

HRVATSKE SMJERNICE ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE NESANICE CROATIAN GUIDELINES FOR DIAGNOSING AND TREATING INSOMNIA

Domagoj Vidović^{1,3}, Hrvoje Grbavac¹, Ana Tomas Jadrijević¹, Ana Marija Šantić¹, Damir Mulc¹, Lea Kozina¹, Petrana Brečić^{1,2}, Marina Mioč¹

1 Klinika za psihijatriju Vrapče, Bolnička 32, Zagreb, Hrvatska

2 Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb, Hrvatska

3 Sveučilište Libertas, Fakultet zdravstvenih znanosti, Trg JF Kennedy 6b

1 University Psychiatric Hospital Vrapče, Bolnička 32, Zagreb, Croatia

2 University of Zagreb School of Medicine, Šalata 3, Zagreb, Croatia

3 Libertas University, Faculty of Health Sciences, Trg JF Kennedy 6b, Zagreb, Croatia

domagoj.vidovic@bolnica-vrapce.hr

Uvod

Nesanica je najčešći poremećaj spavanja i vjerojatno najčešći psihički poremećaj karakteriziran poteškoćama uspavlivanja i održavanja kontinuiteta spavanja tijekom noći te dnevnim simptomima poput razdražljivosti, dekoncentracije, narušenog funkcioniranja. Pojam nesanice poput kišobrana obuhvaća čitav niz poteškoća sa spavanjem – od simptomatskih povremeno lošije prospavanih ili neprospavanih noći, preko sindromatskih insomnijskih tegoba koje obuhvaćaju i noćne i dnevne simptome, a zadovoljavaju i kriterije intenziteta i trajanja pa sve do pravilno, sukladno suvremenim dijagnostičkim kriterijima, postavljene dijagnoze od strane liječnika. Osim toga, nesanica je poremećaj s tisuću lica u kojima se očitavaju okolnosti nastanka, dob, spol, socijalna pozicija, eventualne druge psihičke ili somatske bolesti, osobine ličnosti te fluktuacija simptoma tijekom vremena. U svakom trenutku kliničkog rada, a smjernice i služe ponajprije kliničarima, sva ova značenja pojma nesanica treba imati na umu.

Nesanica se može dijagnosticirati kod bolesnika koji ima noćne simptome (poteškoće sa uspavlivanjem, održanjem kontinuiteta spavanja ili ranim jutarnjim buđenjem) i dnevne simptome koji ometaju bolesnika u primjerenom funkcioniranju. Dekoncentracija, slabija

pažnja, razdražljivost i umor najčešći su dnevni simptomi. Kako bi se postavila konačna dijagnoza, ovakve tegobe moraju biti prisutne barem tri noći tjedno tijekom tri mjeseca.

Nesanica je vrlo čest poremećaj (do 10 % odrasle populacije u Europi), a osim izraženih tegoba za pojedinca, rezultira i povećanim troškovima zdravstvenih usluga i društva u cjelini (npr. smanjena produktivnost na poslu).

Liječenje nesanice većinom započinje od strane liječnika obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i/ili kliničara koji nisu specijalisti za medicinu spavanja. Smjernice bi trebale biti korisne takvim pojedincima (odnosno onima koji liječe nesanicu u rutinskoj kliničkoj skrbi bez intenzivnog pristupa stručnom znanju). Smjernice bi također trebale biti korisne specijalistima psihijatrije, neurologije i medicine rada, ali i drugim specijalistima koji obično viđaju pacijente s nesanicom u kontekstu drugih komorbidnih fizičkih i psihičkih poremećaja.¹

Zbog svega navedenog, stručnjaci iz Zavoda za poremećaje spavanja Klinike za psihijatriju Vrapče odlučili su izraditi hrvatske smjernice za liječenje nesanice. U pisanju ovih smjernica sudjelovali su liječnici somnolozi, psihijatri i neurolozi. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Ovo su prve hrvatske smjernice za liječenje nesanice, koje su nastale na temelju najnovijih europskih i američkih smjernica te kvalitetnih istraživanja iz područja medicine spavanja. Prilagođene su stručnjacima koji rade u Hrvatskoj te dostupnoj dijagnostici i liječenju nesanice u Hrvatskoj.^{1,2}

Ciljevi i metode rada

Cilj ovih smjernica je pružiti sveobuhvatan klinički vodič za dijagnostiku i liječenje nesanice, koji čitatelja sustavno vodi od epidemioloških podataka do terapijskih preporuka. Navedeno će prije svega služiti liječnicima kliničarima, ali može biti korisno i pacijentima, njihovim obiteljima, istraživačima i ostalim stručnjacima koji se u svojoj praksi susreću s nesanicom. Poseban naglasak u ovim smjernicama je na metode liječenja nesanice. Ove smjernice namijenjene su kliničarima kao sažet i koristan alat pri određivanju optimalnog liječenja nesanice.

Ove smjernice napravljene su na temelju relevantne medicinske literature i kliničkog iskustva autora. Više je metoda pretraživanja korišteno za izradu ovih smjernica. Najprije su proučene američke i europske smjernice za liječenje nesanice te međunarodni dijagnostički priručnici. Iz njih je, prema mišljenju autora, izdvojeno ono što je važno u svakodnevnoj kliničkoj praksi u Hrvatskoj. Zatim su pretraživane baze podataka PubMed, MEDLINE,

EMBASE, Cochrane Library te citatna baza podataka Google Scholar kako bi se pronašla opsežnija literatura iz područja nesanice. Za pretraživanje korištene su ključne riječi na engleskom i hrvatskom jeziku: nesanica, poremećaji spavanja, usnivanje, prosnivanje, epidemiologija, patofiziologija, dijagnoza, klinička slika, liječenje, lijekovi, psihoterapija. U korištenu literaturu su uvrštena originalna istraživanja, metaanalize, pregledni radovi, stručne knjige i udžbenici. U odlomcima o liječenju nesanice prije svega su korištena randomizirana klinička ispitivanja. Nakon prvotno identificiranih radova, upotrebljena je metoda *snowballing* kojim su pronađeni radovi citirani u prvotno pronađenoj literaturi. Literatura je odabrana na temelju informacija iz sažetaka i naslova radova identificiranih pomoću gore navedenih strategija pretraživanja. Na kraju, zaključci iz ovih smjernica vezanih uz liječenje nesanice napravljeni su prema metodologiji GRADE uzimajući u obzir i kliničko iskustvo autora, a metodologija je napravljena po uzoru na druge hrvatske kliničke smjernice. Navedena metodologija je i u skladu s uputama od US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).^{3,4}

Kako do dijagnoze?

Nesanica je klinička dijagnoza što znači kako za postavljanje dijagnoze presudnu ulogu ima klinički intervju s bolesnikom. Tijekom kliničkog intervjua s bolesnikom kod kojeg se sumnja na nesanicu potrebno je pitati za sljedeće⁵:

- Glavne tegobe (poteškoće pri usnivanju, rano buđenje, rano ustajanje, slaba kvaliteta spavanja, premalo spavanja, poslovne obveze ili životne okolnosti koje interferiraju sa spavanjem, nemogućnost spavanja bez lijekova)
- Definirati učestalost tegoba (tjednu, mjesečnu), duljinu, težinu i tijek tegoba
- Okolnosti početka nesanice (dob nastanka, okolnosti početka nesanice, premorbidni obrazac spavanja, ranije epizode nesanice)
- Dnevne posljedice (umor, pospanost, kognitivne smetnje, raspoloženje, drijemanje)
- Trenutni obrazac spavanja (vrijeme lijeganja, vrijeme ustajanja, učestalost i vrijeme noćnih buđenja, procijeniti ukupno vrijeme spavanja, definirati tijek prosječne noći, utvrditi obrazac ponašanja prije odlaska na spavanje)
- Utvrditi ranija liječenja nesanice (ako ih je bilo), način liječenja, duljinu, uspjeh terapije
- Utvrditi perpetuirajuće čimbenike: ponašajne (odlazak ranije na spavanje, ostajanje dulje u krevetu, usnivanje uz TV ili radio, kasnije ustajanje tijekom vikenda), kognitivne (zabrinutost oko posljedica nesanice, misli o nespavanju, negativna slika sebe- „ne mogu ni spavati kao normalna osoba“, kriva uvjerenja o spavanju- „ svi

spavaju osam sati, moram spavati sam, ne mogu spavati bez tableta“), ostali čimbenici (buka, alkohol, premalo vremena za pripremu pred spavanje, kućni ljubimci u sobi)

- Radne obveze, obiteljske i socijalne prilike (smjenski rad, mala djeca, obiteljska povijest nesanice, stresni događaji)
- Zdravstveni problemi (kronične bolesti, bolna stanja)
- Lijekovi koji mogu djelovati na spavanje
- Psihički poremećaji (anksiozna stanja, depresivni poremećaji, bolesti ovisnosti)
- Postojanje drugih poremećaja spavanja (apnejički sindrom, poremećaj ritma spavanja, sindrom nemirnih nogu)
- Drugi važni medicinski nalazi i stanja
- Primjena ocjenskih ljestvica (Insomnia Severity Index, Pittsburg Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale, Beck Depression Inventory)

Dijagnostičke metode

Dnevnici spavanja i upitnici

Procjena nesanice trebala bi biti upotpunjena korištenjem dnevnika spavanja u razdoblju od najmanje dva tjedna – ovo je dovoljno dug vremenski period tijekom kojeg kliničar može steći dovoljno uvida u obrazac spavanja bolesnika. U Klinici za psihijatriju Vrapče sastavljen je prilagođeni dnevnik spavanja (Slika 1.) koji se bolesnicima daje ne samo prije prvog pregleda, već i kasnije kao način praćenja uspjeha liječenja.

DNEVNIK SPAVANJA

KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU VRAPČE		DNEVNIK SPAVANJA						
Ime i prezime:								
Današnji datum:								
U koliko sati ste otišli u krevet?								
Koliko minuta Vam je trebalo da zaspite?								
Koliko puta ste se po noći probudili?								
Koliko su ta buđenja trajala, u minutama?								
U koliko sati ste se ujutro probudili?								
U koliko sati ste se ujutro ustali?								
Da li ste uzeli lijek za spavanje?								
Kvaliteta Vašeg spavanja? *								
Da li ste spavali tijekom dana i koliko?								
Komentari:								

*kvaliteta spavanja: 1
vrlo loše, 2 loše, 3
dobro, 4 vrlo dobro, 5
odlično

Slika 1. Dnevnik spavanja, Klinika za psihijatriju Vrapče

Indeks težine nesanice (*eng. Insomnia Severity Index, ISI*) je upitnik za procjenu težine simptoma nesanice (Slika 2). Radi se o samoocjenskom upitniku Likertova tipa od 0 do 4 koji se sastoji od 7 pitanja, a vremenski okvir je protekla dva tjedna. Rezultat ISI-a može se kretati od 0 do 28. Vrijednosti od 8 do 14 sugeriraju subkliničku nesanicu, vrijednosti od 15 do 21 umjereno tešku nesanicu i vrijednosti od 22 tešku nesanicu.⁶

Polisomnografija

Polisomnografija (PSG) predstavlja zlatni standard u objektiviziranju spavanja, ali kako je nesanica klinička dijagnoza ova metoda nije nužna za postavljanje dijagnoze.¹ Ukoliko se kod bolesnika sumnja na neku drugu specifičnu patologiju spavanja: poremećaj disanja u spavanju, noćnu epilepsiju, sindrom nemirnih nogu, parasomniju ili RBD (*eng. REM behaviour disorder*) ili se radi o nesanici koja ne odgovara na prethodno sustavno liječenje, može se indicirati PSG. Važno je istaknuti kako se ponekad javi paradoksalna situacija da bolesnici bolje spavaju u laboratoriju za poremećaje spavanja nego u kućnim uvjetima.¹

Aktigrafija

Aktigrafija je uređaj koji bolesnik nosi na svom zapešću barem dva tjedna, a može dati važne podatke o vremenu spavanja, ali još više o cirkadijanom ritmu spavanja. Posebno je važna usporedba dnevnika spavanja s podacima prikupljenim od aktigrafa. Važno je napomenuti kako aktigraf kao i opće dostupni uređaji (pametni satovi) nema mogućnost pravilnog određivanja stadija spavanja (NREM-REM) za razliku od polisomnografije.¹

Dijagnostički kriteriji

Aktualno se u dijagnosticiranju nesanicice koriste tri klasifikacijska sustava – Međunarodna klasifikacija bolesti spavanja (*International Classification of Sleep Disorders*, 3 verzija, ICSD 3), Međunarodna klasifikacija bolesti Svjetske zdravstvene organizacije, 10 revizija – iako je objavljena i 11 revizija koja još nije posve zaživjela te Dijagnostički statistički priručnik Američke psihijatrijske organizacije (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM 5).^{7,8,9,10}

Tablično su prikazani kriteriji gore navedenih klasifikacija.

ICSD-3

Moraju biti zadovoljeni kriteriji A-F:

A. Pacijent prijavljuje, ili pacijentov roditelj ili skrbnik primjećuje jedno ili više od sljedećeg:

1. Poteškoće sa uspavlivanjem.
2. Poteškoće u održavanju spavanja.
3. Buđenje ranije od željenog.
4. Otpor odlasku na spavanje prema odgovarajućem rasporedu.
5. Poteškoće sa spavanjem bez intervencije roditelja ili njegovatelja.

B. Pacijent prijavljuje, ili pacijentov roditelj ili skrbnik primjećuje, jedno ili više od sljedećeg u vezi s poteškoćama s noćnim spavanjem:

1. Umor/slabost.
2. Oštećenje pažnje, koncentracije ili pamćenja.

3. Oštećen društveni, obiteljski, profesionalni ili akademski uspjeh.
4. Poremećaj raspoloženja/razdražljivost.
5. Dnevna pospanost.
6. Problemi u ponašanju (npr. hiperaktivnost, impulzivnost, agresija).
7. Smanjena motivacija/energija/inicijativa.
8. Sklonost pogreškama/nesrećama.
9. Zabrinutost ili nezadovoljstvo spavanjem.

C. Prijavljene pritužbe na spavanje/budnost ne mogu se objasniti isključivo neadekvatnom mogućnošću (tj. dovoljno vremena je dodijeljeno za spavanje) ili neadekvatnim okolnostima (tj. okruženje je sigurno, tamno, tiho i ugodno) za spavanje.

D. Poremećaj spavanja i povezani dnevni simptomi javljaju se najmanje tri puta tjedno.

E. Poremećaj spavanja i povezani dnevni simptomi prisutni su najmanje tri mjeseca.

F. Poteškoće spavanja/budnosti nisu bolje objašnjene drugim poremećajem spavanja.

MKB 11

Poremećaj nesanice karakteriziraju pritužbe na trajne poteškoće sa započinjanjem, trajanjem, konsolidacijom ili kvalitetom spavanja koje se javljaju unatoč odgovarajućim prilikama i okolnostima za spavanje, a rezultiraju nekim oblikom poremećaja tijekom dana. Dnevni simptomi obično uključuju umor, sniženo raspoloženje ili razdražljivost, opću slabost i kognitivno oštećenje. Pojedinci koji prijavljuju simptome povezane sa spavanjem u nedostatku poremećaja tijekom dana ne smatraju se osobama s poremećajem nesanice.¹⁰

Kronična nesanica

Kronična nesanica je česta i trajna poteškoća u započinjanju ili održavanju spavanja koja se javlja unatoč odgovarajućim prilikama i okolnostima za spavanje i koja rezultira općim nezadovoljstvom spavanjem i nekim oblikom poremećaja tijekom dana. Dnevni simptomi obično uključuju umor, sniženo raspoloženje ili razdražljivost, opću slabost i kognitivno oštećenje. Poremećaj spavanja i povezani dnevni simptomi javljaju se najmanje nekoliko puta tjedno tijekom najmanje 3 mjeseca. Neki pojedinci s kroničnom nesanicom mogu pokazivati

epizodičniji tijek, s ponavljajućim epizodama poteškoća sa spavanjem/budnošću koje traju nekoliko tjedana tijekom nekoliko godina. Pojedinci koji prijavljuju simptome povezane sa spavanjem u nedostatku poremećaja tijekom dana ne smatraju se osobama s poremećajem nesanice. Ako je nesanica posljedica drugog poremećaja spavanja i budnosti, mentalnog poremećaja, drugog zdravstvenog stanja ili tvari ili lijeka, kroničnu nesanicu treba dijagnosticirati samo ako je nesanica neovisno središte kliničke pozornosti.¹¹

Kratkotrajna nesanica

Kratkotrajnu nesanicu karakteriziraju poteškoće u započinjanju ili održavanju spavanja u trajanju kraćem od 3 mjeseca koje se javlja unatoč odgovarajućim prilikama i okolnostima za spavanje i rezultira općim nezadovoljstvom spavanjem i nekim oblikom poremećaja tijekom dana. Dnevni simptomi obično uključuju umor, depresivno raspoloženje ili razdražljivost, opću slabost i kognitivno oštećenje. Pojedinci koji prijavljuju simptome povezane sa spavanjem u nedostatku poremećaja tijekom dana ne smatraju se osobama s poremećajem nesanice. Ako je nesanica posljedica drugog poremećaja spavanja i budnosti, mentalnog poremećaja, drugog zdravstvenog stanja ili tvari ili lijeka, kratkotrajnu nesanicu treba dijagnosticirati samo ako je nesanica neovisno središte kliničke pozornosti.¹¹

DSM 5

A. Pretežna pritužba na nezadovoljstvo količinom ili kvalitetom spavanja, povezana s jednim (ili više) od sljedećih simptoma:

Poteškoće sa uspavlivanjem. (Kod djece se to može očitovati kao poteškoće sa uspavlivanjem bez intervencije njegovatelja.)

Poteškoće u održavanju spavanja, karakterizirane čestim buđenjima ili problemima povratka u san nakon buđenja. (Kod djece se to može očitovati kao poteškoće s povratkom na spavanje bez intervencije njegovatelja.)

Ranojutarnje buđenje s nemogućnošću ponovnog usnivanja.

B. Poremećaj spavanja uzrokuje klinički značajan distress ili oštećenje u društvenim, profesionalnim, obrazovnim, akademskim, bihevioralnim ili drugim važnim područjima funkcioniranja.

C. Poteškoće sa spavanjem javljaju se najmanje 3 noći tjedno.

D. Poteškoće sa spavanjem prisutne su najmanje 3 mjeseca.

E. Poteškoće sa spavanjem se javljaju unatoč odgovarajućoj mogućnosti za spavanje.

F. Nesanica nije bolje objašnjena i ne javlja se isključivo tijekom drugog poremećaja spavanja i budnosti (npr. narkolepsije, poremećaja spavanja povezanog s disanjem, poremećaja cirkadijanog ritma spavanja i budnosti, parasomnije).

G. Nesanica se ne može pripisati fiziološkim učincima tvari (npr. zlouporabe droge, lijeka).

H. Istovremeni mentalni poremećaji i medicinska stanja ne objašnjavaju na odgovarajući način dominantnu tegobu nesanice.

Navedite ako:

Uz mentalni komorbiditet poremećaja nespavanja, uključujući poremećaje ovisnosti o drogama

S drugim medicinskim komorbiditetom

S drugim poremećajem spavanja

Napomena kodiranja: Šifra 780.52 (G47.00) odnosi se na sve tri specifikacije. Kodirajte i relevantni povezani mentalni poremećaj, zdravstveno stanje ili drugi poremećaj spavanja odmah nakon koda za poremećaj nesanice kako bi se označila povezanost.

Navedite ako:

Epizodni: simptomi traju najmanje 1 mjesec, ali manje od 3 mjeseca.

Postojani: simptomi traju 3 mjeseca ili dulje.

Ponavljajuće: Dvije (ili više) epizoda u razmaku od 1 godine.

Napomena: Akutna i kratkotrajna nesanica (tj. simptomi koji traju manje od 3 mjeseca, ali inače zadovoljavaju sve kriterije u pogledu učestalosti, intenziteta, uznemirenosti i/ili oštećenja) treba se šifrirati kao drugi specificirani poremećaj nesanice

MKB 10

Dijagnostički kriteriji za neorgansku nesanicu prema MKB-10:

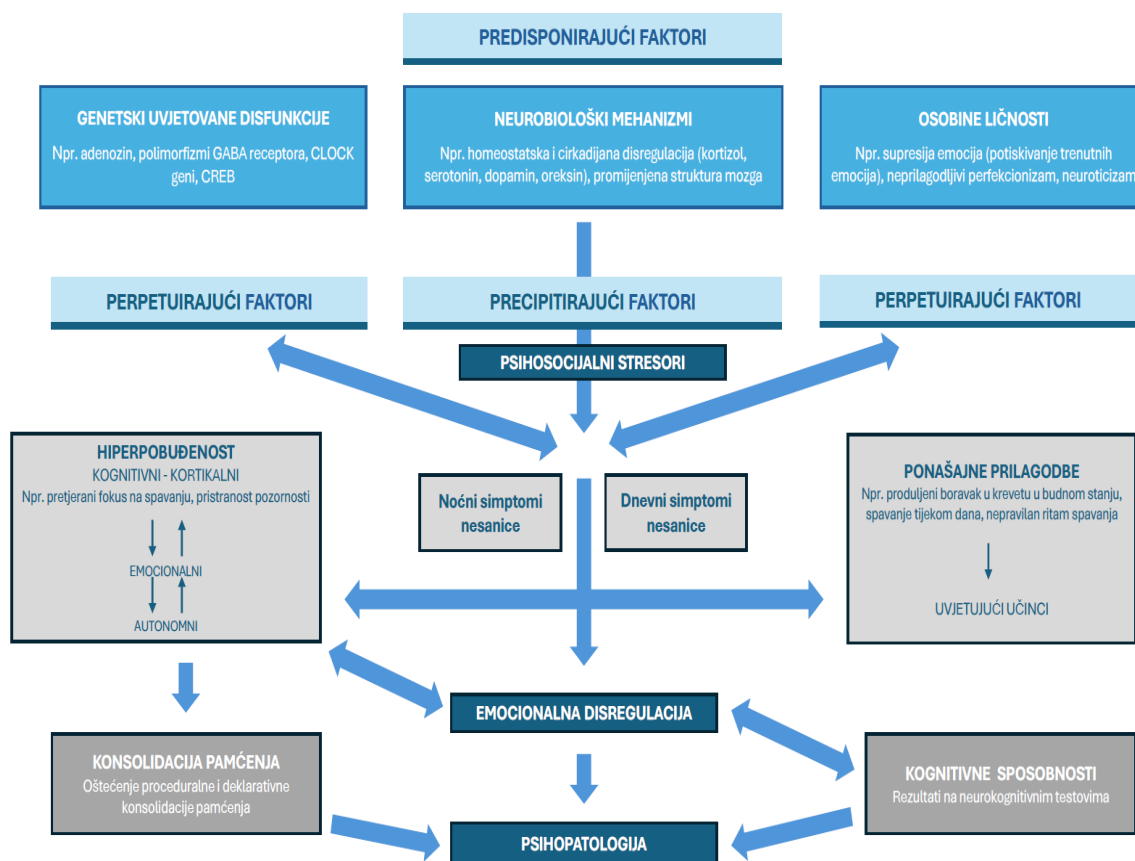
1. Poremećaj usnivanja, održavanja sna ili loša kvaliteta sna.
2. Poremećaji spavanja javljaju se najmanje tri puta tjedno u razdoblju od najmanje jednog mjeseca.
3. Osobe pogođene nesanicom izrazito su zabrinute zbog negativnih posljedica nesаницe.
4. Nedovoljno trajanje i kvaliteta spavanja povezani su s visokim stupnjem patnje ili narušavanjem svakodnevnog funkcioniranja.
5. Ovaj poremećaj spavanja nema prepoznatljiv organski uzrok.

Patofiziologija

Aktualni patofiziološki modeli nesаницe kao izrazito kompleksnog poremećaja protežu se od kognitivno-bihevioralnog do neurobiološkog pri čemu modeli nisu postavljeni isključivo, već se štoviše međusobno isprepliću.

Temelj svih modela jest Spielmanov 3P model, a koji za razumijevanje nesаницe predlaže tri odvojene skupine čimbenika - predisponirajuće, precipitirajuće i perpetuirajuće čimbenike.¹¹ *Predisponirajući čimbenici* obuhvaćaju genetske i epigenetske čimbenike, neurobiološke mehanizme spavanja, odnosno homeostatske i biološke mehanizme regulacije vremena (odnos aktivnosti centara budnosti i spavanja) te obilježja osobnosti – sklonost perfekcionizmu, internalizaciji problema, neuroticizmu, težini simptoma tjeskobe. *Precipitirajuće čimbenike* je obično najlakše utvrditi – uglavnom se radi o stresnim situacijama vezanim za zdravlje, obitelj, radno mjesto ili različite (obrazovne ili poslovne) obveze koje su povezane s negativnom emocionalnom obojenošću. *Perpetuirajući čimbenici* obuhvaćaju izraženu pobuđenost prije spavanja, a što obuhvaća fiziološku, kognitivnu i emocionalnu komponentu pri čemu su iste prisutne tijekom dana i noći. Osim navedenih, perpetuirajući čimbenici obuhvaćaju i neprimjereno ponašanje poput duljeg ležanja u postelji, nepravilnog ritma spavanja, spavanja tijekom dana, konzumiranja kofeinskih napitaka, alkohola ili zabranjenih psihoaktivnih tvari prije spavanja. Utvrđeni su i *kognitivni perpetuirajući čimbenici* poput pogrešnih vjerovanja, brige ili pristranosti pozornosti (*eng.attention bias*). Svi ovi čimbenici i njihove kompleksne veze shematski su prikazane na Slici 3.

Slika 3. Model razvoja nesanicice



Epidemiologija

Kao što je već ranije navedeno definicija pojma nesanicice može predstavljati poteškoće. Nesanicica se može pojaviti kao simptom, sindrom ili pravilno dijagnosticirani poremećaj. Osim toga, nesanicica se može inicijalno javiti u sklopu nekog drugog poremećaja ili kao reakcija na neki stresni događaj, a da bi se vremenom postala potpuno odvojeni, zasebni klinički entitet.¹² Klinička prezentacija nesanicice vrlo je složena i heterogena, a njezin intenzitet i utjecaj na oboljelu osobu uglavnom varira tijekom duljeg vremenskog perioda.¹³ Upravo imajući u vidu ove “poteškoće” jasno je da postoji vrlo široki raspon epidemioloških podataka o incidenciji, prevalenciji i tijeku nesanicice. U epidemiološkim istraživanjima najveće poteškoće predstavlja primjena kriterija, samoocjenskih ljestvica i retrogradno uzimanje podataka. Sve ovo komplicira prikupljanje preciznih epidemioloških podataka.

Iako je nesanicica široko prisutna, a njene posljedice značajne, kako na osobnom, tako i na globalnom planu, još uvijek nedostaje dugotrajnih istraživanja o prirodnom tijeku

poremećaja koji bi dali odgovor na pitanja o incidenciji, prevalenciji, perzistentnosti, remisiji i čimbenicima koji modificiraju poremećaj tijekom vremena.^{14,15}

Općenito, pokazalo se da kada je nesanica definirana samo simptomima, stopa prevalencije kreće se između 30% i 48%; s dodatnim kriterijima frekvencije tegoba ta se stopa smanjuje na 16%, a kada se dodaju i dnevne posljedice, prevalencija se smanjuje na između 9% i 15%. Primjenom potpunih dijagnostičkih sustava (pretežno DSM-IV), stopa prevalencije varira oko 6%.¹⁶

Incidencija i prevalencija nesanice raste s dobi, a istraživanja pokazuju kako oko 20% osoba starijih od 65 godina boluje od nesanice, a taj udio raste s dobi. U nizu istraživanja utvrđena je povezanost niže razine obrazovanja i nezaposlenosti s povećanom učestalošću nesanice.^{17,18}

Prema svim istraživanjima nesanica se češće javlja kod žena bez obzira na dob. Žene u odnosu na muškarce tijekom cijelog životnog vijeka prijavljuju lošiju kvalitetu spavanja koja je povezana s menstrualnim ciklusom, trudnoćom i menopauzom. Poteškoće sa spavanjem povećavaju se kako se žene približavaju menopauzi te je nesanica jedan od najčešćih simptoma menopauze. Zapravo već tijekom perimenopauze koju karakterizira postupni pad razine i povećana fluktuacija razine hormona jajnika oko 40% žena se žali na simptome nesanice. Mehanizmi koji uzrokuju nesanicu kod žena u menopauzi su višestruki i uključuju mnoge biološke i kronobiološke čimbenike, kao što su vazomotorni simptomi, poremećaji raspoloženja, povećana učestalost drugih poremećaja spavanja i komorbiditeti (npr. bolni sindromi), ali i fiziološke promjene povezane sa samim starenjem uz socioekonomske i psihosocijalne čimbenike.¹⁹

Recentno istraživanje koje je obuhvatilo 3000 ispitanika tijekom pet godina ukazalo je tijekom petogodišnjeg praćenja na kumulativnu stopu incidencije od 13.8%, perzistenciju tegoba kod 26.5% s inicijalnim subsindromalnim tegobama, a u skupini koja je inicijalno imala sindrom nesanice kod njih čak 59.1% nije došlo do povlačenja tegoba tijekom petogodišnjeg praćenja. Tijekom petogodišnjeg praćenja remisiju je u skupini koja je inicijalno imala tegobe sa spavanjem postiglo 62.5%, od osoba sa subsindromalnim tegobama 35.3% te samo 10.3% osoba sa sindromom nesanice. Ovakvi rezultati ukazuju na kroničnost nesanice kada ona dosegne sindromsku razinu, odnosno kada simptomi zadovoljavaju kriterije. Zaključno, 41.6% oboljelih imalo je simptome nesanice tijekom cijelog perioda praćenja.²⁰

Važno je napomenuti kako se ranije nesanica često dijelila na onu s produljenim vremenom usnivanja (*eng. sleep onset*), čestim buđenjem nakon prvog uspavljanja (*eng.*

wake time after sleep onset) te onu s ranim jutarnjim buđenjem (*eng. early morning awakening*), a nova istraživanja pokazuju kako prevalencija sva tri oblika raste s dobi što ima veliko kliničko značenje.²¹

Komorbidne bolesti

Nesanica se vrlo često javlja u komorbiditetu s nizom psihičkih i somatskih bolesti i poremećaja¹ pri čemu je važno napomenuti kako pojava nesanice pogoršava ishode liječenja. Najčešće bolesti i poremećaji kod kojih se može javiti nesanica navedeni su u tablici 1.

Tablica 1.

Najčešće komorbidne bolesti i poremećaji kod oboljelih od nesanice			
<i>Psihijatrijski</i>	<i>Somatski</i>	<i>Neurološki</i>	<i>Somnološki</i>
Poremećaji raspoloženja	Kronična opstruktivna bolest pluća	Neurodegenerativne bolesti	Poremećaj disanja u spavanju
Anksiozni poremećaji	Diabetes mellitus	Cerebrovaskularne bolesti	Sindrom nemirnih nogu
Posttraumatski stresni poremećaj	Kronične bubrežne bolesti	Multipla skleroza	Poremećaj cirkadijanog ritma
Shizofrenija	Infekcija HIV-om	Traumatska ozljeda mozga	
Ovisnost o psihoaktivnim tvarim	Maligne bolesti		
	Kronična bol		

Lijekovi koji mogu dovesti do nesanice

Nesanica se kao moguća nuspojava može se javiti kod velikog broja lijekova, uključujući kortikosteroide, beta-blokatore, beta-simpatomimetike, antibiotike, antidementive, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina. Važno je znati kako se čak i u jasnim slučajevima uzročne uloge nekog psihičkog ili somatskog poremećaja kod mnogih pacijenata razvija tipičan psihofiziološki začarani krug nesanice, a što uključuje anticipativnu anksioznost loše noći, noćne ruminacije, povećano psihofiziološko uzbuđenje i promjene u ponašanju poput

provođenja prekomjernog vremena u krevetu. Takvi će bolesnici, unatoč promjeni terapije i liječenju drugog poremećaja najvjerojatnije zahtijevati sustavni pristup liječenju nesanice.²²

Triciklički antidepresivi (TCA), kao i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) te inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), mogu izazvati nesanicu. Mehanizam djelovanja u sva tri slučaja temelji se na inhibiciji ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Bupropion može uzrokovati nesanicu inhibicijom ponovne pohrane noradrenalina i dopamina. Inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) mogu dovesti do nesanice inhibicijom MAO enzima.²²

Prva generacija antipsihotika češće izazivaju pospanost, ali moguća je pojava i nesanice. Djeluju antagonizmom na noradrenalinskim, α_1 , histaminskim H1, kolinergičkim i dopaminskim receptorima. Antipsihotici druge generacije, poput klozapina, olanzapina i kvetiapina, imaju promjenjive učinke, ali pospanost je ipak češća. Mehanizmi uključuju antagonizam dopaminskih i serotoninskih (5-HT) receptora, uz dodatne učinke specifične za pojedini lijek.²²

Dopaminski supstitucijski lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti (antiparkinsonici) mogu izazvati pospanost pri nižim, a nesanicu pri višim dozama. Učinci proizlaze iz agonizma dopaminskih receptora.²²

Lijekovi koji nemaju kao svoj glavni mehanizam djelovanja na središnji živčani sustav također mogu izazvati nesanicu. β -blokatori mogu uzrokovati nesanicu, najvjerojatnije zbog antagonizma na β receptore, djelovanja na 5-HT receptore i suzbijanja lučenja melatonina. Kombinirani β i α_1 blokatori mogu izazvati nesanicu i pospanost zbog antagonizma β i 5-HT receptora, supresije melatonina te antagonizma α_1 -receptora. α_1 antagonisti i α_2 agonisti mogu dovesti do poremećaja regulacije spavanja. ACE inhibitori mogu ometati spavanje zbog suhog kašlja. Blokatori angiotenzinskih receptora također mogu imati učinke na spavanje, ali literatura zasada ne razjašnjava mehanizam učinka. Diuretici Henleove petlje mogu izazvati nesanicu zbog nikturije. Antagonist adenozijskih receptora teofilin također može izazvati nesanicu. Kortikosteroidi izazivaju nesanicu i pospanost. Različite nuspojave proizlaze iz njihovih učinaka na os hipotalamus–hipofiza–nadbubrežna žlijezda i lučenje citokina.²²

Liječenje

Trenutno postoje dva osnovna načina liječenja nesanice. Prema znanstvenim dokazima prvi pristup jest primjena kognitivno-bihevioralne terapija za nesanicu, KBT-I (*cognitive-*

behavioral therapy for insomnia, CBT-I). Kao što ime sugerira, KBT-I se bavi mentalnim ili kognitivnim aspektima nesanice, dok se ponovno uspostavlja zdrav obrazac spavanja. Drugi pristup liječenju nesanice je primjena hipnotika.^{1,2,11}

Kognitivno-bihevioralna psihoterapija za nesanicu

Prema recentnim preporukama stručnih somnoloških društava KBT-I je metoda izbora za liječenje kronične nesanice. U slučaju nedostupnosti, nedjelotvornosti ili nemogućnosti bolesnika da se uključi, potrebno je ponuditi farmakološko liječenje. Kognitivno-bihevioralna terapija oblik je višekomponentne psihoterapije koja služi za edukaciju pacijenata te je usmjerena promjeni navika, ponašanja i razmišljanja koja podupiru nesanicu. Višekomponentni KBT-I sastoji se od psihoedukacije, metoda relaksacije, bihevioralnih i kognitivnih tehnika. Kognitivno-bihevioralna terapija provodi se najčešće jednom tjedno kroz ukupno četiri do osam tjedana, a može se provoditi individualno, u obliku grupne terapije i online terapije. Najdjelotvornijom se smatra višekomponentna terapija, ali može se primjenjivati i samo jedna komponenta tretmana, a postoji opcija i višekomponentne terapije kraćega trajanja (jedan do četiri susreta). Terapiju provodi educirano osoblje, liječnici somnolozi i psiholozi.^{1,23}

Psihoedukacija

Psihoedukacija uključuje pravila higijene spavanja – osiguravanje adekvatnih uvjeta za spavanje poput odgovarajuće niže temperature spavaće sobe, bez svjetlosti i buke, udobnost kreveta te usvajanje zdravih životnih navika (smanjivanje izlaganja ekranima uvečer, prestanak konzumacije kofeinskih pića iza podneva, fizička aktivnost ujutro). Psihoedukacija obuhvaća i osnovnu edukaciju o važnosti spavanja te funkcijama spavanja, kako je reguliran ciklus budnosti i spavanja putem dvoprocesnog modela spavanja, što je to normalno spavanje i kako se spavanje mijenja s godinama. Osim na samom početku terapije, psihoedukaciju terapeut koristi tijekom svih tretmana za objašnjavanje utemeljenosti tehnika koje se provode.¹¹

Relaksacija

Metode relaksacije uključuju vježbe koje služe smanjivanju tjelesne napetosti (progresivna mišićna relaksacija, autogeni trening) te smanjivanju pojavnosti intruzivnih misli (tehnika imaginacije, meditacija). Smatra se kako takve tehnike dovode do smanjenja pretjerane pobuđenosti (eng. *de-arousal*).¹¹

Bihevioralne tehnike

Bihevioralne tehnike uključuju restrikciju spavanja i kontrolu podražaja. Restrikcija spavanja metoda je koja se temelji na teoriji kako je prekomjerno provođenje vremena u krevetu važno za podržavanje nesanice. Prekomjerman boravak u krevetu dovodi do produljenja latencije uspavlivanja, fragmentacije spavanja te remeti obrazac vremena lijeganja u krevet i ustajanja. To je metoda koja se temelji na smanjenju količine (nekvalitetnog) spavanja kod bolesnika čime se povećava potreba za spavanjem. Na početku se određuje vrijeme koje pacijent smije provesti u krevetu uz točno određivanje vremena jutarnjeg buđenja. Tijekom restrikcije spavanja važno je da pacijent ispunjava dnevnik spavanja kako bi se mogle pratiti promjene te se na tjednoj bazi povećavati vrijeme provedeno u krevetu za 15 do 30 minuta ukoliko dođe do zadovoljavajućeg povećanja učinkovitosti spavanja. Istraživanja pokazuju kako restrikcija spavanja povećava pospanost prije večernjeg odlaska u krevet, smanjuje prekomjernu pobuđenost prije spavanja, omogućuje kontinuitet spavanja te produbljuje spavanje.²⁴

Kontrola podražaja je metoda koja se temelji na pravilima koja bi trebala dovesti do pojave i učvršćivanja asocijacije kako odlazak u krevet znači spavanje, koncept koji je poremećen kod pacijenata s nesanicom do te mjere da se javlja strah od odlaska u krevet. Kako bi smanjili vrijeme budnosti u krevetu nužno je da se pacijenti pridržavaju sljedećih 5 pravila: 1) navečer treba leći kada se javi pospanost, 2) ukoliko se ne može zaspati 15 minuta treba ustati iz kreveta, 3) osim spavanja u krevetu su dozvoljene jedino seksualne aktivnosti, 4) svako jutro treba ustajati u isto vrijeme i 5) spavanje tijekom dana nije dozvoljeno.²⁴

Kognitivne tehnike

Kognitivne tehnike uključuju metode osmišljene za prepoznavanje, osporavanje i promjenu zabluda o spavanju i nesanicu i njezinih percipiranih dnevnih posljedica, a njihova je svrha smanjiti kognitivnu razbuđenost, ukloniti automatske misli koje se javljaju tijekom perioda budnosti u noći, smanjiti negativne emocije i kontraproduktivni trud oko uspavlivanja. Kognitivne tehnike uključuju konstruktivnu brigu prije odlaska u krevet, paradoksnu namjeru (truditi se ne zaspati kada se legne u krevet), imaginaciju (aktivna vizualizacija koja sprječava ruminiranje) i kognitivnu restrukturaciju (promjena negativnih automatskih misli).^{2,25}

Ostale tehnike

Uz gore navedene tehnike postoje i druge terapije poput mindfulnessa i hipnoterapije. Mindfulness dovodi do smanjenja stresa kroz usredotočenost na sadašnji trenutak, a njegova djelotvornost u svladavanju simptoma nesanice je prema dosadašnjim istraživanjima dobra.

Hipnoterapija se temelji na verbalnim sugestijama od strane terapeuta koje bi trebale dovesti do podsvjesnih promjena i pozitivnog učinka na spavanje poput skraćanja latencije uspavljivanja.²

Online KBT-i

Osim terapije uživo sve su popularniji online tečajevi KBT-I ili digitalni tečajevi samopomoći (SLEEPIO, SOMNIO, iSLEEP i drugi). Pokazalo se kako su učinkoviti, ali ne u mjeri u kojoj su to tretmani uživo koje provode medicinski profesionalci. Online KBT-I će svakako olakšati pristup terapiji, pogotovo automatizirani, ali je važno da prođe kontrolu kvalitete i da bude temeljen na dokazima.²⁶

KBT-I – prednosti i mane

Velika prednost KBT-I je mala vjerojatnost štetnih posljedica. Oprez je potreban kod implementacije bihevioralnih metoda, jer su subjektivno, ali i objektivno povezane sa smanjenjem budnosti tijekom dana.²⁴ KBT-I je povezan s prekomjernom dnevnom pospanošću, umorom, niskom razinom energije, glavoboljama, problemima pamćenja i nervozom, a posebice prednjače bihevioralne tehnike.^{27,28}

Najnovije istraživanje restrikcije spavanja nije pokazalo povećanu incidenciju ozbiljnih nuspojava terapije kao niti povećanu incidenciju nesreća i nezgoda. Važan je oprez kod ljudi koji imaju epilepsiju, jer je kod njih bihevioralna terapija kontraindicirana.²⁹

Najnovije metodološki adekvatne meta-analize ukazuju na značajno poboljšanje tegoba kod pacijenata liječenih KBT-I.²

Ukoliko se primjenjuje samo jedna komponenta KBT-I, najbolje rezultate pokazuju restrikcija spavanja i kontrola podražaja³⁰, a dobre rezultate moguće je postići i metodama relaksacije² te paradoksnom intencijom²⁵ dok se higijena spavanja kao samostalna metoda ne preporučuje. Važno je međutim naglasiti kako istraživanja pokazuju kako je KBT učinkovit kod otprilike 60% pacijenata. Osim ustrajnosti bolesnika za uspjeh KBT važan je dobar odnos pacijent-terapeut u kojem će pacijent slijediti ponekad naporene zahtjeve terapije.

U Hrvatskoj, ali i u drugim zemljama svijeta, veliki problem predstavlja manjak educiranog osoblja koje provodi terapiju te ona za sada nije dostupna široj skupini pacijenata.¹¹

KBT-i ili farmakoterapija

Više meta-analiza se bavilo usporedbom djelotvornosti KBT-I i farmakoterapije. U usporedbi s benzodiazepinima i agonistima benzodiazepinskih receptora učinkovitost se

pokazala podjednako dobrom prilikom kratkotrajne terapije³¹, ali se KBT-I pokazao superiornim kroz duži vremenski period.^{32,33}

Poznato je i sinergističko djelovanje farmakoterapije i KBT-I tijekom akutnih faza nesanice, ali i prednost izostanka farmakoterapije u slučaju potrebe za duljim vremenskim trajanjem liječenja. Istraživanje Morina i suradnika objavljeno u JAMA-i 2020. godine ukazalo je na prednosti sekvencionalnog liječenja nesanice gdje su najbolji i najdugotrajniji rezultati postignuti ako se kao prva metoda liječenja koriste bihevioralne tehnike KBT-I koje potom slijede kognitivne tehnike ili liječenje zolpidemom. To istraživanje je također pokazalo kako tek polovica tako liječenih pacijenata ulazi u remisiju što naglašava važnost pronalaska alternativnih i učinkovitijih metoda liječenja nesanice.³⁴

Zaključno, prema dosadašnjim istraživanjima kognitivno-bihevioralna terapija je prvi izbor u liječenju kronične nesanice. Najveća prednost kognitivno-bihevioralne terapije u odnosu na farmakoterapiju je dugotrajnija remisija simptoma i stabilan učinak kroz deset godina.³⁵

Farmakoterapija

Farmakoterapija nesanice obuhvaća nekoliko skupina lijekova s različitim mehanizmima djelovanja. Idealan hipnotik trebao bi biti siguran, prihvatljivog profila nuspojava, primjerenog vremena djelovanja, bez osjećaja sedacije tijekom dana, niskog adiktivnog potencijala, primjenjiv za različite dobne skupine te u različitim fiziološkim (trudnoća, dojenje), ali i patološkim stanjima (bolesti jetre, bubrega, srca), imati nizak potencijal za izazivanje povratne nesanice te ne ulaziti u interakcije s drugim lijekovima. Nažalost, za sada ovakvog idealnog hipnotika nemamo. U skupinu lijekova čija je primarna indikacija liječenje nesanice i koji su dostupni u Hrvatskoj ubrajamo: zopiklon, zolpidem, nitrazepam, flurazepam, trazodon te midazolam. Pojedini lijekovi se također mogu koristiti u istu svrhu mimo službenih indikacija (off-label) pri čemu se nuspojava sedacije koristi za ostvarenje željenog hipnotskog učinka, primjerice sedativni antidepresivi, antiepileptici, antihistaminici, antipsihotici.^{1,11}

Selektivni agonisti benzodiazepinskih receptora i benzodiazepini

Z- lijekovi

Selektivni agonisti benzodiazepinskih receptora registrirani u Hrvatskoj obuhvaćaju zolpidem i zopiklon, a oba su lijeka registrirana za liječenje nesanice.

Zolpidem

Hipnotsko djelovanje ostvaruje putem djelovanja na $\alpha 1$ podjedinicu GABA_A receptora. Vrijeme poluživota zolpidema je kratko (0.5 do 3 sata), s vršnom koncentracijom nakon 45 do 60 minuta. Zbog takvog vremena poluživota terapijski se pokazao primjeren u liječenju oboljelih od nesanice s primarnim poteškoćama uspavljanja (*sleep onset insomnia*), ali je značajno slabije učinkovit kod bolesnika s prekidima spavanja i rano jutarnjim buđenjem. Metabolizira se putem citokroma P450 pa se ne preporuča istovremeno uzimanje s inhibitorima CYP3A4 poput fluvoksamina, ciprofloksacina i ketokonazola zbog mogućeg intenziviranja sedativnog učinka. Upotreba zolpidema s induktorima CYP3A4 poput rifampicina i gospine trave može smanjiti razinu koncentracije zolpidema u serumu. Najčešće nuspojave su pospanost, vrtoglavica, glavobolja, noćne more, osjećaj zbunjenosti. Povećan je rizik za pad i slijedne frakture, osobito kod starijih osoba. Non-REM parasomnije, dezinhibirano ponašanje, impulzivnost, vidne i slušne halucinacije su moguće nuspojave, posebno ukoliko se lijek uzima zajedno s alkoholnim pićima. Povratna nesanica zabilježena je nakon dulje primjene, osobito pri višim dozama. Zolpidem može uzrokovati sindrom ovisnosti što je povezano s kratkim vremenom djelovanja, a nagli prestanak uzimanja povezan je s glavoboljom, mijalgijom, iritabilnošću, tjeskobom, a u težim slučajevima s derealizacijom, depersonalizacijom te epileptičkim napadima. Važno je napomenuti kako se ovakvi simptomi obično javljaju kod osoba koje uzimaju lijek u dozama višim od preporučene.^{1,8,36}

Lijek se ne preporuča trudnicama, dojiljama te mlađima od 18 godina. Osobe starije životne dobi trebaju koristiti smanjenu dozu.^{1,11,36}

Zopiklon

Zopiklon je nebenzodiazepinski hipnotik koji svoje djelovanje ostvaruje putem vezanja na $\alpha 1$ i $\alpha 2$ podjedinicu GABA_A receptora. Nakon oralne primjene brzo se resorbira, a vršnu koncentraciju doseže za oko 90 minuta, a vrijeme poluživota mu je oko 5 sati. Upravo ovakvo vrijeme poluživota osigurava zopiklonu terapijsko djelovanje tijekom cijele noći, osiguravajući najvećem broju oboljelih od nesanice učinkovito spavanje tijekom noći, a bez izražene dnevne pospanosti. Adekvatno vrijeme poluživota smanjuje i mogućnost razvoja tolerancije i ovisnosti kod primjene zopiklona u usporedbi s hipnoticima kraćeg djelovanja što ima velikog značenja u kliničkom radu. Korekcija doze zopiklona potrebna je u slučaju istovremene primjene sa snažnim inhibitorima CYP3A4 poput eritromicina i ketokonazola, a ukoliko se lijek koristi istovremeno sa induktorima CYP3A4 poput rifampicina, fenobarbitona, fenitoina ili pripravaka gospine trave potrebno je povećati dozu. Ne preporuča se uzimanje zopiklona s alkoholnim

pićima zbog moguće pojave mjesečarenja i amnezije. Najčešće nuspojave su gorak okus u ustima, suhoća usta, glavobolja i mučnina. Zbog povoljnog farmakokinetičkog profila učestalost ovisnosti je niska kao i pojava povratne nesanice. Osobama starije životne dobi, oboljelim od jetrenih i bubrežnih bolesti preporuča se inicijalno uvođenje doze od 3.75 mg, uz moguće povećanje po doze po potrebi. Lijek se ne preporuča trudnicama, dojiljama te mlađima od 18 godina.^{1,11,36}

Benzodiazepini

Ova skupina lijekova svoje djelovanje ostvaruje kao alosterički agonisti GABA_A receptora što u konačnici rezultira hiperpolarizacijom postsinaptičkog neurona, a njihovo djelovanje može biti anksiolitičko, hipnotsko, miorelaksirajuće, amnestičko i antiepileptičko. U mezolimbičkom dopaminergičkom sustavu aktivnost GABA-e pojačava aktivnost dopamina što rezultira učinkom nagrade, a koji je povezan s mehanizmom zlouporabe i ovisnosti. U Hrvatskoj je registriran niz benzodiazepina, a alprazolam, diazepam, flurazepam, midazolam, nitrazepam i oksazepam registrirani su za liječenje nesanice. Uzimajući u obzir njihovu duljinu djelovanja (i do 100 sati), veliki potencijal za razvoj zlouporabe i ovisnosti, smanjenje dubokih stadija spavanja u slučaju dulje primjene te učestalost povratne nesanice, benzodiazepine u liječenju nesanice bi trebalo izbjegavati, osim u slučajevima kada su oni dio farmakoterapije drugih poremećaja (epilepsije, drugi psihički poremećaji).³⁷ Najčešće nuspojave su letargija, umor, dnevna pospanost, poremećaj pažnje i koncentracije, amnezija, hipotonija i ataksija. Padovi, lomovi, nesreće, oštećenja pamćenja i povećani rizik od paradoksalnih reakcija veći su kod osoba starije životne dobi.³⁸ U Tablici 2. prikazani su najčešće propisivani benzodiazepini i njihove karakteristike.³⁶

Tablica 2. Najčešće propisivani benzodiazepini i njihove karakteristike.

Lijek	Približne ekvivalentne doze (mg)	Brzina djelovanja	Aktivni metaboliti	Prosječno vrijeme poluživota (sati)	Dužina djelovanja	Uobičajene doze za odrasle (mg/dan)
Alprazolam	0.5	Srednje	Da	12	Kratko	0.5-6
Bromazepam	2.25	Brzo	Da	17	Kratko	3-36
Diazepam	5	Brzo	Da	100	Dugo	2-40
Flurazepam	5	Brzo	Da	100	Dugo	15-30
Klonazepam	0.25	Brzo	Ne	34	Dugo	1.5-6
Midazolam	1.25-1.7	Brzo	Da	2.5	Kratko	7.5-15
Nitrazepam	5	Brzo	Ne	15	Kratko	5-10
Oksazepam	15	Polako	Ne	8	Kratko	30-90

Dvostruki antagonisti receptora oreksina (DORA)

Iako ova skupina lijekova još nije prisutna u Hrvatskoj, zbog specifičnosti djelovanja zaslužuje pozornost. Oreksinski sustav direktno je odgovoran za regulaciju budnosti i spavanja pa je stoga i logičan terapijski cilj za hipnotike. Ova skupina obuhvaća (za sada) suvorexant, daridorexant te lemborexant. Svoje djelovanje ostvaruju blokadom OX1R i OX2R. Uslijed specifičnog farmakodinamskog djelovanja i nuspojave koje prate primjenu ovih lijekova su specifične. Tako se češće javljaju paralize spavanja, hipnagogne i hipnopompne halucinacije uz klasičnu dnevnu pospanost, umor i glavobolju.^{1,11,39}

Melatonin

Endogeni melatonin izlučuje se u pravilnom, cirkadijanom ritmu iz pinealne žlijezde i služi regulaciji ritma spavanja i budnosti. Prema ovom ritmu, tijekom dana razina melatonina je minimalna, a tijekom noći dolazi do njegova rasta. Svoje djelovanje melatonin (endogeni i egzogeni) ostvaruje djelovanjem na MT1 i MT2 receptore pri čemu se djelovanjem na MT1 receptore potiče uspavljivanje, a djelovanje na MT2 utječe na sinkronizaciju cirkadijanog ritma.⁴⁰ Ovisno o obliku koji se primjenjuje (tablete, tablete s odgođenim djelovanjem, sprej) vrijeme postizanja vršne koncentracije je značajno različito. Usprkos velikim očekivanjima, melatonin se nije pokazao klinički djelotvoran za liječenje nesanice, a svoje terapijsko mjesto ima u terapiji poremećaja cirkadijanog ritma.⁴¹

Melatonin se smatra sigurnim u smislu eventualnih interakcija s drugim lijekovima, rizika za intoksikaciju, potencijala za zlouporabu, a najčešće nuspojave su pospanost i glavobolja. Ne preporuča se korištenje melatonina tijekom trudnoće jer on prolazi placentarnu barijeru, a nema dobro kontroliranih studija o sigurnosti njegove primjene u trudnoći.^{42,43}

Blokatori histaminskih receptora

Ova skupina lijekova svoje temeljno hipnotsko djelovanje ostvaraju primarno blokadom histaminskih (i inih) receptora. Obuhvaća sedativne antidepressive, antipsihotike i antihistaminike.⁴³

Antidepresivi

Primjena antidepressiva sa sedativnim svojstvima u liječenju nesanice je učestala iako je samo jedan antidepressiv registriran za ovu indikaciju. Stoga se ova primjena uglavnom smatra off-label, a osim toga postoji tek manji broj studija koje procjenjuju djelovanje antidepressiva na nesanicu. Važno je naglasiti kako je ovdje riječ o primjeni antidepressiva sa ciljem liječenja nesanice, a ne depresivnog poremećaja pri čemu se uobičajeno propisuju niže doze od onih za liječenje depresivnog poremećaja. Osim toga, hipnotsko djelovanje antidepressiva bazira se na iskorištavanju nuspojava u terapijske svrhe, dominantno putem blokade histaminskih, kolinergičkih i muskarinskih receptora.^{44,45}

Trazodon

Trazodon svoje hipnotsko djelovanje ostvaruje blokadom H1 receptora i parcijalnim agonizmom serotoninских 5HT1a receptora. Kao antidepressiv djeluje antagonistički na 5HT1C i 5HT2 receptore i na postsinaptičke $\alpha 1$ adrenergičke receptore uz blokadu ponovne pohrane serotonina. U liječenju nesanice koriste se uglavnom niže doze (50-150 mg) od onih za liječenje

depresivnog poremećaja (300-600 mg). Poluvrijeme trazodona je 10-12 sati, a problem može predstavljati nepravilna apsorpcija kod osoba koje poste. Metabolizira se putem enzimskog sustava CYP3A4 pa je potrebna korekcija doze u slučaju paralelne primjene s inhibitorima (fluvoksamin, ciprofloksacin i ketokonazol) ili induktorima CYP3A4 (Gospina trava, rifampicin). Oprez je također potreban kod bolesnika koji uzimaju varfarin, digoksin i fenitoin te antihipertenzive (zbog hipotenzivnog učinka), a kontraindiciran je kod bolesnika s infarktom miokarda. Primjena trazodona povezana je i s (doduše rijetkom) pojavom prijavizma. Ne preporuča se primjena kod trudnica, dojilja te djece.^{46,47}

Mirtazapin

Mirtazapin svoje hipnotsko svojstvo ostvaruje blokiranjem H1 i 5HT2A receptora također u nižim terapijskim dozama od onih potrebnima za antidepresivno djelovanje.⁴⁸ Vrijeme poluživota je između 20 i 40 sati. Metabolizira se putem CYP1A2, 2D6 i 3A4, a slabi je inhibitor 1A2 i 3A4. Od nuspojava treba istaknuti suhoću usta, konstipaciju, sedaciju, vrtoglavicu, porast apetita, porast razine triglicerida, kolesterola i jetrenih enzima. Zbog duljine poluživota može uzrokovati produljenu sedaciju sa sljednom opasnošću za pad, kognitivne i motoričke poteškoće, a zbog porasta metaboličkih parametara i tjelesne težine potreban je oprez kod bolesnika s metaboličkim poremećajima. Zbog svega navedenog mirtazapin se preporuča kod bolesnika kod kojih drugi lijekovi nisu postigli učinak, a posebno je podesan za liječenje nesаницe kod bolesnika s agitiranom slikom depresivnog poremećaja.⁴⁹

Amitriptilin

Klasični, triciklički antidepresiv, koji polako napušta hrvatsko tržište, svoje sedativno djelovanje ostvaruje blokadom histaminskih, muskarinskih te adrenergičkih receptora pri nižim dozama.⁵⁰ Metabolizira se putem CYP2D6 sustava pa je potreban oprez pri paralelnom uzimanju oralnih kontraceptiva, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, antipsihotika i acetilsalicilne kiseline. Posebnu pozornost treba posvetiti paralelnoj primjeni lijekova koji produljuju QT interval. Najčešće nuspojave su suhoća usta, konstipacija, zamagljen vid, posturalna hipotenzija, snižen epileptički prag. Lijek je kontraindiciran kod bolesnika sa smetnjama srčanog provođenja, infarktom miokarda, glaukomom uskog kuta.⁵⁰

Antipsihotici

Primjena antipsihotika u liječenju nesаницe, posebno onih tipičnih široko je rasprostranjena, posebno kod osoba starije životne dobi kod kojih je ponekad teško razlikovati delirantne epizode u sklopu demencije od nesаницe. Djelovanjem na čitav niz receptora i

neurotransmitterskih putova (nigrostrijatalni, mezolimbički, mezokortikalni, tuberoinfundibularni) antipsihotici ostvaruju čitav niz različitih terapijskih učinaka pa tako i hipnotsko.⁵¹

Kvetiapin

Ovaj atipični antipsihotik hipnotičko djelovanje ostvaruje putem blokade histaminskih i serotoninergičkih receptora. Vršnu koncentraciju postiže nakon 90 minuta, a vrijeme poluživota je oko šest sati.⁵² Metabolizira se putem sustava CYP3A4. Paralelna primjena s inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, makrolidi) može značajno povećati njihovu dozu. Kvetiapin se u skupini atipičnih antipsihotika ističe velikim rasponom doze (od 25 do 1000 mg) pri čemu ovisno o dozi pokazuje i značajno različito terapijsko djelovanje. U terapiji nesanicice primjenjuju se niže doze (od 25 do 100 mg) pri čemu dominira djelovanje na H1, α_1 i α_2 adrenergičke te 5-HT1A serotonininske receptore, u višim dozama djeluje na druge serotoninergičke i dopaminske receptore. U usporedbi s drugim antipsihoticima kvetiapin je manje povezan s ekstrapiramidnim nuspojavama, ali može potaknuti porast težine, metabolički sindrom i produljenje QT intervala.⁵³ Osim ovih, odgođenih nuspojava, primjena kvetiapina povezana je sa sedacijom, umorom, suhoćom usta, konstipacijom. Ne preporuča se primjena kvetiapina kod djece, trudnica i dojilja.⁵³

Olanzapin

Olanzapin je atipični antipsihotik koji djeluje na niz dopaminskih, serotoninergičkih, histaminskih, adrenergičkih i muskarinskih receptora, a hipnotičko djelovanje ostvaruje snažnom blokadom H1 receptora. Vršnu koncentraciju ostvaruje nakon šest sati, a vrijeme poluživota je oko 30 sati. Metabolizira se putem CYP1A2 i CYP2D6 sustava, 30% sporije kod osoba ženskog spola, a kod osoba starijih od 65 godina vrijeme poluživota je za oko 50% dulje. Najčešće nuspojave su sedacija, suhoća usta, hipotenzija, porast tjelesne težine, opstipacija, razvoj šećerne bolesti.⁴⁹

Promazin i levomepromazin

Ovi klasični antipsihotici koji su ranije bili često propisivani za nesanicu poglavito kod osoba starije životne dobi zbog nepovoljnog profila nuspojava (izražena hipotenzija, produljena sedacija, konstipacija, retencija urina) danas se smatraju opsolentnima u liječenju nesanicice.⁴⁹

Antiepileptici

Gabapentin

Gabapentin ima strukturu analgonu GABA-i, glavnom inhibitornom neurotransmiteru u SŽS. Mehanizam djelovanja nije posve jasan, ali se pretpostavlja kako djelovanje ostvaruje blokadom $\alpha 2\delta$ podjedinice o naponu ovisnih kalcijjskih kanala. U Hrvatskoj je gabapentin registriran za liječenje epilepsije te periferne neuropatske boli, stoga je njegova primjena u liječenju nesanice “off-label”.^{54,55} Izlučuje se putem bubrega pa se kod bolesnika s bubrežnim bolestima preporuča primjena nižih doza, a oprez je potreban i kod paralelne primjene opioida ili opijata. U liječenju nesanice primjenjuju se doze od 600 mg, a najčešće nuspojave su pospanost, umor, periferni edem ekstremiteta. Opisani su razvoj tolerancije i zlouporabe, sa simptomima sustezanja nakon naglog prekida uzimanja. Lijek mogu uzimati i djeca, a primjena kod trudnica i dojilja zahtijeva poseban oprez i strogu kliničku procjenu.⁵⁴

Pregabalin

Pregabalin je trenutno u Hrvatskoj registriran za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja, epilepsije i neuropatske boli. Kao i gabapentin djeluje putem blokade α -2delta podjedinice o naponu ovisnih kalcijjskih kanala. Vršnu koncentraciju doseže nakon 90 minuta, a vrijeme poluživota je oko 6 sati. Izlučuje se putem bubrega pa se kod bolesnika s bubrežnim bolestima preporuča primjena nižih doza, a oprez je potreban i kod paralelne primjene opioida ili opijata. U liječenju nesanice primjenjuju se doze od 75 do 300 mg, a najčešće nuspojave su pospanost, umor i porast tjelesne težine tijekom dulje primjene. Karakteristika gabapentina i pregabalina je promocija sporovalnog spavanja za razliku od većine drugih lijekova koji se koriste u terapiji nesanice.⁵⁶

Antihistaminici

Doksilamin

Doksilamin je derivat etanolamina koji blokira učinak H1 histaminskih receptora.⁵⁷ Nakon peroralne primjene, doksilamin se apsorbira brzo i gotovo u potpunosti. Početak djelovanja je unutar 30 minuta, a djelovanje traje tri do šest sati. Metabolizam se odvija primarno u jetri, a poluvrijeme eliminacije je 10 sati. Kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre, starijih ili oslabljenih bolesnika, koji su osjetljiviji na učinke doksilamina, dozu treba smanjiti. Djeca, adolescenti i trudnice ne smiju uzimati doksilamin. Iako se doksilamin može nabaviti bez recepta, potreban je oprez zbog moguće intoksikacije.³⁹

Fitoterapeutici

Postoji čitav niz fitoterapeutika koji se primjenjuju kod oboljelih od nesanice, a u Hrvatskoj se najčešće radi o pripravcima valerijane, pasiflore, lavande i matičnjaka, uobičajeno u kombinaciji s melatoninom ili magnezijem. Najveći problem s ovim pripravcima je niska razina dokaza o djelotvornosti i moguće interakcije s lijekovima pa se njihova primjena ne može preporučiti.^{58,59,60}

Završne napomene uz farmakoterapiju

Dosadašnja istraživanja uglavnom su se bazirala na relativno kratkotrajnoj primjeni hipnotika (četiri tjedna za benzodiazepine i Z lijekove, a do 12 tjedana za sedativne antidepressive). Aktualni dijagnostički kriteriji iznimno su strogi (i vremenski iscrpljujući za bolesnike), a ukoliko se u obzir uzmu i podaci o kronicitetu poremećaja dolazimo do logičnog pitanja opravdanosti propisivanja lijekova tijekom samo nekoliko tjedana. Opravdanje za ovako relativno kratko propisivanje hipnotika jest potencijalni razvoj zlouporabe i/ili ovisnosti, pojava povratne nesanice, promjena arhitekture spavanja. Ipak, uzimajući u obzir značaj insomnijskih tegoba (dnevni i noćni), njihov utjecaj na ishode liječenja drugih poremećaja (npr. kardiovaskularnih) mišljenja smo kako se odluka o duljini liječenja hipnoticima treba donositi na principu personalizirane medicine, odnosno kako je potrebno odvagati *pro et contra* kod svakog pojedinog bolesnika. Osim toga, uzimajući u obzir fluktuirajuću sliku nesanice (*doslovno iz noći u noć*) može se postaviti pitanje treba li hipnotike uzimati svaku noć ili samo po potrebi te kako definirati "po potrebi". Logikom prevencije moglo bi se preporučiti uzimanje lijeka ukoliko bolesnik sutradan ima primjerice neku zahtjevniju aktivnost. S druge strane, uslijed duljine vremena djelovanja prekasno uzimanje lijeka može rezultirati sedacijom tijekom dana i narušenim dnevnim funkcioniranjem. Za sada nema sustavnih istraživanja koja bi dala odgovor na ova pitanja te se i ovdje preporuča strogo individualni pristup oboljelima.⁶¹

Slična je situacija i s (postupnim) ukidanjem hipnotika – nema jasnih pravila kako bi se hipnotici trebali ukidati, ali se svakako preporučuje postupno smanjivanje doze tijekom barem deset dana, s ciljem izbjegavanja eventualnih simptoma sustezanja (a što je posebno izraženo kod benzodiazepina i kratkodjelujućih Z lijekova).

Tablica 3. Zaključci smjernica za liječenje nesanice / conclusions of the guidelines for insomnia treatment

Zaključci smjernica za liječenje nesanice / Conclusions of the Guidelines for Insomnia Treatment	Razina dokaza^a / Level of evidence	Snaga preporuke^b / Strength of Recommendation
Kognitivno-bihevioralna terapija za liječenje nesanice (eng. Cognitive-behavioral therapy for Insomnia, CBT-i) učinkovita je u smanjenju simptoma nesanice. KBT-i je prva metoda izbora liječenja nesanice.	A	100 %
Najučinkovitije komponente KBT-i za liječenje nesanice su restrikcija spavanja i kontrola podražaja.	A	100 %
Online KBT-i učinkovita je metoda liječenja nesanice, ali i nadalje prednost treba dati tretmanu uživo.	A	99 %
KBT- i je metoda s malim brojem zabilježenih nuspojava: namjerno smanjena budnost, glavobolja, kognitivni simptomi, nervoza. Nema opasnosti od ozbiljnih nuspojava.	A	100 %
KBT-i je superioran nad farmakoterapijom u dugoročnom liječenju nesanice, dok je kratkoročna učinkovitost podjednaka.	A	100 %
Najbolji rezultati se postižu ako se kao prva metoda liječenja koriste bihevioralne tehnike KBT-I koje potom slijede kognitivne tehnike ili liječenje hipnotikom, primjerice zolpidemom.	A	100 %
Melatonin nije indiciran za liječenje nesanice, već za liječenje poremećaja cirkadijanog ritma.	C	100 %

Trazodon je jedini antidepresiv odobren za liječenje nesanice. Preporučene doze su niže od antidepresivnih: 50-150 mg.	A	100 %
Kao druga linija liječenja, može se tretirati nesanicu s jednim od slijedećih lijekova: mirtazapin u nižim dozama od antidepresivnog učinka: 15-30 mg. niže doze tricikličkih antidepresiva, npr. amitriptilin od 10 mg. niže doze atipičnih antipsihotika, npr. kvetiapin do 100 mg. niže doze gabapentina, npr. 300 mg.	A, B, C	100 %
Ne može se preporučiti primjena fitoterapeutika zbog niske razine dokaza o djelotvornosti i interakcija s lijekovima.	C	90 %
50% odgovarajuće liječenih pacijenata s nesanicom ulazi u remisiju, što upućuje na potrebu za nastavkom istraživanja najoptimalnijih metoda liječenja nesanice.	A	100 %

a A = temelji se na barem jednoj randomiziranoj kontroliranoj studiji iz literature iz područja (snaga dokaza Ia, Ib); B = kvalitetno dizajnirana (ne nužno randomizirana kontrolirana) studija iz područja (snaga dokaza IIa, IIb, III); C = temelji se na izvješću stručnjaka i/ili na kliničkom iskustvu autoriteta, nedostaju kvalitetne kliničke studije (snaga dokaza IV).

b Snaga preporuke je postotak slaganja između stručnih mišljenja autora ovih smjernica.

Zaključak

Ove prve hrvatske smjernice za liječenje nesanice imaju za glavni cilj prikazati trenutne terapijske mogućnosti, ali ponajviše pomoći kliničarima u svakodnevnom radu s oboljelima od iznimno čestog i bremenitog poremećaja koji je terapijski iznimno zahtjevan. Medicina spavanja iznimno je propulzivno područje, a nesanica kao zaseban klinički entitet u zadnjih

dvadesetak godina zauzima sve veće mjesto u ordinacijama liječnika u Hrvatskoj. Dosadašnji obrasci liječenja morali bi se korigirati u smjeru sve veće dostupnosti kognitivno-bihevioralne terapije te racionalne primjene dostupnih, farmakokinetički primjernih hipnotika uzimajući u obzir njihov učinak na arhitekturu spavanja. Autori ovih smjernica nastavit će pratiti najnovije preporuke vodećih američkih i europskih somnoloških društva te će prema potrebi ažurirati ove smjernice.

LITERATURA

1. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, i sur. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
2. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, Carney CE, Harrington JJ, Lichstein KL, i sur. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2021;17:255–62.
3. Berkman ND, Lohr KN, Ansari M, McDonagh M, Balk E, Whitlock E, i sur. Grading the Strength of a Body of Evidence When Assessing Health Care Interventions for the Effective Health Care Program of the Agency for Healthcare Research and Quality: An Update. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews (Prepared by the RTI-UNC Evidence-based Practice Center under Contract No. 290- 2007-10056-I). AHRQ Publication No. 13(14)-EHC130-EF.* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
4. Kovačević M, Gospodnetić P, Vranešić Bender D, Radanac S, Munjiza A, Martinac K i sur. Smjernice za nutritivnu potporu kod kroničnih rana*. *Liječnički vjesnik.* 2024;146(7-8):245-263. <https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-1>
5. Kryger MH, Roth T, Goldstein CA, urednici. *Principles and practice of sleep medicine.* 2 vol.7 izd. Philadelphia: Elsevier; 2021.
6. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297-307. doi:10.1016/s1389-9457(00)00065-4.
7. *The AASM International Classification of Sleep Disorders – Third Edition. Text Revision (ICSD-3-TR).* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2023.

8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
9. World Health Organization. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems (10th revision). Geneva: World Health Organization; 2019.
10. World Health Organization. ICD-11: International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics: 11th revision. Geneva: World Health Organization; 2022.
11. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti CLA, i sur. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023;32(6):e14035. oi: 10.1111/jsr.14035.
12. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, i sur. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):447-53. doi: 10.1001/archinternmed.2008.610.
13. Komada Y, Nomura T, Kusumi M, Nakashima K, Okajima I, Sasai T, i sur. A two-year follow-up study on the symptoms of sleep disturbances/insomnia and their effects on daytime functioning. *Sleep Med.* 2012;13(9):1115-21. doi: 10.1016/j.sleep.2012.05.015.
14. Zhang J, Lam SP, Li SX, Yu MW, Li AM, Ma RC, i sur. Long-term outcomes and predictors of chronic insomnia: a prospective study in Hong Kong Chinese adults. *Sleep Med.* 2012;13(5):455-62. doi: 10.1016/j.sleep.2011.11.015.
15. Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Sampson NA, Shahly V, i sur. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, Second Edition criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry.* 2011;69(6):592-600. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.023.
16. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep. Med Rev.* 2002;6(2):97-111. doi: 10.1053/smr.2002.0186.
17. Grandner MA, Patel NP, Gehrman PR, Xie D, Sha D, Weaver T, Gooneratne N. Who gets the best sleep? Ethnic and socioeconomic factors related to sleep complaints. *Sleep Med.* 2010;11(5):470-8. doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.006.
18. Gellis LA, Lichstein KL, Scarinci IC, Durrence HH, Taylor DJ, Bush AJ, i sur. Socioeconomic status and insomnia. *J Abnorm Psychol.* 2005;114(1):111-8. doi:10.1037/0021-843X.114.1.111.

19. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006;29(1):85-93. doi: 10.1093/sleep/29.1.85.
20. Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, Mérette C, LeBlanc M, Savard J. Incidence, Persistence, and Remission Rates of Insomnia Over 5 Years. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2018782. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18782.
21. Bjorøy I, Jørgensen VA, Pallesen S, Bjorvatn B. The Prevalence of Insomnia Subtypes in Relation to Demographic Characteristics, Anxiety, Depression, Alcohol Consumption and Use of Hypnotics. *Front Psychol*. 2020;11:527. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00527.
22. Van Gastel A. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2018;13(2):147-159. doi:10.1016/j.jsmc.2018.02.001.
23. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med. Rev.*, 2009;13:205–214. doi: 10.1016/j.smr.2008.06.001.
24. Maurer LF, Schneider J, Miller CB, Espie CA, Kyle SD. The clinical effects of sleep restriction therapy for insomnia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101493. doi: 10.1016/j.smr.2021.101493.
25. Jansson-Fröjmark M, Alfnsson S, Bohman B, Rozental A, Norell-Clarke A. Paradoxical intention for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. 2022;31(2):e13464. doi: 10.1111/jsr.13464.
26. Simon L, Steinmetz L, Feige B, Benz F, Spiegelhalder K, Baumeister H. Comparative efficacy of onsite, digital, and other settings for cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):1929. doi: 10.1038/s41598-023-28853-0.
27. Espie CA, Emsley R, Kyle SD, Gordon C, Drake CL, Siriwardena AN, i sur. Effect of Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Health, Psychological Well-being, and Sleep-Related Quality of Life: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(1):21-30. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2745.
28. Sunnhed R, Hesser H, Andersson G, Carlbring P, Morin CM, Harvey AG, i sur. Comparing internet-delivered cognitive therapy and behavior therapy with telephone support for insomnia disorder: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2020;43(2):zsz245. doi: 10.1093/sleep/zsz245.
29. Kyle SD, Siriwardena AN, Espie CA, Yang Y, Petrou S, Ogburn E, i sur. Clinical and cost-effectiveness of nurse-delivered sleep restriction therapy for insomnia in primary

- care (HABIT): A pragmatic, superiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10406):975–87. doi:10.1016/S0140-6736(23)00683-9.
30. Steinmetz L, Simon L, Feige B, Riemann D, Johann AF, Ell J, i sur. Network meta-analysis examining efficacy of components of cognitive behavioural therapy for insomnia. *ClinPsychol Rev*. 2024;114:102519. doi: 10.1016/j.cpr.2024.102519.
 31. Hertenstein E, Trinca E, Wunderlin M, Schneider CL, Züst MA, Fehér KD, i sur. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with mental disorders and comorbid insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2022;62:101597. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101597..
 32. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, i sur. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):5-11. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.5.
 33. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2012;13:40. doi: 10.1186/1471-2296-13-40.
 34. Morin CM, Edinger JD, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Krystal AD, Guay B, i sur. Effectiveness of Sequential Psychological and Medication Therapies for Insomnia Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(11):1107-1115. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1767.
 35. Jernelöv S, Blom K, Hentati Isacson N, Bjurner P, Rosén A, Kraepelien M, i sur. Very long-term outcome of cognitive behavioral therapy for insomnia: one- and ten-year follow-up of a randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther*. 2022;51(1):72-88. doi: 10.1080/16506073.2021.2009019.
 36. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus*. 2002;11(2_Psihofarmakologija):183-188. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19970>
 37. Lader M. Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addiction* 2011;106(12):2086–2109.
 38. Koren A, Koren L, Marcec R, Marcinko D, Likic R. Evolving Trends and Economic Burden of Benzodiazepine Use: Insights From a 10-Year Predictive Model. *Value Health Reg Issues*. 2024;40:70-73. doi: 10.1016/j.vhri.2023.10.005.
 39. Matheson EM, Brown BD, DeCastro AO. Treatment of Chronic Insomnia in Adults. *Am Fam Physician*. 2024;109(2):154-160.

40. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018;39(06): 990–1028.
41. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non- 24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2015;11(10):1199–1236.
42. Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK. Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2019;33(12):1167–1186.
43. Hodoba D. Disturbances of Sleep and Wakefulness and Their Treatment. *Medicus.* 2002;11(2_Psihofarmakologija):193-206.
44. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, i sur. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD010753. doi: 10.1002/14651858.CD010753.pub2.
45. Lou BX, OksM. Insomnia: Pharmacologic Treatment. *Clin Geriatr Med.* 2021;37(03):401–415. doi: 10.1016/j.cger.2021.04.003.
46. Zheng Y, Lv T, Wu J, Lyu Y. Trazodone changed the polysomnographic sleep architecture in insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022;12(01):14453.
47. Yi XY, Ni SF, Ghadami MR, Meng HQ, Chen MY, Kuang L, i sur. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med.* 2018;45:25-32. doi: 10.1016/j.sleep.2018.01.010.
48. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Lavergne F, Wilmotte J. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology* 2002;46(04):197–201. doi: 10.1159/000067812.
49. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):197-245. doi:10.1124/pr.117.014381.
50. Bakker MH, Hugtenburg JG, van Straten A, van der Horst HE, Slottje P. Effectiveness of low-dose amitriptyline and mirtazapine for insomnia disorder: study protocol of a

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial in general practice (the DREAMING study). *BMJ Open*. 2021;11(9):e047142.
51. Khaledi-Paveh B, Maazinezhad S, Rezaie L, Khazaie H. Treatment of chronic insomnia with atypical antipsychotics: results from a follow-up study. *Sleep Sci*. 2021;14(1):27-32. doi:10.5935/1984-0063.20190149.
 52. Lin CY, Chiang CH, Tseng MM, Tam KW, Loh EW. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;67:22-36. doi:10.1016/j.euroneuro.2022.11.008.
 53. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(5):286-294. doi:10.3949/cjm.88a.20031
 54. Rosenberg RP, Hull SG, Lankford DA, Mayleben DW, Seiden DJ, Furey SA, i sur. A randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled, multicenter, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(10):1093-100.
 55. Furey SA, Hull SG, Leibowitz MT, Jayawardena S, Roth T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 28-day, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(10):1101-9.
 56. Carvalho BMS, Chaves J, da Silva AM. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture parameters in adults. *Sleep Sci*. 2022;15(2):224-244. doi: 10.5935/1984-0063.20220045.
 57. Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2012;52(6):e210-9.
 58. Di Pierro F, Sisti D, Rocchi M, Belli A, Bertuccioli A, Cazzaniga M, i sur. Effects of *Melissa officinalis* Phytosome on Sleep Quality: Results of a Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Cross-Over Study. *Nutrients*. 2024;16(23):4199. doi:10.3390/nu16234199.
 59. Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2015;24:1-12. doi:10.1016/j.smrv.2014.12.003.
 60. Yeom JW, Cho CH. Herbal and Natural Supplements for Improving Sleep: A Literature Review. *Psychiatry Investig*. 2024;21(8):810-821. doi:10.30773/pi.2024.0121.
 61. Perlis M, Gehrman P, Riemann D. Intermittent and long-term use of sedative hypnotics. *Curr Pharm Des*. 2008;14(32):3456-65. doi: 10.2174/138161208786549290.