

Dijagnostika i liječenje neorganske insomnije

Erslan, Šime

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:683686>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Šime Erslan

**Dijagnostika i liječenje neorganske
insomnije**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Henigsberga i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AASM – *American Academy of Sleep Medicine* (Američka akademija medicine spavanja)

ARAS – ascendentni retikularni aktivacijski sustav

BIS – *Bergen Insomnia Scale* (Bergenska ljestvica nesanice)

BZRAs – *benzodiazepine receptor agonists* (agonisti benzodiazepinskih receptora)

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija

EEG – elektroencefalogram

EKG – elektrokardiogram

EMA – *The European Medicines Agency* (Europska agencija za lijekove)

GABA – *Gamma-Aminobutyric Acid* (gama-aminomaslačna kiselina)

ICSD-3 – *Third version of the International Classification of Sleep Disorders* (3. izdanje Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja)

ISI – *Insomnia Severity Index* (Indeks ozbiljnosti nesanice)

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

KKS – kompletna krvna slika

MKB-10 – 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

MR – magnetska rezonancija

MT – melatoninski receptor

OSA – *Obstructive Sleep Apnea* (opstruktivna apneja u snu)

PLMD – *Periodic Limb Movement Disorder* (poremećaj periodičnih pokreta udova)

PSG – polisomnografija

PSQI – *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Pittsburgh indeks kvalitete spavanja)

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

REM – *Rapid Eye Movement* (brzi pokreti očiju)

RLS – *Restless Legs Syndrome* (sindrom nemirnih nogu)

SAD – Sjedinjene Američke Države

SCI – *Sleep Condition Indicator* (Indikator stanja spavanja)

TCA – *Tricyclic antidepressants* (triciklički antidepresivi)

VLPO – Ventrolateral preoptic nucleus (ventrolateralna preoptička jezgra)

Sadržaj

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD	1
4. DEFINICIJA.....	1
5. PATOFIZIOLOGIJA NESANICE	4
6. EPIDEMIOLOGIJA NESANICE.....	5
7. UTJECAJ NESANICE NA ZDRAVLJE.....	6
8. DIJAGNOSTIKA NESANICE.....	7
8.1. Ljestvice za procjenu nesanice	9
8.2. Polisomnografija (PSG).....	9
9. LIJEČENJE NESANICE.....	12
9.1. Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT).....	13
9.2. Farmakoterapija.....	15
9.2.1. Benzodiazepini i agonisti benzodiazepinskih receptora (BZRAs)	15
9.2.2. Antidepresivi.....	16
9.2.3. Antipsihotici.....	17
9.2.4. Antikonvulzivi	18
9.2.5. Antihistaminici	18
9.2.6. Melatonin	18
9.3. Dugoročna farmakoterapija	19
9.4. Usporedba kognitivno-bihevioralne terapije i farmakoterapije.....	20
9.5. Nuspojave terapije.....	20
9.6. Ostale vrste terapije.....	21
10. ZAKLJUČAK.....	22
11. ZAHVALE	23
12. LITERATURA	24
13. ŽIVOTOPIS	32

1. SAŽETAK

Dijagnostika i liječenje neorganske insomnije

Šime Erslan

Insomnija ili nesanica je najčešći poremećaj spavanja kojeg karakteriziraju teškoće u započinjanju ili održavanju spavanja, i posljedično poremećaji u dnevnom funkcioniranju. Zahvaća oko 10 – 20 % populacije, osobito žene i starije osobe. Može se javiti u kratkotrajnom ili kroničnom obliku, ili udružena s drugim bolestima. Točan patofiziološki mehanizam nastanka neorganske insomnije još uvijek nije do kraja razjašnjen. Dokazano je da nesanica i manjak sna imaju brojne negativne utjecaje na zdravlje pojedinca, poput povećanog rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, pretilosti, šećerne bolesti tip 2 i ozljeda. Insomnija je često udružena s različitim psihijatrijskim bolestima poput depresije, anksioznog poremećaja, bipolarnog poremećaja i psihoza. Dijagnoza se temelji na detaljnoj anamnezi, povijesti spavanja i subjektivnom iskustvu oboljelih pojedinaca. Ovisno o potrebi mogu se koristiti i druge dijagnostičke metode poput različitih dostupnih ljestvica i upitnika o spavanju ili polisomnografije. Prva linija liječenja nesanice je kognitivno-bihevioralna terapija (KBT). Ona se sastoji od psihoedukacije o higijeni spavanja, treninga opuštanja, terapije kontrole podražaja, terapije ograničenja spavanja i kognitivne terapije. Ako je KBT nedostupna ili neučinkovita, u liječenju se mogu koristiti različite vrste farmakoterapije poput benzodiazepina, BZRAs, antidepresiva ili melatonina. Zbog brojnih i učestalih nuspojava benzodiazepina i BZRAs, osobito u starijoj populaciji, preporučuju se samo u kratkotrajnom liječenju nesanice. Melatonin je znatno sigurniji lijek, ali su potrebna daljnja istraživanja o njegovoj kliničkoj djelotvornosti. U dugoročnom liječenju je preporučena kombinacija kognitivno-bihevioralne terapije i farmakoterapije. Pri tome su važni povremeni prekidi farmakoterapije hipnoticima uz nastavak kognitivno-bihevioralne terapije.

Ključne riječi: nesanica, povijest spavanja, kognitivno-bihevioralna terapija, benzodiazepini

2. SUMMARY

Diagnostics and treatment of non-organic insomnia

Šime Erslan

Insomnia is the most common sleep disorder characterized by difficulty in initiating or maintaining sleep, and consequent disturbances in daily functioning. It affects approximately 10 – 20 % of the population, especially women and the elderly. It can occur as a short-term or chronic condition, or related to other diseases. The exact pathophysiological mechanism of non-organic insomnia has not been fully discovered yet. It has been proven that insomnia and lack of sleep have a lot of negative effects on an individual's health, such as an increased risk of developing cardiovascular diseases, obesity, type 2 diabetes, and injuries. Insomnia is often associated with various psychiatric conditions such as depression, anxiety disorder, bipolar disorder and psychosis. The diagnosis is based on a detailed medical history, sleep history, and subjective experience of affected individuals. Depending on the need, other diagnostic methods such as various available scales and sleep questionnaires or polysomnography can be used. The first-line treatment for insomnia is a cognitive-behavioral therapy (CBT). It consists of psychoeducation on sleep hygiene, relaxation training, stimulus control therapy, sleep restriction therapy and cognitive therapy. If CBT is unavailable or ineffective, different types of pharmacotherapy such as benzodiazepines, BZRAs, antidepressants or melatonin may be used. Due to the numerous and frequent side effects of benzodiazepines and BZRAs, especially in the elderly population, they are only recommended as a short-term treatment for insomnia. Melatonin is a much safer drug, but further research on its clinical efficacy is required. In long-term treatment, a combination of cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy is recommended. Occasional cessations of hypnotic pharmacotherapy are important, combined with the continuation of cognitive-behavioral therapy.

Keywords: insomnia, sleep history, cognitive-behavioral therapy, benzodiazepines

3. UVOD

Insomnija ili nesanica je najčešći poremećaj spavanja. Može biti kratkotrajna ili akutna i kronična. Predstavlja značajan teret za zdravstveni sustav, osobito u razvijenijim zemljama poput SAD-a gdje se izravni i neizravni troškovi procjenjuju na preko 100 milijardi dolara godišnje. Nesanica ima negativan utjecaj na ranjive skupine pacijenata, pogotovo one s pridruženim psihijatrijskim i drugim bolestima, vojno osoblje, branitelje i općenito osobe starije životne dobi. Prema trećem izdanju Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (ICSD-3) iz 2014., nesanicu možemo podijeliti na kratkotrajnu (simptomi traju kraće od 3 mjeseca), kroničnu (simptomi traju 3 mjeseca ili dulje) i ostale vrste nesanice. Nesanicu često izaziva određeni životni stresor ili stresni događaj poput akutne boli ili traumatskog događaja. Pacijenti obično identificiraju probleme povezane sa zdravljem, obitelji, poslom ili školom kao faktore koji izazivaju nesanicu. Moguć je prestanak simptoma nesanice kada se stresor povuče ili se pacijent nauči nositi s njime, ili je moguća progresija u kroničnu nesanicu. Perpetuirajući čimbenici, poput neprilagođenog ponašanja (npr. dnevno spavanje ili provođenje previše vremena u krevetu), neprimjerenih misli i strategija suočavanja, omogućuju da se nesanica nastavi i nakon što se izvorni okidači razriješe. Nesanica se može javiti kao primarni poremećaj spavanja, simptom drugog poremećaja spavanja (npr. opstruktivna apneja u snu, OSA; sindrom nemirnih nogu, RLS; ili poremećaj periodičnih pokreta udova, PLMD) ili komorbidni poremećaj spavanja (1).

4. DEFINICIJA

Insomniju ili nesanicu možemo definirati kao poteškoće u započinjanju ili održavanju sna, ili ranojutarnje buđenje povezano s poremećenim dnevnim funkcioniranjem, poput smanjene kognitivne sposobnosti, umora ili poremećaja raspoloženja. U većini europskih zemalja, pa tako i u Hrvatskoj, liječnici i psihoterapeuti koriste dijagnostičke kriterije 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10, 1992.) koji su prikazani u tablici 1, da bi postavili dijagnozu insomnije. Dijagnoza se temelji isključivo na subjektivnom iskustvu oboljelih pojedinaca. Nisu

potrebni kvantitativni kriteriji za latenciju početka spavanja, trajanje spavanja ili učestalost i trajanje noćnih buđenja. Postoji više vrsta insomnija, na primjer neorganska insomnija ili insomnija udružena sa somatskim ili duševnim poremećajima. Pojam 'neorganska insomnija' odnosi se na činjenicu da ovaj poremećaj spavanja nema specifičan i prepoznatljiv somatski poremećaj u svojoj podlozi (2).

Tablica 1. 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) (2)

Dijagnostički kriteriji za neorgansku insomniju (F51.0) prema MKB-10:
• Poremećaj započinjanja ili održavanja sna, ili loša kvaliteta sna.
• Poremećaji spavanja javljaju se najmanje tri puta tjedno u razdoblju od 1 mjeseca.
• Oboljeli su izrazito fokusirani na poremećaj sna (osobito noću) i brinu o negativnim posljedicama nesanice.
• Nedovoljno trajanje i kvaliteta sna povezana je s visokim stupnjem patnje ili narušava svakodnevne aktivnosti.

Druga definicija koja se često koristi u kliničkoj praksi je ona iz treće verzije Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (ICSD-3, 2014.). Da bi se postavila dijagnoza prema toj definiciji, mora postojati poremećaj spavanja (kriterij A) i povezano dnevno oštećenje (kriterij B). Nadalje, poremećaj spavanja mora se javljati najmanje 3 noći tjedno u razdoblju od 3 mjeseca da bi se dijagnosticirao kao klinički relevantan poremećaj. Ako su dijagnostički kriteriji ispunjeni zajedno s mentalnim ili somatskim poremećajem, dijagnosticiraju se oba poremećaja. Dijagnostički kriteriji za kroničnu insomniju prema trećoj verziji Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (ICSD-3, 2014.) su prikazani u tablici 2 (2).

Tablica 2. 3. verzija Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (ICSD-3, 2014.)
(2)

Dijagnostički kriteriji za kroničnu insomniju prema ICSD-3	
<p>A. Pacijent prijavljuje, ili pacijentov roditelj ili njegovatelj primjećuje jedno ili više od sljedećeg:</p>	1. Poteškoće pri započinjanju spavanja.
	2. Poteškoće s održavanjem sna.
	3. Buđenje ranije od željenog.
	4. Otpor prema odlasku u krevet prema odgovarajućem rasporedu.
	5. Poteškoće sa spavanjem bez intervencije roditelja ili skrbnika.
<p>B. Pacijent prijavljuje, ili pacijentov roditelj ili njegovatelj primjećuje jedno ili više od sljedećeg u vezi s poteškoćama spavanja noću:</p>	1. Umor ili malaksalost.
	2. Poremećaj pažnje, koncentracije ili pamćenja.
	3. Narušeno društveno, obiteljsko, profesionalno ili akademsko djelovanje.
	4. Poremećaji raspoloženja ili razdražljivost.
	5. Dnevna pospanost.
	6. Problemi u ponašanju (npr. hiperaktivnost, impulzivnost, agresivnost).
	7. Smanjena motivacija, energija ili inicijativa.
	8. Sklonost pogreškama ili nesrećama.
	9. Zabrinutost ili nezadovoljstvo spavanjem.
<p>C. Prijavljene pritužbe na spavanje ili budnost ne mogu se objasniti isključivo neadekvatnom mogućnošću (tj. dovoljno vremena je dodijeljeno za spavanje) ili neadekvatnim okolnostima (tj. okruženje je sigurno, mračno, tiho i ugodno) za spavanje.</p>	
<p>D. Poremećaj spavanja i povezani dnevni simptomi javljaju se najmanje tri puta tjedno.</p>	

E. Poremećaj spavanja i povezani dnevni simptomi prisutni su najmanje 3 mjeseca.
--

F. Teškoće spavanja ili budnosti nisu bolje objašnjene drugim poremećajima spavanja.
--

5. PATOFIZIOLOGIJA NESANICE

Nesanica se javlja kao posljedica složene interakcije psihološkog kognitivnog uzbuđenja i promijenjenih cirkadijanih i homeostatskih mehanizama. Poremećena funkcija „prekidača spavanje – budnost“ također može doprinijeti nesanici. Tijekom spavanja dolazi do sporog prijelaza kroz faze spavanja bez brzih pokreta očiju (non-REM) do faza spavanja s brzim pokretima očiju (REM). Prema Američkoj akademiji medicine spavanja (AASM), spavanje se može podijeliti u 5 progresivnih faza:

1. Faza W (*wakefulness* – budnost)
2. Faza N1 (opuštena budnost)
3. Faza N2 (lagano spavanje)
4. Faza N3 (duboko ili sporovalno spavanje)
5. Stadij R (REM spavanje ili sanjanje)

Faze N1-N3 su faze non-REM spavanja u kojima je kortikalna aktivnost niska, dok je mozak visoko aktivan tijekom REM faze spavanja. Više moždanih centara radi zajedno na promicanju sna ili budnosti. Ciklus spavanja i buđenja je složen proces u kojem se budnost i spavanje uključuju i isključuju od strane recipročnih sustava u povratnoj petlji. Budnost je rezultat pojačane aktivnosti u moždanom deblu i stražnjim jezgrama hipotalamusa, što se još naziva i ascendentni retikularni aktivacijski sustav (ARAS). Ovaj sustav se projicira u moždanu koru. Moždana kora i limbički sustav dodatno modificiraju budnost. Centri za poticanje spavanja u prednjem hipotalamusu projiciraju se u moždano deblo i stražnje centre za poticanje uzbuđenja i funkcioniraju s lateralnim hipotalamusom kao prekidač za spavanje i budnost. Navedeni model ciklusa spavanja i buđenja često se naziva i „prekidač spavanje-budnost“ jer omogućuje da netko bude budan ili da spava, ali ne oboje istovremeno. Preko mehanizma prebacivanja, trenutno aktivno stanje potiskuje drugo stanje sve dok cirkadijani ritmovi ne induciraju prijelaz u recipročno stanje. U mozgu, ascendentni

retikularni aktivacijski sustav (ARAS) potiče budnost, a ventrolateralna preoptička jezgra (VLPO) hipotalamusa potiče spavanje. Tijekom budnosti, ARAS inhibira VLPO putem aktivacije kolinergičkih neurona, monoaminergičkih neurona i jezgri oreksina u lateralnom hipotalamusu. Oreksin je neuropeptid koji potiče budnost i opreznost te utječe na balans između sna i budnosti. Aktivacija oreksinskog sustava održava tijekom duljeg vremena potpuno budno stanje, dok deaktivacija oreksinskog sustava omogućuje san tijekom noći. Spavanje je uvjetovano homeostatskom inhibicijom oreksinskog sustava u snu. Tijekom spavanja, ventrolateralna preoptička jezgra (VLPO) inhibira ARAS putem 2 inhibitora neurotransmitera, gama-aminomaslačne kiseline (GABA) i galanina. GABA je neurotransmitter koji najviše potiče san, noradrenalin i dopamin potiču budnost, a serotonin je neophodan i za optimalan san i za budnost (1,3).

6. EPIDEMIOLOGIJA NESANICE

Insomnija je vrlo česta pojava u općoj populaciji, s time da od nje češće pate žene i prevalencija se općenito povećava s dobi (4,5). Smatra se da je u Republici Hrvatskoj prevalencija insomnije 26 %, od toga 15 % populacije pati od lakšeg oblika, dok 11 % pati od težeg oblika insomnije. Osim toga, procjenjuje se da 40 – 50 % populacije doživi neki od poremećaja spavanja barem jednom godišnje (6). Što se tiče kronične nesanicе, smatra se da od nje boluje 6 % odraslih u industrijaliziranim zemljama, iako noviji podaci iz istraživanja provedenih u Norveškoj, Ujedinjenom Kraljevstvu i Njemačkoj, ukazuju na porast prevalencije insomnije posljednjih godina na približno 10 % stanovništva (5,7–9). Nadalje, posljednjih 15 godina je primijećen i značajan porast upotrebe hipnotika u populaciji (9). U tablici 3 su navedene prevalencije nesanicе u pojedinim europskim državama.

Tablica 3. Prevalencije insomnije u pojedinim europskim državama

Prevalencija insomnije u nekim europskim državama			
Država	Autor (godina)	Veličina uzorka	Prevalencija insomnije
Engleska	Calem et al. (2012.) (7)	20 503	5,8 %
Finska	Ohayon and Partinen (2002.) (10)	982	11,7 %
Francuska	Leger et al. (2000.) (11)	12 778	19 %
Njemačka	Schlack et al. (2013.) (8)	7 988	5,7 %
Mađarska	Novak et al. (2004.) (12)	12 643	9 %
Italija	Ohayon and Smirne (2002.) (13)	3 970	7 %
Norveška	Pallesen et al. (2014.) (9)	2 000	15,5 %
Rumunjska	Voinescu and Szentagotai (2013.) (14)	588	15,8 %
Španjolska	Ohayon and Sagales (2010.) (15)	4 065	6,4 %
Švedska	Mallon et al. (2014.) (16)	1 550	10,5 %

Iz tablice 3 je vidljivo da postoje velike razlike u prevalenciji nesanice među pojedinim europskim državama, što je vjerojatno posljedica razlika u metodologiji istraživanja i korištenja različitih dijagnostičkih kriterija za potvrdu nesanice. Također je primijećena znatno veća učestalost insomnije u populaciji u istraživanjima koja su provedena od strane liječnika obiteljske medicine, na primjer u Njemačkoj 20 % i Norveškoj 50 %. To je vjerojatno posljedica korištenja različitih kriterija za postavljanje dijagnoze insomnije (17,18).

7. UTJECAJ NESANICE NA ZDRAVLJE

Različitim istraživanjima je utvrđen negativan utjecaj insomnije i manjka sna na različite organske sustave. Više meta-analiza je potvrdilo povezanost između nesanice i povećanog rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Ljudi koji pate od nesanice imaju i do 45 % veći rizik od razvoja ili umiranja od kardiovaskularnih bolesti (19). To se posebice odnosi na značajno povećan rizik oboljenja od arterijske hipertenzije i kroničnog srčanog zatajenja u bolesnika s insomnijom (20–24). Uz to je

uočen i umjereno povećan rizik od nastanka akutnog infarkta miokarda (25). Nadalje, primijećena je i povezanost između nesanice i povećanog rizika za razvoj šećerne bolesti tip 2 te bi se poremećaji spavanja trebali uzeti u obzir u kliničkim smjernicama za probir dijabetesa (26). Insomnija je često udružena i s različitim neurološkim bolestima, na što je potrebno obratiti posebnu pažnju prilikom postavljanja dijagnoze i odabira odgovarajuće terapije (27). Posebno je značajan povećan rizik od razvoja i brže progresije neurodegenerativnih bolesti, poput Alzheimerove bolesti i ostalih demencija u bolesnika s insomnijom (28). Osobe koje pate od nesanice imaju dva puta veći rizik od razvoja depresivnog poremećaja u odnosu na zdravu populaciju (29). Pacijenti koji boluju od depresije, PTSP-a, shizofrenije ili paničnog poremećaja koji su udruženi s insomnijom imaju znatno veći rizik suicidalnog ponašanja u odnosu na one s normalnim rasporedom spavanja (30). Nesanica i smanjeno ukupno vrijeme spavanja su također značajni čimbenici u nastanku nenamjernih ozljeda kod kuće, na radnom mjestu i u prometu, uključujući i fatalne ozljede (31,32). Osim same insomnije, dokazano je i da skraćeno ukupno vrijeme spavanja, prosječno manje od 6 sati, može doprinijeti razvoju pretilosti, kardiovaskularnih bolesti, arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tip 2 (33–36). Kao posljedica toga, povećana je i ukupna stopa smrtnosti od svih uzroka kod osoba, a posebice žena, koje u prosjeku spavaju manje od 6 sati ili više od 9 sati dnevno (37).

8. DIJAGNOSTIKA NESANICE

Osnovni dijagnostički postupak kod osoba koje pate od insomnije se sastoji od detaljne anamneze i povijesti bolesti s naglaskom na psihijatrijske poremećaje, povijesti spavanja, fizikalnog pregleda, osnovnih laboratorijskih pretraga te ostalih dijagnostičkih metoda poput aktigrafije i polisomnografije koje nisu nužne za postavljanje dijagnoze, ali se mogu koristiti da bi se isključili ostali potencijalni uzroci nesanice. Dijagnostički postupak treba uključivati klinički razgovor koji se sastoji od temeljite povijesti spavanja kako bi se procijenila higijena spavanja, navike spavanja, okruženje za spavanje, raspored radnog vremena, cirkadijani čimbenici i pokazatelji drugih poremećaja spavanja, poput sindroma nemirnih nogu (RLS), apneje u snu i cirkadijanih poremećaja spavanja i budnosti. Također se preporučuje i redovito vođenje dnevnika spavanja od strane pacijenta, tijekom 7 – 14 dana (38). Psihološka

procjena i psihijatrijska anamneza su obavezne i moraju biti prilagođene kliničkoj slici pacijenta i njegovoj simptomatologiji (2).

Kod pacijenata koji pate od nesanice vrlo je važno obratiti pozornost na potencijalne somatske uzroke nesanice, poput hipertireoze, koji zahtijevaju posebno liječenje. Pacijenti kod kojih je insomnija uzrokovana nekom somatskom bolešću često razvijaju „začarani krug nesanice“. U tom stanju kod pacijenata dolazi do pogoršanja simptoma nesanice upravo zbog pretjerane brige o nesanici i o posljedicama nedostatka sna. Takvi pacijenti su često napeti i uznemireni. Zbog toga je iznimno važno na vrijeme prepoznati i liječiti somatsku bolest koja je u podlozi nesanice, kao i pridružene bolesti koje mogu dovesti do pogoršanja stanja. Prilikom uzimanja anamneze važno je ispitati pacijenta o konzumaciji supstanci poput alkohola, kofeina, nikotina, drugih opojnih sredstava i određenih lijekova, jer one mogu značajno ometati spavanje. Potrebno je ispitati koje supstance ili lijekovi se koriste, kada i u kojoj količini se uzimaju. Pacijenti koji pate od nesanice često znaju konzumirati veće količine alkohola kako bi pokušali sami sebe izliječiti, ne znajući da na taj način samo pogoršavaju trenutačno stanje (2).

Brojni psihijatrijski poremećaji i duševne bolesti mogu biti udružene s teškoćama usnivanja i održavanja sna ili ranojutarnjim buđenjem. To je osobito izraženo kod depresivnih poremećaja, bipolarnog poremećaja i psihoza. Simptomi poput produljene latencije spavanja, poremećaja kontinuiteta spavanja, čestih noćnih buđenja i produljenih razdoblja budnosti se mogu javiti u gotovo svim mentalnim poremećajima (39). U većini slučajeva pacijenti ne žele dobrovoljno spomenuti niti govoriti o psihijatrijskom poremećaju od kojeg boluju. Zbog toga liječnik treba aktivno ispitati prisutnost psihijatrijskih poremećaja, simptome, znakove, kao i povijest psihijatrijskih bolesti. Umor, iscrpljenost i pospanost se često javljaju u sklopu različitih duševnih i neurodegenerativnih bolesti te je i njih potrebno ispitati. Pospanost nije uvijek prisutna kod osoba koje pate od nesanice, ali se često javlja kao posljedica dugotrajnog nedostatka sna kod tih pacijenata. Od ostalih dijagnostičkih metoda, ako je to potrebno, možemo koristiti aktigrafiju ili polisomnografiju (2).

8.1. Ljestvice za procjenu nesanice

Prilikom postavljanja dijagnoze insomnije, liječnici i psiholozi mogu koristiti neke od različitih upitnika i ljestvica za procjenu sna i poremećaja spavanja, koje su dostupne. Jedan od njih je Pittsburgh indeks kvalitete spavanja (PSQI) koji se može koristiti za subjektivnu procjenu spavanja tijekom prethodnog mjeseca. PSQI procjenjuje 7 komponenti: subjektivnu kvalitetu sna, latenciju ulaska u san, trajanje spavanja, učinkovitost spavanja, poremećaje spavanja, korištenje lijekova za spavanje i dnevnu disfunkciju. Osim u psihijatrijskoj kliničkoj praksi, PSQI se pokazao vrlo korisnim i u provođenju različitih istraživanja. Važno je napomenuti da Pittsburgh indeks kvalitete spavanja (PSQI), kao ni ostale navedene ljestvice nisu poseban instrument za dijagnosticiranje nesanice i ne bi se trebale koristiti u tu svrhu, već samo za procjenu kvalitete spavanja (40). Zatim imamo indeks ozbiljnosti nesanice (ISI) koji se pokazao kao pouzdana metoda samoprocjene poremećaja spavanja. Osim toga je koristan i u otkrivanju promjena u percipiranim poteškoćama spavanja za vrijeme liječenja. Postojeća istraživanja pokazuju da je ISI pouzdan i valjan instrument za kvantificiranje percipirane težine nesanice. U upotrebi je i kao koristan klinički alat za probir ili kao mjera ishoda u istraživanju liječenja nesanice (41). Od ostalih ljestvica se za procjenu stanja mogu koristiti i Bergenska ljestvica nesanice (BIS) i indikator stanja spavanja (SCI), koje imaju dobra psihometrijska svojstva. Bergenska ljestvica nesanice (BIS) se sastoji od 6 stavki: početak spavanja, održavanje spavanja, ranojutarnje buđenje, osjećaj neadekvatnog odmora, smetnje tijekom dana i nezadovoljstvo trenutnim spavanjem. Uz to je jedna od rijetkih ljestvica za procjenu nesanice koja daje normativne podatke za usporedbu i koja je standardizirana prema subjektivnim i polisomnografskim podacima (42). Indikator stanja spavanja (SCI) je koristan instrument za kliničare i istraživače koji se koristi u probiru nesanice i da bi se utvrdilo je li liječenjem postignuta odgovarajuća promjena stanja (43).

8.2. Polisomnografija (PSG)

Polisomnografija je pretraga koja se koristi u dijagnosticiranju različitih poremećaja spavanja poput apneje u snu ili poremećaja periodičnih pokreta udova (PLMD). PSG nije neophodna da bi se postavila dijagnoza insomnije, ali se može koristiti da bi se

otkrili ili isključili ostali poremećaji spavanja koji mogu uzrokovati slične simptome. Istraživanja su pokazala da pacijenti koji pate od nesanice imaju značajno smanjeno ukupno vrijeme spavanja, produljenu latenciju ulaska u san, povećan broj noćnih buđenja i više vremena provedu budni tijekom noći (39). Također je uočeno da su udjeli sporovalnog i REM spavanja smanjeni u usporedbi s onima koji dobro spavaju. Dokazano je da osobe koje pate od nesanice imaju povećan broj mikro i makro-uzbuđenja tijekom REM faze spavanja. REM faza sna je posebno sklona fragmentaciji kod osoba s trajnom hiperpobuđenošću. Sadržajem snova tih pacijenata dominira briga o lošem snu i njegovim posljedicama. Kronična fragmentacija REM spavanja može dovesti do disfunkcije u različitim područjima mozga, što rezultira emocionalnim i kognitivnim promjenama, kao i povećanim rizikom za razvoj depresivnih poremećaja (44). Smatra se da bi PSG mogla značajno doprinijeti odlukama o liječenju nesanice u budućnosti, zbog uočenih promjena mikrostrukture sna koje su djelomično neovisne o subjektivnom iskustvu spavanja (45). S druge strane, polisomnografijom su ustanovljene manje razlike u ukupnom vremenu spavanja, u odnosu na one subjektivno prijavljene od strane pacijenta. PSG je pokazala da je ukupno vrijeme spavanja prosječno smanjeno za oko 25 minuta, dok je subjektivno doživljeno ukupno vrijeme spavanja prosječno smanjeno za oko 2 sata u odnosu na zdravu populaciju (46). Zbog pogrešne percepcije ukupnog vremena spavanja od strane pacijenta, uvedeni su pojmovi „pseudonesanica“ ili „paradoksalna nesanica“. Iako neki stručnjaci tvrde da PSG nije pretjerano učinkovita u dijagnosticiranju insomnije upravo zbog tih značajnih razlika između subjektivnog i objektivnog vremena spavanja, ona je itekako korisna u dijagnosticiranju sličnih i pridruženih poremećaja poput apneje u snu i PLMD. Osim toga, polisomnografija je preporučena i kod pacijenata koji pate od nesanice koja ne reagira na standardnu terapiju, u populaciji pod povećanim rizikom i kada sumnjamo na pogrešnu percepciju ukupnog vremena spavanja pacijenta (2).

Tablica 4. Preporučeni dijagnostički postupak za nesanicu (2)

Dijagnostički postupak kod nesanice i popratnih bolesti	
1. Anamneza i fizikalni pregled	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza treba uključivati skrbnike ako je to potrebno • Prethodni i sadašnji somatski poremećaji i simptomi (uključujući bol) • Korištenje supstanci (lijekovi, alkohol, kofein, nikotin, ilegalne droge) • Fizikalni pregled • Dodatne mjere (ako su indicirane): <ul style="list-style-type: none"> - laboratorijski testovi (KKS, parametri štitnjače, jetre i bubrega, CRP, hemoglobin, feritin, vitamin B12) - Cirkadijani biljezi (melatonin, tjelesna temperatura) - EKG - EEG - CT/MR
2. Psihijatrijska/psihološka anamneza	<ul style="list-style-type: none"> • Prethodni i sadašnji duševni poremećaji • Čimbenici osobnosti • Poslovna i privatna situacija • Međuljudski sukobi
3. Povijest spavanja	<ul style="list-style-type: none"> • Povijest poremećaja spavanja, uključujući provocirajuće čimbenike • Informacije od partnera u krevetu (periodični pokreti udova tijekom spavanja, pauze u disanju) • Radno vrijeme i cirkadijani čimbenici (rad u smjenama i noćni rad, poremećaj faza spavanja)

	<ul style="list-style-type: none"> • Obrazac spavanja i buđenja, uključujući spavanje tijekom dana (dnevnik spavanja, upitnici o spavanju)
4. Aktigrafija	<ul style="list-style-type: none"> • U slučaju kliničke sumnje na nepravilan raspored spavanja i buđenja ili poremećaje cirkadijanog ritma • Za procjenu kvantitativnih parametara spavanja
5. Polisomnografija (PSG)	<ul style="list-style-type: none"> • U slučaju kliničke sumnje na druge poremećaje spavanja poput periodičnih pokreta udova, apneje u snu ili narkolepsije • Insomnija otporna na liječenje • Insomnija u osoba s profesionalnim rizikom, poput profesionalnih vozača • U slučaju kliničke sumnje na veliku neusklađenost između subjektivno doživljenog i polisomnografski izmjerenog sna

9. LIJEČENJE NESANICE

Akutna nesanica je vrlo česta i ne zahtijeva posebno liječenje u svim slučajevima (47). Umjesto toga, potrebno je liječiti kroničnu nesanicu koja traje dulje od 3 mjeseca. U slučaju prisutnosti različitih komorbiditeta, na temelju kliničke procjene odlučujemo hoće li se prvo liječiti insomnija ili komorbiditetno stanje, ili se oboje liječe istovremeno (2).

9.1. Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT)

Kognitivno-bihevioralna terapija u liječenju insomnije obično se sastoji od psihoedukacije o higijeni spavanja, treninga opuštanja, terapije kontrole podražaja, terapije ograničenja spavanja i kognitivne terapije. KBT se obično primjenjuje kroz 4-8 susreta „licem u lice“ s uvježbanim kliničarem, koji mogu biti u individualnom ili grupnom formatu. Postoje brojni priručnici napisani na različitim jezicima koji se bave primjenom KBT u liječenju nesanice (2,48).

Psihoedukacija u sklopu KBT obično uključuje edukaciju o higijeni spavanja (npr. promatranje sata, tjelovježba, korištenje supstanci) i čimbenicima okoline (npr. svjetlost, buka, temperatura) koji mogu pospješiti ili poremetiti san. Osim toga uključuje i osnovne informacije o normalnom snu i dobnim promjenama u obrascima spavanja. Terapija opuštanja uključuje kliničke postupke usmjerene na smanjenje tjelesne napetosti (npr. progresivna relaksacija mišića, autogeni trening) ili meditaciju prije spavanja (2).

Bihevioralne strategije uključuju ograničenje spavanja i kontrolu podražaja. Terapija ograničenja spavanja je metoda osmišljena da bi se vrijeme provedeno u krevetu skratilo samo na vrijeme dok osoba spava (49). Na primjer, ako pacijent s nesanicom spava u prosjeku 6 sati po noći, vrijeme za spavanje treba ograničiti na 6 sati (vrijeme od gašenja svjetla do konačnog ustajanja iz kreveta). Ograničeno vrijeme predviđeno za spavanje ili „prozor spavanja“ se po potrebi prilagođava i korigira svakih tjedan dana. Dok god se ne postigne ciljano trajanje spavanja, vrijeme provedeno u krevetu se smanjuje ili povećava za 15 - 30 minuta ili održava stalnim. U slučaju da osoba prosječno spava manje od 4 sata, savjetuje se da ograničeno vrijeme spavanja svejedno bude minimalno 4-6 sati (50). Za to vrijeme je vrlo važno da osoba vodi dnevnik spavanja da bi se što točnije procijenilo vrijeme spavanja (2).

Terapija kontrole stimulansa ili podražaja je skup uputa o ponašanju osmišljenih za ponovno povezivanje kreveta ili spavaće sobe sa spavanjem i ponovno uspostavljanje konzistentnog rasporeda spavanja i buđenja. Sastoji se od 5 pravila (51):

1. idite u krevet samo kada ste pospani
2. ustanite iz kreveta kada ne možete zaspati

3. koristite krevet i spavaću sobu samo za spavanje (i za seksualni odnos); bez čitanja, bez gledanja televizije, razgovora, telefoniranja

4. ustanite iz kreveta svako jutro u isto vrijeme

5. ne spavajte i ne drijemajte tijekom dana

Kognitivne strategije su psihološke metode koje su osmišljene da identificiraju i mijenjaju zablude o snu i pogrešna uvjerenja o nesanici i njezinim dnevnim posljedicama. Kognitivne strategije uključuju metode koje imaju za cilj smanjenje ili sprječavanje pretjeranog praćenja i brige o nesanici i njezinim posljedicama (48).

Ostali psihoterapijski pristupi koji su istraženi uključuju tretmane temeljene na svjesnosti i hipnoterapiju. Tretmani temeljeni na svjesnosti ukorijenjeni su u budističkoj filozofiji i uključuju tehnike smanjenja stresa i kognitivne elemente (52). Hipnoterapija ima sličnosti s tehnikama meditacije i sastoji se od verbalnih sugestija terapeuta, koje bi trebale izazvati podsvjesne promjene (53).

Kognitivno-bihevioralna terapija se pokazala vrlo uspješnom u liječenju insomnije na temelju rezultata nekoliko meta-analiza te se s razlogom najčešće koristi kao prva linija liječenja (54). Isto tako KBT ima pozitivan utjecaj i na liječenje nesanice koja je udružena s različitim komorbiditetima, poput PTSP-a, kronične boli i karcinoma. Osim poboljšanja kvalitete i trajanja sna, imala je i pozitivan utjecaj na komorbiditetna stanja (55–57). Određena istraživanja su pokazala da čak i kratkotrajna KBT, od svega 1-2 tretmana, može biti učinkovita u liječenju akutne insomnije (58). Osim toga, dostupna je KBT putem interneta i različiti internetski programi samopomoći koji se sve češće koriste u liječenju nesanice i pridruženih stanja poput depresije i anksioznosti. Do sada su se pokazali uspješnima, ali ipak manje nego što je to slučaj s izravnom terapijom „lice u lice“ (59,60).

Iako je kognitivno-bihevioralna terapija prva linija liječenja insomnije, ona nije lako dostupna. Pretpostavlja se da će u Europi samo manjina pacijenata koji pate od kronične nesanice dobiti priliku za KBT. Da bi navedeni tretman postao dostupniji široj populaciji, nužno je da se osim psihijatara i psihologa, i ostali zdravstveni djelatnici osposobe za pružanje KBT, poput medicinskih tehničara. Bolja dostupnost liječenja se može ostvariti i primjenom KBT putem interneta. Novi, alternativni terapijski pristupi su potrebni za pacijente čija nesanica ne odgovara na liječenje KBT

i hipnoticima. Svjetlosna terapija i tjelovježba zasad pokazuju dobre rezultate kao pomoćna terapija, bez ikakvih značajnijih nuspojava, ali dodatna istraživanja su potrebna (2).

9.2. Farmakoterapija

U farmakološkom liječenju insomnije se primjenjuju različite skupine hipnotika, poput benzodiazepina, agonista benzodiazepinskih receptora (BZRAs), antidepresiva, antipsihotika, antikonvulziva, antihistaminika i melatonina. U nekoliko istraživanja je primijećen značajan učinak placebo u kliničkim ispitivanjima farmakoloških tretmana za nesanicu te je otkriveno da je čak 63,5% terapijskog odgovora na lijekove opaženo i kod placebo. Osim subjektivnog doživljaja pacijenata, ovo otkriće je potvrđeno i polisomnografskim mjerenjem parametara spavanja (61).

9.2.1. Benzodiazepini i agonisti benzodiazepinskih receptora (BZRAs)

Benzodiazepini su GABA-A agonisti indicirani za osobe koje imaju poteškoća s početkom sna, usnivanjem, održavanjem sna ili buđenjem usred noći s poteškoćama prilikom vraćanja u san. Benzodiazepini su povezani s brzim razvojem tolerancije, kao i rizikom od zloupotrebe ili razvoja ovisnosti, kognitivnim oštećenjem i povratnom nesanicom nakon prestanka terapije. Razvoj tolerancije može dovesti do prekomjernog povećanja doze, a uporaba benzodiazepina od samo 3 do 4 tjedna povezana je sa simptomima ustezanja ako dođe do naglog prekida terapije. Ova se skupina lijekova ne preporučuje za primjenu kod starijih pacijenata, budući da su oni posebno osjetljivi na neželjene učinke benzodiazepina. Unatoč tome, benzodiazepini se često koriste kod starijih pacijenata, bez obzira na povećan rizik od padova i prijeloma, sedaciju, ataksiju, kognitivne smetnje i razvoj ovisnosti (62).

Druga skupina lijekova koja se često koristi u liječenju nesаницe su nebenzodiazepinski GABA-A agonisti ("Z-lijekovi") ili agonisti benzodiazepinskih receptora (BZRAs). Oni su učinkoviti kod osoba s teškoćama uspavlivanja i održavanja sna, te su među lijekovima koji se najčešće propisuju za nesanicu. Međutim, BZRAs se ne smatraju sigurnijim od standardnih benzodiazepina jer obe

skupine lijekova povećavaju rizik od dnevne somnolencije, anterogradne amnezije, usporenosti mentalnih procesa i pokreta tijela, padova, prijeloma kao i razvoja ovisnosti i tolerancije. Budući da imaju slične nuspojave kao i benzodiazepini, također se ne preporučuje njihova primjena kod starijih pacijenata (62).

Što se tiče kratkotrajnog liječenja insomnije, koje traje do 4 tjedna, najučinkovitijima su se pokazali benzodiazepini i agonisti benzodiazepinskih receptora (BZRAs). BZRAs su se pokazali djelotvornima kod 76,7% pacijenata, a u 47,7% slučajeva je došlo do remisije (63). Obe skupine lijekova se mogu kratkoročno koristiti u liječenju nesanice ako je kognitivno-bihevioralna terapija neučinkovita ili nedostupna (2).

9.2.2. Antidepresivi

Psihijatrijski lijekovi poput antidepresiva, antipsihotika i antikonvulziva se često znaju primjenjivati izvan odobrene indikacije (*off-label*) u liječenju pacijenata koji pate od nesanice. Prvenstveno zbog toga da bi se izbjegle potencijalne nuspojave određenih hipnotika i da bi se s istim lijekom liječile i pridružene psihijatrijske bolesti. Nekoliko većih studija pokazuje da su neki od tih lijekova učinkoviti i sigurni za korištenje, iako i oni nose rizik od ozbiljnih nuspojava (64).

Kada govorimo o korištenju antidepresiva u liječenju nesanice, važno je napomenuti da su doze obično znatno niže od preporučenih doza za liječenje depresivnih poremećaja. Uglavnom se koriste sedativni antidepresivi i njihova učinkovitost je slabija u usporedbi s benzodiazepinima i BZRAs. Terapija niskim dozama doksepina iz skupine tricikličkih antidepresiva (TCA), se pokazala kratkoročno srednje učinkovitom za održavanje i produljenje trajanja sna (2,65).

Od antidepresiva je triciklički antidepresiv (TCA) doksepin u SAD-u 2010. odobren za liječenje nesanice. Studije su pokazale da doksepin u nižim dozama od uobičajenih za liječenje depresije, značajno poboljšava različite parametre spavanja. Osim subjektivnog doživljaja pacijenta, to je potvrđeno i polisomnografijom. On produljuje ukupno vrijeme spavanja, poboljšava kvalitetu i učinkovitost spavanja u usporedbi s placebom, uz relativno rijetke nuspojave kod niskih doza. Zbog slabog antikolinergičkog učinka je primjeren za upotrebu i u starijoj populaciji (64).

Trazodon je jedan od najčešće propisanih *off-label* lijekova za liječenje poremećaja spavanja u SAD-u. Studije su pokazale da trazodon povećava udio sporovalnog sna i poboljšava kvalitetu spavanja kod pacijenata s pridruženim depresivnim poremećajima. Najčešće nuspojave kod primjene nižih doza trazodona su jutarnja sedacija i ortostatska hipotenzija. Posebno je učinkovit kod pacijenata s depresijom i fibromialgijom jer smanjuje dnevnu pospanost, broj noćnih buđenja i subjektivne teškoće sa spavanjem, iako bez poboljšanja objektivnih parametara spavanja (64).

Mirtazapin, kao i drugi sedativni antidepresivi, može biti učinkovit u liječenju poteškoća sa spavanjem u depresivnih pacijenata, osobito onih s potrebom za povećanjem tjelesne težine. Mirtazapin također može biti učinkovit u liječenju nesanice povezane s napadajima vrućine ili valunzima kod žena u perimenopauzi. Nuspojave mirtazapina uključuju povećanje tjelesne mase, produljenu motoričku reakciju sljedećeg dana i narušene vozačke sposobnosti u usporedbi s placeboom kod akutne primjene (64).

9.2.3. Antipsihotici

Sedativni antipsihotici su se pokazali učinkovitim kod pacijenata sa shizofrenijom koji pate od nesanice. Kod osoba koje ne boluju od shizofrenije, primjena klopazina, olanzapina, kvetiapina i ziprasidona je dovela do produljenja ukupnog vremena spavanja i bolje učinkovitosti spavanja. Kod pacijenata sa shizofrenijom je primjena klopazina, olanzapina i paliperidona, u većini slučajeva dovela do značajnog smanjenja latencije spavanja i produljenja ukupnog vremena spavanja (2). Polisomnografijom je uočeno i povećanje udjela sporovalnog sna (66). Kvetiapin se zbog upitne djelotvornosti i mogućih nuspojava ne preporučuje u liječenju insomnije u odsutnosti drugih psihijatrijskih poremećaja (67). Istraživanja su pokazala da je kvetiapin učinkovit u liječenju simptoma nesanice koja je udružena s drugim psihijatrijskim poremećajima i bolestima. Najčešće se koristi u liječenju poteškoća sa spavanjem u pacijenata sa psihozom uz simptome uznemirenosti, demencijom, autizmom s agresivnim ponašanjem, generaliziranim anksioznim poremećajem i depresijom. Istraživanja su pokazala da nije pretjerano učinkovit u liječenju samostalne insomnije. Nuspojave kvetiapina uključuju povećanje tjelesne težine i potencijalnu intoleranciju na glukozu (64).

9.2.4. Antikonvulzivi

Dosadašnja istraživanja su pokazala da bi gabapentin mogao biti učinkovit u liječenju simptoma nesanice u pacijenata s pridruženim bolnim poremećajima, menopauzom i osoba koje su na odvikavanju od alkohola. Pregabalin se također pokazao učinkovitim u poboljšanju simptoma nesanice povezane s bolnim poremećajima, poput fibromialgije, kao i nesanice u generaliziranom anksioznom poremećaju (64).

9.2.5. Antihistaminici

Antihistaminici se rijetko koriste u liječenju insomnije jer su blago do umjereno učinkoviti i brzo se razvija tolerancija na njih. Kao druga linija farmakološkog liječenja nesanice, preporučeno je korištenje sedativnih antidepresiva, poput doksepina, koji također ostvaruju svoj učinak preko djelovanja na H1 receptore (68).

9.2.6. Melatonin

Melatonin je hormon kojeg luči epifiza. On svojim djelovanjem na melatoninske (MT1 i MT2) receptore regulira cirkadijane ritmove kao što su ritam spavanja i buđenja, neuroendokrini ritmovi ili ciklusi tjelesne temperature. Poremećeni cirkadijani ritmovi povezani su s poremećajima spavanja i narušenim zdravljem. Ingestija melatonina uzrokuje umor, pospanost i smanjenje latencije spavanja (69). Melatonin je pokazao značajnu učinkovitost u smanjenju latencije spavanja i povećanju ukupnog vremena spavanja. Ispitivanja s duljim trajanjem i korištenjem većih doza melatonina pokazala su veće učinke na smanjenje latencije spavanja i povećanje ukupnog vremena spavanja. Ukupna kvaliteta sna značajno je poboljšana u ispitanika koji su uzimali melatonin u usporedbi s placebom. Nisu uočeni značajni učinci trajanja ispitivanja i doze melatonina na kvalitetu sna. Uz to se pokazao kao siguran lijek, bez previše neželjenih nuspojava. Iako je učinkovitost melatonina u liječenju nesanice manja u usporedbi s ostalim dostupnim farmakološkim tretmanima, melatonin se može koristiti u liječenju nesanice s obzirom na njegov relativno benigni profil nuspojava u

usporedbi s ostalim lijekovima (70). Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se proširila upotreba melatonina u kliničkoj praksi, prevenciji i liječenju (69).

Isto vrijedi i za ramelteon koji je u upotrebi u SAD-u i Japanu. Ramelteon djeluje kao agonist melatoninskih receptora te smanjuje latenciju spavanja, produljuje ukupno vrijeme spavanja i poboljšava učinkovitost i kvalitetu sna. Iako je kratkotrajna primjena navedenih lijekova dovela do poboljšanja određenih parametara spavanja u bolesnika s nesanicom, njihov ukupni klinički učinak je malen te se zasada ne preporučuju kao prva linija farmakološkog liječenja insomnije (71,72).

Circadin je pripravak melatonina s produljenim oslobađanjem koji, kada se uzme prije spavanja, oponaša fiziološki obrazac endogenog hormona koji se izlučuje tijekom noći. Odobren je 2007. od strane EMA-e za kratkotrajno liječenje primarne nesаницe u bolesnika starijih od 55 godina. Klinička ispitivanja su pokazala da skraćuje latenciju spavanja, poboljšava kvalitetu sna i budnosti sljedećeg dana. Za razliku od tradicionalnih sedativnih hipnotika, *Circadin* nije pokazao nikakve znakove smanjenja kognitivnih i psihomotornih vještina, povratne ili *rebound* nesаницe, tolerancije, ovisnosti i zlouporabe. Istraživanja su pokazala da ne uzrokuje značajnije nuspojave u usporedbi s placebom i može se koristiti istodobno s većinom lijekova (73,74).

9.3. Dugoročna farmakoterapija

Prethodno spomenute skupine hipnotika su, u većini europskih zemalja, isključivo indicirane i odobrene samo za kratkotrajno liječenje insomnije u trajanju do 4 tjedna. U većini slučajeva se nakon prekida kratkotrajne terapije kod pacijenata ponovno javlja nesаницa. Više kliničkih studija ukazuje na to da i dugotrajna upotreba hipnotika, od najmanje 12 tjedana, može biti učinkovita. Međutim, neka istraživanja su pokazala da se djelotvornost hipnotika s vremenom smanjuje. Drugi problem predstavljaju rizici kronične upotrebe hipnotika poput razvoja ovisnosti, tolerancije i pojave povratne ili *rebound* nesаницe (2). Da bi se izbjegli navedeni problemi, kao najbolja metoda u dugotrajnom liječenju nesаницe je preporučena povremena upotreba benzodiazepina ili BZRAs (zolpidem) u kombinaciji s kognitivno-bihevioralnom terapijom za vrijeme prekida farmakoterapije (75). Prekid terapije hipnoticima treba biti polagan uz postupno smanjivanje doze, savjetovanje i pružanje

adekvatne psihološke podrške pacijentima (76). U određenim situacijama se u dugotrajnom liječenju mogu koristiti i alternativni lijekovi poput sedativnih antidepresiva (2).

9.4. Usporedba kognitivno-bihevioralne terapije i farmakoterapije

Nekoliko istraživanja je pokazalo da su kognitivno-bihevioralna terapija i farmakoterapija hipnoticima podjednako učinkovite u kratkotrajnom liječenju insomnije. S druge strane, kognitivno-bihevioralna terapija se pokazala učinkovitijom, trajnijom i sigurnijom u dugoročnom liječenju nesanicice u odnosu na benzodiazepine i ostale lijekove (77). Što se tiče istovremene kombinirane terapije, ona se pokazala nešto učinkovitijom u kratkoročnom liječenju u odnosu na samostalnu terapiju hipnoticima ili KBT. U kratkoročnom liječenju, samostalna KBT i KBT u kombinaciji s hipnoticima su se pokazale učinkovitima u oko 60 % slučajeva uz remisiju u oko 40 % slučajeva tijekom 6 tjedana liječenja. Za vrijeme produljene terapije u trajanju od 6 mjeseci, opažen je znatno veći postotak remisije od 56 % kod kombiniranog liječenja KBT i hipnoticima, u odnosu na 43 % kod samostalne KBT. Najbolji dugoročni ishod je postignut kod pacijenata koji su u početku liječeni kombiniranom terapijom, a zatim samo KBT. Kod tih pacijenata je postotak remisije nakon 6 mjeseci praćenja iznosio 68 %, za razliku od 42 % remisije kod pacijenata koji su uz KBT nastavili uzimati i hipnotik. U dugoročnom liječenju insomnije je preporučeni povremeni prekid farmakoterapije hipnoticima uz nastavak kognitivno-bihevioralne terapije (2,78).

9.5. Nuspojave terapije

Od mogućih nuspojava kognitivno-bihevioralne terapije spominju se prekomjerna dnevna somnolencija, iscrpljenost, umor, glavobolja, nedostatak energije i motivacije, kao posljedica terapije ograničenja spavanja. Zbog toga u nekim slučajevima nije preporučljivo koristiti terapiju ograničenja spavanja, kao na primjer kod profesionalnih vozača. Slične nuspojave se mogu javiti i kod terapije kontrole stimulansa. Potrebna su daljnja istraživanja o potencijalnim neželjenim učincima KBT (79,80).

Što se tiče farmakoterapije hipnoticima, primijećen je znatno veći broj nuspojava u odnosu na KBT, poput zbunjenosti, padova, mamurluka, *rebound* ili povratne nesanice, razvoja ovisnosti i tolerancije. Navedene nuspojave hipnotika su posebno izražene kod starijih osoba zbog interakcije s ostalim lijekovima koje istovremeno uzimaju. Razvoj ovisnosti i tolerancije je osobito izražen kod liječenja benzodiazepinima i BZRAs (2). Ovisnost i *rebound* fenomen se brže javljaju kod lijekova koji imaju kraći poluvijek eliminacije (81). Benzodiazepini, BZRAs, kao i neki sedativni antidepresivi značajno umanjuju vozačke sposobnosti i povećavaju rizik od prometne nesreće. Taj je rizik dodatno povećan kod mlađih vozača i kod osoba koje uz benzodiazepine konzumiraju i alkohol (82,83). Agonisti benzodiazepinskih receptora poput zolpidema i zopiklona imaju negativne učinke na kognitivne sposobnosti idućeg dana nakon upotrebe, povećavaju rizik od pokušaja i izvršenja samoubojstva bez obzira na prisutnost psihijatrijskih komorbiditeta (84,85). Navedeni neželjeni učinci mogu trajati i dulje od 6 mjeseci nakon prekida dugotrajne terapije benzodiazepinima i BZRAs, a postoji mogućnost i da su neki od nastalih poremećaja trajni (86). U jednom velikom kohortnom istraživanju je uočena značajna povezanost između povremene upotrebe benzodiazepina i povećanog mortaliteta od svih uzroka (87).

9.6. Ostale vrste terapije

Osim spomenute farmakološke i kognitivno-bihevioralne terapije, u literaturi se navode i neke alternativne metode liječenja insomnije, poput svjetlosne terapije, tjelovježbe, akupunktura, glazbene terapije ili muzikoterapije. Svjetlosna terapija se danas, osim u liječenju različitih kožnih bolesti, uspješno koristi i u liječenju sezonskog afektivnog poremećaja i poremećaja cirkadijanog ritma (88,89). Dokazano je da vježbanje ima brojne pozitivne učinke na mentalno i tjelesno zdravlje, a redovita tjelovježba smanjuje smrtnost (90). Postoji više radova koji navode blage do umjerene pozitivne učinke svjetlosne terapije i tjelovježbe na parametre spavanja kod pacijenata koji pate od nesanice. Iako postoje naznake da bi tjelovježba i svjetlosna terapija mogle biti korisne kao adjuvantna terapija u liječenju insomnije, daljnja istraživanja su ipak potrebna (89,91). Osim toga, određena istraživanja navode i pozitivne učinke akupunktura i glazbene terapije u liječenju pacijenata koji pate od

nesanice. Zbog loše metodološke kvalitete navedenih istraživanja, nedovoljne veličine uzoraka i nemogućnosti donošenja preciznih zaključaka, ne preporučuje se korištenje akupunkture, muzikoterapije i ostalih alternativnih terapijskih mjera u liječenju insomnije (92,93).

10. ZAKLJUČAK

Insomnija ili nesanica predstavlja značajan zdravstveni problem i sve veći teret za zdravstvene sustave širom svijeta. Posebno je zabrinjavajuć porast prevalencije nesanice u brojnim zemljama. Budući da do sada nije u potpunosti razjašnjen uzrok i mehanizam nastanka insomnije, potrebna su daljnja istraživanja u tom području. Uz to je potrebno i identificirati potencijalne genetske i okolišne rizične čimbenike, da bi se pospješile mogućnosti prevencije nesanice. Potrebna je i bolja edukacija stanovništva o učestalosti i posljedicama nesanice. Dugotrajni poremećaji spavanja i nedostatak sna su povezani s povećanim rizikom za razvoj brojnih bolesti i stanja. S obzirom na važnost i proširenost ovog problema, postojeće dijagnostičke i terapijske mogućnosti nisu na zadovoljavajućoj razini. Liječnici i psihoterapeuti se koriste različitim dostupnim smjernicama i kriterijima da bi postavili dijagnozu. I dalje nije otkriven objektivan parametar ili instrument koji bi služio za potvrdu dijagnoze, već se ona temelji isključivo na subjektivnom doživljaju pacijenta i procjeni od strane liječnika. Terapijske mogućnosti su također ograničene. Kognitivno-bihevioralna terapija kao prvi izbor u liječenju kratkotrajne i kronične nesanice nije svugdje dostupna i uvijek učinkovita. Jedna od mogućnosti je učestalija primjena KBT putem interneta i internetskih programa samopomoći da bi KBT postala dostupnijom. Različite vrste farmakoterapije koje su trenutno dostupne, poput benzodiazepina, BZRAs ili sedativnih antidepresiva, se jesu pokazale učinkovitima u kratkotrajnom liječenju, ali zbog brojnih i učestalih neželjenih učinaka potrebno je razmotriti i ostale terapijske mogućnosti. Daljnja istraživanja o djelotvornosti i nuspojavama melatonina i srodnih pripravaka su potrebna. Isto vrijedi i za alternativne terapijske pristupe poput svjetlosne terapije, tjeleježbe, akupunkture, meditacije i glazbene terapije. Iako neka od postojećih istraživanja pokazuju da bi takvi terapijski pristupi mogli biti učinkoviti i sigurniji od trenutno dostupne farmakoterapije, potrebne su daljnje studije da bi se počeli češće koristiti kao adjuvantna terapija u liječenju nesanice.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr. sc. Nevenu Henigsbergu, na stručnim savjetima, pomoći i dostupnosti prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj ljubavi, strpljenju i podršci tijekom cijelog studiranja.

12. LITERATURA

1. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020;26(4 Suppl):S76–84.
2. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groseelj L, Ellis JG, i ostali. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* prosinac 2017.;26(6):675–700.
3. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms.* prosinac 2006.;21(6):482–93.
4. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep.* siječanj 2006.;29(1):85–93.
5. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* travanj 2002.;6(2):97–111.
6. Begić D. Poremećaji spavanja i njihovo liječenje. :6.
7. Calem M, Bisla J, Begum A, Dewey M, Bebbington PE, Brugha T, i ostali. Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys. *Sleep.* 01. ožujak 2012.;35(3):377–84.
8. Marschall J, Hildebrandt S, Sydow H, Nolting HD. Gesundheitsreport 2017: Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Update: Schlafstörungen. Storm A, urednik. Heidelberg: medhochzwei Verlag; 2017. 178 str. (Gesundheitsreport; 2017).
9. Pallesen S, Sivertsen B, Nordhus IH, Bjorvatn B. A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population. *Sleep Med.* veljača 2014.;15(2):173–9.
10. Ohayon MM, Partinen M. Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *J Sleep Res.* prosinac 2002.;11(4):339–46.
11. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Paillard M. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res.* ožujak 2000.;9(1):35–42.
12. Novak M, Mucsi I, Shapiro CM, Rethelyi J, Kopp MS. Increased utilization of health services by insomniacs – an epidemiological perspective. *J Psychosom Res.* svibanj 2004.;56(5):527–36.
13. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med.* ožujak 2002.;3(2):115–20.

14. Voinescu BI, Szentágotai A. Categorical and dimensional assessment of insomnia in the general population. *J Evid-Based Psychother.* 2013.;13(1A):197.
15. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med. prosinac 2010.*;11(10):1010–8.
16. Mallon L, Broman JE, Akerstedt T, Hetta J. Insomnia in sweden: a population-based survey. *Sleep Disord.* 2014.;2014:843126.
17. Wittchen HU, Krause P, Höfler M, Pittrow D, Winter S, Spiegel B, i ostali. [NISAS-2000: The „Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study“. Prevalence and interventions in primary care]. *Fortschritte Med Orig.* 2001.;119(1):9–19.
18. Bjorvatn B, Meland E, Flo E, Mildestvedt T. High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner. *Fam Pract. veljača 2017.*;34(1):20–4.
19. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol. siječanj 2014.*;21(1):57–64.
20. Li M, Zhang XW, Hou WS, Tang ZY. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 20. listopad 2014.;176(3):1044–7.
21. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens. studeni 2013.*;36(11):985–95.
22. Li L, Gan Y, Zhou X, Jiang H, Zhao Y, Tian Q, i ostali. Insomnia and the risk of hypertension: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med Rev. travanj 2021.*;56:101403.
23. Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *Eur Heart J.* 01. lipanj 2014.;35(21):1382–93.
24. Mahmood A, Ray M, Dobalian A, Ward KD, Ahn S. Insomnia symptoms and incident heart failure: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 21. listopad 2021.;42(40):4169–76.
25. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation.* 08. studeni 2011.;124(19):2073–81.
26. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev. prosinac 2016.*;30:11–24.

27. Mayer G, Jennum P, Riemann D, Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases--occurrence and management. *Sleep Med Rev.* prosinac 2011.;15(6):369–78.
28. Osorio RS, Pirraglia E, Agüera-Ortiz LF, Doring EH, Sacks H, Ayappa I, i ostali. Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia. *J Am Geriatr Soc.* ožujak 2011.;59(3):559–62.
29. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, i ostali. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord.* prosinac 2011.;135(1–3):10–9.
30. Malik S, Kanwar A, Sim LA, Prokop LJ, Wang Z, Benkhadra K, i ostali. The association between sleep disturbances and suicidal behaviors in patients with psychiatric diagnoses: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 25. veljača 2014.;3:18.
31. Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, Janszky I, Bjørngaard JH. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries--the HUNT Study. *Sleep.* 01. studeni 2014.;37(11):1777–86.
32. Léger D, Bayon V, Ohayon MM, Philip P, Ement P, Metlaine A, i ostali. Insomnia and accidents: cross-sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from 10 countries. *J Sleep Res.* travanj 2014.;23(2):143–52.
33. Bayon V, Leger D, Gomez-Merino D, Vecchierini MF, Chennaoui M. Sleep debt and obesity. *Ann Med.* kolovoz 2014.;46(5):264–72.
34. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med* 1982. rujan 2010.;71(5):1027–36.
35. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* veljača 2010.;33(2):414–20.
36. Faraut B, Touchette E, Gamble H, Royant-Parola S, Safar ME, Varsat B, i ostali. Short sleep duration and increased risk of hypertension: a primary care medicine investigation. *J Hypertens.* srpanj 2012.;30(7):1354–63.
37. Liu TZ, Xu C, Rota M, Cai H, Zhang C, Shi MJ, i ostali. Sleep duration and risk of all-cause mortality: A flexible, non-linear, meta-regression of 40 prospective cohort studies. *Sleep Med Rev.* travanj 2017.;32:28–36.
38. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL, i ostali. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep.* 01. veljača 2012.;35(2):287–302.

39. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, i ostali. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull.* rujanj 2016.;142(9):969–90.
40. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* svibanj 1989.;28(2):193–213.
41. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* srpanj 2001.;2(4):297–307.
42. Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH, Sivertsen B, Hjørnevik M, Morin CM. A new scale for measuring insomnia: the Bergen Insomnia Scale. *Percept Mot Skills.* prosinac 2008.;107(3):691–706.
43. Espie CA, Farias Machado P, Carl JR, Kyle SD, Cape J, Siriwardena AN, i ostali. The Sleep Condition Indicator: reference values derived from a sample of 200 000 adults. *J Sleep Res.* lipanj 2018.;27(3):e12643.
44. Riemann D, Spiegelhalder K, Nissen C, Hirscher V, Baglioni C, Feige B. REM sleep instability--a new pathway for insomnia? *Pharmacopsychiatry.* srpanj 2012.;45(5):167–76.
45. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol.* svibanj 2015.;14(5):547–58.
46. Feige B, Al-Shajlawi A, Nissen C, Voderholzer U, Hornyak M, Spiegelhalder K, i ostali. Does REM sleep contribute to subjective wake time in primary insomnia? A comparison of polysomnographic and subjective sleep in 100 patients. *J Sleep Res.* lipanj 2008.;17(2):180–90.
47. Ellis JG, Perlis ML, Bastien CH, Gardani M, Espie CA. The natural history of insomnia: acute insomnia and first-onset depression. *Sleep.* 01. siječanj 2014.;37(1):97–106.
48. Morin CM, Espie CA. *Insomnia: A clinical guide to assessment and treatment.* New York, NY, US: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003. xiv, 190 str. (Insomnia: A clinical guide to assessment and treatment).
49. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am.* prosinac 1987.;10(4):541–53.
50. Kyle SD, Aquino MRJ, Miller CB, Henry AL, Crawford MR, Espie CA, i ostali. Towards standardisation and improved understanding of sleep restriction therapy for insomnia disorder: A systematic examination of CBT-I trial content. *Sleep Med Rev.* listopad 2015.;23:83–8.
51. Bootzin RR. Stimulus Control Treatment for Insomnia: (465522008-198) [Internet]. American Psychological Association; 1973 [citirano 16. svibanj 2022.]. Dostupno na: <http://doi.apa.org/get-pe-doi.cfm?doi=10.1037/e465522008-198>

52. Crane RS, Brewer J, Feldman C, Kabat-Zinn J, Santorelli S, Williams JMG, i ostali. What defines mindfulness-based programs? The warp and the weft. *Psychol Med.* travanj 2017.;47(6):990–9.
53. Terhune DB, Cleeremans A, Raz A, Lynn SJ. Hypnosis and top-down regulation of consciousness. *Neurosci Biobehav Rev.* listopad 2017.;81(Pt A):59–74.
54. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 04. kolovoz 2015.;163(3):191–204.
55. Geiger-Brown JM, Rogers VE, Liu W, Ludeman EM, Downton KD, Diaz-Abad M. Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* listopad 2015.;23:54–67.
56. Johnson JA, Rash JA, Campbell TS, Savard J, Gehrman PR, Perlis M, i ostali. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I) in cancer survivors. *Sleep Med Rev.* lipanj 2016.;27:20–8.
57. Tang NKY, Lereya ST, Boulton H, Miller MA, Wolke D, Cappuccio FP. Nonpharmacological Treatments of Insomnia for Long-Term Painful Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis of Patient-Reported Outcomes in Randomized Controlled Trials. *Sleep.* 01. studeni 2015.;38(11):1751–64.
58. Ellis JG, Cushing T, Germain A. Treating Acute Insomnia: A Randomized Controlled Trial of a „Single-Shot“ of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep.* 01. lipanj 2015.;38(6):971–8.
59. Christensen H, Batterham PJ, Gosling JA, Ritterband LM, Griffiths KM, Thorndike FP, i ostali. Effectiveness of an online insomnia program (SHUTi) for prevention of depressive episodes (the GoodNight Study): a randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry.* travanj 2016.;3(4):333–41.
60. Ye YY, Zhang YF, Chen J, Liu J, Li XJ, Liu YZ, i ostali. Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (ICBT-i) Improves Comorbid Anxiety and Depression-A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS One.* 2015.;10(11):e0142258.
61. Winkler A, Rief W. Effect of Placebo Conditions on Polysomnographic Parameters in Primary Insomnia: A Meta-Analysis. *Sleep.* 01. lipanj 2015.;38(6):925–31.
62. Liu MT. Current and emerging therapies for insomnia. *Am J Manag Care.* ožujak 2020.;26(4 Suppl):S85–90.
63. Pillai V, Roth T, Roehrs T, Moss K, Peterson EL, Drake CL. Effectiveness of Benzodiazepine Receptor Agonists in the Treatment of Insomnia: An Examination of Response and Remission Rates. *Sleep.* 01. veljača 2017.;40(2).

64. McCall C, McCall WV. What is the role of sedating antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? *Curr Psychiatry Rep.* listopad 2012.;14(5):494–502.
65. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng THY. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev.* veljača 2015.;19:75–83.
66. Monti JM, Torterolo P, Pandi Perumal SR. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev.* lipanj 2017.;33:51–7.
67. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med.* lipanj 2016.;22:13–7.
68. Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc JAPhA.* 2012.;52(6):e210-219.
69. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, i ostali. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* travanj 2017.;15(3):434–43.
70. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *Focus Am Psychiatr Publ.* siječanj 2018.;16(1):113–8.
71. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* travanj 2014.;15(4):385–92.
72. Liu J, Wang LN. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* rujan 2012.;66(9):867–73.
73. Zisapel N. [Controlled release melatonin (Circadin) in the treatment of insomnia in older patients: efficacy and safety in patients with history of use and non-use of hypnotic drugs]. *Harefuah.* svibanj 2009.;148(5):337–41, 348.
74. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, i ostali. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* siječanj 2011.;27(1):87–98.
75. Parrino L, Smerieri A, Giglia F, Milioli G, De Paolis F, Terzano MG. Polysomnographic study of intermittent zolpidem treatment in primary sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol.* veljača 2008.;31(1):40–50.
76. Voshaar RCO, Couvée JE, van Balkom AJLM, Mulder PGH, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* rujan 2006.;189:213–20.

77. Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract.* 25. svibanj 2012.;13:40.
78. Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, i ostali. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 20. svibanj 2009.;301(19):2005–15.
79. Kyle SD, Miller CB, Rogers Z, Siriwardena AN, Macmahon KM, Espie CA. Sleep restriction therapy for insomnia is associated with reduced objective total sleep time, increased daytime somnolence, and objectively impaired vigilance: implications for the clinical management of insomnia disorder. *Sleep.* 01. veljača 2014.;37(2):229–37.
80. Kyle SD, Morgan K, Spiegelhalter K, Espie CA. No pain, no gain: an exploratory within-subjects mixed-methods evaluation of the patient experience of sleep restriction therapy (SRT) for insomnia. *Sleep Med.* rujan 2011.;12(8):735–47.
81. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health.* rujan 1993.;83(9):1300–4.
82. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf.* 01. veljača 2011.;34(2):125–56.
83. Rapoport MJ, Lanctôt KL, Streiner DL, Bédard M, Vingilis E, Murray B, i ostali. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 21. travanj 2009.;70(5):663–73.
84. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014.;36(7):691–700.
85. Sun Y, Lin CC, Lu CJ, Hsu CY, Kao CH. Association Between Zolpidem and Suicide: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Mayo Clin Proc.* ožujak 2016.;91(3):308–15.
86. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* travanj 2004.;19(3):437–54.
87. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* listopad 2015.;25(10):1566–77.
88. Pjrek E, Friedrich ME, Cambioli L, Dold M, Jäger F, Komorowski A, i ostali. The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Seasonal Affective Disorder: A

Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychother Psychosom.* 2020.;89(1):17–24.

89. van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, Oort FJ. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* listopad 2016.;29:52–62.
90. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, i ostali. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* listopad 2015.;49(19):1262–7.
91. Kredlow MA, Capozzoli MC, Hearon BA, Calkins AW, Otto MW. The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *J Behav Med.* lipanj 2015.;38(3):427–49.
92. Lan Y, Wu X, Tan HJ, Wu N, Xing JJ, Wu FS, i ostali. Auricular acupuncture with seed or pellet attachments for primary insomnia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 02. travanj 2015.;15:103.
93. Jespersen KV, Koenig J, Jennum P, Vuust P. Music for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 13. kolovoz 2015.;(8):CD010459.

13. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 30.07.1997. u Zadru, gdje sam završio Osnovnu školu Šimuna Kožičića Benje (2004. – 2012.) i opći smjer Gimnazije Jurja Barakovića (2012. – 2016.). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisao 2016. godine. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom. U slobodno vrijeme se bavim košarkom i planinarenjem.