

# Leki stosowane w leczeniu bezsenności

## Drugs to treat insomnia

Michał Skalski<sup>1</sup>, Magdalena Szczęsna<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Poradnia Zaburzeń Snu

<sup>2</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny



**Michał Skalski**  
Adiunkt Katedry  
i Kliniki Psychiatrycznej  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego. Od  
ponad 20 lat zajmuje  
się badaniami snu  
i medycyną snu.  
Założyciel i kierownik  
Poradni Leczenia  
Zaburzeń Snu.

### STRESZCZENIE

Zmiana przyzwyczajeń związanych ze snem i usunięcie przyczyn bezsenności, a także użycie właściwych leków na bezsenność są w stanie przywrócić sen wielu pacjentom. Jeżeli promocja higieny snu, takiej jak chodzenie spać i wstawanie zawsze o tych samych porach, nie pomoże, to należy rekomendować leki sprzyjające odprężeniu i zasypianiu. Poniżej przedstawiono listę typowych preparatów używanych do leczenia lub ograniczania bezsenności. Współcześnie najbardziej wskazane są tzw. leki Z.

**Słowa kluczowe:** bezsenność, leki na bezsenność

### ABSTRACT

Changing your sleep habits and reducing any underlying causes of insomnia as well as taking adequate insomnia drugs can restore restful sleep for many patients. If promoting sleep hygiene – simple steps such as keeping the same bedtime and arising time – doesn't work, one may recommend medications to help with relaxation and sleep. Below is the list of common medications used to treat or reduce the symptoms of insomnia. The most recommended at present are Z-drugs.

**Key words:** insomnia, insomnia drugs

#### NAJWAŻNIEJSZE

Zaprezentowano przeszłość, terażniejszość i przyszłość leków stosowanych w leczeniu bezsenności.

#### HIGHLIGHTS

Past, present and future of insomnia drugs are presented.

## WSTĘP

Leki nasenne należą do najbardziej popularnych grup leków, przepisywanych powszechnie przez lekarzy wszystkich specjalności. Różne substancje o działaniu nasennym są znane i stosowane od powstania medycyny. Początkowo leki nasenne były głównie pochodzenia naturalnego (w tym etanol, opiaty), ale od końca XIX w. dominują leki syntetyzowane chemicznie. Spośród sektek substancji pierwszą powszechnie znaną i stosowaną grupą leków były pochodne kwasu barbiturowego.

Barbiturany powszechnie stosowano jako leki nasenne od początku XX w. do lat 70. Jednak ze względu na wytwarzanie tolerancji, kumulację, potencjał uzależniający i toksyczność przy przedawkowaniu zostały one praktycznie wycofane z lekospisów w większości krajów świata.

W latach 60. XX w. wprowadzono na rynek pierwsze benzodiazepiny, które stopniowo wyparły wszystkie pozostałe leki nasenne. Do dzisiaj agoniści receptora benzodiazepinowego są najczęściej stosowanymi lekami nasennymi. Od kilkunastu lat, ze względu na działania niepożądane i potencjał uzależniający agonistów receptora benzodiazepinowego, w celu poprawy snu próbuje się stosować substancje i leki z innych grup.

W ostatnich 10 latach wyraźnie zmienił się rodzaj i charakterystyka leków nasennych, coraz częściej stosuje się preparaty z innych grup niż benzodiazepiny (leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, leki melatoninergiczne, antyhistaminowe). Kilka lat temu doszło do charakterystycznej zmiany na rynku leków nasennych, gdy po raz pierwszy w historii zaczęto przepisywać leki przeciwdepresyjne na bezsenność częściej niż benzodiazepiny.

Obecnie na rynku są zarejestrowane jako substancje nasenne/uspokajające następujące grupy [1–3]:

- Związane z receptorem benzodiazepinowym:
  - klasyczne, benzodiazepinowe, zwane inaczej lekami nasennymi starej generacji
  - nowe, niebenzodiazepinowe, *Z-drugs* (zopiklon, zolpidem i zaleplon).
- Agonista receptora melatoninowego (ramelteon).
- Leki przeciwdepresyjne o działaniu nasennym:
  - trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny (doksepina)
  - leki wielopierścieniowe (trazodon, mirtazapina).
- Neuroleptyki (kwetiapina).
- Pozostałe leki:
  - barbiturany
  - etanol

- leki antyhistaminowe
- leki pochodzenia naturalnego (waleriana)
- leki przeciwpadaczkowe
- hydroksymaślan (GHB).

## BENZODIAZEPINY

Pierwsze benzodiazepiny zostały zsyntetyzowane w Krakowie przez polskiego farmaceutę żydowskiego pochodzenia, Leona Sternbacha. Po wyjeździe z Polski w 1937 r. kontynuował on pracę w laboratoriach firmy La Roche, gdzie powstały pierwsze i najważniejsze benzodiazepiny (chlordiazepoksyd, diazepam, nitrazepam i inne) [4].

Typowe leki nasenne (benzodiazepinowe i niebenzodiazepinowe) wiążą się z receptorem benzodiazepinowym, który jest receptorem-kompleksem GABA-A-benzodiazepinowym. Pod względem budowy i właściwości stanowi kompleks składający się z kanału jonowego oraz receptorów nikotynowych, dla glicyny oraz serotoniny. Zbudowany jest on z kilku podjednostek, które mogą występować w różnych izoformach, co powoduje różnorodność i znaczną rozpiętość działania leków łączących się z tym kompleksem (w tym także działań niepożądanych). W wyniku połączenia się odpowiedniej substancji z receptorem benzodiazepinowym dochodzi do zwiększonego napływu ujemnych jonów chlorkowych do wnętrza neuronu, co zmienia potencjał błonowy w błonie postsynaptycznej (hiperpolaryzację), zwiększając jej wyjściowy opór tak, że neuron postsynaptyczny trudniej osiągnie swój potencjał czynnościowy. Opisany mechanizm jest jednym z najistotniejszych występujących w OUN, ponieważ receptor GABA-A jest najszerzej występującym receptorem wśród synaps hamujących – stanowi ponad 30% wszystkich synaps w OUN.

Benzodiazepiny, łącząc się z receptorem benzodiazepinowym, nie wpływają bezpośrednio na wzrost napływu jonów chlorkowych, tylko zwiększają wrażliwość całego kompleksu GABA. Nowe niebenzodiazepinowe leki łączą się tylko z określonym miejscem w receptorze benzodiazepinowym. Etanol bezpośrednio pogłębia efekt działania na kanały chlorkowe [5], a barbiturany łączą się z receptorem w zupełnie innym miejscu [6]. Alkohol i barbiturany mogą więc spowodować, że kanały chlorkowe będą otwarte przez dłuższy czas [5], co z kolei może spowodować całkowite zahamowanie OUN. Natomiast benzodiazepiny mogą tylko zwiększyć częstość otwierania kanałów jonowych [6], a to zabezpiecza OUN przed nadmiernym wyhamowaniem.

## LEKI Z (LEKI NIEBENZODIAZEPINOWE)

Zolpidem był pierwszym niebenzodiazepinowym lekiem nasennym nowej generacji i dał początek nowej grupie leków, zwanych potocznie lekami Z (zolpidem, zaleplon, zopiklon). Jest lekiem łączącym się z różnymi podtypami receptora GABA-A. Generalnie działanie tej grupy leków jest podobne do działania klasycznych benzodiazepin, ale charakteryzują się one większą selektywnością nasenną, tzn. dużą różnicą między dawkami nasennymi a dawkami powodującymi działania inne niż nasenne [10]. Uważa się również, że niosą ze sobą niższe ryzyko uzależnienia czy niewłaściwego, szkodliwego stosowania.

- Zolpidem jest imidazopirydyną, łączy się dość selektywnie z receptorem GABA-A typu I.
- Zopiklon (Europa i Azja) i eszopiklon (USA) to cyklopirolon i jego izomer, które łączą się z receptorem GABA-A. Eszopiklon okazał się efektywny w czasie stosowania dłuższego niż 6 miesięcy, gdyż nie wytwarzała się na niego tolerancja [11], w związku z czym był pierwszym lekiem nasennym zarejestrowanym przez FDA bez określonego limitu trwania farmakoterapii.
- Zaleplon jest pirazolopirymidyną, która wiąże się selektywnie z receptorem benzodiazepinowym 1. W USA zaleca się stosować go w następujący sposób:
  - spożyć lek bezpośrednio przed położeniem się do łóżka
  - jeżeli pacjent po położeniu się do łóżka nie może zasnąć (jednak nie później niż 4 h przed planowaną pobudką, w celu uniknięcia ewentualnych zaburzeń pamięci).

## INNE DZIAŁANIA LEKÓW BENZODIAZEPINOWYCH I NIEBENZODIAZEPINOWYCH

Leki należące do tych grup powodują również wiele innych działań poza nasennym. Niektórzy autorzy twierdzą, że oznaczenie niektórych z nich jako nasennych było bardziej decyzją rynkowo-ekonomiczną niż farmakologiczną. Pozostałe podstawowe działania kliniczne to: przeciwlękowe, miorelaksacyjne oraz przeciwdrgawkowe. Leki te wpływają również depresyjnie (w sposób umiarkowany) na ośrodek oddechowy, szczególnie substancje działające dłużej [12, 13], jednak w mniejszym stopniu niż chociażby barbiturany. To działanie niepożądane nie jest zagrożeniem dla osób zdrowych, z prawidłową wentylacją, może jednak stać się problemem u pacjentów z chorobą układu oddechowego, np. PO-ChP albo z zaburzeniami oddychania w czasie snu. Nowe

leki niebenzodiazepinowe wydają się wpływać na ośrodek oddechowy w minimalnym stopniu.

W odróżnieniu od starszych substancji o działaniu nasennym, takich jak barbiturany, przedawkowanie samych benzodiazepin nie niesie za sobą bardzo poważnych konsekwencji u zdrowej osoby i jeśli nie było połączone ze spożyciem innych substancji. Jednakże mogą one być toksyczne właśnie w połączeniu z innymi substancjami także działającymi depresyjnie na OUN, np. etanolem. Większość szkodliwych przedawkowań benzodiazepin miała charakter mieszany, występowała w połączeniu z innymi substancjami, dlatego w świadomości społecznej i powszechnej praktyce lekarskiej benzodiazepiny traktuje się jako substancje niebezpieczne, których niewłaściwe spożycie może mieć skutek śmiertelny.

Wpływ benzodiazepin na sen:

- skrócenie latencji snu
- skrócenie okresów czuwania wtrąconego (po czasie rozpoczęcia snu)
- wydłużenie całkowitego czasu snu
- zwiększenie aktywności wrzecion (podobnie do barbituranów i etanolu)
- może wystąpić umiarkowane skrócenie snu REM (w odróżnieniu od barbituranów, w przypadku których ta supresja jest znaczna); zauważono, że u pacjentów z depresją supresja snu REM może mieć znaczenie terapeutyczne
- supresja snu wolnofalowego
- ogólne zmniejszenie nadmiernego wzbudzenia, często występującego w bezsenności.

Badania kliniczne zdają się wykazywać polisomnograficzną poprawę snu, która przenosi się na subiektywną poprawę jego jakości odczuwaną przez pacjentów, w czasie krótkotrwałych farmakoterapii. Jednocześnie jednak benzodiazepiny powodują spłylenie snu (skrócenie snu wolnofalowego i zwiększenie ilości wrzecion i płytkiego snu nREM).

Wszystkie leki benzodiazepinowe mają taki sam mechanizm działania, dlatego różnice w działaniu klinicznym są związane wyłącznie z ich farmakokinetyką, czyli szybkością wchłaniania i długością działania leku oraz jego aktywnego metabolitu. Zwyczajowo przyjęło się, że leki, które się szybko wchłaniają i są szybko eliminowane, są traktowane jak leki nasenne. Pozostałe dłużej działające leki benzodiazepinowe są lekami anksjolitycznymi.

Benzodiazepiny i leki zbliżone – krótko działające (zmodyfikowano wg [1]):

- zolpidem
- zopiklon
- zaleplon
- brotizolam
- loprazolam
- triazolam.

Benzodiazepiny średnio długo działające:

- alprazolam
- bromazepam
- klotiazepam
- lorazepam
- lormetazepam
- nitrazepam
- oksazepam
- temazepam.

Benzodiazepiny długo działające:

- chlordiazepoksyd
- diazepam
- flurazepam
- ketazolam
- klobazam
- klorazepat
- metaklozepam
- oksazolam.

Najważniejszym niekorzystnym elementem związanym z benzodiazepinami jest ich duży potencjał uzależniający. Niektórzy badacze uważają jednak, że u osób bez wywiadu nadużywania wszelakich substancji ryzyko uzależnienia od benzodiazepin w trakcie ich stosowania jest minimalne [14].

## LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Z wielu zarejestrowanych leków przeciwdepresyjnych tylko kilka, stosowanych w niższych dawkach niż w przypadku leczenia depresji, jest stosowanych w leczeniu bezsenności. Należą do nich:

- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD):
  - doksepina (jako jedyna w tej grupie zarejestrowana w USA do leczenia bezsenności, w dawce 3 i 6 mg)
  - trimipramina
  - amitryptylina.
- Wielopierścieniowe leki przeciwdepresyjne:
  - trazodon
  - mirtazapina
  - mianseryna
  - agomelatyna.

## LEKI TRÓJPIERŚCIENIOWE

Wchodzą w interakcje z wieloma receptorami neurotransmiterów, w tym: serotoniny, noradrenaliny, acetylocholino i histaminy. Wpływ, jaki mają na sen, wynika właśnie z ich wielokierunkowego działania. Osiągają najwyższe stężenie 2–6 h po podaniu, czas ich półtrwania wynosi 15–30 h. TLPD o działaniu sedatywnym, stosowane w depresji, skracają latencję, okresy czuwania w trakcie snu i podnoszą subiektywną jakość snu. Przez wpływ na architekturę snu zmniejszają procentowy udział snu REM, zwiększają jego aktywność oraz latencję [15–20]. Inne dodatkowe zjawiska, które mogą mieć miejsce w trakcie snu pod wpływem działania TLPD, to zwiększenie okresowych ruchów kończyn oraz pojawienie się ruchów gałek ocznych w czasie snu nREM. TLPD nie pogarszają przebiegu bezdechu sennego [20]. Po odstawieniu TLPD może pojawić się bezsenność z odstawienia [21]. Działania niepożądane tej grupy leków obejmują: suchotę w ustach, nadmierną potliwość, zaparcia oraz zatrzymanie moczu. Są one przeciwwskazane u pacjentów z przerostem prostaty i u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania. Działania niepożądane związane z działaniem antyhistaminowym obejmują sedację oraz zwiększenie masy ciała. Z powodu działania na receptory  $\alpha_2$  występują ortostatyczne spadki ciśnienia z towarzyszącymi zamroczeniami, omdleniami i upadkami oraz przyspieszenie czynności serca. Mogą również zwalniać przewodzenie w układzie bodźcoprzewodzącym serca, co powoduje wydłużenie odstępuów i odcinków QRS, PR i QT i prowadzi nawet do bloku.

### Trazodon

Trazodon charakteryzuje się następującym działaniem [23, 24]:

- słaby, ale specyficzny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny
- minimalne powinowactwo do wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy
- inhibitor receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> oraz 5-HT<sub>2</sub>
- średni antagonist receptorów H<sub>1</sub>
- słaby antagonist receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych.

Do tej pory przeprowadzono niewiele wiarygodnych badań dotyczących wpływu trazodonu na sen człowieka. Te, które powstały, często podają wnioski sprzeczne ze sobą. Jest to tym bardziej zagadkowe, że trazodon jest najczęściej przepisywanym lekiem przeciwdepresyjnym w bezsenności. Wydaje się, że poprawia on wydajność snu, wydłuża jego całkowity czas, skracając okresy czuwania w trakcie snu u osób starszych [24], u pacjentów z depresją [25–27] oraz u alkoholików w okresie abstynencji [28]. Jedno poważne badanie wykazało skrócenie

subiektywnie odczuwanej latencji snu, zmniejszenie liczby oraz czasu trwania wybudzeń w czasie snu, wydłużenie subiektywnie odczuwanego czasu snu, ułatwienie zasypiania oraz zwiększenie jakości snu [29]. Trazodon w niewielkim stopniu wpływa na samą architekturę snu. Bardzo rzadko bywa obserwowana bezsenność z odstawienia.

Do działań niepożądanych trazodonu zalicza się: niedociśnienie ortostatyczne, zamroczenia i osłabienie [29]. Ponieważ ma on również właściwości antyhistaminowe, może powodować zwiększenie masy ciała. Potencjalne bardzo poważne działanie niepożądane u mężczyzn to priapizm [30]. Istnieje obawa, że mCPP, metabolit trazodonu, w połączeniu z lekami serotonergicznymi może powodować zespół serotoninowy.

## Mirtazapina

Działanie [31, 32]:

- słaby inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny
- blokuje  $\alpha_2$  auto- i heteroreceptory, przez co zwiększa neurotransmisję serotonergiczną i noradrenergiczną
- antagonist receptorów: 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, H<sub>1</sub>, adrenergicznych  $\alpha_1$ .

W nielicznych badaniach mirtazapina powodowała: skrócenie latencji snu, zmniejszenie liczby wybudzeń, skrócenie stadium 1. oraz wydłużenie snu wolnofalowego [33]. Pomimo swych obiecujących właściwości nie została ona jeszcze wystarczająco oceniona jako hipnotyk.

Wśród działań ubocznych mirtazapiny wymienia się: zwiększenie apetytu, zwiększenie masy ciała, uczucie suchości w ustach (prawdopodobnie w związku z działaniem antyhistaminowym). Mianseryna jest podobna pod względem budowy i właściwości do mirtazapiny.

## Agomelatyna

Agomelatyna to agonista receptorów melatoninowych MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub> oraz antagonist receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2c</sub>. Lek przywraca rytm okołodobowy i przyspiesza wystąpienie fazy snu. Agomelatyna nie jest jednak lekiem nasennym, chociaż skutecznie wpływa na zasypianie.

## MELATONINA I AGONISTA RECEPTORA MELATONINOWEGO

Obecnie, poza melatoniną, dostępny jest na rynku agonista receptora melatoninowego – ramelteon. Egzogenne melatonina osiąga najwyższe stężenie 20–30 min po

podaniu, ramelteon zaś od 45 do 60 min. Czas półtrwania egzogennej melatoniny wynosi 40–60 min, a ramelteonu – od 50 min do 2,5 h [34, 35].

Melatonina traktowana jest jako chronobiotyk (substancja odpowiedzialna za przechodzenie kolejnych cykli w endogennych zegarach) oraz jako hipnotyk – spodziewane jest, że ułatwia zaśnięcie i/lub utrzymanie ciągłości snu. Działanie melatoniny jest związane ze: skróceniem latencji snu, subiektywną poprawą jakości snu, bez wyraźnego wpływu na utrzymanie czy czas trwania snu [36, 37–40]. Ramelteon powoduje również skrócenie latencji snu, wydłużenie całkowitego czasu snu, ale bez wyraźnego wpływu na okresy czuwania po rozpoczęciu snu ani na inne wykładniki ciągłości snu.

Melatonina jest generalnie bezpieczną substancją. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest ból głowy. Nie uzależnia. Ramelteon jest również bardzo dobrze tolerowaną substancją, w jego przypadku najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest także ból głowy. Zdarzają się też zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia oraz nudności. Nie uzależnia.

## LEKI ANTYHISTAMINOWE

Są to leki będące odwracalnymi antagonistami receptora histaminowego H<sub>1</sub>. Jest to bardzo szeroka grupa, którą dzielimy na dwie generacje (na podstawie potencjału uspokajającego) [41]:

1. Pierwsza generacja – doksepina, difenhydramina, doksyamina, chlorfeniramina, hydroksyzyna, meklizyna, prometazyna i cyproheptadyna – z większym potencjałem uspokajającym, używane w leczeniu bezsenności.
2. Druga generacja – bez potencjału uspokajającego, nieużywane do leczenia bezsenności (stosowane w leczeniu objawów alergii).

Powodują one uczucie senności, dlatego są najczęściej używanymi lekami nasennymi OTC, mimo że ich efektywność nie jest w pełni udowodniona (w Polsce dostępne głównie w preparatach złożonych, zwykle z NLPZ). Wywołują subiektywną poprawę latencji snu, nocnych przebudzeń, całkowitego czasu trwania snu. Działania te nie zostały potwierdzone w PSG.

Działania niepożądane leków antyhistaminowych obejmują: upośledzenie psychomotoryczne [42], poznańcze (szczególnie u osób starszych [43]), zawroty głowy, uczucie zmęczenia oraz dzwonięcie w uszach. Obwodowe działanie tej grupy leków może powodować: zwiększenie

szanie apetytu, nudności, wymioty, biegunkę, zaparcia oraz zwiększenie masy ciała. W wielu przypadkach udokumentowano w przypadku stosowania doksyłaminy tak poważne zdarzenia, jak: śpiączka, rabdomioliza oraz uszkodzenie nerek [44].

## NEUROLEPTYKI O DZIAŁANIU USPOKAJAJĄCYM

Ich właściwość nasenna jest wykorzystywana szczególnie przy terapii bezsenności u pacjentów leczonych tymi lekami z powodu choroby podstawowej, takiej jak ciężka depresja, zaburzenia dwubiegunowe czy zaburzenia psychotyczne. W tym celu najczęściej stosowane są **olanzapina** i **kwetiapina**. Neuroleptyki przede wszystkim mają działanie antagonistyczne wobec receptora dopaminowego.

**Olanzapina** działa antagonistycznie wobec:

- receptora serotoninowego 5-HT<sub>2A</sub>
- receptora cholinergicznego muskarynowego M
- receptora histaminowego H<sub>1</sub>
- receptora adrenergicznego α<sub>1</sub>.

Wykazuje również aktywność na receptorach 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> oraz 5-HT<sub>6</sub> [58–60]. Strukturalnie jest podobna do benzodiazepin.

**Kwetiapina** działa antagonistycznie wobec:

- receptora serotoninowego 5-HT<sub>2A</sub>
- receptora histaminowego H<sub>1</sub>
- receptora adrenergicznego α<sub>1</sub>.

Oba leki należą do nowej generacji neuroleptyków, w związku z czym powodują mniej niepożądanych działań pozapiramidowych. Olanzapina jednak przyczynia się do zwiększenia masy ciała oraz nietolerancji glukozy i upośledzenia funkcji poznawczych przy wyższych dawkach. Kwetiapina może natomiast zwiększać masę ciała i powodować wydłużenie odcinka QT w EKG.

Oba leki są stosowane w leczeniu konkretnych chorób zasadniczych, a przy okazji wykorzystuje się ich działanie uspokajające. I tak u pacjentów leczonych na schizofrenię [61, 62], chorobę afektywną jednobiegunową [63, 64] czy dwubiegunową [65] poprawia subiektywnie jakość snu oraz zmniejsza uczucie senności. Na zapis PSG olanzapina wpływa następująco: skraca latencję snu, skraca okresy czuwania wtrąconego, skraca stadium 1. nREM, zwiększa natomiast wydajność snu, zwiększa ilość snu w stadium 2. oraz snu wolnofalowego (stadia 3. i 4. nREM). Równolegle poprawia subiektywną jakość snu

[66–70]. Kwetiapina również skraca latencję snu, zwiększa całkowity czas snu oraz poprawia subiektywną jakość snu. Redukuje ilość snu REM [71].

## INNE SUBSTANCJE NASENNE: HISTORYCZNE, NATURALNE I POMOCNICZE

### Etanol

Szeroko stosowaną przez samych pacjentów substancją wspomagającą zasypianie jest etanol – przyznaje się do tego od 10% do 15% dorosłej populacji USA [2, 3]. Jego działanie nasenne nie jest jednak efektywne i niesie za sobą poważne ryzyko uzależnienia. Udowodniono, że chociaż etanol ułatwia zasypianie, to jednocześnie wywołuje zaburzenia snu pojawiające się w dalszej części nocy [3] – skraca i sptyca sen.

### Barbiturany

Zostały zsyntetyzowane w 1864 r., ale dopiero na początku XX w. odkryto ich działanie nasenne. Była to pierwsza grupa leków stosowanych tak powszechnie w leczeniu bezsenności (oczywiście po wyłączeniu alkoholu). Dominowały na rynku leków nasennych do lat 60. i 70. XX w., gdy zostały wyparte przez benzodiazepiny [4].

Mechanizm działania barbituranów polega na aktywacji układu GABA. Barbiturany, łącząc się z podjednostką α receptorów GABA-ergicznych, ułatwiają połączenie neuroprzebieżnika GABA. Efektem tego działania jest otwarcie kanałów chlorkowych w błonie i hiperpolaryzacja neuronów. Barbiturany otwierają kanały chlorkowe również bezpośrednio. Działają tłumiąco na OUN, a efekty kliniczne zależą od dawki i farmakokinetyki stosowanej substancji. Leki o krótkim okresie działania zalecano jako leki nasenne, a te o dłuższym okresie działania były stosowane jako leki uspokajające [7–9]. Barbiturany o krótkim i ultrakrótkim czasie działania: heksobarbital, metoheksital, tiamylal, tiopental. Barbiturany o średnim czasie działania: allobarbital, amylobarbital, butobarbital, cyklobarbital, pentobarbital. Barbiturany o długim czasie działania: fenobarbital, barbital, metylofenobarbital, metabarbital.

### Wodzian chloralu

Wodzian chloralu nie był zalecany do leczenia bezsenności, jednak tak go stosowano. Ma niski indeks terapeutyczny. Jest prolekiem, który po spożyciu jest konwertowany do trichloretanolu działającego podobnie do barbituranów [15].

## Waleriana

Zawiera ponad 400 ekstraktów, pochodzących głównie z korzenia *Valeriana officinalis*. Zawiera ona takie substancje, jak: seskwiterpeny, estry kwasu izowalerianowego, kwas walerenowy oraz wiele innych alkaloidów w nieznanymi proporcjach [45]. Właściwy mechanizm działania waleriany nie został poznany. W różnych badaniach wykazano, że waleriana skraca latencję snu, poprawia jakość snu oraz zmniejsza liczbę wybudzeń nocnych [46, 47]. W zapisie PSG wpływa na wydłużenie stadiów snu 3. i 4. nREM oraz skrócenie stadium 1. nREM [48, 49]. Generalnie dane z badań wpływu tego związku na sen nie dają dowodu na obiektywną poprawę snu. Waleriana jest bezpiecznym lekiem, zgłaszane działania niepożądane obejmują ból głowy oraz osłabienie.

## POSZUKIWANIA I EKSPERYMENTY

### Gabapentyna i pregabalina

Są strukturalnymi analogami GABA, aczkolwiek nie łączą się z receptorami GABA-A ani GABA-B, nie wpływają także na wychwyt zwrotny GABA [50–52]. Selektywnie łączą się z silnym powinowactwem z podjednostkami  $\alpha_2\Delta$  potencjałozależnego kanału wapniowego typu N, przez co hamują uwalnianie neurotransmiterów pobudzających (takich jak glutaminian czy noradrenalina). Najczęściej są stosowane u pacjentów z chorobami przebiegającymi z bólem. Ich wpływ na sen zamyka się w subiektywnej poprawie snu [52, 53]. Leki te nie zostały jeszcze w wystarczający sposób ocenione pod kątem leczenia samej bezsenności. Działania niepożądane obejmują: uspokojenie, uczucie zmęczenia, zawroty i ból głowy, ataksję oraz rzadziej występującą leukopenię.

### Tiagabina

Hamuje transporter GAT1 GABA-ergiczny, przez co zmniejsza wychwyt zwrotny GABA do neuronów presynaptycznych i gleju, wzmacniając hamujące działanie GABA w OUN [54]. Tiagabina ma wpływ na sen pod postacią zwiększenia ilości snu wolnofalowego, zwiększenia wolnej czynności bioelektrycznej EEG w zakresie częstotliwości od 0,5 Hz do 10 Hz oraz poprawia wydajność snu [55, 56]. Działania niepożądane obejmują: zawroty głowy, mdłości, senność oraz obniżenie subiektywnej oceny czujności w ciągu dnia.

### Gaboksadol

Był bezpośrednim agonistą receptorów GABA<sub>A</sub>, którego efekty działania wyraźnie przypominały działanie leków benzodiazepinowych [57]. Badania nad nim zostały

przerwane ze względu na ciężkie działania niepożądane (reakcje dysocjacyjne).

### Hydroksymaślan sodu (GHB)

Został zarejestrowany do leczenia narkolepsji z katepleksją, ale zaleca się go również do leczenia nadmiernej senności w ciągu dnia [72]. Jest endogennym, krótkołańcuchowym kwasem tłuszczowym, syntezowanym z GABA. GHB wstrzymuje uwalnianie neurotransmiterów będących w sąsiedztwie. Ostateczny efekt zależy jednak od tego, który konkretnie neurotransmitter zostanie zahamowany. Dlatego GHB może zarówno pobudzać, jak i hamować aktywność neuronów. Ten mechanizm może tłumaczyć, dlaczego GHB po podaniu w nocy najpierw wpływa uspokajająco, po czym występuje podwyższony poziom czuwania w ciągu następnego dnia [73]. Głównym efektem działania GHB jest sedacja, prowadząca przy wyższych dawkach nawet do śpiączki. Działanie GHB obejmuje również: zwiększenie ilości snu wolnofalowego (stadia 3. i 4. nREM), skrócenie 1. stadium oraz skrócenie latencji snu [74, 75]. U pacjentów z narkolepsją oraz fibromialgią powoduje następujące zmiany: skrócenie latencji snu oraz latencji samego snu REM, okresów czuwania w czasie snu, zwiększenie snu wolnofalowego, wydajności snu oraz całkowitego czasu snu. Redukuje wtrącenia czynności  $\alpha$  w czasie fazy nREM [76, 77]. Substancja ta nie została oceniona pod kątem leczenia innych rodzajów bezsenności (występujących poza jednostkami chorobowymi leczonymi z wyboru GHB). Działania niepożądane GHB obejmują: nadmierne ślinienie się, nasilenie marzeń sennych, chodzenia we śnie, zaburzenia pokarmowe (np. wymioty), amnezję. Przedawkowany, może prowadzić do ostrego delirium.

## PRZYSZŁOŚĆ

Żaden z powyżej wymienionych leków nie jest ani w pełni skuteczny, ani w pełni uniwersalny w leczeniu bezsenności. Jednocześnie najpowszechniej stosowane leki nasenne – pochodne benzodiazepin – powodują wiele potencjalnych działań ubocznych, takich jak wytwarzanie tolerancji i uzależnienia, co prowadzi do ich nadużywania. Ciągłe więc trwają poszukiwania nowych substancji o działaniu nasennym. Są one tym bardziej uzasadnione, im więcej wiemy o skomplikowanej regulacji cyklu sen-czuwanie oraz o tym, w jaki sposób bezsenność okazuje się coraz bardziej złożona sama w sobie.

Poszukiwanie nowych leków nasennych wydaje się prowadzić w kilku kierunkach:

- poprawy farmakokinetyki agonistów benzodiazepinowych

- udoskonalania leków przeciwdepresyjnych z wykorzystaniem ich właściwości nasennych
- poszukiwania nowych agonistów melatoninergicznych
- znalezienia bezpiecznego antagonisty oreksyny.

Oreksyna jest białkowym neurotransmiterem. Neurony oreksynergiczne biorą udział w stabilizowaniu mechanizmów promujących czujność [15].

Obecnie badane są nowe cząsteczki o potencjalnym działaniu nasennym [15, 78]:

- ITI007 oraz HY 10275: antagonist receptoru 5-HT<sub>2A</sub> z ewentualnymi dodatkowymi właściwościami, np. antagonizm receptoru H<sub>1</sub>
- ORG 50081: antagonist receptoru 5-HT<sub>2</sub>, antagonizm receptoru H<sub>1</sub>, antagonizm adrenoreceptora  $\alpha_2$
- ACP-103: odwrócony agonista receptoru 5-HT<sub>2A</sub>, częściowy agonista receptoru dopaminowego D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, agonista receptoru acetylocholinowego M<sub>1</sub>
- VEC-162, PD-6735: agonista receptoru melatoninowego
- TIK-301, LY156735: agonista melatoniny, antagonist receptoru 5-HT<sub>2B</sub>/5-HY<sub>2c</sub>
- HAND 1586: antagonist oreksyny
- MK 4305, MK 6906: podwójny antagonist oreksyny
- ACT-078573: antagonist receptoru oreksynowego OX<sub>1</sub> oraz OX<sub>2</sub>
- PD-200, 390: modulator podjednostki  $\alpha_2\Delta$  potencjałozależnego kanału wapniowego.

- taki sposób ordynowania leków nasennych pozwoli większości pacjentów z bezsennością krótkotrwałą uniknąć przejścia bezsenności krótkotrwałą w przewlekłą i jednocześnie uchroni ich przed uzależnieniem od leków nasennych
- z doświadczeń naszej codziennej praktyki wynika, że sam fakt posiadania skutecznej tabletki nasennej koło łóżka pozwala pacjentowi spokojnie zasnąć.

W bezsenności przewlekłej:

- nie wolno przewlekle stosować leków nasennych (agonistów receptoru benzodiazepinowego), przy regularnym stosowaniu nie wolno ich przyjmować dłużej niż przez 2 tygodnie
- można je przyjmować dłużej, ale tylko wtedy, gdy są stosowane doraźnie, czyli 2–3 razy w tygodniu (lub do 10 razy w miesiącu)
- przy stosowaniu leków nasennych niezbędne jest przestrzeganie zasad higieny snu oraz (jeśli to możliwe) pacjent powinien stosować behawioralne metody leczenia bezsenności (prawie wszyscy pacjenci po przejściu terapii CBT sporadycznie przyjmują typowe leki nasenne)
- w przypadku konieczności dłuższego przyjmowania leków nasennych nie wolno podawać agonistów receptoru benzodiazepinowego, zalecane jest stosowanie małych dawek leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków lub leków antyhistaminowych [77].

## PODSUMOWANIE

Trzeba mieć świadomość, że w przypadku bezsenności podanie środka o działaniu nasennym jest wyłącznie leczeniem objawowym, łagodzącym objaw choroby, a nie leczącym ją. Działanie leków nasennych może być pomocne w ogólnej terapii czy psychoterapii bezsenności, przy ponownym uczeniu pacjenta spania, ale pozostawienie pacjenta bez kompleksowego wsparcia psycho-terapeutycznego zmniejsza skuteczność leczenia i bardzo łatwo prowadzi do uzależnienia.

### Rola leków nasennych w bezsenności

W bezsenności przygodnej i krótkotrwałej:

- należy jak najszybciej rozpoznać tę bezsenność i podać pacjentom leki nasenne nowej generacji (zolpidem, zopiklon, zaleplon), co może zapobiec rozwinięciu się bezsenności przewlekłej
- najlepszą metodą jest położenie takiej tabletki koło łóżka i sięganie po nią wtedy, gdy pacjent zbyt długo czeka na zaśnięcie po położeniu się lub w razie wybudzenia w nocy

## PIŚMIENNICTWO

1. Kostowski W. *Leki uspokajające i nasenne*. W: Kostowski W i Herman ZS (red.). *Farmakologia*. PZWL, Warszawa 2006.
2. Mendelson W. *Hypnotic Medications: Mechanisms of Action and Pharmacologic Effects. Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier; St. Louis 2011: rozdział 42, sekcja 6.
3. National Sleep Foundation. *1998 Omnibus Sleep in America Poll*. National Sleep Foundation, Washington, DC 1998.
4. Sławiński B. *Wynalazca nad wynalazcami*. Alma Mater 2007; 93: 54-57.
5. Johnson EO, Roehrs T, Roth T, Breslau N. *Epidemiology of alcohol and medication as aids to sleep in early adulthood*. *Sleep* 1998; 21: 178-186.
6. Mendelson WB. *Human sleep: research and clinical care*. Plenum Press, New York 1987.
7. Harrison N, Mendelson W, de Wit H. *Barbiturates. 4th generation of progress, 1998, CD/ROM*, W: Watson SJ (red). *Psy-*



- chopharmacology. Lippincott-Raven, ACNP/Philadelphia 1998.
8. Macdonald RL, Rogers CJ, Twman RE. Barbiturate regulation of kinetic properties of the GABA-A receptor channel of mouse spinal neurones in culture. *J Physiol* 1989; 417: 483-500.
  9. Study RE, Barker JL. Diazepam and (-)-pentobarbital: fluctuation analysis reveals different mechanisms for potentiation of gamma-aminobutyric acid responses in cultured neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7180-7184.
  10. Sanger DJ. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs* 2004; 18: 9-15.
  11. Krystal AD, Walsh JK, Laska E et al. Sustained efficacy of eszopiclone over six months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 2003; 26: 793-799.
  12. Rudolf M, Geddes DM, Turner JA et al. Depression of central respiratory drive by nitrazepam. *Thorax* 1978; 33: 97-100.
  13. Dolly FR, Block AJ. Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic patients. *Am J Med* 1982; 73: 239-243.
  14. Mendelson WB, Roth T, Cassela J et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 7-17.
  15. Buysse DJ. *Clinical Pharmacology of Other Drugs Used as Hypnotics. Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier; St. Louis 2011: rozdział 43, sekcja 6.
  16. Kupfer DJ, Spiker DG, Coble P et al. Amitriptyline and EEG sleep in depressed patients, I: drug effect. *Sleep* 1978; 1: 149-159.
  17. Dunleavy DLF, Brezinova V, Oswald I et al. Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleep brain. *Br J Psychiatry* 1972; 120: 663-672.
  18. Roth T, Zorick F, Wittig R et al. The effects of doxepin HCl on sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 366-368.
  19. Buysse DJ, Reynolds CF, Hoch CC et al. Longitudinal effects of nortriptyline on EEG sleep and the likelihood of recurrence in elderly depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 243-252.
  20. Hartmann E, Cravens J. The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep: III. The effects of amitriptyline. *Psychopharmacologia* 1973; 33: 185-202.
  21. Gillin JC, Wyatt RJ, Fram D. The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl)* 1978; 59: 267-272.
  22. Baldessarini RJ. *Drugs and the treatment of anxiety disorders: depression and anxiety disorders*. W: Hardman JG, Limbird LE (red.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York 2001: 447-483.
  23. Golden RN, Dawkins K, Nicholas L. Trazodone and nefazodone. W: Schatzberg A, Nemeroff C (red.). *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2004: 315-325.
  24. Montgomery I, Oswald I, Morgan K et al. Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 139-144.
  25. Saletu-Zyhlarz G, Abu-Bakr M, Anderer P et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 249-260.
  26. Scharf MB, Sachais BA. Sleep laboratory evaluation of the effects and efficacy of trazodone in depressed insomniac patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 13-17.
  27. Mouret J, Lemoine P, Minuit MP et al. Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects – a polygraphic study. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95: 37-43.
  28. Le BO, Murphy JR, Staner L et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 377-383.
  29. Walsh JK, Erman M, Erwin CW et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol* 1998; 13: 191-198.
  30. Thompson JW, Ware MR, Blashfield BK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 430-433.
  31. De Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (supl 4): 19-25.
  32. Caccia S. Metabolism of newer antidepressants. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 281-302.
  33. Nelson JC. *Tricyclic and tetracyclic drugs*. W: Schatzberg A, Nemeroff C (red.). *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC 2004: 207-230.
  34. DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE et al. The absolute bioavailability of oral melatonin. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 781-784.
  35. Karim A, Tolbert D, Cao C. Disposition kinetics and tolerance of escalating single doses of ramelteon, a high-affinity MT1 and MT2 melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 140-148.
  36. Andrade C, Srihari BS, Reddy KP, Chandramma L. Melatonin in medically ill patients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 41-45.
  37. MacFarlane JG, Cleghorn JM, Brown GM et al. The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 371-376.
  38. James SP, Sack DA, Rosenthal NE. Melatonin administration in insomnia. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3: 19-23.
  39. Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. Melatonin and insomnia. *J Sleep Res* 1996; 5: 61-65.
  40. Baskett JJ, Broad JB, Wood PC et al. Does melatonin improve sleep in older people? A randomized crossover trial. *Age Ageing* 2003; 32: 164-170.
  41. Brown NJ, Roberts LJ. Histamine, bradykinin, and their antagonists. W: Hardman JG, Limbird LE (red.). *Goodman and*

- Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York 2001: 645-667.
42. Buysse DJ. *Drugs affecting sleep, sleepiness and performance*. W: Monk TH (red.). *Sleep, sleepiness, and performance*. Wiley, New York 1991: 249-306.
  43. Basu R, Dodge H, Stoehr GP et al. Sedative-hypnotic use of diphenhydramine in a rural, older adult, community-based cohort: effects on cognition. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 205-213.
  44. Koppel C, Tenczer J, Ibe K. Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations: an evaluation of 109 cases. *Hum Toxicol* 1987; 6: 355-359.
  45. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 505-512.
  46. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E et al. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17: 65-71.
  47. Lindahl O, Lindwall L. Double blind study of a valerian preparation. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32: 1065-1066.
  48. Schulz H, Stolz C, Muller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 147-151.
  49. Donath F, Quispe S, Diefenbach K et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 47-53.
  50. McNamara JO. *Pharmacotherapy of the epilepsies*. W: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (red.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York 2006: 501-525.
  51. McNamara JO. *Drugs effective in the therapy of epilepsies*. W: Hardman JG, Limbird LE (red.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York 2001: 521-547.
  52. Rose MA, Kam CA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002; 57: 451-462.
  53. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain. W: Current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 456-472.
  54. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007; 105: 1805-1815.
  55. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther* 2007; 29: 26-48.
  56. Mathias S, Wetter TC, Steiger A et al. The GABA uptake inhibitor tiagabine promotes slow wave sleep in normal elderly subjects. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 247-253.
  57. Harrison NL. Mechanisms of sleep induction by GABA<sub>A</sub> receptor agonists. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (supl 5): 6-12.
  58. Stahl SM. *Essential pharmacology: neuroscientific basis and practical application*. New York, Cambridge University Press, 2000.
  59. Baldessarini RJ, Tarazi FI. *Drugs and the treatment of anxiety disorders: psychosis and mania*. W: Hardman JG, Limbird LE (red.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York 2001: 485-520.
  60. Baldessarini RJ. *Drug therapy of depression and anxiety disorders*. W: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (red.). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill, New York 2006: 429-459.
  61. Yamashita H, Mori K, Nagao M et al. Influence of aging on the improvement of subjective sleep quality by atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: comparison of middle-aged and older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 377-384.
  62. Yamashita H, Mori K, Nagao M et al. Effects of changing from typical to atypical antipsychotic drugs on subjective sleep quality in patients with schizophrenia in a Japanese population. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1525-1530.
  63. Todder D, Caliskan S, Baune BT. Night locomotor activity and quality of sleep in quetiapine-treated patients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 638-642.
  64. Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 1-9.
  65. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM et al. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 413-425.
  66. Sharpley AL, Vassallo CM, Cowen PJ. Olanzapine increases slow-wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT<sub>2C</sub> receptors in vivo. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 468-470.
  67. Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L et al. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 141-143.
  68. Lindberg N, Virkkunen M, Tani P et al. Effect of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 177-184.
  69. Sharpley AL, Vassallo CM, Pooley EC. Allelic variation in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor (HT2RC) and the increase in slow wave sleep produced by olanzapine. *Psychopathology* 2001; 153: 271-272.
  70. Gimenez S, Clos S, Romero S et al. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on sleep after a single oral morning dose in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190: 507-516.
  71. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 421-429.
  72. Wise MS, Arand DL, Auger RR et al. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30: 1712-1727.
  73. Pardi D, Black J. Gamma-hydroxybutyrate/sodium oxybate: neurobiology, and impact on sleep and wakefulness. *CNS Drugs* 2006; 20: 993-1018.

74. Lapierre O, Montplaisir J, Lamarre M et al. The effect of gamma-hydroxybutyrate on nocturnal and diurnal sleep of normal subjects: further considerations on REM sleep-triggering mechanisms. *Sleep* 1990; 13: 24-30.
75. Van Cauter E, Plat L, Scharf MB et al. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young men. *J Clin Invest* 1997; 100: 745-753.
76. Scrima L, Hartman PG, Johnson FH et al. The effects of gamma-hydroxybutyrate on the sleep of narcolepsy patients: a double-blind study. *Sleep* 1990; 13: 479-490.
77. Scharf MB, Baumann M, Berkowitz DV. The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1070-1074.
78. Garrison M. New development for age-old problems. *Sleep Rev* 2008; 9: 34-37.
79. Skalski M. *The Diagnosis and Treatment of Insomnia*. W: Sadiichha S (red.). *Can't Sleep? Issues of Being an Insomniac*. In-Tech, Rijeka 2012.

**Adres do korespondencji:**

Michał Skalski  
Klinika Psychiatryczna, Szpital Nowowiejski  
00-665 Warszawa, ul. Nowowiejska 27