

Janusz Heitzman

Klinika Psychiatrii Sądowej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Postępowanie w przypadku bezsenności i zaburzeń snu

Streszczenie

Bezsenna i zaburzenia snu należą do najpowszechniejszych zjawisk spotykanych w praktyce klinicznej. Zaburzenia snu są bardzo czułym wskaźnikiem pozwalającym na zdiagnozowanie różnych schorzeń zarówno somatycznych, jak i psychicznych, a zwłaszcza depresji. Bezsenność może mieć wiele przyczyn. Konieczne jest ich zidentyfikowanie u pacjenta, bo bez tego trudno myśleć o wdrożeniu skutecznej pomocy. Ostatnio coraz częściej lekarze mają do czynienia ze skargami na zaburzenia snu, które są pośrednio lub bezpośrednio związane z pandemią COVID-19. W tej sytuacji konieczne staje się przypomnienie kryteriów oceny snu, przyczyn zaburzeń oraz możliwości profilaktyki i leczenia.

Słowa kluczowe

bezsenność, zaburzenia rytmu dobowego, COVID-19

Wstęp

To, co powszechnie wiadomo na temat zaburzeń snu, wiąże się z przekonaniem, że sen jest okresem wypoczynku, wzrostu i odbudowy organizmu i tkanek. Sen, który występuje fizjologicznie, powoduje, że człowiek odzyskuje witalność fizyczną i pełnię zdolności poznawczych. We śnie spędzamy ok. 1/3 naszego życia i dlatego ocena jego jakości staje się głównym wskaźnikiem subiektywnej oceny jakości życia. Stwierdzono, że osoby mające problemy ze snem znacząco częściej skarżą się na niską jakość życia [1]. W ciągu roku ponad 16% dorosłej populacji w Stanach Zjednoczonych ujawnia poważne problemy z zasypianiem lub utrzymaniem snu [2].

Gdy problem zaburzeń snu pojawia się stosunkowo często, szukamy jego przyczyn. Najczęściej wymieniamy się wśród nich przewlekłe zespoły bólowe (ból reumatyczny stawów i ból ortopedyczny) oraz współistniejące z zaburzeniami snu zaburzenia psychiczne, np. depresję, której w 80% towarzyszy bezsenność. Uporczywa bezsenność jest związana ze wzrostem ryzyka rozwijającego się albo trwającego epizodu dużej depresji. Część badań wskazuje na bezsenność, ale także na nadmierną senność jako czynniki ryzyka ujawnienia się tendencji samobójczych w dużej depresji [3–5]. Współzachorowalność towarzysząca bezsenności obejmuje zaburzenia psychiczne, niewydolność

krążeniowo-oddechową oraz dolegliwości mięśniowo-szkieletowe i bóle pleców [2, 7]. Ważne miejsce zajmują czynnik stresu, który bardziej dotyka kobiet niż mężczyzn, wiek powyżej 65 lat, częste zmiany pracy i praca zmianowa [2, 4–7].

Zaburzenia snu to kategoria niejednorodna, obejmująca zarówno izolowane objawy, jak i ich zespoły. Bezsenność, która zajmuje główne miejsce wśród zaburzeń snu, klinicznie opisuje się jako trudności w zasypianiu, w utrzymaniu snu i wczesne wybudzenie się.

Etiologia zaburzeń snu

Bezsenność należy do dolegliwości o nie do końca poznanej etiologii. Można mówić o predyspozycjach genetycznych do ujawniania się objawów oraz istotnej roli stresu i wydarzeń życiowych. Bezsenność może mieć przyczynę w gwałtownych wahanach nastroju i być efektem stosowanych leków. W modelu patogenetycznym mieści się również poprzedzające występowanie chorób somatycznych, neurologicznych, przewlekłych zespołów bólowych, zaburzeń oddychania i dolegliwości motorycznych [7]. Niewątpliwie duże znaczenie ma też stosowanie leków: kortykosteroidów, bronchodylatorów (agonistów receptora β) czy agonistów dopaminy, a także substancji psychoaktywnych: alkoholu, kofeiny, nikotyny, teofiliny [7, 10–12]. Ostatnio coraz częściej pojawiają się doniesienia, że niewłaściwie stosowane leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI) i inne atypowe, mogą się przyczyniać do bezsenności [13]. Zwraca się również uwagę na możliwy jatrogeny skutek leków przeciwdepresyjnych i ich negatywny wpływ na architekturę snu, co w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) może się objawić gwałtownym przejściem w manię [14, 15]. Z praktyki klinicznej wiadomo, że znaczenie ma również pora ordynowania tych leków w ciągu dnia. Współwystępowanie bezsenności z depresją jest jednym z przykładów współchorobowości (*comorbidity*), ale mimo znacznego problemu, jaki stanowi bezsenność w obrazie depresji, nie jest ona u wszystkich pacjentów diagnozowana. Powszechne jest przyjmowanie rozpoznania epizodu depresji i pomijanie rozpoznania bezsenności. Przyczyną jest traktowanie zaburzeń snu jako oczywistego objawu depresji i pomijanie diagnozy bezsenności jako odrębnej jednostki chorobowej. Gdy zaob-

serwowano, że w grupie pacjentów usiłujących odebrać sobie życie lub skutecznie realizujących ten zamiar często dochodziło do tego w godzinach bardzo wczesnych, w profilaktyce samobójstw zwrócono uwagę na konieczność monitorowania jakości snu [5].

Diagnoza bezsenności

Skargi na zaburzenia snu są powszechne u osób powyżej 65. roku życia, które tę dolegliwość w kontakcie z lekarzem rodzinnym wymieniają jako podstawową [16]. Chorzy ci bezsenność traktują jako dolegliwość somatyczną, taką jak np. bóle w klatce piersiowej. Najczęściej skarżą się na bardzo częste budzenie się w nocy, które opisują jako bezsenność, trudności z zasypianiem i wczesne budzenie się [17, 18]. Bezsenność może być rozumiana jako zaburzenie (*insomnia disorder*), w którym występuje charakterystyczna triada objawów: 1) brak snu (właściwa „bezsenność”), 2) dyskomfort i cierpienie (*distress*), 3) upośledzenie funkcjonowania i codziennej aktywności. Z kolei bezsenność jako objaw (*insomnia*) to złożona struktura składająca się z subiektywnie zgłaszanych nieprawidłowości, jak już wspomniano: 1) trudności w zaśnięciu, 2) skrócenie czasu pozostawania we śnie, 3) sen złej jakości.

Jest wiele sposobów klasyfikowania bezsenności. W zależności od czasu utrzymywania się tego zaburzenia rozróżnia się bezsenność przewlekłą oraz wywołaną czynnikami sytuacyjnymi i związanymi ze stresem: bezsenność przygodną (kilka dni) i bezsenność krótkotrwałą (2–3 tygodnie). Bezsenność przewlekła trwa co najmniej miesiąc i ma najczęściej charakter nawracający po krótkotrwałym ustępowaniu objawów. Do jej przyczyn zalicza się: zaburzenia i choroby psychiczne – ok. 50%, uzależnienia (alkohol, leki) – ok. 10%, choroby somatyczne – ok. 20%, a także tzw. pierwotne zaburzenia snu (zespół bezdechu śródśennego i zespół niespokojnych nóg, okresowe ruchy kończyn, zespół opóźnionej fazy snu, bezsenność paradoksalną, bezsenność psychofizjologiczną, zaburzenia rytmu okołodobowego) – ok. 20% [21].

W klasyfikacjach Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego wyróżnia się bezsenność pierwotną, która nie ma uchwytnej przyczyny, trwa do 1 miesiąca przy braku innych objawów mogących sugerować obecność chorób współistniejących, oraz bezsenność wtórną, wywołaną innymi zaburzeniami psychicznymi, ogólnomedycznymi bądź przyjmowaniem substancji. O ile leczenie bezsenności pierwotnej jest związane z poprawą

jakości snu i likwidowaniem jej następstw, to leczenie bezsenności wtórnej wymaga opracowania szerszego planu terapeutycznego po ustaleniu jej złożonych przyczyn [6, 22]. W diagnozowaniu bezsenności duże znaczenie praktyczne ma Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu (ICSD-2) oraz inne objawowe klasyfikacje bezsenności [7]. Każdy z tych podziałów bezsenności stara się nawiązywać do jej przyczyn. Klasyfikacja ICSD-2, opisując kryteria diagnostyczne bezsenności, wyodrębnia towarzyszące jej objawy kliniczne, które są typowe dla skarg chorych leczonych nie tyle z powodu zaburzeń snu, co z powodu depresji. U osób ze stwierdzoną bezsennością można wyróżnić objawy związane z obniżeniem nastroju, upośledzeniem sprawności poznawczej, zaburzeniem codziennego funkcjonowania czy objawami somatycznymi. Można powiedzieć, że objawy, które mieszczą się w kryteriach rozpoznawania bezsenności, tworzą spektrum objawowe depresji. Tego typu objawowa krzyżowa zależność bezsenności i depresji coraz bardziej skłania nas do rozpatrywania tła patogenetycznego jako tożsamego dla obu tych zaburzeń. Ma to konsekwencje nie tylko diagnostyczne, ale przede wszystkim związane z podstawami terapii.

Zaburzenia snu i czynniki ryzyka ujawnienia się lub nawrotu depresji

W depresji nawracającej pojawienie się zaburzeń snu niemal zawsze poprzedza nawrót choroby. Trudno jest dowiedzieć, że nieleczona bezsenność zawsze będzie przyczyną pełnoobjawowej depresji, chociaż zwiększa ryzyko jej wystąpienia.

Dzienna senność jest konsekwencją nocnej bezsenności. Zaburzenia snu, jakie towarzyszą różnym zespołom zaburzeń psychicznych, to nie tylko bezsenność (85%), lecz także nadmierna senność (15%) występująca w ciągu dnia. Może być ona „sennością z odbicia” – jako bezpośrednie następstwo braku snu lub jego złej jakości w ciągu nocy. Wydaje się zatem, że nie można rozgraniczyć bezsenności w nocy i nadmiernej senności w dzień od związku tych zaburzeń z depresją. Nie stwierdzono, by nocna bezsenność wykluczała nadmierną senność w dzień. Co więcej, nadmierna senność w ciągu dnia może być przyczyną pojawienia się obniżonego nastroju lub stanowić dowód na nawrót depresji. O szczególnym wpływie nadmiernej senności na ujawnienie się depresji świadczą skargi pacjentów z depresją sezonową (zimową), którzy mimo wydłużenia godzin pozostawania we śnie nie czują się po nim wypoczęci.

Poważną konsekwencją nadmiernej dziennej senności jest pogorszenie sprawności psychofizycznej, co ma szczególny wpływ na jakość wykonywanej pracy i zwiększone ryzyko wypadków w jej trakcie [23]. Zbyt mało uwagi poświęca się zagrożeniu podwyższoną chorobowością i śmiertelnością w wyniku nadmiernej dziennej senności będącej skutkiem nocnej bezsenności. Z badań ze Stanów Zjednoczonych wynika, że nadmierna senność jest przyczyną ok. 200 tys. wypadków samochodowych rocznie i miała wpływ na przebieg takich katastrof, jak wybuch reaktora Three Mile Island (1979) czy błąd w starcie Challengeera (1986) [24].

Warto wspomnieć, że problem ten dotyka również osoby z rozpoznaniem zaburzenia stresowego pourazowego (*posttraumatic stress disorder* – PTSD). Zaburzenia snu są jednym z najbardziej dokuczliwych objawów PTSD, wiążą się z występowaniem koszmarów sennych i odnawianiem się w nich przeżytego urazu psychofizycznego, czemu towarzyszy częste wybudzanie się, znacznie skrócony czas i zła jakość snu.

Zasadnicze znaczenie epidemiologiczne dla ryzyka pojawienia się w ciągu roku nowego epizodu depresyjnego przypisuje się uporczywej bezsenności. Już badania Forda i Kamerowa z 1989 r. ujawniły, że trwająca 2 tygodnie bezsenność u młodego i zdrowego człowieka jest czynnikiem ryzyka wystąpienia u niego dużej depresji w ciągu najbliższych 3 lat [25].

Bezsenność częściej występuje w starszym wieku i u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Wydaje się, że te same czynniki ryzyka, które mają udokumentowaną rolę w patogenezie bezsenności, takie jak płeć żeńska (ok. 1,5 razy częściej niż u mężczyzn), podeszły wiek, choroby ogólnomedyczne i psychiczne, niski status socjalny i ekonomiczny, samotność (osoby rozwiedzione, w separacji), narażenie na silnie stresujące sytuacje – mają też znaczenie w patogenezie depresji [10, 25].

Ciekawe są wyniki badań, które do grup społecznych z największym wskaźnikiem zagrożenia bezsennością zaliczają pracowników ochrony zdrowia oraz funkcjonariuszy służb odpowiedzialnych za bezpieczeństwo. Niewątpliwie jest to konsekwencja zmiennych godzin pracy oraz wydłużonego czasu pracy, narastającego zmęczenia i hamowania naturalnej senności przez przyjmowanie w nadmiarze substancji pobudzających. Koresponduje z tym spostrzeżenie, że podobne czynniki związane z wykonywanym zawodem sprzyjają ujawnianiu się zaburzeń depresyjnych [26, 27].

Sen jest dobrze zorganizowaną czynnością fizjologiczną organizmu, a jego składowe mają określoną kolejność. Na niezakłócony przebieg snu u zdrowego człowieka składają się naprzemienne fazy snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (*rapid eye movement* – REM) oraz fazy snu pozbawione tych ruchów (*non-rapid eye movement* – NREM). Obserwacja i opis zaburzeń snu są możliwe dzięki śledzeniu badania elektroencefalograficznego podczas snu. Podział snu na 80–120-minutowe cykle obejmuje w ramach jednego cyklu sen NREM dzielący się z kolei na stadia I i II – snu płytkiego, oraz stadium III – snu głębokiego. Jeden cykl snu zamyka pojedyncze stadium REM. Sen NREM został podzielony na trzy stadia na podstawie różnych fal generowanych przez mózg śpiącego człowieka. Stadium III snu NREM charakteryzuje się największymi i najwolniejszymi falami mózgowymi delta oraz dużą głębokością snu. Stadium I i II towarzyszy lekki, płytki sen, który dominuje przez większą część nocy. W depresji zaburzeniu ulega ciągłość i głębokość snu. Skracają się jego czas, zwiększa się liczba wybudzeń, a przebudzenie pojawia się bardzo wcześnie. Sen głęboki przesuwa się z I do II cyklu i równocześnie skracają się stadium III NREM. To powoduje, że pacjenci skarżą się na sen płytki, czujny, niedający wypoczynku i poprzedzony długim, ok. godzinnym oczekiwaniem. W śnie REM mają miejsce marzenia sennie. W depresji zmieniają się wzorce snu REM. Skracają się latencja snu REM, czyli okres od zaśnięcia do pojawienia się pierwszego REM, dochodzi do zmniejszenia się całkowitego czasu snu [28–30]. Zmianie wzorca REM towarzyszą sennie koszmary, które powodują uczucie zmęczenia i wyczerpania. Zaburzenia snu są szczególnie nasilone w wieku powyżej 65 lat i dotyczą ok. 1/3 tej populacji. Ma to związek ze zmniejszeniem się liczby neuronów i znacznym skróceniem się snu głębokiego (stadium III) przy równoczesnym wydłużeniu się snu płytkiego (lekkiego – fazy I i II). Choć czas snu paradoksalnie nie ulega skróceniu, to wydłuża się jego pierwsza faza, której towarzyszy więcej ruchów gałek ocznych. To m.in. jest przyczyną skrócenia się snu u osób starszych i częstszego ich wybudzania się, zwłaszcza w drugiej połowie nocy. Wspomniane zaburzenia snu u kobiet w okresie menopauzalnym najczęściej mają postać trudności w zasypianiu i odczuwania snu o złej jakości, niedającego wypoczynku. Jest to niewątpliwie wynikiem zwiększonego wydzielania hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH) i luteotropowego (*luteinizing hormone* – LH)

oraz zmniejszenia sekrecji progesteronu i estrogenów. Charakterystyczne wahania nastroju, dysforia i drażliwość w tym okresie życia kobiety, podobnie jak zaburzenia snu, mają źródło w zaburzeniach hormonalnych.

Bezsennność, która jak można zauważyć, jest efektem zmian w mózgu, w przytoczonych fizjologicznych procesach staje się czynnikiem ryzyka depresji, znacznie poprzedzając ujawnienie się obniżonego nastroju.

Istotne są spostrzeżenia, że zastosowanie leków przeciwdepresyjnych w przypadku przewlekłego utrzymywania się bezsenności pierwotnej ma znaczenie profilaktyczne w zapobieganiu wystąpieniu depresji [6].

Chronobiologia i zaburzenia rytmu dobowego

Ostatnie lata to czas wzmożonego zainteresowania badaczy i lekarzy okołodobową zmiennością objawów depresji i zaburzeniami cyklu sen – czuwania u chorych na depresję.

Od lat było wiadomo, że nasilenie myśli depresyjnych i prób samobójczych występuje w godzinach porannych. Próby wyjaśnienia charakterystycznych, regularnych zmian nastroju w ciągu doby, a szczególnie nasilenia obniżonego nastroju i towarzyszącego lęku w godzinach porannych, doprowadziły do uznania wyjątkowej roli desynchronizacji rytmów okołodobowych i zakłóceń pracy wewnętrznego zegara biologicznego w psychopatologii depresji. Przegląd badań poszukujących przyczyny bezsenności i wzajemnych relacji przyczynowo-skutkowych pomiędzy bezsennością a depresją nie przynosi jednoznacznych wniosków. Jak się jednak okazało, wspólne dla zaburzeń snu i depresji są zaburzenia rytmu okołodobowego.

Rytm okołodobowy to powtarzalność pewnych procesów fizjologicznych i behawioralnych, które występują w sposób okresowy – najczęściej w cyklu jednodniowym (24 godzin). Gdy zaczęto poszukiwać źródeł okresowej powtarzalności zjawisk i procesów zachodzących w ciągu każdego dnia, pomocne w zrozumieniu tego zjawiska stało się pojęcie zegara biologicznego. Najważniejszy zegar biologiczny, odpowiedzialny za rytm okołodobowy, czyli odmierzanie czasu na podstawie zapamiętanych wcześniej informacji, jest zlokalizowany u ssaków w przedniej części podwzgórza, w jądrze nadskrzyżowaniowym (*suprachiasmatic nucleus* – SCN), położonym nad skrzyżowaniem wzrokowym symetrycznie po obu stronach III komory mózgu.

Wewnętrzna okresowość (oscylacja) zegara biologicznego wynosi nieco ponad 24 godziny (25) i jest kontrolowana poprzez wiele środowiskowych bodźców i synchronizatorów, do których należą światło i rytm społeczny (*social zeitgebers*). Światło dociera do zegara biologicznego w SCN dzięki wrażliwości komórek siatkówki na natężenie światła [36–38]. System innego zegara biologicznego, jaki znajduje się w oku, również przetwarza informacje o natężeniu światła, zwłaszcza o świcie i o zmroku. Stwierdzono, że SCN jest dodatkowo stymulowane przez bodźce serotonergiczne za pośrednictwem jądra szwu, które mają najważniejsze znaczenie w zmianach poziomu serotoniny w depresji. Najwyższe stężenie serotoniny w mózgu stwierdzono właśnie w SCN [38]. Impuls z SCN poprzez jądro okołokomorowe (przykomorowe) dociera do szyszynki, wzbudzając w niej produkcję melatoniny w nocy i ograniczając ją pod wpływem światła w dzień. Początek wydzielania melatoniny we wczesnych godzinach wieczornych stał się wiarygodnym biologicznym wskaźnikiem okołodobowej synchronizacji. Ponieważ jądro okołokomorowe podwzgórza jest miejscem syntezy kortykoliberyny (czynnika wyzwalającego kortykoliberynę, *corticotropin releasing factor* – CRF), a zmiany w jej sekrecji zachodzące pod wpływem stresu wpływają na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis* – HPA), przypuszcza się, że zachodzące w efekcie zmiany w stężeniu kortyzolu również mogą być czułym wskaźnikiem funkcjonowania zegara biologicznego. W tym punkcie łączą się również dwa systemy synchronizatorów: zależny od natężenia światła i *social zeitgebers* – zależny od czynników społecznych (takich jak praca, role społeczne, relacje interpersonalne) [39, 40].

Czynniki społeczne mogą zatem wpływać na zaburzenie rytmu okołodobowego, a poprzez swoje natężenie (trauma, przewlekły stres) przyspieszać wystąpienie depresji i równocześnie powodować deprivację snu.

Istotne dla opracowania nowych strategii leczenia farmakologicznego depresji było stwierdzenie zmian rytmów okołodobowych w wydzielaniu monoamin (a zarazem ich stężeń), odgrywających zasadniczą rolę w patofizjologii depresji.

Szukając zależności pomiędzy produkcją melatoniny a depresją, zaobserwowano, że średnie stężenia melatoniny u osób depresyjnych w godzinach nocnych są okresowo wyższe niż w grupie bez depresji [43]. Już ta zależność wskazała, jaką rolę

może odgrywać melatonina w patogenezie zarówno depresji, jak i zaburzeń snu w zależności od rytmu dnia i nocy. Choć nie potwierdziły się hipotezy o bezpośrednim wpływie melatoniny na zaburzenia nastroju, interesujące były doniesienia o interakcjach systemów melatoninergicznego i serotoninergicznego. Mimo że melatonina jest uznanym chronobiotykiem, to ulega ona szybkiej inaktywacji. Po podaniu do organizmu ma niekorzystny profil farmakokinetyczny i co nie zawsze jest korzystne, łączy się ze wszystkimi podtypami receptora melatoninergicznego. Duże nadzieje budziło poznanie wpływu melatoniny na rytm snu i czuwania i powiązanie jej poziomu z zaburzeniami snu [44–46]. Zaobserwowano zależność pomiędzy nasileniem obniżonego nastroju w ciągu doby a porą dnia (natężeniem światła słonecznego). Stwierdzono, że im natężenie światła jest mniejsze, tym nasilenie objawów depresyjnych jest większe. Okresowość nasilenia depresji, np. w ChAD czy depresji sezonowej (*seasonal affective disorder* – SAD), jest powiązana z rytmem dnia i nocy oraz snu i czuwania. Zwiększona częstotliwość zamachów samobójczych w godzinach rannych oraz krótkotrwałe ustępowanie objawów depresji na skutek zastosowania wymuszonej bezsenności to kolejna przesłanka wskazująca, że pomiędzy rytмами dobowymi a snem i depresją istnieją ściśle powiązania [42, 46, 47]. O szczególnym znaczeniu rytmu okołodobowego w depresji może świadczyć zaobserwowana mała skuteczność serotoninergicznym leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z odwróconym dziennym wzorcem nasilenia objawów depresji (większe nasilenie objawów w godzinach wieczornych) [42].

Interesująca jest hipoteza, że uzyskanie bardzo szybkiej, ale krótkotrwałej poprawy obniżonego nastroju na skutek wymuszonej bezsenności (deprywacji snu) to przykład bezpośredniej zależności między snem a depresją. Poprawa ta jest większa, gdy deprywacja snu jest dostrojona do porannej fazy rytmu okołodobowego [37, 48]. Takiej szybkiej poprawy nastroju nie udaje się dotąd uzyskać w wyniku stosowania żadnego znanego leku przeciwdepresyjnego.

Poza deprywacją snu w innych rodzajach depresji skuteczne jest również leczenie światłem, zalecane szczególnie w depresjach sezonowych i u kobiet ciężarnych. Obiecujące wyniki daje np. łączenie deprywacji snu z działaniem silnego światła w celu wydłużenia okresu poprawy i zapobieżenia nawrotom [42]. Szukanie zależności pomiędzy zaburzenia-

mi snu, depresją i zmieniającymi się parametrami (stężeniem: prolaktyny, noradrenaliny, kortyzolu, interleukiny 6, TSH i melatoniny) stało się punktem wyjścia do poszukiwania nowych leków wpływających na syntezę neurohormonalną z uwzględnieniem szczególnie tych parametrów, które są odpowiedzialne równocześnie za zmiany rytmów dobowych i za zmianę nastroju.

Wpływ pandemii COVID-19 na zaburzenia snu

Coraz więcej jest doniesień dotyczących zaburzeń snu u osób, które zachorowały na COVID-19. Skargi pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 na zaburzenia snu, trudności z zasypianiem i wielokrotne budzenie się w ciągu nocy związane są z bezpośrednim wpływem takich objawów zakażenia, jak: gorączka, suchy, męczący kaszel, trudności w oddychaniu i duszności, bóle mięśni, gardła, głowy czy bóle i ucisk w klatce piersiowej. Pośredni wpływ na stan bezsenności, co zaznaczono w raporcie amerykańskiego National Institutes of Health (za News UC Davis Health School of Medicine z sierpnia 2020 r.), wywiera ostra pandemiczna reakcja na stres, z wysokim poziomem lęku, zagrożenia życia i depresji.

Niezależnie od stałego niepokoju i zmęczenia związanego z infekcją, w pandemii złamane zostają podstawowe zasady higieny snu. Dochodzi do zaburzenia podstawowego rytmu snu. Podsypia się w dzień i nie śpi w nocy. Brak snu w nocy powoduje ujawnienie się złych nawyków, np. nocnego podjadania, co z kolei może skutkować przyrostem masy ciała, refluksem żołądkowym i nasilaniem się bezsenności. Brak snu może mieć wiele skutków zdrowotnych – od depresji przez wysokie ciśnienie krwi po większe ryzyko zawału serca lub udaru mózgu. W tym błędnym kole pandemicznej bezsenności pojawiają się dodatkowo konsekwencje pracy zdalnej – zatarcie granic pomiędzy aktywnością a wypoczynkiem, brak dostępu do rutynowych przed pandemią zachowań prozdrowotnych, wysiłku fizycznego, relacji społecznych. Bardzo istotną obserwacją jest, że po przebyciu infekcji blisko 50% pacjentów zgłasza zaburzenia snu. Niemożność zaśnięcia związana jest z panicznym lękiem, że podczas snu stanie się coś strasznego, np. przestanie się oddychać.

Podejrzuwa się, że bezsenność po przechorowaniu COVID-19 wynika również z ośrodkowego wpływu wirusa na mózg. Część osób, które przeżyły COVID-19, budzi się z zadyszką i ma niski poziom tlenu we krwi. Może to być poważne powikłanie, nie jest wy-

kluczone uszkodzenie ośrodka odpowiedzialnego za oddychanie w mózgu [49].

W okresie pandemii zaburzenia snu występują również u osób, które nie chorują na COVID-19, lecz konfrontują się z jej społecznymi skutkami. Brak poczucia bezpieczeństwa informacyjnego, organizacyjnego i medycznego nasila objawy lękowe i depresyjne, w obszarze ostrej reakcji na stres, zaburzenia adaptacyjnego i postpandemicznego złożonego zaburzenia stresowego pourazowego [50]. Medialny zalew przerażających i często sprzecznych informacji o zagrożeniu COVID-19, brak jasnych i precyzyjnych komunikatów związanych z organizacją opieki zdrowotnej, wymagań sanitarno-epidemicznych, niepewność egzystencji i poczucie zagrożenia ekonomicznego związanego z konsekwencjami zamknięcia poszczególnych gałęzi gospodarki, niepewność co do bezpośrednich i odległych medycznych skutków infekcji SARS-CoV-2, wątpliwości co do skuteczności szczepionki, doświadczenie nagłej i niespodziewanej śmierci najbliższych w wyniku COVID-19 – wszystko to wywołuje poczucie zagrożenia, bezradności, obniżonego nastroju i depresję. W spektrum zaburzenia depresyjnego mieszczą się zaburzenia snu, szczególnie bezsenność.

Istotnym problemem w okresie pandemii stały się zaburzenia snu w grupie dzieci i młodzieży. Zamknięcie szkół, przejście na system zdalnej edukacji, pozostawanie dzieci i nastolatków niemal przez cały czas w domu, pozbawienie możliwości interakcji rówieśniczych i zajęć ruchowych – poza szeregiem zaburzeń emocjonalnych skutkuje również zaburzeniami higieny snu. Obserwujemy, że aktywność w mediach społecznościowych w tej grupie wiekowej przenosi się na godziny późnonocne. Nauka zdalna i komunikacja społeczna za pomocą urządzeń multimedialnych emitujących światło zaburza fizjologiczny wzorzec snu. Czas snu starszych dzieci i nastolatków ulega skróceniu. Wzmoczeniu wieczornej aktywności towarzyszy przyjmowanie produktów zawierających kofeinę i inne substancje psychostymulujące. Opóźnieniu fazy zasypiania w tej grupie towarzyszy opóźnienie porannego budzenia się o 3–4 godz., podsypianie w trakcie zdalnej nauki, drzemki w ciągu dnia. Istnieje poważne ryzyko, że zaburzenie higieny snu wynikające z pandemii w grupie dzieci i młodzieży może przejść w przewlekłą postać zaburzenia rytmu dobowego z innym niż 24-godzinny rytmem snu i czuwania (*non-24-hour sleep-wake disorder – N24SWD*) [51].

Leczenie bezsenności

Zaburzenia snu, a szczególnie bezsenność, są poważnym problemem zdrowotnym wymagającym leczenia. Pierwszym zadaniem lekarza nie jest włączenie leczenia farmakologicznego, lecz edukacja pacjenta w zakresie możliwości wpływu na prawidłową higienę snu, zmiany nawyków i trybu życia. Dokładne badania diagnostyczne pozwolą na wykrycie chorób współistniejących, w których zaburzenia snu są jednym z objawów. Często rozwiązanie problemów emocjonalnych i sytuacji trudnych psychologicznie dla pacjenta zasadniczo poprawia jego sen. W obszarze oddziaływań farmakologicznych – większość pacjentów przed zgłoszeniem się do lekarza z problemem bezsenności próbuje własnych sposobów jego rozwiązania. Często zaczyna się od spożywania alkoholu oraz farmaceutyków dostępnych bez recepty, w tym leków ziołowych. Ich skuteczność jest jednak okazjonalna i najczęściej zbyt słaba, krótkotrwała, ale też obciążona skutkami szkodliwymi dla zdrowia. Leki roślinne (ziołowe) zawierające substancje czynne, takie jak: waleriana, rumianek, melisa, szyszki chmielu, dziurawiec, przy niekontrolowanym i długim stosowaniu mogą wchodzić w niebezpieczne interakcje z innymi lekami. Powszechnie stosowane suplementy diety nie mają potwierdzonej badaniami naukowymi skuteczności w leczeniu bezsenności. Istotnym sposobem farmakologicznego wpływu na zaburzenia snu, zwłaszcza w grupie osób z opóźnioną fazą snu i zaburzeniami rytmu dobowego, jest melatonina – odpowiednik hormonu wydzielanego przez szyszynkę. Jej dawkowanie jest elastyczne, raczej preferuje się średnie dawki 3–5 mg/dobę. Odrębną grupą są leki przeciwhistaminowe o działaniu nasennym (difenhydramina, doksyamina) poprzez blokowanie receptora H1. Efekt jest jednak niezbyt silny i przemijający. Leki przeciwpyschotyczne (neuroleptyki), mimo że indukują sen poprzez działanie dopaminolityczne i blokujące receptory serotoninowe i histaminowe, powinny być stosowane pod szczególną kontrolą ze względu na możliwość wystąpienia objawów ubocznych, najczęściej w chorobach psychicznych. Wśród leków promujących sen najpowszechniej stosowane są benzodiazepinowe i niebenzodiazepinowe leki nasenne będące agonistami receptora GABA. Mają one ponad 50-letnią historię stosowania, są skuteczne i działają szybko, jednak zawsze należy prześledzić możliwe przeciwwskazania. Poza efektem nasennym mają one działanie anksjolityczne, miorelaksacyjne, przeciwdrgawkowe i amnestyczne. Zawsze należy pamię-

tać o możliwości ich kumulowania się, efekcie bezsenności z odbicia, uzależnieniu przy ciągłym stosowaniu powyżej 3–4 tygodni i towarzyszących zaburzeniach sprawności psychomotorycznej. Leki przeciwdepresyjne o działaniu nasennym wymagają odrębnego omówienia.

Leczenie bezsenności w depresji

W przypadku bezsenności towarzyszącej zaburzeniom depresyjnym optymalne jest stosowanie takich leków przeciwdepresyjnych, które mają zarazem efekt nasenny. Konieczne jest wyeliminowanie leków przeciwdepresyjnych, które wywierają dodatkowo wpływ pobudzający poprzez zwiększenie aktywacji i wręcz potęgują zaburzenia snu. Skuteczny lek przeciwdepresyjny o dużym potencjale działania nasennego musi mieć zarazem dobrą tolerancję, nie może mieć działania niepożądanego i ubocznego, najlepiej gdyby mógł być stosowany w dawce wieczornej ułatwiającej zasypianie. Dobrze, gdyby taki lek przeciwdepresyjny miał również pewien potencjał sedatywny, co poprawiłoby jakość snu [52]. Podawanie w bezsenności leków przeciwdepresyjnych jest związane z tym, że nie wywołują one uzależnienia i zarazem są przydatne w leczeniu podprogowej depresji. Badania, które wykazały skuteczność trazodonu, doksepiny i trimipraminy w leczeniu pierwotnej bezsenności, są ograniczone. Ważne jest zachowanie bezpieczeństwa w stosowaniu tych leków, bowiem w przypadku części z nich mogą występować istotne objawy uboczne.

TLPD w leczeniu zaburzeń snu

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), np. amitryptylina, poza oczywistym efektem przeciwdepresyjnym znane są z wywoływania nadmiernej i niekorzystnej sedacji objawiającej się nadmierną sennością, znużeniem czy zaburzeniami poznawczymi. Wynika to z powinowactwa TLPD do receptorów histaminowych. Z kolei działanie antagonistyczne wobec receptorów 5-HT_{2A} zwiększa ilość snu wolnofalowego i zmniejsza ilość snu REM, a tym samym wydłuża latencję snu. Mimo tych efektów TLPD nie znalazły zastosowania w leczeniu bezsenności towarzyszącej depresji. Okazuje się, że różne TLPD działają na odsetek REM i odsetek snu wolnofalowego w stopniu zróżnicowanym [53–55]. Niekorzystne działanie cholinolityczne, zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym i wysoki potencjał toksyczności na skutek kumulowania się dawki TLPD w przypadku przedawkowania wyraźnie zwiększały ryzyko samobójstwa.

SSRI

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny to grupa leków o dobrym potencjale działania przeciwdepresyjnego. Ich względnie dobra tolerancja powoduje, że są bezpieczniejsze w stosowaniu od TLPD. Poszczególne leki z grupy SSRI charakteryzują się jednak zróżnicowaną pośrednią stymulacją receptorów 5-HT_{2A}, co poprzez wzrost stężenia serotoniny może wzmacniać niekorzystny efekt w postaci nasilonej bezsenności i pobudzenia. Leki z grupy SSRI na skutek wydłużania latencji snu i zwiększenia liczby okresów snu REM skracają i spływają całkowity czas snu. Gorsza jakość snu przy stosowaniu SSRI często wymagała uzupełniającego stosowania leków o działaniu typowo nasennym. Zróżnicowany efekt SSRI o działaniu przeciwlękowym, skutecznych w przypadkach lęku napadowego, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i fobii społecznej, poza działaniem przeciwdepresyjnym nie był wystarczający do skutecznego leczenia bezsenności jako objawu towarzyszącego depresji [56–58].

Fluoksetyna nie jest zalecana w przypadku nasilonej bezsenności towarzyszącej depresji. Wydłuża ona latencję snu, skracając całkowity czas snu, wyraźnie zwiększa liczbę wybudzeń. Głębokość snu jest mniejsza, latencja REM wydłużona, a liczba okresów REM zredukowana [59].

Sertralina ma zbliżony wpływ na sen jak fluoksetyna. Całkowity czas snu w wyniku jej stosowania ulega skróceniu, a sen jest płytki. W zasadzie jedynie nie zwiększa się liczba wybudzeń mimo wydłużonej latencji snu, ale to zbyt mało, by można stosować sertralinę w nasilonej bezsenności. Przy zmniejszeniu średniej liczby okresów REM aktywność REM jest duża [60].

Citalopram podobnie jak sertralina przy wydłużonej latencji snu nie powoduje zwiększenia liczby wybudzeń, wpływa jednak wyraźnie na zredukowanie snu REM [57].

Paroksetyna charakteryzuje się zwiększoną liczbą wybudzeń, wydłużoną latencją snu, wydłużoną latencją REM i mniejszą liczbą okresów REM. Zmniejsza efektywność snu i skracając jego czas [61].

Fluwoksamina wywołuje przemijający efekt wydłużenia latencji snu i pogorszenia jego ciągłości, choć w początkowym okresie leczenia obserwowano wydłużenie całkowitego czasu snu [62].

SNRI

Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny działają w stanach bezsenności w sposób podobny do SSRI.

Wenlafaksyna jest lekiem najbardziej rozpowszechnionym w tej grupie, o istotnym wpływie na architekturę snu. Wydłuża ona latencję snu REM i zmniejsza jego całkowity czas. Wpływa na zwiększenie liczby wybudzeń, wydłuża I fazę snu i skraca II i III, a sen jest płytki [63].

SSA

Grupa leków przeciwdepresyjnych działających antagonistycznie na receptory noradrenergiczne i serotoninerdyczne o umiarkowanej sile działania i niepowodujących objawów cholinergicznym ma nieco lepszy wpływ na objawy bezsenności w depresji niż SSRI czy SNRI.

Mianseryna wydłuża całkowity czas snu i poprawia jego ciągłość przez zmniejszanie liczby wybudzeń. Tym samym głębokość snu jest zadowalająca. W trakcie jej podawania wydłuża się latencja snu REM [64].

NaSSA

Ta grupa leków, nieco niesłusznie niedocenianych, o działaniu blokującym receptory serotoninerdyczne i noradrenergiczne należy do bezpiecznych (rzadkie objawy niepożądane) leków przeciwdepresyjnych, które korzystnie wpływają na profil snu.

Mirtazapina wyraźnie poprawia architekturę snu. Skracając latencję snu, wydłuża całkowity jego czas i zmniejsza liczbę wybudzeń, przez co głębokość snu jest zadowalająca [65].

Selektywne odwracalne inhibitory MAO-A

Selektywne odwracalne inhibitory MAO-A o działaniu przeciwdepresyjnym należą do leków hamujących aktywność monoaminoooksydazy (hamowanie aktywności enzymu A), co prowadzi do zmniejszenia degradacji amin katecholowych i indolowych, a tym samym wywiera wpływ noradrenergiczny i serotoninerdyczny.

Moklobemid w przeciwieństwie do nieselektywnych IMAO (inhibitory MAO-A i MAO-B) nie niesie ryzyka poważnych objawów niepożądanych, interakcji z lekami i z tyraminą pochodzącą z pożywienia. Występujące w trakcie jego przyjmowania wydłużenie latencji REM oraz snu REM nie ma szczególnego znaczenia klinicznego, aczkolwiek w porównaniu z nieselektywnymi IMAO zaobserwowano zmniejszenie liczby wybudzeń i większą ciągłość snu [66].

SARI

Inhibitory wychwyty serotoniny oraz antagoniści receptorów serotoninerdycznych 5-HT_{2A} i α 1-adre-

nergicznych (*serotonin antagonist and reuptake inhibitors* – SARI) mają szczególnie interesujący profil działania z punktu widzenia leczenia depresji z towarzyszącymi zaburzeniami snu. Dwa leki w tej grupie: trazodon i nefazodon, różnią się nieznacznie, głównie pod względem siły blokowania receptorów α_1 -adrenergicznych, przy podobnym powinowactwie do postsynaptycznych receptorów serotonergicznym 5-HT_{1A} oraz hamowaniu presynaptycznego wychwytu noradrenaliny.

Trazodon hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i działa antagonistycznie wobec receptorów serotonergicznym: 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, histaminergicznym H₁ i adrenergicznym α_1 , a przy wyższych dawkach (150–300 mg) hamuje transporter serotoniny SERT, wywierając działanie przeciwdepresyjne. Jako lek nasenny jest skuteczny w dawkach niskich (50–150 mg) i taki zakres jest wystarczający w terapii bezsenności w przebiegu zaburzeń afektywnych. Trazodon może być lekiem uzupełniającym leczenie przeciwdepresyjne, gdy jest ono skuteczne przy stosowaniu innych leków przeciwdepresyjnych. Jest skuteczny w leczeniu bezsenności, która pojawia się lub nasila w trakcie stosowania innych leków przeciwdepresyjnych. W dawce 100 mg wyraźnie poprawiał sen u chorych leczonych m.in. fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, citalopramem i wenlafaksyną. W zaburzeniach depresyjnych trazodon normalizuje czas trwania i latencję REM, skraca latencję snu, wydłuża jego całkowity czas, zmniejsza liczbę wybudzeń i utrzymuje prawidłową głębokość snu [67, 68].

Agonista MT₁ i MT₂ oraz antagonistą 5-HT_{2C}

Całkowicie innowacyjne podejście do leczenia depresji obejmuje równoczesne działanie na receptory melatoninergiczne i serotoninergiczne. Mechanizm działania leku o takich właściwościach farmakodynamicznych omówiono wcześniej. Jedynym lekiem łączącym taki mechanizm receptorowy jest dotąd agomelatyna.

Agomelatyna ma udowodnione działanie normalizujące rytm okołodobowy i zaburzenia snu w depresji. Stwierdzono, że działanie na receptory 5-HT_{2C} prowadzi do zwiększenia stężenia dopaminy i noradrenaliny w korze czołowej. Te działania receptorowe odpowiadają za profil działania przeciwdepresyjnego porównywalnego z innymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz dodatkowo wpływają korzystnie na zaburzenia snu u chorych na depresję [69].

W przeciwieństwie do TLPD, SSRI i SNRI agomelatyna nie ma wpływu na wychwyt monoamin. Nie wykazuje powinowactwa do innych typów receptorów, takich jak α - i β -adrenergiczne, histaminergiczne, cholinergiczne, dopaminowe i benzodiazepinowe, co ma bezpośredni związek z bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. Nie wpływa na zewnątrzkomórkowe stężenie serotoniny. Agomelatyna jako jedyny lek przeciwdepresyjny reguluje pracę wewnętrznego zegara biologicznego i przywraca prawidłowe rytmy okołodobowe u chorych na depresję [70]. Odkrycie agomelatyny, czyli agonisty melatoninergicznego i antagonisty serotoninergicznego, stało się przełomem. Lek ten działa agonistycznie na receptory melatoninergiczne MT₁ i MT₂ oraz antagonistycznie na receptory serotoniny 5-HT_{2C}. Jej pozytywny wpływ może się opierać właśnie na wykorzystaniu u chorych z depresją i zaburzeniami snu zależności między systemami melatoninergicznym i serotoninergicznym.

Podsumowanie

Leczenie bezsenności jest poważnym wyzwaniem dla każdego lekarza. Zawsze musi być poprzedzone wnikliwą diagnozą kliniczną oraz rozpoznaniem somatycznych i psychologicznych czynników wpływających na jakość snu. Nie można zapominać o psychoedukacji i własnych możliwościach wpływu na prawidłową higienę snu i nawyki pacjenta. Stosowanie leczenia farmakologicznego w bezsenności, mimo że wydaje się najprostszym i najłatwiejszym sposobem, zawsze jest obarczone niebezpieczeństwami i często niedostrzeganymi odległymi konsekwencjami.

Piśmiennictwo

1. Mayers AG, van Hooff JC, Baldwin DS. Quantifying subjective assessment of sleep and life-quality in antidepressant treated patients. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 21-27.
2. Gillin IC, Inkwel-Israël S, Erman M. Sleep and sleep wake disorders. W: Tasman A, Kay J, Lieberman IC (red.). *Psychiatry*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996; 1217-1248.
3. Fawcett J, Scheftner WA. Time related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1189-1194.
4. Agargun MY, Kara H, Solmaz M. Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 249-251.
5. Armitage R. The effects of antidepressants on sleep in patients with depression. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 803-809.
6. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision*. American Psychiatric Association, Washington 2000.

7. National Institutes of Health State of the Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep* 2005; 28: 1049-1057.
8. Jackson SW. *Melancholia and Depression: From Hippocratic Times to Modern Times*. Conn: Yale University Press, New Haven 1986.
9. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive Illness*. Oxford University Press, Oxford, England 1990.
10. Buysse DJ, Germain A, Moul DE. Diadnosis, epidemiology and consequences of insomnia. *Prim Psychiatry* 2005; 12: 37-44.
11. Billiard M, Bentley A. Is insomnia best categorized as a symptom or a disease? *Sleep Med* 2004; (supl.1): 535-540.
12. Szelenberger W. Komentarze. Przewlekła bezsenność. Daniel J. Buşe. *Medycyna Praktyczna Psychiatria* 2009; 3: 23-24.
13. Spielman AJ, Anderson MW. The clinical interview and treatment planning as guide to understanding the nature of insomnia: the CCNY Insomnia Interview. W: Chokroverty S (red.). *Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects*. Butterworth-Heinemann, Boston 1999; 385-416.
14. Neylan TC. Treatment of sleep disturbances in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (suppl. 2): 56-61.
15. Weher TA. Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation. *JAMA* 1992; 267: 548-551.
16. Almeida OP, Pfaff JJ. Sleep complaints among older general practice patients: association with depression. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 864-866.
17. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1254-1269.
18. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M i wsp. The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 196-203.
19. Riemann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 2003; 76: 255-259.
20. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatry Res* 2003; 37: 9-15.
21. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Zasady rozpoznawania i leczenia bezsenności. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej* 2008; 1: 30-39.
22. Buysse DJ. Chronic insomnia. *Am J Psych* 2008; 6: 678-686.
23. Leger D, Guilleminault C, Bader G i wsp. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep* 2002; 25: 625-629.
24. Doghramji K, Fredman S. Problemy snu w zaburzeniach psychicznych. *Psych Praktyczna* 1999; 2: 29-36.
25. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 97-111.
26. Basner RC. Shift-work sleep disorder. The glass is than half empty. *N Engl J Med* 2005; 353: 519-521.
27. Olie JP, Macher JP, Costa e Silva JA. Neuroplastyczność. Patofizjologia depresji w nowym ujęciu. *Via Medica, Gdańsk* 2004.
28. Reynolds CF III, Kupfer DJ, Thase ME i wsp. Sleep, gender, and depression: an analysis of gender effects on the electroencephalographic sleep of 302 depressed outpatients. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 674-684.
29. Armitage R, Hoffmann R. Sleep electrophysiology of major depressive disorders. *Curr Rev Mood Anxiety Disord* 1997; 1: 139-151.
30. Thase ME, Kupfer DJ, Busse DJ i wsp. Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: I. Comparison during acute depressive states. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 500-515.
31. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois 2007.
32. Staner L, Luthringer R, Macher JP. Effects of antidepressants on sleep EEG in Patients with major depression. Mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1999; 11: 49-60.
33. Shaffery J, Hoffman R, Armitage R. The neurobiology of depression: perspectives from animal and human sleep studies. *Neuroscientist* 2003; 9: 82-98.
34. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 651-668.
35. Wager S, Robinson D, Goetz R i wsp. Cholinergic REM sleep induction in atypical depression. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 441-446.
36. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*. Oxford University Press; New York, NY 1991.
37. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999; 46: 445-453.
38. Berson DM, Dun FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002; 295: 1070-1073.
39. Weher TA. Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications. *J Biol Rhythms* 2001; 16: 348-364.
40. Lewy AJ. The dim light melatonin onset, melatonin assays and biological rhythm research in humans. *Biol Signals Recept* 1999; 8: 79-83.
41. Franken P, Chollet D, Tafti M. The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control. *J Neurosci* 2001; 21: 2610-2621.
42. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003; 5: 315-325.
43. Rabe-Jablonska J, Szymanska A. Diurnal profile of melatonin secretion in the acute phase of major depression and in remission. *Med Sci Monit* 2001; 7: 946-952.
44. Berezinska M. Zegar biologiczny a depresja. *Dysk Depr* 2006; 27: 3-5.
45. Nowak J Z. Rola układu melatoninergicznego w leczeniu depresji. *Dysk Depr* 2006; 27: 6-10.
46. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 14-21.
47. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 521-526.
48. Wirz-Justice A. Why is sleep deprivation an orphan drug? *Psychiatry Res* 1998; 81: 281-282.
49. Morin CM, Carrier J. The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms. *Sleep Med* 2020; doi: 10.1016/j.sleep.2020.06.005.
50. Heitzman J. Wpływ pandemii COVID-19 na zdrowie psychiczne. *Psychiatr Pol* 2020; 54: 187-198.

51. Wichniak A, Jankowski K, Skalski M i wsp. Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem i Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Część II. Diagnostyka i leczenie. *Psychiatr Pol* 2017; 51: 815-832.
52. Shipley JE, Kupfer D, Griffin SJ i wsp. Comparison of effects of desipramine and amitriptyline on EEG sleep of depressed patients. *Psychopharmacology* 1985; 85: 14-22.
53. Gillin JC, Wyatt RJ, Fram D, Snyder F. The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacology* 1978; 59: 267-272.
54. Sonntag A, Rothe E, Coldner J i wsp. Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and an nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression* 1996; 4: 1-13.
55. Feilbade P, Pringuey D, Belugoa N i wsp. Trimipramine acute and lasting effects on sleep in healthy and major depressive subjects. *J Affect Disorder* 1992; 24: 135-145.
56. Rascati K. Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine with anti-anxiety/sleep medication. *Clin Therapy* 1995; 17: 786-790.
57. Van Bommel AL, van den Hoofdcker RH, Berrisma DG, Bouhuys AL. Changes in sleep polygraph variables and clinical state in depressed patients during treatment with citalopram. *Psychopharmacology* 1993; 113: 367-372.
58. Kiev A, Feider A. A double blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 146-152.
59. Dorsey CM, Lukas SE, Cunningham SL. Fluoxetine induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1998; 11: 137-142.
60. Jindal RD, Friedman ES, Berman SR i wsp. Effects of sertraline on sleep architecture in patients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 540-548.
61. Oswald J, Adam K. Effects of paroxetine on human sleep. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 97-99.
62. Kupfer DJ, Perel JM, Pollock EG i wsp. Fluvoxamine versus desipramine comparative polysomnographic effects. *Biol Psychiatry*, 1991; 29: 23-40.
63. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 17): 28-31.
64. Mendlewicz J, Dunbar GC, Hoffman G. Changes in sleep EEG architecture during the treatment of depressed patients with mianserin. *Acta Psychiatr Scand* 1985; Suppl. 620: 26-29.
65. Winokur A, DeMartinis NA, McNally DP i wsp. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1224-1229.
66. Monti JM. Effect of a reversible monoamine oxidase A inhibitor (moclobemide) on sleep of depressed patients. *Br J Psychiatry* 1989; Suppl. 155: 61-65.
67. Sthal SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14: 536-546.
68. Landowski J, Cubała WJ. Trazodon – charakterystyka kliniczna i farmakologiczna. *Psychiatria* 2005; 2: 135-144.
69. Kennedy SH. Agomelatine: an antidepressant with a novel mechanism of action. *Future Neurol* 2007; 2: 145-151.
70. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J i wsp. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 691-696.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Janusz Heitzman, prof. IPiN
 Klinika Psychiatrii Sądowej, Instytut Psychiatrii i Neurologii
 ul. Sobieskiego 7/9
 02-957 Warszawa
 e-mail: heitzman@ipin.edu.pl, mzheitzm@cyf-kr.edu.pl