey. *Br. J. Addict.*, 1988, 83, 689-694
37. Einarson T.R.: Oxazepam withdrawal convulsions. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 1981, 15, 487-488
38. Espie C.A., Lindsay W.R., Brooks O.N., Hood E.M., Turvey: A controlled comparative investigation of psychological treatments for chronic sleep-onset insomnia. *Behav. Res. Ther.*, 1989, 27, 79-88
39. Espie C.A.: *The psychological treatment of insomnia*. Wiley, New York 1991
40. Evans S.M., Funderburk F.R., Griffiths R.R.: Zolpidem and triazolam in humans: behavioral and subjective effects and abuse liability. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990, 255, 1246-1255
41. FDA: Psychopharmacologic drugs advisory meeting minutes on evaluation of temazepam. Food and Drug Administration, Washington, 1978, 1980
42. Feinberg I., Hiatt J.F.: Sleep patterns in schizophrenia: a selective review. w: Williams R.L., Karacan I. (red.): *Sleep disorders. Diagnosis and treatment*. Wiley, New York, 205-231
43. Fleming J.A.E., McClure D.J., Mayes C., Phillips R., Bourgouin J.: A comparison of the efficacy, safety and withdrawal of zopiclone and triazolam in the treatment of insomnia. *Int. Clin. Psychopharmacol*, 1990, 6, (suppl)2, 29-37
44. Fleming J.A.E., Bourgouin J., Hamilton P.: A sleep laboratory evaluation of the long-term efficacy of zopiclone. *Can. J. Psychiat.*, 1988, 33, 103-107
45. Freedman R.R., Papsdorf J.D.: Biofeedback and progressive relaxation treatment of sleep onset insomnia: A controlled allnight investigation. *Biofeedback Self Regul.*, 1976, 1, 253-271
46. Friedman L., Bliwise D.L., Yesavage J.A., Salom S.R.: A preliminary study comparing sleep restriction and relaxation treatments for insomnia in older adults. *J. Gerontol.*, 1991, 46, 1-8

47. Ganguli R., Reynolds C.F., Kupfer D.J.: Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics: a comparison with delusional and nodelusional depressives and healthy controls. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987, 44, 36-44
48. Gardos G., Tecce J.L., Hartmann E., Bowers P., Cole J.O.: Treatment with mesoridazine and thioridazine in chronic schizophrenia. I. Assessment of clinical and electrophysiologic responses in refractory hallucinating schizophrenics. *Comp. Psychiatry*, 1978, 19, 517-525
49. Gillin J.C., Sitaram N., Duncan W.C.: Muscarinic supersensitivity: a possible model for the sleep disturbance of primary depression? *Psychiatry Res.*, 1979, 1, 17-22 Gillin J.C., Sutton L., Ruiz C. i in.: Dose dependent inhibition of REM sleep in normal volunteers by biperiden, a muscarinic antagonist. *Biol. Psychiatry*, 1991, 30, 151-156
50. Greenblatt D.J., Miller L.G., Shader R.I.: Neurochemical and pharmacokinetic correlates of the clinical action of benzodiazepine hypnotic drugs. *Am. J. Med.*, 1990, 88, 18-24
51. Gustavson R.: Treating insomnia with a self-administered muscle relaxation training program: a follow up. *Psychological Reports*, 1992, 70, 124-126
52. Hchli D., Riemann D., Zulley J., Berger M.: Initial REM sleep suppression by clomipramine: a prognostic tool for treatment response in patients with a major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 1986, 21, 1217-1220
53. Hajak G., Hajak P., Staedt J., Rther E.: Grundprinzipien und Anwendungskonzepte zur Pharmakotherapie von Insomnien. *Wien Med. Wochenschr. SH*, 1994, 32-45
54. Hajak G., Mller-Popkes K., Riemann D., Mayer G., Lauer C. i in.: Psychologische, psychotherapeutische und andere nichtpharmakologische Therapieformen zur Behandlung der Insomnie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1997, 65, 133-144
55. Halcion safety, efficacy data should be reviewed anew by FDA advisory cmte; Upjohn criminal investigation should go to justice – FDA task force, F-D-C Rep, 1996, June, 3-5
56. Hart E.: Kleine-Levin syndrome: normal CSF monoamines and response to lithium therapy. *Neurology*, 1986, 35, 1395-1396
57. Hartmann E., Cravens J.: The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep. IV. The effects of chlorpromazine. *Psychopharmacology (Berl)*, 1973, 33, 203-218
58. Hauri P., Roth T., Sateia M., Zorick F.: Sleep laboratory and performance evaluation of midazolam in insomniacs. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 1983, 16, 109-114
59. Hauri P.J., Silberfarb P.M.: Effects of RO5-4200 on sleep. *Sleep Res.*, 1976, 5, 65
60. Hawkins D., Taub J., Van De Castle R.: Extended sleep (hypersomnia) in young depressed patients. *Am. J. Psychiatry*, 1985, 142, 905-910
61. Healey E.S., Kales A., Monroe L., Bixler E.O., Chamberline K., Soldatos C.R.: Onset of insomnia: role of life-stress events. *Psychosom. Med.*, 1981, 43, 439-451
62. Heel R.C., Brogden R.N., Speight T.M., Avery G.S.: Temazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs*, 1981, 21, 323-337
63. Hindmarch I., Musch B.: Zopiclone in clinical practice. *Int. Clin. Psychopharmacol*, 1990, 5, (Suppl 2), 1-158
64. Hohagen F., Fritsch-Montero R., Weiss E., Lis S., Schnbrunn E., Dressing H., Riemann D., Berger M.: Treatment of insomnia with trimipramine. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1994, 242, 329-336
65. Hohagen F., Mayer G., Menche A., Riemann D., Volle S., Meier-Ewert K.H., Berger M.: Treatment of narcolepsy-cataplexy-syndrome with brofaromine. *J. Sleep Res.*, 1993, 2, 250-256
66. Hohagen F., Rinke K., Schramm E., Riemann D., Weyerer S., Berger M.: Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1993, 242, 329-336
67. Hollister L.E., Csernansky J.G.: Clinical pharmacology of psychoterapeutic drugs. 3rd edn. Churchill Livingstone, New York, 1990
68. Iruela L.M., Ibanez-Rojo V., Baca E.: Zolpidem-induced macropsia in anorexic woman. *Lancet*, 1993, 342-443

69. Isbell H., Altschul S., Kornetsky C.H., Eisenman A.G., Flanary H.C., Freise H.F.: Chronic barbiturate intoxication: an experimental study. *AMA Arch. Neurol. Psychiatry*, 1950, 64, 1-28
70. Isozaki H., Tanaka M., Inanaga K.: Effect of triazolobenzodiazepine derivative, estazolam, on all-night sleep pattern. *Curr. Ther. Res.*, 1976, 20, 493-509
71. Jackson C.W., Pitner J.K., Mintzer J.E.: Zolpidem for the treatment of agitation in elderly demented patients. *J. Clin. Psychiatry*, 1996, 57, 372-373
72. Jernajczyk W.: Bezsenność. Farmakoterapia i możliwości jej ograniczenia. *Leki Psychotropowe*, 1993, 4, 3-8
73. Jovanovic U.J., Dreyfus J.F.: Polygraphic sleep recordings in insomniac patients under zopiclone or nitrazepam. *Pharmacology*, 1983, 27, (Sulp 2), 136-145
74. Kales A., Bixler E.O., Soldatos C.R., Mitsky D.J., Kales J.D.: Dose-response studies of lormetazepam: efficacy, side effects, and rebound insomnia. *J. Clin. Pharmacol.*, 1982, 22, 520-530
75. Kales A., Bixler E.O., Soldatos C.R., Vela-Bueno A., Jacoby J.A., Kales J.D.: Quazepam and temazepam: effects of short- and intermediate-term use and withdrawal. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1986, 39, 345-352
76. Kales A., Kales J.D.: Evaluation and treatment of insomnia. Oxford University Press, New York, 1984
77. Kales A., Kales J.D.: Sleep laboratory studies of hypnotic drugs: efficacy and withdrawal effects. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1983, 3, 140-150
78. Kales A., Scharf M.B., Kales J.D., Bixler E.O., Djoko M.: Sleep laboratory drug evaluation: thioridazine (mellaril), a REM enhancing drug (Abstr). *Sleep Res.*, 1974, 3, 55
79. Kales A., Scharf M.B., Kales J.D.: Rebound insomnia: a new clinical syndrome, *Science*, 1978, 201, 1039-1041
80. Kales A., Soldatos C.R., Bixler E.O., Goff P.J., Vela-Bueno A.: Midazolam: dose-response studies of effectiveness and rebound insomnia. *Pharmacology*, 1983, 26, 138-149
81. Kales A., Soldatos C.R., Bixler E.O., Kales J.D.: Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology*, 1983, 26, 121-137
82. Kales A., Vgontzas A.N.: Sleep disturbances as side effects of therapeutic drugs. w: Kales A. (red.): *Pharmacology of sleep*, Springer, 1995, 537-567
83. Kaplan J., Dawson S., Vaughan T., Green R., Wyatt R.J.: Effect of prolonged chlorpromazine administration on the sleep of chronic schizophrenics. *Arch. gen. Psychiatry*, 1974, 31, 62-66
84. Karacan I., Thornby J.I., Anch M., Holzer C.E., Warheit G.J., Schwab J.L., Williams R.L.: Prevalence of sleep disturbance in a primarily urban Florida County. *Soc. Sci. Med.*, 1976, 10, 239-244
85. Khan A., Joyce P., Jones A.V.: Benzodiazepine withdrawal syndromes. *N.Z. Med. J.*, 1980, 92, 94-96
86. Kripke D.F., Hauri P., Ancoli-Israel S., Roth T.: Sleep evaluation in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1990, 10, 32S-43S
87. Kryger M.H., Steljes D., Pouliot Z., Neufeld H., Odynski T.: Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: experience with zolpidem. *Sleep*, 1991, 14, 399-407
88. Kummer J., Guendel L., Linden J., Eich F.X., Ahali P., Coquelin J.P., Kyrein H.J.: Long-term polysomnographic study of the efficacy and safety of zolpidem in elderly psychiatric in-patients with insomnia. *J.Int. Med. Res.*, 1993, 21, 171-184
89. Kupfer D., Reich L., Thompson K., Weiss B.: EEG sleep changes as predictors in depression. *Am. J. Psychiatry*, 1976, 133, 622-626
90. Lacks P., Bertelson A.D., Gans L., Kunkel J.: The effectiveness of three behavioral treatments for different degrees of sleep-onset insomnia. *Behav. Ther.*, 1983a, 14, 593-605
91. Lader M., Frcka G.: Subjective effects during and on discontinuation of zopiclone and temazepam in normal subjects. *Pharmacopsychiatry*, 1987, 20, 67-71

92. Lader M., Petursson H.: Long-term effects of benzodiazepines. *Neuropharmacology*, 1983, 22, 527-533
93. Lader M.: Benzodiazepine withdrawal states. w: Trimble M.R. (red.): *Benzodiazepine withdrawal*. John Wiley, New York, 1983, 17-32
94. Ladouceur R., Gros-Louis Y.: Paradoxical intention vs stimulus control in the treatment of severe insomnia. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 1986, 17/4, 267-269
95. Lamphere J., Roehrs T., Vogel G., Koshorek G., Fortier J., Roth T.: The chronic efficacy of midazolam. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1990, 5, 31-39
96. Lamphere J., Roehrs T., Zorick F., Koshorek G., Roth T.: Chronic hypnotic efficacy of estazolam. *Drugs. Exp. Clin. Res.*, 1986, 12, 687-691
97. Langlois S., Kreeft J.H., Chouinard G., Ross-Chouinard A., East S., Ogilvie R.I.: Midazolam: kinetics and effects on memory, sensorium, and haemodynamics. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 23, 273-278
98. Livingston G., Bizard D., Mann A.: Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London. *Brit. J. Gen. Practice*, 1993, 43, 445-458
99. Lobo B.L., Greene W.L.: Zolpidem: distinct from triazolam? *Ann. Pharmacother.*, 1997, vol. 31, 625-631
100. Louvel E., Cramer P., Ferreri M., Pagot R., Regnier F., Heritier C.L. i in.: Zolpidem and triazolam: long-term multicenter studies (1-3 months) in psychiatric and general practice patients. w: Sauvaget J.P., Langer S.Z., Morselli P.L. (red.): *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press, 1998, 327-337
101. Maarek L., Cramer P., Ahali P., Coquelin J.P., Morselli P.L.: The safety and efficacy of zolpidem in insomniac patients: a long-term open study in general practice. *J. Int. Med. Res.*, 1992, 162-170
102. Mamelak M., Csisma A., Price V.: Effects of zopiclone on the sleep of chronic insomniacs. *Pharmacology*, 1983b, 27, 156-164
103. McInnis M., Petursson H.: Withdrawal of trihexyphenidyl. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1985, 71, 297-303
104. Mendels J., Hawkins D.: Sleep and depression A controlled EEG study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1967, 19, 445-452
105. Milby J.B., Williams V., Hall J.N., Khuder S., McGill T., Wooten V.: Effectiveness of combined triazolam-behavioural therapy for primary insomnia. *Am. J. Psychiatry.*, 1993, 150, 1259-1260
106. Mitler M.M., Carskadon M.A., Phillips R.L., Sterling W.R., Zarcone V.P., Spiegel R., Guilleminault C., Dement W.C.: Hypnotic efficacy of temazepam: a long-term sleep laboratory evaluation. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1979, 8, 63S-68S
107. Montero F., Riemann D., Berger M.: Antidepressant and antimanic drugs. w: Kales A. (red.): *The pharmacology of sleep*, Springer, 1995, 465-490
108. Monti J., Trenchi H.M., Morales F., Monti L.: Flunitrazepam (Ro 5-4200) and sleep cycle in insomniac patients. *Psychopharmacologia (berl)*, 1974, 35, 371-379
109. Monti J.M., Attali P., Monti D., Zipfel A., de la Giclais B., Morselli P.L.: Zolpidem and rebound insomnia – double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry*, 1994, 27, 166-175
110. Monti J.M., DeBellis J., Alterwain P., D'Angelo L.: Midazolam and sleep in insomniac patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 16, 87S-88S
111. Monti J.M., Debellis J., Gratadoux E., Alterwain P., Altier H., D'Angelo L.: Sleep laboratory study of the effects of midazolam in insomniac patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1982, 21, 479-484
112. Monti J.M.: Effect of zolpidem on sleep in insomnia patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, 36, 461-466
113. Morgan K., Oswald I.: Anxiety caused by a short half-life hypnotic. *Br. Med. J.*, 1982, 284, 942
114. Morin C.M., Culbert J.P., Schwartz S.M.: Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151/8, 1172-1180

115. Mouret J., Ruel D., Maillard F., Bianchi M.: Zopiclone versus triazolam in insomniac geriatric patients: a specific increase in delta with zopiclone. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1990, 5, 47-55
116. Murtagh D.R.R., Greenwood K.M.: Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J.Consult. Clin. Psychol.*, 1995, 63/1, 79-89
117. Mller W.E.: Pharmacology of the GABAergic benzodiazepine system. w: Kales A. (red.): *Pharmacology of sleep*, Springer, 1995, 211-242
118. National Institut of Mental Health (NIMH): Consensus Development Conference. Drugs and insomnia: The use of medications to promote sleep. *JAMA*, 1984, 251, 2410-2414
119. Neylan T.C., van Kammen D.P., Kelley M.E., Peters J.L.: Sleep in schizophrenic patients on and off haloperidol therapy. Clinically stable vs relapsed patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992, 49, 643-649
120. Oswald I., Adam K.: A new look at short-acting hypnotics. w: Sauvanet J.P., Langer Z., Morselli P.L. (red.): *Imidazopyridines in sleep disorders*. Raven, New York, 1988, 253-259
121. Pearse P.A.E.: Use of the sleep diary in the management of patients with insomnia. *Australian Family Phys.*, 1993, 22/5, 744
122. Pecknold J., Wilson R., LeMorvan L.: Long term efficacy and withdrawal of zopiclone: a sleep laboratory study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1990, 2, 57-67
123. Pecknold J.C., Swinson R.P., Kuch K., Lewis C.P.: Alprazolam in panic disorder: results from a multicenter trial. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 1988, 45, 429-436
124. Petre-Quadens O.P., Hoffman G., Buytaert G.: Effects of zopiclone as compared to flurazepam an sleep in women over 40 years of age. *Pharmacology*, 1983, Suppl, 27, 146-155
125. Petursson H., Lader H.M.: Dependence on tranquilizers. New York University Press, 1984
126. Product information. Ambien (zolpidem tartarate). Chicago: G.D. Searle & Company, 1994,4
127. Reynolds C.F.III, Kupfer D.J.: Sleep research in effective illness. State of the art circulation 1988. *Sleep*, 1987, 10, 199-215
128. Rickels K., Case W.G., Downing R.W., Winokur A.: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA*, 1983, 250, 767-771
129. Rickels K., Schweizer E., Case W.G., Garcia-Espana F.: Benzodiazepine dependence, withdrawal severity, and clinical outcome: effects of personality. *Psychopharmacol Bull.*, 1988, 24, 415-420
130. Riemann D., Gann H., Hohagen F., Bahro M., Miller W., Berger M.: The effect of carbamazepine on endocrine and sleep EEG variables in a patient with 48-hour rapid cycling, and healthy controls. *Neuropsychobiology*, 1993, 27, 163-170
131. Rder U.U., Wolf P.: Effects of treatment with dipropylacetate and ethosuimide on sleep organisation in epileptic patients. w: Dam M., Gram L., Peury J.K. (red.): *Advances in epileptology*, Raven New York, 1981, 145-150
132. Roehrs T., Vogel G., Sterling W., Roth T.: Dose effects of temazepam in transient insomnia. *Drug Res.*, 1990, 40, 859-862
133. Roehrs T., Zorick F., Lord N., Koshorek G.L., Roth T.: Dose-related effects of estazolam on sleep of patients with insomnia. *J. Clin. Pharmacol*, 1983, 3, 152-156
134. Roger M., Attali P., Coquelin J.P.: Multicenter, double-blind controlled comparison of zolpidem and triazolam in elderly patients with insomnia. *Clin. Ther.*, 1993, 15, 127-136
135. Rosekind M.R., Seidel W.F., Brown E., Davison H., van den Hoed J., Dement W.C.: 28-night sleep laboratory evaluation of flunitrazepam. *Sleep Res.*, 1979, 8, 104
136. Rosenberg J., Ahlstrom F.: Randomized double-blind trial of zolpidem 10 mg versus triazolam 0,25 mg for treatment of insomnia in general practice. *Scand. J. Prim Health Care*, 1994, 12 (2), 88-92
137. Roy-Byrne P., Uhde T., Post R., Joffe R.: Relationship of response to sleep deprivation and carbamazepine in depressed patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1984, 69, 379-382

138. Salin-Pascual R.J., Granados-Fuentes D., Galicia-Polo L., Nieves E., Gillin J.C.: Development of tolerance after repeated administration of a sedative muscarinic M₁ antagonist biperiden in healthy human volunteers. *Biol. Psychiatry*, 1993, 33, 188-193
139. Scarone S., Spoto G., Fenati G., Canger R., Moja E.A.: A study of the EEG sleep patterns and the sleep and dream experience of a group of schizophrenic patients treated with sulpiride. *Arzneimittelforschung*, 1976, 26, 1626-1628
140. Scharf M.B., Bixler E.O., Kales A., Soldatos C.R.: Long-term sleep laboratory evaluation of flunitrazepam. *Pharmacology*, 1979, 19, 173-181
141. Scharf M.B., Fletcher K., Graham J.P.: Comparative amnesic effects of benzodiazepine hypnotic agents. *J. Clin. Psychiatry*, 1988, 49, 134-137
142. Scharf M.B., Kales A., Bixler E.O., Jacoby J.A., Schweitzer P.K.: Lorazepam: efficacy, side effects and rebound phenomena. *Clin. Pharmacol Ther.*, 1982, 31, 175-179
143. Scharf M.B., Roth T., Vogel G.W., Walsh J.K.: A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, 192, 199
144. Scharf M.B., Sachais B.A., Mayleben D.W., Fletcher K., Jennings S.W.: A polysomnographic comparison of temazepam 15 and 30 mg with triazolam 0,125 and 0,25 mg in chronic insomnia. *Curr. Ther. Res.*, 1990, 48, 555-567
145. Schmidt L.G., Grohmann R., Mueller-Oerlinghausen B., Otto M., Ruether E., Wolf B.: Prevalence of benzodiazepine abuse and dependence in psychiatric inpatients with different nosology: an assessment of hospital-based drug surveillance data. *Br. J. Psychiatry*, 1989, 154, 839-843
146. Shader F.I., Greenblatt D.J.: Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N.Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1398-1405
147. Skalski M.: Rozpoznawanie i leczenie bezsenności. *Terapia*, 1997, 11, 13-17
148. Skaza M., Siemiątkowski M., Członkowski A.: Bezsenność z odbicia – problemy farmakoterapii. *Leki Psychotropowe*, 1994, 4, 65-71
149. Smirne S., Ferini-Strambi L., Pirola R., Tancredi O., Franceschi M., Pinto P., Bareggi S.R.: Effects of flunitrazepam on cognitive functions. *Psychopharmacology (Berl)*, 1989, 98, 251-256
150. Soldatos C.R., Dikeons D.G.: Neuroleptics, antihistamines and antiparkinsonian drugs: effects on sleep. w: *The pharmacology of sleep*. Kales A. (red.), Springer, 1995, 443-464
151. Soldatos C.R., Kales A., Kales J.D.: Management of insomnia. *Annu. Rev. Med.*, 1979, 30, 301-312
152. Soldatos C.R., Vela-Bueno A., Kales A.: Sleep in psychiatric disorders. *Psychiatr. Med.*, 1987, 4, 119-132
153. Spielman A.J., Saskin P., Thorpy M.J.: Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*, 1987 b, 10/1, 45-56
154. Spierings E.L., Dzijic M.R., Godschalk M.: Effect of clozapine on the sleep pattern in the rat. *Pharmacology*, 1977, 15, 551-556
155. Staedt J., Stoppe G., Hajak G., Mller-Struck A., Rther E.: Schlafstrungen – was tun, wenn Schlafmittel nicht mehr helfen? *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 1995, 63, 368-372
156. Sussman N.: Treating anxiety. White minimizing abuse and dependence. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 5, 44-51
157. Szelenberger W.: Farmakologia snu. *Leki psychotropowe*, 1993, 4, 9-19
158. Vela-Bueno A.: Anxiolytic drugs. w: Kales A. (red.): *The pharmacology of sleep*, Springer, 1995, 387-419
159. Vgontzas A.N., Kales A.: Mechanisms of benzodiazepine drug dependence. w: Kales A.(red.): *The pharmacology of sleep*. Springer, 1995, 503-536
160. Vogel G.W., Morris D.: The effects of estazolam on sleep, performance, and memory: a long-term sleep laboratory study of elderly insomniacs. *J. Clin. Pharmacol*, 1992, 32, 647-651

161. Vogel G.W., Vogel F.: Effect of midazolam on sleep of insomniacs. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, 16, (Suppl)1, 103S-108S
162. Wesensten N.J., Balkin T.J., Davis H.Q., Belenky G.L.: Reversal of triazolam- and zolpidem- induced memory impairment by flumazenil. *Psychopharmacology [Berl]*, 1995, 121, 242-249
163. White J.L., Nicassio P.M.: The relationship between daily stress, pre-sleep arousal, and sleep disturbance in good and poor sleepers. Paper presented at the annual meeting of the Association for the Advancement of Behavior Therapy. San Francisco 1990
164. WHO: Zopiclone and neuropsychiatric reactions. *WHO Drug Info.*, 1990, 4, 179
165. Wolf B., Griffiths R.R.: Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class. *Drug Alcohol Depend.*, 1991, 29, 153-156
166. Woods J.H., Katz J.L., Winger G.: Benzodiazepines use, abuse, and consequences. *Pharmacol Rev.*, 1992, 44, 151
167. WPA Task Force on sedative hypnotics. *Eur. Psychiatry*, 1993, 8, 45-49
168. Zipursky R.B., Barker R.B., Zimmer B.: Alprazolam withdrawal delirium unresponsive to diazepam; case report. *J. Clin. Psychiatry*, 1985, 46, 344-345
169. Zivkovic B., Perrault G., Morel E., Sanger D.J.: Comparative pharmacology of zolpidem and other hypnotics and sleep inducers. w: Sauvanet J.P., Langer S.Z., Morselli P.L. (red.): *Imidazopyridines in sleep disorders*. New York: Raven Press, 1988, 97-109