

Gdański Uniwersytet Medyczny
Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych

lek. Karol Grabowski

**OCENA SKUTECZNOŚCI MIRTAZAPINY ORAZ ZMIAN
FUNKCJONOWANIA UKŁADU WEGETATYWNEGO W LECZENIU
BEZSENNOŚCI PIERWOTNEJ**

Promotor:

Prof. dr hab. med. Zbigniew Nowicki

Gdańsk 2012

Spis treści

Skróty stosowane w tekście

1. Wstęp.....	4
1.1. Fizjologia snu.....	4
1.2. Bezsenność.....	6
1.2.1. Definicja bezsenności.....	6
1.2.2. Diagnostyka bezsenności	7
1.2.3. Rozpowszechnienie bezsenności	9
1.2.4. Skutki bezsenności	10
1.3. Patofizjologia bezsenności	12
1.3.1. Wzbudzenie.....	12
1.3.2. Patomechanizm wzbudzenia.....	15
1.3.3. Modele bezsenności	17
1.4. Leczenie bezsenności	20
1.5. Mirtazapina.....	21
2. Cel pracy.....	25
3. Materiał i metoda.....	26
3.1. Wprowadzenie	26
3.2. Kryteria włączenia.....	26
3.3. Kryteria wyłączenia.....	26
3.4. Procedura badawcza.....	27
3.5. Badania lekarskie.....	28
3.6. Badania kwestionariuszowe.....	28
3.6.1. Ateńska Skala Bezsenności.....	28
3.6.2. Szpitalna Skala Lęku i Depresji.....	29
3.6.3. Skala Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina.....	29
3.6.4. Leeds Sleep Evaluation Questionnaire.....	29
3.6.5. Dzienniczek snu.....	30
3.7. Obiektywne metody badania przebiegu snu.....	30
3.7.1. Aktygrafia.....	30
3.7.2. Polisomnografia.....	31
3.7.3. MSLT.....	31
3.8. Obiektywna ocena wzbudzenia.....	32

3.9. Lek badany.....	32
3.10. Analiza statystyczna.....	32
4. Wyniki.....	33
4.1 Grupa kontrolna.....	33
4.1.1 Parametry oceniane subiektywnie.....	33
4.1.2 Parametry oceniane obiektywnie.....	34
4.2 Grupa badana.....	35
4.2.1 Parametry oceniane subiektywnie.....	35
4.2.2 Parametry oceniane obiektywnie.....	37
5. Omówienie wyników i dyskusja.....	40
6. Wnioski.....	48
7. Piśmiennictwo.....	49
8. Załączniki.....	58

Skróty stosowane w tekście

CGI – Clinical Global Impression – Skala ogólnego wrażenia klinicznego

CPAP (continous positive airway pressure) - ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych

CRF – corticotropine releasing factor – kortykoliberyna

HF – high frequency – wysoka częstotliwość

HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) - oś podwzgórze-przysadka-nadnercza

HRV – heart rate variability - zmienność akcji serca

ISI – Insomnia Severity Index

LF - low frequency – niska częstotliwość

LS – latencja snu

LSEQ – Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

MMPI - Minnesota Multiphasic Personality Inventory – Minesocki Wielowymiarowy Inwentarz Osobowości

MSLT – Multiple Sleep Latency Test – test wielokrotnej latencji snu

NREM – Non- Rapid Eye Movement

PSG – polisomnografia

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index

REM – Rapid Eye Movement – szybkie ruchy gałek ocznych

TST – total sleep time – całkowity czas snu

WASO – Wake Time After Sleep Onset – czas czuwania wtrąconego

1. Wstęp

1.1 Fizjologia snu

Sen jest naturalnym procesem, niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu i utrzymania jego homeostazy. Według Narębskiego sen można określić jako stan czynnościowy ośrodkowego układu nerwowego z cyklicznie pojawiającym się i przemijającym w rytmie dobowym zniesieniem świadomości i bezruchem [1]. Okresowe ograniczenie aktywności i metabolizmu jest cechą wielu organizmów i stanowi jeden z elementów niezbędnych do ich przetrwania, a wraz z rozwojem mózgu pojawia się zdolność do snu [2].

Najpełniejsze dokumentowanie przebiegu snu umożliwia badanie polisomnograficzne na które składają się: elektroencefalografia (EEG) rejestrująca aktywność bioelektryczną mózgu, elektrookulografia (EOG) rejestrująca ruchy gałek ocznych oraz elektromiografia (EMG) zapisująca napięcie mięśniowe. Na podstawie polisomnografii ustalono kryteria elektrofizjologiczne odróżniające sen od czuwania, zaś w śnie nocnym wyodrębniono dwa podstawowe stany: sen NREM (non rapid eye movement) i sen REM (rapid eye movement). Podczas czuwania dominującą czynnością bioelektryczną mózgu jest zdesynchronizowana czynność beta o częstotliwości 14-30 Hz. Przy zamkniętych oczach w stanie czuwania przeważa czynność alfa o częstotliwości 8-12 Hz. W stanie tym obserwujemy wyższe niż w czasie snu, napięcie mięśniowe.

Na sen NREM składają się stadia N1, N2 i N3. W stadium N1, czyli bardzo płytkim śnie maleje świadomość bodźców zewnętrznych, znikają fale alfa. Stadium to charakteryzuje niskonapięciowa, mieszana czynność szybka oraz wolna o częstotliwości 2-7 Hz. Najważniejszą cechą stadium N2 są pojawiające się wrzeciona senne (seryjnie występujące fale o częstotliwości 11-16 Hz) i kompleksy K (fala wolna o ostrym wierzchołku , dwufazowa o czasie trwania minimum 0,5 sek). Ich pojawienie się uznaje się za początek snu. Stadium N3 to sen wolnofalowy, określaný inaczej jako sen delta. Nazwa ta wynika z faktu dominacji w tym stadium snu wysokonapięciowej czynności wolnej delta o częstotliwości 2-4 Hz i amplitudzie powyżej 75 μ V. W tym stadium obecna jest też czynność theta o częstotliwości 4-7 Hz. Sen wolnofalowy określaný jest również jako sen głęboki [3,4].

Sen REM, nazywany również snem paradoksalnym m.in. ze względu na podobieństwo zapisu czynności bioelektrycznej do stadium N1, jest w istocie zupełnie odmiennym stanem

snu. Stany te różnicują okresowe, szybkie ruchy gałek ocznych (elektrookulogram) oraz utrzymująca się przez cały okres snu REM atonia mięśni (elektromiogram)[5].

Dla właściwego funkcjonowania i uzyskania efektu regenerującego snu konieczna jest obecność wszystkich jego stadiów w czasie snu nocnego. Regulacji organizmu (homeostatycznej) podlega udział procentowy poszczególnych stadiów w czasie snu nocnego. Sen NREM zajmuje zazwyczaj 75-80% snu nocnego, z czego większość przypada na stadium N2 (55%), natomiast pozostałe 20-25% czasu snu w nocy stanowi sen REM. Przejście od zasypiania, przez sen płytki, głęboki łącznie ze fazą REM określa się jako cykl snu, który trwa zazwyczaj od 90 do 110 minut. W ciągu nocy zmienia się długość cykli snu, dłuższe cykle z dominacją snu wolnofalowego występują w pierwszych 3 godzinach snu, krótsze cykle z przewagą snu REM w drugiej połowie nocy [5]. Sen wolnofalowy uznaje się za jeden ze wskaźników homeostazy, co może tłumaczyć dążenie organizmu do jak najszybszego jego uzyskania. Dla osiągnięcia efektu regeneracyjnego snu potrzebne jest więc nie tylko pojawienie się wszystkich stadiów snu, ale również ich cykliczność oraz udział procentowy w całkowitym czasie snu zgodny z aktualnymi potrzebami organizmu.

Na wiele pytań dotyczących regulacji procesów snu i czuwania (jak też odnośnie roli poszczególnych stadiów snu), nie znajdujemy wyczerpujących odpowiedzi. Wiadomo, że biorą w niej udział najważniejsze neuroprzekaźniki w mózgu (dopamina, serotonina, noradrenalina, kwas gamma-aminomasłowy, acetylocholina, glutaminian, glicyna, galanina, adenozyne, histamina oraz kilkadziesiąt substancji modulujących). Specyficznymi neuroprzekaźnikami dla regulacji tych procesów są oreksyny (in. hipokretyny). Neurony oreksynowe występują przede wszystkim w podwzgórzu, chociaż ich ciała można znaleźć również w ciele migdałowatym, prądkowiu i obszarze brzusznie graniczącym z komorą boczną mózgu. Neurony oreksynowe wysyłają projekcje do wzgórza, pnia mózgu, mózdzku oraz rdzenia kręgowego. Oreksyny odgrywają istotną rolę w podtrzymywaniu stanu czuwania pobudzając bezpośrednio wstępujący układ siatkowaty odpowiedzialny za jego inicjację i podtrzymywanie. Poprzez pobudzanie jądra środkowo-pośrodkowego wzgórza nasilają wzbudzenie korowe. Odnotowano również działanie promujące sen, które oreksyny wywierają poprzez stymulowanie hamujących neuronów GABA-ergicznymi, zapewniając tym samym równowagę pomiędzy stanami snu i czuwania. Upośledzenie funkcjonowania oreksyn jest postulowanym patomechanizmem narkolepsji [6].

Regulacja snu i czuwania to utrzymywanie równowagi pomiędzy układami (sieciami neuronalnymi) promującymi czuwanie i sen. Do tych pierwszych struktur zalicza się neurony glutaminergiczne wstępującego układu siatkowatego mostu i śródmózgowia, cholinergiczne neurony jąder konarowo-mostowych i grzbietowo-bocznych nakrywki i przodmózgowia podstawnego, neurony noradrenergiczne miejsca sinawego, neurony serotonergiczne znajdujące się w jądrze szwu, neurony histaminergiczne w jądrze guzowo-suteczkowym oraz neurony oreksynowe w tylnobocznej części podwzgórza [5]. Promowanie snu odbywa się głównie na zasadzie hamowania układu promującego czuwanie. Najważniejszą rolę pełni tutaj brzuszno-boczne jądro przedwzrokowe, którego neurony działają za pośrednictwem galaniny oraz GABA.

O tym kiedy uaktywnić poszczególne wspomniane powyżej układy i jak długo mają one działać, czyli innymi słowy o tym kiedy i jak długo spać, decyduje wypadkowa dwóch procesów: okołodobowego C oraz homeostatycznego S. Rytm okołodobowy dotyczy wszystkich komórek organizmu i jest im nadawany przez neurony znajdujące się w jądrze nadskrzyżowaniowym. Neurony te generują rytm w odpowiedzi na zewnętrzne synchronizatory rytmu (niem. zeitgebers), z których najsilniejszym jest światło słoneczne. Rytm okołodobowy określa pory, w których skłonność organizmu do zapadnięcia w sen jest większa, nie ma on natomiast nic wspólnego z zapotrzebowaniem organizmu na sen, co jest rolą procesu homeostatycznego S. Proces ten powoduje generowanie presji (potrzeby) snu będącej odpowiedzią na przedłużające się czuwanie i wydatki energetyczne organizmu. Prawidłowa regulacja snu i czuwania wymaga współgrania obu tych procesów [7].

1.2. Bezsenność

1.2.1 Definicja bezsenności

Bezsenność jest powszechnym problemem medycznym obserwowanym przez lekarzy wszystkich specjalności medycznych. Definiuje się ją jako niewystarczającą ilość i/lub jakość snu wynikającą z nieadekwatnego czasu snu (utrudnione zasypianie, brak możliwości utrzymania ciągłości snu w nocy, przedwczesne poranne budzenie się) i/lub braku poczucia właściwości regeneracyjnych snu. Niezwykle istotne jest kryterium upośledzenia funkcjonowania i obniżenia jakości życia wynikających z bezsenności. Stosując kryterium czasu trwania można podzielić bezsenność na przygodną – trwającą kilka dni, krótkotrwałą –

utrzymującą się do 2 tygodni oraz przewlekłą, trwającą powyżej 4 tygodni z objawami utrzymującymi się przez minimum 3 noce w tygodniu [8]. Bezsenność podzielono pod względem przyczyny na pierwotną (nieorganiczną) oraz wtórną, towarzyszącą innym chorobom somatycznym lub chorobom i zaburzeniom psychicznym. Bezsenność pierwotna jest terminem stosowanym w klasyfikacji DSM-IV [9], natomiast bezsenność nieorganiczna to określenie zawarte w klasyfikacji ICD-10 [10]. W związku ze spójnością kryteriów diagnostycznych w obu klasyfikacjach terminy bezsenność pierwotna i bezsenność nieorganiczna są w tekście tej pracy stosowane wymiennie. Najdokładniejszy opis i podział bezsenności zawarto w Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu, wersja 2 (ICSD-2, International Classification of Sleep Disorders-2)[11], która jest jednak zbyt szczegółowa aby można ją było stosować poza ośrodkami specjalizującymi się w medycynie snu. Dla celów klasyfikacyjnych bezsenność zaliczono do dyssomni, tzn. zaburzeń charakteryzujących się nieprawidłową ilością, jakością lub porą snu i czuwania. Do tej kategorii należą również nadmierna senność w ciągu dnia oraz zaburzenia rytmów okołodobowych [9].

1.2.2 Diagnostyka bezsenności.

Jak już wspomniano bezsenność sprowadza się do niesatysfakcjonującej ilości i/lub jakości snu skutkującej dyskomfortem i pogorszeniem funkcjonowania w ciągu dnia. Diagnostyka bezsenności opiera się więc w dużej mierze na narzędziach opartych o subiektywną ocenę dokonywaną przez pacjenta. W przypadku czasu snu są to np. dzienniczki snu, w których pacjenci zapisują godzinę udania się na spoczynek, zaśnięcia, przebudzenia, liczbę i czas trwania przebudzeń w ciągu nocy i sumaryczny czas snu. Dane uzyskane w ten sposób można zweryfikować za pomocą badań obiektywnych - polisomnografii lub aktygrafii.

Polisomnografia (PSG) z uwagi na stopień skomplikowania tego badania oraz znaczne koszty jego przeprowadzenia jest zastrzeżona do diagnostyki innych zaburzeń snu np. zaburzeń oddychania w czasie snu, aplikacji aparatu zapewniającego drożność górnego odcinka dróg oddechowych poprzez utrzymywanie w nich ciągłego dodatniego ciśnienia CPAP (continous positive airway pressure), zaburzeń zachowania w czasie snu w tym niebezpiecznych dla życia lub trudnych do określenia parasomnii [12]. Ponadto należy zauważyć, że zmiany w PSG odróżniające chorych z bezsennością od osób zdrowych są obecne jedynie u około 50-60% chorych z bezsennością [13].

Aktygrafia, jako metoda znacznie tańsza i prostsza do przeprowadzenia znalazła szersze zastosowanie w diagnostyce zaburzeń snu, w tym również bezsenności. Badanie to polega na rejestracji aktywności ruchowej za pomocą aktygrafu. Na podstawie zarejestrowanej aktywności ruchowej można ustalić takie parametry jak całkowity czas snu, latencja snu, czas czuwania wtrąconego czy liczba przebudzeń. Co ważne, z uwagi na ciągły charakter badania - aktygraf rejestruje aktywność przez całą dobę przez kilka dni – możliwe jest również uchwycenie zmniejszonej aktywności w ciągu dnia oraz prześledzenie rytmu okołodobowego osoby badanej. Optymalny czas badania to 7 dób [14]. Wykazano, że korelacja pomiędzy całkowitym czasem snu mierzonym w badaniu polisomnograficznym i aktygraficznym wynosi 0.85 [14]. Parametrami najlepiej mierzącymi natężenie bezsenności w aktyigrafii są: całkowity czas snu, latencja zasypiania oraz liczba przebudzeń trwających powyżej 5 minut [15]. Wartość diagnostyczna tego badania jest większa, jeśli pacjent równocześnie prowadzi dzienniczek snu.

Oprócz wspomnianych dzienniczków snu w diagnostyce bezsenności wykorzystywane są inne narzędzia subiektywne, jak np. badania kwestionariuszowe. Jednym z nich jest Ateńska Skala Bezsenności [16, 17, 18] o czułości 93% i specyficzności 85%, co czyni ją jednym z najbardziej przydatnych narzędzi do oceny bezsenności. Inne podobne narzędzia to Insomnia Severity Index, Pittsburg Sleep Quality Index, Sleep Assessment Questionnaire, Leeds Sleep Evaluation Questionnaire. To ostatnie narzędzie ocenia różne wymiary snu: zasypianie, jakość snu, przebudzenie, właściwości regeneracyjne snu oraz poczucie równowagi i koordynację ruchów podczas wstawania. Oceny dokonuje się w skali analogowej, a narzędzie to jest wykorzystywanej raczej do monitorowania zmian [19].

Niezwykle istotnymi parametrami snu są jego jakość i wartości regeneracyjne, będące jednym (a nierzadko jedynym kryterium) z kryteriów diagnostycznych bezsenności. Ohayon i Roth zaproponowali następujące kryteria snu nieregenerującego [20]:

- a) Brak regeneracyjnych właściwości snu przynajmniej 3 noce w tygodniu
- b) Prawidłowy czas trwania snu
- c) Poczucie braku wypoczęcia po przebudzeniu lub trudności w rozpoczęciu codziennych czynności rano prawie każdego dnia.

Brak właściwości regeneracyjnych snu jest kwestią subiektywną dlatego w ocenie tego zjawiska (objawu) tak ważne są narzędzia kwestionariuszowe, wypełniane przez pacjenta.

Jej ocena jest elementem Ateńskiej Skali Bezsenności i Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, choć nie są to narzędzia typowo dedykowane ocenie regenerujących właściwości snu. Nie ma obecnie takiego narzędzia, przy czym narzędziem badawczym w największym stopniu ukierunkowanym na ocenę właściwości regeneracyjnych snu jest Sleep Assessment Questionnaire.

Podobnie jak w przypadku właściwości regeneracyjnych snu, nie ma również obiektywnej miary jakości snu, a spośród parametrów mierzonych w badaniach obiektywnych największą korelację z jakością snu wykazują WASO (Wake Time After Sleep Onset), czyli czas czuwania wtrąconego oznaczający czas czuwania w wyniku przebudzeń po początkowym zaśnięciu w nocy oraz latencja zasypiania [13]. Do jej subiektywnej oceny służą wspomniane wcześniej narzędzia.

Jakość snu może być związana z niższą częstotliwością snu delta i większą aktywnością bioelektryczną o wysokiej częstotliwości podczas snu NREM u pacjentów z bezsennością, których parametry oceniane w badaniu PSG nie różnią się istotnie w stosunku do osób zdrowych [13]. W praktyce klinicznej nierzadko obserwuje się poprawę jakości snu i stanu psychicznego pacjentów bez wydłużenia całkowitego czasu snu – pacjent nadal śpi krótko, ale „wysypia się”.

Roth i wsp. zwrócili uwagę, że pacjenci z bezsennością w porównaniu do osób zdrowych przeceniają znaczenie bezsenności oraz jej natężenie - podają krótszy czas snu, dłuższe zasypianie niż w rzeczywistości; wyolbrzymiają senność i upośledzenie funkcjonowania w ciągu dnia [21].

1.2.3. Rozpowszechnienie bezsenności

Rozpowszechnienie bezsenności wraz z jej konsekwencjami dla zdrowia czyni z niej jeden z najpowszechniejszych problemów medycznych. Skargi na bezsenność zgłasza 30% populacji [22,23], jednak bardziej rygorystyczne kryteria, uwzględniające jedynie bezsenność pierwotną z towarzyszącym jej upośledzeniem funkcjonowania, wskazują, że rozpowszechnienie to jest mniejsze, sięga 7-9,5% populacji [24,25,22]. W badaniach populacji Polski stwierdzono skargi na problemy ze snem u 23,7 % mieszkańców naszego

kraju [22]. Na uwagę zasługuje fakt, że w badaniu kanadyjskim 11% ankietowanych stosowało w ciągu roku poprzedzającego badanie leki nasenne przepisywane na receptę, a kolejne 15% leki dostępne bez recepty [22]. Bezsenność jest częstsza u kobiet niż u mężczyzn [26, 22]. Częstość występowania bezsenności wzrasta również wraz z wiekiem, przy czym należy uwzględnić związany z tym wzrost obciążenia chorobami somatycznymi oraz zmiany w zakresie aktywności i przestrzegania zasad higieny snu [27, 28].

1.2.4. Skutki bezsenności

Konsekwencje zaburzeń snu, w głównej mierze skutki bezsenności dotyczą wszystkich sfer życia, wykraczają bowiem daleko poza kompetencje ochrony zdrowia, ponieważ wiążą się z dużymi problemami natury społecznej i ekonomicznej. Dlatego budzą coraz większe zainteresowanie wyrazem czego stało się wyodrębnienie nowej gałęzi wiedzy – somnologii, jak też specjalności medycznej – medycyny snu. Zaburzenia snu są nieodłącznym elementem chorób ogólnoustrojowych, zaś szczególne miejsce zajmują w psychiatrii. W chorobach i zaburzeniach psychicznych [29], stanowią zarówno kryterium diagnostyczne dla części z nich (np. depresji), mogą być ich objawem prodromalnym, rezydualnym lub też czynnikiem ryzyka ich wystąpienia. U 41% osób z pierwszym epizodem depresji bezsenność poprzedza jego wystąpienie, u 29% pojawia się jednocześnie z epizodem, a u kolejnych 29% jest objawem rezydualnym. W przypadku nawracających zaburzeń nastroju bezsenność poprzedza pojawienie się epizodu tych zaburzeń aż u 56% osób, u 22% występuje jednocześnie a u kolejnych 22% bezsenność pojawia się po ustąpieniu epizodu zaburzeń nastroju [30]. W jednym z badań dotyczącym studentów medycyny stwierdzono, że bezsenność jest czynnikiem ryzyka wystąpienia depresji w przyszłości (względne ryzyko $RR=2.0$), przy czym czas obserwacji, a więc również czas działania bezsenności jako czynnika ryzyka depresji wynosił, 30 lat [31]. W innym badaniu stwierdzono, że objawy lub markery bezsenności zwiększały ryzyko wystąpienia depresji od 2,2 do 5,3 razy [32]. Ford i Kamerow stwierdzili, że w porównaniu do osób zdrowych, obecność bezsenności trzykrotnie zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju depresji w okresie następnych 2 lat. Analogiczną zależność ci sami autorzy stwierdzili dla uzależnienia od alkoholu [33], Ponadto w przypadku pacjentów z depresją, natężenie bezsenności jest niezależnym czynnikiem ryzyka pojawienia się myśli samobójczych [34].

W schorzeniach somatycznych stanowią niekiedy czynnik ryzyka ich wystąpienia, zaś na pewno pogarszają ich przebieg i rokowanie jak to ma miejsce m.in. w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego.

Bezsenna zwiększa również prawdopodobieństwo współistnienia zaburzeń psychicznych i chorób somatycznych. Obliczono, że w przypadku bezsenności ciężkiej, iloraz szans na współistnienie przynajmniej jednego zaburzenia psychicznego wynosił 5.04 (CI=3.24-7.84), a w bezsenności umiarkowanej 2.63 (CI=1.97-3.51). Dla współistniejących przewlekłych schorzeń somatycznych iloraz szans na współistnienie przynajmniej jednej choroby z ciężką bezsennością wynosi 2.83 (CI=1.84-4.35) i 2.34 (CI=1.83-2.99) dla bezsenności umiarkowanej [35].

Pogorszenie funkcjonowania, poczucie zmęczenia i wzmożona senność oraz wahania nastroju są subiektywnymi odczuciami osób cierpiących na przewlekłą bezsenność. Gorsze funkcjonowanie i upośledzenie pamięci roboczej oraz funkcji motorycznych zostały u nich potwierdzone badaniami obiektywnymi [36]. Pogorszenie funkcjonowania ma konsekwencje w mniejszej wydajności w pracy oraz zwiększeniu absencji chorobowej [37]. U osób badanych spadek jakości życia dotyczył zarówno aspektu somatycznego jak i psychicznego [37]. Na problem związku pomiędzy absencją w pracy a bezsennością zwrócono uwagę już wcześniej – ustalono, że bezsenność jest najbardziej przewidywalnym czynnikiem wpływającym na nieobecność w pracy, a chorzy na bezsenność mają 2.8 razy większy wskaźnik absencji chorobowej niż inne osoby [38]. U osób badanych odnotowano spadek jakości życia, który dotyczył zarówno aspektu somatycznego jak i psychicznego [37].

Osoby z zaburzeniami snu znacznie częściej wymagają hospitalizacji w powodu współistniejących schorzeń niż osoby dobrze śpiące (53,2% w porównaniu do 39,9% u osób hospitalizowanych 1 raz lub więcej w ciągu 4 lat oraz 24,8% w porównaniu do 14,2% osób hospitalizowanych 2 razy lub więcej w takim samym okresie)[39]. Pacjenci z zaburzeniami snu częściej korzystają również z porad lekarza rodzinnego, średnia roczna ich wizyt jest blisko dwukrotnie wyższa niż w przypadku osób bez zaburzeń snu [40].

Nie sposób nie wspomnieć o aspekcie ekonomicznym zaburzeń snu (w opracowaniach kosztów nie wyodrębniono tych dotyczących wyłącznie bezsenności). Koszty zaburzeń snu to bezpośrednie koszty ich leczenia, większe koszty leczenia schorzeń współistniejących,

których przebieg jest pogarszany przez zaburzenia snu a także koszty absencji chorobowej i spadku produktywności.

1.3. Patofizjologia bezsenności

1.3.1. Wzbudzenie

W patofizjologii bezsenności pierwotnej podstawową rolę odgrywa nadmierne wzbudzenie. Organizm osób cierpiących na bezsenność jest przez całą dobę gotowy do aktywnego działania, funkcjonuje w warunkach zbliżonych do przewlekłego stresu. Ponadto, u tych osób upośledzone jest wyhamowywanie tego mechanizmu – znacznie utrudnione jest „wyciszenie się”, a co za tym idzie również zasypianie i sen. W konsekwencji osoby cierpiące na bezsenność, pomimo skróconego i przerywanego snu w ciągu nocy, czy też snu nieregenerującego, nie są w stanie zasnąć w ciągu dnia; zazwyczaj nie odczuwają nawet senności. Jest to sytuacja odwrotna niż w prostym deficycie snu (całkowita lub częściowa deprywacja snu), kiedy organizm dąży do jak najszybszej kompensacji niedoboru snu. Za tę różnicę odpowiedzialny jest mechanizm nadmiernego wzbudzenia, aktywny przez całą dobę. W obrębie tego pojęcia wyróżnia się ważne z punktu widzenia praktycznego, a także doniosłe z uwagi na swoją istotę: wzbudzenie korowe, somatyczne (autonomiczne) oraz poznawcze [41,42,43]. Warto dodać, że w badaniach wyróżniono również wzbudzenie emocjonalne. Przejawia się ono większą reaktywnością emocjonalną na bodźce związane ze snem. Zaobserwowano, że subiektywna ocena negatywnych bodźców związanych ze snem była silniejsza u osób z bezsennością niż u osób zdrowych [44].

O wzbudzeniu świadczą następujące objawy: zwiększone tempo metabolizmu, wzrost napięcia mięśniowego, temperatury ciała, akcji serca, wzrost wydzielania kortykoidów oraz adrenaliny [45, 21, 46], wydłużenie latencji snu w teście wielokrotnej latencji snu (MSLT, multiple sleep latency test) drażliwość, osłabienie napędu psychoruchowego, podwyższenie wyników w skali lęku w badaniu MMPI oraz tendencję do przeszacowywania czasu latencji snu [45]. Wszystkie z powyższych objawów odnotowano u pacjentów z bezsennością.

Z uwagi na postulowaną istotną rolę wzbudzenia w patofizjologii bezsenności pierwotnej celowym wydaje się omówienie jego poszczególnych rodzajów.

Wzbudzenie korowe – jest wynikiem zwiększonej aktywności mózgu w obszarach odpowiadających za aktywację. Ten rodzaj wzbudzenia można mierzyć za pomocą elektroencefalografii, w której przejawia się on zwiększeniem czynności beta z jednoczesnym zmniejszeniem czynności alfa [46]. Wzbudzeniu korowemu towarzyszy upośledzenie hamowania, co uwidoczniono w badaniach potencjałów wywołanych słuchowych, gdzie odnotowano u pacjentów z bezsennością podczas zasypiania zwiększenie amplitudy załamka N1 i zmniejszenie amplitudy załamka P2 podczas zasypiania, świadczące o nadmiernym wzbudzeniu oraz zmniejszenie amplitudy załamka N350 wskazujące na osłabienie hamowania korowego [47, 48].

Wzbudzenie somatyczne (autonomiczne) można oceniać na podstawie parametrów metabolicznych, wzrostu temperatury ciała, ale najdokładniejszą metodą jest pomiar zmienności akcji serca (HRV, heart rate variability). Analiza spektralna sygnału EKG o dużej rozdzielczości pozwala nie tylko określić wzrost wzbudzenia, ale również ocenić czy wzrost aktywności dotyczy układu współczulnego, czy przywspółczulnego [45]. Wysoka częstotliwość w HRV będąca odzwierciedleniem aktywności przywspółczulnej to zakres od 0.15 do 0.4 Hz. Niska częstotliwość będąca odzwierciedleniem aktywności współczulnej i przywspółczulnej charakteryzuje się częstotliwością 0.04 do 0.15 Hz. [43]. Jako miarę aktywności współczulnej przyjęto stosunek mocy sygnału o niskiej częstotliwości do sygnału o wysokiej częstotliwości. U osób z bezsennością stwierdzono wzrost mocy sygnału o niskiej częstotliwości oraz spadek mocy sygnału o wysokiej częstotliwości w trakcie całej nocy [49]. Aktywność współczulna wzrasta z wiekiem, liczbą współistniejących chorób somatycznych oraz spadkiem wydolności fizycznej – być może dlatego bezsenność jest częstsza u osób starszych i obciążonych somatycznie [46]. Miara aktywności współczulnej, czyli stosunek sygnału o niskiej częstotliwości do sygnału o wysokiej częstotliwości (LF/HF) określa również równowagę współczulno-wagalną [50]. Współczynnik ten zmniejsza się wraz ze wzrostem synchronizacji (konsolidacji snu), spada znacznie podczas epizodu snu REM oraz w okresie 15 minut przed jego rozpoczęciem, co sugeruje przewagę aktywności współczulnej w tym okresie [50].

Wzbudzenie poznawcze – oznacza nadmierną negatywnie zabarwioną aktywność myślową i martwienie się. Aktywność ta dotyczy przede wszystkim snu jako procesu fizjologicznego, jego braku lub trudności z jego uzyskaniem oraz negatywnych skutków niedoboru snu dla zdrowia i funkcjonowania. Niekiedy osoby z bezsennością martwią się

przed snem problemami życia codziennego lub też sprawami nie dotyczącymi ich w sposób bezpośredni. Tak opisywane wzbudzenie poznawcze może być czynnikiem wywołującym bezsenność przygodną lub też czynnikiem utrwalającym dla bezsenności przewlekłej. W badaniach eksperymentalnych wzbudzenie poznawcze można indukować poprzez symulowanie stresujących wydarzeń (np. udzielenia wywiadu ekipie telewizyjnej)[43].

Dokładniejszą ocenę funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego zapewniają nowoczesne techniki neuroobrazowe. Badanie przy użyciu pozytronowej tomografii emisyjnej z wykorzystaniem [18F] fluorodeoksyglukozy wykazało, że u pacjentów z bezsennością jest znacznie mniejszy niż u osób zdrowych spadek metabolizmu przy porównaniu czuwania do snu NREM w obszarach związanych z aktywacją [51]. Dotyczyło to przede wszystkim wstępującego tworu siatkowatego, podwzgórza, wzgórza, kory wyspy, ciała migdałowatego, hipokampa. Taki sam efekt odnotowano w przedniej korze zakrętu obręczy oraz w środkowej korze przedczołowej. Sugeruje to brak „wygaszania” nadmiernej aktywności tych struktur (a więc brak dostosowania aktywności organizmu) przy przejściu w sen. Metabolizm w strukturach promujących czuwania był w stanie czuwania wyższy u osób z bezsennością niż u zdrowych. U pacjentów z bezsennością wykazano jednocześnie obniżony metabolizm w czasie czuwania obustronnie w korze czołowej, w górnej części lewej kory skroniowej, ciemieniowej i potylicznej a także we wzgórzu, podwzgórzu i tworze siatkowatym. Opisane zmiany metaboliczne odpowiadają przewlekłemu zmęczeniu wynikającemu z nieregeneracyjnego snu (taki sam efekt metaboliczny ma przewlekła deprivacja snu).

Na podstawie tego badania można wnioskować o interakcji sieci neuronalnych wchodzących w skład układu odpowiadającego za wzbudzenie, regulację emocji oraz funkcje poznawcze. Można to potraktować jako odzwierciedlenie różnych rodzajów wzbudzenia (emocjonalnego, poznawczego, ośrodkowego, somatycznego).

Możliwa jest bezsenność z nadmiernym wzbudzeniem przy jednoczesnym obrazie polisomnograficznym snu identycznym jak w przypadku osób zdrowych (bezsenność paradoksalna). Układ odpowiadający za sen działa prawidłowo przy jednoczesnym nadmiernym wzbudzeniu autonomicznym. Cechy psychologiczne (lęk, napięcie, agresja) są u tych pacjentów takie jak w bezsenności, podobnie jak metabolizm [46]. Do tych wniosków nawiązują wyniki uzyskane niedawno przez Spiegelhalder i wsp [33], którzy wykazali, że w

grupie pacjentów z bezsennością pierwotną spadek akcji serca - w czasie snu w stosunku do czuwania - był mniejszy niż u zdrowych. Spadek aktywności przywspółczulnej opisywany w innych badaniach obecny był wyłącznie u pacjentów z bezsennością z obiektywnie skróconym czasem snu. W innym badaniu oceniono wyłącznie okres zasypiania i na podstawie analizy HRV oraz innych parametrów kardiologicznych, jak np. objętość wyrzutowa serca stwierdzono nadmierną aktywację układu współczulnego w tym okresie u pacjentów z bezsennością. U osób zdrowych wykazano fizjologiczny spadek aktywności współczulnej podczas zasypiania [52]. Spadek aktywności współczulnej oznaczający zmniejszenie stopnia wzbudzenia jest elementem koniecznym dla regeneracji organizmu. W bezsenności jak już wspomniano, jest on słabiej wyrażony niż u osób dobrze śpiących. Stwierdzono ponadto, że u osób z bezsennością liniowy związek pomiędzy normalizacją HRV w trakcie snu a mocą fal delta w EEG jest mniejszy. Oznacza to osłabienie mechanizmów homeostatycznych i może stanowić poważny czynnik ryzyka lub nawet pierwszy etap rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [53].

Warto zauważyć, że wzrost wzbudzenia nie przekłada się na zwiększenie „czujności”, co wykazano w wyniku badań na symulatorze jazdy [43]. Jak już wcześniej wspomniano wzrost wzbudzenia w ciągu doby może skutkować zwiększeniem subiektywnie ocenianego zmęczenia w ciągu dnia. Wykazano korelację tego zjawiska ze zwiększeniem HRV o wysokiej rozdzielczości oraz nasileniem lęku jako cechy u pacjentów z bezsennością [54].

1.3.2. Patomechanizm wzbudzenia

Wzbudzenie jest najprawdopodobniej efektem nadmiernej aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA). U podłoża zmian funkcjonowania osi HPA leży nadmierna aktywność kortykoliberyny (CRF), czego dowodzi np. obserwowany u osób z bezsennością wzrost aktywności neuronów CRF, zwłaszcza unerwiających miejsce sinawe [21]. Oprócz zwiększonego stężenia kortyzolu i osłabionej reaktywności osi HPA obserwuje się również zaburzenia rytmu okołodobowego wydzielania kortyzolu – wyższe stężenie wieczorem i rano, skrócenie okresu najniższego stężenia hormonu we krwi [21, 55]. Wzrost stężenia wolnego kortyzolu w moczu wykazuje korelację z czasem czuwania w nocy. Ważną cechą opisującą zaburzenia funkcjonowania osi HPA jest zmniejszenie hamującego wpływu kortyzolu na wydzielanie CRF w pętli negatywnego sprzężenia zwrotnego, co prowadzi do

utrwalenia hiperkortyzolemii u osób z bezsennością [21]. Richardson i Roth zaproponowali następującą sekwencję wydarzeń w patofizjologii bezsenności [56]:

1. nadmierna ekspozycja na CRF powstająca w wyniku działania czynników genetycznych lub wczesnego działania stresorów
2. nadmierne wydzielanie CRF w odpowiedzi na stres
3. kolejne ekspozycje na stres prowadzą do nasilania nieadekwatnej odpowiedzi na niego, prawdopodobnie poprzez patologiczne zmiany w hipokampie
4. w wyniku tej sekwencji wydarzeń, podczas działania stresu dochodzi do wyraźnych problemów ze snem, nadmiernie nasilonych i wydłużonych zaburzeń snu po zadziałaniu stresu, a w ostateczności do powstania przewlekłej bezsenności

Leki przeciwdepresyjne normalizują pracę osi HPA u osób z depresją, chociaż poprawa kliniczna nie zawsze idzie w parze z przywróceniem prawidłowego funkcjonowania osi HPA [57].

W badaniach polisomnograficznych oceniono wzorzec snu u osób z depresją i wykazano skrócenie całkowitego czasu snu, zmniejszenie wydajności snu, wydłużenie latencji snu, skrócenie czasu snu wolnofalowego i zmniejszenie jego udziału procentowego w całkowitym czasie snu. W bezsenności nie dochodzi zwykle do zaburzeń snu REM, podczas gdy w depresji charakterystyczne jest skrócenie latencji REM, zwiększenie jego gęstości oraz zwiększenie procentu REM w całkowitym czasie snu [58, 59]. Biorąc pod uwagę wspólne cechy neurobiologiczne depresji i bezsenności pierwotnej można rozważyć celowość przeprowadzenia badań oceniających zasadność leczenia obu schorzeń tą samą metodą, czyli lekami przeciwdepresyjnymi, przy zachowaniu różnic w dawkowaniu.

Nadmierne wzbudzenie może być oceniane nie tylko za pomocą badań fizjologicznych ale również za pomocą subiektywnej skali wypełnianej przez pacjenta – Skali Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina. W skali ocenia się wynik całkowity oraz wynik podskal introspekcji i reaktywności [60]. W skali nie ma punktu odcięcia stanowiącego próg diagnostyczny dla nadmiernego wzbudzenia, natomiast wykazano, że średni wynik w grupie chorych na bezsenność: wynosił 36,5 – 37,8 (z wyłączeniem bezpośrednich pytań o bezsenność); natomiast u osób zdrowych mieścił się w przedziale 30,4-30,8 [60]. Sprawdzone korelację wyników obiektywnie ocenianego wzbudzenia z jego obiektywnymi miarami i okazało się, że

u osób z bezsennością wyniki w podskalach introspekcji i reaktywności wykazują korelację z wyższą amplitudą słuchowych potencjałów wywołanych [61].

1.3.3. Modele bezsenności

W patofizjologii bezsenności pierwotnej oprócz nadmiernego wzbudzenia istotną rolę odgrywają również inne czynniki biologiczne i psychologiczne, które ujęto w przedstawionych poniżej modelach bezsenności. Tłumaczą one nie tylko mechanizm powstawania tego zaburzenia, ale również jego utrwalanie i przechodzenie w stan przewlekły.

Richardson [62] zaproponował cztery najważniejsze modele fizjologiczne bezsenności:

a) model zaburzonych mechanizmów homeostatycznych snu i czuwania

Opiera się on na niewłaściwym funkcjonowaniu mechanizmów homeostatycznych, które odpowiadają za dostosowanie presji snu do czasu czuwania oraz ocenę potrzeby snu. Postuluje się, że dużą rolę w tym modelu ma przekąźnictwo adenozynergiczne. Mechanizm ten nie jest pierwszoplanowy w patologii bezsenności. Jest on jednak wykorzystywany w badaniach do wywoływania bezsenności za pomocą kofeiny.

b) model zaburzeń pracy zegara okołodobowego

Opiera się na zaburzeniach wydzielania melatoniny, gdzie zmniejsza się nie tylko jej stężenie, ale również godziny wydzielania i amplituda stężenia dobowego. Zjawisko to jest raczej wtórne, ponieważ nie tłumaczy wzbudzenia utrzymującego się przez całą dobę; może wynikać ze zmian aktywności okołodobowej w bezsenności.

c) model wewnętrznych mechanizmów regulujących sen i czuwanie

Ten model odwołuje się do nieprawidłowego działania struktur mózgu i szlaków neuroprzekąźnikowych odpowiadających za sen i czuwanie. Zakłada on podstawową nadaktywność układów promujących czuwanie lub niedostateczne ich hamowanie przez układ zależny od grzbietowo-bocznego jądra przedwzrokowego i działający za pośrednictwem GABA. Zwiększenie wstępującej aktywności noradrenergicznej może odpowiadać za wzmożone czuwanie i aktywność współczulną w ciągu dnia, ale nie będzie powodowało nadaktywności osi HPA, którą obserwuje się w bezsenności pierwotnej.

- d) mechanizm nadaktywności wymuszonej przez bodziec zewnętrzny (odpowiedź na stres)

W tym modelu bezsenność jest konsekwencją nadaktywności jednego z układów promujących czuwanie. Jego nadaktywność przeważa nad zwykłym działaniem w odpowiedzi na aktualną, ważniejszą potrzebę (np. odpowiedź na stres, infekcję). Fragmentacja snu jest charakterystyczna dla przewlekłego stresu i jest prawdopodobnie efektem powstającym przy udziale kortykosteroidów [63].

Należy tutaj wspomnieć o tym, że rytm okołodobowy jest związany z odpowiedzią organizmu na stres – ma ona za zadanie „przewidywać” porę stresujących wydarzeń, czyli cykliczne zmiany w środowisku wymagające odpowiedniej reakcji. Wykazano, że odpowiedź organizmu na ostry stres zmienia się wraz z porą doby, w której doszło do jego prezentacji. Odbiciem tego może być chociażby zmienność rytmu okołodobowego wydzielania kortyzolu – szczyt jest w godzinach porannych – organizm jest gotowy na przebudzenie i rozpoczęcie dnia [63].

Oprócz modeli fizjologicznych, uwzględniających wyłącznie czynniki biologiczne opracowano również modele obejmujące czynniki psychologiczne, które w dokładniejszy sposób opisują powstawanie i utrzymywanie się bezsenności. Klasycznym przykładem takiego modelu jest model Spielmana [64], w którym wyróżniono czynniki predysponujące, wyzwalające oraz podtrzymujące.

Czynniki predysponujące

Czynniki predysponujące odpowiadają za podatność do zapadania na bezsenność i zalicza się do nich: czynniki genetyczne, nadmierne wzbudzenie poznawcze i emocjonalne, dysfunkcyjne strategie radzenia sobie ze stresem [65, 66], podatność na zamartwianie się, impulsywność [67], cechy osobowości [65], wiek, płeć. Bezsenność jest częstsza u kobiet, natomiast nie ma istotnych różnic pomiędzy płciami w jej obiektywnym i subiektywnym natężeniu [68]. O potencjalnej udziale czynników genetycznych świadczą wyniki badań w których wykazano, że u 51% osób z bezsennością stwierdzano ją również wśród najbliższych członków rodziny [69]. Warto odnotować również wpływ czynników rodzinnych – „środowiskowych”. W badaniu oceniającym skłonność do reakcji bezsennością na stres u mieszkającego razem rodzeństwa wykazano, że 37,2% zmienności w podatności do reagowania bezsennością na stres jest związane ze skupiskiem rodzinnym. Autorzy badania

nie rozstrzygnęli jednak, czy jest to wpływ czynników genetycznych czy środowiskowych. [70].

Czynniki wywołujące

Wśród czynników wywołujących największą rolę odgrywa stres, związany z wydarzeniami życiowymi, problemami zdrowotnymi, rodzinnymi, edukacyjnymi [65]. Do tej grupy zalicza się również choroby, psychiczne, somatyczne, nadużywanie substancji psychoaktywnych, pracę zmianową, niewłaściwą higienę snu [64].

Czynniki podtrzymujące

Czynniki podtrzymujące mają charakter wyłącznie psychologiczny i związane są przede wszystkim z nieprawidłową reakcją na bezsenność. Podstawowe znaczenie mają: zbyt długi czas spędzany w łóżku, wcześniejsze kładzenie się spać, ograniczanie aktywności w ciągu dnia, drzemki w ciągu dnia oraz nieprzestrzeganie zasad higieny snu [64, 65], agresywna supresja myśli i zamartwianie się [67]. Dysfunkcjonalne przekonania dotyczące snu i bezsenności z przecenianiem znaczenia fizjologicznego snu oraz przeszacowaniem negatywnych skutków bezsenności dla zdrowia i funkcjonowania również podtrzymują bezsenność.

Innym ważnym modelem opisującym powstawanie i utrzymywanie się bezsenności jest model opracowany przez A.G Harvey [71]. Według tego modelu czynniki poznawcze mają charakter podtrzymujący bezsenność, ale bezpośrednio jej nie wywołują. Podstawą jest nadmiernie nasilona, negatywnie zabarwiona aktywność poznawcza przed snem. Aktywność ta obejmuje myśli intruzywne i martwienie się, zazwyczaj związane ze snem i funkcjonowaniem w ciągu dnia zależnym od snu. Osoby z bezsennością skupiają swoją uwagę na oznakach braku snu i możliwości zaśnięcia monitorując swój organizm i środowisko zewnętrzne pod tym kątem. Monitorowanie to staje się po pewnym czasie właściwie automatyczne. Wykrycie takich oznak jest potwierdzeniem zasadności ich poszukiwania i dostarcza kolejnych powodów do zamartwiania się. Zgodnie z teorią selektywnej uwagi przy takim monitorowaniu szanse na znalezienie sygnałów mogących potwierdzać wyjściową hipotezę rosną. W ten sam sposób kierują swoją uwagę w ciągu dnia poszukując objawów pogorszenia funkcjonowania, zmęczenia i senności. Osoby z bezsennością zazwyczaj interpretują w ten sposób nieistotne sygnały płynące z ciała, wyolbrzymiają bodźce zewnętrzne albo wykrywają zwykłe oznaki wzbudzenia, w który to

stan same się wprowadzają. Dodatkowo, w bezsenności zwykle dochodzi do niedoszacowania czasu snu (dotyczy to w szczególności pacjentów z bezsennością charakteryzującą się niesatysfakcjonującą jakością snu, bez skrócenia całkowitego czasu snu [72]), przeszacowania czasu zasypiania i czuwania w ciągu nocy. Pacjenci oceniają swoje funkcjonowanie w ciągu dnia gorzej w stosunku do obiektywnej jego oceny, a pogorszenie to wiążą przede wszystkim z niewystarczającą ilością snu. Przed położeniem się spać zamartwiają się potencjalnymi problemami z zaśnięciem, utrudnionym funkcjonowaniem następnego dnia oraz pogorszeniem zdrowia, co nasila wzbudzenie i w efekcie utrudnia zaśnięcie, co z kolei potwierdza obawy pacjenta. Pacjenci stają coraz bardziej skoncentrowani na śnie i coraz bardziej się nim martwią, co podtrzymuje i wzmacnia ich problemy ze snem.

1.4. Leczenie bezsenności

Zgodnie z zaleceniami American Academy of Sleep Medicine (AASM) [73] tam gdzie jest to możliwe leczenie należy rozpoczynać od psychoterapii z uwzględnieniem metod behawioralnych, natomiast w farmakoterapii leczeniem pierwszego rzutu są agoniści receptora benzodiazepinowego o krótkim i pośrednim czasie działania (np zaleplon, zolpidem, eszopiklon, triazolam, temazepam) lub ramelteon (agonista receptorów melatoninergicznych), w razie nieskuteczności zalecana jest zmiana leku na inny z tej grupy. Dopiero kolejną opcję terapeutyczną stanowią leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym (np trazodon, mirtazapina, doksepina, amitryptylina, trimipramina i mianseryna, która nie została ujęta w zaleceniach AASM z uwagi na brak rejestracji w USA, ale w Polsce jest stosowana w leczeniu bezsenności). Wydaje się celowe, aby w wyborze metody leczenia lub środka leczniczego kierować się charakterem bezsenności i przewidywanym czasem leczenia. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem [8] wskazano jedynie na konieczność przeprowadzenia badań leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności, nie wskazując ich jako konkretnej opcji terapeutycznej. Na uwagę zasługuje fakt umieszczenia w polskich standardach ograniczenia czasowego dotyczącego stosowania leków nasennych, wśród których niebenzodiazepinowi agoniści receptora benzodiazepinowego wskazani są jako leki z wyboru w leczeniu bezsenności przewlekłej. Rozbieżności pomiędzy tymi dwoma zaleceniami mogą w dużej mierze wynikać z różnic w czasie opracowania zaleceń a także z innego podejścia do problemu uzależnienia od leków uspokajających i nasennych. Pomimo

obecności leków przeciwdepresyjnych we wspomnianych zaleceniach terapeutycznych ich przepisywanie w leczeniu bezsenności to wciąż stosowanie wykraczające poza ich oficjalne rejestracje. Jak dotąd przeprowadzono bardzo niewiele randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwdepresyjnych w bezsenności nieorganicznej, a ich stosowanie oparte jest na praktyce klinicznej i przesłankach teoretycznych dotyczących profilu receptorowego poszczególnych leków. W dostępnych pracach przeglądowych i metaanalizach wskazuje się na zasadność stosowania sedatywnych leków przeciwdepresyjnych u osób z bezsennością i depresją (nawet jeśli są to objawy depresyjne nie spełniające kryteriów diagnostycznych pełnego epizodu lub przebyty epizod depresji w wywiadzie) [74,75]. W pośrednich i bezpośrednich porównaniach (obejmujących jednakże ograniczony zakres badań) leki przeciwdepresyjne uznano za mniej skuteczne od niebenzodiazepinowych leków nasennych [76]. Wciąż dysponujemy niewielką liczbą badań klinicznych oceniających zastosowanie leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności, chociaż w praktyce klinicznej są one coraz częściej przepisywane w tym wskazaniu, nawet pomimo braku oficjalnej rejestracji. Przykładem tego może być chociażby trazodon, który po wprowadzeniu na rynek amerykański stał się najczęściej stosowanym lekiem na bezsenność oraz lekiem psychotropowym najczęściej stosowanym poza oficjalnymi wskazaniami [77].

1.5. Mirtazapina

Lekiem w szczególnym stopniu zasługującym na dokładniejsze omówienie jest mirtazapina, należąca do grupy NaSSA – noradrenergicznie i specyficznie serotonergicznych leków przeciwdepresyjnych. Podstawowym mechanizmem jej działania wspomagającego sen jest najprawdopodobniej antagonizm w stosunku do receptorów H_1 , jednakże jej działanie terapeutyczne jest dodatkowo wzmacniane poprzez wpływ leku na receptory $5HT_{2A}$ i $5HT_{2C}$ [78]. Pod względem chemicznym mirtazapina jest mieszaniną enancjomerów S (+) i R (-). Uważa się, że enancjomer S (+) blokuje receptory α_2 i $5HT_2$, a enancjomer R (-) $5HT_3$ [79]. Dzięki takiemu profilowi receptorowemu mirtazapina nasila uwalnianie noradrenaliny oraz wzmacnia neuroprzebieżność serotonergiczną odbywającą się za pośrednictwem receptora $5HT_{1A}$ [80]. Mirtazapina ma najsilniejsze powinowactwo do receptora histaminergicznego H_1 , co jest szczególnie wyraźne przy stosowaniu małych dawek leku, kiedy trudno jest odnotować efekty działania leku na inne receptory. Wśród efektów

leku dominują senność, niekiedy również przyrost masy ciała. Natężenie tych efektów zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki, co można tłumaczyć dołączeniem się działania adrenergicznego i serotonergicznego [80]. Pomimo że czas półtrwania leku wynosi 20-40 godzin, to maksymalne stężenie we krwi osiąga już po 2 godzinach, co pozwala na stosowanie go w celu wspomaganie sen [81]. Biodostępność leku wynosi ok. 50% , wiąże się z białkami osocza w 85%. Lek ten jest metabolizowany przez podjednostki układu cytochromu P450 CYP2D6, CYP1A2 oraz CYP3A4, przy czym jeden z metabolitów CYP3A4 jest aktywny farmakologicznie, a jego aktywność jest zbliżona do aktywności macierzystej substancji. Mirtazapina jest wydalana z moczem i kałem, przy długotrwałym stosowaniu nie dochodzi do kumulacji leku w organizmie. Najczęstsze działania niepożądane mirtazapiny to: przyrost masy ciała, nadmierna senność w ciągu dnia, sedacja, ból głowy, suchość w jamie ustnej, zwiększenie apetytu, niekiedy przejściowe i nieistotne klinicznie podwyższenie aminotransferaz wątrobowych oraz zmniejszenie ilości leukocytów [79]. Mirtazapina jest skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym, wykorzystywanym u osób z bezsennością współistniejącą z depresją. Działanie na sen potwierdzono w badaniach z wykorzystaniem polisomnografii [82]. W jednym z takich badań odnotowano zwiększenie ilości snu wolnofalowego całkowitego oraz w pierwszym cyklu snu (w drugim cyklu nie było takiego efektu), wydłużenie latencji REM i czasu trwania pierwszego epizodu REM; zmniejszenie się liczby epizodów REM i skrócenie WASO [82]. W kolejnym badaniu wykazano, że poprawa snu pojawia się już podczas pierwszych dwóch dni stosowania leku i utrzymuje się po 5 tygodniach leczenia [83]. Zaobserwowano wzrost całkowitego czasu snu, wydajności snu, wzrost procentu stadium N2, snu wolnofalowego oraz REM, skrócenie latencji snu oraz czasu czuwania wtrąconego.

W badaniach oceniono również wpływ mirtazapiny na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. W badaniu przeprowadzonym wśród osób zdrowych wykazano, że mirtazapina w dawce 15 mg podawana zdrowym ochotnikom powoduje zmniejszenie stężenia kortyzolu, ACTH i prolaktyny we krwi oraz wolnego kortyzolu w moczu w porównaniu do placebo. Nie odnotowano istotnych zmian w odniesieniu do średniego ciśnienia tętniczego krwi, akcji serca i stężenia hormonu wzrostu. W związku z jednoczesnym obniżaniem stężenia ACTH i kortyzolu należy przypuszczać, że mechanizm za to odpowiedzialny ma charakter ośrodkowy – hamowanie wydzielania kortykoliberyny (CRH) [84].

W jednym z badań oceniających wpływ mirtazapiny na nadmierne wzbudzenie wyrażane nadaktywnością osi podwzgórze-przysadka-nadnercza wykazano, że normalizacja działania osi HPA występowała u wszystkich pacjentów leczonych z depresją mirtazapiną, niezależnie od odpowiedzi terapeutycznej na lek [59]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym wśród kobiet, gdzie stwierdzono szybkie pojawianie się wpływu mirtazapiny na oś HPA, jednakże o przemijającym charakterze. Rozmiar efektu był raczej związany z czasem leczenia niż ze zmianą nastroju [85]. Badania wpływu mirtazapiny na oś stresu wykorzystywały również pomiar stężenia kortyzolu w ślinie. Wykazano, że leczenie mirtazapiną w dawce 45 mg powoduje u pacjentów z depresją zmniejszenie stężenia kortyzolu w ślinie. Efekt ten pojawiał się już po 1 dniu leczenia [86].

Wszystkie opublikowane dotąd badania wpływu mirtazapiny na sen i parametry neuroendokrynologiczne dotyczyły zastosowania leku u osób z depresją. Nie ma badań u osób z bezsennością nieorganiczną. Pomimo to, mirtazapina jest powszechnie stosowana w tym wskazaniu i jest obecna w zaleceniach terapeutycznych leczenia bezsenności. Biorąc pod uwagę jej skuteczność w łagodzeniu bezsenności u osób z depresją oraz potencjalne działanie na neurobiologiczne czynniki leżące u podstaw depresji i bezsenności zasadne wydaje się przeprowadzenie badań skuteczności stosowania mirtazapiny w leczeniu bezsenności pierwotnej, z jednoczesną oceną jej wpływu na wykładniki nadmiernego wzbudzenia – nadmierną aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz układu współczulnego. Pamiętając o zmianie profilu receptorowego mirtazapiny wraz z jej dawką można przypuszczać, że stosowanie małych dawek tego leku będzie niosło za sobą relatywnie niewielkie ryzyko najczęstszych działań niepożądanych mirtazapiny. Lek ten w niewielkich dawkach wykazuje selektywność w stosunku do receptorów H_1 , a to działanie uważa się za potencjalny mechanizm terapeutyczny w leczeniu bezsenności, na co wskazują dotychczasowe badania naukowe dotyczące trazodonu i doksepiny. Blokada receptorów $5HT_{2A}$ i $5HT_{2C}$ może dodatkowo wspomagać działanie promujące sen co może wskazywać na przewagę mirtazapiny nad lekami wykorzystującymi jedynie blokowanie ośrodkowych receptorów histaminergicznych [75]. Dokładna ocena tego zjawiska wymaga jednak przeprowadzenia kontrolowanych badań skuteczności leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bezsenności pierwotnej.

Badanie wpływu leczenia bezsenności lekiem przeciwdepresyjnym na funkcjonowanie osi HPA oraz wzbudzenie somatyczne to nie tylko pytanie o wspólny mianownik depresji i bezsenności, ale również o leczenie przyczynowe bezsenności.

2. Cel pracy:

Celem pracy jest ocena skuteczności mirtazapiny w leczeniu bezsenności pierwotnej oraz jej wpływu na aktywność układu współczulnego

Przyjęto następujące hipotezy badawcze:

Mirtazapina skraca latencję snu

Mirtazapina wydłuża całkowity czas snu

Mirtazapina skraca czas czuwania w ciągu nocy

Mirtazapina poprawia subiektywnie ocenianą jakość snu

Mirtazapina zmniejsza stopień wzbudzenia

Mirtazapina zmniejsza aktywność współczulną autonomicznego układu nerwowego.

3. Materiał i metoda

3.1. Wprowadzenie

W związku z interwencyjnym charakterem badania, nie zdecydowano się na ekspozycję osób zdrowych na badany lek, a zastosowanie kontroli placebo nie było możliwe ze względów organizacyjnych. Jednakże w celu uzyskania względnego wyjściowego obrazu parametrów fizjologicznych dla osób bez zaburzeń snu poddanych procedurom badawczym określonym w protokole badania utworzono dwunastoosobową grupę kontrolną. Badanie przeprowadzono w grupie liczącej 12 pacjentów (8 kobiet i 4 mężczyzn) z bezsennością nieorganiczną rozpoznaną według kryteriów ICD-10 wyselekcjonowanych spośród chorych będących pod opieką Poradni Zaburzeń Snu UCK oraz 12 zdrowych ochotników dobranych pod względem płci, wieku i masy ciała. Spośród 12 osób zakwalifikowanych do grupy badanej jedna osoba nie ukończyła badania z powodu działań niepożądanych leku niemożliwych do tolerowania (nadmierna senność w ciągu dnia). Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 35,9 lat (odchylenie standardowe 14,5 lat), natomiast w grupie kontrolnej 33,6 lat (odchylenie standardowe 14,5 lat). Procedura kwalifikacji do udziału w badaniu obejmowała ustrukturyzowane badanie psychiatryczne, badanie fizykalne z pomiarem wzrostu i masy ciała. W uzasadnionych przypadkach przeprowadzono badania laboratoryjne oceniające funkcje nerek, wątroby oraz tarczycy.

3.2. Kryteria włączenia:

Bezsенność nieorganiczna rozpoznana według kryteriów ICD-10

Wiek 18-65 lat

Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.

3.3. Kryteria wyłączenia

Zastosowano następujące kryteria wyłączenia:

- ⌘ choroby i zaburzenia psychiczne mogące wywoływać zaburzenia snu (np. depresja, zaburzenia lękowe)
- ⌘ choroby somatyczne mogące wywoływać zaburzenia snu (np przewlekłe zespoły

bólowe)

- ⤴ zaburzenia snu inne niż bezsenność nieorganiczna, np. okresowe ruchy kończyn w czasie snu, parasomnie, obturacyjny bezdech w czasie snu
- ⤴ praca zmianowa
- ⤴ przyjmowanie leków nasennych w ciągu ostatnich 2 tygodni
- ⤴ przyjmowanie (i konieczność dalszego stosowania) następujących leków: metyldopa, fenytoina, rezerpina, karbamazepina, kortykosteroidy, leki przeciwdepresyjne, leki o działaniu psychostymulującym, leki przeciwpsychotyczne, melatonina
- ⤴ deprivacja snu
- ⤴ nadużywanie kofeiny (powyżej 4 filiżanek kawy dziennie), palenie powyżej 20 papierosów dziennie
- ⤴ ciąża i okres karmienia piersią
- ⤴ hormonalna terapia zastępcza

U pacjentów z bezsennością przyjmującą z tego powodu leki psychotropowe zalecono ich odstawienie i dwutygodniowy okres karencji lekowej przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Osoby biorące udział w badaniu poinstruowano, aby przez cały czas jego trwania powstrzymały się od przyjmowania alkoholu.

3.4. Procedura badawcza

Wszystkie osoby biorące udział w badaniu otrzymały wyczerpującą informację na temat celu badania, procedur badawczych oraz niedogodności i ryzyka z nim związanych, wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie otrzymało zezwolenie Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Gdańsku. Schemat procedur badawczych przedstawiał się następująco:

Grupa kontrolna:

Dzień -1: Badanie ogólnolekarskie, badanie psychiatryczne, badania laboratoryjne

Dzień 1: Kwalifikacja do badania, badania kwestionariuszowe, początek badania aktygraficznego

Dzień 3: Badanie EKG metodą Holtera

Dzień 6: Polisomnografia z oceną parametrów oddechowych i ruchów kończyn (noc

adaptacyjna), test na obecność benzodwuzepin w moczu

Dzień 7: Polisomnografia

Dzień 8: MSLT

Grupa badana:

Dzień -1: Badanie ogólnolekarskie, badanie psychiatryczne, badania laboratoryjne

Dzień 1: Kwalifikacja do badania, badania kwestionariuszowe, początek badania aktygraficznego

Dzień 3: Badanie EKG metodą Holtera

Dzień 6: Polisomnografia z oceną parametrów oddechowych i ruchów kończyn (noc adaptacyjna), test na obecność benzodwuzepin w moczu

Dzień 7: Polisomnografia

Dzień 8: MSLT. Włączenie leku: mirtazapina w dawce 15 mg, jeden raz dziennie wieczorem godzinę przed położeniem się do łóżka

Dzień 36: Wizyta podsumowująca, początek badania aktygraficznego

Dzień 38: Badanie EKG metodą Holtera

Dzień 45: Polisomnografia (noc adaptacyjna)

Dzień 44: Polisomnografia, badanie psychiatryczne, badania kwestionariuszowe

3.5. Badania lekarskie:

Badanie psychiatryczne

Wszyscy uczestnicy badania przeszli ustrukturyzowane badanie psychiatryczne mające na celu wykluczenia obecności chorób i zaburzeń psychicznych mogących wywoływać zaburzenia snu.

Badanie przedmiotowe

Wszyscy uczestnicy badania przeszli badanie przedmiotowe z pomiarem tętna, ciśnienia tętniczego krwi, wzrostu oraz masy ciała.

3.6. Badania kwestionariuszowe:

3.6.1 Ateńska Skala Bezsenności

Ateńska Skala Bezsenności jest badaniem kwestionariuszowym stosowanym w

diagnostyce bezsenności. Skala składa się z 8 pytań, odpowiedzi są punktowane od 0 do 3 punktów. Maksymalna liczba punktów wynosi 24. W badaniu walidacyjnym przeprowadzonym w populacjach pacjentów z bezsennością nieorganiczną, bezsennością w przebiegu zaburzeń psychicznych (pacjenci hospitalizowani oraz leczeni ambulatoryjnie) oraz u osób zdrowych za próg odcięcia przy rozpoznawaniu bezsenności (bez uwzględnienia jej przyczyny) przyjęto 6 punktów [16,17]. Przy takim progu czułość skali wyniosła 93% a specyficzność 85%. W populacji ogólnej przy tym progu pozytywna wartość predykcyjna skali wyniosła 41%, a negatywna wartość predykcyjna 99%. W polskim badaniu walidacyjnym tej skali ustalono wynik diagnostyczny na poziomie 8 punktów [18]. Wzór formularza Ateńskiej Skali Bezsenności stanowi załącznik nr 1.

3.6.2. Szpitalna Skala Lęku i Depresji (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale)

Skala HADS jest narzędziem przesiewowym służącym do wykrywania zaburzeń lękowych oraz depresyjnych. Na podstawie jej wyniku nie można postawić diagnozy klinicznej, można jednak wykryć występowanie obniżonego nastroju oraz lęku; skali HADS można również użyć do oceny ich natężenia. W badaniu wykorzystano zmodyfikowaną polską wersję skali HADS (HADS-M) składającą się z 16 stwierdzeń, do których osoba badana odnosi się w czterostopniowej skali. Do pomiaru lęku i depresji służy po 8 stwierdzeń, każde z nich oceniane jest w skali od 0 do 3 punktów. Za próg odcięcia przyjmuje się 7 punktów w przypadku depresji i 7 punktów w przypadku lęku [87,88].

Wzór formularza skali HADS stanowi załącznik nr 2.

3.6.3. Skala Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina

Skala Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina służy do subiektywnej oceny nasilenia tego zjawiska [60]. Wykazano korelację wyników w tej skali z wynikami słuchowych potencjałów wywołanych u pacjentów z bezsennością [61] oraz z podwyższonym wynikiem w Ateńskiej Skali Bezsenności [89]. Skala składa się z 26 stwierdzeń, osoba wypełniająca skalę określa w jakim stopniu poszczególne stwierdzenia się do niej odnoszą (od 0 do 3 punktów za każdy element).

Wzór formularza Skali Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina stanowi załącznik nr 3.

3.6.4. Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

Leeds Sleep Evaluation Questionnaire jest narzędziem do subiektywnej oceny jakości snu. Składa się z 10 elementów, które oceniane są na analogowej skali. Bieguny tej skali wyznaczają stwierdzenia, osoba badana zaznacza na skali analogowej, które stwierdzenie dokładniej opisuje dany element. LSEQ szczególnie dobrze ocenia zmianę określonych

parametrów snu i jest uznanym narzędziem badawczym w bezsenności [62]. Do analizy w niniejszej pracy wybrano następujące elementy LSEQ:

łatwość zasypiania – „zasypiałem/-am, ubiegłej nocy trudniej niż zwykle – łatwiej niż zwykle”

szybkość zasypiania – „zasypiałem/-am ubiegłej nocy wolniej niż zwykle – szybciej niż zwykle”

spokojny sen – „sen ubiegłej nocy bardziej niespokojny niż zwykle – bardziej spokojny niż zwykle”

częstość wybudzeń – „ubiegłej nocy budziłem /-am się częściej niż zwykle – rzadziej niż zwykle”

zmęczenie po przebudzeniu – Jak czuła się Pani (Pan) budząc się? Zmęczony/-a, wyspany/-a, świeży/-a

zmęczenie w chwili wypełniania kwestionariusza – Jak się Pan/-i czuje teraz? Zmęczony/-a, wyspany/-a, świeży/-a

Wzór formularza Leeds Sleep Evaluation Questionnaire stanowi załącznik nr 4.

3.6.5. Dzienniczek snu

Dzienniczek snu jest podstawowym narzędziem samooceny u pacjentów z zaburzeniami snu. W dzienniczku stosowanym w tym badaniu, uczestnicy po uprzednim instruktażu w zakresie jego użycia, notowali codziennie następujące elementy: godzinę położenia się do łóżka, godzinę zaśnięcia, czas wybudzeń w ciągu nocy, godzinę przebudzenia porannego, czas snu w nocy, czas drzemek w ciągu dnia. Uczestnicy badania wypełniali dzienniczki przez tydzień przed włączeniem leku oraz przez tydzień po 4 tygodniach jego stosowania. Na podstawie informacji udzielonych w dzienniczkach obliczono średnią dla każdego tygodnia dla następujących elementów: latencja snu, czas czuwania wtrąconego, całkowity czas snu.

Wzór dzienniczka snu stosowanego w tym badaniu stanowi załącznik nr 5.

3.7. Obiektywne metody badania przebiegu snu

3.7.1. Aktygrafia

Aktygrafia jest standardowym badaniem stosowanym w diagnostyce bezsenności, pozwalającym na obiektywizację dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta. Polega na pomiarze aktywności ruchowej za pomocą aktymetru – urządzenia przypominającego

zegarek, noszonego na przegubie ręki niedominującej. Za pomocą aktygrafii weryfikowano dane zgłaszane przez pacjentów w dzienniczkach snu. Możliwa jest ocena latencji snu, całkowitego czasu snu oraz przebudzeń w ciągu nocy. Według Natale i wsp. [15] to właśnie latencja snu, całkowity czas snu oraz liczba przebudzeń w ciągu nocy trwających powyżej 5 minut są parametrami najlepiej oddającymi natężenie bezsenności. Sadeh i Acebo wykazali ponadto, że korelacja pomiędzy całkowitym czasem snu mierzonym za pomocą aktygrafii i polisomnografii wynosi 0,85. Badanie aktygraficzne trwało 7 dób, co uznaje się za minimalny okres do rzetelnej oceny snu za pomocą tej metody [15,14]. Częstość próbkowania podczas badania wynosiła 0,5 minuty. Przez cały czas trwania badania aktygraficznego osoby biorące udział w badaniu wypełniały dzienniczek snu. W badaniu wykorzystano aktygrafy firmy Cambridge Neurotechnology, a do odczytywania i analizy uzyskanych danych wykorzystano program Actiwatch Sleep Analysis 5.

3.7.2. Polisomnografia

Badanie polisomnograficzne zostało przeprowadzone w trakcie dwóch kolejnych nocy. Pierwsza noc u osób rozpoczynających badanie służyła adaptacji do warunków panujących w pracowni badań snu oraz do wykluczenia zaburzeń snu innych niż bezsenność nieorganiczna – okresowych ruchów kończyn w czasie snu, parasomnii, zaburzeń oddychania w czasie snu. Do analizy wykorzystano dane uzyskane w trakcie drugiej nocy badania polisomnograficznego.

W skład badania polisomnograficznego wchodziły: elektroencefalografia (EEG) – odprowadzenia A1, A2, O1, O2, C3, C4; elektrookulografia (EOG), elektromiografia (EMG)- 3 odprowadzenia, EKG, rejestracja ruchów kończyn (2 elektrody na każdej nodze), ocena przepływu powietrza przez drogi oddechowe (czujnik nosowo-ustny) oraz pulsoksymetria. Podczas drugiej i kolejnych nocy nie przeprowadzano analizy ruchów kończyn, przepływu powietrza przez drogi oddechowej ani wysycenia krwi tlenem. Zapis analizowano automatycznie oraz wzrokowo według kryteriów Rechstaffen i Kales; klasyfikację snu wolnofalowego (N3) przyjęto zgodnie z zaleceniami American Academy of Sleep Medicine z 2007. Badania polisomnograficzne wykonano aparatem Grass Technologies Aura PSG z oprogramowaniem Grass Technologies PSG Twin 4.4.0.

3.7.3. MSLT

Bezpośrednio po drugiej nocy polisomnograficznej przeprowadzono test wielokrotnej latencji snu (MSLT, multiple sleep latency test), składający się z 4 sesji 30 minutowych wykonywanych w odstępie 2 godzin. Podczas każdej sesji pacjent leżał w łóżku w pracowni

badan snu przez 30 minut i zgodnie z instrukcją personelu starał się zasnąć. Niezależnie od tego czy zasnął czy nie, badanie przerywano po 30 minutach. Badanie przeprowadzono jednokrotnie po nocy 2 przy użyciu aparatury do badania polisomnograficznego.

3.8. Obiektywna ocena wzbudzenia

Badanie EKG metodą Holtera

Badanie EKG metodą Holtera przeprowadzono w Poradni Kardiologicznej przy Zakładzie Diagnostyki Chorób Serca. Badanie trwało każdorazowo 24 godziny. Na podstawie spektralnej analizy uzyskanego sygnału dokonano pomiaru mocy widma o wysokiej i niskiej częstotliwości. Jako wyznacznik aktywności przywspółczulnej przyjęto moc widma o wysokiej częstotliwości, natomiast za wykładnik aktywności współczulnej stosunek mocy widma o wysokiej częstotliwości do mocy widma o niskiej częstotliwości.

3.9. Lek badany

Lekiem stosowanym w badaniu była mirtazapina w tabletkach. Lek otrzymano od firmy Organon (obecnie MSD). Pacjenci przyjmowali dawkę 15 mg na godzinę przed położeniem się do łóżka.

3.10. Analiza statystyczna:

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica v.10, do analizy zmiennych zależnych o rozkładzie innym niż normalny wykorzystano test Wilcoxon.

4. Wyniki

4.1. Grupa kontrolna

Wyniki uzyskane w grupie kontrolnej charakteryzują populację osób zdrowych poddanych procedurom badawczym określonym w protokole badania i stanowią zestaw danych normatywnych.

4.1.1 Parametry oceniane subiektywnie

Wyniki badań kwestionariuszowych przedstawiono w sumarycznej tabeli.

Tabela 1. Wyniki badań kwestionariuszowych w grupie kontrolnej

Test	Średnia	SD
Ateńska skala bezsenności	3,25	2,66
HADS-lęk	2,75	2,49
HADS-depresja	1,92	2,19
Regestein	34,33	7,56
Regestein-reaktywność	3,17	2,21
Łatwość zasypiania	58,40	16,05
Szybkość zasypiania	50,70	15,66
Spokojny sen	44,70	13,87
Częstość wybudzeń	46,70	15,73
Zmęczenie po przebudzeniu	50,30	26,52
Zmęczenie w chwili obecnej	57,00	18,27

SD – odchylenie standardowe

Dzienniczki snu

Wyniki subiektywnej oceny snu w dzienniczkach snu przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 2. Parametry snu oceniane subiektywnie w dzienniczkach snu w grupie kontrolnej

Zmienna	Średnia	SD
TST	454,66	51,08
WASO	11,06	17,36
LS	29,29	21,33

SD – odchylenie standardowe; dane wyrażone w minutach

4.1.2. Parametry oceniane obiektywnie

Polisomnografia

Wyniki obiektywnej oceny snu przeprowadzonej za pomocą polisomnografii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Parametry snu ocenione obiektywnie w polisomnografii w grupie kontrolnej

Zmienna	Średnia	SD
TST	437,88	19,65
LS	21,63	17,01
WASO	38,13	23,49

SD – odchylenie standardowe; dane wyrażone w minutach

Aktygrafia

Wyniki obiektywnej oceny snu przeprowadzonej za pomocą aktygrafii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Parametry snu ocenione obiektywnie w aktygrafii w grupie kontrolnej

Zmienna	Średnia	SD
TST	423,92	66,39
WASO	43,75	31,1
LS	8,75	5,41

SD – odchylenie standardowe; dane wyrażone w minutach

Zmienność akcji serca

Parametry zmienności akcji serca przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Zmienność akcji serca w grupie kontrolnej

Zmienna	Średnia	SD
HF	591,380	470,43
LF	1341,33	854,46
LF/HF	2,58	0,926

SD – odchylenie standardowe; dane wyrażone w ms^2 ; HF – widmo o wysokiej częstotliwości, LF- widmo o niskiej częstotliwości

4.2. Grupa badana

4.2.1. Parametry oceniane subiektywnie

Ateńska Skala Bezsenności: wynik w tej skali zmniejszył u wszystkich 11 osób, które ukończyły badanie; zmiana była istotna statystycznie.

Skala Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina: u 8 pacjentów po leczeniu wynik w tej skali się zmniejszył a u 3 zwiększył; zmiana nie była istotna statystycznie.

Skala Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina, podskala reaktywności: u 3 pacjentów po leczeniu wynik w tej podskali zmałał, u 4 zwiększył się, a u 4 pozostał bez zmian. Zmiana nie była istotna statystycznie.

Szpitalna skala lęku i depresji (HADS, Hospital Anxiety-Depression Scale) – lęk: u wszystkich pacjentów wynik tej skali zmałał; zmiana była istotna statystycznie.

Szpitalna skala lęku i depresji (HADS, Hospital Anxiety-Depression Scale) – depresja: u 9 pacjentów wynik w tej skali zmałał, u 2 pozostał bez zmian; zmiana była istotna statystycznie.

Tabela 6. Wyniki badań kwestionariuszowych w grupie badanej

Zmienna	Przed leczeniem		Po leczeniu		Z*
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Ateńska Skala Bezsenności	13,92	3,09	5,27	3,38	-2,94
Regestein	43,75	8,22	40,72	7,49	-1,25
Regestein-reakt.	4,58	2,43	4,45	1,92	-0,51
HADS-lęk	8,25	6,05	3,82	2,64	-2,96
HADS-depresja	5,25	3,86	2,63	2,15	-2,72

*p<0.001; SD – odchylenie standardowe; HADS-lęk – Szpitalna skal lęku i depresji, podskala lęku; HADS-depresja – Szpitalna skala lęku i depresji, podskala depresji;

Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

Łatwość zasypiania: u 10 pacjentów wynik się zwiększył, u 1 pacjenta pozostał bez zmian; zmiana wyniku była istotna statystycznie.

Szybkość zasypiania: u 10 pacjentów wynik się zwiększył, u 1 pacjenta pozostał bez zmian; zmiana wyniku była istotna statystycznie.

Spokojny sen: u 9 pacjentów wynik się zwiększył, a u 2 zmniejszył; zmiana była istotna statystycznie.

Częstość wybudzeń: u 10 pacjentów wynik się zwiększył, u 1 zmniejszył; zmiana była istotna statystycznie.

Zmęczenie po przebudzeniu: u 11 pacjentów wynik się zwiększył; zmiana była istotna statystycznie

Zmęczenie w chwili obecnej: u 11 pacjentów wynik się zwiększył; zmiana była istotna statystycznie

Tabela 7. Wyniki subiektywnej oceny sny snu za pomocą Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

Zmienna	Przed leczeniem		Po leczeniu		Z*
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Łatwość zasypiania	26,58	17,52	76,81	18,52	-2,8
Szybkość zasypiania	27,25	19,22	76,72	22,62	-2,81
Spokojny sen	26,58	17,11	74,72	22,34	-2,63
Częstość wybudzeń	29,41	20,39	79,18	22,07	-2,85
Zmęczenie po przebudzeniu	16,08	17,5	71,72	26,4	-2,93
Zmęczenie w chwili obecnej	37,5	30,27	72,55	21,43	-2,94

*p<0.001; SD – odchylenie standardowe

Dzienniczki snu

Latencja snu: u 10 pacjentów doszło do skrócenia latencji snu, u 1 pacjenta latencja snu się wydłużyła się. Zmiana czasu latencji snu była istotna statystycznie.

Czas czuwania wtrąconego: czas czuwania wtrąconego skrócił się u 11 pacjentów, a jego zmiana była istotna statystycznie.

Całkowity czas snu: całkowity czas snu wydłużył się u wszystkich 11 pacjentów, a zmiana była istotna statystycznie.

Tabela 8. Parametry snu ocenione subiektywnie w dzienniczkach snu

Zmienna	Przed leczeniem		Po leczeniu		Z*
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Latencja snu	77,17	43,98	41,31	36,35	-2,49
WASO	103,61	114,57	41,8	62,67	-2,93
TST	304,78	90,99	429,55	78,16	-2,93

*p<0.001; SD – odchylenie standardowe; WASO – czas czuwania wtrąconego; TST – całkowity czas snu; wartości zmiennych wyrażono w minutach

4.2.2. Parametry oceniane obiektywnie

Polisomnografia

Całkowity czas snu: u 9 pacjentów całkowity czas snu wydłużył się, u 2 skrócił; zmiana była istotna statystycznie.

Latencja snu: u 8 pacjentów czas latencji snu się skrócił, u 3 wydłużył; zmiana czasu latencji snu nie była istotna statystycznie.

Czas czuwania wtrąconego: u 9 pacjentów czas czuwania wtrąconego uległ skróceniu, u 2 wydłużeniu; zmiana była istotna statystycznie.

Sen wolnofalowy: u 8 pacjentów czas trwania snu wolnofalowego wydłużył się, u 3 skrócił; zmiana nie była istotna statystycznie.

Tabela 9. Parametry snu ocenione obiektywnie w polisomnografii

Zmienna	Przed leczeniem		Po leczeniu		Z*
	Średnia	SD	Średnia	SD	
TST	392,38	50,9	423,73	42,61	-2,49
Latencja snu	33,92	21,03	22,13	16,35	-1,6
WASO	75,83	50,54	42	36,69	-2,4
SWS	85,79	47,62	113,31	52,88	-1,6

*p<0.001; SD – odchylenie standardowe; WASO – czas czuwania wtrąconego; TST – całkowity czas snu; SWS – sen wolnofalowy; wartości zmiennych wyrażono w minutach

Aktygrafia

Spośród 12 osób w grupie kontrolnej, do analizy wzięto dane uzyskane od 10 osób – jedna osoba nie ukończyła badania, w przypadku drugiej dane nie mogły zostać poddane analizie ze względów technicznych.

Całkowity czas snu: u 5 osób całkowity czasu snu się wydłużył, u 5 skrócił; zmiana nie była istotna statystycznie.

Latencja snu: U 4 osób czas latencji snu się wydłużył, u 4 skrócił, u 2 pozostał bez zmian. Zmiana czasu latencji snu nie była istotna statystycznie.

Czas czuwania wtrąconego wydłużył się u 6 pacjentów, u 4 się skrócił. Zmiana nie była istotna statystycznie

Tabela 10. Parametry snu ocenione obiektywnie za pomocą aktygrafii

Zmienna	Przed leczeniem		Po leczeniu		Z
	Średnia	SD	Średnia	SD	
TST	399,42	55,4	445	61,76	-1,17
Latencja snu	21,33	23,26	24,45	28,03	-0,42
WASO	60	33,59	55,6	32,52	-0,1

* $p < 0.001$; SD – odchylenie standardowe; WASO – czas czuwania wtrąconego; TST – całkowity czas snu; wartości zmiennych wyrażono w minutach

Test wielokrotnej latencji snu (MSLT)

Spośród 12 osób w grupie badanej żadna nie zasnęła podczas testu wielokrotnej latencji snu. W grupie kontrolnej zasnęły 4 osoby.

Zmienność akcji serca (HRV, heart rate variability)

Zmienność akcji serca oceniana podczas badania EKG prowadzonego metodą Holtera nie wykazała zmian istotnych statystycznie. W spektralnej analizie widma oceniono pasmo o wysokiej częstotliwości (HF) oraz pasmo o niskiej częstotliwości (LF). W przypadku pasma o wysokiej częstotliwości u 1 pacjenta doszło do jego wzrostu, u 9 do spadku a u 1 jego wartość pozostała bez zmian. Dla pasma o wysokiej częstotliwości nie odnotowano istotności statystycznej, obserwowany był jedynie trend. W przypadku pasma o niskiej częstotliwości u 4 pacjentów doszło do jego wzrostu, u 6 do spadku, a u 1 wartości pozostały bez zmian. Zmiana w zakresie wartości pasma o niskiej częstotliwości nie była istotna statystycznie. Stosunek LF/HF, będący miarą aktywności współczulnej u 7 pacjentów się zwiększył, u 3 zmalał, u jednego pozostał bez zmian. Również w tym przypadku nie wykazano istotności statystycznej.

Tabela 11. Zmienność akcji serca w grupie badanej

Zmienna	Przed leczeniem		Po leczeniu		Z*
	Średnia	SD	Średnia	SD	
HF	486,0083	419,55312	468,1364	637,97037	-1,78
LF	1042,9833	635,33776	944,5545	702,76533	-0,66
LF/HF	2,95	1,85	3,31	2,1	1,172

* $p < 0.001$; SD – odchylenie standardowe; HF i LF wyrażone w ms^2

Masa ciała

Masa ciała zmieniła się u wszystkich 11 pacjentów, którzy ukończyli badanie. Średni przyrost masy ciała wynosił: 2,58 kg i był istotny statystycznie ($Z = -2,936$; $p < 0.0001$).

5. Omówienie wyników i dyskusja

Uzyskane wyniki świadczą o skuteczności terapeutycznej mirtazapiny w leczeniu bezsenności pierwotnej.

Ocena subiektywna według Ateńskiej Skali Bezsenności pokazała, że po leczeniu natężenie objawów bezsenności u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie zmniejszyło się ze średniej wartości 13,92 do średniej wartości 5,27 punktu (Tabela 6), co jest wynikiem poniżej progu diagnostycznego dla bezsenności w tej skali ustalonego na 8 punktów. Wyniki uzyskane w grupie badanej zbliżone są do wyników uzyskanych w polskim badaniu walidacyjnym Ateńskiej Skali Bezsenności, w którym wartości punktowe tej skali wynosiły w grupie osób chorych średnio $14,2 \pm 3,9$ a w grupie osób zdrowych $4,8 \pm 3$ [18].

W LSEQ zasypianie w ocenie pacjentów następowało szybciej i było łatwiejsze po leczeniu w porównaniu do okresu przed włączeniem mirtazapiny (Tabela 7). Podobnie ten element snu został oceniony w dzienniczkach snu, według których latencja snu uległa skróceniu o 35,86 min. (ze średnio 77,17 do 41,31 min), różnica ta osiągnęła istotność statystyczną (Tabela 8). Poprawa w ocenie subiektywnej dokonanej za pomocą LSEQ dotyczyła także ciągłości i jakości snu - 9 pacjentów uznało swój sen za spokojniejszy a 10 odnotowało zmniejszenie częstości wybudzeń w ciągu nocy (Tabela 7). Według danych zawartych w dzienniczkach snu u wszystkich uczestników badania poprawie uległ czas czuwania wtrąconego uznawany za parametr odzwierciedlający wartości regenerujące snu [13]. Przed leczeniem wynosił on średnio 103,61 min. (SD 114,57), natomiast po leczeniu 41,8 (SD 62,65) (Tabela 8). Równie korzystne zmiany odnotowano w zakresie całkowitego czasu snu, który wydłużył się średnio o 124,57 minut (z 304,98 do 429,55 min, Tabela 8), a zmiana ta była istotna statycznie.

Podsumowując subiektywną ocenę snu po leczeniu, można stwierdzić, że uzyskano potwierdzenie hipotez badawczych według których mirtazapina u pacjentów z bezsennością nieorganiczną poprawia subiektywnie ocenianą jakość snu, skraca jego latencję, skraca czas czuwania wtrąconego, zmniejsza liczbę wybudzeń oraz wydłuża całkowity czas snu.

Warto zauważyć, że subiektywnie oceniana poprawa po leczeniu nie jest tożsama z poprawą w tych samych parametrach ocenianych obiektywnie w badaniu polisomnograficznym. Latencja snu w PSG uległa skróceniu u 8 pacjentów, a u 3 wydłużyła się, przy czym jej zmiana nie była istotna statystycznie. Natomiast czas czuwania wtrąconego

w PSG uległ skróceniu, wykazując znamiennej statystycznie różnicę do wartości sprzed leczenia, chociaż korzystna zmiana dotyczyła 9 osób. Podobne wyniki odnotowano w zakresie całkowitego czasu snu, który wydłużył się znamiennej, jednak u 2 pacjentów doszło do jego skrócenia. Również w tym przypadku zmiana osiągnęła poziom istotności statystycznej (Tabela 9).

Do obiektywnej oceny parametrów snu użyto również badania aktygraficznego. Z powodów technicznych do analizy wykorzystano wyniki 10 spośród 12 pacjentów z grupy badanej. Wyniki uzyskane za pomocą tego badania są różne od wyników polisomnografii. Całkowity czas snu wydłużył się jedynie u 5 osób, a u 5 uległ skróceniu. Podobne wyniki uzyskano także dla latencji snu, która wydłużyła się u 4 osób, u 4 się skróciła, a u 2 nie uległa zmianie. Podobnie jak w przypadku całkowitego czasu snu, także różnica w zakresie latencji snu nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Czas czuwania wtrąconego mierzony za pomocą aktyigrafii również nie zmienił się w istotny statystycznie sposób. U 6 pacjentów wydłużył się, a u 4 skrócił (Tabela 10).

Analizując wyniki aktyigrafii należy mieć na uwadze, że jest to badanie znacznie mniej dokładne niż polisomnografia i obarczone pewnym ryzykiem błędu. Przedłużające się okresy bezruchu mogą być interpretowane jako sen, zdarza się też, że pacjenci zdejmują i zakładają aktygraf nie odnotowując tego w dzienniczku. Zgodność danych z dzienniczka i aktygrafu jest kolejnym czynnikiem mogącym negatywnie wpływać na rzetelność tego badania.

Interpretując wyniki aktyigrafii, za czas zgaszenia światła przyjmujemy czas podany danego dnia w dzienniczku. Jeśli jest on o kilka minut różny od rzeczywistego, to może dojść do przekłamania wyników. Zastanawiający jest fakt pogorszenia się niektórych parametrów snu w aktyigrafii u pacjentów, u których w dzienniczkach snu oraz w polisomnografii odnotowano ich poprawę. Być może nasuwające się tu wątpliwości pomogłoby rozstrzygnąć przeprowadzenie badania w większej grupie pacjentów i ściślejsza kontrola prowadzenia przez nich dzienniczków i rejestracji aktywności za pomocą aktygrafów.

Kolejną z przyczyn różnic pomiędzy wymienionymi parametrami ocenianymi obiektywnie i subiektywnie może być różny sposób ich pomiaru. Parametry oceniane subiektywnie oraz aktygraficznie to średnia wyników z okresu tygodnia, natomiast ocena polisomnograficzna dotyczyła jednej (drugiej z rzędu) nocy w pracowni badań snu.

W diagnostyce bezsenności ogromną rolę odgrywa kryterium właściwości regenerujących snu ocenianych subiektywnie, stąd ta ocena wydaje się bardzo ważna w praktyce klinicznej. Pacjent uznaje bowiem lek za skuteczny, kiedy po przebudzeniu ma poczucie wypoczęcia, a nie kiedy jego sen obiektywnie się wydłuży. Do poczucia poprawy wartości regenerującej nawiązują również 2 pytania zawarte w LSEQ. Pierwsze z nich dotyczy zmęczenia po przebudzeniu. Wszyscy pacjenci uznali, że po leczeniu jest ono mniejsze. Drugie pytanie dotyczy zmęczenia w chwili badania (wszyscy pacjenci wypełniali kwestionariusz o 15.00) i również wszyscy pacjenci uznali, że po leczeniu zmęczenie w chwili badania jest mniejsze. Wyniki te potwierdzają poprawę po leczeniu mirtazapiną, będącą podstawowym celem farmakoterapii bezsenności.

Ocenę efektu regenerującego snu uznaje się obecnie za najważniejszy element poprawy klinicznej w bezsenności. Wśród najważniejszych czynników wpływających na ocenę snu wskazanych przez pacjentów z bezsennością przebadanych przez Harvey i wsp. [90] znalazły się m.in: uczucie wypoczęcia po przebudzeniu, poczucie czujności w ciągu dnia, poczucie zmęczenia po przebudzeniu. W badaniu tym wykorzystano kwestionariusz Sleep Quality Interview, składający się z 41 elementów. W przypadku 36 spośród tych elementów pacjenci z bezsennością uznali, że są one ważniejsze w ocenie snu niż u osób zdrowych. Wydaje się to świadczyć o tym, że osoby z bezsennością mają wyższe wymagania co do jakości snu, które nie są adekwatne do rzeczywistych potrzeb organizmu. Jak widać, na ocenę snu wpływa głównie samopoczucie w ciągu dnia, a nie np. czas zasypiania czy całkowity czas snu.

Wykazano istotną korelację poczucia właściwości regeneracyjnych snu z natężeniem bezsenności ocenianym w Insomnia Severity Index [91]. Ponadto, w grupie pacjentów określających swój sen jako nieregenerujący więcej osób zgłasza pogorszenie funkcjonowania somatycznego, emocjonalnego i poznawczego. Warto zauważyć, że u części pacjentów z bezsennością sen nieregenerujący występuje przy prawidłowym lub wydłużonym całkowitym czasie snu. Wykazano również związek pomiędzy depresją a brakiem właściwości regenerujących snu nawet przy braku innych objawów bezsenności [91]. Uzyskane w niniejszej pracy doktorskiej wyniki doskonale korespondują z przytoczonymi powyżej wynikami uzyskanymi przez Sarsour i wsp [91].

Niewątpliwym wpływem na przebieg snu nocnego ma poziom lęku i nastroj. Dlatego też ten element uwzględniono w procedurze badawczej. W grupie pacjentów z bezsennością

odnotowano podwyższone natężenie lęku w skali HADS, które zmniejszyło się po leczeniu w sposób istotny statystycznie u wszystkich badanych (Tabela 6). W skali HADS ocenia się również natężenie obniżenia nastroju, które podobnie jak w przypadku lęku również zmniejszyło się po leczeniu (Tabela 6). Spadek natężenia depresji w tej skali odnotowano u 9 pacjentów, u 2 pozostało bez zmian.

Uzyskane wyniki są zgodne z danymi pochodzącymi z badania przeprowadzonego w Szwecji, w którym wykazano, że u osób z bezsennością natężenie lęku i obniżenia nastroju jest większe zarówno w badaniu przesiewowym jak i w kontrolnym przeprowadzonym po roku. Stwierdzono również, że bezsenność w momencie pierwszego badania była czynnikiem predykcyjnym dla wyższego poziomu depresji i lęku w ciągu roku, przy czym zależność ta była znacznie silniejsza dla depresji [92]. Wyższy poziom lęku wykazano u osób z bezsennością również w innych badaniach, gdzie do jego pomiaru wykorzystano np. MMPI [45].

Oceniając poprawę nastroju należy pamiętać, że dotyczy ona subklinicznego natężenia depresji, bowiem u żadnego z pacjentów nie rozpoznano epizodu depresji. Ponadto skala HADS jest narzędziem służącym wyłącznie do badania przesiewowego, a uzyskane w niej wyniki nie przesądzają o rozpoznaniu depresji. Podobnie jak w ocenie nasilenia depresji pacjenci nie spełniali także kryteriów diagnostycznych żadnego z zaburzeń lękowych, tym niemniej zmniejszenie natężenia lęku mogło mieć wpływ na poprawę zasypiania i ciągłości snu u pacjentów leczonych mirtazapiną. Wśród osób z zaburzeniami lękowymi to właśnie utrudnione zasypianie jest najczęstszą skargą związaną z przebiegiem snu nocnego.

Kolejnym celem badania była ocena zmian wzbudzenia w wyniku leczenia mirtazapiną. Jedną z metod pomiaru wzbudzenia jest zastosowana w tym badaniu Skala Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina, wypełniana przez pacjentów przed i po leczeniu. U 8 spośród 11 pacjentów odnotowano zmniejszenie wyniku w tej skali po leczeniu, a u 3 pacjentów jego wzrost. Zmiana wartości uzyskanych w tej skali nie była istotna statystycznie. W związku z uzyskaniem takiego wyniku zdecydowano się na przeprowadzenie analizy wyników podskali reaktywności, na którą składają się trzy pytania dotyczące reakcji na bodźce zewnętrzne. Wyniki tej podskali są u osób z bezsennością podwyższone, na co wskazują badania walidacyjne tej skali [60]. Przeprowadzona analiza również nie wykazała zmian istotnych statystycznie. U 3 pacjentów po leczeniu wynik uległ zmniejszeniu, u 4

zwiększył się, a u 4 pozostał bez zmian. Tym samym nie potwierdziła się hipoteza badawcza o zmianie stopnia wzbudzenia ocenianego za pomocą Skali Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina w wyniku leczenia mirtazapiną. Na brak rozstrzygających wyników tego badania główny wpływ może mieć niewielka liczebność grupy badanej.

Kolejną metodą oceny wzbudzenia zastosowaną w tym badaniu jest analiza spektralna widma w badaniu EKG przeprowadzonym metodą Holtera. Pozwala ona ocenić stopień wzbudzenia somatycznego i aktywność układu współczulnego i przywspółczulnego. Analizie poddano średnią dobową całkowitej mocy widma. W analizie mocy widma o wysokiej częstotliwości, będącego wykładnikiem aktywności układu przywspółczulnego zaobserwowano trend (nie osiągnięto granicy istotności statystycznej) w kierunku zmniejszenia mocy widma, co odpowiadałoby osłabieniu aktywności tego układu. W analizie mocy widma o niskiej częstotliwości, będącej wykładnikiem aktywności współczulnej i przywspółczulnej nie wykazano zmian istotnych statystycznie. Stosunek LF/HF będący wykładnikiem aktywności współczulnej również nie zmienił się w sposób istotny statystycznie (Tabela 11).

Osiągnięte rezultaty w zakresie HRV pozostają w sprzeczności z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy - De Zambotti i wsp. wykazali bowiem nadmierną aktywację układu współczulnego w okresie zasypiania [52]. Uzyskane wyniki nie pozwalają potwierdzić hipotezy o zmianie aktywności układu wegetatywnego u osób z bezsennością w wyniku leczenia mirtazapiną, ale trend wykazany w zakresie częstotliwości odpowiadającej aktywności przywspółczulnej może sugerować potrzebę dalszych badań. Brak istotności statystycznej obserwowanych zmian może wynikać z niewielkiej liczebności grupy badanej, można przypuszczać, że w większej grupie wyniki mogłyby być bardziej miarodajne. Należy również pamiętać, że wyniki badania HRV u osób z bezsennością często dają niejednorodne wyniki, głównie ze względu na małą liczebność grup lub krótkie okresy poddawane analizie [93]. Wartościowe byłoby również porównanie zmienności akcji serca w ciągu dnia i nocy. Spiegelhalder i wsp wykazali bowiem, że spadek akcji serca w nocy w stosunku do czuwania w dzień jest mniejszy u osób z bezsennością niż u osób zdrowych, a spadek aktywności przywspółczulnej dotyczył wyłącznie pacjentów z obiektywnie skróconym czasem snu [33]. W metaanalizie przeprowadzonych jak dotąd badań wpływu leków przeciwdepresyjnych na zmienność akcji serca stwierdzono brak takiego wpływu dla mirtazapiny [94], trzeba jednak zauważyć że badania te nie dotyczyły osób z bezsennością pierwotną.

W przeprowadzonym niedawno badaniu obejmującym nieleczonych pacjentów z depresją, z bezsennością oraz osoby zdrowe dokonano porównania parametrów aktywności układu autonomicznego za pomocą pomiaru HRV. Parametry HRV były porównywalne w grupach osób z depresją i bezsennością i różniły się istotnie od tych obserwowanych w grupie osób zdrowych. Parametry wskazujące na aktywność przywspółczulną były obniżone w depresji i bezsenności. Z tym obniżeniem korelowały wartości w skali oceniającej jakość snu - Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) oraz wiek. Powyższe obserwacje dotyczyły czuwania. Podczas snu zmiany w HRV u osób z depresją były podobne, natomiast u osób z bezsennością nie obserwowano takiego osłabienia aktywności przywspółczulnej. Co ciekawe, pomimo korelacji parametrów HRV z nasileniem bezsenności ocenianym w PSQI nie było korelacji z oceną nastroju. W grupach osób chorych w nocy mniejsza była złożoność fizjologiczna w porównaniu do osób zdrowych [54]. Nadmierne wzbudzenie autonomiczne jest również czynnikiem predysponującym do wystąpienia bezsenności w reakcji na stres. Osoby z niską aktywnością współczulną poddane takiemu samemu stresowi nie reagują bezsennością [46].

Mirtazapina okazała się lekiem dość dobrze tolerowanym. Uczestnicy badania nie zgłaszali istotnych i trudnych do tolerowania działań niepożądanych, wyjątkiem był jeden z uczestników badania, który odstawił lek i przerwał swój udział w badaniu z uwagi na zbyt dużą senność w ciągu dnia. Senność w ciągu dnia była objawem dość powszechnym wśród osób badanych, zazwyczaj jednak ustępowała po kilku dniach stosowania leku. Innym działaniem niepożądanym często zgłaszanym przez osoby leczone mirtazapiną jest przyrost masy ciała wynikający ze zwiększenia apetytu. Wśród osób z grupy badanej przyrost masy ciała odnotowano u wszystkich osób, które ukończyły badanie i wynosił on średnio 2,58 kg, różnica była istotna statystycznie. Trudno jest jednak jednoznacznie określić czy przyrost masy ciała był wyłącznie wynikiem przyjmowania mirtazapiny. Efekt ten jest najprawdopodobniej związany z tym samym mechanizmem działania, który uznaje się za odpowiedzialny za powstawanie działania terapeutycznego mirtazapiny, czyli selektywnym antagonizmem ośrodkowych receptorów histaminergicznych H₁. Efekt ten może być silniejszy przy stosowaniu mniejszych dawek, z uwagi na to, że mirtazapina ma wtedy najsilniejsze powinowactwo właśnie do tych receptorów. Przy zwiększeniu dawki wspomniane działania niepożądane są mniejsze z uwagi na dołączenie się innych działań leku, czyli nasilenie neuroprzeżywania serotoninergetycznego oraz noradrenergetycznego.

W rozważaniach na temat skuteczności leku nie sposób nie odnieść się do efektu placebo. Idealnie przeprowadzone badanie oceniające skuteczność określonej metody terapeutycznej powinno zawierać grupę kontrolną przyjmującą placebo (lub lek referencyjny), a pacjenci powinni być przydzielani do poszczególnych grup badanych metodą losową. Z uwagi na zakładaną niewielką liczebność grupy badanej oraz stopień skomplikowania procedury badawczej, nie zdecydowano się na randomizację i stosowanie placebo. Liczebność grupy stosującej placebo oraz lek badany byłaby zbyt mała do wyciągnięcia jakichkolwiek wniosków. Placebo to nie tylko obojętna biologicznie substancja (placebo farmakologiczne), ale również efekty psychologiczne mogące wpływać na wynik leczenia (placebo psychologiczne). Omawiając wyniki skuteczności leczenia bezsenności w badaniu otwartym należy pamiętać o potencjalnym efekcie placebo psychologicznego. W przypadku badań skuteczności interwencji terapeutycznych w bezsenności można wyróżnić pięć składających się na nie elementów [95]:

- a) Regresja do średniej
- b) Efekt Hawthorne'a
- c) Oczekiwanie
- d) Dysonans poznawczy
- e) Niespecyficzny wpływ udziału w badaniu klinicznym

Można założyć, że wymienione powyżej elementy psychologicznego efektu placebo mogły mieć wpływ na poprawę kliniczną u pacjentów biorących udział w badaniu, chociaż Belanger i wsp. uważają, że w badaniach osób z bezsennością wpływ na całkowity czas snu, czas czuwania wtrąconego oraz latencję snu ma wyłącznie placebo farmakologiczne, a placebo psychologiczne oraz lista oczekujących nie wywierają takiego efektu [96].

Przy ocenie wyników badania należy wziąć pod uwagę także brak jedności co do metodologii pomiaru efektów w badaniach interwencji terapeutycznych w bezsenności. Wszystkie zastosowane w tej pracy doktorskiej metody oceny snu nocnego (polisomnografia, aktygrafia, dzienniczki snu) są zalecane w tego typu badaniach i chociaż polisomnografię uznaje się za „złoty standard” to wskazane jest łączne stosowanie tych procedur [97]. Ograniczeniem badania polisomnograficznego jest jego stopień skomplikowania oraz koszty, stąd najlepszym kompromisem pomiędzy nakładem pracy i kosztów a rzetelnością wyników jest przeprowadzenie badania w ciągu dwóch kolejnych nocy. Do analizy służy wynik z

drugiej nocy lub średnia z obu nocy – jak już zaznaczono, w tej pracy do analizy służył wynik uzyskany drugiej nocy, pierwszą noc traktowano jako noc adaptacyjną. Z uwagi na zmienne natężenie objawów bezsenności (po 1-3 nocach bezsennych u 89% osób pojawia się noc wyrównawcza- dobrze przespana [98]) badanie trwające 2 noce może nie być reprezentatywne i dlatego wskazane jest uzupełnienie go o inne badanie obiektywne, np. aktyografię oraz badania subiektywne, np. dzienniczki snu czy badania kwestionariuszowe, np. Ateńska Skala Bezsenności, LSEQ, PSQI, CGI, ISI. Dla uzyskania optymalnego efektu wymienione narzędzia badawcze powinny być stosowane przez cały czas trwania badania, przy czym uznaje się, że minimalny czas prowadzenia dzienniczka snu wynosi 7 dni [97] i taki właśnie przyjęto w tej pracy.

Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonych badań potwierdzono hipotezy badawcze: mirtazapina skraca latencję snu w ocenie subiektywnej; wydłuża całkowity czas snu oraz skraca czas czuwania wtrąconego, zarówno w ocenie subiektywnej jak i obiektywnej. Potwierdzono również, że mirtazapina poprawia subiektywnie ocenianą jakość snu.

Nie potwierdzono hipotezy dotyczącej zmniejszenia stopnia wzbudzenia oraz zmniejszenia aktywności współczulnej przez mirtazapinę u pacjentów leczonych tym lekiem z powodu bezsenności nieorganicznej.

W związku z niespójnymi wynikami badań aktygraficznych i polisomnograficznych oraz nierozstrzygającymi wynikami oceny HRV celowe jest rozszerzenie badań o większą grupę pacjentów. Wobec trendu obserwowanego w ocenie zmienności akcji serca konieczne jest wykonanie dokładniejszej oceny aktywności współczulnej oraz aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza w oparciu o pomiar stężenia kortyzolu. W pierwotnym projekcie badania zostało to uwzględnione, jednakże trudności obiektywne sprawiły, że ten element oceny funkcji osi HPA nie mógł zostać zrealizowany.

6. Wnioski

Mirtazapina jest skuteczna w leczeniu bezsenności nieorganicznej zarówno w ocenie subiektywnej, jak też w oparciu o przyjęte metody obiektywne.

Nie potwierdzono hipotezy o zmniejszeniu nadmiernego wzbudzenia przez mirtazapinę.

Badania przeprowadzone w ramach tej pracy nie dostarczyły dowodów przemawiających za zmniejszeniem aktywności współczulnej w bezsenności nieorganicznej.

Pełna weryfikacja przyjętych hipotez wymaga rozszerzenia badań przy użyciu precyzyjniejszych metod oceny aktywności współczulnej oraz aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

7. Piśmiennictwo

1. Narębski J. Zapis EEG w czasie snu z uwzględnieniem dojrzałości mózgu. W: Majkowski J. Red. Elektroencefalografia kliniczna, PZWL Warszawa 1979.
2. Nowicki Z. Uwagi ogólne dotyczące problematyki snu. *Sen* 2002; 2; SupplA: A1-A6
3. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A.L; Quan S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification. AASM, Westchester 2007;
4. Pracki T, Pracka D, Ziółkowska Kochan M, Tafil-Klawe M, Szota A. Polisomnografia – reguły klasyfikacji stadiów snu. *Sen* 2008;8;1:57-60
5. Szelenberger W. Neurobiologia snu. W: Rybakowski J, Pużyński S, Wciórka J (red) *Psychiatria. Podstawy psychiatrii tom 1*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010: 210-218
6. Berezińska M, Zawilska J.B. Hipokretyny – rola w regulacji rytmu sen-czuwanie i patogenezie narkolepsji *Postępy Hig Med Dosw* 2007;61:1-12
7. Borbely A. Tajemnice snu. PWN Warszawa 1990: 176-179
8. Szelenberger W. Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem. *Sen* 2006; 6 Suppl A: A1-A10
9. Wciórka Jacek (red). Kryteria diagnostyczne według DSM-IV., Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2008: 215
10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków-Warszawa 1998: 107-108
11. International Classification of Sleep Disorders, Second Edition. American Academy of Sleep Medicine 2005
12. Kushida C.A I wsp. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28 (4):499-521
13. Krystal A.D., Edinger J. D Measuring sleep quality.. *Sleep Medicine* 2008; 9 (Suppl.1): S10-S17

14. Sadeh A, Acebo Ch The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews* 2002 6 (2): 113-124
15. Natale V, Plazzi G, Martoni M. Actigraphy in the assessment of insomnia: A quantitative approach. *Sleep* 2009; 32 (6): 767-771
16. Soldatos C.R., Dikeos D.G., Paparrigopoulos T.J. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale *Journal of Psychosomatic Research* 2003; 55: 263-267
17. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos T.J. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000;48:555– 60
18. Fornal-Pawłowska M, Wołyńczyk-Gmaj D, Szelenberger W. Walidacja Ateńskiej Skali Bezsenności. *Psychiatria Polska* 2011;45;2:211-221
19. Tarrasch R, Laudon M, Zisapel N. Cross-cultural validation of the Leeds sleep evaluation questionnaire (LSEQ) in insomnia patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003; 18:603-610
20. Ohayon MM, Roth T. What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res* 2001 Dec;51(6):745–55
21. Roth T. Roehrs T., Pies R. Insomnia: Pathophysiology and implications for treatment. *Sleep Medicine Reviews* 2007;11:71-79
22. Kiejna A., Rymaszewska J., Wojtyniak B., Stokwiszewski J. Prevalence of insomnia in Poland — results of the National Health Interview Survey. *Acta Neuropsychiatrica* 2003; 15 (2): 68–73.
23. LeBlanc M. i wsp. Incidence and risk factors of insomnia In a population-based sample. *Sleep* 2009; 32 (8):1027-1037
24. C.M. Morin, M. LeBlanc, M. Daley, J.P. Gregoire, C. Merette Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors *Sleep Medicine* 7 (2006) 123–130
25. Voyer Philippe i wsp. Prevalence of insomnia and its associated factors in elderly long-term care residents. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2006 (42): 1-20

26. Szelenberger W., Skalski M. Epidemiologia zaburzeń snu w Polsce. Doniesienie wstępne. W: Nowicki Z., Szelenberger W. (red.) Zaburzenia snu. Diagnostyka i leczenie. Wybrane zagadnienia. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 1999; 57–63.
27. Zeitlhofer J., Rieder A., Kapfhammar G. i wsp. Epidemiology of sleep disorders in Austria. *Wien Klin. Wochenschr.* 1994; 106 (3):86–88
28. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.M., Vela-Bueno A., Kales A. Insomnia in central Pennsylvania. *J. Psychosom. Res.* 2002; 53: 589–592
29. Badzio-Jagiello H. Analiza przebiegu snu jako czynnik różnicujący najczęstsze zespoły psychopatologiczne u pacjentów hospitalizowanych. *Sen* 2002;2;1:1-14
30. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psych Res* 2003; 37; (1): 9-15
31. Chang PP i wsp. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 1997 146; 2: 105-14
32. Szklo-Coxe M. Prospective associations of insomnia markers and symptoms with depression. *Am J Epidemiol* 2010;171: 709-720
33. Spiegelhalter K. i wsp. Heart rate and heart rate variability in subjectively reported insomnia. *J Sleep Res* 2011, 20: 137-145
34. McCall WV i wsp. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med.* 2010 Oct;11(9):822-7
35. Sarsour K. i wsp. Association of insomnia severity and comorbid medical and psychiatric disorders in a health plan-based sample: Insomnia severity and comorbidities. *Sleep Medicine* 2010; 11: 69-74
36. Varkevisser M, G.Kerkhof Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study *Journal of Sleep Research* 2005, 14: 49059
37. Bolge S.C i wsp. Association of insomnia with quality of life, work productivity and activity impairment. *Qual Life Res* 2009;18: 415-422

38. Leigh J.P. Employee and job attributes as predictors of absenteeism in a national sample of workers: The importance of health and dangerous working conditions. *Soc Sci Med* 1991; 43:127-137
39. Johnson L.C., Spinweber C.L. Quality of sleep and performance in the navy: a longitudinal study of good and poor sleepers. W: Guilleminault C., Lugaresi E. (red.). *Sleep/wake disorders:natural , epidemiology and long-term evolution*. Raven Press, New York 1983; 13–28
40. Weyerer S., Dilling H. Prevalence and treatment of insomnia in the community: results from the Upper Bavarian field study. *Sleep* 1991; 14: 392–398
41. Krystal A.D., Edinger J.D. Sleep EEG predictors and correlates of the response to cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep* 2010; 33 (5): 669–677
42. Tang N.K.Y., Harvey A.G. Effects of cognitive arousal and physiological arousal on sleep perception. *Sleep* 2004; 27 (1): 69–78
43. De Valck E., Cluydts R., Pirrera S. Effect of cognitive arousal on sleep latency, somatic and cortical arousal following partial sleep deprivation. *J. Sleep Res.* 2004; 13: 295–304
44. Baglioni C., Lombardo C., Bux E. i wsp. Psychophysiological reactivity to sleep-related emotional stimuli in primary insomnia. *Behav. Res. Ther.* 2010; 48: 467–475
45. Bonnet M. H, Arand D. L. Hyperarousal and insomnia *Sleep Medicine Reviews* 1997 vol 1, no 2: 97-108
46. Bonnet M.H., Arand D.L. Hyperarousal and insomnia: State of the science. *Sleep Medicine Reviews* 2010; 14: 9-15
47. Bastien CH, St-Jean G, Morin CM, Turcotte I, Carrier J. Chronic psychophysiological insomnia: hyperarousal and/or inhibition deficits? An ERPs investigation. *Sleep* 2008;31(6):887–98.
48. Yang CM, Lo HS. ERP evidence of enhanced excitatory and reduced inhibitory processes of auditory stimuli during sleep in patients with primary insomnia. *Sleep* 2007;30(5):585–92
49. Bonnet M.H, Arand D. L. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med* 1998, 60: 610-615

50. Scholz U.J., Bianchi A. M., Cerutti S., Kubicki S. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiology & Behavior* 1997, 62;5: 1037-1043
51. Nofzinger E.A i wsp. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2126-2129
52. De Zambotti M. i wsp. Sleep onset and cardiovascular activity in primary insomnia. *J Sleep Re* 2011, 20: 318-325
53. Jurysta F i wsp. The impact of chronic primary insomnia on heart rate-EEG variability link. *Clinical Neurophysiology* 2009; 120: 1054-1060
54. Su-Chang F. Chun-Jen H. Tsung-Tsair Y. Pei-Shan T. Heart rate variability and daytime functioning in insomniacs and normal sleepers: preliminary results. *J Psychosom Res* 2008; 65:23-30
55. Vgontzas A.N., Chrousos G.P. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002 (31): 15-36
56. Richardson GS, Roth T. Future directions in the management of insomnia. *J Clin Psychiat* 2001; 62 (Suppl.10):39-45
57. Schule C. i wsp. Attenuation of hypothalamic-pituitary adrenocortical hyperactivity In depressed patients by mirtazapine. *Psychopharmacology* 2003; 166: 271-275
58. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(8):651-68
59. Nowicki Z. Przydatność kliniczna badań poligraficznych snu w endogennych zespołach depresyjnych. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna w Gdańsku. 1990
60. Pavlova M, Berg O, Gleason R, Walker F, Roberts S, Regestein Q. Self-reported hyperarousal traits among insomnia patients. *Journal of Psychosomatic Research* 51 (2001) 435– 441
61. Regestein QR, Dambrosia J, Hallett MH, Murawski B, Paine M. Daytime alertness in patients with primary insomnia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1529– 34

62. Richardson Gary S. Human physiological models of insomnia. *Sleep Medicine* 2007;8; Suppl4:S9-S14
63. Van Reeth O. i wsp. Interactions between stress and sleep: from basic research to clinical situations. *Sleep Med Rev.* 2000; 4; 2: 201-219
64. Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1987; 10 (4): 541–553
65. Ebben M.R., Spielman A.J. Non-pharmacological treatments for insomnia. *J. Behav. Med.* 2009; 32: 244–344
66. Fernández-Mendoza J., Vela-Bueno A., Vgontzas A.N. i wsp. Cognitive-emotional hyperarousal as a premorbid characteristic of individuals vulnerable to insomnia. *Psychosom. Med.* 2010; 72 (4): 397–403
67. Schmidt R.E., Gay P., Ghisletta P., Van der Linden M. Linking impulsivity to dysfunctional thought control and insomnia: a structural equation model. *J. Sleep Res.* 2010; 19: 3–11
68. Voderholzer U., Al-Shajlawi A, Weske G, Feige B., Riemann D. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depression and Anxiety* 2003; 17: 162-172
69. Skalski M., Fornal M., Szelenberger W. Rodzinne występowanie bezsenności nieorganicznej. *Sen* 2006; 6 (1): 1–7
70. Drake C.L., Scofield H., Roth T. Vulnerability to insomnia: The role of familial aggregation. *Sleep Med.* 2008; 9: 297–302
71. Harvey A.G. A cognitive model of insomnia. *Behav. Res. Ther.* 2002; 40: 869–893
72. Fernandez-Mendoza J., Calhoun S.L., Bixler E.O. i wsp. Sleep misperception and chronic insomnia in the general population: role of objective sleep duration and psychological profiles. *Psychosom. Med.* 2011; 73 (1): 88–97
73. Schutte-Rodin S. i wsp. Clinical Guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008; 4 (5):487-504

74. Moraes, Walter André dos Santos et al. Sedative antidepressants and insomnia. Rev. Bras. Psiquiatr. [online]. 2011, 33, 1:91-95 . Available from:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462011000100017&lng=en&nrm=iso>
75. Wiegand M. H. Antidepressants for the Treatment of Insomnia. A Suitable Approach? Drugs 2008; 68 (17): 2411-2417
76. Buscemi N. i wsp. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia In adults: a meta-analysis of RCTs. Journal of General Internal Medicine 2007;22: 1335-1350
77. Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. CNS Spectr 2009; 14 (10):536-546
78. Stahl S.M. Poradnik lekarza praktyka. Podstawy psychofarmakologii. Via Medica 2008:356-362
79. Remeron Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.schering-plough.pl/binaries/08_11_04_Remeron_30mg_ChPL_tcm172-180944.pdf
80. Atila Sami A.K, Leinonen Esa V.J. A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. CNS Drugs Reviews 2001; 7;3: 249-264
81. Timmer C.J, Ad Sitsen J.M, Delbressine L.P. Clinical Pharmacokinetics of Mirtazapine. Clin Pharmacokinet 2000; 38, (6): 461-474
82. Shen J. i wsp. Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine. Can J Psychiatry. 2006 Jan;51(1):27-34.
83. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Lavergne F, Wilmotte J. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression Neuropsychobiology 2002;46: 197-201
84. Schule C. i wsp. Endocrinological effects of mirtazapine in healthy volunteers. Prog Neuropsychopharm & Biol Psych. 2002; 26:1253-1261
85. Horstman S i wsp. Suppressive effect of mirtazapine on the HPA system in acutely depressed women seems to be transient and not related to antidepressant action. Psychoneuroendocrinology 2009; 34: 238-248

86. Laakmann G, Hennig J., Baghai T. Schule C. Influence of mirtazapine on salivary cortisol in depressed patients. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 31-36
87. Kennedy S.H, Lam R.W, Nutt D.J. Thase M.E. Depresja leczyć skuteczniej. *Via Medica* 2010 :8-26
88. Wichowicz H. Wieczorek D. Badanie przesiewowe depresji poudarowej z użyciem Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) *Psych Pol* 2011;XLV;4:505-514
89. Niemcewicz Sz. Psychofizjologiczne wykładniki bezsenności przewlekłej. *Sen* 2001; 1 (1):1-5
90. Harvey A.G, Stinson K, Whitaker K.L, Moskowitz D, Virk H. The subjective meaning of sleep quality: a comparison of individuals with and without insomnia. *Sleep* 2008; 31 (3): 383-393
91. Sarsour K. i wsp. Associations of nonrestorative sleep with insomnia, depression and daytime function. *Sleep Medicine* 2010 (11): 965-972
92. Jansson-Frojmark M. Lindblom K. A bidirectional relationship between anxiety and depression and insomnia? A prospective study in general population. *J Psychosom Res* 2008;64:443-449
93. Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders, *Sleep Med. Rev* 2011, doi:10.1016/j.smrv.2011.02.005 (In Press).
94. Kemp A.H i wsp. impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and metaanalysis. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 1067-1074
- 95 . Perlis M.L, McCall Vaughn W, Jungquist C.R, Pigeon W.R, Matteson S.E. Placebo effects in primary insomnia. *Sleep Med. Rev* 2005;9: 381-389
96. Belanger L. i wsp. Meta-analysis of sleep changes in control groups of insomnia treatment trials. *Journal of Sleep Research* 2007; 16:77-84
97. Morin C.M. Measuring outcomes in randomized clinical trials of insomnia treatments. *Sleep Med. Rev.* 2003;7;3:263-279

98. Perlis M.L., Swinkels C.M., Gehrman P.R., Pigeon W.R., Matteson-Rusby S.E., Jungquist C.R. The incidence and temporal patterning of insomnia: a pilot study. *J. Sleep Res.* 2010; 19: 31–35

8. Załączniki

Załącznik nr 1

ATEŃSKA SKALA BEZSENNOŚCI

Imię i Nazwisko.....

Wiek.....

Data badania.....

Proszę zakreślić numer przy haśle odpowiadającym wymienionym poniżej objawom, jeśli objawy te występowały co najmniej trzy razy w tygodniu w ciągu ostatniego miesiąca.

Zасыpianie po położeniu się do łóżka i zgaszeniu światła:

0. Szybkie
1. Nieznacznie opóźnione
2. Opóźnione
3. Bardzo opóźnione lub bezsenność przez całą noc

Budzenie się podczas nocy:

0. Nie występuje
1. Sporadycznie
2. Często
3. Bardzo często lub bezsenność przez całą noc

Budzenie się rano wcześniej niż planowano:

0. O zamierzonej godzinie
1. Nieznacznie wcześniej
2. Znacznie wcześniej
3. Dużo wcześniej lub bezsenność przez całą noc

Całkowity czas snu:

0. Wystarczający
1. Nieznacznie niewystarczający
2. Wyraźnie niewystarczający
3. Całkowicie niewystarczający lub bezsenność przez całą noc

Jakość snu niezależnie od czasu jego trwania:

0. Satisfakcjonująca
1. Nieznacznie niesatisfakcjonująca
2. Wyraźnie niesatisfakcjonująca
3. Całkowicie niesatisfakcjonująca

Samopoczucie następnego dnia:

0. Dobre
1. Nieznacznie gorsze
2. Wyraźnie gorsze
3. Wybitnie gorsze

Sprawność psychiczna i fizyczna następnego dnia:

0. Niezaburzona
1. Nieznacznie zaburzona
2. Wyraźnie zaburzona
3. Wybitnie zaburzona

Senność w ciągu dnia:

0. Nie zdarza się
1. Nieznaczna
2. Wyraźna
3. Bardzo nasilona

Załącznik nr 2

HADS-M

Zmodyfikowana Skala HADS

Autorzy wersji oryginalnej: A.S Zigmond. R.P. Snaith

Opracowanie: M. Majkowicz, K de Walden-Gałuszko, G. Chojnacka-Szawłowska

Lekarze są przekonani, że emocje odgrywają rolę w wielu chorobach. Jeśli Pana (i) lekarz pozna lepiej Pana (i) uczucia będzie mógł lepiej Panu (i) pomóc. Kwestionariusz ten jest przeznaczony do pomocy lekarzowi celem poznania Pana (i) samopoczucia. Proszę przeczytać każde zdanie i zakreślić każdą kratkę z odpowiedzią, która jest najbliższa temu, jak się Pan (i) czuł (a) podczas ostatniego tygodnia.

Proszę nie zastanawiać się zbyt długo nad odpowiedzią – Pana (i) natychmiastowa odpowiedź na każdy z punktów będzie prawdopodobnie bardziej trafna niż odpowiedź udzielona po dłuższym zastanowieniu.

1. Czuję (-am) się napięty (-a) lub podenerwowany (-a)

Większość czasu		
Sporo czasu		
Od czasu do czasu		
Wcale		

2. Wciąż cieszą mnie rzeczy, które zwykle sprawiały mi radość

Zdecydowanie tak samo		
Niezupełnie tak samo		
Tylko trochę		
Zupełnie nie		

3. Odczuwałem (-am) przerażające uczucie, jakby miało się zdarzyć coś okropnego

Tak, bardzo wyraźnie, coś bardzo złego		
Wyraźnie, ale nie tak bardzo złego		
Trochę, ale nie martwiło mnie to		
Wcale czegoś takiego nie odczuwałem (-am)		

4. Potrafię się śmiać i dostrzegać zabawną stronę zdarzeń

Tak samo jak kiedyś		
Teraz nie tak bardzo jak kiedyś		
Znacznie mniej niż kiedyś		
W ogóle nie		

5. Nachodzą mnie smutne myśli

Większą część czasu		
Sporo czasu		
Od czasu do czasu, ale niezbyt często		
Przypadkowo, nieregularnie		

6. Czuję się wesoły (-a) i pogodna (-a)

Wcale nie		
Nieczęsto		
Czasem		
Większość czasu		

7. Mogę siedzieć spokojnie i czuć się zrelaksowany (-a)

Zdecydowanie tak		
Zwykle		
Często		
Wcale nie		

8. Czuję się jakbym był (-a) „w psychicznym dołku”

Przez cały czas		
Bardzo często		
Od czasu do czasu		
Wcale nie		

9. Mam zatrważające uczucie, jakby mi się coś trzęsło w środku

Wcale nie		
Od czasu do czasu		
Dość często		
Bardzo często		

10. Przestałem (-am) interesować się swoim wyglądem zewnętrznym

Całkowicie przestałem (-am) się interesować		
Nie dbam o siebie tak jak powinien (powinnam)		
Nie jestem w stanie dbać o siebie		
Dbam o siebie tak jak zawsze		

11. Nie mogę spokojnie usiedzieć na miejscu

W bardzo znacznym stopniu		
W znacznym stopniu		
Rzadko		
Mogę usiedzieć spokojnie		

12. Oczekuję z radością na różne sprawy

Tak bardzo jak kiedyś		
Mniej niż kiedyś		
Zdecydowanie mniej niż zwykle		
Wcale nie		

13. Miewam nagle uczucie panicznego lęku

Bardzo często		
Dość często		
Niezbyt często		
Wcale		

14. Mogę się cieszyć dobrą książką, programem RTV

Często		
Czasami		
Niezbyt często		
Bardzo rzadko		

15. Zdarzało się, że w ciągu ostatniego tygodnia wybuchałem (-am) gniewem

Często		
Czasami		
Rzadko		
Wcale		

16. Zdarzało się, że denerwowałem (-am) się, „złościłem (-am) się” wewnątrz

Często		
Czasami		
Rzadko		
Wcale		

Załącznik nr 3

Skala Nadmiernego Wzbudzenia Regesteina

Proszę określić, w jaki sposób każde z poniższych twierdzeń odnosi się do Pani/Pana.

0- wcale, 1-w niewielkim stopniu, 2-umiarkowanie, 3-w bardzo dużym stopniu

1. Jestem osobą dobrze zorganizowaną.
2. Rano budzę się powoli.
3. Jestem uważnym, starannym pracownikiem.
4. Często błędzę gdzieś myślami.
5. Myślę dużo o uczuciach.
6. Jaskrawe światła, hałas, tłum, ruch uliczny przeszkadzają mi.
7. Wieczór to dla mnie najlepsza pora dnia.
8. Nie mogę się zdrzemnąć, nawet kiedy próbuję.
9. Staram się przewidywać problemy
10. W mojej sypialni jest bałagan
11. Biorę rzeczy do siebie
12. Jestem rozbity/a kiedy mam dużo rzeczy na głowie
13. Jestem bardzo szczegółowy/a
14. Mam problemy z zaśnięciem
15. Jestem osobą bardzo ostrożną
16. W łóżku nie mogę uspokoić moich myśli
17. Nagły hałas wywołałby u mnie długą reakcję
18. Jestem przesadnie skrupulatny/a
19. Kofeina ma na mnie silne działanie
20. W obliczu niepowodzeń popadam w depresję
21. Mój sposób działania jest bardzo przewidywalny
22. Niektóre myśli nachodzą mnie zbyt często
23. Długo podejmuję decyzje
24. Po alkoholu robię się śpiący/a
25. Jestem płaczliwy/a
26. Długo rozmyślam o rzeczach które się wydarzyły

Załącznik nr 4

Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

KWESTIONARIUSZ OCENY SNU		
<i>Proszę zaznaczyć pionową kreską miejsce na linii, które najlepiej odzwierciedla Pana/i odpowiedź.</i>		
Zasypiałem(am) ubiegłej nocy:.		
1.	trudniej niż zwykle	łatwiej niż zwykle
2.	wolniej niż zwykle	szybciej niż zwykle
3.	czując się mniej senny(a) niż zwykle	czując się bardziej senny(a) niż zwykle
Jak Pan(i) ocenia jakość swojego snu ubiegłej nocy w porównaniu ze swoim normalnym snem?		
4.	bardziej niespokojny niż zwykle	bardziej spokojny(a) niż zwykle
5.	budziłem(am) się częściej niż zwykle	budziłem(am) się rzadziej niż zwykle
Jak przebiegało Pana(i) budzenie się dzisiejszego ranka w porównaniu z tym, jak budzi się Pan(i) zazwyczaj?		
6.	trudniej niż zwykle	łatwiej niż zwykle
7.	trwało dłużej niż zwykle	trwało krócej niż zwykle
Jak czuł(a) się Pan(i) budząc się?		
8.	zmęczony(a)	wyspany(a) "świeży(a)"
Jak się Pan(i) czuje teraz?		
9.	zmęczony(a)	wyspany(a) "świeży(a)"
Jakie było Pani/Pana poczucie równowagi i koordynacja ruchów podczas dzisiejszego wstawania?		
10.	gorsze	lepsze

Załącznik nr 5

Dzienniczek Snu

Imię..... Nazwisko..... wiek.....

Data rozpoczęcia prowadzenia dzienniczka.....

Proszę przechowywać dzienniczek w pobliżu łóżka.

Proszę wypełniać dzienniczek każdego dnia, rano.

Dzień 1

SEN

położenie się do łóżka	godz.....
zaśnięcie	godz.....
ilość wybudzeń w ciągu nocy	czas (suma).....
wstanie z łóżka	godzina.....
czas snu w nocy	czas (suma).....
czas snu w ciągu dnia (drzemki)	czas (suma).....

Uwagi.....

Dzień 2

SEN

położenie się do łóżka	godz.....
zaśnięcie	godz.....
ilość wybudzeń w ciągu nocy	czas (suma).....
wstanie z łóżka	godzina.....
czas snu w nocy	czas (suma).....
czas snu w ciągu dnia (drzemki)	czas (suma).....

Uwagi.....

Dzień 3

SEN

położenie się do łóżka	godz.....
zaśnięcie	godz.....
ilość wybudzeń w ciągu nocy	czas (suma).....
wstanie z łóżka	godzina.....
czas snu w nocy	czas (suma).....
czas snu w ciągu dnia (drzemki)	czas (suma).....

Uwagi.....

Dzień 4SEN

położenie się do łóżka	godz.....
zaśnięcie	godz.....
ilość wybudzeń w ciągu nocy	czas (suma).....
wstanie z łóżka	godzina.....
czas snu w nocy	czas (suma).....
czas snu w ciągu dnia (drzemki)	czas (suma).....

Uwagi.....

Dzień 5SEN

położenie się do łóżka	godz.....
zaśnięcie	godz.....
ilość wybudzeń w ciągu nocy	czas (suma).....
wstanie z łóżka	godzina.....
czas snu w nocy	czas (suma).....
czas snu w ciągu dnia (drzemki)	czas (suma).....

Uwagi.....

Dzień 6SEN

położenie się do łóżka	godz.....
zaśnięcie	godz.....
ilość wybudzeń w ciągu nocy	czas (suma).....
wstanie z łóżka	godzina.....
czas snu w nocy	czas (suma).....
czas snu w ciągu dnia (drzemki)	czas (suma).....

Uwagi.....

Dzień 7SEN

położenie się do łóżka	godz.....
zaśnięcie	godz.....
ilość wybudzeń w ciągu nocy	czas (suma).....
wstanie z łóżka	godzina.....
czas snu w nocy	czas (suma).....
czas snu w ciągu dnia (drzemki)	czas (suma).....

Uwagi.....