

# Liječenje poremećaja spavanja

---

**Benković, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:105:450379>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Benković**

**Liječenje poremećaja spavanja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Benković**

**Liječenje poremećaja spavanja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dražena Begića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: prof. dr. sc. Dražen Begić

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

- RLS – *restless leg syndrome* (sindrom nemirnih nogu)
- OSA – *obstructive sleep apnea* (opstruktivna apneja u spavanju)
- ICSD-3 – *The International Classification of Sleep Disorders – Third Edition*  
(Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja – treće izdanje)
- GABA – *gamma-aminobutyric acid* (gama-aminomaslačna kiselina)
- CPAP – *continuous positive airway pressure* (kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima)
- REM – *rapid eye movement* (brzi pokreti očiju)
- SCN – *suprachiasmatic nucleus* (suprahijazmatska jezgra)
- TMJ – tuberomamilarna jezgra
- VLPJ – ventrolateralna preoptička jezgra
- EEG – *electroencephalography* (elektroencefalografija)
- EMG – *electromyography* (elektromiografija)
- EOG – *electrooculography* (elektrookulografija)
- DSM-5 – *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition*  
(Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje – peto izdanje)
- MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10. revizija
- SŽS – središnji živčani sustav
- OSAS – *obstructive sleep apnea syndrome* (opstruktivni apneički sindrom)
- SRED – *sleep related eating disorder* (poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem)
- RBD – *REM behavior disorder* (poremećaj ponašanja povezan s REM spavanjem)
- HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
- ATK klasifikacija – Anatomska Terapijska Kemijska klasifikacija
- DDD – definirana dnevna doza
- PAMs – *positive allosteric modulators* (pozitivni alosterički modulatori)
- 5-HT<sub>2</sub> receptor – *5-hydroxytryptamine receptors* (5-hidroksitriptaminski receptori)
- H<sub>1</sub> receptor – histaminski receptor 1
- MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub> receptori – melatoninergički receptori 1 i 2
- FDA – *The Food and Drug Administration* (američka Uprava za hranu i lijekove)
- T<sub>max</sub> – vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije lijeka u krvi

AHI – *apnea-hypopnea index* (indeks apneja-hipopneja)

SEMI – *submucosal ethanol/steroid injection method* (metoda submukoznog injiciranja etanola/steroida)

PI – *palatal implant* (palatalni implanti)

RFS – *radiofrequency somnoplasty* (radiofrekvencijska somnoplastika)

BMI – *body mass index* (indeks tjelesne mase)

UPF – *uvulopalatal flap* (uvulopalatinalni režanj)

AP – *anterior palatoplasty* (prednja palatoplastika)

BRBT – *barbed Roman blinds technique*

UPPP – *uvulopalatopharyngoplasty* (uvulopalatofaringoplastika)

ESP – *expansion sphincter pharyngoplasty* (ekspanzivna sfinkterska faringoplastika)

TE – *tonsillectomy* (tonzilektomija)

TT – *tonsillotomy* (tonzilotomija)

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
3.1. Definicija spavanja.....	1
3.2. Fiziologija spavanja i budnosti.....	1
3.3. Arhitektura spavanja.....	3
4. POREMEĆAJI SPAVANJA.....	4
5. LIJEČENJE POREMEĆAJA SPAVANJA.....	11
5.1. Neorganska nesanica.....	11
5.1.1. Farmakoterapija nesanice.....	11
5.1.2. Psihološke metode u liječenju nesanice.....	27
5.2. Narkolepsija.....	29
5.3. Sindrom nemirnih nogu ( <i>restless leg syndrome</i> , RLS).....	30
5.4. <i>Jet lag</i> (sindrom zaostajanja za mlažnjakom).....	33
5.5. Opstruktivna apneja u spavanju ( <i>obstructive sleep apnea</i> , OSA) i hrkanje....	34
5.6. Parasomnije.....	39
6. ZAKLJUČAK.....	41
7. ZAHVALE.....	42
8. LITERATURA.....	43
9. ŽIVOTOPIS.....	47

# 1. SAŽETAK

Liječenje poremećaja spavanja

Ana Benković

Spavanje je fiziološka potreba svih živih bića. Poremećaji spavanja predstavljaju veliki medicinski i javnozdravstveni problem zbog sve veće učestalosti. Prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (ICSD-3) dijele se u 7 kategorija: nesanice, teškoće s disanjem koje utječu na spavanje, hipersomnije centralnog porijekla, poremećaji cirkadijarnog ritma, parasomnije, poremećaji spavanja udruženi s poremećajima pokreta i ostali poremećaji spavanja. Najčešći poremećaj spavanja je nesanica.

Terapija ovih poremećaja je kompleksna. Liječenje najprije treba započeti nefarmakološkim mjerama te ako su one nedjelotvorne prelazi se na farmakološko liječenje. Nefarmakološke metode su terapija kontrole stimulusa, restrikcija spavanja, relaksacija, kognitivno-bihevioralna terapija, paradokсна intencija i higijena spavanja. Higijena spavanja je skup mjera i postupaka koji poboljšavaju kvalitetu spavanja. Tu ubrajamo pravilnu prehranu, tjelesnu aktivnost, temperaturu i vlažnost zraka sobe za spavanje, odlaske na spavanje u približno isto vrijeme i dr. Za liječenje nesanice koriste se sljedeće skupine lijekova: agonisti GABA receptora (benzodiazepini i nebenzodiazepini), antidepresivi (amitriptilin, trazodon, mirtazapin, agomelatin), melatonin, antipsihotici (olanzapin, kvetiapin), blokatori oreksinskih receptora (suvorexant, lemborexant) i antikonvulzivi (gabapentin, pregabalin). Dnevna pospanost kod narkolepsije liječi se modafinilom. U terapiji sindroma nemirnih nogu primjenjuju se prekursori dopamina, direktni agonisti dopaminskih receptora, opiodi i alfa2-delta-ligandi. Agonisti melatonina mogu biti korisni za ublažavanje simptoma *jet lag* sindroma. Za liječenje opstruktivne apneje u spavanju koriste se CPAP (kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima), oralna pomagala i kirurško liječenje. Ne postoje jasne farmakološke smjernice za liječenje parasomnija. Klonazepam, trazodon i paroksetin se propisuju kod NREM parasomnija, dok se kod REM parasomnija primjenjuju klonazepam i melatonin.

Ključne riječi: poremećaj spavanja, nesanica, liječenje, higijena spavanja



## 2. SUMMARY

Treatment of sleep disorders

Ana Benković

Sleeping is a physiological necessity of all living beings. Sleeping disorders represent a major medical and public healthcare problem due to increasing prevalence. According to the International Classification of Sleeping Disorders (ICSD-3) sleeping disorders are separated into seven categories: insomnia disorders, sleep-related breathing disorders, central disorders of hypersomnolence, circadian rhythm sleep-wake disorders, sleep-related movement disorders, parasomnias, and other sleep disorders. The most common sleeping disorder is the insomnia.

Treatment of these disorders is complex. Treatment should begin with non-pharmacological measures and in case of ineffectiveness pharmacotherapy should be used. Non-pharmacological measures include stimulus-control therapy, sleep deprivation, relaxation, cognitive-behavioral therapy, paradoxal intention and sleep hygiene. Sleep hygiene are measures and procedures that improve sleep quality. They include proper nutrition, exercise, appropriate bedroom temperature and humidity, going to bed at the same time every night, etc. The following drug groups are used to treat insomnia: GABA receptor agonists (benzodiazepines and non-benzodiazepines), antidepressants (amitriptyline, trazodone, mirtazapine, agomelatine), melatonin, antipsychotics (olanzapine, quetiapine), orexin receptor blockers (suvorexant, lemborexant) and anticonvulsants (gabapentine, pregabalin). Daytime sleepiness, as a symptom of narcolepsy, is treated with modafinil. In a treatment of restless legs syndrome dopamine precursors, direct dopamine receptor agonists, opioids and alpha2-delta-ligands are used. Melatonin agonists may be useful to alleviate jet-leg syndrome symptoms. For treatment of obstructive sleep apnea CPAP (continuous positive airway pressure), oral appliance treatment and surgical procedures are used. There are no clear guidelines for pharmacotherapy of parasomnias. Clonazepam, trazodone and paroxetine are prescribed for NREM parasomnias, while clonazepam and melatonin are used for treatment of REM parasomnias.

Key words: sleeping disorders, insomnia, treatment, sleep hygiene

## **3. UVOD**

### **3.1. Definicija spavanja**

Spavanje je esencijalna biološka potreba svih živih bića, koja označava prekid budnog stanja, sa svojstvima ritmičnosti, periodičnosti i privremenosti. Tijekom spavanja dolazi do različitih fizioloških promjena koje uključuju smanjenu motoričku aktivnost i promjenu stanja svijesti. Uloga nije u potpunosti razjašnjena, ali je prihvaćeno to da je spavanje nužno za oporavak organizma što omogućava normalno funkcioniranje i izvršavanje svakodnevnih obaveza (1).

### **3.2. Fiziologija spavanja i budnosti**

Za spavanje i budnost karakteristično je da se međusobno izmjenjuju u 24-satnom razdoblju, što nazivamo ciklus budnost-spavanje. Aktivnost živih bića uvelike ovisi o izmjeni dana i noći, tj. o cirkadijarnom ritmu (1). Suprahijazmatska jezgra (SCN) je odgovorna za usklađivanje budnosti i spavanja ovisno o tome je li dan ili noć. Ona se nalazi u prednjem dijelu hipotalamusa, a glavni aferentni put je retino-suprahijazmatski trakt, koji funkcionira neovisno o sposobnosti vida. Eferentne veze SCN-a nisu u potpunosti poznate, ali se smatra da završavaju u pinealnoj žlijezdi, gdje dolazi do lučenja melatonina, kojeg nazivamo još i hormonom spavanja. Melatonin se izlučuje recipročno s dnevnim svjetlom pa je njegovo izlučivanje najjače po noći što dovodi do povećane potrebe za snom, dok je tijekom dana njegovo izlučivanje minimalno i to nam omogućava budno stanje (2).

Ljudski cirkadijarni ritam usklađuje fiziološke i humoralne mehanizme spavanja i budnosti. Smatra se da je mehanizam spavanja i budnosti reguliran međusobnim djelovanjem dva suprotna sustava, jedan koji potiče spavanje (homeostatski mehanizmi), a drugi koji potiče budnost. Potreba za spavanjem povećava se tijekom dana i najveća je u noći neposredno prije spavanja, dok je ujutro homeostatski nagon za spavanjem snižen, a tu nastupa povećanje intenziteta budnosti koje je regulirano suprahijazmatskom jezgrom te on suzbija proces za poticanje spavanja. Ako bi bio odsutan proces koji potiče budnost, spavanje bi jednako dugo trajalo, ali ne bi bilo pravilno raspoređeno isključivo po noći, nego bi se raspodijelilo na dan i noć.

Suprahijzamska jezgra usklađuje te procese, tako da se pravilno izmjenjuju ovisno s ciklusima mraka i svjetla u okolišu (3,4).

Da bi razumjeli nastanak različitih poremećaja spavanja, njihov patofiziološki mehanizam i njihovo liječenje, potrebno je znati podlogu, tj. što točno dovodi do pravilne/nepravilne izmjene budnosti i spavanja. Pet je značajnih neurotransmitera u mozgu, koji se nazivaju uzlaznim retikularnim aktivacijskim sustavom zbog toga što zajedno djeluju na regulaciju pobuđenosti. U njih ubrajamo: histamin, dopamin, noradrenalin, serotonin i acetilkolin. U hipotalamusu postoji još jedan sustav koji regulira spavanje/budnost, poput sklopke. Tuberomamilarne jezgre hipotalamusa (TMJ) su odgovorne za budnost, dok su za spavanje odgovorne ventrolateralne preoptičke jezgre (VLPJ). Histamin iz TMJ-a i GABA (gama-aminomaslačna kiselina) iz VLPJ-a dva su ključna neurotransmitera koji reguliraju sklopku budnost/spavanje. U trenutku aktivacije TMJ-a oslobađa se histamin prema korteksu i VLPJ-u, potiče se budnost, a spavanje se inhibira. Tijekom dana smanjuje se cirkadijarni nagon budnosti što rezultira povećanjem homeostatskog nagona za spavanjem, i u jednom trenutku dođe do njegova prevladavanja i aktivira se VLPJ koja otpušta GABA-u i inhibira budnost te na taj način potiče spavanje (5).

Neuroni lateralnog hipotalamusa izlučuju peptidni neurotransmitter oreksin (ili hipokretin) koji stabilizira i potiče budnost. Suprahijzamska jezgra ovisno o melatoninu ili ciklusu svjetlost/tama usklađuje cirkadijarne informacije sklopke. Neurotransmitter adenzin povezuje se s homeostazom spavanja. Nakupljanje adenzina tijekom dana povećava umor, a tijekom noći njegovo se djelovanje smanjuje. Kofein je antagonist adenzina, potiče budnost i smanjuje umor (5).

Proces budnosti suprotstavlja se spavanju raznim aktivirajućim sustavima, tjelesnom i psihičkom aktivnošću, svjetlom, zvukom, a najveći učinak imaju svjetlost i fizička aktivnost. Između 15 i 17 sati smanjena je budnost, što nazivamo dnevnom pospanošću, dok večernja pospanost nastupa oko 23 sata. Budnost može biti smanjena ako je organizam iscrpljen i umoran. Između 2 i 3 sata ujutro, ako osoba zaspi, postiže se najveća dubina spavanja. Ako osoba preko noći ne zaspi, između 5 i 7 sati ujutro najveća je pospanost, dok je budnost tada najmanja (1,6).

### 3.3. Arhitektura spavanja

Arhitektura spavanja podrazumijeva osnovnu strukturnu organizaciju normalnog spavanja. Spavanje se dijeli u cikluse (tijekom jedne noći ih je 4-7), koji su otkriveni uporabom elektroencefalograma (EEG-a) tijekom spavanja. Pomoću EEG-a, EMG-a (elektromiograma) i EOG-a (elektrookulograma) spoznalo se da je svaki od tih ciklusa sastavljen od non-REM (ortodoksnog) i REM (paradoksnog) spavanja. Oni se razlikuju po stupnju moždane aktivnosti, pokretima očiju i mišićnom tonusu. Ortodoksno spavanje je podijeljeno u četiri faze ovisno o stupnju dubine, pri čemu faze 1. i 2. označavaju površno i plitko spavanje, dok su faze dubokog spavanja 3. i 4. U dubokom spavanju dolazi do izrazitog usporenja moždanog ritma, stoga se ono naziva i sporovalno spavanje. Paradokсно spavanje ili REM faza (engl. *rapid eye movement*) definirano je desinkroniziranom moždanom valnom aktivnošću, brzim očnim pokretima i atonijom mišića (svi voljni mišići su paralizirani, osim očnih i respiracijskih). Tijekom početnog ciklusa, REM razdoblje može trajati od 1 do 5 minuta, ali s napredovanjem spavanja dolazi do njegova postupnog produživanja. Tijekom spavanja nastaje svakih 90-100 minuta. Zanimljivo je da u toj fazi osoba sanja te ako se probudi za vrijeme njenog trajanja, moguće je prisjećanje sna. REM faza je ujedno i završetak svakog pojedinog ciklusa (1,2,3,4,6). Noć možemo podijeliti na tri trećine, ovisno o tome koja faza prevladava zbog utjecaja suprahijazmatske jezgre. U prvoj trećini je dominantno duboko spavanje, a u drugoj je podjednako zastupljeno duboko, površno i REM spavanje. U posljednjoj trećini noći podjednako se izmjenjuju površno spavanje i REM faza. Prosječno trajanje spavanja u odraslih osoba je 7,5 do 8 sati svake noći, pri čemu duboko spavanje zauzima 30%, REM 20-25%, a površno 40-45% spavanja (2). Zbog promjene zrelosti živčanog sustava s godinama se mijenja i arhitektura spavanja. Poznato je da se s godinama smanjuje učinkovitost spavanja, ali i da se potrebe za spavanjem značajno mijenjaju od djetinjstva do starosti. Za novorođenčad je karakteristično polifazno spavanje u trajanju od 16 sati dnevno. Djeca u razdoblju od treće do pete godine spavaju otprilike 11 sati, dok se u razdoblju od devete do desete godina smanjuje trajanje spavanja na 10 sati dnevno (3). Postoji razlika između mlađih i starijih osoba ovisno o tome u koje vrijeme odlaze na spavanje, pri čemu starije osobe idu ranije spavati i ranije se bude, dok mladi odlaze u krevet u kasne noćne sate i bude se pospani (2).

## 4. POREMEĆAJI SPAVANJA

U današnje vrijeme sve više ljudi pati od poremećaja spavanja, što predstavlja veliki medicinski i javnozdravstveni problem (1,7,10). 2015. godine provedeno je istraživanje koje je pokazalo da jedna trećina Amerikanaca u određenom trenutku života ima neki od poremećaja spavanja. Svake godine teškoće sa spavanjem ima 20-40% odraslih, dok 17% njih smatra to ozbiljnim problemom. Najzastupljenija među njima je kronična nesanica s prevalencijom od 20% (11). Problem nastaje, osim zbog velike učestalosti, i zbog toga što se ti poremećaji ne prepoznaju. Liječnici često tegobama ne pripisuju važnost te ih uopće ne liječe. Ako se odluče na liječenje nerijetko je to na neprimjeren način, gdje se propisuju neodgovarajuće doze lijekova (7). Nedostatak sna može dovesti do teških posljedica, kako tjelesnih, tako i psihičkih. Postoje slučajevi kada osoba uopće ne spava (potpuna deprivacija sna) i stanja u kojima se san ne sastoji od svih faza spavanja (djelomična deprivacija sna). Deprivacija sna ima različite posljedice te ako je ona dugotrajna, može nastupiti i smrt (1).

Postoje različite podjele i klasifikacije poremećaja spavanja, koje se međusobno razlikuju.

Prema osnovnoj podjeli dijelimo ih na 4 kategorije:

1. Poremećaji uspavlivanja i održavanja spavanja: nesanica, nemirne noge u spavanju, stanja prouzročena periodičnim pokretima udova
2. Poremećaj održavanja dnevne budnosti: hipersomnija zbog smetnji disanja u spavanju, narkolepsija
3. Poremećaj rasporeda budnost-spavanje: poremećaj budnosti i spavanja zbog smjenskog rada, *jet lag* sindrom (sindrom zaostajanja za mlažnjakom)
4. Poremećaji spavanja povezani s pojedinim stadijima spavanja i/ili budnosti: parasomnije (somnambulizam ili mjesečarenje, pavor nocturnus ili noćni strah, noćno mokrenje) (2).

Prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (ICSD-3) dijelimo ih u 7 kategorija:

1. *Insomnia* – nesanica
2. *Sleep-related breathing disorders* – poteškoće s disanjem koje utječu na spavanje
3. *Central disorders of hypersomnolence* – hipersomnije centralnog porijekla
4. *Circadian rhythm sleep-wake disorders* – poremećaji cirkadijarnog ritma
5. *Parasomnias* – parasomnije
6. *Sleep-related movement disorders* – poremećaji spavanja udruženi s poremećajima pokreta
7. *Other sleep disorders* – ostali poremećaji spavanja (13).

Dizsomnije su kvantitativni poremećaji nagona za spavanjem koji nastaju ili smanjenim nagonom za spavanjem (neorganska nesanica, insomnija) ili povećanim nagonom za spavanjem (neorganska pospanost, hipersomnija).

Parasomnije su kvalitativni poremećaji nagona za spavanjem, pojavljuju se rjeđe od kvantitativnih i najčešće su znak težeg psihopatološkog odstupanja. To su fiziološke pojave ili patološki poremećaji koji se javljaju samo u vrijeme spavanja ili su spavanjem pojačani. U ovu skupinu ubrajamo: hodanje u spavanju, noćni strah, noćnu moru, noćno mokrenje, hrkanje, škripanje zubima u spavanju, govorenje u spavanju, klimanje glavom, paralizu spavanja, kroničnu paroksizmalnu glavobolju, sindrom gutanja, povrata želučanog sadržaja i kardiološke simptome povezane sa spavanjem (1,7,8).

Prema DSM-5 klasifikaciji poremećaje spavanja možemo podijeliti u 11 kategorija: insomnija, hipersomnolencija, narkolepsija, opstruktivna apneja u spavanju i hipopneja, centralna apneja, hipoventilacija povezana sa spavanjem, poremećaji cirkadijarnog ritma (zakašnjelo spavanje, preuranjeno spavanje, poremećaj spavanja nakon mijenjanja vremenskih zona-*jet lag*, poremećaj spavanja u smjenskom radu), nonREM parasomnije, noćne more, poremećaj ponašanja u REM stadiju spavanja, sindrom nemirnih nogu/poremećaji nastali zbog djelovanja lijekova. U DSM-5 klasifikaciji noćno mokrenje je zaseban poremećaj (10,44).

MKB-10 klasifikacija isključuje organske poremećaje spavanja (G47.-), te u ovu podjelu uključuje samo emocionalne uzroke kao primarni čimbenik. Ako je poremećaj spavanja zasebno stanje, tj. ono je glavna tegoba, koristi se šifra F51.0-F51.9

napisana u zagradi. Prema ovoj klasifikaciji poremećaji spavanja svrstavaju se u poremećaje nagona za spavanjem, a dijele se na kvantitativne i kvalitativne: neorganska nesanica (F51.0), neorganska hipersomnija (F51.1), neorganski poremećaj ritma spavanja i budnosti (F51.2), mjesečarenje (F51.3), noćni strahovi (F51.4), noćne more (F51.5), ostali neorganski poremećaji spavanja (F51.8) i neorganski poremećaj spavanja, nespecificiran (F51.9) (9).

Neorganska nesanica (lat. *insomnia*) je stanje koje je karakterizirano smanjenom količinom i kvalitetom spavanja koje traje dulje razdoblje. Najčešći je poremećaj spavanja i jedan je od najčešćih poremećaja u općoj populaciji. Sa starenjem dolazi do povećanja prevalencije i težine (12). Subjektivna je teškoća uspavlivanja, održavanja spavanja, doživljaja loše kvalitete spavanja ili nedovoljnog spavanja, unatoč postojanju dobrih uvjeta za spavanje. MKB-10 klasifikacija isključuje organsku nesanicu (G47.0) (9). Zbog njezine velike učestalosti (treći ili četvrti simptom zbog kojega se bolesnici obraćaju liječnicima obiteljske medicine) predstavlja značajan problem za zdravlje. Smatra se da u jednoj godini 40-50% svih ljudi pati od nekog oblika nesaničnosti, a otprilike 6% odraslih osoba pati od kroničnog oblika. Primarne nesaničnosti mogu biti situacijske, psihofiziološke, obiteljske i idiopatske, dok sekundarne povezujemo s tjelesnim bolestima, psihijatrijskim poremećajima i djelovanjem lijekova. Mogu biti udružene i s drugim poremećajima spavanja, kao što su apneja u spavanju, opstruktivni apneički sindrom, sindrom nemirnih nogu i periodični pokreti nogu (1,7,8,9).

Neorganska pospanost (grč. *hypersomnia*) označava prekomjerno spavanje tijekom dana, napadaje spavanja i produljen prijelaz do potpuno budnog stanja nakon buđenja. Ako se hipersomnija pojavljuje u odsutnosti organskog čimbenika, najčešće je udružena s nekim mentalnim poremećajem. MKB-10 klasifikacija isključuje organsku hipersomniju (G47.1) i narkolepsiju (G47.4) (9).

Narkolepsija je bolest spavanja koju obilježavaju nagli napadaji spavanja tijekom dana, katapleksija (trenutačna slabost mišićnog tonusa različitih mišićnih skupina), paraliza spavanja (osjećaj potpune oduzetosti tijekom noćnih buđenja iz REM spavanja), hipnagogne halucinacije (najčešće vidne) i fragmentacije spavanja (1,12). Halucinacije mogu biti vidne, slušne ili kombinirane te ako su udružene s paralizama spavanja, izazivaju stres i neugodu u bolesnika. Prevalencija u svijetu je od 20 do 180 oboljelih

na 100 000 stanovnika, a u Hrvatskoj otprilike 3 oboljelih na 100 000 stanovnika. Bolest najčešće započinje u adolescenciji. Prvi znak je prekomjerna danja pospanost, a ostali se simptomi pojavljuju kasnije (12).

Sindrom nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrome*, RLS) ili Wittmaack-Ekbomov sindrom označava potrebu bolesnika za pokretanjem nogu protiv njegove volje. Pokreti su mali, javljaju se u svim položajima te ih često prate grčevi u listovima. Značajno se pojačavaju u večernjim satima što otežava uspavlivanje (1,7,8). Ključnu ulogu u nastanku ovog poremećaja ima manjak dopamina u sinapsama, dok nedostatak željeza u sideropeničnoj anemiji smanjuje dostavu dopamina u sinapse u središnjem živčanom sustavu (SŽS-u). Smatra se da je poremećaj dostave dopamina u sinapse uz posredovanje iona željeza na bazalnim ganglijima genetski uvjetovan (12).

*Jet lag* (sindrom zaostajanja za mlažnjakom) poremećaj je cirkadijarnog ritma uzrokovan brzim putovanjem kroz više vremenskih zona, u kojima ne dolazi do prilagodbe cirkadijarnog sustava na naglu promjenu. Brza promjena ciklusa svjetlo-tama desinkronizira suprahijazmatsku jezgru, što rezultira dnevnom pospanošću i smanjenjem funkcioniranja tijekom dana. Brzina resinkronizacije cirkadijarnog ritma ovisi o broju prijeđenih zona, smjeru putovanja i sposobnošću prilagodbe novom mjestu. Javlja se u svim dobnim skupinama. To je privremeno kliničko stanje, koje može dovesti i do poremećaja kardiovaskularnog, metaboličkog, psihičkog i neurološkog sustava. Čimbenici koji pogoršavaju simptome su prekomjerni unos kofeina i alkohola, deprivacija spavanja i dugotrajno neudobno sjedenje (15,40).

Apneja u spavanju (engl. *sleep apnea*) je prestanak disanja koji traje duže od 10 sekundi, a možemo je podijeliti na opstruktivnu, centralnu ili mješovitu. Najčešća je opstruktivna apneja, tj. opstruktivni apneički sindrom (engl. *obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS), koji se češće javlja u pretilih muškaraca starije dobi. Karakteristično je zahvaćanje mekog nepca i ždrijela te njihovo sužavanje što posljedično zatvara dišni put. Zbog suženja gornjih dišnih puteva ili smanjenog tonusa mišića koji održavaju prohodnost dolazi do ponavljanih zastoja disanja tijekom spavanja. Snižena aktivnost dilatacijskih mišića gornjih dišnih puteva dovodi do potpunog ili djelomičnog zastoja disanja, rezultirajući hipoksemijom i hiperkapnijom te posljedičnim buđenjem. Najznačajniji simptomi su epizode prekida disanja, dnevna pospanost i hrkanje. Kod centralne apneje oštećen je centar za disanje u leđnoj moždini, apneja se pogoršava



u spavanju. Ako opstruktivna i centralna apneja dolaze u kombinaciji, zajednički ih nazivamo mješovitom apnejom (1,7,8,12).

Parasomnije se klasificiraju ovisno u kojem stadiju spavanja se pojavljuju. Glavne skupine su nonREM i REM parasomnije te parasomnije čija pojavnost nije vezana uz stadij spavanja. Prema ICSD-3 klasifikaciji dijelimo ih na:

Non REM parasomnije:

- a) *confusional arousals* – konfuzijski arousli
- b) *sleepwalking* – mjesečarenje
- c) *sleep terrors* – noćni strahovi
- d) *sleep-related eating disorder* – poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem

REM parasomnije:

- a) *REM sleep behavior disorder* – poremećaj ponašanja u REM stadiju spavanja
- b) *recurrent isolated sleep paralysis* – rekurentne izolirane paralize spavanja
- c) *nightmare disorder* – noćne more

Ostale parasomnije:

- a) *exploding head syndrome* – sindrom eksplodirajuće glave
- b) *sleep-related hallucinations* – halucinacije povezane sa spavanjem
- c) *sleep enuresis* – noćna enureza
- d) *parasomnia due to a medical disorder* – parasomnija uzrokovana medicinskim poremećajem ili stanjem
- e) *parasomnia due to a medication or substance* – parasomnija uzrokovana lijekom ili drugom supstancijom
- f) *parasomnia, unspecified* – nespecificirana parasomnija (12,13).

Konfuzijski arousli obilježeni su postojanjem konfuznog ponašanja koje može biti nasilno i neprikladno. Praćeni su djelomičnom ili potpunom amnezijom. Događaju se u isto doba noći. Kod djece mlađe od 5 godina izuzetno su učestali i benigne su naravi (12).

Mjesečarenje ili somnambulizam je naziv za hodanje u spavanju, pri čemu je svijest promijenjena, između budnosti i spavanja, ali je osoba motorički aktivna kao u budnom stanju. Za vrijeme epizode osoba se ustaje iz kreveta, najčešće u prvoj trećini noćnog

spavanja, a nakon buđenja se obično ne sjeća događaja. Pojavljuje se u dječjoj dobi, češće kod dječaka. Za pojavu tog poremećaja postoji obiteljska sklonost (1,7,8,9).

Noćni strah (lat. *pavor nocturnus*) je iznenadno buđenje najčešće u prvoj trećini spavanja (tijekom non-REM faze), pri čemu osoba sjeda ili ustaje i panično vrišti. Dolazi do aktivacije autonomnog sustava (ubrzano je rad srca, ubrzano disanje, pojačano znojenje, drhtanje). Ako postoji sjećanje na događaj, ono je vrlo ograničeno. Najčešće su epizode noćnog straha vezane uz djetinjstvo, a povlače se ili se zadržavaju do odrasle dobi (1,7,8,9).

Poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem (engl. *sleep related eating disorder – SRED*) vjerojatno je poremećaj arousala, a karakteriziran je ponavljajućim epizodama nevoljnog jedenja. Za razliku od sindroma noćnog hranjenja pri SRED-u bolesnici nisu pri svijesti (12).

Poremećaj ponašanja povezan s REM spavanjem (engl. *REM behavior disorder – RBD*) karakteriziran je odsutnošću mišićne atonije, te se snovi očituju motoričkim aktivnostima (govor, vrištanje, trzaji udova, udaranje itd.). Prema ICSD-3 dijagnostički kriteriji zahtijevaju prisutnost motoričkog ponašanja ili vokalizaciju u spavanju i povišenje mišićnog tonusa u REM stadiju na polisomnogramu (12).

Rekurentne izolirane paralize spavanja pojavljuju se u početku spavanja ili tijekom buđenja, kao nesposobnost govora i pokretanja trupom i udovima. Povezane su s visokim stupnjem anksioznosti, traju do 2 minute i često su prisutne u narkolepsiji. Bolesnici su najčešće pri punoj svijesti, a paralizu se može prekinuti ako se osobu dotakne (12).

Noćne more su vezane uz buđenje u REM fazi spavanja. Mogu se pojavljivati u svakoj životnoj dobi, ali najčešće su u djetinjstvu. Snovi su ispunjeni sa strahom ili anksioznošću. Obično postoji jasno sjećanje na san, koji uključuje sadržaje opasne za život. Za vrijeme tih epizoda postoji pojačana aktivnost autonomnog sustava, ali bez značajne vokalizacije ili pokretljivosti tijela, što ovaj poremećaj razlikuje od noćnog straha (1,7,8,9).

Sindrom eksplozivne glave povezuje se s migrenama i ostalim vrstama glavobolja te psihijatrijskim poremećajima. Iluzija naglog glasnog zvuka ili osjećaj eksplozije u glavi, pri uspjavanju ili pri buđenju, glavna je karakteristika ovog poremećaja (12).

Halucinacije povezane sa spavanjem pojavljuju se tijekom buđenja ili pri početku spavanja. Najčešće su vidne, ali mogu biti i auditorne, taktilne ili kinestetičke. Povezuju se s parkinsonizmom i nokturnom epilepsijom, a sastavni su dio kliničke slike narkolepsije (12).

Noćno mokrenje (grč. *enuresis*, lat. *nocturna*) je nevoljno mokrenje u krevet. Pojavljuje se u vrijeme dubokih faza spavanja i njihova prijelaza u plitke faze. Događa se kod odraslih osoba i djece starije od 5 godina. Češće se pojavljuje kod dječaka. Primarna enureza nastaje ako dijete nije postiglo kontrolu mokrenja koja se obično stječe od 2. do 5. godine. Da bi se problem proglasio primarnom enurezom potrebno je da se nekontrolirano mokrenje događa najmanje dvaput tjedno u djece starije od 5 godina, koja nikada nisu bila kontinuirano suha u trajanju od 6 mjeseci. Ako je dijete steklo kontrolu mokrenja (u trajanju najmanje 6 mjeseci), a kasnije ju izgubilo ili je ta kontrola problematična, govorimo o sekundarnoj enurezi. Najčešće se simptomi smanjuju kako dijete odrasta (1,7,8,12).

## **5. LIJEČENJE POREMEĆAJA SPAVANJA**

### **5.1. Neorganska nesanica**

Liječenje nesanice je kompleksno i uključuje farmakoterapijske postupke i psihološke metode. Liječenje treba započeti nemedikamentoznim tehnikama, a ako one ne djeluju prelazi se na farmakološku terapiju. Nesanica se često ne liječi, a kada se pokušava to je najprije samoinicijativno pri čemu pacijenti sami uzimaju sredstva za spavanje ili alkohol. Ako se osoba obrati liječniku obiteljske medicine i navede nesanicu kao tegobu, najčešće se preporučuju farmakoterapijske metode (12).

#### **5.1.1. Farmakoterapija nesanice**

Svi psihotropni lijekovi koji imaju sedativna svojstva, ako se primjene u večernjim satima kada biološki ritam određuje prirodnu želju za spavanjem, mogu djelovati kao hipnotici (2). Svi sedativi-hipnotici, prema definiciji, ako se primjene u dovoljno visokoj dozi potiču spavanje. Temeljno obilježje većine lijekova iz te skupine je depresijski učinak na funkcije središnjeg živčanog sustava, pri čemu oni u malim dozama djeluju sedativno, tj. deprimiraju SŽS rezultirajući smirenjem i pospanošću, a u većim dozama imaju hipnotički učinak, odnosno izazivaju san (17). To su lijekovi koji se koriste u liječenju nesanice, a olakšavaju uspavlivanje i omogućuju spavanje. U hipnotike ubrajamo kemijski različite tvari: barbiturate, glutetimid, kloral-hidrat, metakvalon, benzodiazepinske hipnotike i parcijalne nebenzodiazepinske agoniste benzodiazepinskih receptora (zolpidem, zaleplon) (14). Potrebni su različiti kriteriji kako bi se mogla procijeniti učinkovitost pojedinog hipnotika, koji prema preporuci Europske komisije za lijekove obuhvaćaju: latenciju usnivanja ili latencija stalnog spavanja, kontinuitet spavanja, duljina spavanja (ukupno vrijeme spavanja), osjećaj okrepljujućeg spavanja i kvalitete spavanja, funkcioniranje tijekom dana i kvalitetu života. Idealan hipnotik ispunjavao bi sve navedene kriterije, što je često nemoguće, ali ispunjenje jednog od kriterija može dovesti do poboljšanja određenog oblika nesanice. Do nedavno se smatralo da liječenje nesanice treba biti kratkoročno, ne

duže od dva tjedna, jer nije bila poznata kao zaseban klinički entitet već se pojavljivala kao jedan od simptoma nekog drugog poremećaja. U današnje je vrijeme drugačiji koncept liječenja, jer se nesanica promatra kao kronični poremećaj pri čemu je potrebno i dulje trajanje liječenja. U liječenju se primjenjuju sljedeće skupine lijekova:

1. Agonisti GABA receptora – benzodiazepini i nebenzodiazepini
2. Antidepresivi – amitriptilin, trazodon, mirtazapin, agomelatin
3. Melatonin
4. Antipsihotici – olanzapin, kvetiapin
5. Blokatori oreksinskih receptora – suvorexant, lemborexant
6. Antikonvulzivi – gabapentin, pregabalin (12).

Za pacijenta je potrebno odabrati onaj lijek koji omogućava brzo usnivanje, tj. smanjuje latenciju do pojave sna i postiže dovoljno dugo trajanje spavanja, uz minimalno izraženo neraspoloženje i pospanost idućeg dana (17).

Prema podacima objavljenima na stranici Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini, prema DDD (definirana dnevna doza)/1000 stanovnika/dan po glavnim skupinama ATK (Anatomske Terapijske Kemijske) klasifikacije, lijekovi koji djeluju na živčani sustav su treći po ukupnoj potrošnji. Lista koja prikazuje 50 najkorištenijih lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u 2017. godini sadržava 6 lijekova koji djeluju na živčani sustav: diazepam (5. mjesto), alprazolam (9. mjesto), zolpidem (22. mjesto), sertralin (36. mjesto), escitalopram (41. mjesto) i metadon (47. mjesto) (18).

Mehanizam djelovanja hipnotika podrazumijeva inhibiciju sustava budnosti, aktivaciju sustava spavanja ili modulaciju ova dva sustava. Za poticanje spavanja važni su gabaergički neuroni u ventrolateralnoj preoptičkoj jezgri hipotalamusa. Noradrenergički sustav (lokus ceruleus), histaminergičke tuberomamilarne jezgre, serotoninergički sustav (dorzalna rafe jezgra), dopaminergička tegmentalna areja, glutaminergičke intramamilarne jezgre (talamus), kolinergički sustav (pedunkulopontina tegmentalna jezgra) i oreksinergični sustav (lateralni hipotalamus) bitni su za sustav promocije i održavanja budnosti. Modulatori spavanja i budnosti su melatonin, adenozin i galanin. GABA i melatonin promoviraju i održavaju spavanje,

dok su noradrenalin, serotonin, acetil-kolin, dopamin, histamin i oreksin aktivirajući neurotransmiteri, tj. promoviraju i održavaju budnost (14).

## 1. Agonisti GABA receptora

Glavni inhibitorni neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu je GABA (gama-aminomaslačna kiselina) koji djeluje preko dvije vrste receptora, GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>B</sub>. B-receptori su povezani s G-proteinskim sustavom. Vezanjem GABA-e za A-receptor dolazi do povećanog utoka kloridnih iona u neurone i posljedično tome do hiperpolarizacije. GABA<sub>A</sub> receptori su složeni, a sastoje se od pentamerske transmembranske strukture čije podjedinice okružuju kloridni kanal. Preko tog receptora djeluju GABA, benzodiazepini, nebenzodiazepinski hipnotici (Z-hipnotici), etilni alkohol, barbiturati, aktivni metabolit kloralhidrata i propofol. A-receptor se dijeli na podtip 1 i 2. Benzodiazepini djeluju na podtip 2 i dovode do znatnog miorelaksirajućeg, antikonvulzivnog i anksiolitičnog učinka, koji izostaju djelovanjem nebenzodiazepinskih lijekova na podtip 1 receptora. Djelovanjem na podtip 1 lijekovi ostvaruju znatniji hipnotski učinak (12).

Benzodiazepini su najvažnija skupina lijekova za liječenje nesanice i anksioznosti koji se vrlo često propisuju i koriste. Osnovnu kemijsku strukturu čini biciklički 1,4-benzodiazepinski prsten, a supstituenti na položaju sedmog ugljikovog atoma (halogena ili nitro-skupina) potrebni su za ostvarenje sedativno-hipnotičke aktivnosti (17). GABA<sub>A</sub> receptor sastoji se od 5 glikoproteinskih podjedinica (postoje različite izoforme), između kojih se nalazi kanal za kloridne ione (19). Glavna izoforma GABA<sub>A</sub> receptora, koja je najzastupljenija u mozgu, sastavljena je od dvije  $\alpha 1$  podjedinice, dvije  $\beta 2$  i jedne  $\gamma 2$  podjedinice (17,19). Benzodiazepini se vežu između  $\alpha 1$  i  $\gamma 2$  podjedinica, dok za GABA-u postoje dva mjesta za vezanje, između  $\alpha 1$  i  $\beta 2$  podjedinica. Oni su pozitivni alosterički modulatori GABA<sub>A</sub> receptora, što znači da povećavaju učinkovitost gabaergične sinaptičke inhibicije, ali ne mogu zamijeniti GABA-u i ne mogu sami izravno aktivirati te receptore (17). Benzodiazepini se mogu primijeniti intramuskularno, intravenozno, oralno, sublingvalno, intranazalno i rektalno u obliku gela. Brzina apsorpcije nakon oralne primjene ovisi o lipofilnosti lijeka. Za uklanjanje benzodiazepina iz tijela, potrebna je njihova biotransformacija u jetri. Lijekovi se međusobno razlikuju prema načinu i brzini metabolizma. U reakciji prve faze dolazi do mikrosomske oksidacije koja uključuje N-dealkilaciju i alifatsku

hidroksilaciju (nju kataliziraju izoforme citokroma P450, CYP3A4). Nakon toga, u drugoj fazi, metaboliti se konjugiraju u glukuronide te se izlučuju mokraćom. Pojedini metaboliti nakon prve faze mogu biti farmakološki aktivni i mogu imati dugi poluvijek eliminacije. Aktivni metabolit klordiazepoksida, diazepama, prazepam i klorazepata je dezmetildiazepam s poluvijekom eliminacije od 40 sati. Triazolam ima kratki poluvijek eliminacije (2-3 sata) te se zbog toga ne upotrebljava kao anksiolitik, već samo kao hipnotik (17). Benzodiazepini se klasificiraju prema poluvijeku eliminacije, kratkodjelujući (1-12 sati), srednjedugodjelujući (12-40 sati) i dugodjelujući (40-250 sati) (19).

Glavni učinci benzodiazepina su: anksioliza i sedacija, hipnoza, anestezija, antikonvulzivni učinci, miorelaksacija, učinci na disanje i kardiovaskularnu funkciju (17). Djelovanje na spavanje je sljedeće: smanjuju latenciju za uspavlivanje, produljuju trajanje non-REM faze 2, skraćuju trajanje REM faze, i skraćuju trajanje faze 4 non-REM sporovalnog spavanja. Primjena benzodiazepina tijekom svake noći može rezultirati razvojem tolerancije i pri tome dovesti do psihološke i fiziološke ovisnosti jer su za jednak učinak potrebne sve veće doze lijeka. Ako se razvije tjelesna ovisnost nakon dugoročne primjene, potrebno je lijek kontinuirano primjenjivati da bi se spriječio sindrom ustezanja kojeg karakterizira stanje u kojem je osoba anksiozna, pati od nesanice i dolazi do ekscitacije SŽS-a koja može dovesti do epileptičnih konvulzija. Težina simptoma ovisi o dozi i poluvijeku eliminacije, pri čemu su opasnije visoke doze i lijekovi koji imaju kratki poluvijek eliminacije (17).

U slučaju predoziranja benzodiazepinima, za prekid depresijskog učinka na SŽS koristi se flumazenil. On ima visoki afinitet za benzodiazepinsko vezno mjesto na GABA<sub>A</sub> receptoru i djeluje kao kompetitivni antagonist te na taj način blokira njihovo djelovanje. Primijenjen intravenski djeluje brzo, ali ima kratak poluvijek eliminacije (30-60 minuta) zbog brze razgradnje u jetri, te ga je potrebno opetovano primjenjivati (zbog duljeg djelovanja benzodiazepina). Štetni učinci su uznemirenost, konfuzija, vrtoglavica i mučnina (17,20).

Derivati benzodiazepina registrirani u RH kao hipnotici su nitrazepam, flurazepam i midazolam dok je diazepam registriran kao anksiolitik, sedativ, miorelaksans i antikonvulziv (14,16).

## DIAZEPAM

Diazepam je zbog dobrog i brzog anksiolitičkog djelovanja te zbog mogućnosti uzimanja peroralno i intravenski, jedan od najpopularnijih benzodiazepina. Osim što djeluje anksiolitički, ima i sedativni, antikonvulzivni i miorelaksantni učinak. Stabilizira autonomni živčani sustav te smanjuje napetost. Učinak na spavanje ostvaruje suprimiranjem četvrtog stadija non-REM spavanja. Uočeno je da prevenira noćne more u odraslih.

Farmakokinetika. Ako se primijeni peroralno, zbog potpune i brze apsorpcije, vršnu koncentraciju kod odraslih postiže za 15 do 90 minuta, a kod djece nakon 15 do 30 minuta. Pojava učinka nakon intravenske primjene je nakon 15 do 30 sekundi, a brzina davanja ne smije biti brža od 5 mg u minuti. Prebrzo intravensko davanje ili primjena u osoba koje su prethodno konzumirale alkohol i depresore SŽS-a, može rezultirati prestankom disanja te dovesti do smrti bolesnika. Diazepam svrstavamo u benzodiazepine s umjerenom dugim poluživotom (20 do 50 sati), koji je ovisan o dobi, te je kod mlađih poluživot kraći, za razliku od starijih. Od ukupne količine lijeka 97% veže se za proteine plazme. Metabolizira se u jetri pomoću CYP3A4 i CYP2C19 enzima u farmakološki aktivne tvari (dezmetildiazepam ili nordiazepam, oksazepam i temazepam), koje pokazuju anksiolitički učinak. Diazepam i njegovi metaboliti izlučuju se urinom (14,16,21).

Terapijske indikacije su: anksiozni poremećaji, poremećaji spavanja (psihofiziološka nesanica, noćni strahovi i mjesečarenje kod djece, nesanica u somatskih bolesnika), alkoholizam, epileptički status, spazam mišića, preoperativna medikacija te adjuvantna terapija u liječenju psihotičnih poremećaja.

Doziranje i način primjene. Trajanje liječenja treba biti što kraće, ne smije biti dulje od 4 tjedna za nesanicu. Liječenje se postupno prekida. Potrebno je primijeniti najmanju dozu koja kontrolira simptome. Za liječenje nesanice primjenjuje se u dozi od 4 do 10 mg navečer prije spavanja, a ako je nesanica udružena s anksioznošću doza je 5-15 mg navečer prije spavanja, peroralno.

Kontraindikacije. Lijek se ne propisuje i ne primjenjuje kod preosjetljivosti na djelatnu tvar, miastenije gravis, sindroma apneje u snu, teške jetrene insuficijencije, kome, šoka, kod bolesnika s akutnim glaukomom, trudnica (prvo i treće tromjesečje) i dojilja. Kontraindicirana je istodobna primjena s alkoholom.



Interakcije. Diazepam ulazi u brojne interakcije s drugim lijekovima. Cimetidin, ketokonazol, fluvoksamin, fluoksetin i omeprazol su inhibitori CYP3A4 ili CYP2C19 i mogu pojačati i produljiti sedaciju. Izbjegavanje alkohola je nužno kod svih bolesnika koji uzimaju diazepam. U slučaju istodobne primjene diazepamima s tvarima koje imaju sedacijski učinak na SŽS (antipsihotici, anksiolitici/sedativi, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, narkotički analgetici, anestetici, sedacijski antihistaminici, alkohol) može doći do pojačanog djelovanja na sedaciju, respiraciju i hemodinamiku (16).

Nuspojave. Diazepam ima rijetke nuspojave, pospanost, omaglica, umor i slabost mišića. Ovisne su o dozi i javljaju se na početku liječenja. Kod produljene primjene lijeka najčešće nestaju (16).

### NITRAZEPAM

Nitrazepam ima hipnotski, sedativni i antikonvulzivni učinak, a slabije djeluje kao miorelaksans i anksiolitik.

Farmakokinetika. Nakon peroralne primjene brzo se resorbira s bioraspoloživošću od 80%. Vršne koncentracije u krvi nakon oralne primjene izmjerene su unutar dva sata. Hrana smanjuje njegovu koncentraciju u krvi za otprilike 30%. Za proteine plazme veže se oko 85-90% nitrazepama. Dva sata nakon primjene koncentracija u cerebrospinalnom likvoru je 8% koncentracije u plazmi. Njegovim metabolizmom u jetri uz pomoć CYP3A4 enzima nastaju brojni metaboliti koji nemaju klinički značajnu aktivnost, a izlučuju se putem bubrega. Prosječno poluvrijeme eliminacije je 24 sata (14,16).

Terapijske indikacije. Primjenjuje se samo kod teškog poremećaja spavanja, koji uzrokuje velike smetnje i onesposobljenost bolesnika (16).

Doziranje i način primjene. Tablete se primjenjuju oralno, uz čašu vode, neposredno prije spavanja. Započinje se s najnižom mogućom dozom koja ostvaruje učinak. Trajanje liječenja je od nekoliko dana do dva tjedna (najdulje četiri tjedna) u koje je uključeno razdoblje potpunog smanjivanja doze. Preporučena ukupna dnevna doza je 5-10 mg prije spavanja, a u hospitaliziranih se može primijeniti i 20 mg jednokratno (14,16).

Kontraindikacije. Nitrazepam se ne smije primjenjivati kod preosjetljivosti na lijek, mijastenije gravis, sindroma apneje pri spavanju, kronične psihoze te za liječenje nesаницe kod djece. Strogo je zabranjena konzumacija alkohola. Primjena je

kontraindicirana kod teške jetrene, bubrežne i plućne insuficijencije. Ne preporuča se primjena u prvom trimestru trudnoće i za vrijeme dojenja zbog njegova šteta učinka (14,16).

Interakcije. Lijekovi sa centralnim učinkom (neuroleptici, sedativi, hipnotici, anksiolitici, antidepressivi, narkotički analgetici, antiepileptici, anestetici, sedativni antihistaminici) dovode do pojačane depresije SŽS-a. U kombinaciji s hidantoinom ili barbituratima češće su nuspojave. U kombinaciji s narkotičnim analgeticima dolazi do pojačanja euforičnog učinka i brzog razvoja psihološke ovisnosti. Alkohol pojačava sedativni učinak nitrazepama (16).

Nuspojave. Nitrazepam se uglavnom dobro podnosi, a među najčešće zabilježene nuspojave ubrajamo umor, vrtoglavicu, smetenost, letargiju, konfuziju, ataksiju i sklonost padanju (14).

### MIDAZOLAM

Midazolam je hidrosolubilni lijek koji ima sedativno, hipnotičko, anksiolitičko, miorelaksantno i antikonvulzivno djelovanje. Primjenjuje se kod poremećaja uspavlivanja u različitim vrstama nesanice jer pospješuje ugodan osjećaj usnivanja (14).

Farmakokinetika. Apsorbira se brzo i potpuno nakon peroralne primjene (nakon 8 minuta), a unutar 30 minuta postiže vršnu koncentraciju. Otprilike 40% midazolama metabolizira se pri prvom prolasku kroz jetru pomoću CYP3A4 enzima. Alfa-hidroksimidazolam je glavni metabolit, brzo se veže za glukuronsku kiselinu i eliminira putem bubrega. Ima ultrakratko poluvrijeme eliminacije koje iznosi 1,5 do 2,5 sata (14,16).

Terapijske indikacije. U obliku tableta primjenjuje se kod psihofiziološke nesanice (samo za kratkotrajno liječenje, kod teških slučajeva), a injekcije se primjenjuju kao premedikacija, za uvod i održavanje anestezije, te za zbrinjavanje epileptičkog statusa (14,16).

Doziranje i način primjene. Za liječenje poremećaja uspavlivanja primjenjuje se u dozi od 7,5 do 15 mg peroralno prije spavanja. Manje doze se propisuju kod starijih osoba i bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre. Veće se doze primjenjuju ako postoje smetnje u održavanju spavanja. Liječenje se započinje s najnižom

djelotvornom dozom u trajanju od nekoliko dana do najviše dva tjedna te se ne smije naglo prekinuti (14,16).

Kontraindikacije. Lijek se ne primjenjuje u bolesnika s teškom respiratornom i jetrenom insuficijencijom, djece, osoba koje boluju od miastenije gravis, glaukoma uskog kuta i sindroma apneje u spavanju (16).

Interakcije. Midazolam ulazi u interakciju s lijekovima iz skupine anksiolitika, antihistaminika, anestetika, sedativnih antipsihotika i antidepresiva te se na taj način pojačava njegovo sedativno djelovanje. Ako se primijeni zajedno s inhibitorima CYP3A4 enzima (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, inhibitori proteaze HIV-a, flukonazol, klaritromicin, eritromicin, verapamil, diltiazem) učinci midazolama mogu biti jači i trajati dulje, a ako se primjenjuje zajedno s induktorima CYP3A4 enzima (rifampicin, karbamazepin, fenitoin), učinak može biti slabiji i kraćeg trajanja pa će biti potrebne više doze. Potrebno je izbjegavati alkohol. Ne preporuča se primjena kod trudnica i dojilja (16).

Nuspojave. Lijek se dobro podnosi, a moguće su blage promjene arterijskog tlaka, pulsa i disanja (14).

## FLURAZEPAM

Flurazepam je sedativ i hipnotik koji svojim djelovanjem omogućava normalno usnivanje, lagano buđenje, normalne snove i osjećaj svježine pri buđenju.

Farmakokinetika. Brzo se apsorbira nakon peroralne primjene i vršnu koncentraciju u serumu postiže za 30 do 60 minuta. Otprilike 97% lijeka vezano je za proteine plazme. U jetri se razgrađuje na dva glavna metabolita, N-1-dezalkilflurazepam i N-1-hidroksietilflurazepam, koji su farmakološki aktivniji od flurazepama. Srednje poluvrijeme eliminacije za flurazepam je 2,3 sata, za dezalkil metabolite 47 do 100 sati dok za hidroksietil metabolite 16 sati. Najveći dio metabolita izlučuje se preko bubrega (80%), a manji stolicom (10%). Za postizanje ravnoteže u plazmi potrebno je 2-3 dana te se tada postiže optimalan učinak. Nekoliko dana nakon prestanka uzimanja lijeka i dalje je prisutan uspavljujući učinak.

Terapijske indikacije. Primjenjuje se kod svih vrsta nesanice za koje je karakteristično teško uspavljivanje, često ili prerano buđenje te kod svih nesanica u sklopu akutnih i kroničnih bolesti.

Doziranje i način primjene. Lijek se dozira individualno, ovisno o ozbiljnosti simptoma, dobi i stanju bolesnika. Trajanje liječenja treba biti ograničeno na najviše 4 tjedna, s postupnim prestankom uzimanja lijeka. Primjenjuje se peroralno uvečer prije odlaska u krevet. Uobičajena doza za odrasle osobe je 30 mg, a kod starijih i djece potrebno ju je smanjiti na 15 mg. U bolničkom liječenju može se primijeniti i do 60 mg.

Kontraindikacije. Flurazepam se ne primjenjuje kod preosjetljivosti na benzodiazepine, ako pacijenti boluju od mijastenije gravis, teškog bubrežnog ili jetrenog zatajenja, sindroma apneje u snu i teške respiratorne insuficijencije.

Interakcije. Potrebno je izbjegavati alkohol jer pojačava nuspojave i sedativno djelovanje. Savjetuje se pojačan oprez ako se kombinira s lijekovima koji djeluju inhibitory na SŽS jer mogu pojačati sedativno djelovanje flurazepama. Flurazepam smanjuje učinak levodope. Rifampicin smanjuje njegov učinak za razliku od cimetidina, eritromicina i ketokonazola koji ga povećavaju. Ne preporuča se primjena kod trudnica i dojilja.

Nuspojave. Kod osjetljivih bolesnika moguć je blagi jutarnji umor, vrtoglavca, glavobolja, hipotenzija, amnezija, kožni osip, smetnje vida i ponašanja. Pažljivo titriranje doze može ublažiti ili ukloniti ove nuspojave (14,16).

Z-lijekovi ili nebenzodiazepinski hipnotici su GABA<sub>A</sub> pozitivni alosterički modulatori (PAMs), tj. parcijalni agonisti benzodiazepinskih receptora. Ime su dobili zbog toga što odobreni lijekovi iz ove skupine počinju sa slovom z (zolpidem, zaleplon, zopiklon) (14). Razvijeni su kako bi se smanjili štetni učinci i zlouporabe benzodiazepina, i uvelike su zamijenili benzodiazepine u terapiji nesanice (22). Smatra se da su učinkovitiji od benzodiazepina i da imaju manje štetnih učinaka (23). Za njih postoje brojne tvrdnje da ne potiskuju REM spavanje, ali da povećavaju zastupljenost dubokih 3 i 4 stadija non-REM-a. Uz to, postoji bitno manji rizik za razvoj ovisnosti i tolerancije, nema jutarnjeg mamurluka i ne pokazuju *rebound* fenomen. Oni su hipnotici prve linije i prvog izbora koje propisujemo kada nam se javi pacijent koji prvi puta traži pomoć za liječenje nesanice (14).

## ZOLPIDEM

Terapijska svojstva zolpidema su skraćanje vremena uspavlivanja, produljenje ukupnog vremena spavanja te smanjen broj buđenja tijekom noći. Miorelaksantni i antikongulzivni učinci su neznatni (14).

Farmakokinetika. Apsorpcija je brza, a vršna koncentracija postiže se za 1-2 sata. Metabolizira se u jetri putem CYP3A4 uz doprinos CYP1A2 enzima. Svi metaboliti su farmakološki neaktivni i izlučuju se urinom i fecesom. Poluvrijeme eliminacije je 1,4-2,5 sata, a trajanje djelovanja otprilike 6 sati (14,16).

Terapijske indikacije. Koristi se u liječenju prvih epizoda nesanice. Preporučeno je samo kratkotrajno liječenje ograničeno na 2 do 3 tjedna.

Doziranje i način primjene. Lijek se koristi samo u peroralnom obliku, prije spavanja. Kod odraslih je doza 10 mg, a po potrebi se može povećati na 15 do 20 mg, dok je kod starijih početna doza 5 mg (po potrebi 10 mg) (14).

Kontraindikacije. Lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 15 godina, trudnicama i dojiljama, ako postoji preosjetljivost na djelatnu tvar, kod miastenije gravis, teške respiratorne i jetrene insuficijencije te kod sindroma apneje u snu (14,16).

Interakcije. Ako se lijek uzima s alkoholom, povećava se sedativni učinak. Istodobna primjena s depresorima središnjeg živčanog sustava pojačava depresorski učinak (14,16).

Nuspojave. Zolpidem je lijek koji se generalno dobro podnosi, a među najčešće nuspojave ubrajaju se pospanost, ataksija, konfuzija, euforija, vrtoglavica, diplopija i smetnje vida (14).

## ZALEPLON

Zaleplon je Z hipnotik za kojeg postoje brojne tvrdnje da ne dovodi do razvoja tolerancije i ovisnosti. Uzrokuje usnivanje koje se javlja 5-15 minuta nakon uzimanja lijeka, ali zbog kratkog poluvijeka eliminacije nije pogodan za održavanje sna.

Farmakokinetika. Nakon peroralne primjene maksimalna koncentracija postiže se za 1 sat. Zbog kratkog poluživota koji iznosi 1-1,5 sat, nema rezidualne učinke nakon buđenja. Metabolizira se u jetri stvarajući dva metabolita, 5-oksozaleplon i 5-oksozetilzaleplon. Izlučuje se putem bubrega.

Terapijske indikacije. Primjenjuje se za nesanicu ako je usnivanje primarna smetnja.

Doziranje i način primjene. Primjenjuje se peroralno, pred spavanje, u dozi od 10 mg, po potrebi se može povećati na 20 mg.

Kontraindikacije. Ne primjenjuje se u osoba preosjetljivih na djelatnu tvar i u slučaju postojanja teškog oštećenja jetre.

Interakcije. Induktori CYP3A4 enzima (karbamazepin, nikotin, kofein) mogu smanjiti, a inhibitori (cimetidin) mogu povećati njegovu koncentraciju u plazmi.

Nuspojave. U više od 1 % bolesnika prisutne su gastrointestinalne smetnje (mučnina, dispepsija, anoreksija). Od neuropsihijatrijskih nuspojava učestale su slabost, glavobolja, migrena, vrtoglavica. Moguća je pojava perifernih edema, bolova u prsištu te kožnog osipa (14).

## **2. Antidepresivi**

Primjena antidepresiva u liječenju nesanice je dvojaka, mogu se koristiti kao terapija za depresivne epizode s nesanicom ili kao hipnotik kod nesanice, bez postojanja komorbidnog depresivnog poremećaja (12). U širokoj primjeni kao hipnotici su amitriptilin, trazodon, mirtazapin i agomelatin.

### AMITRIPTILIN

Amitriptilin je triciklički antidepresiv koji blokira histaminske i muskarinske receptore te na taj način postiže sedativno djelovanje. Prema istraživanjima, mnogi liječnici ga propisuju za liječenje nesanice, ali u niskim dozama (10-20 mg). Smatra se da je pogodan za dugotrajnu upotrebu jer za razliku od benzodiazepina i Z-lijekova tolerancija i ovisnost nisu značajni problemi. S druge strane, češća je dnevna pospanost i sedacija (24). Kontraindikacije za primjenu su preosjetljivost na djelatnu tvar, sumnje na akutno trovanje inhibitorima SŽS-a, delirij, bipolarni poremećaj, retencija urina, istodobna primjena inhibitora monoaminoooksidaze, kardiološki poremećaji, hipokalijemije i bradikardije. Ne primjenjuje se u dojilja i djece mlađe od 6 godina (16). Nuspojave amitriptilina su brojne te je lijek potrebno primjenjivati pod nadzorom psihijatra. Među najčešće ubrajamo pospanost, omaglicu, ortostatsku hipotenziju, tahikardiju, palpitacije, suhoću usta, zamagljen vid, konstipaciju i retenciju urina (14).

## TRAZODON

Antidepresivni učinak se objašnjava njegovom blokadom 5-HT<sub>2</sub> receptora dok sedativni nastaje zbog blokade histaminskih receptora. U liječenju nesanice primjenjuju se manje doze nego za liječenje depresivnih poremećaja. Utjecaj na spavanje postiže tako što produljuje trajanje dubokih faza spavanja bez promjene duljine REM faza spavanja. Počinje se s niskim dozama od 25 mg navečer, s mogućnošću njena povećanja na 100 mg prije spavanja. Među kontraindikacije ubrajamo preosjetljivost na trazodon i svježi infarkt miokarda. Trazodon je lijek koji se dobro podnosi, a najčešće nuspojave su glavobolja, mučnina, povraćanje, suha usta, opstipacija, dijareja, ortostatska hipotenzija, poremećaji srčanog ritma, gubitak tjelesne težine i kožni osip (14,16).

## MIRTAZAPIN

Blokadom 5-HT<sub>2</sub> receptora izaziva sedaciju i antidepresijski učinak na pacijenta. Antagonist je histaminskih H<sub>1</sub> receptora što doprinosi sedativnom učinku. Učinkovit je u liječenju anksiozne depresije, kod problema održavanja sna i gubitka tjelesne težine (14). Primjenjuje se peroralno, a učinkovita dnevna doza je između 15 i 45 mg. Primjena je kontraindicirana ako postoji preosjetljivost na djelatnu tvar i ako se u isto vrijeme koriste inhibitori monoaminooksidaze (16). Dobro se podnosi, nuspojave su najčešće blage i prolazne; pospanost, suha usta, porast tjelesne težine i konstipacija (14).

## AGOMELATIN

Agomelatin je agonist melatoninergičkih receptora (MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>) i antagonist 5-HT<sub>2</sub> receptora, te zbog svoga djelovanja može imati ulogu u liječenju nesanice. Pospješuje uznapređovalu fazu sna, pad tjelesne temperature i nastup djelovanja melatonina. Preporučena doza je 25 mg peroralno, prije spavanja. Zbog hepatotoksičnosti se rijetko primjenjuje, a kontraindikacije su preosjetljivost na djelatnu tvar, oštećenje jetre, povišenje transaminaza iznad 3 X gornje granice normalnog raspona, istovremena primjena potentnih inhibitora CYP1A2 (fluvoksamin, ciprofloksacin). Potrebno je pratiti funkciju jetre. Nuspojave kao što su glavobolja, mučnina i omaglica blago su izražene i najčešće se pojavljuju unutar prva dva tjedna liječenja (16).

### 3. Melatonin (N-acetil-5-metoksi-triptamin)

Kao što je već ranije spomenuto, melatonin je hormon koji luči epifiza, a njegova važna uloga je kontrola cirkadijarnog ritma. Sudjeluje u ritmu spavanja i buđenja, neuroendokrinog izlučivanja te u izmjeni tjelesne temperature. Njegovo unošenje izaziva umor, pospanost i smanjenu latenciju spavanja. Nastaje iz serotonina, a retina i suprahijazmatska jezgra kontroliraju brzinu i ritam njegove proizvodnje. Tama pojačava njegovo stvaranje, dok jaka svjetlost inhibira (14,25).

Prema meta-analizi koja je objavljena 2013. godine, uspoređivao se utjecaj melatonina i placebo u liječenju poremećaja spavanja. Studija je pokazala da melatonin smanjuje latenciju spavanja, povećava ukupno vrijeme spavanja i poboljšava ukupnu kvalitetu spavanja. U usporedbi s drugim lijekovima za liječenje nesanice melatonin ima skromnije učinke, ali može imati važnu ulogu u terapiji zbog rijetkih nuspojava (26).

Mehanizam djelovanja. Preko dva tipa receptora melatonin inducira spavanje, MT1 (ima veliki afinitet za melatonin) i MT2 (mali afinitet za melatonin). To su metabotropni receptori koji su povezani s G proteinom, a nalaze se u retini i suprahijazmatskoj jezgri (14). Djeluje kao antioksidans tako što veže hidroksilne i hiperoksidne radikale, što je dokazano u homogeniziranim tkivima i živim organizmima (27).

Terapijske indikacije. Koristi se za kratkotrajno liječenje primarne nesanice, *jet lag* sindroma, za poboljšanje raspoloženja i stimulaciju apetita (14). Mnoga su istraživanja pokazala da melatonin inhibira rast stanica karcinoma dojke, ovarija i maternice te se može koristiti kao adjuvantna terapija (27).

Doziranje i način primjene. Preporučena doza je 2 mg prije spavanja, s ograničenim uzimanjem do 3 tjedna. Postoje pripravci melatonina s momentalnim i produljenim oslobađanjem.

Provedena je studija koja je istraživala učinkovitost melatonina s produljenim oslobađanjem kod primarnih bolesnika s nesanicom koji su bili nezadovoljni svojim spavanjem nakon što im je postavljen raspored spavanja. Pritom se analizirala stopa zadovoljstva i nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja. Taj pripravak lijeka dopušten je za upotrebu kod osoba starijih od 55 godina, 1-2 sata prije spavanja. Rezultati su pokazali da je 71% pacijenata zadovoljno lijekom, bez značajnijih nuspojava, a u 40% osoba koje su istovremeno koristile neki drugi lijek za spavanje, mogli su smanjiti njihovu dozu (28).



Kontraindikacije. Melatonin se ne primjenjuje za vrijeme trudnoće i dojenja. Kontraindicirano je istovremeno uzimanje steroida.

Interakcije. Mnogi lijekovi mogu sniziti razinu prirodnog melatonina, npr. beta-blokatori, nesteroidni protuupalni lijekovi, kofein, vitamin B12, estradiol i verapamil.

Nuspojave. Nuspojave su rijetke ako se primjenjuje u primjerenim dozama i ne dulje od 3 mjeseca. Nisu opisani fatalni ishodi, a moguće su sljedeće nuspojave: razdražljivost, nemir, nervoza, migrena, psihomotorna hiperaktivnost, suha usta, bol u trbuhu, pojačano znojenje, hiperbilirubinemija, astenija i hipertermija (14).

### RAMELTEON

Ramelteon je triciklički sintetski analog melatonina koji djeluje specifično na MT1 i MT2 receptore. Prvi je agonist receptora melatonina kojeg je odobrila američka Uprava za hranu i lijekove (FDA) 2005. godine. Indiciran je za liječenje nesanice koja nastaje zbog otežanog usnivanja. U različitim kliničkim ispitivanjima dokazano je da potiče početak spavanja i njegovo trajanje.

Farmakokinetika. Primijenjen oralno, brzo se apsorbira i maksimalnu koncentraciju u serumu postiže za 0,5 do 1,5 sati. Apsorpcija je otprilike 84%, ali zbog opsežnog metabolizma tijekom prvog prolaska kroz jetru bioraspoloživost mu je 1,8%. Metabolizira se u jetri djelovanjem enzima CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C19. Ukupno 84% lijeka eliminira se urinom, a 4% fecesom. Vrijeme poluživota je 1-2,6 sati.

Terapijske indikacije i doziranje. Koristi se za liječenje kronične nesanice u odraslih, i u liječenju depresivnih poremećaja uz koje se javlja nesanica. Preporučena doza je 8 mg peroralno, prije spavanja. Predstavlja mogućnost liječenja poremećaja spavanja koji nastaju zbog rada u smjeni i *jet lag* sindroma.

Nuspojave. Lijek se dobro podnosi, a u zabilježene nuspojave ubrajamo umor, glavobolju, vrtoglavicu i mučninu. Potrebno ga je propisivati samo za kratkoročno liječenje (29,30).

Prema podacima iz HALMED-a lijek nije odobren u Hrvatskoj.

### TASIMELTEON

Tasimelteon je selektivni agonist melatoninskih MT1 i MT2 receptora te na taj način regulira cirkadijarni ritam.

Farmakokinetika. Primijenjen oralnim putem, vršnu koncentraciju postiže nakon 0,5 sati ako se primijeni natašte, s bioraspoloživošću od 38%. Hrana smanjuje bioraspoloživost, posebno obroci s visokim udjelom masti, stoga se preporuča uzimati najmanje dva sata nakon obroka. Tasimelton se metabolizira pomoću CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19 enzima, a glavni metaboliti imaju 13 puta manju aktivnost. Eliminira se urinom (80%) i fecesom (4%). Poluvijek eliminacije je 1,3+/-0,4 sata.

Terapijske indikacije. Godine 2014. odobren je od strane FDA za liječenje poremećaja cirkadijarnog ritma budnosti i spavanja koji ne traje 24 sata, u potpuno slijepih odraslih osoba.

Doziranje i način primjene. Preporučena doza je 20 mg dnevno, 1 sat prije spavanja, bez hrane. Namijenjen je za kroničnu primjenu.

Najčešće nuspojave su glavobolja, somnolencija, mučnina i omaglica (16).

#### **4. Antipsihotici**

Olanzapin i kvetiapin se u niskim dozama mogu primjenjivati kao hipnotici zbog učestale nuspojave sedacije koja nastaje blokadom H1 i  $\alpha_1$  receptora. Nove generacije antipsihotika utječu na spavanje tako da produljuju ukupno vrijeme spavanja i trajanje dubokih faza sna. Prema preporukama European Sleep Research Society, primjena antipsihotika za liječenje nesanice se ne preporuča zbog izraženih nuspojava (12).

Olanzapin i kvetiapin poboljšavaju spavanje suprotstavljajući se djelovanju dopamina, histamina (H1 receptora), serotonina (5-HT<sub>2</sub> receptori), acetilkolina (muskarinski receptori) i noradrenalina ( $\alpha_1$  receptori). Općenito se ne koriste u bolesnika s nesanicom bez psihotičnog poremećaja, ali u slučaju njihova postojanja mogu biti izuzetno korisni. Doze koje se koriste za liječenje nesanice su niže nego za liječenje psihoze. Peroralno se primjenjuje 2,5 do 20 mg olanzapina i 25 do 250 mg kvetiapina. Olanzapin maksimalnu koncentraciju u serumu postiže nakon 4-6 sati što ga čini prikladnim za upotrebu kod problema održavanja sna. S druge strane, kvetiapin ima  $T_{max}$  (vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u krvi) 1-2 sata, koristi se kod problema s usnivanjem, ali i za održavanje sna. Najčešće zabilježene nuspojave su sedacija, vrtoglavica, suha usta, zamagljen vid, konstipacija,

zadržavanje mokraće i povećan apetit. Utvrđeno je da olanzapin povećava rizik nastanka inzulinske rezistencije. Potreban je poseban oprez ako se propisuju starijim osobama jer postoji povećan rizik od smrti (31).

## **5. Blokatori oreksinskih receptora**

Suvorexanat i lemborexanat pripadaju u hipnotike novog mehanizma djelovanja. Sedativni učinak se postiže blokadom oreksinskih receptora. Oreksini su skupina hipotalamičkih neuropeptida koji potiču budnost svojim djelovanjem na serotonin, histamin, acetilkolin i dopamin.

Lijekovi za sada nisu dostupni u Hrvatskoj (12).

### SUVOREXANAT

U kolovozu 2014. godine FDA ga je odobrila za liječenje nesanice s poremećajem usnivanja. Preporučena doza je 10 mg, a maksimalna 20 mg. Primjenjuje se peroralno, 30 minuta prije spavanja. Potreban je poseban oprez kod žena, pretilih pacijenata i osoba koje u isto vrijeme uzimaju inhibitore CYP3A4 receptora. Nakon peroralne primjene, veliki dio suvorexanata veže se za proteine plazme. Metabolizira se pomoću CYP3A4 i CYP2C19, a nastali metabolit je terapijski inaktivan. Primarno se eliminira fecesom (66%), a u manjem postotku urinom (23%). Poluvrijeme eliminacije je oko 12 sati. Kontraindiciran je kod pacijenata s narkolepsijom ili kod sumnje na narkolepsiju. Među najčešće nuspojave ubrajaju se umor, somnolencija i glavobolja (32,33).

## **6. Antikonvulzivi**

Primjena gabapentina i pregabalina pokazala je dobre rezultate u terapiji nesanice, zbog poticanja aktivnosti GABA-e u SŽS-u. Svojem vezanjem na alfa-2-delta podjedinice kalcijevih kanala N-tipa, smanjuju aktivnost glutamata i noradrenalina. U istraživanju koje je uključivalo zdrave dobrovoljce, pacijente sa sindromom nemirnih nogu, bolesnike s kroničnom boli, dokazano je da ovi lijekovi utječu na spavanje, s

produljenjem njegova trajanja. Preliminarni dokazi upućuju da su gabapentin i pregabalin korisni za liječenje nesanice koja je povezana s boli. Pregabalin je koristan kod bolesnika s fibromijalgijom, a gabapentin može biti indiciran za bolesnike sa sindromom nemirnih nogu. Najčešće nuspojave gabapentina su ataksija i diplopija, a pregabalina suha usta, kognitivno oštećenje, periferni edemi i povećan apetit (12,31).

## **5.1.2. Psihološke metode u liječenju nesanice**

### **1. Terapija kontrole stimulusa**

Glavni cilj ove terapije je da pacijent ograniči količinu vremena provedenog u krevetu i da ponovno poveže krevet i spavaću sobu sa spavanjem.

Smjernice koje je potrebno slijediti su:

- 1) u krevet se odlazi jedino kada je izražena pospanost,
- 2) korištenje kreveta i spavaće sobe isključivo za spavanje i seksualnu aktivnost,
- 3) napuštanje kreveta i spavaće sobe ako se ne može zaspati dulje od 15 do 20 minuta, a vratiti se u krevet samo kada dođe do ponovne pospanosti,
- 4) držanje fiksnog vremena buđenja bez obzira na duljinu spavanja prethodnih noći,
- 5) izbjegavati drijemanje tijekom dana.

Terapija kontrole stimulusa je kontraindicirana kod bolesnika s manijom, epilepsijom i parasomnijom (12,34,35).

### **2. Restrikcija spavanja**

Terapija restrikcije spavanja sastoji se od skraćivanja količine vremena provedenog u krevetu na stvarnu količinu vremena provedenog u snu. Za utvrđivanje prosječnog vremena provedenog u krevetu koriste se dnevnici spavanja koji se bilježe u posljednja 1 do 2 tjedna. Postotak učinkovitosti spavanja se izračuna dijeljenjem prosječnog vremena spavanja s prosječnim vremenom provedenim u krevetu, te se pomnoži sa 100. Terapija je obično indicirana ako je učinkovitost manja od 85%. Primjerice, ako osoba u krevetu provodi 8 sati, a spava prosječno 5 sati, učinkovitost je 62,5%. U početku terapije preporučit će se 5 sati spavanja koje se računa od početnog odlaska

u krevet do vremena ustajanja. Ako se u narednim tjednima učinkovitost poveća iznad 90%, dopušteno vrijeme u krevetu poveća se za 15-20 minuta te se za istu tu količinu smanjuje ako učinkovitost padne između 80 i 90%. Promjene se rade na tjednoj bazi, dok se ne postigne optimalno trajanje spavanja. Kontraindicirana je za pacijente s manijom, opstruktivnom apnejom u snu i parasomnijom (12,34,35).

### **3. Relaksacija**

Opaženo je da pacijenti s nesanicom često tijekom noći, ali i dana iskazuju fiziološku i mentalnu napetost. Tehnike opuštanja uključuju progresivnu mišićnu relaksaciju, koja podrazumijeva naizmjenično napinjanje i opuštanje različitih mišićnih skupina u tijelu, tehnike dubokog dijafragmalnog disanja, *biofeedback*, vizualizacijske tehnike za fokusiranje na ugodne slike i postupke za zaustavljanje misli neposredno prije spavanja s ciljem smanjivanja pojačane kognitivne podražljivosti. U početnom stadiju treninga potrebno je profesionalno vođenje, dok se idućih tjedana mogu samostalno provoditi, uz redovitu primjenu kroz duži period (12,34,35).

### **4. Kognitivna terapija**

Kognitivna terapija je osmišljena kako bi se suprotstavila bazičnim vjerovanjima i stavovima o spavanju. Zabrinutost i anksioznost zbog nesanice i nerealna očekivanja sna mogu dovesti do dodatnog poremećaja spavanja, te tako uzrokovati začarani krug. Potrebno je osvijestiti pacijenta o njegovim disfunkcionalnim mislima o spavanju, a sljedeći je korak zamjena tih spoznaja adaptivnijim nadomjescima primjenom tehnika restrukturiranja (trening ponovnog pripisivanja, dekatastrofiziranje, testiranje hipoteze, ponovna procjena i preusmjerivanje pažnje) (12,34,35).

### **5. Paradokсна intencija**

Cilj ove metode je uputiti pacijenta da ne pokušava zaspati, već da ostane budan dok ostaje noću u krevetu. Razlog ovog pristupa je u tome što će pacijent pokušati ostati budan, te će se smanjiti stres i frustracije koje su povezane s pokušajima da zaspi (12,35).

## **6. Higijena spavanja**

Higijena spavanja je metoda koja predlaže različite upute temeljene na promjenama navika i ponašanja sa ciljem poboljšanja kvalitete spavanja. Postoje dva pristupa davanja uputa, jedan koji uključuje pregledavanje svih smjernica s pacijentom koristeći didaktički ili Sokratov pristup, te drugi koji se koristi češće, a temelji se na procjeni trenutačne prakse higijene spavanja koju pacijent već provodi i njezino ispravljanje i prilagođavanje.

Spavanje ovisi o dnevnom ritmu: što je dnevni ritam stabilniji, spavanje je kvalitetnije. Odlasci u krevet trebaju biti u približno isto vrijeme, a treba izbjegavati spavanje u popodnevnim satima. Prije spavanja se preporuča lagana tjelesna aktivnost, a potrebno je izbjegavati alkohol, kofein, duhan i obilne večere. Krevet treba koristiti samo za spavanje, a ne u njemu čitati knjige, gledati televiziju, jesti, itd. Jednako tako prostorija treba biti namijenjena samo za spavanje. Ne preporuča se dugo ostati budan u krevetu, ako se ne zaspri unutar 30 minuta, treba se ustati i obaviti neku aktivnost. Potrebno je prozračiti sobu prije spavanja, održavati temperaturu između 17 i 18 stupnjeva, ugasiti svjetlo te ukloniti sve zvukove na koje možemo utjecati.

Epidemiološkim i eksperimentalnim istraživanjima pokazala se povezanost između preporuka higijene spavanja i održavanja noćnog sna, ali izravni učinci pojedinačnih preporuka za spavanje uglavnom su ostali neprovjereni u općoj populaciji. Edukacija o higijeni spavanja može poslužiti za promociju boljeg sna i zdravlja stanovništva (8,12,34,36).

## **5.2. Narkolepsija**

Postoje razne psihološke metode za liječenje narkolepsije. Pacijente je potrebno educirati o bolesti, upoznati ih sa simptomima i njihovim mogućim utjecajem na svakodnevne aktivnosti, te im objasniti mogućnosti liječenja. Potrebno je provesti edukaciju o higijeni spavanja, a kod pretjerane dnevne pospanosti savjetuje se spavanje u trajanju od 15 do 20 minuta, uvijek u isto vrijeme. Kognitivno-bihevioralna terapija ima velik utjecaj na ponašanje pacijenta, u smislu pridržavanja uputama liječenja (37).

Za pospanost tijekom dana kod narkolepsije propisuje se modafinil u jutarnjoj dozi 100-400 mg jednokratno ili podijeljeno u dvije prijepodneve doze. Za liječenje katapleksije primjenjuje se natrijev oksibat 4,5-9,0 g podijeljen u dvije doze, kada pacijent navečer legne u krevet, te ponavljanje nakon 2 sata tijekom spavanja. Alternativni lijek za modafinil je metilfenidat, a za natrijev oksibat su venlafaksin i duloksetin (dualni antidepresivi), klompiramin i amitriptilin (triciklički antidepresivi) (12).

### MODAFINIL

Psihoaktivni je lijek koji djeluje stimulativno na SŽS i promovira budnost. Inhibitor je ponovne pohrane dopamina čime poboljšava budnost, raspoloženje, koncentraciju i druge kognitivne funkcije. Nakon peroralne primjene dobro se apsorbira, a vršnu koncentraciju postiže za 2-4 sata. Metabolizira se u jetri, a eliminira urinom, s vremenom poluživota oko 15 sati.

Terapijske indikacije. Primjenjuje se za smanjenje prekomjerne pospanosti (narkolepsija, poremećaj cirkadijarnog ritma zbog rada u smjenama) te kao dodatna terapija za smanjenje pospanosti kod bolesnika sa sindromom opstruktivne apneje u snu. Može se koristiti u bolesnika s depresijom i multiplom sklerozom ako imaju izražen umor i pospanost.

Doziranje i način primjene. Primjenjuje se peroralno, najčešće 200 mg ujutro. Terapijski raspon je od 50 mg do 800 mg.

Kontraindiciran je kod preosjetljivosti na djelatnu tvar i kod bolesnika sa srčanom aritmijom ili teškom hipertenzijom.

Nuspojave. Modafinil može uzrokovati glavobolju, tjeskobu, nervozu, nesanicu, mučninu, proljev, anoreksiju, faringitis, rinitis, hipertenziju i palpitacije. Zabilježena je pojava halucinacija, manije i suicidalnih ideja (14).

## **5.3. Sindrom nemirnih nogu (*restless leg syndrome*, RLS)**

Sindrom nemirnih nogu liječi se simptomatski lijekovima, ali potrebno je provoditi i nefarmakološke metode, kao što je higijena spavanja. Terapija se temelji na osnovi težine bolesti i komorbiditetima. S obzirom na trajanje i intenzitet simptoma, sindrom

se može podijeliti u tri kategorije: intermitentni (povremeno liječenje), kronični (svakodnevna terapija) i refraktorni (terapija dopaminom je nedjelotvorna, nepodnošljiva ili štetna). Nefarmakološka terapija se preporučuje za sve tri kategorije. Brojne studije pokazale su da suzdržavanje od alkohola i pića s kofeinom, održavanje higijene spavanja i redovita tjelovježba ublažavaju simptome. Poznato je da manjak dopamina na sinapsama SŽS-a dovodi do ovog poremećaja, stoga se liječenje provodi lijekovima koji povećavaju njegovu raspoloživost. U upotrebi su prekursori dopamina (levodopa), direktni agonisti dopaminskih receptora (pramipeksol, ropinolol, rotigotin), opioidi i alfa2-delta-ligandi. Nakon dijagnosticiranja RLS-a potrebno je isključiti moguće lijekove koji pogoršavaju ovaj sindrom (antipsihotici s antidopaminskim učinkom i svi antidepresivi, osim reboksetina i bupropiona) (12,39).

### Terapija željezom

Brojna klinička istraživanja pokazala su da nedostatak željeza u mozgu igra ulogu u razvoju RLS-a. Bolesnici sa sideropeničnom anemijom imaju devet puta veću vjerojatnost za razvoj RLS-a za razliku od opće populacije. Svim bolesnicima sa znakovima RLS-a potrebno je procijeniti status željeza. Preporuka je kod izmjerenog serumskog feritina ispod 75 ng/L propisati 325 mg željezovog sulfata koji se uzima peroralno, uz 100 do 200 mg vitamina C za povećanje apsorpcije željeza (39).

### INTERMITENTNI SIMPTOMI

Simptomi se javljaju manje od dva puta tjedno i ponekad se simptomi ako su blagi i povremeni, mogu kontrolirati samo nefarmakološkim liječenjem. Ako je nefarmakološko liječenje nedjelotvorno, preporučuje se dodavanje karbidope/levodope, agonista dopamina, blagih opioidnih analgetika (kodein ili tramadol) ili sedativnih hipnotika (temazepam ili zolpidem) (39).

### KRONIČNI SIMPTOMI

Simptomi su umjereni do teški i javljaju se češće od dva puta tjedno. Cilj liječenja nije potpuno izlječenje, već ublažavanje simptoma da bi se omogućila normalna kvaliteta života. Međunarodne smjernice kao početni lijek izbora preporučuju ligande kalcijevih  $\alpha 2\delta$  kanala, jer se dugoročnim kliničkim ispitivanjima pokazalo da agonisti dopamina



dovode do gubitka terapijskog odgovora i da postoji rizik od augmentacije (egzacerbacija simptoma noću zbog prestanka djelovanja lijeka). Opravdana je upotreba opioida niske do srednje jakosti. Alfa2-delta-liganadi imaju prednost kod pacijenata koji pate od kronične boli, tjeskobe i nesanice. Agonisti dopamina se razmatraju u slučajevima u kojima pacijent ima simptome depresije, pati od pretilosti ili metaboličkog sindroma, ako postoji rizik od pada ili kognitivno oštećenje. Od alfa2-delta-liganada koriste se gabapentin, gabapentin enakarbil i pregabalin (39).

Gabapentin se koristi kada postoji bolni RLS, kao kod polineuropatije. Počinje se s malom dozom i povećava se svaki tjedan dok se simptomi ne poboljšaju, a maksimalna doza je od 900 mg do 2000 mg. Zbog nuspojava (vrtoglavica, pospanost i periferni edemi) gabapentin se daje dva do tri sata prije spavanja u dozi od 300 mg. Oprez je potreban kod bolesnika sa oštećenjem bubrega.

Inicijalna doza pregabalina je 75 mg, a učinkovitost se postiže dozom 150 do 450 mg. Dvostruko slijepo istraživanje pokazalo je da pregabalin ima veću učinkovitost od 0,25 mg pramipeksola. Razvoj augmentacije bio je češći kod pramipeksola. Suicidalne misli, vrtoglavice i povećanje tjelesne težine najčešće su nuspojave.

Gabapentin enkarbil je predlijek, koji sporo otpušta gabapentin. Početna doza je 600 mg, a učinkovitost se postiže sa 600 do 1200 mg. Od alfa2-delta-liganada, jedino je on od strane FDA odobren za liječenje RLS-a. Nuspojave su blage do umjerene, uključuju vrtoglavicu i somnolenciju koje su ovisne o dozi (39).

Agonisti dopamina često su proučavana i korištena terapija RLS-a. Meta analizom se utvrdilo da je smanjenje simptoma dopaminergicima za 50% veće u odnosu na primjenu placeba. FDA je odobrila tri lijeka za liječenje RLS-a: ropinirol, pramipeksol i rotigotin. Preporuča se započeti s najnižom terapijom, te uzimati lijek dva sata prije početka simptoma. Početna dnevna doza pramipeksola je 0,125 mg, ropinirola 0,25 mg te rotigotina 1 mg. Česti štetni učinci uključuju mučninu, glavobolju, vrtoglavicu i povraćanje koji najčešće nestaju u roku dva tjedna. Povećan je rizik od razvoja augmentacije i poremećaja kontrole impulsa (kockanje, hiperseksualnost, pretjerana kupovina). Budući da se augmentacija s vremenom pogoršava, a RLS je kronična bolest koja zahtijeva stalnu terapiju, propisivanje alfa2-delta liganda kalcijevog kanala steklo je prednost nad agonistima dopamina (39).

## REFRAKTORNI SIMPTOMI

Kada je monoterapija neučinkovita zbog tolerancije, augmentacije ili neželjenih štetnih učinaka, prvo se trebaju razmotriti potencijalni čimbenici koji utječu na terapiju (upotreba lijekova koji pojačavaju simptome, navike spavanja). Uobičajeni protokol je kombinacija primarne terapije s drugom skupinom lijeka (npr. ako smo liječenje započeli agonistima dopamina, njima dodajemo ligande kalcijeva kanala ili obrnuto). Potrebno je provjeriti razinu željeza te ako je niska, uvesti nadomjesnu terapiju (39).

### **5.4. *Jet lag* (sindrom zaostajanja za mlažnjakom)**

Cilj prevencije i liječenja je da se na najbrži i najučinkovitiji način ublaže simptomi. Plan liječenja ovisi o duljini boravka u novoj vremenskoj zoni, a posebno je koristan za poslovne putnike, pilote i stjuardese.

Terapija svjetlom temelji se na saznanju da Sunčeva svjetlost ima veliki utjecaj na unutarnji cirkadijarni sat. Putovanje kroz nekoliko vremenskih zona zahtijeva ponovo prilagođavanje novom rasporedu dnevnog svjetla. Idealan mehanizam za suzbijanje *jet lag-a* je izloženost prirodnom svjetlu. Svjetlo iz kutije ili svjetiljke sinkronizira tjelesni sat izlaganjem očiju umjetnom jakom svjetlu koje simulira Sunčevu svjetlost u kratkim vremenskim razdobljima u planiranom vremenu tijekom dana.

Primjena egzogenog melatonina u poslijepodnevnim do večernjim satima promovira san, te brojne studije istražuju njegovu korisnost za ovaj sindrom. Primjenjuju se sublingvalne tablete u dozi 0,5-5 mg dnevno. Ako putnici putuju na udaljenost od pet ili više vremenskih zona, melatonin se uzima na dan putovanja u noćnim satima koji vrijede za novu vremensku zonu, te se narednim danima ponovljeno uzima u istom vremenu. Ako letovi prelaze sedam do osam vremenskih zona, preporuča se uporaba melatonina jedan do tri dana prije predviđenog početka leta kako bi se putnik prilagodio novoj vremenskoj zoni. Kombiniranje terapije svjetlom s melatoninom može ublažiti simptome ako se primijeni u odgovarajuće vrijeme. Česti štetni učinci melatonina su dnevna pospanost, vrtoglavica, glavobolja, gubitak apetita, ali je nejasno nastaju li ti simptomi kao rezultat *jet lag* sindroma ili zbog djelovanja lijeka.

Agonisti melatonina, ramelteon i tasimelteon mogu biti korisni za ublažavanje simptoma. Ramelteon se koristi u dozi 1 mg, 4 mg ili 8 mg 5 minuta prije odlaska u krevet.

Primjena zolpidema može biti pogodna kod osoba koje često poslovno putuju i kod kojih se očekuje aktivnost tijekom dana. Preporučuju se male doze, 5 do 10 mg prije spavanja.

Primjena kofeina korisna je kod pospanosti koja se pojavljuje u sklopu ovog sindroma. Preporučuje se uzimati 200 mg, svaka tri sata (40).

## **5.5. Opstruktivna apneja u spavanju (*obstructive sleep apnea, OSA*) i hrkanje**

Hrkanje je jedan od glavnih simptoma OSA-e te je prvi korak u njegovom liječenju promjena životnih navika i primjena higijensko-dijetetskih mjera. Potrebno je regulirati tjelesnu težinu, smanjiti uzimanje alkohola ili sedativa, izbjegavati tešku hranu 4 sata prije spavanja, uspostaviti redovit ritam spavanja i spavati na boku. Ako je hrkanje samostalan problem liječi se ambulantno minimalno invazivnim procedurama u području mekog nepca i uvule. Ako je udruženo s OSA-om koja je blaga ili umjerena, kirurški zahvati su mnogo kompleksniji.

CPAP (*continuous positive airway pressure* = kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima) smatra se zlatnim standardom za liječenje OSA-e, jer znatno poboljšava simptome povezane s poremećajem spavanja i kvalitetu života. Uz CPAP, oralna pomagala i kirurško liječenje su preostale mogućnosti.

CPAP primjenom pozitivnog tlaka poboljšava prohodnost gornjih dišnih puteva koji su skloni kolabiranju. Primjenjuje se tlak od 3 do 15 cm H<sub>2</sub>O koji ne ovisi o težini bolesti. Pokazalo se da značajno smanjuje indeks apneja-hipopneja (AHI) i smanjuje pospanost. Unatoč prednostima, postoje teškoće kod korištenja noćnog CPAP-a (nelagoda ili klaustrofobija od maske i promijenjen način života). Od nuspojava su moguće suhoća ili iritacija nosnih i ždrijelnih sluznica, nazalna kongestija i iritacija očiju, koji se mogu ublažiti korištenjem različitih tipova maski koji vlaže i griju zrak. Ako se CPAP prekine, simptomi se javljaju nakon nekoliko dana. Terapija je doživotna.

Oralna pomagala mogu biti korisna kod pažljivo odabranih pacijenata koji ne žele provoditi terapiju CPAP-om. Poboljšavaju prohodnost gornjih dišnih putova tijekom spavanja. Dije se na pomagala koja služe za povlačenje jezika prema naprijed i pomagala za učvršćivanje mandibule. Sve je češća njihova upotreba u liječenju hrkanja i OSA-e (12,41,42).

## **KIRURŠKO LIJEČENJE HRKANJA I OSA**

Kirurško liječenje koristi se kod onih pacijenata koji ne odgovaraju na prethodno navedene terapije.

### **Minimalno invazivne procedure u području uvule i mekog nepca**

#### **1. Resekcija palatinalne uvule**

Jedan je od najstarijih kirurških postupaka u liječenju hrkanja. U slučajevima kada postoji disfunkcija uvule ona se očituje nazalnim govorom, povratom hrane i pića u nosne šupljine (velofaringealna insuficijencija) i zbog prekomjerne vibracije tijekom spavanja proizvodi iritirajući zvuk. Indikacija za izoliranu parcijalnu resekciju uvule postavlja se kada je uvula jedini organ koji vibrira i izaziva hrkanje (najčešće ako je dulja od 10 mm ili sadrži hipertrofičnu sluznicu). Nije potrebno raditi kompletnu resekciju uvule zbog čestih nuspojava. Parcijalna resekcija radi se u svim kirurškim postupcima na mekom nepcu pri liječenju OSA-e. Kirurški postupak se izvodi žičanom omčom, hladnim nožem uz kasniju kauterizaciju krvnih žila, elektrokauterom ili laserom. Visina resekcije može biti niska, srednja ili visoka. Vibracije se, osim resekcijom uvule, mogu smanjiti i stvaranjem sklerotičnog ožiljka nakon što se radiofrekventnom iglom izazove koagulacijska nekroza na bazi mišića uvule (lat. *musculus uvulae*). Jeftina i jednostavna metoda je injiciranje SEMI (*Submucosal Ethanol/steroid Injection Method*) koja smanjuje kontraktilnu sposobnost i uvula se skraćuje za više od jedne trećine dužine. Izolirana parcijalna resekcija palatinalne uvule često je primjenjivana, ali je malo studija koje potvrđuju rezultate te metode. Zadovoljavajući rezultat bit će u onih pacijenata u kojih je hrkanje izazvano isključivo patologijom uvule. Parcijalna resekcija je jeftin, siguran i jednostavan operativni postupak koji ne izaziva znatne komplikacije (12).

## **2. Injiciranje sklerozirajućeg sredstva (*snoreplasty*)**

Indicirano je kod bolesnika s blagom OSA-om, s primarnim hrkanjem uz urednu nazalnu respiraciju i ako veličina jezika ne prelazi III. stupanj Friedemanove skale. Ne preporuča se kod centralne i miješane apneje. Injiciranje sklerozirajućeg sredstva u meka tkiva nepca izaziva aseptičnu upalu. Stvara se ožiljkasto tkivo i skraćuju se i učvršćuju meka tkiva nepca, stoga ono postaje manje podložno vibracijama. Nekoliko dana nakon operacije postoji osjećaj stranog tijela u ustima, bolnost je minimalna. Nije potreban poseban dijetni režim. Epizode hrkanja se ublažavaju i smanjuju tek nakon 6-8 tjedana, kada se počnu stvarati submukozni ožiljci. Uspješnost ove metode je između 75 i 92% te se ona s vremenom smanjuje (12).

## **3. Palatalni implantanti (PI)**

Palatalni cilindrični implantanti napravljeni su od polietilena tereftalata. Kontraindikacije za ovu metodu su: nazalna opstrukcija, razmak između palatalnih tonzila manji od 2 cm, obilna palatalna i ždrijelna sluznica, uvula duža od 1 cm, ako je baza jezika uzrok hrkanja (hipertrofija, veličina jezika III. i IV. stupanj po Friedmanu), *floppy* epiglottitis, retrognatizam i BMI veći od 30. PI se mogu primjenjivati zajedno s konzervativnim metodama liječenja hrkanja i s drugim kirurškim procedurama na mekom nepcu. Najčešće se postavljaju 3 implanta koji se inseriraju posebno konstruiranom iglom. Prvi PI postavi se u medijalnoj liniji, u točki gdje se spajaju meko i tvrdo nepce, uvijek u muskulaturu mekog nepca. Ostala dva PI inseriraju se 2 mm lateralno desno i lijevo od prvog. Uspješnost ove tehnike procjenjuje se na 50%, a pad uspješnosti koji nastaje tijekom vremena povezuje se s porastom tjelesne težine (12).

## **4. Radiofrekvencijsko koagulacijsko liječenje hrkanja (RF-somnoplastika)**

Niska razina radiofrekvencijske energije uzrokuje koagulacijsku nekrozu submukoznog tkiva s temperaturom od 77 do 85°C. Tri tjedna nakon ovog postupka tkivo se skraćuje i nastaje njegova stabilizacija. RFS se koristi kod osoba s primarnim hrkanjem, kod blage OSA-e (izolirani kolaps mekog tkiva nepca) te kao dodatak pri klasičnim operacijama mekog nepca, ždrijela ili baze jezika. Rezultati su zadovoljavajući kod bolesnika s dugom uvulom, za razliku od onih s

voluminoznim uvulama. Ova metoda je sigurna i jednostavna s uspješnim rezultatima ako su bolesnici dobro selekcionirani (12).

## **5. Resekcija uvule laserom**

CO<sub>2</sub> laser indiciran je za liječenje primarnog hrkanja kod bolesnika čiji je BMI manji od 30, AHI/h manji od 10 i pSO<sub>2</sub> veći od 93%. Liječenje se provodi ambulantno, bez premedikacije uz topikalnu i infiltracijsku anesteziju. Najprije se odredi visina resekcije, te se ona učini u horizontalnom smjeru. Za razliku od prethodnih tehnika, ova metoda je skupa. Pozitivan odgovor na liječenje ima više od 88%, a rane i kasne postoperativne komplikacije iznimno su rijetke (12).

## **Kirurški postupci liječenja**

### **1. Uvulopalatinalni režanj (UPF)**

Ova kirurška metoda temelji se na rekonstrukciji, a ne na resekciji, uz postojanje minimalne lezije mekih tkiva uvule i mekog nepca. Karakteristično je da se stvara manje ožiljkastog tkiva i nazofaringealnih stenoza. Izvodi se u općoj anesteziji. U prvom aktu napravi se obostrana klasična tonzilektomija, a u drugom dijelu operacije rekonstruiraju se meko nepce i uvula pomoću uvulopalatinalnog režnja. Mišić uvule repositionira se prema naprijed gdje se spaja i stabilizira za ostale mišiće mekog nepca. Prednosti ove metode su kratko trajanje operacije, rijetke komplikacije, cijena i odlični rezultati (12).

### **2. Prednja palatoplastika (AP)**

Kirurška procedura izvodi se ambulantno kao jednodnevna kirurgija, u lokalnoj anesteziji, kod osoba s primarnim hrkanjem ako imaju dugačko i široko meko nepce s normalnom veličinom i oblikom uvule. Zahvat je brz, jednostavan, financijski prihvatljiv te omogućuje izvrsne rezultate.

### **3. BRBT (*barbed Roman blinds technique*)**

Nova je minimalno invazivna kirurška tehnika koja se ne temelji na resekcijskim postupcima, već se meko nepce podiže, skraćuje i učvršćuje. Pomoću neresorptivnih šavova meko nepce i faringealni mišići fiksiraju se za spinu nasalis

posterior i oba humulusa. Obavlja se u općoj anesteziji uz izuzetno rijetke komplikacije. Jednostavna je i jeftina metoda koja je pokazala zadovoljavajuće rezultate (12).

#### **4. Uvulopalatofaringoplastika (UPPP)**

UPPP jedan je od najčešće primjenjivanih kirurških zahvata u liječenju OSA-e, a cilj mu je povećati retropalatalni prostor i očuvati fiziološke funkcije mekog nepca. Metoda je indicirana kod primarnog hrkanja i u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om koji imaju kolaps i suženje dišnih puteva izolirano na razini mekog nepca i/ili na drugim razinama. Može se primjenjivati i u bolesnika s teškim tipom OSA-e ako CPAP terapija nije dala dobre rezultate. Za ovaj zahvat potrebno je zadovoljiti sljedeće uvjete: BMI manji od 40, odsutnost retrognatije i retroglosije bez suženja u orofarinksu, veličina jezika I. i II. stupnja po Friedmanu, retropalatum sužen za manje od 10 mm, veličina tonzila III. i IV. stupnja, a udaljenost od spine nasalis posterior do vrha uvule je veća od 38 mm. Kirurški zahvat obavlja se u općoj endotrahealnoj anesteziji, uz dodatnu tonzilektomiju. Intraoperativne komplikacije izuzetno su rijetke, a najčešće su vezane uz djelovanje anestezije. Otežano gutanje učestala je postoperativna komplikacija. Stenoza nastaje ako je resekcija stražnjeg tonzilarnog luka i/ili ždrijelne sluznice bila agresivna, ako je došlo do infekcije, nekroze ili dehiscencije rane. Od subjektivnih smetnji najčešći su osjećaj stranog tijela, suhoća usne šupljine, osjećaj gubitka okusa i poremećaj fonacije. Uspješnost liječenja je 80% u dobro selekcioniranih bolesnika (12,42).

#### **5. Ekspanzivna sfinkterska faringoplastika (ESP)**

Svrha ovog zahvata je proširiti lateralne dimenzije ždrijela. Uvula i meko nepce se skrate i pozicioniraju prema naprijed i kranijalno. Tehnika se temelji na resekciji i rekonstrukciji lateralne stijenke sluznice i mišića tonzilarnog lože i lateralnog ždrijela. Resekcija i rekonstrukcija uvule i mekog nepca uključene su u velikom broju slučajeva. Indikacije za ovu operaciju su blaga i umjerena OSA uz kolaps i suženje dišnog puta na razini lateralnih stjenki ždrijela i mekog nepca (12).

## **6. Tonzilektomija (TE) vs. tonzilotomija (TT) u djece s OSA**

Prva kirurška metoda u liječenju OSA-e kod djece je tonzilektomija (TE), tj. odstranjivanje limfatičnog tkiva palatinalnih tonzila. Tonzilotomija (TT) je parcijalna, intrakapsularna tonzilektomija kojom se djelomično odstranjuje limfno tkivo, a unutrašnja kapsula tonzile ostaje očuvana. Uspješnost im je podjednaka, a u zadnjih dvadesetak godina tonzilotomija je postala učestalija tehnika liječenja OSA-e u djece (12).

## **7. Kirurgija lingvalne tonzile u odraslih i djece**

Hipertrofija tonzile može uzrokovati različit spektar smetnji kao što su hrkanje, blaga i znatna opstrukcija respiracije s razvojem opstrukcijske apneje tijekom spavanja. Kirurško liječenje provodi se u općoj endotrahealnoj anesteziji, transoralnim pristupom. Nakon operacije javlja se blaga bolnost koja se suzbija oralnim analgeticima te se 4.-7. dan prelazi na normalnu prehranu (12).

## **5.6. Parasomnije**

### **NREM parasomnije**

Prvi korak u liječenju je izbjegavanje precipitirajućih čimbenika na pojavu NREM parasomnija, tj svih čimbenika koji pridonose disfunkciji granice budnosti i spavanja. Apneja u spavanju, okolišna buka i sindrom nemirnih nogu mogu dovesti do prekida NREM spavanja i doprinijeti pojavi parasomnija. Vrućica, sedativi i psihotropni lijekovi produbljuju spavanje, imaju svojstvo izazivanja inercije spavanja te zbog toga mogu provocirati NREM spavanje.

Ne postoje jasne smjernice za farmakološko liječenje ovih poremećaja. Od lijekova se najčešće propisuju klonazepam (0,5-2 mg), trazodon i paroksetin. Kod djece se ovi poremećaji mogu uspješno liječiti melatoninom (12).

### **REM parasomnije**

Poremećaj ponašanja povezan s REM spavanjem (RBD) liječi se simptomatski. Primjenjuju se preventivne mjere sa svrhom otklanjanja mogućih ozljeda, kao i lijekovi



koji smanjuju motoričke aktivnosti. Ozljede se mogu spriječiti tako da se postavi alarm koji se aktivira kada bolesnik ustane. Najčešće se primjenjuju klonazepam i melatonin, zasebno ili u kombinaciji.

Rekurentne izolirane paralize spavanja benigne su naravi i o tome je potrebno informirati bolesnike. Preporuča se izbjegavanje deprivacije spavanja i izbjegavanje spavanja na leđima kod bolesnika koji imaju pozicijske paralize spavanja. U rezistentnim slučajevima razmatra se medikamentno liječenje tricikličkim antidepressivima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina.

Noćne more liječe se psihoterapijskim, farmakološkim i kombiniranim pristupom. Od lijekova su najčešće primjenjivani prazosin, risperidon i trazodon (12).

Liječenje noćne enureze treba započeti edukacijom djeteta i roditelja, jer to za njih može predstavljati izuzetno frustrirajuće i neugodno stanje. Cilj liječenja je smanjiti ukupan broj mokrenja tijekom noći, izbjegavanje mokrenja na određenima mjestima te redukcija stresa kod djeteta i obitelji. Sljedeći korak u liječenju je bihevioralna terapija, tzv. uroterapija (nekirurška i nefarmakološka metoda) koja uključuje edukaciju o normalnoj funkciji mjehura i mokrenja, te o načinima promjene navike pražnjenja. Savjetuje se pravilan unos tekućine. Provode se kontrolni pregledi i jača se potpora obitelji. Preporučuje se vođenje dnevnika pražnjenja mokraćnog mjehura i crijeva. Motivacijska terapija, nagrade ili naljepnice za praćenje smjernica uroterapije i za razdoblja produljene suhoće, može biti korisna u liječenju. Kažnjavanje nije učinkovito, a može biti i kontraproduktivno. Učinkovitost bihevioralne i motivacijske terapije procjenjuje se tijekom 6 tjedana, a nakon toga se prelazi na invazivnije strategije liječenja. Ako je terapija neučinkovita nakon 6 tjedana, pokušava se s alarmom za enurezu. To je elektronički uređaj koji se stavlja u krevet i uz pomoć senzora za vlagu signalizira moguću inkontinenciju. Kad se alarm oglasi, dijete se probudi i odlazi u toalet izmokriti se do kraja. Nakon 2-4 tjedna djeca se počinju buditi sama kod punog mjehura prije nego se pomokre u krevet. Dezmopresin je sintetski antidiuretski hormoni koji se daje u obliku tablete, a indiciran je za djecu stariju od 5 godina koja ne reagiraju na uroterapiju. Ukoliko se monoterapija nije pokazala učinkovitom, moguća je kombinacija dezmopresina s alarmom (43).

## 6. ZAKLJUČAK

Poremećaji spavanja predstavljaju veliki problem zbog sve veće učestalosti, čestog neprepoznavanja i neadekvatnog liječenja. Nedovoljno razumijevanje etiologije i patofiziologije otežava njihovo uzročno liječenje, stoga se većinom pristupa simptomatskom liječenju. Dosadašnje studije proučavale su različite skupine lijekova koje djeluju na pojedine faze spavanja. Smjernice za liječenje određenih poremećaja nisu potpune te postoji problem kod propisivanja lijekova jer se mnogi daju prebrzo, predugo ili u neprimjerenim dozama. Zbog popratnih nuspojava ponekad je teško procijeniti korisnost lijeka.

Najviše je studija proučavalo nesanicu, kao najučestaliji poremećaj spavanja. Pretpostavlja se da u jednoj godini 40-50% svih ljudi pati od nekog oblika tog poremećaja. Liječenje ovisi o ozbiljnosti i trajanju simptoma. Nefarmakološke mjere je potrebno provoditi kod svih pacijenata, te ako one nisu učinkovite propisuju se lijekovi koji olakšavaju usnivanje i omogućuju spavanje. Najčešće se propisuju hipnotici (benzodiazepini i nebenzodiazepini) i melatonin. Od benzodiazepina se koriste diazepam, nitrazepam, midazolam te flurazepam. Z-hipnotici (zolpidem i zaleplon) su uvelike zamijenili benzodiazepine u terapiji, zbog manje nuspojava i manjeg rizika za razvoj ovisnosti. Problem u liječenju predstavlja i spoznaja da pacijenti najčešće pribjegavaju samoinicijativnom liječenju. Nakon neuspjeha, obraćaju se liječnicima obiteljske medicine koji u najvećem broju slučajeva preporučuju farmakoterapijske metode. Z-lijekovi ili nebenzodiazepinski hipnotici su hipnotici prve linije i prvi izbor liječenja kod pacijenata koji se prvi puta obrate za pomoć.

Narkolepsija je bolest spavanja koju obilježavaju napadaji spavanja tijekom dana, katapleksija, paraliza spavanja, hipnagogne halucinacije i fragmentacije spavanja. Postoje razne psihološke metode u liječenju ovog poremećaja, a kognitivno-bihevioralna terapija ima velik utjecaj na ponašanje pacijenta. Za pospanost tijekom dana daje se modafinil koji stimulira SŽS i potiče budnost.

Davanje uputa o higijeni spavanja izuzetno je važno za održavanje kvalitete spavanja i života. U budućnosti, potrebno je veći naglasak staviti na edukaciju ukupne populacije o simptomima poremećaja spavanja kako bi oni što prije spoznali svoje teškoće i potražili stručnu pomoć.

## 7. ZAHVALE

Iskreno poštovanje i zahvalu želim iskazati svome mentoru prof.dr.sc. Draženu Begiću na stručnim savjetima i pomoći pri pisanju diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama na pruženoj podršci i pomoći tijekom studiranja.

Najviše zahvala dugujem svojoj obitelji. Tati Miji koji je uvijek vjerovao u moje sposobnosti. Hvala bratu Tomislavu što me uvijek podržavao, tješio i razumio. Zahvaljujem šogorici Ivoni koja me je uvijek bodrila i pružala mi nadu. Hvala teti Anici na svakoj molitvi za moje ispite.

Najveću zahvalu za svaki moj uspjeh zaslužuje mama Ljubica. Hvala joj na pruženom vremenu, brizi, podršci, ljubavi i što je sa mnom proživljavala sve moje uspone i padove.

## 8. LITERATURA

- (1) Begić D, Jukić V, Medved V. (ur). Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
- (2) Hodoba D. Poremećaji spavanja i budnosti i njihovo liječenje. *Medicus*. 2002;11:193-206.
- (3) Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. 2, Sleep Physiology. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
- (4) Chokroverty S. Overview of sleep and sleep disorders. *Indian J Med Res*. 2010;131:126-140.
- (5) Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. San Diego: Cambridge medicine, 2013.
- (6) Frančišković T, Moro Lj. (ur). Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
- (7) Begić D. Poremećaji spavanja i njihovo liječenje. *Medicus*. 2017;26(2):209-214.
- (8) Begić D. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
- (9) Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
- (10) Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(3):220-223.
- (11) Lubit RH, Bonds CL, Lucia MA. Sleep disorders. 2015 Jan 28 [pristupljeno 9.3.2019]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/287104-overview#a5>
- (12) Hodoba D. Spavanje i poremećaji spavanja-sabrane teme s didaktičkom namjerom. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
- (13) Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394.
- (14) Jakovljević M. Kreativna psihofarmakoterapija. Zagreb: Pro Mente, Laser plus; 2016.

- (15) Vosko AM, Colwell CS, Avidan AY. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. *Nat Sci Sleep*. 2010;187–198.
- (16) Mediatelly. Baza lijekova [Internet]. Zagreb. [ažurirano 2019.]. Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs>
- (17) Bertram G. Katzung. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- (18) <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>, pristupljeno 11.3.2019.
- (19) Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J*. 2013;(504):214–223.
- (20) Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):285-294.
- (21) Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(4):253-260.
- (22) Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P T*. 2015;40(11):759-771.
- (23) Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *Ger Med Sci*. 2013;11:Doc10. Published 2013 Jul 18. doi:10.3205/000178
- (24) Everitt H, McDermott L, Leydon G, Yules H, Baldwin D, Little P. GPs' management strategies for patients with insomnia: a survey and qualitative interview study. *Br J Gen Pract*. 2014;64(619):e112-9.
- (25) Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434-443.
- (26) Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773
- (27) Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4(1):13-24.
- (28) Park B, Youn S, Lee S, Chung S. PT655. The effectiveness of

- prolonged-release melatonin among primary insomnia patients whose sleep schedule was set. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(Suppl 1):39–40.
- (29) Pandi-Perumal SR, Spence DW, Verster JC, et al. Pharmacotherapy of insomnia with ramelteon: safety, efficacy and clinical applications. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011;3:51-65.
- (30) Mets MA, van Deventer KR, Olivier B, Verster JC. Critical appraisal of ramelteon in the treatment of insomnia. *Nat Sci Sleep*. 2010;2:257-266.
- (31) Minkel J, Krystal AD. Optimizing the Pharmacologic Treatment of Insomnia: Current Status and Future Horizons. *Sleep Med Clin*. 2013;8(3):333-350.
- (32) Lee-Iannotti JK, Parish JM. Suvorexant: a promising, novel treatment for insomnia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:491-495.
- (33) Rhyne DN, Anderson SL. Suvorexant in insomnia: efficacy, safety and place in therapy. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(5):189-195.
- (34) Siebern AT, Suh S, Nowakowski S. Non-pharmacological treatment of insomnia. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):717-727.
- (35) Dautovich ND, McNamara J, Williams JM, Cross NJ, McCrae CS. Tackling sleeplessness: Psychological treatment options for insomnia. *Nat Sci Sleep*. 2010;2:23-37.
- (36) Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Med Rev*. 2014;22:23-36.
- (37) Bhattarai J, Sumerall S. Current and Future Treatment Options for Narcolepsy: A Review. *Sleep Sci*. 2017;10(1):19-27.
- (38) Bharadwaj R, Kumar S. Somnambulism: Diagnosis and treatment. *Indian J Psychiatry*. 2007;49(2):123-125.
- (39) Kwatra V, Khan MA, Quadri SA, Cook TS. Differential Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2018;10(9):e3297
- (40) Choy M, Salbu RL. Jet lag: current and potential therapies. *P T*. 2011;36(4):221-231.
- (41) Pavwoski P, Shelgikar AV. Treatment options for obstructive sleep apnea. *Neurol Clin Pract*. 2017;7(1):77-85.
- (42) MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Dostupno na:

<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/apneja-u-snu/opstruktivna-apneja>

- (43) DiBianco JM, Morley C, Al-Omar O. Nocturnal enuresis: A topic review and institution experience. *Avicenna J Med.* 2014;4(4):77-86.
- (44) Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics.* 2012;9(4):687-701.

## 9. ŽIVOTOPIS

Ana Benković, studentica 6. godine  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Osobni podaci:

- Datum i mjesto rođenja: 21. svibnja 1994., Našice
- Adresa stanovanja: Ante Gardaša 1, 31500 Našice
- Telefon: +385981923758
- E-mail: [a.benkovic7@gmail.com](mailto:a.benkovic7@gmail.com)

Školovanje:

- 2001. – 2009. : Osnovna škola kralja Tomislava, Našice
- 2009. – 2013. : Srednja škola Isidora Kršnjavoga, Našice
- 2013. – 2019. : Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Aktivnosti:

- 2016. – 2019. : sudjelovanje na kongresu CROSS (*Croatian Student Summit*)
- Volontiranje na projektu Bolnica za medvjediće