

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ ЗА
ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
НЕСАНИЦЕ**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе финансирао је пројекат Министарства здравља Републике Србије „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење несанице

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Издавач: Министарство здравља Републике Србије

Уредник: проф. др Надежда Човичковић Штернић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Драгана Раковић

УВОДНА РЕЧ

Водичи клиничке праксе треба да унапреде квалитет здравствене заштите, допринесу унапређењу свих дијагностичких и теоријских процеса у медицини кроз побољшање шансе пацијената да оздраве и рехабилитују се на најбољи могући начин. Водичи представљају препоруке за одговарајући третман и негу, базиране на најбољој постојећој пракси. Иако помажу здравственим радницима у обављању посла, не могу представљати замену њихових знања, професионалних способности и индивидуалног приступа пацијентима.

Министарство здравља Републике Србије препознало је значај примене водича при дијагнози и лечењу пацијената базираних на најадекватнијим примерима из теорије и праксе и оформило Републичку стручну комисију за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе. У оквиру пројекта „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS” током 2013. године израђено је тринаест, а у оквиру пројекта „Унапређење рада службе за здравствену заштиту жена у области заштите репродуктивног здравља и планирања породице” израђен је један национални водич, и они треба да послуже здравственим радницима као олакшица у њиховом свакодневном раду.

Уверена сам да су водичи значајан путоказ у лечењу и нези пацијената, да ће бити корисни за даљи развој и изједначавање стандарда, едукацију здравствених радника. Сигурна сам да ће водичи имати утицаја и на побољшање комуникације између здравствених радника и пацијената, да ће их стручна јавност проучити и примењивати, а да ће корисницима здравствених услуга и широј јавности подићи ниво информисаности о одређеним областима у здравству.

Захваљујем свим колегама који су уложили труд и били ангажовани на изради водича, а посебну захвалност желим да изразим проф. др Надежди Човичковић Штернић као председнику Републичке стручне комисије, која је координирала комплетан рад свих укључених, као и руководиоцима радних група за поједине области: проф. др Елки Стефановој, проф. др Јелени Друловић, др Славку Јанковићу, проф. др Душици Лечић Тошевски, доц. др Ивану Палибрку, проф. др Марији Митић Миликић, проф. др Весни Бумбаширевић, проф. др Владимиру Пажину, проф. др Немањи Дамјанову, проф. др Бранислави Глишић, доц. др Владану Вукчевићу, др Ивици Младеновићу, проф. др Божи Трбојевићу и др. сц. мед. Катарини Седлеци.

Министар здравља

Проф. др Славица Ђукић Дејановић

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА

Национални водичи за дијагностику и лечење одређених болести заснивају се на принципима добре клиничке праксе и на медицини заснованој на доказима, што и представља основни постулат. На тај начин се омогућава формирање јединственог дијагностичког и терапијског приступа болесницима широм Србије, обезбеђује се равноправност сваког болесника, то јест могућност да добије исти третман без обзира на то да ли се лечи у мањем здравственом центру или у здравственој установи терцијарног нивоа заштите.

Осим тога, у садашњој преплављености бројним информацијама, лекару-практичару често представља проблем да изабере право решење, те водич треба да пружи сигурност правилног избора и најадекватнијег поступка у датим околностима.

Конечно, национални водичи представљају вид континуиране медицинске едукације, која се обавља кроз процес имплементације лекарима са сва три нивоа здравствене заштите.

Национални водичи добре клиничке праксе представљају дело радних група и рецензената, састављених од најеминентнијих домаћих експерата за поједине медицинске области, номинованих од стране Републичке стручне комисије за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе Министарства здравља Србије. Основни задатак радних група био је да уједине своју стручност, податке добијене претраживањем најсавременије литературе и да све то усагласе са социоекономском стварношћу у Србији и нашим здравственим системом, што свакако није био лак задатак.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим развијеним земљама (нпр. NICE и SIGN у Великој Британији).

Наши експерти су имали на располагању Водич за израду националних водича добре клиничке праксе, који им је дао основне смернице о начину прикупљања и анализирања литературе, писања водича и посебно градацији нивоа доказа и степена препорука.

Најзад, национални водичи добре клиничке праксе немају обавезујући карактер; на савести сваког лекара је да у лечењу свог болесника примени оно што тренутно важи као најефикаснији дијагностички и терапијски принцип у свету.

Председник Републичке стручне комисије
за израду и имплементацију
водича добре клиничке праксе
Проф. др Надежда Човичковић Штернић

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

Ниво доказа А: докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија)

Ниво доказа Б: докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије са високо лажно позитивним или негативним грешкама (ниска поузданост студије)

Ниво доказа Ц: консензус експерата

ДКП (добра клиничка пракса): ниво доказа је заснован на неконтролисаним студијама или на искуству експерата који су учествовали или учествују у изради европских/светских водича

Степен препоруке I: постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна

Степен препоруке II: стања у којима су мишљења и докази супротстављени
Степен препоруке IIa: процена ставова/доказа је у корист употребљивости

Степен препоруке IIb: примењивост је мање документована на основу доказа
∴

Степен препоруке III: стања за која постоје докази или генерално слагање да процедура није применљива и у неким случајевима може бити штетна

Степен препоруке IV: на основу неконтролисаних студија, појединачних случајева или експертског мишљења

√ : препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац:

Др Славко Јанковић

Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

Секретар:

Др Слободанка Пејовић Николић

Клиника за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд

Чланови радне групе:

Проф. др Ксенија Божић

Клинички центар Војводине, Нови Сад

Доц. др Владимир Јањић

Клиника за психијатрију, Клинички центар Крагујевац

Доц. др Миодраг Вукчевић

Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд

Др Јелена Стаменовић

Клиника за неурологију, Клинички центар Ниш

Др Никола Трајановић

Дом здравља „Др Ристић“, Београд

Др Маша Ковачевић

Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

Рецензенти:

1. *Академик Проф.др Владимир Костић*

Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

2. *Проф.др Драгослав Сокић*

Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

3. *Проф. др Надежда Човичковић Штернић*

председник РСК за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе,
Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

If sleep does not serve an absolutely vital function, then it is the biggest mistake the evolutionary process ever made.
--

Allan Rechtschaffen

Уколико спавање код човека нема апсолутно виталну функцију, онда је то највећа грешка коју је процес еволуције начинио.

Алан Рехтшафен

УВОДНА РЕЧ

Појава водича о несаници код одраслих на неки начин долази у последњем тренутку. Несаница је тек један од поремећаја спавања, процеса чије је несавршенство одавно познато. То је вероватно најчешћа болест уопште, како у односу на све остале болести човека тако и у односу на све поремећаје спавања. Како се са несаницом у пракси срећемо свакодневно, опште упутство о препознавању, дијагностици и терапији несанице је свакако добродошло. С обзиром на то да су поремећаји спавања код људи врло чести и значајни, верујемо да ће блиска будућност донети водиче и за све остале поремећаје спавања.

Висока учесталост несанице оставља последице у неколико сфера живота људи. Као болест, она се код разних људи доживљава на разне начине, што је вероватно последица широког компензаторног дијапазона физиологије спавања. С друге стране, њене социјалне и економске последице имају изузетан значај како за појединца тако и за друштво, па је појава оваквог водича потпуно оправдана.

Водич који је пред нама приказује с једне стране кораке које је потребно начинити како би се што рационалније дошло до праве дијагнозе, а с друге он неизбежно представља тренутно стање струке у области несаница. Без жеље да се дубље уђе у елементе терапије (било когнитивно-бихејвиоралне било фармакотерапије несаница), терапијски поступци су ипак донекле наведени са жељом да се заинтересовани усмере на савремену литературу. Неки од лекова се не налазе на нашем тржишту, па нам нису на располагању. Ипак, наведени лекови и терапијски поступци су ту у нади да ће се лекови који недостају на нашем тржишту пре или касније појавити, а когнитивно-бихејвиорална терапија постати масовнија.

Објашњење одређених појмова (скраћеница и имена лекова) налази се на крају овог водича.

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ НЕСАНИЦЕ ОДРАСЛИХ

Од свих поремећаја спавања у општој популацији, несаница има највишу преваленцу, тако да се лекари опште праксе и других специјалности са њом заиста срећу често. Несаница се дефинише као субјективна перцепција отежаног отпочињања или трајања спавања или његове консолидације, или осећај који се јавља упркос адекватној могућности да се спава, а који се јавља у виду неког поремећаја током дневног функционисања (1). Несаница може да се прикаже у виду читавог низа тегоба и етиологија, што дијагностику и лечење несанице чини врло комплексном за лекара. Циљ овог водича јесте да лекарима обезбеди практичне оквире за дијагностику и лечење хроничне несанице одраслих применом практичних параметара медицине засноване на доказима тамо где је то могуће или препоруке засноване на консензусу, како би се премостиле области у којима основни параметри не постоје. Уколико није друкчије наглашено, „несаница” се односи на хроничну несаницу која је присутна најмање месец дана, насупрот акутној или пролазној несаници, која може трајати данима или недељама (2).

Препоруке које следе у сажецима после сваког поглавља базирају се на нивоу доказа и степену препорука у складу са принципима који су коришћени у другим националним водичима добре клиничке праксе (види табелу испод), с тим што су у даљем тексту прилагођени потребама овог водича о несаницама.

Степен препоруке, ниво доказа и врсте студије		
Степен препоруке	Ниво доказа	Врста студије
А	1а	Квалитетне рандомизоване студије
	1б	Метаанализе индивидуалних података из рандомизованих студија (уске границе интервала поверења)
	1ц	Комбинација поменутог
Б	2а	Кохортне студије
	2б	Метаанализе индивидуалних података из кохортних студија; Мање квалитетне рандомизоване студије (нпр. < 90 праћених болесника)
	2ц	Студије краткорочног исхода
	3а	Прикази појединачних случајева
	3б	Метаанализе индивидуалних података из приказа појединачних случајева
В	4	Серије консекутивних случајева; Кохортне студије слабијег квалитета
Г	5	Мишљење експерата на ограниченом броју случајева; Мишљење експерата на основу физиолошких принципа и сл.

Симптоми несанице јављају се код приближно 33% до 50% одрасле популације; симптоми несанице са последицама током дана или неким поремећајем јављају се код 10% до 15% (општа несаница). Конзистентан фактор ризика за несаницу обухвата старији узраст, женски пол, постојање коморбидитета (соматски, психијатријски поремећаји, као и поремећаји спавања или злоупотребе лекова или супстанци), сменски рад, незапосленост и нижи социоекономски статус. Појам „несаница” користи се у различитим контекстима како би се означио симптом или специфичан поремећај.

У овом водичу болест несаница дефинише се као субјективна тегоба отежане иницијације, одржавања и консолидације спавања или лош квалитет, који се јавља упркос адекватним условима за спавање, а који као последицу имају сметње у раду и понашању током дана. С обзиром на то да несаница може да се прикаже у виду читавог низа специфичних тегоба и фактора који томе доприносе, лекару може бити потребно много времена за евалуацију и лечење несанице, што опет представља својеврстан проблем. Сврха овог клиничког водича јесте да лекарима обезбеди оквир за дијагностику и лечење хроничне несанице код одраслих путем практичних савета, који се базирају на доказима где год је то могуће, као и путем препорука заснованих на консензусу како би се премостиле области у којима такви параметри не постоје.

МЕТОДЕ

Ово клиничко упутство укључује препоруке које се заснивају како на доказима тако и на препорукама. У одељку о препорукама у сажетку водича свако упутство је праћено нивоом доказа: стандард, препорука, опција или консензус. „Стандард”, „препорука” и „опција” преузети су из препорука медицинских истраживања Америчке академије за медицину спавања (AASM). „Консензус” је настао користећи модификовану технику норминалне групе. Развој ових ставова и њихова адекватна примена описани су у даљем тексту.

Практична упутства заснована на доказима

У стварању ових препорука коришћени су постојећи практични параметри AASM који се тичу дијагностике и лечења хроничне несанице код одраслих. Ови радови са практичним упутствима не само да дају свеобухватна практична упутства у вези са хроничном несаницом већ и детаљно обрађују специфичну област везану за несаницу одраслих; они су настали путем компјутеризованог, систематског претраживања литературе (за кључне речи и друге детаље погледај препоручену литературу), а затим критичког прегледа, процене и степеновања сваке публикације (8) на основу степена доказа.

На основу ових прегледа Комитет за практичне стандарде AASM је поставио практична упутства.

Препоруке засноване на консензусу

Препоруке засноване на консензусу настале су за овај водич како би се обрадиле важне области клиничке праксе које у претходним упутствима AASM нису обрађене или су расположиви емпиријски подаци били ограничени или недовољни. Препоруке засноване на консензусу одражавају заједничке ставове чланова Комитета или рецензена који се

базирају на литератури и општој клиничкој пракси експерата у одређеној области, а настали су употребом модификоване технике номиналне групе. AASM је организовао експертски панел о несаници како би ауторизовао овај водич. Поред тога што је користио све водиче и публикације AASM, експертски панел је прегледао друге релевантне изворе добијене претрагом „Medline” (сви узрасти одраслих, укључујући и старе особе) „несаница” и кључних речи које се односе на дијагностику, тестирање и терапију. Користећи састанке, гласање и теле-конференције, експертски панел је донео консензусе и препоруке за области које AASM до тада није покрио. Препоруке су настале после дискусије свих чланова панела у заједничком консензусу. Како би се смањио експертски утицај појединца, панел је гласао анонимно и консензусом рангирао: 1) потпуно се не слажем до 9) у потпуности се слажем. Консензус је постигнут када сви експерти рангирају препоруку са 8 или 9. Уколико се консензус не постигне после првог гласања, о препорукама се поново дискутује и оне се допуњују уколико је потребно, а потом се спроводи ново анонимно гласање. Уколико се консензус не постигне после другог гласања, процес се понавља до постизања консензуса, уз усклађивање одређених ставова.

Табела 1. Нивои препоруке AASM

Степен препоруке	Термин	Дефиниција
I	Стандард	Ово је опште прихваћена стратегија о бризи о болеснику која одражава висок степен клиничке сигурности. Израз „стандард” подразумева употребу доказа нивоа 1, који се директно односи на клинички проблем, или обиље доказа нивоа 2.
IIa	Препорука	Ова стратегија бриге о болеснику одражава умерен степен клиничке сигурности. Израз „препорука” подразумева доказе нивоа 2 или консензус доказа нивоа 3.
IIb или III	Опција	Ова стратегија бриге о болеснику одражава несигуран клинички ниво. Израз „опција” подразумева недовољне, несигурне или конфликтне доказе или конфликтна мишљења експерата.

Употреба практичних упутстава и клиничког упутства

Практично упутство AASM базира се на прегледу и степеновању литературе засноване на доказима, уз честу обраду специфичних области или тема. Клиничко упутство обезбеђује лекарима радни оквир за дијагностику и лечење болести или поремећаја. Ово упутство укључује радове са практичним упутствима, али укључује и области са ограниченим или недовољним доказима, све како би се обезбедила свеобухватна практична упутства. И практична и клиничка упутства дефинишу принципе праксе која би требало да задовољи потребе већине болесника. Међутим, не треба их схватити као исцрпне, потпуно свеобухватне методе, или потпуно искључиве у односу на друге доступне методе или принципе за које се може сматрати да би могли дати исте резултате. Коначну одлуку о подобности одређене терапије морају донети лекар и болесник, у светлу одређене ситуације карактеристичне за датог болесника, затим на основу расположивих дијагностичких алата, доступних видова лечења, расположивих ресурса и других

релевантних фактора. ААСМ очекује да ово клиничко упутство утиче на професионалне ставове и резултате лечења болесника. Оно одражава савремена сазнања у време објављивања и биће поново разматрано, осавремењено и ревидирано чим нови ставови буду на располагању.

ДЕФИНИЦИЈА И ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НЕСАНИЦА

Дефиниција несаница

„Несаница” се као термин користи у разним контекстима како би се означио симптом или специфичан поремећај. У овом водичу несаница се дефинише као субјективни доживљај тешкоће у иницијацији спавања, трајању, консолидацији или лошем квалитету спавања, који се јављају упркос постојању одговарајућих услова за спавање, а који резултирају неким од дневних поремећаја (Табела 2).

Табела 2. Дијагностички критеријуми за несаницу (ICSD-2)	
А)	Тешкоће са иницијацијом спавања, отежаним одржавањем спавања или са преурањеним буђењем, или спавање које хронично не доноси опоравак или је слабог квалитета
Б)	Наведене тешкоће са спавањем догађају се упркос адекватној прилици или условима за спавање
В)	Постоји најмање један од следећих облика дневног поремећаја који се односи на тешкоће са ноћним спавањем: <ol style="list-style-type: none"> 1) замор или исцрпљеност 2) поремећај пажње, концентрације или памћења 3) неуспех на социјалном или пословном плану или лош успех у школи 4) поремећај расположења или иритабилност 5) дневна поспаност 6) смањење мотивације, енергије или иницијативе 7) склоност грешкама/акцидентима на послу или током вожње 8) тензија, главобоље или гастроинтестинални симптоми настали због неспавања 9) забринутост и страхови у вези са спавањем

У овом водичу, уколико није друкчије назначено, термин „инсомнија” односи се на болест (а не на симптом).

Инсомнија је разврстана на разне начине у неколико различитих класификационих система. У овом водичу користи се Интернационална класификација поремећаја спавања (ICSD-2) као основа за класификацију инсомнија. ICSD види инсомнију као једну од осам великих поремећаја спавања, у оквиру које се наводи 12 специфичних инсомнија (Табела 3).

ICSD-2 прави разлику између општих дијагностичких критеријума који важе за све инсомније и специфичних критеријума за сваку од дијагноза. Тегобе везане за инсомнију могу настати и у вези са коморбидитетима или другим категоријама поремећаја спавања,

као што су поремећај дисања у вези са спавањем, поремећаји циркадијалног ритма или ритмични поремећаји покрета у вези са спавањем.

Табела 3. Категорије поремећаја спавања према ICSD	
1) Инсомније	Инсомније (специфични поремећаји)
	1) адаптациона (акутна) инсомнија
	2) бихејвиорална инсомнија детињства
	3) психофизиолошка инсомнија
	4) парадоксална инсомнија
	5) идиопатска инсомнија
	6) неадекватна хигијена спавања
	7) инсомнија последица менталног поремећаја
	8) инсомнија последица одређеног медицинског стања
	9) инсомнија последица злоупотребе лекова или супстанци
	10) инсомнија која није последица злоупотребе лекова или супстанци или познатог физиолошког стања, неспецификована
	11) физиолошка (органска) инсомнија, неспецификована
2) поремећај дисања у вези са спавањем	
3) хиперсомније централног порекла	
4) поремећаји циркадијалног ритма	
5) парасомније	
6) поремећаји покрета везани за спавање	
7) изоловани симптоми	
8) други поремећаји спавања	

Епидемиологија

Инсомнија се јавља код људи свих узраста и раса, као и код свих култура и у свим земљама (9, 10). Преваленца инсомнија варира у зависности од дефиниције инсомније. Симптоми инсомније се јављају код 33% до 50% одрасле популације; симптоми инсомније са последицама (нпр. инсомнија као општи поремећај) јављају се код 10% до 15% популације; специфични облици инсомније јављају се код 5% до 10%. Конзистентан ризик за инсомније обухвата старији узраст, женски пол, коморбидитет (соматски, психијатријски, додатни поремећај спавања и злоупотреба супстанци), сменски рад и вероватно незапосленост и низак социоекономски статус. Болесници са коморбидитетом соматске или психијатријске болести су под посебно повећаним ризиком; код психијатријских поремећаја и поремећаја са болом инсомнија се види у 50% до 75% случајева (11, 12). Ризик односа између инсомније и психијатријског поремећаја је

двосмеран; неколико студија такође је показало повећан ризик од психијатријског обољења међу испитаницима који су раније имали инсомнију (13). Ток инсомније је најчешће хроничан. Досадашње студије су показале перзистенцију код 50% до 85% испитаника током праћења од једне до неколико година (14).

ДИЈАГНОЗА ХРОНИЧНЕ ИНСОМНИЈЕ

Дијагностика

Дијагностика хроничних инсомнија је олакшана уколико схватимо моделе еволуције хроничне инсомније (14–17). Бројни модели су схватљиви са неуробиолошког, неуропсихолошког, когнитивног, бихејвиоралног и других аспеката. Иако су детаљи текућих модела изван опсега овог водича, општи концепт модела је важан за идентификовање биопсихолошких предиспонирајућих фактора (као што су хиперразбуђење, повишена реактивност током спавања или повишен одговор на стрес), преципитирајућих и перпетуирајућих фактора, као што су: 1) кондиционирано физичко и ментално разбуђење; 2) научена негативна понашања у вези са спавањем и когнитивне дисторзије. Идентификација перпетуирајућих негативних понашања и когнитивних процеса често лекару обезбеђују вредне информације за дијагнозу, као и за развој терапијске стратегије. Насупрот настанку модела инсомније и дијагностичке класификације инсомнија, процедуре за клиничку процену су остале слабије развијене током времена. Дијагностика се и даље ослања на пажљиво узету анамнезу и испитивање које обухвата спавање и будност (**Табела 4**), као и опште медицинско и психијатријско стање и испитивање коморбидитета везаних за узимање лекова или супстанци (Табеле 5, 6 и 7). Анамнеза инсомније укључује процену:

Табела 4. Анамнеза примарне несанице
Тегобе код примарне инсомније
Карактеризација тегоба
тешкоће са уснивањем
честа разбуђивања
лоше спавање или спавање које не освежава
Почетак
Трајање
Фреквенца
Тежина
Ток
Фактори перпетуације
Прошла лечења и тренутно лечење и одговор на терапију
Понашање пред спавање
Активности пред спавање
Опремљеност спаваће собе
Вечерњи физички и ментални статус
Образац спавање – будност (просечна, варијације)

Време одласка на спавање
Латенца спавања
фактори који пролонгирају уснивање
фактори који скраћују спавање
Разбуђивање
број, карактеризација, трајање
Ноћни симптоми
Респираторни
Моторни
Други медицински симптоми
Бихејвиорални и психолошки
Дневне активности и функције
Разликовати поспаност од замора
Дремање
Посао
Животни стил
Путовања
Дневне последице (види критеријуме ICSD-2, Табела 2)
квалитет живота
Поремећаји расположења
Когнитивна дисфункција
Погоршање постојећих коморбидитета

I. Главне тегобе. Болесници са инсомнијом могу да се жале на отежано уснивање, честа буђења, отежано враћање спавању, преурањено јутарње буђење или спавање које не одмара или не освежава спавача како би осетио наспаваност. Премда болесници могу да се жале и на само један од наведених симптома, обично је присутно више њих, који коегзистирају и варирају у изражености током постојања несанице. Кључне компоненте укључују одређивање врсте тегобе, трајање (месеци, године или целог живота), учесталост (неколико ноћи недељно или неколико пута током једне ноћи), тежину ноћног поремећаја и асоцирану дневну симптоматологију, ток (прогресиван, интермитентан, агресиван), факторе који појачавају или слабе симптоме и идентификацију прошлих или садашњих преципитаната, фактора перпетуације, терапије и одговоре на терапијске покушаје.

II. Стања пре спавања. Болесници са инсомнијом могу да развију понашање које оставља нехотичне последице у виду перпетуирања проблема са спавањем. Ово понашање може да почне у виду стварања плана стратегије за борбу против несанице, као на пример да треба провести више времена у кревету како би се „ухватио сан”. Другачије понашање у кревету или спаваћој соби које је неспојиво са спавањем може бити разговарање телефоном, гледање телевизије, употреба компјутера, спортски тренинг, конзумирање хране, пушење или „посматрање сата”. Болесници са несаницом могу да се жале на сензације или повећану свест о окружењу и могу да „предвиде” лоше сате пре спавања тако да постају буднији и анксиознији како се време спавања приближава. Карактеризација средине у којој се спава (кауч или кревет, осветљеност или тама, тишина или галама, температура у соби, да ли спава сам или са партнером, упаљен или угашен ТВ), као и стање болесникове будности/расположења (поспан – висока будност, релаксиран – анксиозан), може да помогне у размевању тога који фактори могу олакшати наступ или продужити почетак спавања или будност после успављивања.

III. Образац спавање – будност. У процени симптома везаних за спавање лекар мора да размотри не само болесникове „уобичајене” симптоме већ и њихов опсег, њихову варијабилност од дана до дана, као и њихову еволуцију током времена. Специфични параметри здравог спавања, као што су време успављивања (латенца спавања), број буђења, време после успављивања (WASO), трајање спавања и дремање, могу се квантификовати ретроспективно током клиничког испитивања, али и проспективно употребом дневника спавања. Иако не постоји специфичан квантитативни параметар спавања који би дефинисао инсомнију, уобичајене тегобе болесника са несаницом су латенца спавања дужа од 30 минута, време будности после успављивања дуже од 30 минута, индекс ефикасности спавања испод 85% и/или укупно време спавања краће од шест и по сати (18, 19). Треба размотрити дневну варијабилност, као и варијабилност током дужих временских периода, попут оне која се јавља са менструалним циклусом или циклусом смена годишњих доба. Образац спавања који се одвија у неуобичајено време може помоћи у детектовању поремећаја типа „циркадиани поремећаји ритма”, као што су „синдром преурањеног одласка на спавање” или „синдром касног одласка на спавање”. Испитивање да ли се коначно разбуђивање одвија спонтано или помоћу будилника може да нам укаже на потребе болесника за спавањем, али и на његов природни ритам будност – спавање. Коначно, лекар мора да процени да ли се дневне и ноћне тегобе болесника јављају упркос одговарајућим условима за спавање (повољни услови и довољно времена за спавање) како би се разликовала инсомнија од бихејвиорално изазваног недовољног спавања.

IV. Ноћни симптоми. Изјава болесника као и партнера са којим спава могу такође бити од помоћи при процени ноћних знакова, симптома и понашања повезаних са поремећајима дисања у вези са спавањем (хркање, кашљање, борба за ваздух), поремећајима покрета током спавања (шутирање, немирно спавање), парасомнијама (понашање или вокализација) и коморбидним соматско/неуролошким поремећајима (рефлукс, палпитације, епилептични напади, главобоље). Такође, друге физичке сензације и емоције током будности (нпр. бол, немир, анксиозност, фрустрација, ожалошћеност или нерасположење) могу допринети настанку инсомније, па их треба посебно испитати.

V. Дневне активности и дневно функционисање. Дневне активности и понашања могу обезбедити информације о потенцијалним узроцима и последицама несанице. Дремање (учесталост на дан, трајање, вољно или невољно упражњавање), посао (време када се ради, врста посла, као што је нпр. управљање машинама или возилом, као и могуће опасне последице, одговорност старатеља), животни стил (седантеран или активан, везан за кућу, окспозиција светлу, тренинзи), путовања (поготову с променама временских зона), дневне дисфункције (квалитет живота, расположење, когнитивна дисфункција) и егзацербације или коморбидитете треба испитати до детаља. Честе дневне последице обухватају:

А) умор и поспаност. Осећај заморености (ниска енергија, физички умор или исцрпљеност) чешћи је од осећаја поспаности (праве тенденције да се заспи) код болесника са хроничном инсомнијом. Присуство значајније поспаности треба да изазове трагање за постојањем неког другог поремећаја спавања. Број, трајање и време појаве дремања треба подробно испитати било као последицу инсомније било као фактор који доприноси настанку инсомније. **(Табела 6)**

Б) поремећај расположења и когнитивне потешкоће. Жалбе на иритабилност, губитак интересовања, блага депресија и анксиозност чести су код болесника са инсомнијом. Болесници са хроничном инсомнијом често се жале на менталну

неефикасност, тешкоће у присећању, проблеме са фокусирањем пажње или извођењем комплексних менталних задатака.

В) квалитет живота. Иритабилност и замор повезани са инсомнијом могу довести до настанка интерперсоналних сукоба или избегавања одређених активности и контаката. С друге стране, интерперсонални проблеми код неких људи могу знатно допринети настанку несанице. Проблеми током спавања и током будности могу довести до смањења дневних активности, укључујући и социјалне контакте, тренинге или чак и одласке на посао. Недостатак редовних дневних активности и вежбања могу, опет, допринети настанку несанице.

Г) погоршање коморбидних стања. Коморбидна стања могу изазвати или погоршати тешкоће са спавањем. Исто тако, лоше спавање може погоршати симптоматологију коморбидних стања. Проблеми са спавањем могу најавити почетак поремећаја расположења или погоршати постојећа коморбидна стања.

Д) остала анамнеза. Комплетна анамнеза инсомније укључује медицинску, психијатријску анамнезу, али и анамнезу о употреби лекова или супстанци, као и породичну, социјалну и радну анамнезу. Широк опсег медицинских (**Табела 5**) и психијатријских (**Табела 6**) стања могу представљати коморбидитет са инсомнијом. С друге стране, директно дејство лекова купљених ван апотеке, оних узетих на рецепт или дејство других супстанци (**Табела 7**), као и престанак њиховог узимања могу утицати како на спавање тако и на дневне симптоме. Стања која су често коморбидна са инсомнијом, као што су поремећаји расположења или анксиозност, могу имати породичну или генетску основу. Социјална и радна анамнеза могу показати утицај инсомније не само на индивидуалне факторе већ и на факторе који доприносе инсомнији. Радна анамнеза треба да посебно обухвати рад са опасним машинама, возачке обавезе, регуларно или ирегуларано (сменско) радно време, као и путовања с променама више временских зона.

Табела 5. Чести коморбидитети, стања и симптоми чије лечење олакшава несаницу	
Систем	Објашњење одређених појмова (скраћеница и назива лекова)
Неуролошки	шлог, деменција, Паркинсонова болест, епилепсија, главобоље, трауматске повреде мозга, периферна неуропатија, хронични болни синдроми, неуромишићне болести
Кардиоваскуларни	ангина пекторис, конгестивна слабост срца, диспнеја, дисритмије
Плућни	НОВР, емфизем, астма, ларингоспазам
Дигестивни	рефлукс, пептички улкус, холелитијаза, колитис, синдром иритабилних црева
Генитоуринарни	инконтиненција, бенигна хипертрофија простате, ноктурија, енуреза, интерситицијални циститис
Ендокрини	хипотиреоидизам, хипертиреоидизам, дијабетес мелитус
Мишићно-скелетни	реуматоидни артритис, остеоартритис, фибромијалгија, Сјегренов синдром, кифоза
Репродуктивни	трудноћа, менопауза, варијације у менструалном циклусу
Поремећаји спавања	опструктивна апнеја у спавању, централна апнеја у спавању, синдром немирних ногу, периодични покрети екстремитета при спавању, поремећај циркадијалног ритма, парасомније
Друго	алергија, ринитис, синуситис, бруксизам, употреба алкохола и других супстанци / зависност / нагла обуштава

Табела 6. Чести коморбидни психијатријски поремећаји и симптоми

Категорија	Примери
Поремећаји расположења	велика депресија, биполарни поремећај, дистимија
Анксиозни поремећаји	генерализовани анксиозни поремећај, панични поремећај, посттрауматски стресни синдром
Психотични поремећаји	шизофренија, шизоафективни поремећај
Амнестички поремећаји	Алцхајмерова болест, друге деменције
Поремећаји који се често виде код деце и у адолесценцији	дефицит поремећаја пажње
Други поремећаји и симптоми	адаптациони поремећај, поремећаји личности, лишавање, стрес

Табела 7. Чести лекови и супстанце које изазивају инсомнију

Категорија	Примери
Антидепресиви	SSRI (флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, есциталопрам, флувоксамин), венлафаксин, дулоксетин, MAO инхибитори
Стимуланси	кофеин, метилфенидат, деривати амфетамина, ефедрин и деривати, кокаин
Деконгестиви	псеудоефедрин, фенилефрин, фенил-пропаноламин
Наркотични аналгетици	оксикодон, кодеин, пропоксифен
Кардиоваскуларни	бета-блокатори, агонисти и антагонисти алфа-рецептора, диуретици, антилипемици
Плућни	теофилин, албутерол
Алкохол	

Испитивање физичког и менталног статуса. Хронична инсомнија није повезана са неким специфичним особинама испитиваног физичког и менталног статуса. Међутим, та испитивања могу обезбедити важне информације у погледу постојања коморбидитета и диференцијалне дијагнозе. Физички преглед треба да процени факторе ризика за апнеју у спавању (гојазност, повишен обим врата, препреке у горњим дисајним путевима) и коморбидна медицинска стања која обухватају поремећаје плућа, срца, реуматолошке, неуролошке, ендокрине (нпр. тиреоидеа) и гастроинтестиналне системе, али нису ограничена само на њих. Испитивање менталног статуса требало би да се фокусира на расположење, анксиозност, памћење, концентрацију и степен будности или поспаности.

Информације које подржавају дијагнозу. Док детаљна клиничка анамнеза и преглед чине срж испитивања, диференцијална дијагноза је додатно потпомогнута употребом дневника спавања, упитницима о квалитету спавања, поспаности, психолошком проценом или сагледавањем квалитета живота (**Табела 8**), а у неким случајевима и актиграфијом (20, 21, 22). За испитивање специфичних инсомнија корисни су психолошко тестирање, упитници о квалитету живота и други тестови за испитивање коморбидитета. Избор алата којим ћемо испитивати треба да се базира на анамнези узетој од болесника и клиничком размишљању. Минимум који би болесник требало да испуни садржи:

(1) општи медицинско-психијатријски упитник уз податке о коришћеним лековима и онима који се тренутно користе (како би се открили коморбидитети и (зло)употреба лекова/супстанци);

(2) Епвортову скалу поспаности или другу врсту процене поспаности (како би се идентификовали поспани испитаници) (23);

(3) дневник спавања у трајању од две недеље како би се утврдило време уснивања и буђења, општи обрасци спавање – будност, као и дневне варијабилности.

Табела 8. Примери упитника о инсомнији који се користе за основно испитивање и испитивање резултата лечења

Упитник	Опис
Епвортова скала поспаности	Скала са осам појмова којом болесник сам процењује степен поспаности (опсег: 0–24; нормална вредност: до 10)
Индекс тежине инсомније	Скала са седам појмова која се користи за процену болесникове перцепције спавања
Питсбургов индекс квалитета спавања	Скала са 24 појма којом се испитује како болесник види квалитет спавања (лоше спавање: укупни скор мањи од пет)
Бекова скала депресивности	BDI (или BDI-II) је скала са 21 појмом којом болесник мери сопствену депресивност (минимум или без депресије: BDI мање од 10; умерена до тешка депресија: BDI више од 18)
State-Trait скала анксиозности (облик скале Y-Trait)	STAI је скала са 20 појмова којом болесник мери сопствену анксиозност (опсег: 20–80; минимална анксиозност: Т-скор мање од 50; значајна анксиозност: Т скор већи од 70)
Скала тежине замора	Скала са девет појмова којима болесник степенује дневни замор
Кратки облик здравственог упитника (SF-36)	SF-36 садржи 36 појмова којима болесник одређује квалитет живота за било који поремећај – опсег од 0 (најгоре) до 100 (најбоље)
Дисфункционално веровање и ставови о упитнику о спавању	DBAS садржи 28 појмова на основу којих болесник процењује сопствену негативну когницију о спавању

Кад год је то могуће, требало би попунити упитнике и дневник спавања у трајању од две недеље пре прве визите, како би се почео процес сагледања болесникових општих

ставова о спавању, насупротив испитивању само једне једине ноћи, као и како би се болесник регрутовао да заузме активну улогу у лечењу. Основне мере које треба добити из дневника спавања су:

- време одласка на спавање;
- латенца спавања (LS): време потребно да се заспи од момента почетка спавања;
- број разбуђивања и њихово трајање;
- будност после успављивања (WASO): збир времена будности од почетка спавања

до коначног буђења;

- време у кревету (TIB): време од почетка спавања до устајања;
- укупно време спавања (TST): време у кревету умањено за латенцу спавања и

WASO;

- индекс ефикасности спавања (SE): $TST/TIB \times 100$;
- време дремања (фреквенца, број јављања, трајање).

Дневници спавања могу да обухвате и извештај о квалитету спавања, дневним последицама лошег спавања, лековима, употреби кофеина и алкохола за сваки период од 24 часа.

Алати за објективну процену. Лабораторијске анализе, полисомнографија и актиграфија нису рутински индиковани при процени инсомније, али се могу користити код испитаника који имају специфичне симптоме или знаке коморбидне соматске или друге болести спавања.

Диференцијална дијагноза

Инсомнија и болести у вези са инсомнијом побројане у ICSD-2 концептуално се могу поделити у три главне групе:

1) инсомнија повезана са другим поремећајима спавања најчешће укључује поремећаје дисања током спавања (нпр. опструктивна апнеја), поремећаје покрета (нпр. синдром немирних ногу или периодичне покрете екстремитета током спавања) или поремећаје циркадијалног ритма спавања;

2) инсомнија због постојања соматске или психијатријске болести или (зло)употребе лекова или супстанци (коморбидна инсомнија);

3) примарна инсомнија, укључујући психофизиолошку, идиопатску и парадоксалну инсомнију.

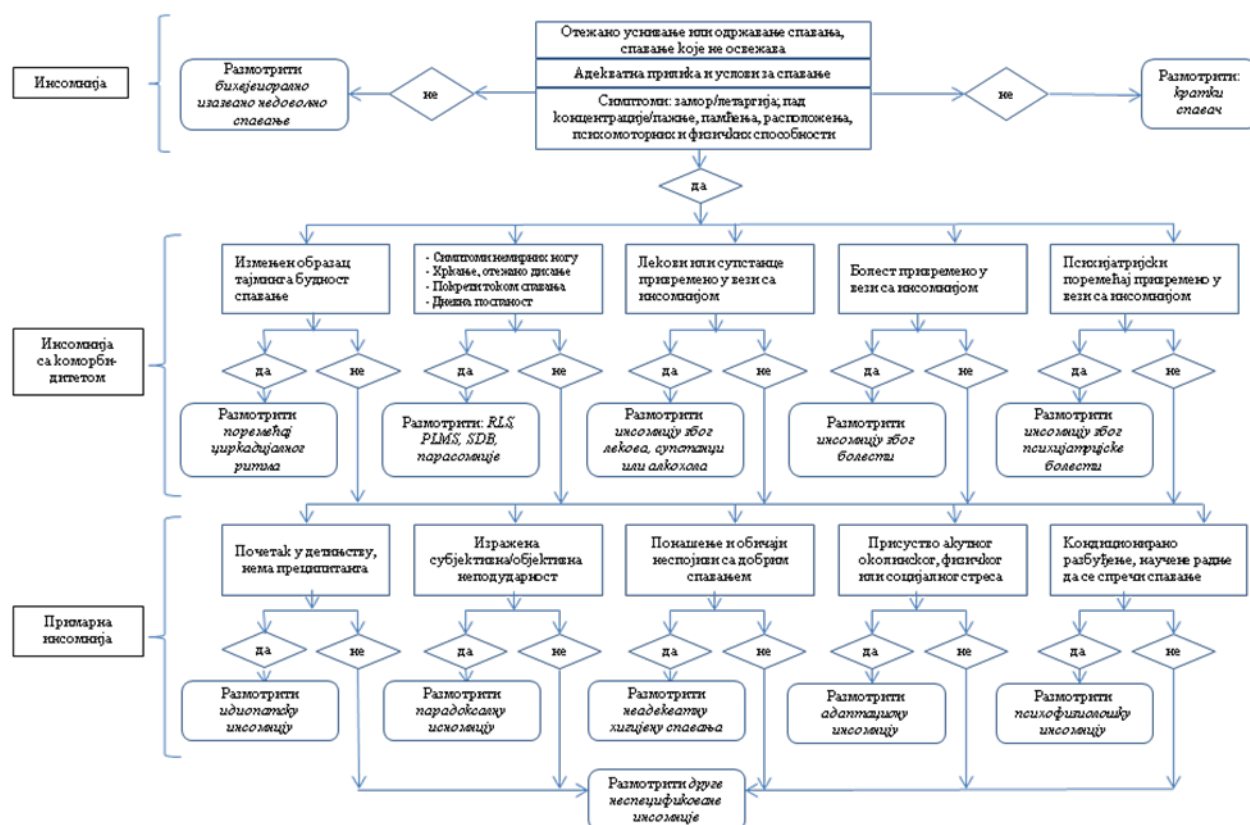
У **Табели 9** описане су кључне особине инсомнија наведених у ICSD-2. **Слика 1** приказује дијагностички алгоритам за хроничну инсомнију на основу особина наведених у Табели 9. Треба приметити да коморбидне инсомније и дијагнозе мултиплих инсомнија могу да коегзистирају, па захтевају одвојену идентификацију и лечење.

Табела 9. ICSD-2. Инсомније	
Поремећај	Опис
Адаптациона (акутна) инсомнија	Основна особина овог поремећаја је присуство инсомније која је повезана са одређеним стресором, као што је психолошки, физички или околински поремећај. Поремећај

	спавања има кратко трајање (дани или недеље) и очекује се да нестане када нестане и стресор.
Психофизиолошка инсомнија	Основна особина овог поремећаја је повишен степен разбуђености и научно понашање које спречава спавање. Разбуђење може бити физиолошко, когнитивно или емоционално и карактерише се мишићном тензијом, „брзим мислима” или повишеном свешћу о околини. Болесници типично имају повећану забринутост у вези са тешкоћама са спавањем и њиховим последицама, што води у <i>circulus vitiosus</i> разбуђења, лошег спавања и фрустрације.
Парадоксална инсомнија	Основна особина овог поремећаја је жалба на тешку или „тоталну” несаницу, која знатно одступа од објективних показатеља поремећаја спавања и у нескладу је са степеном дневних тегоба. Премда се парадоксална инсомнија најбоље дијагностикује уз ПСГ и субјективни доживљај спавања, њена дијагноза може се поставити и само на основу клиничког налаза. „Лоша перцепција” тежине поремећаја спавања може до одређеног степена да одликује све инсомније.
Идиопатска инсомнија	Основна особина овог поремећаја је дуготрајна жалба на инсомнију нејасног времена почетка током (раног) детињства без периода ремисије или са врло мало периода ремисије. Идиопатска несаница није повезана са специфичним преципитирајућим или перпетуирајућим факторима.
Инсомнија као последица менталног поремећаја	Основна особина ове болести је појава инсомније која се јавља само током менталног поремећаја и сматра се да је њиме и изазвана. Инсомнија је довољно изражена да изазове последице и да захтева посебно лечење. Ова дијагноза се не користи како би објаснила инсомнију која има ток независан од асоцираног менталног поремећаја и ритински се не дијагностикује код особа које имају „уобичајен” степен изражености проблема са спавањем који иначе иду са асоцираним менталним поремећајем.
Неадекватна хигијена спавања	Основна особина ове болести је инсомнија повезана са вољним поступањем и активностима које су неспојиве са добрим квалитетом спавања и будности током дана. Ова пракса или активности типично доводе до повишене разбуђености или директно интерферирају са спавањем, а могу да укључе ирегуларно време одласка на спавање, употребу алкохола, кофеина или никотина или понашање неспојиво са спавањем у условима погодним за спавање. Одређени елементи лоше хигијене спавања могу бити присутни и код других облика инсомније.
Несаница због (зло)употребе лека или супстанце	Основна особина овог поремећаја је поремећај спавања због употребе лекова, супстанци за рекреацију, кофеина, алкохола, хране или неког токсина из околине. Инсомнија се може јавити током употребе/експозиције или током обуставе. Када се идентификована супстанца обустави, тегобе се смањују, а очекује се да инсомнија престане или

	да се знатно поправи.
Несаница због медицинског стања	Основна особина ове болести је појава инсомније узроковане коегзистирајућом соматском болешћу или другим физиолошким фактором. Иако је инсомнија обично повезана са доста болести или стања, ову дијагнозу треба користити када инсомнија доводи до значајног поремећаја или захтева посебну клиничку пажњу. Дијагноза се не користи како би се објаснила инсомнија која има ток независан од коморбидне болести и не поставља се код људи који имају „уобичајен” степен изражености проблема са спавањем који иначе иду са асоцираном соматском болешћу.
Инсомнија која није последица супстанце или познатог физиолошког стања, неспецификована; Физиолошка (органска) инсомнија	Ове две дијагнозе користе се за инсомније које се не могу класификовати у неку другу групу, већ се сматра да су у вези са постојећим менталним поремећајем, психолошким факторима, понашањем, болешћу, физиолошким стањем или супстанцом или експозицијом. Ове дијагнозе типично се користе када је потребно даље испитивање како би се идентификовала специфична придодата стања или када болесник не испуњава критеријуме за неки од наведених специфичних поремећаја.

Слика 1. Алгоритам за процену хроничне инсомније. Треба имати на уму да једна дијагноза не искључује друге дијагнозе (коегзистенција више дијагноза). Акутна адаптациона инсомнија је, иако не спада у хроничне инсомније, укључена у алгоритам хроничне инсомније како би се нагласила потреба да спољни стресори могу изазвати, перпетуирати или погоршати хроничну инсомнију.



САЖЕТАК ПРЕПОРУКА

(за дијагностику и диференцијалну дијагностику)

Опште:

1) Несаница је важан савремени проблем јавног здравља и захтева тачну дијагнозу и ефикасно лечење (**стандард**).

2) Дијагноза несанице подразумева последично постојање дневне дисфункције као прилог одговарајућој симптоматологији несанице (**дефиниција ICSD-2**).

Дијагностика:

3) Главни начин за успостављање дијагнозе несанице јесте путем клиничке процене, путем детаљне анамнезе и детаљних података о (зло)употреби лекова, супстанци или постојању психијатријског поремећаја (**стандард**).

А) Анамнеза треба да обухвати тегобе специфичне за несаницу, стање пре спавања, образац спавање – будност, друге симптоме везане за спавање, као и дневне последице ових поремећаја (**консензус**).

Б) Анамнеза помаже да се установе врста и еволуција несанице, фактори перпетуације и идентификација коморбидних медицинских стања, злоупотребе лекова или постојања психијатријских болести (**консензус**).

4) Инструменти који нам помажу у дијагностици и диференцијално-дијагностичком разматрању несанице обухватају упитнике, кућне дневнике (не)спавања, листе симптома, психолошке тестове и интервјуе са партнером са којим испитаник живи (**препорука**).

А) Као минимум, болесник би требало да одговори на: а) општи медицинско-психијатријски упитник како би се идентификовало постојање коморбидитета; б) Епвортову скалу поспаности или другу скалу за процену поспаности како би се утврдила поспаност болесника или постојање друге, коморбидне болести спавања; ц) дневник спавања у трајању од две недеље како би се дефинисао општи образац будност – спавање и његова дневна варијабилност у оквиру свакодневног циклуса будност – спавање (**консензус**).

Б) Дневник спавања треба прикупљати пре периода активног лечења и током њега, као и током каснијег лечења, у случају релапса или ревалуације у дужем временском периоду (**консензус**).

В) Додатни инструменти процене хроничне несанице који могу помоћи у примарној процени болести и праћењу њеног исхода обухватају и мере субјективне процене квалитета спавања, скале психолошке процене, дневног функционисања, квалитета живота, става о степену дисфункционалности и ставовима испитаника о његовом спавању уопште (**консензус**).

5) Испитивање физичког и менталног статуса обезбеђује важне информације о коморбидним стањима и диференцијалној дијагнози (**стандард**).

6) Полисомнографија и тест вишеструког уснивања (MSLT) нису индиковани у рутинској евалуацији хроничне несанице, укључујући несаницу насталу због психијатријских или неуропсихијатријских поремећаја (**стандард**).

А) Полисомнографија је индикована уколико постоји клиничка сумња на поремећај дисања (апнеја) или поремећаје покрета, када иницијална дијагноза није сигурна, код неуспеха терапије (бихејвиоралне или фармаколошке) или код појаве наглих разбуђења са снажним покретима (који могу довести до повреде болесника или околине) (**преорука**).

7) Актиграфија је као метода индикована када треба описати образац циркадијалног понашања или поремећаје спавања код особа са несаницом, укључујући и несаницу у вези са депресијом (**опција**).

8) Други лабораторијски тестови (нпр. анализа крви, радиографије) нису индиковани приликом рутинске евалуације хроничне несанице, осим уколико не постоји сумња на коморбидитет (**консензус**).

Диференцијална дијагноза:

9) Присуство несанице не искључује друге поремећаје, поготову када знамо да мултипле примарне и коморбидне несанице могу да коегзистирају (**консензус**).

ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНИХ ИНСОМНИЈА

А) Индикације за лечење

Лечење инсомније је индиковано када хронична инсомнија оставља значајне негативне последице на квалитет спавања, здравље, коморбидна стања или дневну функционалност. Важно је препознати и лечити коморбидитете који се често јављају са инсомнијом, као и идентификовати и модификовати понашање, лекове или супстанце који кваре спавање.

Б) Саветовање о ризику

Терет за јавно здравље и јавну безбедност

Инсомнија изазива како индивидуалне проблеме тако и проблеме за цело друштво. По дефиницији, болесници са хроничном инсомнијом имају дневне сметње и поремећаје когниције, расположења или радне способности, који утичу на болесника, а потенцијално и на породицу, пријатеље, сараднике и старатеље. Болесници са хроничном инсомнијом чешће користе здравствене ресурсе, посећују лекаре, одсуствују са посла или касне на посао, чине грешке или доживљавају повреде на послу и изазивају озбиљне саобраћајне несреће (24, 25). До сада су уочени повишен ризик за суицид, злоупотреба супстанци и релапси и имуне дисфункције (26). Коморбидна стања, нарочито депресија, анксиозност и злоупотреба супстанци, врло су честа. Постоји двосмерни повишени ризик између инсомније и депресије. Друга медицинска стања, нездрав начин живота, пушење, алкохолизам и зависност од кафе такође представљају ризик за инсомнију. Самолечење алкохолом, лековима купљеним ван апотеке, али и у апотеци, као и мелатонин годишње односе огромна материјална средства (27). Лекари морају да буду веома пажљиви током

процеса дијагностике и треба да обратe пажњу на могуће индивидуалне и друштвене ризике.

Генетика

Са изузетком фаталне фамилијалне инсомније, која је ретко обољење, код инсомније нису дефинисане посебне специфичне генетске асоцијације. Породична склоност ка инсомнијама је уочена, али релативан допринос генетске вулнерабилности и наученог маладаптивног понашања су непознати.

В) Општа разматрања и циљеви лечења

Веома је важно препознати и лечити коморбидитете (нпр. депресију мајор или соматско стање као што је хронични бол) који се често јављају са инсомнијом (28). Исто тако је неопходна идентификација и модификација неадекватног уноса кофеина, алкохола или самолечења. Одговарајуће подешавање времена тренутне терапије болесника у односу на доба дана захтева адекватно разматрање и може довести до ослобађања од симптома, нпр. прелазак на мање стимулативан антидепресив или измена времена узимања лека могу поправити спавање или дневне симптоме.

Циљеви лечења (**Табела 10**) укључују смањење симптома током спавања и будности, побољшање дневног функционисања и смањење узнемирености. Резултати лечења могу се пратити лонгитудинално путем клиничке евалуације, упитника и дневника спавања.

Пре разматрања могућих начина лечења, лекар и болесник треба да одлуче шта су примарни, а шта секундарни циљеви, на основу главне тегобе и основних мера као што су: латенца спавања, број разбуђивања, WASO, учесталост и тежина симптома, степен ноћног поремећаја и последични дневни симптоми (**Табела 10**). После разматрања могућих видова лечења, које ваља одабрати тако да одговарају главним тегобама, потребно је са болесником одредити специфичан план праћења и временски оквир без обзира на одабрани начин лечења.

Квантификовање квалитета спавања, дневног функционисања и побољшања коморбидитета захтева дубљу процену, често уз употребу специфичних упитника за одређене проблеме инсомније (**Табела 8**). Уколико лекар није упознат са тестовима, њиховом применом и праћењем путем оваквих тестова, може захтевати консултацију са специјалистом за бихејвиоралну медицину, психологом или другим професионалцем у зависности од потребе лекара.

Психолошке и бихејвиоралне интервенције, као и агонисти бензодиазепинских агониста (BzRAs) показали су краткотрајну ефикасност у лечењу хроничних инсомнија. Психолошке и бихејвиоралне интервенције показују како краткотрајну тако и дуготрајну ефикасност и могу се користити за лечење и примарних и коморбидних инсомнија. Психолошке, бихејвиоралне и фармаколошке интервенције могу се користити појединачно или у комбинацији (**Слика 2**). Без обзира на избор врсте терапије, важна компонента лечења је честа провера постигнутог, као и контакт са болесником. Поред тога, препоручује се повремена поновна клиничка контрола и после завршетка лечења, с обзиром на то да је степен релапса код хроничних инсомнија врло висок.

Г) Психолошке и бихејвиоралне терапије

Актуелни модели указују да психолошко и когнитивно хиперразбуђење доприноси настанку, еволуцији и хроничитету инсомнија. Поред тога, уобичајено је да болесник развија неадекватно понашање, као што је продужен боравак у кревету током дужег временског периода, што често доводи до тога да је потребно да уложи већи напор да би заспао, долази до повећања фрустрације и анксиозности због тога да ли ће спавати, до даље будности и негативних ишчекивања и даљег нарушавања уверења и ставова о самом поремећају и његовим последицама. Могуће је да настану негативни научени одговори, који постају кључни фактор перпетуације, а које треба узети за циљ приликом примене психолошких и бихејвиоралних терапија. Терапије које обухватају ове суштинске компоненте играју важну улогу у лечењу како примарних тако и коморбидних инсомнија (29). Ове терапије су делотворне код одраслих свих узраста, укључујући и старије. Док се већина студија ефикасности фокусира на болесника са примарном инсомнијом, новије студије су показале сличне резултате код болесника са психијатријским или соматским коморбитетом.

Етиологија инсомнија је мултифакторијелна. Код коморбидних инсомнија лечење почиње истраживањем коморбидитета. То може укључивати лечење главне депресивне болести, оптимално лечење бола или других медицинских стања, искључивање лекова који разбуђују или допаминергичке терапије уведене ради лечења болести поремећаја покрета. Раније је постојао широко прихваћен став да ће лечење коморбидних стања елиминисати и инсомнију. Међутим, све је очигледније да се током коморбидне болести развијају бројни психолошки и бихејвиорални фактори који проблем инсомније перпетуирају. Ови фактори перпетуације обично укључују забринутост у вези са способношћу или могућношћу да се спава, као и последице лошег ноћног спавања које се јављају током дана, измене у уверењима и ставовима о пореклу, значењу и значају инсомнија, али и неуспешне покушаје особе да се прилагоди новонасталом стању (нпр. планирање измена у време спавања и будности) или претеран боравак у кревету у будном стању. Ово последње је од посебног значаја јер је повезано са размишљањем попут „много се трудим да заспим” и повећањем фрустрације и напетости у контексту повећане будности. Тако кревет постаје повезан са стањем будности или разбуђености, с обзиром на то да се та кондиционирана парадигма понавља из ноћи у ноћ.

Имплицитан циљ психолошке и бихејвиоралне терапије јесте промена у систему размишљања болесника како би се увећала његова свест о самоефикасности у лечењу инсомније. Ови циљеви се могу постићи путем следећих поступака:

I) идентификавањем неадекватног понашања и ставова који перпетуирају хроничну инсомнију;

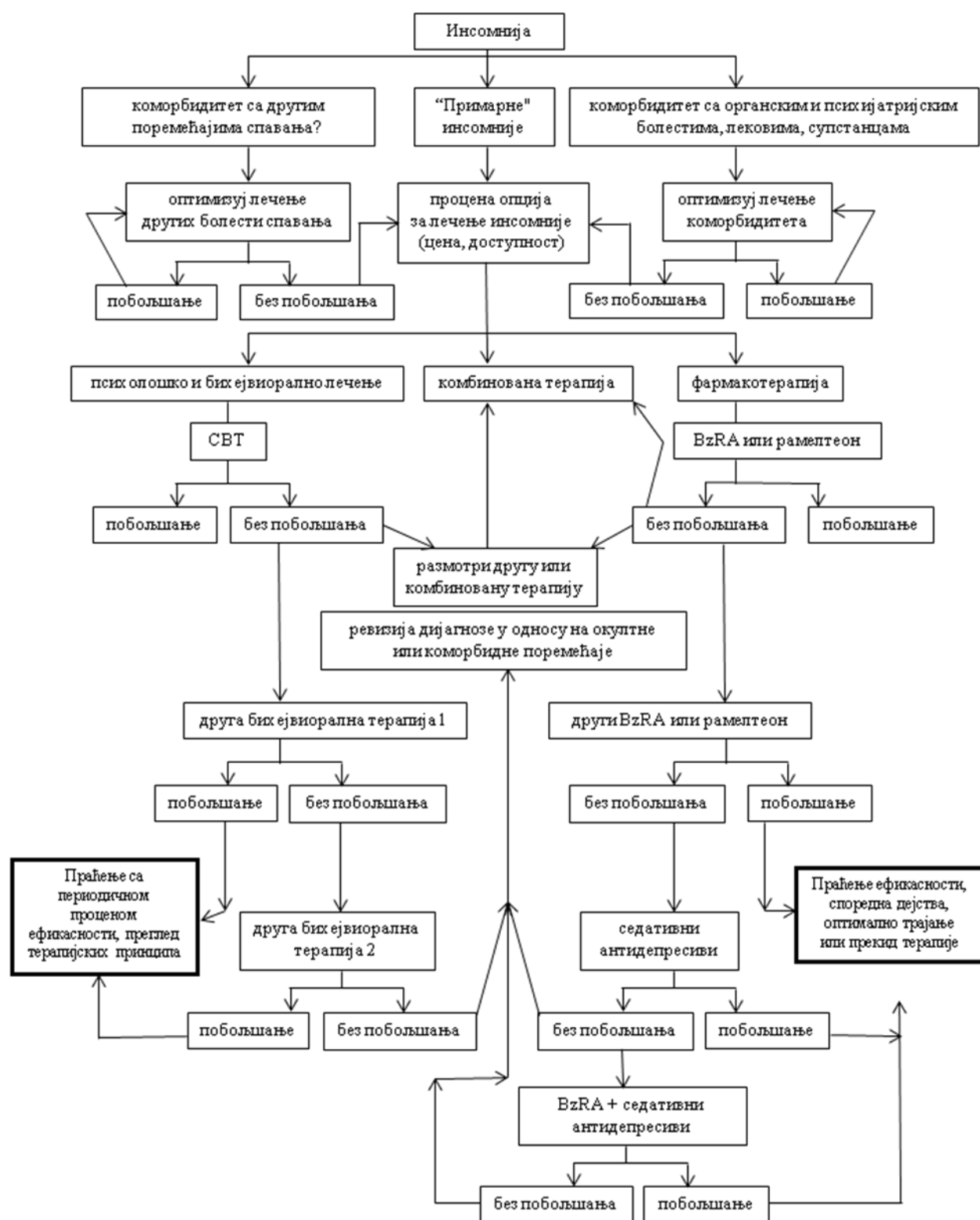
II) обраћањем пажње болесника на когнитивне поремећаје (лоше спознавање или лоша перцепција) који су инхерентни инсомнији и рад са болесником како би се његова схватања реструктурирала у мисли и ставове који су више компатибилни са спавањем;

III) употребом специфичних бихејвиоралних приступа који уклањају повезаност између напора да се заспи и повишене разбуђености тако што се смањује време проведено у кревету у будном стању, док се истовремено промовише жељена повезаност између кревета, релаксације и спавања;

IV) успостављањем регуларног обрасца будност – спавање, здравих навика пред спавање и у вези са спавањем, стварањем одговарајућих услова и навика које воде ка спавању;

V) употребом других психолошких и бихејвиоралних техника које смањују степен општег психофизиолошког разбуђивања и анксиозности у вези са спавањем.

Слика 2. Алгоритам за лечење хроничне инсомније



Психолошке и бихејвиоралне терапије инсомније укључују и један број различитих специфичних модалитета (**Табела 11**). Расположиви подаци иду у прилог ефикасности контроле стимулуса, као и релаксационом тренингу и когнитивно-бихејвиоралној терапији инсомније (CBT-i) (тј. мултимодални приступ, који обухвата како когнитивне тако и бихејвиоралне елементе) са релаксационом терапијом или без ње. Ове терапије су препоручене као стандардне процедуре у лечењу хроничне инсомније.

Мада су други модалитети уобичајени и корисни са доказаном ефикасношћу, ниво доказа није довољан за психолошке и бихејвиоралне третмане, укључујући рестрикцију спавања, парадоксалну интенцију или биофидбек. Једноставна едукација само о хигијени спавања нема доказану ефикасност у лечењу хроничне инсомније. У пракси се најчешће комбинују специфичне психолошке и бихејвиоралне терапије као мултимодални пакет лечења под називом CBT-i. CBT-i понекад обухвата и излагање светлости и мраку, као и модификације температуре и спаваће собе. Друге нефармаколошке терапије као што је терапија светлом могу бити корисне у утврђивању и поспешивању регуларног распореда спавања и будности са побољшањем квалитета и дужине спавања. У порасту је број података који сугеришу да психолошки и бихејвиорални третмани имају дуготрајну ефикасност.

Табела 10. Циљеви лечења

<p>1. Главни циљеви</p> <ul style="list-style-type: none"> • Побољшање квалитета и/или дужине спавања • Смањење дневних тегоба повезаних са инсомнијом – повећање нивоа енергије, пажње и решавање проблема памћења, когнитивне дисфункције, умора или соматских симптома <p>2. Остали циљеви</p> <ul style="list-style-type: none"> • Смањење симптома инсомније (SOL, WASO, број епизода буђења) као што су: <ul style="list-style-type: none"> ○ SOL < 30 минута и/или ○ WASO 30 минута и/или ○ смањење учесталости епизода буђења или других проблема повезаних са спавањем ○ TST > шест сати и/или ефикасност спавања > 80% до 85% • формирање позитивне и јасне асоцијације између кревета и спавања • смањење психолошког стреса везаног за спавање

У случају када почетни психолошки/бихејвиорални третман није успешан, могу се употребити друге психолошке/бихејвиоралне терапије, комбинација CBT-i или комбинација лечења са фармаколошком терапијом (описана касније). Осим тога, требало би испитати и присуство коморбидитета.

Психолози и остали лекари који поседују општу когнитивно-бихејвиоралну едукацију највероватније имају и различите нивое искуства у бихејвиоралном лечењу спавања. Идеално би било да такав третман обавља лекар који обучен специфично за ову област, као што је специјалиста у бихејвиоралној медицини спавања. Америчка академија медицине спавања установила је стандардизован процес за сертификацију бихејвиоралне медицине спавања (30, 31). Међутим, овај ниво лечења није увек доступан свим

болесницима. Такође, врста лечења (појединачно или групно) и распоред лечења (једном или двапут недељно у неколико сесија) варира од институције до институције. С обзиром на то да немамо довољан број терапеута едукованих за поремећаје спавања, обука постојећег кадра и употреба алтернативних метода лечења и праћења (као што је анализа телефоном или дневници спавања и упитници добијени електронским путем), иако нису потврђени, могу послужити као привремене опције лечења овог честог хроничног поремећаја.

Терапијски циљеви

10) Без обзира на врсту терапије, примарни циљеви лечења су: а) поправити квалитет и квантитет спавања; б) смањити дневне тегобе које су последица несанице (**консензус**).

11) Други специфични индикатори успеха лечења несанице укључују мере будности после уснивања (WASO), латенцу спавања, број разбуђивања и буђења, време спавања или ефикасност спавања, формирање позитивне и јасне везе између кревета и спавања и смањење психолошког стреса везаног за несаницу (**консензус**).

12) Дневник спавања треба водити пре и током активног лечења, као и у случају релапса или реевалуације током дужег временског периода (сваких шест месеци) (**консензус**).

13) Поред клиничког разматрања, понављана примена упитника и инструмената надзора може бити од користи приликом процене исхода или за правилан одабир нове или будуће стратегије лечења (**консензус**).

14) Без обзира на тип терапије, идеално би било направити клиничку реевалуацију сваких неколико недеља или месечно, све док несаница не постане стабилна или се не изгуби, а затим сваких шест месеци, с обзиром на то да је степен релапса несанице веома висок (**консензус**).

15) Уколико појединачно или комбиновано лечење не буде успешно, треба размотрити примену других бихејвиоралних, фармаколошких или комбинованих терапија или начинити реевалуацију како би се открили окултни коморбидни поремећаји (**консензус**).

Фармаколошка терапија

Циљеви фармаколошке терапије су слични циљевима бихејвиоралних терапија – побољшање квалитета и квантитета спавања, побољшање дневне функционалности, смањење латенце спавања и будног стања после почетка спавања и повећање укупног времена спавања. Фактори који се користе у селекцији фармаколошког агенса требало би да буду вођени следећим принципима: (1) образац симптома; (2) циљеви лечења; (3) резултати претходног лечења; (4) жеље болесника; (5) трошкови лечења; (6) доступност различитих врста терапија; (7) коморбидитетна стања; (8) контраиндикације; (9) интеракције лекова које пацијент истовремено узима; (10) нежељени ефекти.

Фармаколошки третмани за инсомнију који су дозвољени (од стране FDA) укључују неколико VzRAs и агониста мелатонинских рецептора (**Табела 12**).

Специфични VzRAs разликују се једни од других првенствено по фармакокинетичком профилу, мада су неки од њих релативно селективнији од других за

специфичне подтипове GABA рецептора. Краткорочна ефикасност VzRAs је већ демонстрирана у великом броју рандомизованих контролираних студија. Мањи број контролираних студија показује континуирану ефикасност у дужим временским периодима. Потенцијални негативни ефекти лечења са VzRAs укључују резидуалну седацију, погоршање меморије и учинка на послу, падове, нежељено понашање током спавања, соматске симптоме и интеракције са другим лековима. Велики број других лекова користи се за лечење инсомније изван својих примарних индикација, укључујући антидепресиве и антиепилептике. Ефикасност и сигурност ових лекова у лечењу хроничне инсомније нису адекватно утврђене. Многи лекови који се могу добити без рецепта, као и хомеопатски лекови такође се употребљавају у лечењу инсомније, укључујући антихистаминике, мелатонин и валеријану. Докази о ефикасности и сигурности ових лекова су ограничени.

Следеће препоруке односе се првенствено на болеснике са дијагнозом психофизиолошке, идиопатске и парадоксалне инсомније у ICSD-2 или дијагнозом примарне инсомније у DSM-IV. Приликом примене фармакотерапије, препоруке за лечење представљене су по реду:

I) Краткоделујући/средњоделујући VzRA, рамелтеон: * Примери краткоделујућих/средњоделујућих VzRA укључују залеплон, золпидем, есзопиклон, тријазолам и темазепам. Ниједан од лекова из ове групе нема повољније дејство у односу на друге у општем смислу. Сваки од ових лекова има утврђено позитивно дејство на латенцу спавања, TST и/или WASO у плацебо контролираним студијама (32–37). Међутим, сваки болесник појединачно може различито да реагује на различите лекове из ове групе. Фактори које би требало узети у обзир приликом избора специфичног лека укључују симптоме, претходне реакције, цену лечења, али и жеље болесника. На пример, залеплон и рамелтеон имају врло кратак полуживот и услед тога ће највероватније успешно деловати на смањење латенце спавања, али ће имати врло мало ефекта на буђење након почетка спавања (WASO). Њихова употреба највероватније неће резултирати у резидуалној седацији.

Есзопиклон и темазепам имају релативно дужи полуживо, уз већу вероватноћу да ће побољшати одржавање спавања, као и да ће довести до резидуалне седације, мада се таква споредна дејства јављају код мањег броја болесника.

Тријазолам је доведен у везу са појавом рибанд анксиозности, због чега није укључен у групу прве линије хипнотика. Болесници који не желе да узимају лек који им је одређен и болесници који имају историју болести зависности могу бити добри кандидати за рамелтеон, посебно ако се жале на тешкоће у започињању спавања.

II) Алтернативе VzRAs или рамелтеон: У случају да болесник не реагује добро на иницијални лек, треба применити одговарајући лек из исте групе. Селекција алтернативног лека треба да се базира на реакцији болесника на први лек. На пример, болеснику који се стално жали на буђење после успављивања (WASO) може се преписати лек са дужим полуживотом, док болеснику који се жали на резидуалну седацију треба прописати лек са краћим полуживотом. Избор специфичног VzRAs може да укључи хипнотике са дужим дејством као што је естазолам. Флуразепам се ретко прописује због дугог полуживота. Бензодиазепини који нису одобрени за лечење инсомније (нпр. лоразепам, клоназепам) могу да се размотре за употребу уколико им је дужина дејства одговарајућа за одређеног болесника, или уколико болесник има коморбидитет који ће добро реаговати на примену ових лекова.

Табела 11. Когнитивне и бихејвиоралне терапије за лечење хроничне инсомније

Контрола стимулуса (стандард) дизајнирана је да уклони негативне асоцијације између кревета и нежељених резултата као што су будност, фрустрација и брига. Ова негативна стања често су условљена као одговор на напоре да се заспи, као резултат продуженог периода будности проведеног у кревету. Циљеви терапије контролом стимулуса су оријентисани на то да болесник формулише позитивну и јасну везу између кревета и спавања и да успостави стабилан распоред у оквиру циклуса спавање – будност.

Упутства: Болесник треба да иде у кревет само када је поспан; треба да одржава регуларан распоред будности и спавања; треба избегавати дремање; кревет треба употребљавати само за спавање; ако болесник не може да заспи (или да настави да спава) у року од 20 минута, треба да устане из кревета – треба да пронађе неку релаксирајућу активност и бави се њом док му се не приспава и тек онда да се врати у кревет – и то треба понављати онолико пута колико је потребно. Болесницима треба саветовати да устану из кревета ако имају утисак да нису могли да заспу у року од двадесетак минута, али треба избегавати гледање на сат како би се установило колико је времена прошло.

Вежбе релаксације (стандард), као што је прогресивна релаксација мишића, приказивање слика или стомачно дисање, служе да умање соматска и когнитивна стања разбуђености, која ометају спавање. Вежбе релаксације могу бити корисне за болеснике код којих постоји повишен ниво разбуђености, али заједно са СВТ.

Упутства: Вежбе прогресивне релаксације мишића укључују методично стезање и релаксацију различитих група мишића у целом телу. Специфичне технике су доступне у писаној и аудио форми.

Когнитивно-бихејвиорална терапија инсомније или СВТ-и (стандард). Представља комбинацију когнитивне терапије повезане са бихејвиоралним третманима (нпр. контрола стимулуса, рестрикција спавања) са терапијом релаксацијом или без ње. Когнитивна терапија тежи да код болесника промени прецењена уверења и нереална очекивања од спавања. Когнитивна терапија употребљава психотерапијски метод да поново повеже когнитивне путеве са позитивним и прикладним концептима о спавању и ефектима спавања. Уобичајене когнитивне дисторзије које су идентификоване и на које се обраћа пажња укључују: „Не могу да спавам без лекова”; „Имам хемијски дисбаланс”; „Ако не могу да спавам, треба да останем у кревету и да се одмарам”; „Мој живот ће бити уништен ако не будем могао да спавам”.

Мултикомпонентна терапија (без когнитивне терапије) (преорука) користи различите комбинације бихејвиоралних терапија (контрола стимулуса, релаксација, рестрикција спавања) и едуковања о хигијени спавања. Многи терапеути употребљавају неку форму мултимодалног прилаза у лечењу хроничне инсомније.

Рестрикција спавања (преорука) иницијално ограничава време у кревету на тотално време спавања, које се заснива на базичним дневницима спавања. Циљ овог прилаза је да побољша континуитет спавања служећи се рестрикцијом спавања како би се побољшао нагон за спавањем. Што се потреба за спавањем повећава, а прилике за спавање остају ограничене, уз забрану дремања преко дана – спавање се више консолидује. Када се континуитет спавања знатно побољша, време проведено у кревету се постепено повећава, што болеснику омогућава време за спавање, потребно да би се осећао одморно током дана и да би се очувао постигнути ниво континуитета спавања. Поврх тога, овај приступ је у складу са циљевима контроле стимулуса јер смањује дужину времена проведеног у кревету у будном стању, што помаже да се успостави веза између кревета и спавања.

Упутства: (Треба нагласити да, када се користи рестрикција спавања, болесници треба да се прате и упозоре на могућу поспаност)

- Водити дневник спавања како би се одредила средња вредност реалног времена спавања (TST) за иницијални базични период (нпр. недељу дана до две).
- Одредити време одласка на спавање и време буђење тако да се приближно постигне средња вредност TST како би се достигла вредност већа од 85% ефикасности спавања (TST/TIB x 100%) током седам дана; циљ је да тотално време проведено у кревету (TIB) (не краће од пет сати) буде приближно трајању TST.
- Правити подешавања на недељу дана: 1) када је ефикасности спавања (TST/TIB x 100%) већа од 85% до 90% током седам дана, TIB се може повећати за 15–20 минута; 2) за ефикасност спавања мању од 80%, TIB се може даље смањити за 15–20 минута.
- Поновити подешавање TIB сваких седам дана.

Парадоксална намера (преорука) је специфична когнитивна терапија током које је болесник трениран да се суочи са страхом од остајања у будном стању и потенцијалним ефектима таквог стања. Циљ је да се код болесника елиминише анксиозност о учинку спавања.

Биофидбек терапија (преорука) тренира болесника да контролише неке од психолошких варијабиле путем визуелног и аудитивног фидбека. Циљ је да се смањи соматско рабуђење.

Терапија хигијеном спавања (без преоруке) укључује обуку болесника о здравом

начину живота да би се побољшало спавање. Ову терапију треба примењивати уз контролу стимулуса, релаксациону терапију, рестрикцију спавања и когнитивну терапију.

Упутства укључују одржавање регуларног распореда спавања, здраву дијету и редовно физичко вежбање током дана, стварање услова за спавање у тишини, избегавање дремања, кафе, осталих стимуланса, никотина, алкохола, превелике количине течности или стимулативних активности пре одласка на спавање, али нису ограничена на ово.

III) Седативни антидепресив у ниској дози (AD): У случају коморбидне депресије или ако су се други видови лечења показали неефикасним, треба узети у обзир седативне антидепресиве у ниској дози. Пример оваквих лекова укључује тразодон, миртазапин, доксепин, амитриптилин и тримипрамин. Докази њихове ефикасности ако се појединачно употребљавају су релативно слаби (38–42) и ниједан од њих се не препоручује више него остали лекови у истој групи. Фактори као што су историја лечења, пропратна стања (нпр. депресивни поремећај), специфични профил нежељених ефеката, трошкови лечења и фармакокинетски профил могу бити водич за селекцију специфичног лека. На пример, тразодон уопште нема или има минимално антихолинергично дејство у односу на доксепин и амитриптилин, док је миртазапин повезан са добијањем на тежини. Од значаја је да нискодозни седативни антидепресиви не представљају адекватан третман за депресивни поремећај код болесника са коморбидном инсомнијом. Међутим, ефикасност ниске дозе тразодона као помоћног лека за спавање уз други пунодозирани антидепресив био је предмет многих студија код болесника са депресивним поремећајима. Ове студије, различите по квалитету и дизајну, указују на слабу ефикасност тразодона за поправку трајања или квалитета спавања. Није јасно до које мере овакви налази могу бити генерализовани и примењени на остале облике инсомније. Доксепин у ниској дози (таблете 3мг и 6 мг) одобрен је од стране FDA као хипнотик 2010. године, и то превасходно за лечење транзиторне инсомније. У ниској дози, доксепин је првенствено блокатор хистаминског 1 (H1) рецептора.

IV) Комбинација VzRA + AD: Нема студија које се специфично баве овом комбинацијом лекова, али богатство клиничког искуства са коадминистрацијом ових лекова указује да је ова комбинација генерално сигурна и ефикасна. Комбинација лекова из две различите групе може повећати ефикасност путем усмерења на неколико механизма спавања – будности и смањењем токсичности која се појављује са повишеним дозама индивидуалног агенса. Нежељене последице могу се смањити узимањем доза AD мањих него што је уобичајено за лечење инсомније, али потенцијална седација током дана се мора пажљиво пратити.

V) Остали лекови на рецепт: Примери укључују габапентин, тијагабин, кветијапин и оланзапин. Докази ефикасности ових лекова за лечење хроничне примарне инсомније су недовољни. Избегавање примене ових лекова ван индикационог подручја је оправдано, с обзиром на низак ниво доказа који указују на њихову ефикасност у лечењу инсомније када се ти лекови узимају појединачно и с обзиром на потенцијалну појаву значајних

нежељених последица (нпр. епилептичних напада са тијагабином; нежељених неуролошких последица, гојења, поремећаја метаболизма са кветијапином и оланзапином).

VI) Лекови на рецепт који се не препоручују: Иако је хлорал хидрат, барбитурате и „небарбитуратне небензодијазепине” (као што је мепробамат) одобрила FDA за лечење инсомније, они се не препоручују због значајних негативних ефеката, ниског терапијског индекса и повећаног ризика за појаву толеранције и зависности.

VII) Лекови без рецепта: Антихистаминици и антихистаминско-аналгетске комбинације су у широкој употреби за самолечење инсомније. Докази за то колико су ефикасни и безбедни ограничени су; у последњих 10 година урађен је веома мали број студија у којима су коришћени савремени дизајн и исходи (43). Антихистаминици имају потенцијалне озбиљне нежељене последице, које се јављају због присуства антихолинергичких својстава. Алкохол, који је највероватније најраспрострањенији вид самолечења, не препоручује се због краткотрајног дејства, негативног утицаја на спавање, погоршања опструктивне апнеје спавања и потенцијалне злоупотребе и развијања зависности. Веома мали број биљних лекова и алтернативних метода лечења је систематски евалуиран за лечење инсомније. Један од таквих облика лечења са највише доказа су употреба валеријане и мелатонина (44–47). Докази који су доступни указују да валеријана има мали али значајан утицај на латенцу спавања, са недовољним ефектом на континуитет, дужину и архитектуру спавања. Мелатонин је био тестиран у великом броју клиничких студија. Метаанализама је утврђено да мелатонин има мали ефекат на латенцу спавања, WASO или TST. Треба нагласити да су неке од објављених студија испитивале ефикасност мелатонина као хронобиолошког (*phase-shifting*) лека, а не као хипнотика.

Дуготрајна употреба лекова који се добијају без рецепта није препоручљива. Подаци о ефикасности и безбедности већине лекова за инсомнију који се узимају без рецепта заснивају се на краткотрајним студијама, тако да сигурност и ефикасност таквих лекова нису познате (48). Болесницима треба објаснити ризик који носе и ограничену ефикасност оваквих супстанци и могуће интеракције са њиховим коморбидитетима и другим лековима које узимају истовремено.

Неуспех фармаколошког лечења

Мада лекови могу играти важну улогу у лечењу инсомније, могуће је да одређена подгрупа болесника са хроничном инсомнијом лековима постигне само ограничено или тренутно побољшање. Као што је препоручено, алтернативне терапије или комбинације могу бити корисне. Лекари треба да имају на уму да, у случају да се вишеструке терапије лековима покажу неуспешним, треба покушати когнитивно-бихејвиорални метод уместо даљег фармаколошког протокола или као додатак њему. Поред тога, дијагностику коморбидних или других инсомнија требало би поново размотрити. Треба бити опрезан приликом политерапије, нарочито код болесника који нису пробали психолошке или бихејвиоралне третмане или то не желе.

Начин примене/лечења

Учесталост примене хипнотика зависи од специфичне клиничке слике. Емпиријски подаци подржавају и свакодневну и повремену (два до пет пута недељно) примену (49–51). Многи лекари препоручују планирано повремено (не сваке ноћи) дозирање пре спавања као начин да се избегне толеранција, зависност и злоупотреба. Ова врста компликација не би требало да буде толико честа код новијих VzRA препарата. Дефинитивна стратегија која се понекад употребљава у клиничкој пракси је реално дозирање, дозирање „према потреби” када се болесници пробуде. Ова стратегија није пажљиво испитивана и у принципу се не препоручује због потенцијалне пренесене седације следећег јутра и теоретске шансе за изазивање условљених буђења у ишчекивању дозирања лека.

Трајање лечења такође зависи од специфичних клиничких карактеристика и преференци болесника. Пропратна упутства FDA за хипнотике пре 2005. имплицитно препоручују краткотрајно лечење, док се после 2005. пропратна упутства за хипнотике не осврћу на трајање лечења. Приликом употребе антидепресива и осталих лекова који се обично користе за лечење инсомније ван својих индикационих подручја такође нема посебних ограничења што се тиче дужине употребе. У клиничкој пракси, хипнотици се користе обично у трајању од месец дана до дванаест месеци без подизања дозе (52–55), али су емпиријски подаци за дуготрајно лечење још увек недовољни. Скорашње рандомизоване, контролисане студије BZD–BzRAs (као што су есзопиклоне или золпидем) демонстрирале су трајну ефикасност без значајних компликација у трајању од шест месеци и у отвореним продуженим студијама трајања од 12 месеци и дуже.

За многе болеснике почетни период лечења у трајању од две до четири недеље може бити одговарајући, праћен реevaluацијом потребе за континуираним лечењем. Подгрупа болесника са озбиљном хроничном инсомнијом може бити добар кандидат за дуготрајно или хронично одржавање лечења. Али, као што је већ наглашено, специфичне карактеристике које дефинишу овакве болеснике нису познате. Недовољно је емпиријских доказа којима бисмо се могли руководити при доношењу одлуке о употреби специфичних лекова на дуже време, како појединачно тако и у комбинацији са бихејвиоралним начином лечења. Према томе, упутства за дуготрајно фармаколошко лечење морају се углавном базирати на клиничкој пракси и консензусу. Ако се хипнотички лекови употребљавају дуготрајно, треба заказивати редовне контролне прегледе бар на сваких шест месеци како би се пратила ефикасност, нежељени ефекти, толеранција и злоупотреба и/или неправилна употреба лекова. Могу постојати индикације за повремене покушаје да се смањи учесталост и доза у циљу смањења нежељених ефеката и одреди најнижа ефикасна доза лекова.

Обустава узимања хипнотика после више од неколико дана коришћења лека може довести до појаве рибанд (*rebound*) инсомније (погоршање симптома са редукцијом дозе у трајању типично од једног до три дана), потенцијални физички и психички апстиненцијални симптоми и поновно појављивање инсомније. Рибанд инсомнија и апстиненцијални симптоми могу бити смањени постепеним смањењем дозе и учесталости примене лека. Уопштено, дозу би требало смањивати у најмањим могућим јединицама у узастопним корацима, који би требало да трају барем неколико дана. Постепено смањење учесталости примене лека (сваке друге или треће ноћи) такође се показало као добра стратегија за смањење рибанд ефекта. Успешно постепено смањење може потрајати и неколико недеља или месеци. Као што је већ истакнуто, постепено смањење и укидање хипнотичких лекова може бити олакшано истовременом применом когнитивно-бихејвиоралних терапија, које повећавају успех укидања лека и смањују трајање апстиненције.

Фармакотерапија специфичних група популације

Препоруке дате у овом водичу могу се применити на одрасле, како *старије* тако и млађе особе. Међутим, код старијих особа често постоји потреба да се примене мање дозе свих лекова (сем рамелтеона), а такође се мора добро обратити пажња на нежељене последице, као и на интеракције лекова (60–62). Поменута упутства су углавном применљива и на *старије адолесценте*, мада је врло мало доступних емпиријских података који подржавају такав закључак за ову старосну групу. Иста упутства треба следити и у лечењу *инсомније коморбидне са депресијом и анксиозним поремећајима*. Међутим, захтева се и истовремено лечење антидепресивима по препорученим дозама или ефикасна психотерапија за коморбидно стање. Како VzRAs тако су и ниске дозе седативних антидепресива евалуирани као додатни лекови другим антидепресивима примењеним у пуној дози за лечење коморбидне инсомније код болесника са депресијом. Ако се седативни антидепресив користи као монотерапија код болесника са коморбидном депресијом и инсомнијом, доза би требало да буде иста као она која је препоручена за лечење депресије. У многим случајевима, таква доза ће бити виша него уобичајена доза која се употребљава ако се лечи само инсомнија. Кветијапин и оланзапин могу бити посебно корисни за особе са биполарним поремећајем или тешким анксиозним поремећајима. Исто тако, приликом лечења инсомније код поремећаја са хроничним болом треба следити већ описани општи протокол лечења. У неким случајевима, лекови као што су габапентин или прегабалин се могу узимати у ранијој фази. Истовремено лечење са дуготрајним аналгетским лековима пре спавања може бити корисно, мада опиоидни аналгетици могу пореметити континуитет спавања код неких болесника. Болесници са коморбидном инсомнијом могу имати користи од бихевијоралног и психолошког лечења или комбинованих терапија, уз лечење удруженог поремећаја.

Комбинована терапија за инсомнију

Хипнотички лекови су ефикасни за краткотрајно лечење инсомније. Новији налази показују да бензодиазепини и VzRA хипнотици могу одржавати ефикасност на дуже време без значајнијих компликација. Ове чињенице, међутим, не дају лекару јасне стандарде за праксу, нарочито када се ради о редоследу или комбинацији терапија. У стручној литератури која говори о проблему индивидуалне фармакотерапије или когнитивно-бихевијоралног лечења у односу на њихове комбинације показано је да су краткорочни фармаколошки третмани сами за себе ефикасни у току лечења хроничне инсомније, али недовољно ефикасни за одржавање побољшаног стања после укидања лекова. Напротив, когнитивно-бихевијорални третмани пружају значајно краткорочно побољшање хроничне инсомније, које може да траје и до две године. Студије комбинованих третмана показују различите и нејасне резултате. Узевши све то у обзир, ове студије не показују јасну предност комбинованог лечења у односу на когнитивно-бихевијорални третман.

Табела 12. Фармакотерапијске опције			
Лек	Доза	Препоручена доза	Индикације/напомене
Модулаторни агонисти бензодијазепинског рецептора			
Небензодијазепини			
циклопиролони есзопиклон	1, 2, 3 мг таблете	2–3 мг пред спавање 1 мг пред спавање код старијих или исцрпљених макс. 2 мг 1 мг пред спавање код тешке дисфункције јетре, макс. 2 мг	превасходно за иницијалну и транзиторну инсомнију средњоделујући нема ограничења за краткотрајну употребу
имидазопиридили золпидем	5, 10 мг таблете	5 мг пред спавање; макс. 5 мг 5 мг пред спавање код старијих, исцрпљених или код дисфункције јетре	превасходно за иницијалну инсомнију краткоделујући до средњоделујући
золпидем (контролисано ослобађање)	6,25, 12,5 мг таблете	6,25 мг пред спавање 6,25 мг пред спавање код старијих, исцрпљених или код дисфункције јетре	превасходно за иницијалну и транзиторну инсомнију контролисано ослобађање, прогутати целу таблету, не делити, не жвакати
пиразолорипирмидини залеплон	5,10 мг капсуле	10 мг пред спавање; макс. 20 мг 5 мг пред спавање код старијих, исцрпљених или благих и средње дисфункције јетре, у случају употребе циметидина	превасходно за иницијалну инсомнију за транзиторну инсомнију уколико постоји могућност спавања четири сата након узимања лека краткоделујући
Бензодијазепини			
естазолам	1,2 мг таблете	1–2 мг пред спавање 0,25 мг пред спавање код старијих, исцрпљених	краткоделујући до средњоделујући
темазепам	7,5, 15, 30 мг капсуле	15–30 мг пред спавање 7,5 мг пред спавање код старијих, исцрпљених	краткоделујући до средњоделујући

тријазолам	0, 1,25, 0,25 мг таблете	0,25 мг пред спавање; макс. 0,5 мг 0,125 мг пред спавање код старих, исцрпљених; макс. 0,25 мг	краткоделујући
флуразепам	15, 30 мг капсуле	15-30 мг пред спавање 15 мг пред спавање код старих, исцрпљених	дугоделујући• ризик од резидуалне дневне поспаности
мидазолам (Dirmikum)	15 мг таблете	15 мг пред спавање	краткоделујући до средњоделујући
Антидепресиви			
мијансерин (Miansan, Tolvon)	10 мг таблете	10 мг пред спавање	дугоделујући
тразодон (Trittico)	50 мг таблете	50 мг пред спавање	краткоделујући до средњоделујући
миртазапин (Remeron)	15 мг таблете	15 мг пред спавање	дугоделујући
Агонисти мелатонинског рецептора			
рамелтеон	8 мг таблете	8 мг пред спавање	превасходно за иницијалну инсомнију краткоделујући нема ограничења за краткотрајну употребу
Антагонисти хистаминског 1 (H1) рецептора			
доксепин	3, 6 мг таблете	3–6 мг пред спавање 3 мг пред спавање код старих, исцрпљених	превасходно за транзиторну инсомнију краткоделујући до средњоделујући
Антагониста орексинских рецептора			
суворексант (МК-4305)			антагонисту орексинских рецептора још није одобрила FDA (прошао је III фазу)
<p>Табела је сачињена делом на основу индивидуалних информација за прописивање лекова.</p> <p>Препоручује се преглед комплетних информација за прописивање лекова.</p> <p>FDA је недавно препоручила да се објави упозорење о негативним ефектима везаним са VzRA хипнотике. Ови лекови су повезани са извештајима о моторичким активностима које ремете спавање, укључујући сомнабулизам, конзумирање хране током спавања, управљање возилима и сексуално понашање. Болеснике треба упозорити на овакве потенцијалне нежељене ефекте и на значај довољно дугог периода спавања, што треба постићи коришћењем само прописане дозе и избегавањем комбинације VzRA хипнотика са алкохолом, другим седативима и рестрикцијом спавања.</p> <p>Уопштени коментари о седативним хипнотичима:</p>			

- Узимање лека на празан желудац је препоручено да би се постигла максимална ефикасност.
- Не препоручују се током трудноће или дојења.
- Препоручује се опрез уколико се јаве знаци/симптоми депресије, поремећаји респираторне функције (нпр. астме, НОВР, апнеје) или хепатичке срчане инсуфицијенције
- Опрез и смањење дозе препоручује се код старијих особа.
- Сигурност/ефикасност лека код болесника млађих од 18 година није установљена.
- Додатни ефекат на психомоторне перформансе са пратећим депресивима CNS-а и/или употребом алкохола.
- Нагло смањење дозе или престанак узимања бензодиазепина може довести до апстиненцијалних симптома, укључујући рибанд инсомнију, који су слични прекиду узимања барбитурата или алкохола.

Уколико се користе за лечење инсомније, одређени антидепресиви (амитриптилин, доксерин, миртазапин, пароксетин, тразодон) употребљавају се у дозама које су мање од препоручених за антидепресивни ефекат. Ови лекови нису одобрени од стране FDA за инсомнију и њихова ефикасност за ову индикацију није доказана.

ОТС лекови за спавање садрже антихистамин као примарни агенс; ефикасност у лечењу инсомније није доказана, нарочито код дуготрајне употребе.

САЖЕТАК ПРЕПОРУКА

(за индикације, циљеве психолошко-бихејвиоралне, фармаколошке и комбиноване терапије)

Психолошке и бихејвиоралне терапије:

16) Психолошка и бихејвиорална терапија су врло делотворне и препоручују се у лечењу хроничне примарне и коморбидне (секундарне) несанице (**стандард**).

А) Ове терапије су делотворне код свих узраста, укључујући и старије одрасле и хроничне кориснике хипнозе (**стандард**).

Б) Ове терапије треба користити као иницијалне интервенције у адекватној ситуацији и када то услови дозвољавају (**консензус**).

17) Иницијални приступи лечењу требало би да укључе најмање једну бихејвиоралну интервенцију као што су терапија контролом стимулуса или релаксациона терапија, или комбиноване когнитивна терапија + терапија контролом стимулуса + терапија рестрикцијом спавања са релаксационом терапијом или без ње (терапија позната и као когнитивно-бихејвиорална терапија несанице (CBT-i) (**стандард**).

18) Мултикомпонентна терапија (без когнитивне терапије) делотворна је и препоручује се у лечењу хроничне несанице (**преорука**).

19) Друге, чешће терапије укључују рестрикцију спавања, парадоксалну намеру и биофидбек терапију (**преорука**).

20) Иако сви болесници са несаницом треба да се придржавају правила добре хигијене спавања, нема довољно доказа који указују да је сама хигијена спавања делотворна у лечењу хроничне несанице. Правила добре хигијене спавања треба користити у комбинацији са другим терапијским методама (**консензус**).

21) Када се иницијално психолошко/бихејвиорално лечење покаже неефикасним, друге психолошко/бихејвиоралне терапије, комбинација СВТ-и, комбиновано лечење (види даље) и окултни коморбидни поремећаји морају се, као следећи корак, узети у обзир (**консензус**).

Фармаколошка терапија:

22) Краткотрајну терапију хипнотичима треба заменити бихејвиоралним и когнитивним терапијама кад год је то могуће (**консензус**).

23) Када се користи фармакотерапија, избор специфичног фармаколошког лека у оквиру класе треба бирати на основу: а) обрасца јављања симптома; 2) терапијског циља; 3) одговора на претходне терапијске покушаје; 4) захтева болесника; 5) цене лечења; 6) доступности других облика лечења; 7) коморбидитета; 8) контраиндикација; 9) нежељених дејстава (**консензус**).

24) Код болесника са примарном несаницом (психофизиолошка, идиопатска или парадоксална, подтипови у оквиру ICSD-2), када се користи фармаколошка терапија, сама или у комбинацији, препоручени општи редослед терапија је следећи (**консензус**):

А) агонисти бензодиазепинских рецептора кратког или средње дугог полуживота или рамелтеон; примери овог начина лечења укључују золпидем, есзопиклон, зелеплон и темазепам;

Б) уколико је први употребљени лек био неуспешан, треба покушати наизменичну употребу агониста бензодиазепинских рецептора кратког или средње дугог полуживота или рамелтеон;

В) седативни антидепресиви, поготову када се користе за истовремено лечење коморбидне депресије или анксиозности; примери оваквог лечења укључују тразодон, амитриптилин, доксепин и миртазапин;

Г) комбинација агониста бензодиазепинских рецептора или рамелтеона и седативних антидепресива;

Д) други седативни лекови: нпр. антиепилептички лекови (габапентин, тиагабин) и атипични антипсихотици (куетијапин и оланзапин).

Ови лекови могу бити погодни код болесника са коморбидном инсомнијом који главно побољшање очекују од примарног учинка ових лекова, као и од седативног ефекта.

25) Лекови који се налазе у слободној продаји попут антихистаминика или лекови типа антихистаминици/аналгетици, као и производи биљног порекла (хербални препарати) и нутритивне супстанце (нпр. валеријана или мелатонин) не препоручују се за лечење хроничне несанице због слабог дејства и небезбедности (**консензус**).

26) Старији лекови одобрени за лечење несанице као што су барбитурати или лекови засновани на барбитуратима, као и хлорал хидрат не препоручују се за лечење несанице (**консензус**).

27) Следећа упутства важе за прописивање свих лекова за лечење хроничне несанице (**консензус**):

А) фармаколошка терапија мора бити праћена едукацијом болесника у погледу: а) циљева лечења и очекивања од лечења; б) безбедности лекова; ц) потенцијалних нежељених дејстава и интеракција лекова; д) других модалитета лечења

(когнитивна и бихејвиорална терапија); е) могућности повећања дозе; ф) повратној (*rebound*) несаници.

Б) Болеснике треба редовно контролисати, на почетку лечења сваких неколико недеља уколико је могуће, како би се проценила ефикасност, евентуална нежељена дејства и потреба за даљом терапијом.

В) Потребно је доста труда како би се применила најнижа ефикасна доза одржавања или постепено смањила доза када се стекну услови.

Смањење дозе и укидање терапије олакшано је применом СВТ-и.

Г) Хронична хипнотична терапија може бити индикована за дуготрајну употребу код људи са тешком или рефрактерном несаницом или хроничним коморбидитетом. Када год је то могуће, потребно је код сваког болесника покушати са когнитивно-бихејвиоралном терапијом током дуготрајне фармакотерапије.

Дуготрајно лечење лековима треба да буде праћено сталним контролама, проценом ефикасности лекова, праћењем нежељених дејстава и проценом новонасталих коморбидитета или погоршања постојећих.

Дуготрајно лечење лековима може се применити или сваке ноћи интермитентно (нпр. три ноћи током недеље) или према потреби.

Комбиноване терапије:

28) Комбиновану терапију (СВТ-и плус лекови) применити у смислу: а) обрасца јављања симптома; 2) терапијског циља; 3) одговора на претходне терапијске покушаје; 4) захтева болесника; 5) цене лечења; 6) доступности других облика лечења; 7) коморбидитета; 8) контраиндикација; 9) нежељених дејстава (**консензус**).

29) Комбинована терапија није конзистентно успешна, али ни неуспешна у односу на примену само СВТ-и. Поређења са дуготрајном применом фармакотерапије не постоје (**консензус**).

Литература

1.	American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2.	S. Schutte-Rodin, L. Broch, D. Buysse, C. Dorsey, M. Sateia. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. <i>J Clin Sleep Med</i> 2008, 4(5):487-504.
3.	Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update for 2002. <i>Sleep</i> 2003;26:754-60.
4.	Littner M, Kushida C, Wise M, et al. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. <i>Sleep</i> 2005;28:113-21.
5.	Chesson AL Jr, Anderson WM, Littner M, et al. Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. <i>Sleep</i> 1999;22:1128-33.
6.	Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine report. <i>Sleep</i> 2006;29:1415-9.
7.	Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. <i>Sleep</i> 2007;30:519-29.
8.	Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations for the management of patients. <i>Can J Cardiol</i> 1993;9:487-9.
9.	Johnson E. Epidemiology of insomnia: from adolescence to old age. <i>Sleep Med Clin</i> 2006;1:305-17.
10.	Kryger M. The burden of chronic insomnia on society: awakening insomnia management. Presented at: 20th Anniversary Meeting of APSS, 2006, Salt Lake City, UT
11.	Taylor D, Mallory LJ, Lichstein KL, et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. <i>Sleep</i> , 2007;30:213-8.
12.	Benca R, Ancoli-Israel S, Moldofsky H. Special considerations in insomnia diagnosis and management: depressed, elderly, and chronic pain populations. <i>J Clin Psychiatry</i> 2004;65:S26-S35.
13.	Ohayon M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. <i>Sleep Med Rev</i> 2002;6:97-111
14.	Perlis M, Smith MT, Pigeon WR. Etiology and pathophysiology of insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. <i>Principles and practice of sleep medicine</i> , 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:714-25.
15.	16. Perlis M, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. <i>J Sleep Res</i> 1997;6:179-88.
16.	Spielman A, Caruso L, Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 1987;10:541-53.
17.	Harvey A. A cognitive model of insomnia. <i>Behav Res Ther</i> 2002;40:869-93.
18.	Lichstein K, Durrence HH, Taylor DJ, et al. Quantitative criteria for insomnia. <i>Behav Res Ther</i> 2003;41:427-45.
19.	20. Edinger J, Bonnet MH, Bootzin RR, et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: Report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. <i>Sleep</i> 2004;27:1567-96
20.	Sateia M, Doghramji K, Hauri PJ, et al. Evaluation of chronic insomnia. <i>Sleep</i> 2000;23:243-308.
21.	Spielman A, Yang CM, Glovinsky PG. Assessment techniques for insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. <i>Principles and practice of sleep medicine</i> , 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
22.	Todd Arnedt J, Conroy D, Aloia M. Evaluation of insomnia patients. <i>Sleep Med Clin</i> 2006;1:319-32.
23.	Hauri PJ. Consulting about insomnia: a method and some preliminary data. <i>Sleep</i> 1993;16:344-50.
24.	Leger D, Guilleminault C, Bader G, Levy E, Paillard, M. Medical and socio-professional impact of insomnia. <i>Sleep</i> 2002;25:625-9.
25.	Léger D, Massuel MA, Metlaine A; SISYPHE Study Group. Professional correlates of insomnia [see comment]. <i>Sleep</i> 2006;29:171-8.
26.	Taylor D, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. <i>Behav Sleep Med</i> 2003;1:227-47.
27.	National Institutes of Health. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. <i>Sleep</i> 2005;28:1049-57.
28.	Lichstein KL, Wilson NM, Johnson CT. Psychological treatment of secondary insomnia. <i>Psychol Aging</i> 2000;15:232-40.
29.	Lichstein KL, Wilson NM, Johnson CT. Psychological treatment of secondary insomnia. <i>Psychol Aging</i> 2000;15:232-40.
30.	American Academy of Sleep Medicine. Certified behavioral sleep medicine specialists. http://www.aasmnet.org/BSMSpecialists.aspx . 2007.
31.	American Academy of Sleep Medicine. Centers for Sleep Medicine. http://www.sleepcenters.org/ . 2007.
32.	Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. <i>CMAJ</i> 2000;162:225-33.

33.	Holbrook A, Crowther R, Lotter A, Endeshaw Y. The role of benzodiazepines in the treatment of insomnia: meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. <i>J Am Geriatr Soc</i> 2001;49:824-6.
34.	Nowell P, Mazumdar S, Buysse DJ, et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: A meta-analysis of treatment efficacy. <i>JAMA</i> 1997;278:2170-7.
35.	Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J. An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. <i>Sleep Med</i> 2006;7:17-24.
36.	Roth T, Stubbs C, Walsh JK, et al. Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. <i>Sleep</i> 2005;28:303-7.
37.	Barbera J, Shapiro C. Benefit-risk assessment of zaleplon in the treatment of insomnia. <i>Drug Saf</i> 2005;28:301-18.
38.	Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. <i>J Clin Psychiatry</i> 2001;62:453-63.
39.	Riemann D, Voderholzer, U, Cohrs S, et al. Trimipramine in primary insomnia: results of a polysomnographic double-blind controlled study. <i>Pharmacopsychiatry</i> 2002;35:165-74.
40.	Mendelson W. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. <i>J Clin Psychiatry</i> 2005;66:469-76.
41.	Walsh J, Erman M, Erwin CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSMIII-R primary insomnia. <i>Hum Psychopharmacol</i> 1998;13:191-8.
42.	Winokur A, DeMartinis NA 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures with major depression and insomnia. <i>J Clin Psychiatry</i> 2003;64:1224-9.
43.	Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. <i>Sleep</i> 2005;28:1465-71.
44.	Bent S, Padula A, Moore D, et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Med</i> 2006;119:1005-12.
45.	Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. <i>Sleep Med Rev</i> 2005;6:41-50.
46.	Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders: a meta-analysis. <i>J Gen Intern Med</i> 2005;20:1151-8.
47.	Wheatley D. Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. <i>Phytother Res</i> 2001;15:549-51.
48.	Meoli A, Rosen C, Kristo D, et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. <i>J Clin Sleep Med</i> 2005;1:173-87.
49.	Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, Walsh JK. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. <i>J Clin Psychiatry</i> 2004;65:1128-37.
50.	50. Hajak G, Cluydts R, Declercq A, et al. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2002;17:9-17.
51.	Walsh J, Roth T, Randazzo A, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. <i>Sleep</i> 2000;23:1087-96.
52.	Krystal A, Walsh JK, Laska E et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. <i>Sleep</i> 2003;26:793-9.
53.	Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. <i>Sleep Med</i> 2005;6:487-95.
54.	Ancoli-Israel S, Richardson GS, Mangano RM, Jenkins L, Hall P, Jones WS. Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. <i>Sleep Med</i> 2005;6:107-13.
55.	Ohayon M, Cautlet M, Arbus L, et al. Are prescribed medications effective in the treatment of insomnia complaints? <i>J Psychosom Res</i> 1999;47:359-68.
56.	Merlotti L, Roehrs T, Zorick F, Roth T. Rebound insomnia: duration of use and individual differences. <i>J Clin Psychopharmacol</i> 1991;11:368-73.
57.	Roehrs T, Merlotti L, Zorick F, Roth T. Rebound insomnia in normals and patients with insomnia after abrupt and tapered discontinuation. <i>Psychopharmacology</i> 1992;108:67-71.
58.	Morgan K, Dixon S, Mathers N, Thompson J, Tomeny M. Psychological treatment for insomnia in the management of long-term hypnotic drug use: a pragmatic randomized controlled trial. <i>Br J Gen Pract</i> 2003;53:923-8.
59.	Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallieres A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. <i>Am J Psychiatry</i> 2004;161:332-42.
60.	Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. <i>Drugs Aging</i> 2005;22:749-65.
61.	Glass J, Lancot KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. <i>BMJ</i> 2005;331:1169.
62.	Avidan AY, Fries BE, James ML, Szafara KL, Wright GT, Chervin RD. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. <i>J Am Geriatr Soc</i> 2005;53:955-62.
63.	Fava, M, McCall, WV, Krystal A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. <i>Biol Psychiatry</i> 2006;59:1052-60.

64.	Nierenberg A, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia <i>Am J Psychiatry</i> 1994;151:1069-72.
65.	Jacobs GD, Pace-Schott, EF, Stickgold, R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. <i>Arch Intern Med</i> 2004;164:1888-96.
66.	Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 1999;281:991-9.
67.	Morin C, Bootzin R, Buysse D, Edinger J, Espie C, Lichstein K. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). <i>Sleep</i> 2006;29:1398-414.
68.	Hajak G, Bandelow B, Zulley J, Pittrow D. "As needed" pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia--assessment of a novel intervention strategy in a primary care setting. <i>Ann Clin Psychiatry</i> 2002;14:1-7.
69.	Hauri PJ. Can we mix behavioral therapy with hypnotics when treating insomniacs? <i>Sleep</i> 1997;20:1111-8.
70.	Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. <i>Sleep</i> 1999;22:1134-56.

Објашњење одређених појмова (скраћеница и имена лекова).

AASM	American Academy of Sleep Medicine - Америчка академија за медицину спавања
AD	антидепресив
BDI	Beck depression inventory
BzRA	Benzodiazepinreceptor agonist – агониста бензодиазепинских рецептора
CBT-i	Cognitive Behavioral Therapy of insomnia – когнитивно бихевиорална терапија инсомнија
DBAS	Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Questionnaire
Epworth Sleepiness Scale	Ервортова скала поспаности
Estazolam	ProSom, Eurodin, (1 mg tbl)
Eszopiclone	Lunesta, (1 mg, 2 mg ili 3 mg tbl)
FDA	Food and drug administration
FSS	Fatigue Severity Scale
GABA	Гама-амино-бутерна киселина
ХОБП	Хронична опструктивна болест плућа
MAOi	Monoamino-oxidase inhibitors - Инхибитори моноамино-оксидазе
MSLT	Multiple Sleep Latency Test – тест вишеструког успављивања
OTC	Over the Counter – лекови који се набављају без рецепта
PSG	полисомнографија
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
Ramelteon	Rozerem (u USA) (8 mg tbl)
rebound insomnija	погоршање симптома несанице са редукцијом дозе
SF	Short Form
Sleep Efficiency	Индекс ефикасности спавања (SE)
SOL	Sleep Onset latency – латенца успављивања
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor – селективни инхибитори преузимања серотонина
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
Temazepam	Restoril (15 mg, 30 mg), Normison 10 mg tbl (Euhypnos, Norkotral, Nortem, Remestan, Restoril, Temaze, Temtabs, Tenox)
TIB	Time in Bed - време од почетка спавања до устајања
Triazolam	Halcion, Нурам, Trilam, Apo-Triazo, 0.25 mg, 0.125 mg
TST	Total Sleep Time – реално време спавања
WASO	Wake After Sleep Onset – будност после успављивања
Zaleplon	Sonata, Starnoc (10 mg caps)
Zolpidem	Ambien, Ambien CR, Intermezzo, Stilnox, Sublinox (код нас Belbien, Stilnox, Sanval) (10 mg tbl)
Zopiclone	Zopiclone 3.75 mg, 7.5 mg tbl, Imovane, Zimovane 7.5 mg tbl, Zimovane LS 3.75 mg film coated tbl, Ximovan, Rhovane,