

# Poremećaji spavanja i njihovo liječenje

---

**Baček, Marija**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:247383>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Baček

**POREMEĆAJI SPAVANJA I NJIHOVO LIJEČENJE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.godina

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Kliničke farmacije

Mentor(i) rada: Doc.prim.dr.sc.MiroslavHerceg,dr.med.spec.psihijatar

Specijalistički rad obranjen je dana \_11.05.2021.\_ u/na \_\_\_\_\_Zagrebu\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Lidija Bach Rojecky
2. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca
3. prim.dr.sc.MiroslavHerceg,dr.med.spec.psihijatar
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_

Rad ima \_\_95\_\_ listova.

## PREDGOVOR

Specijalistički rad studija Klinička farmacija prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen u Klinici za psihijatriju Vrapče pod stručnim vodstvom doc.prim.dr.sc. Miroslava Herceg, dr.med.spec.psihijatar.

Zahvaljujem svome mentoru doc.prim.dr.sc. Miroslavu Herceg na susretljivosti, ljubaznosti i pomoći pri izradi ovog specijalističkog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci, razumijevanju i ljubavi.

## SAŽETAK

Jedna od osnovnih fizioloških potreba svih životinjskih vrsta pa tako i čovjeka, uz reprodukciju i prehranjivanje, je spavanje. Smanjena sposobnost koncentracije, oslabljeni refleksi, oslabljen imunitet, poremećaj metabolizma, povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti i dijabetes, su samo neke od posljedica uzrokovane poremećajima spavanja. U današnjem svijetu to predstavlja sve veći problem zbog sve veće učestalosti, zanemarivanja i u konačnici neodgovarajućeg liječenja. Poremećaji spavanja se ne prepoznaju, simptomi se ne liječe, ili se liječe nepravilno, a lijekovi se propisuju prečesto, dugotrajno i u prevelikim dozama.

U tom kontekstu, ovim se radom htjelo prikazati glavne karakteristike poremećaja spavanja i ukazati na dugoročnu dobrobit liječenja istog biljnim pripravcima i nefarmakološkim mjerama. Tematika obrađena u ovom radu uključuje nesanicu, liječenje poremećaja raznim metodama poput farmakoloških lijekova, biljnih pripravaka i nefarmakoloških mjera te te uloge koju ljekarnici imaju u zbrinjavanju istih. Ljekarnici, kao zadnja karika u lancu te glavna poveznica između pacijenta, liječnika i lijeka, svojim stručnim znanjem doprinose boljoj individualizaciji terapije, poboljšanju ishoda liječenja i kvalitetnijem načinu života te su stoga neizostavni dio proučavanja poremećaji spavanja. Iako sve gore spomenute metode liječenja imaju svoje prednosti i nedostatke, naglasak je u ovom radu stavljen na nefarmakološke mjere. Razlog tome je pozitivan utjecaj koje te mjere imaju na kvalitetu života pojedinca i na smanjenje učestalosti kardiovaskularnih i drugih metaboličkih poremećaja, istovremeno smanjujući mogućnost zlorabe i ovisnosti o farmakološkim lijekovima koji mogu dovesti do niza drugih komplikacija.

Da bi bilo moguće dati detaljan pregled poremećaja spavanja i dostupnih metoda liječenja, pretražena je relevantna znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija,

baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europske agencije za lijekove (EMA), te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baze podataka (Cochrane, PubMed, ScienceDirect) uključivale su sljedeće pojmove: insomnia, melatonin, orexin, suvorexant, aschwaganda, REM, nREM, sleeping disorder i dr.

Iz detaljne analize provedene i prikazane u ovom radu, jasno je kako je poremećaje spavanja potrebno ozbiljno shvatiti te kako se liječenju istih treba pristupiti uzimajući u obzir svakog pojedinca zasebno, sa svim njegovim/njezinim konkretnim simptomima. Ako se tako pristupi, biti će moguće naći "idealno" rješenje za svakog pojedinca te se na taj način ne samo smanjiti pojavnost poremećaja, nego i poboljšati kvaliteta tog istog pojedinca, a samim time i društva.

## SUMMARY

One of the basic physiological needs of all animal species, including humans, in addition to reproduction and nutrition, is sleeping. Reduced ability to concentrate, inadequate reflexes, weakened immunity, metabolism disturbance, increased risk of cardiovascular diseases and diabetes, are only some of the consequences of sleep disorders. Nowadays, this presents a growing problem due to increased prevalence of the disorder, a neglect in dealing with it and in the end, in adequate treatment of it. Sleep disorders are often not recognised by society, their symptoms are rarely treated (or treated incorrectly), and the medicines are prescribed too often, for too long periods and in excessive doses.

The goal of this paper is to show the main characteristics of sleep disorders and to point out benefits of herbal preparations and non-pharmacological measures. Topics covered in this paper include insomnia, treatment of disorders by various methods such as pharmacological drugs, herbal preparations and non-pharmacological measures, and the role that pharmacists play in their care. Pharmacists, as the last link in the chain and the main link between patient, doctor and drug, with their expertise contribute to better individualisation of therapy, improved treatment outcomes, and better quality of patients' life. Although all the above mentioned methods of treatment have their advantages and disadvantages, the emphasis in this paper is placed on non-pharmacological measures. The reason for this is the positive impact that these measures have on an individual's quality of life and on reducing the frequency of cardiovascular and other metabolic disorders, while reducing the possibility of abuse and addiction on pharmacological drugs that can lead to a number of other complications.

In order to provide a detailed overview of sleep disorders and available treatment methods, relevant scientific and professional literature, publications of professional associations and institutions, the drug database of the Agency for Medications and Medicinal Products (HALMED), the European Medicines Agency (EMA) and other available sources were searched. Database search keywords (Cochrane, PubMed, ScienceDirect) included the following terms: insomnia, melatonin, orexin, suvorexant, aschwagandha, REM, NREM, sleepind disorder, etc.

From the detailed analysis conducted and presented in this paper it is clear that sleeping disorders should be taken seriously, and that they require an individual approach to each patient with all their symptoms. If approached in this way, it will be possible to find the "ideal" solution for each individual, thus not only reducing the occurrence of the disorder, but also improving the quality of that same individual, and thus society.



## SADRŽAJ

1. UVOD .....	2
1.1.FIZIOLOGIJA SPAVANJA	
1.1.1. CIRKADIJANI RITAM .....	3
1.1.2. FIZIOLOGIJA SPAVANJA.....	6
1.1.3. REM I NREM STADIJ .....	16
1.1.4. NEUROTRANSMITERI.....	19
1.1.5. OREKSINSKI SUSTAV .....	20
1.2. POREMEĆAJI SPAVANJA OPĆENITO.....	26
1.2.1. APNEJA U SNU .....	34
1.2.2. NARKOLEPSIJA .....	35
1.2.3. SINDROM NEMIRNIH NOGU .....	38
1.2.4. NESANICA .....	39
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	49
3. MATERIJALI I METODE .....	50
4. RASPRAVA – SUSTAVNI PREGLED SAZNAVANJA O TEMI	
4.1.LIJEČENJE.....	51
4.1.1. FARMAKOTERAPIJA.....	54
4.1.1.1.AGONISTI GABA .....	55
4.1.1.2.ANTIDEPRESIVI.....	57
4.1.1.3.ANTISPIHOTICI.....	61
4.1.1.4.GABAPENTIN, PREGABALIN.....	63
4.1.1.5.MELATONIN.....	63
4.1.1.6.ANTIPSIHOTICI NOVOG MEHANIZMA .....	64
4.1.2. PSIHOTERAPIJA.....	65
4.1.3. TERAPIJA KONTROLE STIMULUSA.....	65
4.1.4. RESTRIKCIJA SPAVANJA .....	66
4.1.5. RELAKSACIJA.....	66
4.1.6. KOGNITIVNA TERAPIJA.....	67
4.1.7. HIGIJENA SPAVANJA .....	68
4.1.8. TERAPIJA SVIJETLOM .....	69
4.1.9. BILJNI PRIPRAVCI.....	70
4.1.9.1.VALERIJANA.....	70

4.1.9.2.MATIČNJAK.....	71
4.1.9.3.HMELJ.....	72
4.1.9.4.PASIFLORA.....	72
4.1.9.5.PAPRENA METVICA.....	73
4.1.9.6.RUŽMARINSKA KISELINA.....	73
4.1.9.7.ALOE VERA.....	74
4.1.9.8.ASHWAGANDA.....	75
4.2.ULOGA LJEKARNIKA.....	77
5. ZAKLJUČAK.....	79
6. POPIS KRATICA.....	81
7. LITERATURA.....	83
8. ŽIVOTOPIS.....	87

## 1. UVOD

Spavanje, kao prirodno stanje, jedna je od osnovnih ljudskih potreba te je od vitalne važnosti za zdravlje, kako psihičko tako i fizičko, i za dobrobit svakog čovjeka. Ljudskim organizmom upravlja biološki sat koji određuje kvalitetu stanja budnosti i pravilnost izmjene faza spavanja tijekom noći. Ovaj vitalni proces ljudskog bića, pažljivo je orkestriran od strane mozga i sastoji se od cikličkih prijelaza između brzih pokreta očiju (REM – Rapid eye movement) i spavanja bez REM (nREM). Novorođenčad i dojenčad do godine dana starosti spavaju 16-22 sata dnevno, školska djeca do puberteta spavaju oko 10 sati, odrasle osobe (radno aktivne) spavaju u prosjeku 8 sati (7-9h), dok je starijoj populaciji dovoljno 6-7 sati. Spavanje ima nenadoknadivo značenje za oporavak metabolizma, regeneraciju i rast stanica te obnavljanje receptorskog sustava. Također, spavanjem se postiže i stabilizacija procesa pamćenja. U određenom periodu života, 1/3 ljudi će iskusiti nedostatak sna kroz period od par dana, tjedana ili mjeseci. Ubrzani način života, loše prehrabene navike, loša higijena spavanja, slaba fizička aktivnost, emocionalni stres, razne bolesti, samo su neki od čimbenika koji uzrokuju probleme sa spavanjem. Važno je naglasiti da loša kvaliteta sna i nedovoljan san mogu imati ozbiljne posljedice po zdravlje kao što je smanjena radna sposobnost, koncentracija, učenje, pamćenje, rješavanje problema, a povećava se rizik od ozljeda, infekcija, pretilosti, kardiovaskularnih bolesti, anksioznosti, depresije. Poremećaji spavanja su česti i u općoj populaciji i među onima koji boluju od psihičkih i tjelesnih poremećaja. Prevalencija nesanice se kreće od 10% do 50% te je češća kod žena nego kod muškaraca. Liječenje se zasniva na psihološkim metodama te farmakoterapiji, biljni pripravcima i nefarmakološkim mjerama. Od farmakoloških lijekova, najzastupljeniji su agonisti GABA receptora, o kojima je veliki dio populacije postao ovisan zbog prekomjernog propisivanja. Od prirodnijih supstanci najviše je preparata koji sadrže melatonin, kao prirodni regulator sna, dok su novija istraživanja sve više usmjerena prema

antagoniziranju oreksinskog receptora koji je odgovoran za održavanje stanja budnosti. Postoje i radovi koji pokazuju povaljan učinak određenih biljnih preparat na reguliranje sna, poput Ashwagande, Aloe vere i ružmarinske kiseline.

## **1.1. FIZIOLOGIJA SPAVANJA**

### **1.1.1. CIRKADIJANI RITAM**

Istraživanjima se došlo do saznanja kako tijelo stvara vlastite cikluse aktivnosti i neaktivnosti. Životinjski organizmi generiraju otprilike 24-satne cikluse budnosti i spavanja, čak i kada su uvjeti rasvjete, temperature, buke ili bilo koje druge varijable krajnje postojani. Životinje se vrlo često moraju pripremiti na promjenu okolišnih čimbenika i prije no što one doista nastupe. Kako ptica selica zna koje je godišnje doba? Kako zna kada treba započeti putovanje na jug? Očigledno ima neki unutarnji mehanizam – svojevrsni kalendar. Ovaj se proces odvija prema točno određenom ritmu - endogenom cirkaannualnom ritmu, u trajanju od otprilike jedne godine. Životinje imaju i endogene cirkadijane ritmove u trajanju od otprilike jednog dana. Cikličke promjene aktivnosti su temeljno obilježje života, a skupno ih nazivamo bioritmovima. Najznačajniji primjer upravo je ciklus budnosti i spavanja.

Poriv za spavanjem, ne ovisi samo o tome koliko smo nedavno spavali, već i o tome koje je doba dana ili noći. Sisavci, pa tako i ljudi, imaju cirkadijane ritmove budnosti i spavanja, učestalosti jedenja i pijenja, tjelesne temperature, sekrecije hormona, osjetljivosti na lijekove i brojnih drugih fizioloških i psiholoških varijabli. U zdrave osobe svi ciklusi su međusobno usklađeni, što je glavni pokazatelj da svima njima upravlja isti unutarnji biološki sat. Endogeni biološki sat je pod utjecajem, odnosno njime upravlja neki vanjski ciklički proces (zbivanje). Za

glavni vanjski faktor koji je odgovoran za usklađivanje ovih procesa uveden je naziv Zeitgeber (davalac vremena), te je za sve kopnene životinje dominantni zeitgeber upravo svjetlost.

Biološki sat je neosjetljiv na gotovo sve oblike interferencije. U pokusne životinje, endogeni ciklus budnosti i spavanja nije se bitno promijenio nakon niza drastičnih zahvata (koja inače jako utječu na opću razinu aktivnosti) kao što su: osljepljivanje, kronično gladovanje i žeđanje, radioaktivno zračenje, davanje anestetika, sedativa, odstranjivanja bilo koje endokrine žlijezde, razaranja većine moždanih područja, pa čak niti nakon elektrošokova ili pothlađivanja. No, razaranjem suprahijazmatske (SCN) jezgre u preoptičkom području se potpuno poremeti cirkadijani ritam. Stoga je prihvaćeno da je upravo ta jezgra endogeni biološki sat sisavaca i čovjeka. SCN jezgra ne samo da generira i koordinira razne fiziološke, endokrine i bihevioralne cirkadijane ritmove, već je uključena i u sezonsku kontrolu reprodukcije, spolnog ponašanja i energetskeg metabolizma [1].

Sva živa bića spavaju, od jednostaničnih do najsloženijih. Drugim riječima spavanje je biološka nužnost. Jednostanični organizmi ne spavaju u doslovnome smislu. Ipak, svi organizmi podliježu bioritmičkim oscilacijama s izmjenama aktivnosti i neaktivnosti, što je uvelike povezano s temeljnim sinkronizatorom za sveukupnu aktivnost žive tvari – rotacijom Zemlje te izmjenom dana i noći, ili izmjenom okolišnih prilika duljeg trajanja kao što su promjene godišnjih doba. Dnevno – noćni ritam temeljni je sinkronizator svakoj biološkoj fluktuaciji.

Kako to da normirano spavamo po noći, većinom u jednakom trajanju u sličnoj dobi i u jednako vrijeme u istim podnebljima? Odgovor na to pitanje daju SCN jezgre u prednjem hipotalamusu koje usklađuju budnost i spavanje s danom i noći. Eferentne veze SCNa nisu sasvim razjašnjene, ali se smatra da jedna od njih – SCN pinealni put, ima vrlo važnu ulogu u reguliranju ciklusa budnosti i spavanja. U pinealnoj žlijezdi se izlučuje melatonin recipročno u odnosu na izlučivanje dnevnog svjetla. Najjače se izlučuje po noći pri čemu korelira s porastom

težnje za spavanjem, a inverzno korelira s tjelesnom temperaturom. Kao lijek za spavanje se pokazao djelotvornim u slučajevima poremećaja spavanja povezanim s promjenom vremenskih zona ili kod smjenskog rada. Efektorni utjecaji SCN jezgara s mehanizmima budnosti i spavanja su svojevrsni „pacemaker“ budnosti i spavanja i genetski su određeni [2].

Cirkadijani period (lat. circa = oko, otprilike; dies = dan) traje 24 sata. U tom periodu se izmjenjuju dva procesa „C“ i „S“. Proces C (cirkadijani ritam) kontrolira razinu pozornosti i razbuđivanja, a proces S (homeostaza spavanja i budnosti) opisuje povećanje sklonosti spavanju u vrijeme budnosti te opadanje iste u vrijeme idućeg spavanja. Drugim riječima, što smo duže aktivni dublje spavamo. Tijekom dana pa sve do kasne večeri, smo pod utjecajem C procesa. Kako se bliži večer tako se utjecaj tog procesa smanjuje i počinje sinteza melatonina koji potiče spavanje. Tijekom noći se smanjuje proizvodnja melatonina i njegov učinak slabi, a u ranim jutarnjim satima prestaje stvaranje melatonina i C proces se ponovno aktivira te započinje novi ciklus. Ovaj proces se koristi informacijama o okolišnoj svjetlosti te je genetski predodređen. Cijeli proces je fino reguliran. Ako uskratimo spavanje povećava se razina clock gena, a smanjuje dbt gen. Proces S djeluje kao štoperica, stvara poriv za spavanjem te regulira intenzitet spavanja. Proces S regulira intenzitet spavanja, dok proces C regulira vremenski tijek spavanja [3].

Budno stanje predstavlja niz stanja svijesti i stupnjeva budnosti – od pospanosti i opuštene budnosti do pojačane budnosti i usmjerene pozornosti. Spavanje je skup različitih stanja koja su posljedica moždanih aktivnih procesa. Nije nimalo jednostavna funkcija poput pomicanja prstiju ili treptanja. Ono ima stadije, a svaki stadij odgovara jednom stanju svijesti [4].

### 1.1.2. FIZIOLOGIJA SPAVANJA

Potreba za spavanjem kao i potreba za hranom, unosom tekućine u organizam i disanjem su vrlo važne osnovne funkcije svakog živog bića. Glavna obilježja su ležeći položaj, zatvorene oči, smanjen osjet i odgovor na vanjske podražaje te relativno mirno stanje.

Spavanje je fiziološki, privremeni, periodični i ritmični prekid budnosti. Važno je za oporavak organizma i njegova metabolizma. Količina i prirodna sna, među sisavcima, ovise o dobi, veličini tijela, tjelesnoj težini, prehrambenim navikama, ekološkim čimbenicima. Spavanje kao stanje nepokretnosti, vrlo je slično stanju kome ili anestezije, ali se razlikuje od istih po svojoj brznoj reverzibilnosti. Izuzetno je složeno stanje u kojem amplitude promjena u metabolizmu mozga i aktivnosti neurona nadilaze one koje se događaju tijekom budnosti. Zašto provodimo trećinu života spavajući? Zašto naše tijelo vrši pritisak da nadoknadimo izgubljeni san? Možemo li odvojiti nagon za spavanjem od samog spavanja kao glad od konzumiranja hrane? Zašto neke vrste spavaju manje, a neke više? Zašto se dnevna količina spavanja smanjuje tijekom života? Zašto imamo 2 vrste spavanja REM I NREM [5]?

Intenzitet budnosti najveći je dva sata nakon jutarnjeg buđenja, što je najčešće oko 8 sati ujutro i ta visoka razina budnosti održava se tijekom cijelog popodneva. Između 14h i 16h dolazi do naglog pada budnosti s osjećajem pospanosti ili tromosti te je ovo najpovoljnije razdoblje za poslijepodnevno spavanje tzv. „nap“. Nakon 16h kvaliteta budnosti se poboljšava i postiže najvišu razinu između 19 h i 21h. Nakon toga slijedi postupna pospanost. Sasvim je sigurno da spavanje neposredno nakon noćne smjene nije optimalan izbor jer se tada spava u vrijeme visokog vigiliteta pa je u tim uvjetima teže dosegnuti duboko spavanje. Stoga spavanje nakon noćne smjene treba odgoditi, početi ga pred prirodni dnevni pad vigiliteta rano poslijepodne, a

završiti ga oko večernjeg porasta vigiliteta, što se većinom i poklapa s odlaskom u iduću noćnu smjenu.

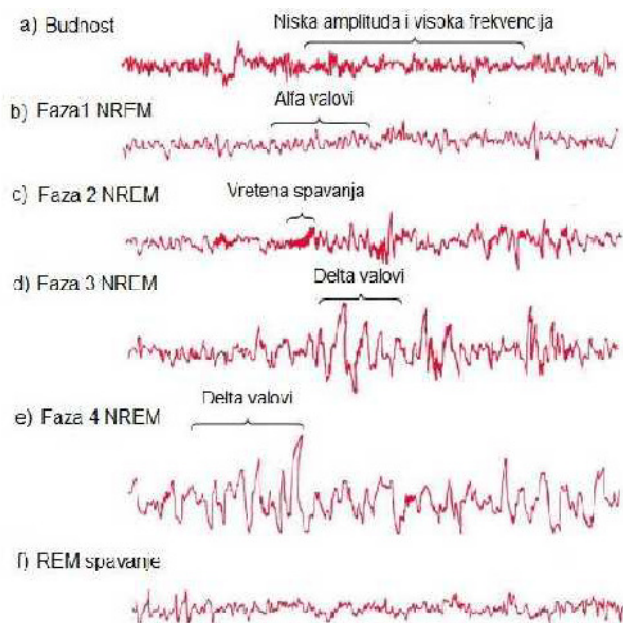
Neurofiziološku osnovu spavanja i budnosti čine neuronski sustavi suprotstavljenog i međusobno isključivog aktiviteta. Neuronska tijela obih skupina neurona smještena su u tegmentumu ponsa ili razasuta po cijelome moždanom deblu i diencefalonu. U tegmentumu ponsa neuronska tijela grupirana su u neuroanatomski identificiranim zonama koje se međusobno razlikuju po neurotransmitskome biokemijskom profilu. Neuronska mreža sastoji se od heterogene populacije neurona koji se protežu od produljene moždine do mezencefalona i talamokortikalnih projekcija. Stimulacijom ovog sustava događa se buđenje, a lezije ovog sustava izazivaju pretjeranu pospanost i komu. Usko povezani, odnosno isprepleteni s ovim neuronskim sustavom budnosti jesu serotonergični neuroni medijalnog i dorzalnog ponsa, koji sa svojim autohtonim projekcijama dopiru i do telencefalona te su odgovorni za ponašanje s jedne strane te za počinjanje spavanja s druge strane.

U neuronima lateralnog hipotalamusa stvara se oreksin (hipokretin), mali proteinski neuroprijenosnik, koji inervira ekscitatorne aminergične neurone razbuđujućeg sustava na određenim receptorskim mjestima. Na sličan način poticajno na aktivirajući retikularni sustav (ARAS) djeluju i noradrenalinski (NA) neuroni iz locus coeruleusa (LC). U lateralnim dijelovima tegmentuma ponsa, nalaze se REM neuroni koji su dominantno kolinergični, a u manjoj mjeri monoaminergični; svojim neuronskim razgranjenjem izravno ili neizravno inerviraju cijeli telencefalon te su aktivni i odgovorni u REM spavanju. Neovisno o kojem neuronskom sustavu se radi (monoaminergični, acetilkolinergični, peptinergični), u njihovom djelovanju posreduju složeni mehanizam postsinaptičkog neuronskog procesa, uključujući G protein (drugi glasnik). Ovisno o tome da li je aktivan mehanizam spavanja ili budnosti, neuroni utječu na inhibicijski GABAergični ili ekscitacijski glutaminergični neurotransmitski sustav. Taj sustav, rasprostranjen u cijelom mozgu, izaziva ili influks kloridnih negativnih iona u



živčanu stanicu s hiperpolariziranom (nepodražljivom) membranom posredovanom GABA-om, ili se zbog influksa pozitivnih natrijevih i kalcijevih iona posredovanog glutamatom događa depolarizacija stanične membrane. Osnovu svih moždanih funkcija čine upravo ovakve oscilacija neuronske podražljivosti. Spavanje i budnost fiziološki su ekstremi ove inhibicijsko-ekscitacijske ravnoteže u mozgu [2].

Spavanje ocjenjujemo u ovisnosti o količini sporih valova u EEGu, specifičnim grafoelementima ortodoksnog spavanja kao što su vretena spavanja i K kompleksi, temeljem tonusa muskulature i prisutnosti ili odsutnosti REM faze. Razlučujemo I. i II. fazu površnog spavanja, III. i IV. fazu dubokog spavanja te REM fazu. Dominantna razlika između površnog i dubokog spavanja je u tome što je u dubokom izrazito usporenje moždanog ritma s visokovoltaznim delta valovima frekvencije 0,5-3,5 Hz. Zbog toga se duboko spavanje kod ljudi naziva i sporovalno spavanje (SWS – slow wave sleep). REM faza kod ljudi obilježena je desinkroniziranom moždanom aktivnošću, koja spektrom frekvencija odgovara fazi I./II. površnog spavanja. U REM fazi nema mišićnog tonusa zbog paralize sveg poprečno prugastog mišićja, izuzev vanjskih očnih mišića i međurebrenih respiratornih mišića. Temeljno obilježje REM faze su upravo mišićna paraliza i brzi očni pokreti koji se javljaju u klasterima. K kompleksi (visokovoltazni bifazični valovi) i verteksni potencijali (oštri monofazični šiljci iznad centralnih regija) vide se u fazi II., a vretena spavanja (nizovi vretenastih alfoidnih valova) frekvencije 12-14 Hz i trajanja 0,5-1 s vide se u fazama II. i III. REM faza nikada nema vretena spavanja, bihemisferalno sinkronih aktivnosti ni fizioloških ni patoloških (Slika 1) [2].



Slika 1: EEG različitih faza spavanja Prikazane se I. i II.faza površnog spavanja, III. i IV.faza dubokog spavanja te REM faza. U dubokom spavanju dolazi do pojave visokovoltaznih delta valova. REM faza spektrom frekvencija odgovara fazi I./II. površnog spavanja. K kompleksi i verteksni potencijali javljaju se u fazi II., a vretena spavanja frekvencije javljaju se u fazama II.i III. REM faza nikada nema vretena spavanja, bihemisferalno sinkronih aktivnosti ni fizioloških ni patoloških [2].

Noćno spavanje je oscilirajućeg intenziteta obilježeno fluktuacijama dubine s izmjenama pojedinih faza (ciklusa) spavanja. Cikluse omeđuju dvije razmaknute REM epizode. U prosjeku traju oko 90 minuta i s tom učestalošću se javlja i REM koji je u početku kratak, a zatim sve dulji te je pred jutro najdulji. U prvoj trećini noći dominira duboko spavanje, u drugoj treći nije podjednako zastupljeno duboko, površno i REM spavanje, a u trećoj trećini gotovo se isključivo izmjenjuju površno i REM spavanje približno jednakog udjela. Raspored strukture spavanja zapisan je u SCN jezgri. U starijih osoba imamo tendenciju pomaka sveukupnog spavanja prema naprijed „sleep advanced phase“ (rano liježu navečer i rano se bude izjutra), dok u mlađih osoba imamo tendenciju odgađanja spavanja „sleep delayed phase“ (kasno liježu navečer te su pospani izjutra). Odrasle osobe prosječno spavaju 7,5-8 h svake noći s oko 30% dubokog spavanja, 20-25% REM spavanja i 40-45% površnog spavanja [2].

Promjene stanja svijesti praćene su promjenama fizioloških procesa u moždanoj kori. Električna aktivnost moždane kore je različita u različitim stadijima ciklusa budnosti i spavanja. Te promjene se mogu snimiti i zabilježiti pomoću elektroencefalograma (EEG). EEG je zapis promjena izvanstaničnog protoka struje, što nastaje uslijed trajne i istodobne električne aktivnosti jako velikog broja pojedinačnih neurona moždane kore. Oscilacije električnog potencijala razlikuju se frekvencijama i amplitudama. Osim u različitim područjima moždane kore, razlikuju se u različitim fazama svjesnog i nesvjesnog stanja (uzbuđenosti, pospanosti, epilepsije, spavanja, kome, anestezije). Nikada ne prestaju osim pred samu smrt („ravni“ EEG jedno od glavnih obilježja kliničke smrti). Na temelju frekvencije, amplitude i izgleda zapisa, razlikujemo 4 glavne skupine EEG valova:

Alfa valovi – javljaju se u stanju opuštenosti kada čovjek opušteno sjedi ili leži sklopljenih očiju u tihoj prostoriji.

Beta valovi – karakteristični za stanje pojačane budnosti i usmjerene pozornosti i napetosti.

Theta valovi – javljaju se tijekom stanja pojačane budnosti i REM faze, emocionalnih stresova, degenerativnih stanja.

Delta valovi – obilježje su dubokog sna.

Uz ove glavne vrste, mogu se javiti i neke prolazne vrste valova karakteristične za pojedine faze spavanja (lambda, K kompleksi, vretena spavanja, PGO – pontogenikulo-okcipitalni valovi) [4].

Bitno je uočiti da postoje dvije temeljne skupine stanja

- 1) Stanja spirovalnog spavanja, u kojem su EEG valovi sinkronizirani i imaju velike amplitude i male frekvencije (stanja sinkroniziranog EEG).
- 2) Stanja desinkroniziranog EEG, a to su budno stanje i REM spavanje.

Paradoksalno je da ova dva stanja, iako vrlo sličnog EEG zapisa, predstavljaju suprotne polove ciklusa budnosti i spavanja. U oba stanja povišena je ekscitabilnost neurona moždane kore i

talamusa. Oba stanja su praćena mentalnom aktivnošću (tijekom REM spavanja sanjamo slikovite i emocionalno obojene snove). Oči se intenzivno pokreću (iako su ti očni pokreti generirani i grupirani na različit način u oba stanja). Tijekom REM faze, ne samo da je EEG desinkroniziran, nego se u moždanom deblu, talamusu i vidnoj moždanoj kori pojave šiljati valovi velike amplitude, vezani uz očne pokrete. To su PGO valovi. Tonus većine skeletnih mišića bitno je smanjen tijekom REM, a to je ujedno, uz promijenjenu mentalnu aktivnost, glavni razlikovni znak REM spavanja u odnosu na budno stanje [4].

- 1) SPOROVALNO SPAVANJE – faza koju obilježava posebice mirno stanje tijela povezano sa smanjenjem perifernog vaskularnog tonusa i mnogih drugih vegetativnih funkcija - smanjuje se krvni tlak, disanje i intenzitet bazalnog metabolizma. Tijekom ove faze se pojavljuju snovi, a katkad i noćne more. Snovi koji se pojavljuju tijekom ove i REM faze se razlikuju po tome što su ovi drugi povezani s većom tjelesnom mišićnom aktivnošću, a čovjek se obično ne sjeća snova tijekom sporovalnog spavanja.
- 2) REM SPAVANJE - ova razdoblja spavanja traju po 5-30 minuta. Kada je čovjek jako pospan pojedino razdoblje REM-a je kratko, a može čak i izostati. Kako čovjek postaje odmoreniji tijekom noći, trajanje ove faze se produljuje. Čovjeka je teže probuditi osjetnim podražajima nego tijekom dubokog sporovalnog spavanja. Mišićni tonus je smanjen (jaka inhibicija spinalnih mišićnih kontrolnih područja) te se pojavljuju nepravilni mišićni pokreti zajedno s brzim pokretima očiju. Srčana frekvencija i disanje su nepravilni, a mozak je vrlo aktivan te se ukupni metabolizam mozga može povećati za 20% (ali čovjek ipak nije svjestan svoje okoline) [6].

## Fiziološki učinci spavanja

Dugotrajna budnost je povezana sa sve većim poremećajem misaonih procesa (jako sporo razmišljamo), a uzrokuje je i nenormalno ponašanje. Čovjek može postati razdražljiv ili čak psihotičan. Pretjerana uporaba nekih moždanih područja tijekom budnosti može ta područja lako izbaciti iz ravnoteže s ostalim dijelovima živčanog sustava. Spavanje obnavlja normalnu razinu moždane aktivnosti i normalnu ravnotežu između različitih dijelova središnjeg živčanog sustava. Tijekom budnosti je povećana simpatička aktivnost i povećan je broj živčanih impulsa za skeletne mišiće. Nasuprot tome, tijekom spavanja je povećana parasimpatička aktivnost – snižen je arterijski krvni tlak i frekvencija pulsa, krvne žile u koži su proširene, povećava se i aktivnost probavnog sustava, skeletni mišići zapadnu u stanje opuštenosti, ukupni bazalni metabolizam se smanji za 10 - 30% [6].

Prijelazi između spavanja i budnosti, odnosno iz stanja opuštenosti (omamljenosti) u stanje budnosti (pozornosti) karakterizirana su prekidima u sinkronizaciji aktivnosti pojedinih regija moždane kore. Takve promjene su u EEG zapisu vidljive kao promjene iz sporih valova visokog napona u brzu aktivnost niskog napona. Učestalost sporih valova u EEG zapisu je visoka u početnim stadijima spavanja te se postupno smanjuje prema kraju spavanja. Uskraćivanje spavanja dovodi do veće učestalosti sporovalnog spavanja tijekom noći oporavka, a danje drijemanje može usporiti povećanje sklonosti sporim valovima, što tijekom iduće noći uzrokuje smanjenje sporih valova. Regulacija stanja budnosti i spavanja omogućuje da osoba ne zaspi tijekom neke dosadne aktivnosti u toku dana ili da se ne probudi na najmanji zvuk u kući tijekom noći [3].

Proučavanjem spavanja dobiveni su odgovori na 3 temeljna pitanja:

1. Što je spavanje?
2. Koji su mehanizmi spavanja?

### 3. Koja je funkcija spavanja?

Subjektivni gubitak svijesti te nedostatak pamćenja i mentalne aktivnosti podupiru zaključak kako je moždana aktivnost smanjena pa čak i odsutna za vrijeme spavanja. Prekretnica i dokaz kako je mozak visoko aktivan za vrijeme spavanja bilo je upravo otkriće NREM te REM faze i njegove povezanosti sa živim halucinacijskim sanjanjem. Uočeno je da su senzorni uzlazni i motorički silazni putevi istovremeno blokirani tijekom REM odnosno na off line su. Tehnike snimanja su pokazale da je regionalna aktivacija mozga vrlo različita u dva EEG aktivirana stanja, tijekom REM spavanja i budnosti te se oba razlikuju od NREM (spori valovi visokog napona umjesto brzih valova niskog napona). Iako je svijest tijekom spavanja znatno prigušena, mozak je 80% aktivan te stoga sposoban za detaljnu obradu informacija. Spavanje je zapravo reorganizacija neuronske aktivnosti. Razlike u spavanju među vrstama, ukazuju na to da san može imati različite funkcije. Opće pravilo je da velike životinje (lavovi) spavaju dugo dubokim snom, dok se ne pare i ne hrane. Za razliku od njih, manje životinje (kunić) imaju gnijezdo i relativno malo spavaju, provode više vremena hraneći se, te se moraju braniti od grabežljivaca. Iz ovoga slijedi zaključak kako životinja spava ako si to može priuštiti [7].

Svakodnevno uskraćivanje sna utječe na kognitivne sposobnosti - pohranu informacija, procesuiranje istih, rješavanje problema, komunikaciju. Premalo ili previše spavanja (manje ili više od 7-8h) utječe na govorne sposobnosti. Svi spavamo (nadamo se) svaki dan. Redoviti i adekvatan san nam pomaže održavati brojne aspekte fizičkog i mentalnog zdravlja. Međutim brojne životne okolnosti - roditeljstvo, zahtjevne profesije, studiranje, razne bolesti, životne navike, nam često uskraćuju potreban san noću. Samo u Americi oko 29,2 % (1/3) populacije spava manje od 6h. Sposobnost normalnog funkcioniranja je toliko smanjena da se može mjeriti. Procjenjuje se kako u Kanadi troškovi liječenja poremećaja spavanja iznose 21,4 milijuna dolara.

U rješavanje svakodnevnih problema uključeni su različiti kognitivni sustavi. Tu spadaju niži - održavanje budnosti, ignoriranje odvlačenja pažnje, i viši - kodiranje informacija, memoriranje, rukovanje informacijama, komuniciranje, sustavi. Kognitivne sposobnosti ovise o duljini spavanja! Za normalne kognitivne funkcije optimalno vrijeme spavanja 7,16 – 7,44 h. Spavanje za 1,18h više od normalnog povećava, a spavanje za 2,76h više ili manje od normalnog smanjuje kognitivne sposobnosti. Optimalan prosjek spavanja stoga je 7 – 8h za sve odrasle dobi, uključujući i starije. Oni koji spavaju manje od 6h, neki i po 4h, imaju značajne kognitivne nesposobnosti jednake onima koji su za 8 godina stariji. Poremećaji spavanja pogađaju kognitivne sustave pa oni koji dugo spavaju, treba im više vremena da donesu neku odluku jer je sam taj kognitivni proces usporen [8].

SAD potroši godišnje 63 bilijuna dolara na troškove izostanka s posla, smanjenu učinkovitost na poslu, povećane zdravstvene troškove. Veliki broj pacijenata rađe želi lijekove nego druge oblike terapije [9].

Kako dokumentiramo dubinu spavanja?

Polisomnografija je elektrofiziološka metoda koja omogućuje egzaktnu ocjenu dubine spavanja. Temelj za polisomnografsku ocjenu spavanja je elektroencefalogram (EEG). Metoda se zasniva na registriranju bioelektričnih potencijala mozga. Pokazalo se da je, osim za elektroencefalografsko registriranje dubine spavanja, bitna i registracija brzih očnih pokreta te elektrofiziološko praćenje mišićnog tonusa. Stoga polisomnografska metoda uključuje istodobno registriranje EEG-a, EOG-a (elektrookulogram) i EMG-a (elektromiogram). Minimalni broj odvoda koji omogućuje polisomnografsku analizu, tzv. polisomnografski minimum, sastoji se iz jednog do dva EEG odvoda, dva EOG odvoda i jednog EMG odvoda. Vješta analiza ovih zapisa omogućuje posve egzaktnu ocjenu faza spavanja [10].

Možemo li subjektivno procijeniti dubinu i kvalitetu spavanja?

Mi nemamo valjani osjećaj kako smo prospavali noć. Ispitivanja su pokazala da spavanje vrednujemo temeljem duljine i broja noćnih buđenja kojih smo svjesni. Dugo spavanje bez zapamćenog buđenja za nas je i dobro spavanje. Međutim, kvalitetno spavanje je ono koje sadrži sve faze spavanja u optimalnom omjeru. Najbolji pokazatelj dobrog spavanja je kvaliteta cjelodnevnog budnosti i osjećaj dnevne svježine. Pouzdani znak da s noćnim spavanjem nešto nije u redu je dnevna pospanost [10].

Razlikuje li se spavanje u ovisnosti o dobi?

Novorođenčad i dojenčad do navršene prve godine spavaju 16-22 h dnevno, s izrazitom prevagom dubokog spavanja i REM-a. Te faze spavanja omogućuju najbolji tjelesni i moždani razvoj. Školska djeca do puberteta spavaju oko 10 h, ali se skraćuje udio dubokog spavanja i REM-a, pa u odrasloj dobi kada se spava u prosjeku oko 8 h dnevno, udio pojedinih faza je sljedeći: 40-50% površnog spavanja, 20-30% dubokog spavanja, 20-25% REM-a. U starosti spavanje se skraćuje na 6-7 h i sve je pliće, s više noćnih buđenja [10].

Kakav je utjecaj svjetla na spavanje?

Izmjena dana i noći presudno utječe na raspored budnosti i spavanja. Kod životinja prilagodba je različita pa je nekima noć povoljnije razdoblje za skrovitu ili grabežljivu opskrbu te su aktivne po noći, a po danu spavaju. S druge strane ljudima je dnevno svjetlo optimalan poticaj za sveukupnu aktivnost. Primarna stimulacija svjetlom dolazi s mrežnice oka i skoro je neovisna o sposobnosti vida, a događa se čak i kada je oko slijepo za svjetlo. Interesantno je da i neki dijelovi tijela stimulaciju svjetlom prenose do biološkog sata u mozgu. Pod utjecajem biološkog sata izmjenjuju se noćno spavanje i dnevna budnost te se određuje pravilnost izmjena



faza spavanja po noći i kvalitetu budnosti preko dana. Dojenčad do šestog mjeseca života donekle slijede ritam spavanja i budnosti naslijeđen od majke, ali uz značajno produljenje spavanja naspram budnosti. Zatim je ritam budnosti i spavanja posve disinhroniziran, pa se postepeno usklađuje s izmjenama dana i noći (većinom se potpuno uskladi s ovim ciklusom do kraja 3. godine života). Adolescenti pokazuju tendenciju odlaganja spavanja tzv. sleep delayed, odlaze spavati vrlo kasno i kasno se bude. Nasuprot tome, stare osobe rano liježu i rano se bude tzv. sleep advanced [10].

### 1.1.3. REM I NREM STADIJ

U REM fazi je prisutna neprekidna aktivnost neurona, potreba mozga za energijom izrazito je povećana, a povećan je i krvni protok. U NREM fazi imamo smanjenje krvnog protoka u mozgu općenito i smanjenje protoka u određenim segmentima. Snovi tijekom REM faze su češći, dulji, življi, sa puno više bizarnih (čudnih, neobičnih) elemenata, nego oni za vrijeme NREM. Sastoje se od 40-60% vizualnih elemenata, 15- 30% pokretnih elemenata i manje od 1% mirisnih elemenata. Sadržaj snova ovisi o emocijama skupljenim tijekom dana, posebice negativne emocije (strah, anksioznost), ali i stresu. 65% sna REM faze sadrži ostatke prethodnog dana [11].

#### a) REM STADIJ

Kada legnete u krevet, opušteni i pospani ali još uvijek budni, EEG zapis pokazuje valove frekvencije od otprilike 10 Hz (alfa valovi). Kada utonete u prvi, lagani san, valovima se smanji amplituda i to je I.stadij. Nakon nekoliko minuta započinje II.stadij u kojem se pojavljuju vretena spavanja. III. stadij je zapravo prijelaz iz II. u IV., a u IV. stadiju se pojavljuju karakteristični delta valovi. Od I. do IV. stadija san postaje sve dublji (spavača lakše probudimo iz prva dva

stadija nego iz druga dva) i tijekom ova sva 4 sporovalna stadija, spavač je miran, ponekad promijeni položaj tijela, oči se ponekad sporo okrenu, a disanje i bilo su pravilni i usporeni. Početkom REM faze javljaju se dramatične promjene - spavač postaje nemiran, EEG desinkroniziran, disanje postaje plitko i nepravilno, ubrza se puls, termoregulacija se nakratko poremeti (pa se tjelesna temperatura spavača počne mijenjati sukladno temperaturi okoline). Oči se naglo pokreću amo-tamo ispod sklopljenih vjeđa. U tom stadiju se sanjaju raznovrsni te izuzetno živi snovi (i tijekom sporovalnog spavanja ponekad sanjamo, no mnogo rjeđe i bezličnije snove). Općenito, IV.stadija ima najviše u prvoj trećini noći i jave se 4- 5 REM faze. REM razdoblja se produbljuju u drugoj polovici noći i tad su razdvojena samo razdobljima II.stadija spavanja. U prosjeku, spavač pola noći provede u II.stadiju, 15% u IV.stadiju i oko 25% u REM spavanju [4].

REM faza nastaje u ponsu, no u slučaju lezija dolazi do izostanka ove faze. Razlikujemo REM-on i REM-off (flip flop) neurone ponsa koji imaju svojstvo međusobne inhibicije [3]. Osim u ponsu, stvara ga i okolni međumozak. Također ovo je termoosjetljivo područje pa hlađenje ovog dijela mozga odnosno moždanog debla, izaziva REM.

Funkcija ovog stanja je posebno tajanstvena i intrigantna. Paradoksalno je stanje, iako se spava, metabolizam mozga i neuronska aktivnost su vrlo visoki. REM pozitivno korelira sa ukupnom količinom spavanja, a negativno s tjelesnom težinom i zbog toga se u ovom stanju postiže najučinkovitiji oporavak organizma i obnova energije. Sisavci rođeni prijevremeno imaju više REM sna nego oni rođeni na vrijeme. Što smo stariji manje je REM sna. Jedna hipoteza kaže kako je REM bitan za razvoj mozga zbog visoke neuronske aktivnosti. Životinje koje se probude iz NREM faze imaju lošu senzorno-motornu funkciju u usporedbi s onima koji se probude iz REM sna. Poremećaji poput anksioznosti i akutnog stresa utječu na količinu REM sna, prvi je smanjuje a drugi povećava. Uslijed supresije REM faze tijekom nekoliko mjeseci

javlja se lako prepoznatljivi fiziološki i kognitivni simptomi (to izazivaju MAO inhibitori i lezije mozga). Također ima antidepresivni učinak [5].

#### b) NREM STADIJ

Ova faza se stvara u ventrolateralnim preoptičkim jezgrama (VLPO) koje stvaraju inhibitorne neurotransmitere. U slučaju pojave lezija dolazi do znatnog smanjenja istog (nesanica). Sanjanje se može pojaviti i u ovom stadiju [3]. Također, NREM stvaraju prednji dio mozga, preoptičke i bazalne regije (stanice maksimalno aktivne tijekom NREM). Neuroni djeluju putem inhibicije aminergičnih, kolinergičnih, i oreksinskih neurona (održavaju stanje budnosti). Neuroni koji reguliraju spavanje također su termoosjetljivi pa grijanje prednjeg dijela mozga izaziva NREM. Tijekom budnosti i REM imamo maksimalnu metaboličku aktivnost, a tijekom NREM imamo minimalnu metaboličku aktivnost mozga. Kortikalna i subkortikalna aktivnost neurona tijekom budnosti i REM su toliko slične, a toliko različite. Razlika je u REM-on i REM-off stanicama. REM-off sadrže noradrenalin, adrenalin, serotonin, histamin, i aktivne su tijekom budnosti, a neaktivne tijekom NREM. Smanjena aktivnost histamina uzrokuje gubitak svijesti u snu, a smanjena aktivnost noradrenalina uzrokuje supresiju mišićnog tonusa u snu [5].

Vrijeme spavanja, NREM i REM faze, određeno je neuronskom aktivnošću u neokorteksu. Gubitak sna uzrokuje upadanje sna u stanje budnosti. Dug spavanja se može nagomilati što zahtjeva nadoknadu istog. Kožne lezije, hipertermija praćena hipotermijom, povećan unos hrane, znakovi su dugotrajnog nedostatka sna. Spavanje štedi i obnavlja energiju paje životinjama (sisavcima) potrebna maksimalna količina sna za očuvanje energije zbog velikog omjera površine i mase tijela. Očuvanje energije osobito važno u novorođenčadi zbog visokog omjera. Kako osoba raste, mijenja se omjer te je veća korist od aktivnog stanja nego od spavanja. Spavanje u toplom okruženju umanjuje ovaj kalorijski trošak. Brzina metabolizma mozga je

povezana s brzinom tjelesnog metabolizma. Povišen metabolizam povezan je s nizom biokemijskih promjena, od kojih su neke važne za kontrolu spavanja. Velika brzina metabolizma rezultira stvaranjem ROSa što dovodi do oksidativnog stresa i oštećenja staničnih membrana. Drugim riječima, spavanje štiti organizam od oksidativnog stresa [5].

#### 1.1.4. NEUROTRANSMITERI

U stanju budnosti su aktivni monoaminergični neurotransmiteri (nor/adrenalin, serotonin, dopamin, hisamin) i kolinergični (acetilkolin). Acetilkolin ima najveću aktivnost u stanju budnosti i REM fazi, a najmanju u NREM fazi. Monoaminergični neurotransmiteri su najaktivniji u budnosti, a u NREM fazi im se aktivnost smanjuje i potpuno utihne u REM fazi. GABA i galanin, kao inhibitorni neurotransmiteri, aktivni za vrijeme NREM faze. Sustav oreksina A i B su također vrlo važni [3].

Retikularna formacija ponsa je sjedište nastanka REM faze. Neuronu u tom području su acetilkolinski i njih inhibiraju serotoninški neuronu dorzalne rafe jezgre te noradrenalinški neuronu lokus coeruleusa. Drugim riječima, kada prestane aktivnost serotoninških i noradrenalinških neurona dolazi do disinhibicije acetilkolinskih REM-on neurona. I serotoninški i noradrenalinški neuronu tijekom budnosti odašilju akcijske potencijale pravilnim ritmom. Progresivno smanjuju svoju aktivnost tijekom spirovalnog spavanja i praktički zanijeme tijekom REM spavanja. Histaminški neuronu tuberomamilarnog područja su aktivni tijekom budnog stanja i početnih stadija spavanja, ali prestanu odašiljati akcijske potencijale tijekom III. I IV. stadija spirovalnog i REM spavanja. Acetilkolinski neuronu su još uključeni u procese asocijacijskog učenja posebice kad se uče neki novi oblici ponašanja potaknuti svojevrsnom nagradom [4].

Kada centri za spavanje nisu aktivni, dolazi do oslobađanja aktivacijskih tvari iz aktivacijskih jezgara koje pobuđuju moždanu koru i periferni živčani sustav. Stvaraju se brojni pozitivni povratni signali koji dodatno pobuđuju te aktivacijske jezgre i započinje stanje budnosti. Ako mozak ostane aktiviran tijekom mnogo sati, neuroni tog sustava se umore, izostaje ciklus pozitivne povratne sprege te počinju prevladavati učinci centra za spavanje. Javlja se brzi prijelaz iz stanja budnosti u stanje spavanja [6].

Narušavanje jednog neurotransmitera povlači za sobom narušavanje drugih.

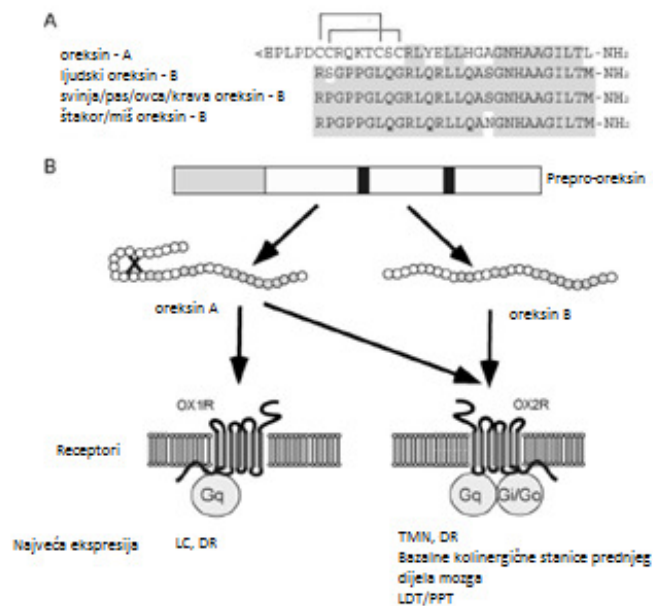
Noradrenalin je odgovoran za budnost, koncentraciju i energiju, serotonin za memoriju, kompulzivnost i opsesivnost, a dopamin za zadovoljstvo, nagradu i motivaciju [12].

#### 1.1.5. OREKSINSKI SUSTAV

Jedno je od većih otkrića i napretka u području poremećaja spavanja bilo je upravo otkriće oreksinskog sustava. Dva oreksinska peptida i njihova dva receptora igraju veliku ulogu u ciklusu budnost/spavanje. Oštećenje ovog sustava dovodi do razvoja narkolepsije s katapleksijom. Ovaj sustav povećava REM fazu, što je nepoželjno svojstvo jer u starijih može izazvati pad, ali ne utječe na sporovalno spavanje [13].

Hipotalamus je centar proizvodnje oreksina. Najviše se stvara u LC (locus coeruleus), a manje u bazalnim ganglijima, talmičkoj regiji, medularnoj retikularnoj formaciji (štakori). U ljudi se najviše stvara u LC koji se nalazi u dorzolateralnom hipotalamusu, dorzalnoj rafe jezgri, amigdali, suprahijazmičnoj jezgri, bazalnom dijelu prednjeg mozga, kolinergičnom moždanom deblu i leđnoj moždini. Prvo se stvara prohormon pre-prohipokretin od kojeg nastaju hipokretin

1 (oreksin A) i hipokretin 2 (oreksin B). Orx – 1R i Orx – 2R su receptori za oreksine spregnuti s G proteinima. (Slika 2). Orx-1 receptor ima puno veći afinitet za oreksin A nego za B i značajniju ulogu u regulaciji spavanja, dok Orx-2 receptor ima jednak afinitet za oba neuropeptida. Osobe koje boluju od narkolepsije, u cerebrospinalnoj tekućini imaju abnormalno niske razine ovih peptida [14].



Slika 2: Pregled oreksinskog sustava. (A) Strukture zrelih peptida oreksina A i B. Topologija dviju lančanih disulfidnih veza u oreksinu A naznačena je iznad sekvence. Sjena označava vrstu aminokiselina. Dosad identificirane sekvence oreksina u sisavaca (čovjek, štakor, miš, svinja, pas, ovca, krava) su identične. (B) shematski prikaz oreksinskog sustava. Oreksin A i B nastaju iz peptida prekursora–preureoreksina. Djelovanje oreksina posredovano je receptorima oreksin-1 (ORX1R) i oreksin-2 (ORX2R), spregnutima s G proteinom. ORX1R je selektivan za oreksin A, dok je ORX2R neselektivan za oba oreksina. ORX1R je najizraženiji u locus coeruleusu (LC), a ORX2R je najizraženiji u tuberomamilanoj jezgri (TMN), bazalnim kolinergičnim stanicama prednjeg dijela mozga, laterodorsalnim/pedunkulopontinskim tegmentalnim jezgrama (LDT/PPT) i dorzalnoj rafe jezgri [14].

Smatra se da djeluju ekscitatorno na serotonin, dopamin, histamin i acetikolin te da pospješuju oslobađanje (otpuštanje) GABA-e i glutamat-ionom posredovanu neurotransmisiju. Osim u kontroli spavanja i budnosti (koncentracija, učenje, memorija), ima važnu ulogu i u regulaciji energije i sitosti, neuroendokrinnoj regulaciji, probavnom i kardiovaskularnom sustavu, regulira homeostazu vode te modulira bol. Stanice odgovorne za proizvodnju hipokretina su lokalizirane u tuberalnom dijelu hipotalamusa, tzv. centar za hranjenje. Oreksin 1 povećava metabolizam, posreduje u stvaranju energije na način da inzulinom inducirana hipoglikemija

aktivira do 1/3 ukupnog hipokretina u stanicama. Od neuroendokrinih učinaka pokazano je da smanjuje plazmatsku koncentraciju prolaktina, hormona rasta, a povećava razine kortikotropina, kortizola, inzulina i LH. U centralnom dijelu povećava potrošnju vode, stimulira proizvodnju želučane kiseline te povećava motilitet probavnog sustava te povisuje krvni tlak. Smatra se da ima ulogu i u moduliranju osjeta boli zbog raspodjele u silaznim aksonima leđne moždine te u reguliranju simpatikusa i parasimpatikusa. S obzirom da oreksin smanjuje serotonin, noradrenalin i dopamin, smatra se da je povezan s depresijom i simptomima depresije [14].

OreksinA ima 33, a oreksin B ima 28 aminokiselina (AK). Pretpostavlja se da je broj neurona koji proizvode oreksin oko 70 000, u ljudskom mozgu. Oreksinski neuroni su glutaminični, ne GABA - ergični. Noradrenalin i serotonin, supstance stanja budnosti, zapravo inhibiraju aktivnost oreksinskih receptora putem  $\alpha_2$  adrenoreceptora i 5HT1A (serotoninskih) receptora dok histamin nema utjecaja na oreksinske neurone. Iako oreksinski neuroni nemaju receptore za dopamin, on može inhibirati te neurone putem  $\alpha_2$  adrenoreceptora. Agonisti glutamatnih receptora pobuđuju oreksinske neurone, dok ih antagonisti inhibiraju. Oksitocin, vazopresin, kolekistokinin, grelin aktiviraju oreksinske neurone, a adenozin (putem A1 receptora), glukoza i leptin ih inhibiraju. Neuropeptidi oreksin A i B su prvotno prepoznati kao regulatori ponašanja zbog stvaranja u lateralnom dijelu hipotalamusa u centru za hranjenje. Važnost istih u održavanju ciklusa budnost/spavanje je otkrivena činjenicom da je narkolepsija posljedica nedostatka oreksina kod ljudi i životinja. Nedavna izvješća pokazuju da je oreksin uključen i u sustav osjećaja, nagrade, reakcije na stres, uzbuđenja.

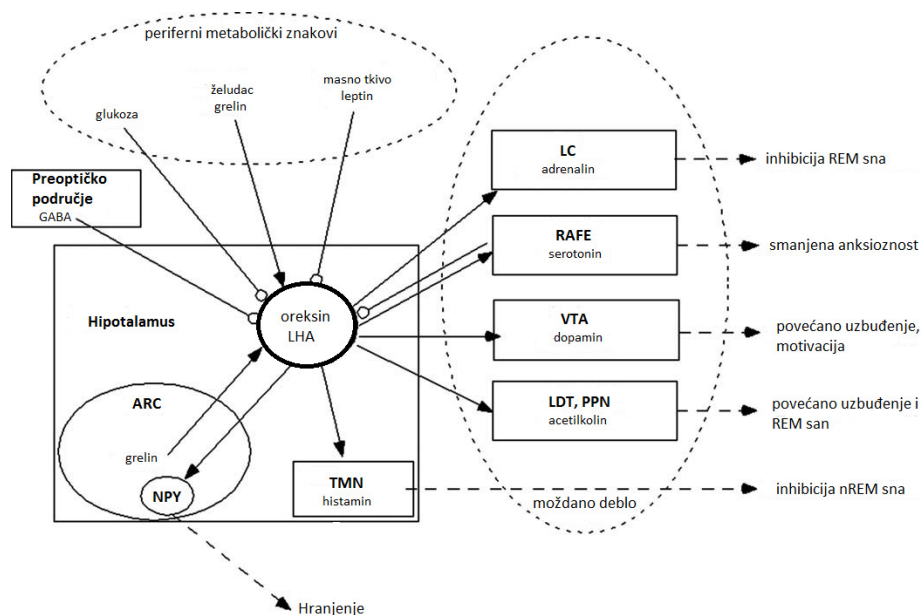
Nedostatak oreksinskog signalnog puta igra važnu ulogu u regulaciji spavanja i budnosti. Neuroni VLPO tijekom spavanja rade brzinom metka, dok je tijekom budnosti njihov rad prigušen. Sadrže GABA i galanin koji šalju inhibitorne signale na neurone koji proizvode neurotransmitere odgovorne za budno stanje (histamin, noradrenalin, serotonin, acetilkolin).

Suprotno, za vrijeme budnog stanja ti isti neurotransmiteri inhibiraju neurone spavanja i njihove neurotransmitere. To je flip-flop prebacivanje iz stanja 1 u stanje 2. Također GABA iz VLPO-a inervira oreksinske neurone što je važno za isključivanje istih tijekom spavanja. I GABA-A i GABA-B snažno inhibiraju oreksinske neurone. Noradrenalinske stanice LC-a, dopaminergične VTA-a, serotonergične DR-a, histaminergične TMN-a, kolinergične BF-a, sve ih pobuđuje oreksin. Monoaminergični neuroni (kao i oni u LC, TMN i DR) brzo rade za vrijeme budnosti, manje za vrijeme NREM te su skoro pa u stanju mirovanja tijekom REM. Oreksinski neuroni su aktivni za vrijeme budnosti dok za vrijeme NREM i REM „prestaju“ biti aktivni (ne oslobađaju neurotransmitere). Glavni put stanja budnosti ide preko Orx-2 receptora [15].

Oko 90% pacijenata s narkolepsijom ima značajno smanjen Oreksin 1 u cerebrospinalnom likvoru. Simptomi narkolepsije su posljedica patološkog upadanja REM fenomena u stanje budnosti. Pokazano je u miševa, za stanje narkolepsije, da je smanjen gen za stvaranje oreksina (preprooreksina) ili broj oreksinskih neurona. Također ako se štakoru intracerebroventrikularno aplicira Oreksin 1 povećava se period budnosti a smanjuje REM i NREM. Oreksinski neuroni aktiviraju histaminergične, noradrenalinergične i serotonergične neurone kao i kolinergične, a inhibiraju GABA neurone. Agonisti glutamatnih receptora (AMPA, NMDA) ekscitiraju oreksinske neurone, dok antagonisti inhibiraju. Oreksinske neurone reguliraju, uz monoamine i acetilkolin, neke metaboličke komponente – glukoza, leptin i grelin. U interakciji su s hipotalamičnim putem za hranjenje, monoaminergičnim/kolinergičnim centrima te imaju kritičnu važnost u reguliranju periferne energije (održava ravnotežu) i centralnih mehanizama koji koordiniraju budnost/spavanje i koji su odgovorni za motivacijska ponašanja (npr. traženje hrane) (Slika 3). Smanjenje oreksina smanjuje unos hrane – povećava indeks tjelesne mase – povećava pretilost. Aktivnost oreksinskih neurona inhibiraju glukoza i leptin (hormon sitosti), a stimulira

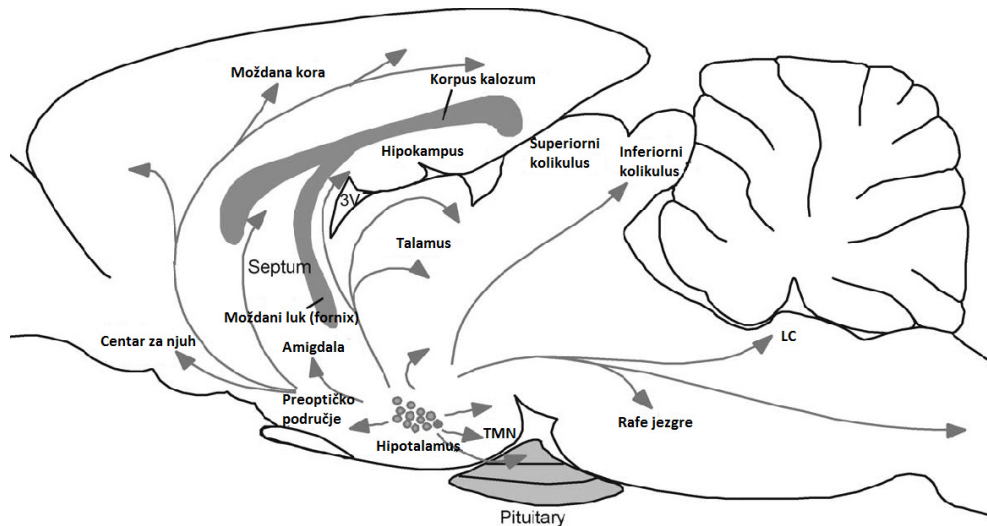


ghrelin (hormon gladi) što objašnjava zašto nam se spava nakon obroka i zašto smo izrazito budni za vrijeme gladi i u potrazi za hranom [16].



Slika 3: Uloge oreksina u koordinaciji energije i homeostaze spavanja. Oreksinski neuroni stimuliraju jezgre hipotalamusa uključene u stanje odnosno ponašanje vezano za hranu te povećavaju kortikalno uzbuđenje te promiču budnost putem aminergičnih jezgara i ostalih jezgara povezanih sa stanjem spavanja. Stimuliranjem dopaminergičnih, limbicnih i kolinergičnih centara, pomoću oreksina, mogu se modulirati sustavi nagrađivanja, motoričke aktivnosti i emocionalnog uzbuđenja. Periferni metabolički signali leptin, grelin i glukoza te cirkadijani ritam utječu na oreksinom potaknutu aktivnost neurona što koordinira budnost i energetske homeostazu. ARC – lučne jezgre, LHA – lateralno područje hipotalamusa, NPY – neuropeptid Y, TMN – tuberomamilarna jezgra, LC- locuscoeruleus, VTA – ventralno tegmentalno područje, LDT – laterodorzalna jezgra, PPN – pedunkulopontinskotegmentalna jezgra [16].

Oreksinski neuroni smješteni su u lateralnom području hipotalamusa (LHA). Iz LHA se projicira inervacija na mnoge druge dijelove mozga – limbicni sustav, hipotalamus, monoaminergične i kolinergične jezgre (Slika 4). U locus coruleus, rafe jezgri, prednjem dijelu hipotalamusa i ventromedialnom dijelu se nalaze Oreksin 1 neuroni, a u moždanom korteksu, subtalamičnoj jezgri, jezgri acumbens, paraventrikularnoj talamičnoj jezgri, rafe jezgri se nalaze Oreksin 2 neuroni. Melatonin neuroni su lokalizirani slično kao oreksin neuroni, ali su međusobno nezavisni [16].



Slika 4: Shematski prikaz sagitlnog presjeka mozga štakora; sažetak organizacije neuronskog sustava oreksina. Oreksinski neuroni se nalaze samo u lateralnom području hipotalamusa odakle se projiciraju na cijeli središnji živčani sustav [16].

Oreksin 1 receptor signalizacijski put primarno određuje uzbuđenje (aktivira) dok oreksin 1 i 2 receptor signalizacijski put je odgovoran za prijelaz između faza spavanja. Osim za budnost, oreksini su bitni i za memoriju, motivaciju, pažnju, hranjenje, energetska homeostazu. Dugotrajni poremećaji spavanja dovode do stvaranja A $\beta$  plakova što pridonosi razvoju Alzheimerove bolesti (Slika 5) [9].



Slika 5: Konceptualni model odnosa spavanja i patogeneze Alzheimerove bolesti. Predloženi model mehaničkih veza između poremećaja spavanja i patogeneze Alzheimerove bolesti (AD). Poremećaji spavanja, posebno sporovalnog spavanja, smanjuju limfatični klirens, što dovodi do nakupljanja beta amiloidnih plakova (A $\beta$ ). Što je veće nakupljanje A $\beta$  plakova, jača je progresija Alzheimerove bolesti. Uslijed povišenog A $\beta$  opterećenja javlja se blago kognitivno oštećenje što dovodi do promjene životnog stila te u konačnici i poremećaja spavanja [9].

Osim u kontroli spavanja i budnosti, ima važnu ulogu i u regulaciji energije i sitosti, neuroendokrinom regulaciji, probavnom i kardiovaskularnom sustavu, regulira homeostazu vode te modulira bol. Stanice odgovorne za proizvodnju oreksina su lokalizirane u tuberalnom dijelu hipotalamusa, tzv. centar za hranjenje. Oreksin 1 povećava metabolizam, odnosno posreduje u stvaranju energije na način da inzulinom inducirana hipoglikemija aktivira do 1/3 ukupnog oreksina u stanicama. Od neuroendokrinih učinaka pokazano je da smanjuje plazmatsku koncentraciju prolaktina, hormona rasta, a povećava razine kortikotropina, kortizola, inzulina i LH. U centralnom dijelu povećava potrošnju vode, stimulira proizvodnju želučane kiseline te povećava motilitet probavnog sustava te povišuje krvni tlak. Smatra se da ima ulogu i u moduliranju osjeta boli zbog raspodjele u silaznim aksonima leđne moždine te u reguliranju simpatikusa i parasimpatikusa zbog inervacije kaudalne regije sakralne moždine. S obzirom da oreksin smanjuje serotonin, noradrenalin i dopamin, smatra se da je povezan s depresijom i simptomima depresije [14].

## 1.2. POREMEĆAJI SPAVANJA OPĆENITO

Veliki problem zbog sve veće učestalosti, njihova neprepoznavanja i neadekvatnog liječenja, predstavljaju poremećaji spavanja. Mogu biti kvantitativni (nesanica i pretjerana pospanost) te kvalitativni ( hodanje u snu, noćno mokrenje, noćni strah, noćna mora, škripanje zubima u spavanju, paraliza spavanja, govorenje u snu, kronična paroksizmalna glavobolja, sindrom gutanja, povrat želučanog sadržaja i kardiološki simptomi) [17].

Klasifikacija 1:

1) 4 skupine:

a) poremećaji uspavljivanja i održavanja spavanja (nesanica, sindrom nemirnih nogu)

- b) poremećaj održavanja dnevne budnosti (hipersomnija, apneja, narkolepsija)
  - c) poremećaj rasporeda budnosti (jet lag, smjenski rad)
  - d) poremećaji povezani s pojedinim stadijima spavanja/budnosti (parasomnije)
- 2) prema Američkoj akademiji za poremećaje spavanja postoji 60 vrsta poremećaja svrstanih u 6 skupina – nesanica, smetnje disanja, hipersomnija, cirkadijani ritam, parasomnije, poremećaji pokreta
- 3) prema MKB-10 (5) – kvalitativni i kvantitativni
- 4) prema DSM-5 (6) – insomnija
- hipersomnija
  - poremećaj disanja u spavanju (apneja i hipoveilacija)
  - poremećaj cirkadijanog ritma (zakašnjelo spavanje, preuranjeno spavanje, poremećaj nakon mijenjanja vremenskih zona i smjenski rad)
  - parasomnije (povezano s NREM fazom – hodanje u spavanju, noćni strah, noćna mora, sindrom nemirnih nogu, poremećaj uzrokovan lijekovima itd.) [17].

#### Klasifikacija 2:

Iako je gotovo 100 različitih poremećaja spavanja/budnosti, 4 su glavne kategorije – hipersomnije, insomnije, poremećaji cirkadijanog ritma, parasomnije.

- 1) Hipersomnija – treba je shvatiti vrlo ozbiljno kao pospanost (bilo kojeg uzroka) koja za posljedicu ima stalnu zaostalost (smanjenost) koncentracije sa štetnim, ponekad i katastrofalnim posljedicama na radnom mjestu, u prometu, školi itd. Najčešći uzrok je voljno uskraćivanje sna iz socijalnih ili ekonomskih razloga. Uzrok mogu biti i opstruktivna apneja (OSA) ili narkolepsija.

- 2) Insomnia – najčešći poremećaj u općoj populaciji. Glavni problem je nemogućnost održavanja sna dovoljno dugo i dovoljno kvalitetno što za posljedicu ima izostanak osjećaja odmorenosti. Veza između nesanice i psihijatrijskih poremećaja je dvosmjerna - nesanicu može uzrokovati depresija i obrnuto. Osobe koje boluju od nesanice, imaju povišen ACTH i kortizol. Uobičajeno se koriste lijekovi za liječenje depresije iako je malo dokaza da su učinkoviti, osim ako je povezana s depresijom. Melatonin se smatra hormonom spavanja, no zapravo je hormon tame. Luče ga pinealne žlijezde čija je sekrecija pod kontrolom svijetla odnosno tame te se ovisno o životinjskoj vrsti – da li je noćna ili dnevna, luči se i danju i noću.
- 3) Poremećaji cirkadijanog ritma – većina živih bića (biljke, životinje, pa čak i jednostanični organizmi) je pod utjecajem dnevnog ritma te pokazuju znatne varijacije u metaboličkoj aktivnosti, kretanju, hranjenju i brojnim drugim funkcijama. Važnost ciklusa svijetlo/tama leži u činjenici da kod potpuno slijepih ljudi 1/3 će biti neprilagođena okolišu, 1/3 će imati ciklus 24h ali izvan povezanosti s okolišem, dok će 1/3 imati ciklus dulji od 24h. Primarni simptomi ove vrste poremećaja je nesposobnost spavanja tijekom željenog vremena spavanja. Jednom kad osoba zaspe nema nikakvih abnormalnosti u snu. Nesposobnost prilagodbe biološkog sata pojedinca zahtjevima geofizičkog okruženja uzrok je svih cirkadijanih poremećaja. Dvije su kategorije – 1. Kvar biološkog sata samog od sebe (teško se dijagnosticiraju, obično zamaskirani nekim drugim poremećajem spavanja ili psihičkim poremećajem), 2. Rezultat utjecaja okoline (jet lag, noćni rad). Temelj liječenja su kronoterapija ili fototerapija. Kronoterapija – odgađanje spavanja po nekoliko sati svaki dan i spavanje po unaprijed određenom broju sati. Fototerapija – izlaganje jakoj svjetlosti gdje pacijent sjedi na propisanoj udaljenosti od izvora svjetlosti koje stvara 2500 luksa. Utjecaj svjetlosti

ovisi o intenzitetu, valnoj duljini i vremenu izlaganja. Dvije su glavne vrste ovog tipa poremećaja:

- a) **Odgodeno spavanje** – uslijed porasta noćnih aktivnosti (smjenski rad, studiranje, učenje) javlja se nemogućnost da osoba zaspe u željeno vrijeme – kasno ide na spavanje i kasno se budi. To se može okarakterizirati kao insomnia s teškoćom usnivanja ili dnevna hipersomnija.
  - b) **Uznapredovalo spavanje** – osoba nije sposobna ostati dulje budna - rano ide spavati i rano se budi. To se može okarakterizirati kao kasno popodneva/večernja hipersomnija ili insomnia s poteškoćom održavanja sna. Pacijenti, zbog pospanosti, izbjegavaju večernje socijalne i društvene aktivnosti. Liječenje se provodi jakim svjetlom u večernjim satima kako bi se odgodilo spavanje na željeno vrijeme ili melatoninom kao kronobiotikom.
- 4) **Parasomnije** – dolazi do miješanja budnosti i NREM ili budnosti i REM faze. Javlja se reorganizacija mozga tijekom prelaska iz jednog u drugo stanje. U podlozi ovih fenomena odvajanja stanja, preklapanja ili pojavljivanje istodobno, su kompleksne motoričke aktivnosti. Tu spadaju – aktivacija lokomotornih centara za vrijeme spavanja, inercija spavanja (period zbunjenosti ili dezorijentacije tijekom prelaska iz sna u budnost) i oscilacije između sna i budnosti. Ovi oblici poremećaja su vrlo neugodni te se javljaju isključivo tijekom spavanja, ali mogu se dijagnosticirati i liječiti. Vrste:
- a) **NREM parasomnije** – hodanje u snu, užasi spavanja ("sleep terror"). Uzrok – lijekovi, alkohol, smanjenje sna, fizička aktivnost, emocionalni stres. Obično se javlja u djetinjstvu i smanjuje se s dobi.
  - b) **REM parasomnije** – snažni živopisni snovi u kojima osoba može nanijeti ozljede sebi ili partneru. Osoba je nasilna pa se kao mjere samozaštite preporuča

spavanje u vreći za spavanje, barikade jastuka ili spavanje na madracu u praznoj sobi. Pogađa muškarce (najčešće) i to u dobi iznad 50.godine. Liječenje se provodi antidepressivima (SSRI). Kronični oblici obično povezani s neuodegenerativnim poremećajima (Parkinson, Alzheimer). Lijekovi za liječenje katapleksije, narkolepsije mogu pogoršati ili uzrokovati REM parasomnije (TCA, MAOI). Klonazepam se pokazao izvrstan za liječenje [18].

Osim što su poremećaji cirkadijanog ritma značajan javnozdravstveni problem vezan uz stres kao posljedice rada u noćnim smjenama i uz putovanja u različite vremenske zone, uočeno je da se neki poremećaji spavanja i određeni oblici manično-depresivnih stanja mogu liječiti manipuliranjem cirkadijanog sustava. Primjerice, vjeruje se da su rekurentne zimske depresije vezane uz skraćeno trajanje dana, a barem u nekim slučajevima takve su depresije učinkovito liječene umjetnim produljivanjem fotoperioda [1].

Poremećaj spavanja je jedan od najčešćih poremećaja ubrzanog života modernog društva. Najčešće se javljaju poteškoće usnivanja (DIS – difficulty in initiating sleep), održavanja spavanja (DMS – difficulty in maintaining sleep) i uspostave spavanja (NRS – non restorative sleep). Poremećaji spavanja mogu biti zasebno grupirani, ali mogu biti i kombinacija. NRS se definira kao umjeren do ozbiljan izostanak jutarnjeg osjećaja odmornosti 3 noći unutar mjesec dana i utječe na srčane bolesti, fibromijalgiju, sindrom kroničnog umora. U usporedbi sa DIS/DMS, NRS pacijenti su na dnevnoj razini razdražljivi, fizički i psihički umorniji te se dva puta češće savjetuju s liječnikom. Prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (ICSD) NRS je pridružen mnogim drugim oblicima poremećaja spavanja (povezani s disanjem – apneja, parasomnije). Dokazana je uzročno posljedična veza između sistemske upale i NRSa jer su kod sindroma kroničnog umora i depresije povećani su periferni markeri upale (CRP) i

simptomi samog NRS - a. Lijek koji bi uzrokovao smanjenje stresa, imao antidepresivno svojstvo, smanjio periferne upalne aktivnosti i pomogao tj poboljšao fizička svojstva bi bio vrlo koristan u liječenju NRSa [19].

U psihozama, posebice shizofreniji, česti su poremećaji spavanja koji se mogu javiti epizodično u akutnim fazama ili perzistentno u kroničnim fazama bolesti. Najčešće se javljaju poteškoće s usnivanjem i održavanjem budnosti te poremećaji cirkadijanog ritma. Učestalost poremećaja spavanja među ovim pacijentima je od 30 do 80% što ovisi o težini simptoma, dobi, spolu, terapiji te stadiju bolesti. Pokazalo se kako osobe koje boluju od shizofrenije imaju produljeno vrijeme usnivanja, smanjeno ukupno trajanje spavanja te smanjenu kvalitetu spavanja.

Nekoliko je čimbenika koji pridonose razvoju poremećaja spavanja u osoba oboljelih od shizofrenije – neprikladan okoliš za spavanje (buka, svjetlo), nedostatak danje i večernje aktivnosti (spavanje preko dana, manjak socijalnih aktivnosti, druženja), poremećaj cirkadijanog ritman (posljedica djelovanja kofeina i nikotina), bijeg u spavanje (izbjegavanje socijalnih kontakata), strah od kreveta (boje se da će umrijeti), noćne more, noćna buđenja, spavanje prekinuto paranoidnim doživljajima (halucinacije), zabrinutost, nuspojave neuroleptika, redukcija hipnotika (razvoj tolerancije).

Antipsihotici imaju značajan utjecaj na spavanje zbog djelovanja na neurotransmitterski sustav koji je uključen u regulaciju stanja budnosti i spavanja. Klasični poput haloperidola poboljšavaju spavanje, dok atipični poput olanzapina, risperidona i klopazina inhibiraju REM spavanje (blokada 5-HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub> receptora). Nagli prekid terapije antipsihoticima remeti strukturu i pogoršava kvalitetu spavanja [20].



## Utjecaj na kardiovaskularn (KV) sustav

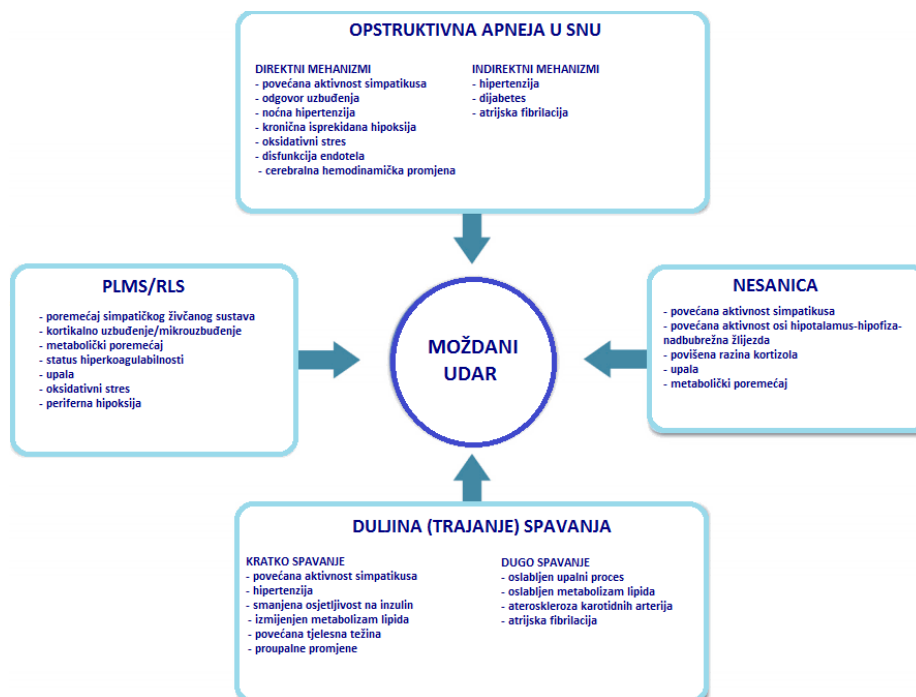
Iako je moždani udar jedan od vodećih uzroka smrti, incidencij i mortalitet od istog se smanjuju u razvijenim zemljama. Čimbenici poput povišenog krvnog tlaka, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje, fizička neaktivnost, nezdrava prehrana čine 90% uzroka moždanog udara. Postoje studije koje su istaknule važnu ulogu patologije spavanja za razvoj KV i metaboličkih bolesti. Kako ostali organi, tako i KV sustav postiže homeostatsku obnovu tijekom spavanja putem autonomne regulacije. Tijekom NREM (koji čini 80% ukupnog spavanja) autonomni sustav je pod dominacijom vagusa, smanjenim simpatičkim tonusom i povećanim radom baroreceptora, što pridonosi značajnom smanjenju krvnog tlaka i brzine otkucaja srca. Suprotno, tijekom REM (koji čini 20%) dominiraju izrazite fluktuacije simpatovagalne ravnoteže (nagle promjene krvnog tlaka i brzine otkucaja srca). Spavanje djeluje kao čuvar srca „gate keeper“ između cikličkih oscilacija REM i NREM stoga bilo kakav oblik poremećaja spavanja smanjuje obnovu kardiovaskularnog sustava tijekom spavanja. Gubitak pada tlaka (koje se normalno događa tijekom normalnog biološkog spavanja) povezan je sa srčanim, neurološkim, metaboličkim i bubrežnim štetnim događajima. Apneja, nesanica uzrokuju hipoksiju, upale, inzulinsku rezistenciju, aritmiju, hiperkoagulabilnost što sve ima potencijal da izazove KV bolesti.

Brojna eksperimentalna i opservacijska ispitivanja su pokazala da razvoj KV bolesti i moždanog udara može izazvati i opstruktivna apneja u snu (OSA) čija su glavna obilježja ponavljani prekidi ili smanjen protok zraka uzrokovan djelomičnim ili potpunim kolapsom gornjih dišnih puteva. Osobe kod kojih se uz OSA javne hipertenzija i inzulinska rezistencija imaju veći rizik za razvoj moždanog udara. OSA također povećava sekreciju kortizola. Vjerojatnost pojave atrijske fibrilacije (AF) je 4x veća kod OSA, jer se AF u 40% slučajeva javlja između ponoći i 8 h ujutro. OSA je povezana s upalom, endotelnom disfunkcijom,

cerebralnim hemodinamičkim promjenama. Faktori rizika zajednički OSA i moždanom udaru su muški spol, pretilost, starija dob, hipertenzija i pušenje.

Nesanica odnosno spavanje manje od 5 – 6h, ali i spavanje dulje od 9h, povećava rizik moždanog udara, koronarne srčane bolesti i smrti (Slika 6). Gubitak sna doprinosi razvoju pretilosti narušavajući ravnotežu između unosa i potrošnje energije uslijed povećanog stvaranja grelina (hormon gladi) i smanjenog stvaranja leptina (hormon sitosti). Fizička neaktivnost također dovodi do povećanja tjelesne težine zbog smanjene potrošnje energije. I kratko i dugo spavanje dovode do poremećaja metabolizma glukoze, hipertenzije, aktiviraju se upalni procesi, povećava CRP, mijenja se lipidni profil što uzrokuje aterosklerozu i AF. Sindrom nemirnih nogu i cirkadijani poremećaji također povećavaju rizik moždanog udara.

Osobe koje kratko spavaju (manje od 5h) bolje reagiraju na biološke tretmane, u odnosu na osobe koje „normalno“ spavaju. Oni pak bolje reagiraju na psihološke tretmane. Podatak koji još potrebno dodatno istažiti je da osobe koje pate od nesanice imaju 54% veće šanse za moždani udar [21].



Slika 6: Mehanizmi kojim poremećaji spavanja doprinose razvoju moždanog udara. PLMS – periodično pomicanje udova tijekom spavanja, RLS – sindrom nemirnih nogu [21].

### 1.2.1. APNEJA U SNU

Definira se kao prestanak strujanja zraka u respiratornom sustavu u trajanju dulje od 10 sekundi. Ako je smanjenje strujanja zraka za 50% s desaturacijom kisika do 4% u trajanju više od 10 sekundi onda govorimo o hipopneji. O patološkim apnejama se govori kada ih je više od 5 u jednom satu, ili ako je zbroj apneja i hipopneja u jednom satu veći od 10. Apnejički sindrom može biti opstruktivni, centralni i miješani. U odraslih je opstruktivni najčešći i to pretežito kod muškaraca te prevalencija raste s dobi. Važan faktor rizika je debljina. Javlja se kolaps gornjeg respiratornog puta za vrijeme inspirija, u regiji iza mekog nepca i uvule, te dolazi do zakazivanja dilatatornih mišića gornjeg farinksa.

Spavanje je obilježeno čestim razbuđivanjem i/ili nemogućnošću postizanja dubokih stadija i REM - a zbog pokušaja da se prodiše. Osim dnevne pospanosti, oslabljeno je kognitivno funkcioniranje i psihometričke sposobnosti (brzina reagiranja). Ovi pacijenti izazivaju 4-7x češće prometne nesreće od opće populacije.

Princip metode liječenja je da pacijent udiše sobni zrak, koji uz pomoć aparata struji pod tlakom 6-15 milibara. Ne zna se točan mehanizam djelotvornosti ove metode, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), no vjerojatno se radi o kombiniranom utjecaju neutralizacije negativnog tlaka u dišnom putu kod inspirija i djelovanja na refleks disanja. Normalizira se noćna oksigenacija, posve stabilizira srčana frekvencija, a pospanost tijekom dana s vremenom nestaje. Od ostalih oblika liječenja tu su kirurški zahvati (uvuloplastika, uvulofaringoplastika, mandibularna resekcija) [2].

Kod opstruktivne apneje stvara se negativan intratorakalni tlak što za posljedicu ima povećanje intramuralnog tlaka lijeve klijetke (važan za tlačno opterećenje), povećanje povrata venske krvi i volumno opterećenje desne klijetke te plućna vazokonstrikcija (posljedica hipoksije) koja posljedično povećava tlačno opterećenje desne klijetke. U konačnici dolazi do

smanjenja udarnog i minutnog volumena. Kako se povećava intramuralni tlak, tako raste i potreba miokarda za kisikom, ali zbog hipoksije ta potreba nije zadovoljena. Svi ovi događaji izaziva ishemiju miokarda [22].

Opstruktivna apneja pogađa oko 2% odraslih žena i 4% muškaraca. Najčešće se viđa kod osoba koje glasno hrču. Opstrukcija može biti povezana sa padom razine kisika u krvi te rezultira ponovnim buđenjem (do 100x po h), ali osoba to ne primjećuje. Rezultat svega je pretjerana dnevna pospanost. Nije ograničena na pretile osobe jer se može pojaviti i u djece i u mršavih [19].

### 1.2.2. NARKOLEPSIJA

Bolest je otežanog održavanja budnosti. Dolazi do disregulacije u ascendentalnom aktivacijskom sustavu koji se sastoji od mreže različitih neuronskih sustava – kolinergičnih, noradrenergičnih, serotonergičnih, histaminergičnih i hipokretinpeptidergičnih neurona. Ovu bolest obilježava i nagla i nekontrolirana pospanost te protruzija (prodiranje) komponenata REM spavanja u budnost. Narkolepsija može biti posljedica traume glave, infekcije, tumora, vaskularnih inzulta u svim navedenim neuronskim sustavima, ali napose ondje gdje su hipokretinski neuroni koji su glavni stabilizatori budnosti i spavanja. Razlikujemo glavne i aksesorne simptome. Glavni:

1. Atak spavanja – nalet neizdržive pospanosti u trajanju od 10-15 min nakon čega se pacijent budi osvježen.
2. Katapleksija – trenutni gubitak mišićnog tonusa s klecanjem koljena, ispadanjem predmeta iz ruku pa i atoničkim padovima. Javlja se u 70% oboljelih i često izazvan jakim emocionalnim uzbuđenjima (češće radosnim).

3. Paraliza spavanja - javlja se u 20-30% oboljelih. Neugodan osjećaj potpune oduzetosti tijekom noćnih buđenja (osoba može samo disati i pomicati očima).
4. Hipnagogne halucinacije - javljaju se u 20-30% oboljelih. Slikovito sanjanje u relaksiranoj budnosti prije uspavlivanja.

Aksesorni simptomi su varijabilno prisutni – emocionalna preosjetljivost osoba koje su u ponašanju tople i sjetne, zatim često se javlja nesanica i to s obilježjima smetnja održavanja kontinuiteta noćnog spavanja, a javlja se i pretilost.

U liječenju za imperativno spavanje koriste se vekamini (deksamfetamin, metilfenidat). Ovi lijekovi su podložni zlorabi kod ovisnika i pod strogom su kontrolom. Modafinil je lijek vekaminskih svojstava koji se posljednjih godina koristi, s manje nuspojave i jednostavnijim doziranjem, no kod nas nije registriran. Za katapleksiju se rabe TCA (amitriptilin, imipramin, klomipramin), fluoksetin i gama-hidroksibutirat. Amitriptilin se ne smije naglo obustaviti u terapiji jer to može izazvati kataplektiče atake u osoba u kojih su prestale. Kod pacijenata s izoliranom paralizom spavanja, učinkovit se pokazao topiramatom koji se inače rabi kod epilepsije. Za razliku od drugih antiepileptika koji izazivaju pospanost, topiramatom je imao suprotni učinak – poboljšavao je pozornost [2].

U zdravih osoba, razina oreksina 1 u cerebrospinalnoj tekućini je 250 pg/ml bez obzira na spol i dob. U osoba koje boluju od narkolepsije, razina oreksina 1 je vrlo niska, odnosno nemjerljiva. Neki smatraju da je smanjen broj receptora za oreksin 1 zbog neurodegenerativnih promjena, a ne proizvodnja oreksina 1.

Osim u narkolepsiji, istraživanja su pokazala da je razina oreksina 1 u osoba oboljelih od Guillain-Barre sindromu (akutna polineuropatija, naglo pogoršanje mišićne slabosti što katkad dovodi do paralize, autoimuna reakcija gdje imunološki susstav napada mijelinsku ovojnicu), uslijed subarahnoidnog krvarenja (uslijed puknuća aneurizme (proširene krvne žile), krv se

slijeva u subarahnoidalni prostor između paučinaste (arahnoida) i meke (piae) moždane ovojnice pa nastaje kemijski meningitis i povećan je intrakranijski tlak), akustičnog neuroma (benigni tumor na mozgu, ozljeda sluha, tumor živca statoakustikusa odgovornog za sluh) i traume glave. Sva ova stanja mogu rezultirati poremećajima spavanja [15].

Rijedak je poremećaj, karakteriziran naglim prekidom svijesti tijekom dana, osoba zaspe za vrijeme nekih nestimulativnih aktivnosti iako je prethodnu noć dobro spavala. Jedini je poremećaj koji predstavlja abnormalnost generatora budnosti/spavanja. Hipnagogične halucinacije se javljaju na početku spavanja, a hipnopompične u snu. Osobe s narkolepsijom ne spavaju tijekom 24h više od onih bez narkolepsije, ali nisu u stanju održavati normalne granice budnosti, NREM i REM spavanja. Dolazi do miješanja stanja budnosti s NREM fazom (automatska ponašanja – stavljanje odjeće u hladnjak, osoba se preveze pored izlaza s autoceste ali ne skrene). Osoba je dovoljno budna za izvođenje kompleksnih radnji, ali nije dovoljno svjesna svog svjesnog ponašanja. Paraliza spavanja i katapleksija su istovremena pojava REM faze i budnosti. Ako paraliza REM faze upadne u budnost rezultat je katapleksija. Halucinacije u budnosti se događaju zbog upadanja spavanju-srodnog sna u budnost, a isprekidan san se javlja uslijed gubitka kontrole nad granicom između stanja budnosti i spavanja. Simptomi narkolepsije (bez katapleksije) se često javljaju u osoba koje nemaju narkolepsiju ali si uskraćuju san. U 90% oboljelih pronađena je zajednička genetska komponenta - HLA-DR2/DQ1 gen, a manje od 30% opće populacije ima taj gen. Unatoč toj komponenti, rizik od razvoja narkolepsije je 1-2%, što je 10-40x više u odnosu na opću populaciju, ali ona sama nije nužna ni dovoljna da uzrokuje narkolepsiju. Jedno od najvažnijih otkrića je bila identifikacija postojanja veze između oreksina 1 i narkolepsije. Broj stanica koje proizvode oreksin i sama razina oreksina u cerebrospinalnom likvoru je abnormalno smanjena što je specifično za osobe koje boluju od narkolepsije s katapleksijom. Ovaj fenomen nije pronađen u nijednom drugom poremećaju [19].

Četiri su glavna simptoma koja tvore narkoleptičku tetradu simptoma - napadaji spavanja, katapleksija, paraliza spavanja, hipnagogne halucinacije. Za postavljanje dijagnoze dovoljna su dva simptoma od kojih je jedan dnevna pospanost. Najčešći drugi simptom je katapleksija.

Prevalencija narkolepsije u svijetu se kreće od 20 - 180 oboljelih na 100 000 stanovnika, dok u Europi oko 200 000 ljudi boluje od iste. Kod nas je za liječenje jedino dostupan natrijev oksibat. Za katapleksiju se koriste SSRI, a za smanjenje dnevne pospanosti modafinil [23].

### 1.2.3. SINDROM NEMIRNIH NOGU

Sindrom nemirnih nogu je neurološki poremećaj osjeta/pokreta. Jako je neugodno stanje i čest uzrok nesanice. Obilježava ga neizdrživa potreba pokretanja nogu. Pokreti su malih amplituda, javljaju se u svim položajima. Intenzitet je najjači navečer zbog čega pacijenti ne mogu zaspati i često se bude po noći. Ovi pokreti se javljaju u REM fazi. Prevalencija raste s dobi pa se u dobi od 30-70 godina javlja 10%, a u dobi iznad 80 godina 19%. RLS može biti simptomatska pojava kod renalne insuficijencije, deficita željeza i prolazno u trudnoći. Liječenje se provodi antiparkinsonicima– dopaminergični agonisti (pramipeksol 0,25-1 mg, ropinorol 0,25-2 mg, pergolid 0,1-0,5 mg). L-dopa ima prolazni učinak. Gabapentin može pridonijeti liječenju, a mogu se primjeniti i benzodiazepinski (BDZ) agonisti [2].

Ovaj teško opisivi osjećaj se javlja tijekom neaktivnosti posebno uvečer prije spavanja, a ublažava se pomicanjem nogu, stimulacijom – hodanje, stezanje mišića, masaža (trljanje), vruće kupke. Čim pojedinac prekine sve te radnje i vrati se u krevet, osjećaj se vraća. Vrhunac sindroma je između ponoći i 4h ujutro. Povezan je is depresijom i anksioznošću, a čak neke

studije pokazuju kako je ovaj sindrom povezan sa smanjenim metabolizmom željeza uslijed anemije [19].

#### 1.2.4. NESANICA

Prema MKB-u X.revizija, definira se kao poremećaj karakteriziran nezadovoljavajućom kvalitetom i/ili kvantitetom spavanja tijekom duljeg razdoblja. Najčešći je poremećaj u općoj populaciji. Nekada se promatrao kao simptom različitih psihičkih, neuroloških i somatskih bolesti i poremećaja, a danas je zaseban klinički entitet u čijoj su podlozi različiti uzroci, trajanje tegoba, težina simptoma i komorbiditeti. Pokazano je kako su i obrazovanje i ekonomski status povezani s pojavnosću nesanice. Kod nezaposlenih je češća u muškaraca kao i kod osoba niže obrazovne razine. Oboljeli imaju 10x veću šansu za razvoj depresivnog i 17x veću šansu za razvoj anksioznog poremećaja.

Raspon pojavnosti nesanice u EU zemljama se kreće od 5,7% u Njemačkoj do 19% u Francuskoj. Češća je u žena i iznosi 18.2%, a kod muškaraca 12%. Ako gledamo po desetljećima, kod žena je raspon od 12% (20- 29 g) do 41% (iznad 70. g), a kod muškaraca od 6% (20 - 29 g) do 23% (iznad 70. g). Svake godine, u Americi, poremećaji spavanja pogađaju milijune ljudi. Dugoročno gledano ovo je izuzetno veliki problem – utječe na posao, sposobnost vožnje, socijalne aktivosti, tj.opčeno na kvalitetu života. Procjenjuje se da oko 16 bilijuna američkih dolara otpada samo na lijekove bez troškova izostanka s posla te smanjenu produktivnost [24].

Kriteriji za postavljanje dijagnoze:

1. Simptomi – teškoća usnivanja, održavanja spavanja ili slaba kvaliteta spavanja
2. Simptomi se javljaju najmanje 3x tjedno tijekom najmanje jednog mjeseca



3. Preokupacija nesanicom i pretjerana zabrinutost oko njezinih posljedica
4. Izrazito neraspoloženje te ometanje uobičajenih svakodnevnih aktivnosti zbog loše kvalitete spavanja [24].

U slučaju sumnje na nesanicu potrebno je kod pacijenta utvrditi sljedeće:

1. Glavne tegobe – poteškoće usnivanja, rano buđenje, slaba kvaliteta spavanja, poslovne obveze, životne okolnosti
2. Učestalost tegoba – tjedan, mjesec, duljina i težina tegoba
3. Okolnosti početka nesаницe – ranije epizode, dob nastanka
4. Dnevne posljedice – umor, pospanost, neraspoloženje, kognitivne smetnje
5. Trenutačni obrazac spavanja – vrijeme lijeganja/ustajanja, učestalost noćnih buđenja, obrazac ponašanja prije odlaska na spavanje
6. Ranija liječenja nesаницe ako ih je bilo
7. Perpetuirajući čimbenici – usnivanje uz radio, TV, odlazak ranije na spavanje, ostajanje dulje u krevetu, kognitivnost (zabrinutost oko nesаницe, negativna slika o sebi), buka, alkohol, kasni obroci
8. Radne obveze – radno vrijeme, noćni rad, obiteljski problemi, stres
9. Zdravstveni problemi
10. Lijekovi koji mogu utjecati na spavanje
11. Psihički poremećaji (anksioznost, depresija)
12. Postojanje drugih poremećaja spavanja (apneja u snu, sindrom nemirnih nogu)
13. Ocjenske ljestvice [24].

Nesаницa ima vrlo specifičnu kliničku sliku s dnevnim umorom i pospanošću, smetnjama koncentracije i nestabilnim raspoloženjem na jednoj strani te podložnosti infekciji, vrijedu

želuca, kao i drugim kroničnim bolestima na drugoj strani. Simptomatska nesanica zbog psihijatrijskih stanja u prvom redu prati afektivne poremećaje – maniju, depresiju i distimiju, česta je kod anksioznih poremećaja, paničnog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP) i posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP), zatim kod raznih oblika ovisnosti. Od tjelesno/neuroloških stanja nesanica se javlja kod artritisa i drugih kroničnih bolnih sindroma, kongestivne srčane bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, plućne bolesti, renalne insuficijencije, Parkinsonove bolesti, gastroezofagealnogrefluksa, demencija i hipertiroidizma. Od farmakoloških tvari nesanicu mogu prouzročiti stimulatori SŽSa, beta blokatori, bronhodilatatori, kortikosteroidi, kofein, dekongestivi, stimulirajući antidepresivi, tiroidni hormon, nikotin. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, heteropodataka („bed partner“), specijaliziranih upitnika, dnevnika budnost-spavanje, aktigrafije i polisomnografije. Polisomnografija po noći i po danu egzakti su način potvrđivanja ili opovrgavanja anamneze, daju uvid u kvalitetu noćnog spavanja i/ili eventualnu dnevnu pospanost. Kad god se potvrdi dnevna pospanost, možemo biti sigurni da sa spavanjem nešto nije u redu i taj poremećaj treba shvatiti ozbiljno [2].

Posljedica svakodnevnih zbivanja, emocionalne angažiranosti, stresnih situacija, tjelesne bolesti, psihijatrijskih poremećaja, raznih lijekova, kofeina, nikotina je nesanica. Stanje je smanjene količine i kvalitete spavanja. Javlja se subjektivna smetnja uspavlivanja i/ili održavanja spavanja i/ili nedovoljnog spavanja, a javlja se i dnevna pospanost. Određuje se kao vrijeme uspavlivanja dulje od 45 min, 4 ili više buđenja tijekom jedne noći te ukupna duljina spavanja kraća od 6 h [18].

Podjela:

- 1) Primarne:
  - a) situacijske – traju kratko, javljaju se prije ili poslije važnih životnih događaja, odnosno stresnih situacija, jet leg, smjenski rad,
  - b) psihofiziološke – uvjetovane nekim podražajem (krevet, spavaća soba), ne izazivaju dnevne smetnje,
  - c) obiteljske – u nekim obiteljima („nasljedne“), i
  - d) idiopatske – nepoznata uzroka, počinju rano, traju dugo i otporne na liječenje
- 2) Sekundarne: kao posljedica tjelesnih i psihičkih bolesti, zbog utjecaja različitih lijekova
  - tjelesne bolesti – srčane bolesti, bolesti metabolizma, dišnog i probavnog sustava
  - psihičke bolesti – shizofrenija, ovisnosti, anksioznost, opsesivno kompulzivni poremećaj
  - lijekovi- najčešće antidepresivi i psihostimulansi
- 3) Nesanice udružene s drugim poremećajima spavanja
  - a) apneja – prestanak disanja na više od 10 sekundi
    - osoba se budi suhих usta, mamurna, s glavoboljom
  - b) sindrom nemirnih nogu – potreba za pokretanjem nogu koju bolesnik nemože kontrolirati [17].

Prema nekim istraživanjima smatra se kako je problem nesanice taj što naš mozak ne može prestati biti budan. Javljaju su poteškoće u koncentraciji, promjene raspoloženja, problemi u ponašanju (impulzivno i agresivno reagiranje i ponašanje). U ciklusu budnosti i spavanja, kada je jedan uključen, drugi je isključen. Kod nesanice dolazi do disbalansa – ciklus budnosti je pojačan, a ciklus spavanja smanjen. Postoje situacije kada je normalno da se javi nesanica kao na primjer par dana prije početka rada na novom poslu, prije nekog važnog poslovnog sastanka, preseljenja, putovanja, operacije, ispita. Nesanica, s druge strane, može izazvati depresiju ili

može pogoršati postojeću (gubitak interesa, energije, otivacije, osjećaj tuge, beznađa). Anksioznost (napetost, pretjerana briga o budućim događajima, osjećaj pretrpanosti raznim odgovornostima, razmišljanjima o prošlosti) također vodi ka nesanici.

Ne postoji specifičan test za nesanicu. Na temelju simptoma, upitnika, fizikalnog pregleda, krvnih pretraga i ponekad snimanja EEG-a preko noći, se postavlja dijagnoza:

- dnevnik spavanja – kada se išlo na spavanje, kada se ustalo, stupanj pospanosti preko dana
- upitnik – pitanja o osobnom zdravlju, povijest bolesti, obrazac spavanja
- nalaz krvi – npr. hormon štitnjače
- polisomnografija – cijelonoćno snimanje (EEG), snimaju se sve faze spavanja, mjeri se razina kisika, kretanje tijela, otkucaji srca i disanje.

Uzroci:- životni stil

- rad od kuće kasno uvečer (preokupiranost poslom i svijetlo od kompjutera bude i stimuliraju mozak)
- kratko odmaranje popodne
- rad u smjenama (poremeti biološki ritam i sat)
- osoba provede 1-2 noći loše spavajući zbog nekog lošeg događaja ili stresa. Ako osoba prihvati loše navike kao što su buđenje usred noći da radi ili popije alkohol prije spavanja, nesanica se nastavlja i pretvara u ozbiljan problem – kroničan. Kada se to desi javljaju se misli poput „nikad se neću naspavati“ ili „opet neću moći zaspati“ i to se povezuje s krevetom i vremenom kada bi trebalo ići spavati što dodatno otežava cijelu situaciju. Drugim riječima upada se u začarani krug.
- hrana - teški obroci, organizam se teže opušta; začinjena hrana povisuje tjelesnu temperaturu
- alkohol – sedativ, ali pospješuje buđenje tijekom noći

- kofein – stimulans, 4 i više šalica dnevno izaziva nesanicu tj. barem jedan od simptoma kroz par noći u tjednu; u organizmu se zadržava i do 8h
- nikotin – stimulans, otežava da osoba zaspe
- mozak - ponekad određeni neurotransmiteri uzrokuju nesanicu [25].

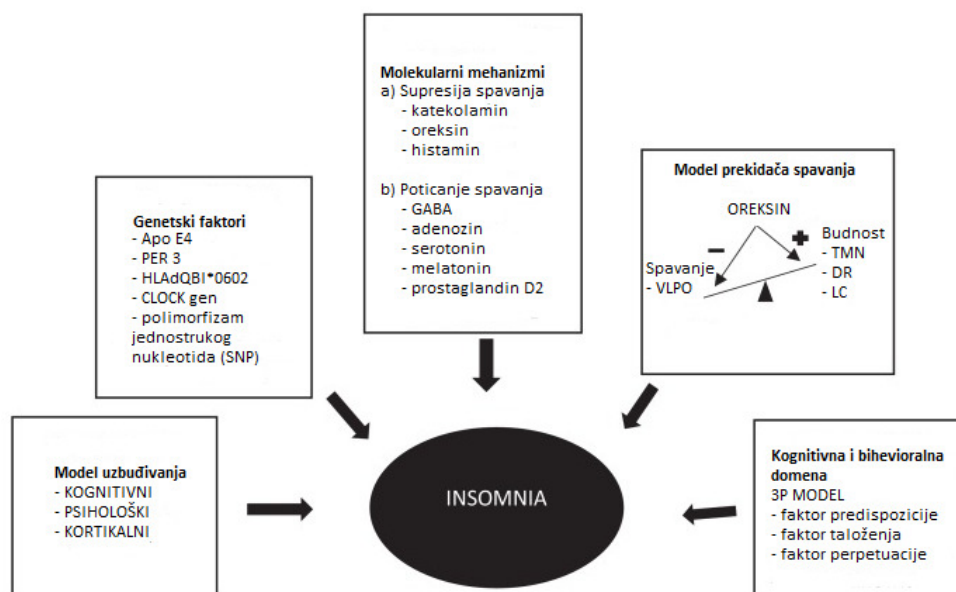
Nesanice mogu biti akutne (traje od 1 noći do nekoliko tjedana) i kronične (3 noći tjedno kroz minimalno mjesec dana). Uzrok akutnih su stres (selidba, razvod, otkaz, smrt voljene osobe), emocionalna i fizička nelagodnost, okruženje (buka, svjetlo, ekstremne temperature (pretoplo/prehladno)), lijekovi – (za prehladu, alergiju, tlak), jet leg i noćne smjene. Uzrok kroničnih su depresija/anksioznost, kronični stres, kronična bol i nelagoda noću.

Osobe koje pate od nesanice trebaju voditi dnevnik spavanja – pratiti obrazac spavanja kroz 1-2 tjedna, kako se osoba osjeća tijekom dana. Kod blage insomnije dovoljno je usvajanje i prakticiranje dobrih navika (higijena spavanja), kod srednje insomnije se koriste lijekovi kroz kraće vremensko razdoblje (brzog početka djelovanja, kraćeg  $t_{1/2}$ , da ne izazivaju pospanost i umor tijekom sljedećeg dana), a kod kronične insomnije treba riješiti glavni uzrok čija je posljedica insomnia, uvođenje bihevioralne terapije [26].

Uzrok mogu biti i psihosocijalni čimbenici (stres na poslu, rad u smjenama, gubitak voljene osobe, razvod, zlostavljanje u obitelji), problemi u razvoju djece (zakašnjenje prekretnice, hiperaktivno ponašanje, anksioznost uslijed odvajanja od roditelja), osobine ličnosti (pretjerana briga, potisnuta ličnost, perfekcionizam, neurotizam), psihički poremećaji (depresija, promjene raspoloženja, PTSP, anksioznost) te zlouporaba i ovisnost o drogama (Slika 7).

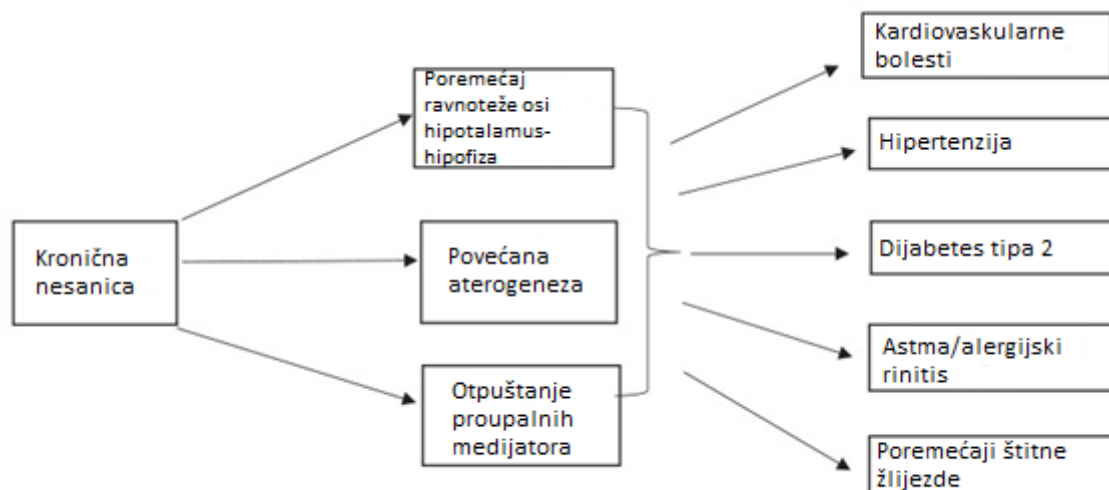
Nesanica povećava rizik od depresije, tjeskobe, zlouporabe supstanci, samoubojstva, prometnih nesreća, disfunkcije imunološkog sustava. Istraživanje provedeno na mušici (imala simptome slične ljudima) pokazalo da postoje geni odgovorni za nesanicu. Geni: ApoE4 –

apolipoprotein, PER3 – periodični cirkadijani regulator, CLOCK – cirkadijani regulator sata, 5HTTLPR – serotonin transporter povezana polimorfna regija [27].



Slika 7: Patofiziologija nesanic. Mogući mehanizmi koji dovode do nastanka nesanic – veliko kognitivno uzbuđenje, genetski faktori, molekularni mehanizmi (neravnoteža neurotransmitera), poremećaj oreksinskog sustava, čimbenici ponašanja i kognitivne funkcije [27].

Kod djece, nesanic se manifestira kao često buđenje noću, odupiranje odlasku na spavanje. Djeca imaju svoje rituale uspavlivanja – ljuljanje, pričanje, pjevušenje ili neka omiljena igračka. U nedostatku istog javlja se strah i anksioznost te poremećaj spavanja. To može utjecati na njihovu svakodnevnu igru, učinkovitost u školi, može izazvati probleme u ponašanju. Kronična nesanic povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, dijabetesa tipa 2, astme, alergije, poremećaja u radu štitnjače (Slika 8). Nesanic utječe na kardiovaskularni sustav tako što povećava morbiditet i mortalitet, poremećena je regulacija osi hipotalamus-hipofiza, povećana razina adenokortikotropina, povećana aktivnost simpatikusa, povećani upalni citokini i CRP, te je povećan rizik od infarkta miokarda [27].



Slika 8: Komorbiditeti povezani sa kroničnom nesanicom. Najčešće bolesti povezane sa nesanicom su kardiovaskularne (hipertenzija, dijabetes tipa 2), astma, poremećaji u radu štitne žlijezde [27].

U razdoblju od 2003.-2016. Godine Amerika je provodila istraživanje trendova u trajanju spavanja i aktivnosti za vrijeme budnog stanja. U istraživanju je sudjelovalo 181335 osoba te su svi bili stariji od 15 godina. Rezultati su pokazali da se duljina trajanja spavanja na tjednoj bazi (+1,4 min/god) i vikendom (+0,83 min/god) povećala. Porast je primijećen kod studenata, zaposlenih i umirovljenika. Prevalencija kratkog ( $\leq 7$  h) i prosječnog ( $> 7-9$  h) spavanja se na godišnjoj razini smanjila (0,44% i 0,03%), a dugog spavanja ( $> 9$  h) povećala (0,48%, posljedica ranijeg odlaska na spavanje). Postotak ispitanika koji su prije spavanja gledali TV ili čitali se smanjio u istom razdoblju, što pokazuje da su se ispitanici bili spremni odreći tih aktivnosti kako bi imali više vremena za spavanje. Isto tako mogućnosti internetskog obavljanja raznih poslova (rad, učenje, bankarstvo, kupovina, administrativni poslovi) oslobađa dodatno vrijeme za spavanje. Ovo je prvo istraživanje koje je pokazalo značajno povećanje trajanja spavanja u razdoblju od 2003. – 2016. u većem dijelu Američke populacije. Stanovništvo je sve više spremno odreći seraznih aktivnosti kako bi dobili više vremena za san. Djelomično se ovakav pozitivni učinak može pripisati edukativnim kampanjama, znanstvenim izvješćima o zdravstvenim rizicima i posljedicama skraćenog trajanja spavanja. Prikazani rezultati upućuju na

to da smo na dobrom putu za uspješnu borbu protiv kroničnog nedostatka sna iako nas čeka još dug put.

San je cijena koju plaćamo za plastičnost mozga – njegovu sposobnost da modificira ožičenje („wiring“) kao odgovor na iskustvo. Kognitivna učinkovitost i pažnja u budnom stanju vrlo brzo opada ako se budno stanje produlji na više od 16 h dnevno, povećavajući rizik za pogreške i nezgode. Dokazana je povezanost između skraćenog spavanja i negativnih zdravstvenih ishoda. Međutim, uloga produljenog spavanja i mogućih negativnih posljedica manje je jasna iako su predloženi neki mehanizmi kako dugo spavanje može povećati broj obolijevanja od depresije pa čak i smrtnosti. Američka akademija medicine spavanja i Društvo za istraživanje spavanja zaključili su da je zapravo „neizvjesno je li spavanje u trajanju više od 9 sati povezano sa rizikom po zdravlje“.

Unatoč svim prednostima dovoljnog i dobrog sna za normalno kognitivno funkcioniranje, sigurnost i zdravlje te činjenici da je san, kao i uravnotežena prehrana i redovita tjelovježba, jednako važan za zdravlje, istraživanja pokazuju da 35 – 40 % odrasle populacije u SAD-u spava manje od 7 sati, dok oko 15 % spava manje od 6 sati [28].

## EPIDEMIOLOGIJA NESANICE U HRVATSKOJ

Problemi sa spavanjem su češći kod osoba koje boluju od psihijatrijskih poremećaja i tjelesnih bolesti. Najučestaliji problem je nesanica. Prevalencija nesanice je 10-50%, a teške nesanice se javljaju u 10-15% slučajeva. Sociodemografski čimbenici koji utječu razvoj nesanice su spol, dob, bračni status, stupanj obrazovanja, prihod, rasna pripadnost. Žene imaju 41% veći rizik za razvoj nesanice. Prevalencija nesanice je veća kod rastavljenih i udovnih u usporedbi sa



samcima i onima u braku. Dugotrajna nesanica može prouzročiti psihičke poremećaje – izravne (medicinska skrb, liječenje) i neizravne (nesreće, bolovanja, komorbidna stanja).

U Hrvatskoj je 2006.godine napravljeno istraživanje u kojem je sudjelovalo 1335 ispitanika. 51,9% ispitanika odgovorilo je potvrdno da imaju problema sa spavanjem. U skupini blage nesanice omjer Ž/M bio je 70%:30%, a u skupini ozbiljne nesanice 72%:28%. U skupini blage nesanice stupanj obrazovanja bio je 45% za srednja stručnu spremu, 40% za nižu ili bez, te 15% za visoku. U skupini ozbiljne nesanice stupanj obrazovanja bio je 47% srednja stručna, 39% niža ili bez, 14% visoka. U obje skupine su dominirale osobe s mjesečnim prihodima ispod 3000 kn. Prema nezaposlenosti, u obje skupine dominiraju zaposleni dio radnog vremena, zatim kućanice, umirovljenici, a najmanje je studenata i učenika. Dob ispitanika bila je 45 – 59, 60-73 te iznad 73. godine. Prema ovim podacima iz 2006.g u Hrvatskoj od nesanice pati 26% osoba od čega 15% pati od lakšeg oblika, a 11% od težeg i dugotrajnog [29].

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Svaki poremećaj u organizmu nosi sa sobom određene posljedice. Tako i poremećaji spavanja smanjuju kognitivne sposobnosti, utječu na metabolizam, povećavaju rizik raznih drugih bolesti (kardiovaskularnih, neurodegenerativnih). U današnjem svijetu, ova vrsta poremećaja predstavlja veliki problem kako za pojedinca tako i za društvo – često se ne prepoznaju, ne liječe ili liječe krivim načinom (dugotrajno, prevelike doze).

U pozadini poremećaja spavanja često je neki drugi bilo psihički bilo tjelesni poremećaj, ali oni mogu biti i zasebni entiteti. Složenog su karaktera te je potreban timski rad liječnika, pacijenta i ljekarnika. Vrlo je važno otkriti uzroke tih poremećaja, sve simptome, uzeti pravilnu i potpunu anamnezu, odabrati najbolji način liječenja, upoznati pacijenta s koristima i rizicima lijekova, objasniti važnost suradljivosti i mogućnost razvoja nuspojava. Ako je uzrok neki psihički poremećaj ili tjelesna bolest, prvo treba liječiti iste. Za postizanje što boljih rezultata bitno je educirati pacijente kako bi se poboljšali ishodi liječenja.

Ovim preglednim radom objašnjene su vrste liječenja poremećaja spavanja, prvenstveno nesanice kao najprisutnije. Naglasak je stavljen na nefarmakološke mjere (biljni pripravci, higijena spavanja i drugo) jer su farmakološke mjere ionako previše propisivane te imaju još dodatne negativne posljedice na sveukupno stanje organizma koje je već pogođeno i iscrpljeno samim poremećajem spavanja.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Da bi bilo moguće dati detaljan pregled poremećaja spavanja i dostupih metoda liječenja, pretražena je relevantna znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europske agencije za lijekove (EMA), te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baze podataka (Cochrane, PubMed, ScienceDirect) uključivale su sljedeće pojmove: insomnia, melatonin, orexin, suvorexant, aschwaganda, REM, nREM, sleeping disorder i dr.

## 4. RASPRAVA – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

### 4.1. LIJEČENJE

Simptomatska nesanica liječi se uzročno kad god je to moguće. Ako se uzročnim liječenjem ne može poboljšati nesanica, postupak je kao i kod primarne nesanice. Liječenje može biti nefarmakološko i farmakološko. Svakako treba početi s nefarmakološkim tehnikama, a ako one ne daju rezultate, treba ih kombinirati s lijekovima. Osnovni bihevioralni model u liječenju nesanice svodi se na ograničavanje boravka u krevetu, uspostavljanje regularnog jutarnjeg ustajanja neovisno o tome kako se prospavala prethodna noć, izbjegavanje dnevnog spavanja, odlazak na počinak navečer samo kada se javi pospanost, ostanak u krevetu samo dok se osjeća pospanost. Ako se odlskom u krevet ne zaspi unutar nekoliko minuta, treba ustati i ponovno se vratiti u krevet kod idućeg osjećaja pospanosti. Stimulativna pića poput kave, čaja i cole se trebaju izbjegavati prije spavanja. Alkohol navečer također treba izbjeci, a tjelesni zamor završiti 4-6h prije spavanja, budući da toliko vremena treba da se tjelesna temperatura povišena mišićnim radom normalizira. Umjeren fizički napor u pravo vrijeme poboljšava spavanje. Kada ove jednostavne tehnike ne pomažu, indicirane su druge, kompliciranije nefarmakološke metode: kognitivno bihevioralne, relaksacijske, kronoterapija i terapija svjetlom. Kronoterapija podrazumijeva aktigrafsko i polisomnografsko identificiranje najpogodnijeg vremena za spavanje i iskorištavanje toga razdoblja za relaksacijsku tehniku i pravodobnu primjenu lijekova za spavanje. Terapija svjetlom pomaže kod sindroma preuranjenog ili odgođenog spavanja, djelotvornija je jutarnja primjena u oba slučaja, uz dvosatnu izloženost svjetlu kojemu je optimalna jačina 1100 luksa. Pogreška pri liječenju je što se lijekovi daju prebrzo i predugo uz nepotrebno povišenje doze [24].

Tehnike relaksacije su korisne i sigurne. Kratkoročno, melatonin je siguran, ali dugoročna primjena nije dokazana kao sigurna. Kava kava iako djeluje sedativno, uzrokuje oštećenje jetre, a L triptofan i 5-hidroksitriptofan (dugoročno) uzrokuju eozinofilija-mijalgija sindrom (potencijalno fatalni poremećaj sa simptomima sličnim gripi – slabost i bol u mišićima, grčenje, osip po koži, dispneja – otežano disanje, umor). Postoje dokazi, limitirani, o učinkovitosti komplementarnog pristupa liječenju. Progresivna relaksacija pomaže kod insomnije i večernje anksioznosti, relaksacija pomoću muzike također poboljšava kvalitetu spavanja. Kognitivno bihevioralna terapija u kombinaciji s relaksacijom pokazuje jako dobre rezultate. Potrebno je držati se naputaka vezanih za prehranu, pića i tjelovježbu, spavati u hladnijoj i zatamnjenoj sobi i tišini. Meditacije smanjuju stres, dok joga pomaže kod žena u postmenopauzi i s OA, a masaže opuštaju tijelo i um. Aromaterapija se može koristiti kao opcija opuštanja, ali je nedovoljno istražena u liječenju nesanice. Kamilica ima sedativno djelovanje iako nema kliničkih dokaza o učinkovitosti kod nesanice. Za razliku od nje, valerijana, matičnjak, hmelj i pasiflora imaju dokazanu učinkovitost.

Opreza nikad dosta. Oprezno i po uputi koristiti bilo lijekove bilo prirodne preparate za spavanje, homeopatske proizvode i dodatke prehrani. Informirati se o nuspojavama i rizicima kod dugotrajne primjene. „Natural“ ne znači da je sigurno. „standardizirano“ i „certificirano“ ne garantira uvijek kvalitetu i konzistentnost. Prirodni pripravci također mogu biti štetni. Trudnice, dojilje i one koje planiraju trudnoću obavezno se posavjetovati s liječnikom [30].

ACP (American College of Physicians) izdao vodič kako pravilno pristupiti i liječiti kroničnu nesanicu u odraslih. Vodič se temelji na sistematiziranom pregledu randomiziranih, kontroliranih studija objavljenih u Engleskoj od 2004.-2015. Prema ACP-u svi odrasli koji pate od kronične nesanice, u terapiju im se treba uključiti kognitivno-bihevioralna terapija (CBT). Isto tako preporuka je da pacijenti zajedno s liječnicima donose odluke o uvođenju lijekova u

terapiju (cijena, korist, nuspojave) ali kratkoročno, i to kod onih gdje sama CBT nije bila dovoljna.

U Americi 6-10% odraslih pati od nesanice. Češća je u žena i starijih odraslih. Oko 30-107 milijuna dolara se potroši na nesanicu. Po DSM-5 kriteriju da bi se dijagnosticirala nesanica, simptomi moraju uzrokovati funkcionalni distres, prisutni 3 noći/tjedno kroz minimalno 3 mjeseca i ne smiju biti povezani s drugim poremećajima spavanja, mentalnim ili tjelesnim bolestima.

Prema FDA, zbog nedostatnih podataka o sigurnosti dugotrajne uporabe lijekova, odobrena je farmakološka terapija u trajanju od 4-5 tjedana. Također, ako se nesanica ne povuče unutar 7-10 dana nakon liječenja, potrebna je daljnja evaluacija (procjena). Kognitivno bihevioralna terapija je neinvazivna metoda pa je pojavnost oštećenja, tj nuspojava znatno manja u odnosu na farmakološke mjere.

Proučavan je učinak kognitivno-bihevioralne terapije, kontrole podražaja i restrikcije spavanja, učinak relaksacije, lijekova, melatonina i alternativnih metoda (akupunktura, kineska narodna medicina). Sudionici su bili stariji od 18.godina. Pokazalo se da kognitivno – bihevioralna terapija poboljšava remisiju, odgovor na terapiju, latenciju početka spavanja, buđenje nakon što osoba zaspe, efikasnost i kvalitetu spavanja u općoj populaciji. Od lijekova eszopiclone u odnosu na placebo nije imao velikog učinka na latenciju početka spavanja i buđenje nakon što se zaspe; zaleplon nema nikakvog učinka, zolpidem ima dobar učinak pogotovo ako je produljenog oslobađanja (extendedrelase, XR) tada poboljšava ukupno vrijeme spavanja (uz latenciju i buđenje nakon što se zaspe), suvorexant poboljšava sve parametre (ovo vrijedi za opću populaciju). Nije bilo nikakvih značajnih nuspojava, ali to ne znači da nisu moguće (demencija i frakture zbog Z-lijekova, kognitivne promjene i promjene u ponašanju, mamurnost u vožnji...). Zato FDA preporučuje samo povremenu upotrebu lijekova. Prva linija terapije u odraslih sa kroničnom nesanicom svakako je kognitivno bihevioralna terapija jer

poboljšava kvalitetu spavanja, latenciju početka spavanja i smanjuje buđenje nakon početka spavanja [31].

#### 4.1.1. FARMAKOTERAPIJA

Liječenje se mora prilagoditi duljem trajanju uzimajući u obzir sve eventualne komplikacije i nuspojave koje mogu nastati kao posljedica primjene hipnotika. Farmakokinetika ima vrlo važnu ulogu u odabiru lijeka s obzirom na oblik nesanice i utjecaj lijeka na funkcioniranje tijekom dana (mamurnost, sedacija, suhoća usta, poteškoće s koncentriranjem). Idealan hipnotik bi trebao imati dovoljno dugo  $t_{1/2}$  za postizanje učinka, a s druge strane dovoljno kratko da bi se izbjegle nuspojave tijekom dana sa što manjom mogućnosti razvoja tolerancije, ovisnosti i rebound fenomena.

Prema Europskoj komisiji za lijekove učinkovitost hipnotika ovisi o sljedećim parametrima:

- latencija usnivanja ili stalnog spavanja
- kontinuitet spavanja (broj i duljina buđenja, budnost nakon početka spavanja)
- duljina spavanja (ukupno vrijeme)
- kvaliteta života, funkcioniranje tijekom dana

Idealan hipnotik bi trebao ispunjavati sve kriterije, no idealan hipnotik ne postoji [24].

Skupine lijekova:

- a) agonisti GABA (benzodiazepini i nebenzodiazepini tzv Z lijekovi)
- b) antidepresivi (mirtazapin, trazodon, amitriptilin, agomelatin)
- c) antispihotici (olanzapin, kvetiapin)
- d) gabapentin, pregablin

e) melatonin

f) hipnotici novog mehanizma djelovanja (suvorexant, lemborexant) [24].

Kod kratkotrajne nesanice, jet-lega i stresa lijekovi mogu pomoći. Kod dugotrajne nesanice, promjena životnih navika odnosno bihevioralna terapija je najbolji izbor. Posavjetovati se s liječnikom o potencijalnim nuspojavama lijekova kao što su glavobolja, vrtoglavica, dijareja, mučnina, alergije, dnevna pospanost, smanjena memorija. Neki lijekovi nisu sigurni za trudnice, dojilje i starije ljude (kod starijih mogu izazvati padove). Kod osoba sa oštećenim bubregom i jetrom potrebna prilagodba doze.

Važno je uzeti anamnezu i napraviti medicinsku procjenu. Pročitati uputu o lijeku i pitati liječnika ili ljekarnika ako ima kakvih nejasnoća. Uzimati lijekove prije odlaska u krevet, ne preko dana, i samo onda kada se može cijelu noć spavati (7-8 h). Obratiti pažnju na moguće nuspojave te ako se pojave, obavijestiti liječnika i prilagoditi dozu. Lijekove NE uzimati uz alkohol jer se povećava sedativni učinak lijekova, a sam alkohol uzrokuje nesanicu te u kombinaciji s lijekovima može izazvati usporeno disanje, vrtoglavicu, zbunjenost. Uzimati lijekove onako kako je liječnik propisao i pažljivo prekinuti terapiju jer se neki lijekovi postepeno ukidaju iz terapije kako bi se izbjegao rebound efekt [32].

#### 4.1.1.1. AGONISTI GABA

Agonisti benzodiazepinskih receptora se razvrstavaju u dvije skupine – lijekovi benzodiazepinske (BDZ) i nebenzodiazepinske strukture. Postoje dvije vrste receptora - GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>B</sub>. GABA<sub>B</sub> su povezani s G proteinom dok su GABA<sub>A</sub> povezani s ulaskom Cl iona u stanicu. GABA<sub>A</sub> ima 2 podtipa – 1 i 2. Na tip 2 djeluju agonisti benzodiazepinske strukture, a na tip 1 djeluju agonisti nebenzodiazepinske strukture. Svi agonisti imaju hipnotska, anksiolitička,



antikonvulzivna i miorelaksantna svojstva, s time da je tip 1 agonista specifičniji za hipnotski učinak, pa su stoga i nuspojave slabije (sedacija, mišićna hipotonija, antegradna amnezija). No i lijekovi benzodiazepinske strukture koji djeluju na tip 2 povoljni su za liječenje nesanice ako se brzo resorbiraju, imaju umjereno kratko poluvrijeme eliminacije, nemaju aktivnog metabolita i relativno malo se vežu za proteine plazme.

Lorazepam i oksazepam čine se ponajboljim predstavnicima benzodiazepinskih hipnotika. Optimalna hipnotska doza lorazepama je 1-2,5 mg, za oksazepam 10-20 mg, flurazepam 15-30 mg, triazolam 0,5-1 mg. Diazepam, a osobito nitrazepam, zbog aktivnih metabolita i vrlo dugotrajne eliminacije s  $t_{1/2}$  dužim od 100h, nisu preporučljivi za liječenje nesanice. Svi izazivaju toleranciju, a u manjoj mjeri i naviku. Njihovo najvažnije svojstvo je da skraćuju trajanje dubokog spavanja i REM faze, pa unatoč brzom uspavlivanju, poboljšanu kontinuitetu spavanja i produljenu trajanju sveukupnog spavanja ovi lijekovi remete strukturu spavanja, zbog čega ono gubi restitutivna svojstva makar i uz subjektivni dojam dobro prospavanih noći. Tip 1 agonisti, zolpidem i zaleplon, farmakodinamički gledano imaju ciljano povoljniji hipnotski učinak, a supresija dubokih stadija spavanja i REM faze kod ovih lijekova je manje izražena nego kod tipa 2 agonista. Zaleplon je kraćeg poluvremena eliminacije (1h, doza 5-20 mg) nego zolpidem (1,5-2,4h, doza 5-10 mg). Indikacija za primjenu BDZ agonista u hipnotske svrhe jesu svi oblici primarnih nesanica, od psihofiziološki uvjetovanih do idiopatskih, zatim akutna nesanica zbog vanjskih uzroka i tjelesnih ili psihijatrijskih bolesti, zbog sindroma nemirnih nogu (Restless legs syndrome, RLS) ili cirkadijanih poremećaja. Ove lijekove treba davati diskontinuirano s tjednim pauzama nakon 3, najviše 4 tjedna kontinuirane primjene. Kada pacijent ne može podnijeti razdoblje bez hipnotika, dugotrajni tretman treba olakšati tako da se u vrijeme pauze od BDZ agonista primjeni antidepresiv s povoljnim hipnotskim svojstvima ili atipični antipsihotik [2].

Svi benzodiazepini mogu imati hipnotski učinak. Međusobno se razlikuju u farmakokinetici iako je apsorpcija jednaka. Diazepam i nitrazepam –imaju dugo  $t_{1/2}$ , pa nisu prvi izbor. Flurazepamima indikaciju za nesanicu, ali isto ima dugo  $t_{1/2}$ . Jedino oksazepam i lorazepam imaju kratko  $t_{1/2}$ , stoga su najprikladniji. Z lijekovi (zolpidem) imaju  $t_{1/2}$  1-4 h te je supresija dubljih stadija spavanja manje izražena. Dugotrajna primjena modificira arhitekturu spavanja, smanjuje zastupljenost dubokih stadija spavanja i REM faze, što negativno djeluje na oporavljanje od spavanja i kognitivne funkcije. Hipnotici ove vrste skraćuju REM fazu što kod osobe izaziva osjećaj nenaspavanosti [24].

GABA (gamaaminomaslačna kiselina) je najvažniji inhibicijski neurotransmiter u centralnom živčanom sustavu. Aktivira se i za vrijeme NREM i REM faze. Receptori na koje se veže su pentameri sa po 4 domene. Kada se GABA veže, podjedinice stupaju u interakciju, otvaraju se kloridni kanali, kloridni ioni ulaze u stanicu i dolazi do hiperpolarizacije. Vezanjem GABA na  $\alpha 1$  podjedinicu receptora posreduje sedaciju, amneziju, ataksiju uzrokovanu benzodiazepinima, a vezanje na  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  podjedinice posreduje anksiolitičkom i miorelaksirajućem djelovanju [33].

Benzodiazepini uzrokuju pospanost, vrtoglavicu, slabost u nogama, halucinacije, smetnje memorije. Dugotrajna uporaba dovodi do razvoja tolerancije i ovisnosti.

#### 4.1.1.2. ANTIDEPRESIVI

Svi psihotropni lijekovi sedativnih svojstava mogu djelovati i kao hipnotici ako se primjene navečer kada biološki ritam određuje prirodnu težnju za spavanjem. Antidepresivi

sedativnih svojstava mogu se primjeniti kao hipnotici ako je poremećaj spavanja povezan s depresijom. Ova skupina lijekova može se istodobno primjeniti s BDZ agonistima kratka djelovanja za održavanje spavanja. Svi antidepresivi koji su preporučljivi kao hipnotici imaju izraženo svojstvo za naviku i u manjoj mjeri suprimiraju duboko spavanje nego BDZ agonisti. Koriste se MAOI, TCA, SSRI. Posebno treba istaknuti doksepin i trazodon kao lijekove dobrog učinka na spavanje. Trazodon ima od svih lijekova najbolji omjer hipnotske djelotvornosti i očuvanja strukture spavanja. Od TCA upotrebljavaju se: amitriptilin, imipramin i trimipramin, a od SSRI: fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin i citalopram. Potonji SSRI imaju relativno slab hipnotski učinak, čak mogu i razbuđivati, ali mogu i poboljšati spavanje [2].

Dvostruka pozicija liječenja:

1. Terapija depresivne epizode s nesanicom kao izraženim simptomom (svi nestimulativni antidepresivi)
2. Hipnotici kod nesаницe bez komorbidnog depresivnog poremećaja.

Prednost pred benzodiazepinima je što je adiktivni potencijal manji uz očuvanje arhitektonike spavanja [24].

### Amitriptilin

Triciklički antidepresiv (TCA). Neselektivni snažan inhibitor ponovne pohrane monoamina noradrenalina i serotonina, slab antagonist  $\alpha_1$  receptora. Zbog antagonističkog djelovanja na muskarinske (M) i histaminske (H1) receptore, osim sedacije, poseduje i antikolinergične učinke pa s time i antikolinergične nuspojave - suha usta, konstipacija, smetnje vida, retencija urina, sedacija, hipotenzija, povećanje tjelesne težine, aritmije, pospanost, mučnina, povraćanje, osip, nemir, agresija, halucinacije [34].

### Trazodon

TCA, antagonist je serotoninskih, H1 i  $\alpha$ 1 receptora. Inhibira ponovnu pohranu serotonina. Nema učinka na srčanu funkciju. Od nuspojava javljaju se – alergije, nervoza, agresija, halucinacije, serotoninski sindrom, omaglica, glavobolja, poremećaji pamćenja, tremor, aritmije, ortostatska hipotenzija, hipertenzija, mučnina, povraćanje, suha usta, proljev, konstipacija, bol u abdomenu, osip, svrbež, slabost, umor [34].

Za liječenje nesanicice se koriste manje doze nego za depresiju. Povećava dublje faze spavanje bez znatnije promjene duljine REM faze. Nuspojave su rijetke [24].

### Mirtazapin

Presinaptički  $\alpha$ 2 antagonist pa povećava centralnu noradrenergičnu i serotonergičnu neurotransmisiju, antagonist postsinaptičkih serotoninskih (5HT2A i 5HT3) receptora. Također antagonist H1 receptora što uzrokuje sedaciju. Od nuspojava javlja porast tjelesne težine, suha usta, omaglica, umor. Moguć serotoninski sindrom kao posljedica interakcije sa drugim serotonergičnim djelatnim tvarima [34].

### Agomelatin

Agonist melatoninskih M1 i M2 te antagonist 5HT2C receptora – povećava neurotransmisiju noradrenalina i dopamina. Ne utječe na pohranu monoamina i ne djeluje na ostale receptore – histaminske, noradrenalinske, dopaminske, GABA. Usklađuje cirkadijani ritam kod poremećaja istih u životinja. Nuspojave – blage i prolazne poput glavobolje, pospanosti, omaglice, mučnine, proljeva, te se još mogu javiti anksioznost, zamagljen vid, povišeni jetreni enzimi, umor, bol u leđima.

Izaziva uznapredovalu fazu sna, smanjenje tjelesne temperature i nastup djelovanja melatonina. Ne mijenja dnevnu pozornost i pamćenje te povećava sporovalno spavanje bez

utjecaja na količinu REM faze ili vremena do nastupa REM. Poboljšava kvalitetu sna bez pojave nespretnosti tijekom dana [34].

### Sertralin

Snažan, specifični inhibitor ponovne pohrane serotonina. Ne djeluje na druge receptore (muskarinske, dopaminske, histaminske, GABA). U kombinaciji sa triptanima, MAOI, antipsihoticima, antagonistima dopamina potreban oprez zbog mogućeg serotoninskog sindroma (uznemirenost, zbunjenost, ubrzan rad srca, hipertenzija, proširenje zjenica, gubitak koordinacije mišića, znojenje, proljev, glavobolja, groznica, visoka temperatura, nesvjestica). Od ostalih nuspojava mogući su poremećaji vida, tahikardija, bronhospazam, suha usta, osip, euforija, agresija [34].

### Paroksetin

Selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina te ima slabi afinitet za M receptore. Ne remeti psihomotoričku funkciju. Nuspojave kao i kod prethodnih lijekova uz povišenje kolesterola, neuobičajene snove i seksualnu disfunkciju [34].

### Citalopram

Selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina. Ne djeluje na serotoninske, noradrenalinske, dopaminske i GABA receptore što je prednost jer izaziva manje klasičnih nuspojava (suha usta, zamagljen vid, poremećaj rada crijeva, ortostatska hipotenzija, kardiotoksičnost). Od nuspojava mogu se javiti još smanjenje apetita, nervoza, glavobolja, omaglica, tremor, pojačano znojenje, impotencija.

Suprimira REM (kao i TCA, SSRI i MAOI), pojačava fazu dubokog sna sa sporim valovima, ali ne manjuje kognitivne funkcije i psihomotornu sposobnost [34].

#### 4.1.1.3. ANTISPIHOTICI

Blokadom H1 i  $\alpha$ 1 receptora kao nuspojavu uzrokuju sedaciju što se može iskoristiti kao indikacija u određenim stanjima. U niskim dozama se primjenjuju kvetiapin, olanzapin i ziprasidon, a od tipičnih promazin. Povećavaju ukupno vrijeme spavanja i trajanje dubokih stadija spavanja. Zbog izraženih nuspojava se ne preporučuju, ali klinička praksa je pokazala dobru podnošljivost uz relativno malu stopu razvoja ozbiljnih nuspojava [24].

Dvije su glavne skupine:

- a) Tipični (1.generacija) – promazin; nuspojave ekstrapiramidalni sindrom; antagonist D2; dugodjelujući
- b) Atipični (2.generacija) – ziprasidon, olanzapin, kvetiapin; ne uzrokuju EPS; antagonisti D2 s bržim otpušanjem s receptora, antagonist 5HT2 [35].

Mehanizmi djelovanja:

Blokada M1 receptora – antikolinergične nuspojave, oštećenje kognitivnih funkcija

Blokada  $\alpha$ 1 receptora – većina, sedacija, posturalna hipotenzija

Blokada H1 receptora- većina, sedacija, povećanje apetita

Blokada 5HT2C receptora – smanjuje osjećaj sitosti

Parcijalni agonist 5HT1A receptora – ziprasidon [35].

Najznačajnije nuspojave:

a) EPS (ekstrapiramidalni sindrom):

- akutna distonija (grčenje mišića, nevoljni trzaji)
- akatizija (nervozni pokreti, ljuljanje, tapšanje)
- Parkinson sindrom (rigor – ukočenost, tremor – podrhtavanje, bradikineza – usporenost)

- tardivnadiskineza (nevoljni pokreti mišića lica i ekstremiteta)
- maligni neuroleptički sindrom (nemir, smetenost, dezorijentiranost, halucinacije, konvulzije, tahikardija, hipertenzija, hipertermija, proljev, povraćanje, koma)

b) Antikolinergični sindrom – suhoća usta i očiju, smetnje vida, konstipacija, retencija urina, poremećaj koordinacije [35].

### Promazin

Antagonist  $\alpha 1$  receptora, dopaminskih, serotoninskih 5HT<sub>2</sub> i histaminskih H<sub>1</sub> receptora te ima antikolinergični učinak. Posjeduje umjereno sedativno djelovanje.

Nuspojave kao i kod ostalih, gore navedenih antidepresiva [34].

### Ziprasidon

Antagonist dopaminskih D<sub>2</sub> i serotoninskih 5HT<sub>2A</sub> receptora.

Nuspojave: ekstrapiramidalni sindrom, sedacija, omaglica [34].

### Olanzapin

Antagonist serotoninskih 5HT<sub>2</sub>, dopaminskih, muskarinskih, histaminskih i  $\alpha 1$  receptora.

Nuspojave: povišuje razinu glukoze, triglicerida, kolesterola, jetrenih enzima. Povećava tjelesnu masu, apetit, uzrokuje omaglicu, parkinsonizam, ortostatsku hipotenziju, osip, umor, erektilnu disfunkciju.

Olanzapin i benzodiazepini – NE zajedno – sedacija, prestanak disanja, smrt! [34].

### Kvetiapin

Antagonist serotoninskih 5HT<sub>2</sub>, dopaminskih D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> receptora. Metabolizmom se stvara aktivni metabolit koji djelovanjem na muskarinske receptore ostvaruje antikolinergični učinak. Ima slabije izražen ekstrapiramidalni sindrom.

Od nuspojava još se javljaju povišenje razine kolesterola, triglicerida, LDL-a, te smanjenje razine HDL-a. Uzrokuje ekstrapiramidalni sindrom, suha usta, glavobolju [34].

#### 4.1.1.4. GABAPENTIN, PREGABALIN

Analozi GABA-e te kao takvi potiču njenu aktivaciju. Vrlo dobro rješavaju bolne simptome i fibromijalgiju te je opravdano pitanje etiologije nesanice koja povoljno reagira na ove lijekove [24].

Gabapentin – vezanjem na  $\alpha_2\delta$  podjedinicu kalcijevih kanala smanjuje otpuštanje ekscitirajućih neurotransmitera.

Pregabalin – analog GABA-e, veže se na pomoćnu podjedinicu  $\alpha_2\beta$ , na električni napon osjetljivih kalcijevih kanala u središnjem živčanom sustavu.

Nuspojave gabapentina i pregabalina – povećani apetit, nervoza, konfuzija, emocionalna nestabilnost, omaglica, nesanica, glavobolja, hipertenzija, bronhitis, infekcije dišnog sustava, mučnina, povraćanje, suha usta, nadutost, bol u abdomenu, konstipacija, osip, svrbež, erektilna disfunkcija, bol u mišićima [34].

#### 4.1.1.5. MELATONIN

Prirodno prisutan hormon u organizmu koji se stvara pod utjecajem tame odnosno u odsutnosti svjetlosti. U ciljanim slučajevima se može primjeniti kao lijek izbora za spavanje i to



kada je druga hipnotska medikacija zakazala, kod starijih osoba, u slučaju kontraindikacije za BDZ agoniste ili antidepresive te kod poremećaja cirkadijanog ritma s nesanicom u konvencionalno vrijeme. Mehanizam djelovanja melatonina nije poznat. Vjeruje se da on djeluje posredstvom melatoninskih receptora u SCNu u hipotalamusu blokirajući signal za budnost. Primjenjuje se u dozi od 0,1-10 mg, poluvrijeme eliminacije  $t_{1/2}$  je 0,5-3 h, ali je moguća i produljena eliminacija. Najvažnije nuspojave, relativno rijetke, su vazokonstrikcija s mogućim kardiovaskularnim posljedicama, sedacija i neki nepovoljni reproduktivni učinci [2].

Egzogena primjena izvan faze u kojoj bi se dogodilo njegovo endogeno lučenje skraćuje latenciju spavanja i može povećati ukupno vrijeme spavanja i održavanje spavanja [24].

#### 4.1.1.6. ANTIPSIHOTICI NOVOG MEHANIZMA

Blokiranjem oreksinskih receptora postiže se sedativni učinak s poboljšanjem parametara spavanja. Ovi lijekovi nisu dostupni u Hrvatskoj [24].

Glavni predstavnik je suvorexant. Nema utjecaja na gustoću frekvencije tijekom REM i NREM faze, ali blago povisuje frekvenciju theta valova tijekom REM, povećava ukupno vrijeme i kvalitetu spavanja, smanjuje buđenje nakon što je nastupilo spavanje (razlika sve od zolpidema). Odobren je u SAD-u, Japanu i Australiji za liječenje nesanice. Od glavnih nuspojava navodi se dnevna pospanost [13].

Suvorexant je ANTAGONIST receptora za oreksin. Linearne je farmakokinetike, a  $t_{1/2}$  je 12h. Veže se za proteine plazme 82%. Uzima se na prazan želudac te mu je  $T_{max}$  2h, a hrana odgađa apsorpciju za 90 minuta.

Napravljeno je istraživanje 2012. godine. Sudionici su bili u dobi 18-64 godine, podijeljeni u 5 grupa. Svaka grupa je dobivala drugačiju dozu lijeka suvorexanta (10 mg, 20 mg, 40 mg, 80

mg, placebo). Mjerila se učinkovitost spavanja, buđenje nakon što se zaspe i latencija. Pokazalo se da što je veća doza veći je učinak, ali i dnevna pospanost. Od ostalih nuspojava može se javiti glavobolja, umor, suha usta, kašalj, povećana incidencija respiratornih infekcija. Kontraindiciran je kod NARKOLEPSIJE, upotrebe sedativa, hipnotika te inhibitora CYP3A4 enzima. Preporučena doza je 10 mg (manje su nuspojave). Kod osoba na induktorima CYP3A4, potrebna je veća doza. Ne utječe na faze na spavanja (REM, NREM), valove i njihovu gustoću [36].

#### 4.1.2. PSIHOTERAPIJA

S tradicionalnog gledišta, nesanica je simptom ili posljedica nekog poremećaja. S alternativne strane je čimbenik koji pridonosi razvoju drugih mentalnih poremećaja. Prva linija terapije je samoinicijativno uzimanje sredstava za spavanje i, naravno, alkohol zbog svog relaksirajućeg djelovanja (posebno crno vino). Ako se potraži profesionalna pomoć (liječnici obiteljske medicine) najraširenija metoda je farmakoterapija. Pokazalo se da psihološke metode liječenja u velikoj mjeri poboljšavaju obrazac spavanja i subjektivan doživljaj spavanja. Prvenstveno su ove metode usmjerene na primarnu nesanicu (psihološkog uzroka). 35-44% svih pacijenata koji pate od nesanice imaju u pozadini psihijatrijski poremećaj (anksioznost). Cilj je modificirati navike spavanja, reducirati autonomnu i kognitivnu podraženost, mijenjati disfunkcionalna vjerovanja vezana za spavanje te educirati pacijente o zdravijim navikama spavanja [37].

#### 4.1.3. TERAPIJA KONTROLE STIMULUSA

Ova vrsta terapije se provodi kod nesanice koja je kondicionirani odgovor na vremenske (vrijeme spavanja) i okolinske (krevet/spavaća soba) uvjete. Pacijente se uči vježbati povezati

krevet i spavaću sobu s brzim početkom spavanja tako da se skrate aktivnosti koje nisu u skladu s krevetom i spavanjem. Krevetom i spavaćom sobom trebamo koristiti samo kada smo pospani. Trebamo ustati iz kreveta i otići u drugu sobu svaki put kada ne možemo zaspati ili se vratiti na spavanje unutar 15-20 min kada smo ponovno pospani. Potrebno je održavati redovito vrijeme ustajanja ujutro, bez obzira na duljinu spavanja prethodnih noći te izbjegavati drijemanje tijekom dana [37].

#### 4.1.4. RESTRIKCIJA SPAVANJA

Skraćivanje količine vremena provedena u krevetu dok se približno ne izjednači subjektivna duljina vremena provedena u snu. Ako osoba od ukupno 8h provedenih u krevetu spava efektivno 5h, propisuje se spavanje u trajanju od 5h (od odlaska u krevet do ustajanja). Kako raste učinkovitost spavanja tako se vrijeme provedeno u krevetu povećava za 15-20 min tjedno odnosno smanjuje ako se smanjuje učinkovitost [37].

Napraviti raspored spavanja u isto vrijeme leći i u isto vrijeme se ustajati svaki dan. Na taj način se regulira tjelesni sat [25].

#### 4.1.5. RELAKSACIJA

Učinkovita metoda kod pacijenata s visokom razinom povećane podražljivosti (fiziološke i kognitivne) tijekom noći i dana. Tehnike koje pomažu su progresivna mišićna relaksacija (napinjanje i opuštanje različitih skupina mišića cijelog tijela), biofeedback (vizualni ili auditivni) koji smanjuje mišićnu napetost, trening imaginacije (tehnike fokusiranja na ugodne slike) i zaustavljanje misli u svrhu smanjivanja pojačane kognitivne podražljivost. Dodatne tehnike koje se mogu koristiti su meditacija, hipnoza, abdominalno disanje. Sve tehnike

zahtijevaju redovitu primjenu tijekom nekoliko tjedana, a u početku je često potrebno profesionalno vođenje [37].

Tehnike relaksacije služe da osobu nauče kako napeti i opustiti mišiće na različitim dijelovima tijela što pomaže smiriti i opustiti tijelo. Bitno je usredotočiti se na tijelo i na disanje, od udaha do izdaha i osjetiti ga po cijelom tijelu. Pronaći položaj u krevetu koji nam je najudobniji. Duboki udah abdomenom (ne prsnim košem), osjetiti kako se abdomen širi, zadržati dah nekoliko sekundi i izdahnuti. Ponavljati postupak. Kada nas okupiraju razne misli opet se usredotočiti na disanje. Tako svaki put dok se misli ne smire i tijelo ne opusti [25].

#### 4.1.6. KOGNITIVNA TERAPIJA

Terapija se temelji na promjenama bazičnih vjerovanja o spavanju jer osobe često iskazuju veliki broj strahova vezanih za anksioznost u vrijeme spavanja, žele kontrolirati proces početka spavanja, bave se katastrofičnim mislima o potencijalnim posljedicama spavanja. Terapija se sastoji od idnetificiranja disfunkcionalnih misli o spavanju, poricanju njihove vrijednosti. Cilj je prespojiti negativan krug nesanice, emocionalnog distresa, disfunkcionalnih kognicija i daljnjeg poremećaja [37].

Napravljena je studija pregleda 37 radova od 1994.-2004. godine, sa ukupno 2246 pacijenata. Pokazano je kako su psihološke i bihevioralne terapije izazvale promjene u nekoliko parametara spavanja bilo da se radilo o primarnim ili sekundarnim nesanicama. Postignuta poboljšanja spavanja su dobro održavana kroz određeno vrijeme. Dugotrajna nesаница je veliki teret, kako za pojedinca tako i za društvo – smanjena je kvaliteta života i dnevno funkcioniranje, povećan izostanak s posla i zdravstveni troškovi. Također povećan je rizik od depresije i

kronične uporabe hipnotika. Psihološki i bihevioralni pristup liječenju nesanice se pokazao kao izuzetno učinkovit i u ovom segmentu. Za liječenje primarne nesanice CBT (56%) ili CBT+lijekovi (68%) pokazuju najbolje rezultate liječenja u odnosu na same lijekove (47%). Za sekundarne nesanice CBT smanjuje latenciju, buđenje nakon što osoba zaspe i povećava kvalitetu spavanja, ali ne utječe na ukupno vrijeme spavanja (alkoholičari, rak, kronična bol). Kod starijih i CBT i CBT+lijek pokazali se djelotvorniji od samog lijeka. Tehnike relaksacije i restrikcija spavanja jednako učinkovito. Kronična upotreba hipnotika, nakon uvođenja CBT kroz 6 mjeseci, se smanjila za 50%. Također je napravljena usporedba između kontroliranog povlačenje hipnotika, kontroliranog povlačenje hipnotika +CBT i CBT samog. Druga skupina je smanjila količinu (90%) i frekvenciju (80%) uzimanja lijekova (benzodiazepina) bolje nego 1. i 3. skupina. Najveći, moglo bi se reći i kronični, potrošači hipnotika su starije osobe [38].

#### 4.1.7. HIGIJENA SPAVANJA

Zasebna kategorija koja obuhvaća prehranu, tjelovježbu, korištenje psihoaktivnih tvari, okolišne čimbenice (svjetlo, buka, madrac, temperatura). Preporuka je 4-6h prije spavanja izbjegavati uzimati kofein, nikotin, alkohol, izbjagavati intenzivno vježbanje 5-6h prije spavanja, te je potrebno minimiziranje buke, svjetla, previsoke temperature. Prema najnovijim smjernicama, kao prva linija terapije u liječenju nesanice, preporučuje se kognitivno bihevioralna terapija [37].

Skup mjera i postupaka koji se provodi radi lakšeg usnivanja, dužeg prosnivanja i jutarnjeg osjećaja naspavanosti, svježine. Odlazak na spavanje u isto vrijeme, izbjegavanje obilnog i masnog večernjeg obroka, stimulativnih napitaka, dozvoljena umjerena tjelesna aktivnost, spavanje samo u spavaćoj sobi i upotreba sobe samo za spavanje. Kvaliteta spavanja ovisi i o

smještaju postelje s obzirom na stranu svijeta – najbolji položaj je sjever jug (uzglavlje na sjeveru). Naravno bitna je i udobnost kreveta [17].

Stimulativni napitci mogu se uzimati 1 do 2 šalice dnevno, ali ne popodne i predvečer. Najbolje u jutarnjim satima. Gubitak sna mijenja odnosno utječe na prehranu na način da se povećava unos slatkiša, šećera i masnoće u nadi da će nam to dati dovoljno energije, a zapravo nanosimo štetu metabolizmu stoga ovakve namirnice treba izbjegavati. Pri ruci je bolje imati zdrave grickalice kao što su bademi, grožđice. Može se prošetati vani na suncu ili po uredu (da se malo organizam razbudi). Prije spavanja sobu dobro provjetriti i pustiti svježi zrak. Dozvoljeno je dnevno drijemanje u trajanju od 20 minuta da se organizam osvježi, napuni energijom i razbudi. Dulje od 20 min osoba pada u dublji san i teže se budi pa bude razdražljiva. Drijemati se ne smije prekasno popodne tj predvečer. Ono što je važno za zapamtiti je da pomoćna sredstva za spavanje ne mogu zamijeniti zdrave navike spavanja [25].

Važno je izbjegavati spavanje tijekom dana, upotrebu mobitela i e-čitanje u krevetu. Može se slušati muzika, čitati knjiga ili napraviti kupka. Krevet nam služi samo za spavanje i seks. Ako nas more brige, najbolje je napraviti to-do list prije spavanja kako bi se maknuo fokus sa briga i lakše se zaspalo [26].

#### 4.1.8. TERAPIJA SVJETLOM

Kada se iscrpe svi načini liječenja i ako se pokažu kao neuspješni, može se primjeniti terapija svjetlom. Svaki dan kroz određeno vrijeme, osoba sjedi blizu lampe kroz koju prolazi posebno svjetlo. To svjetlo oponaša normalno/vanjsko/prirodno svjetlo koje regulira naš cirkadijani ritam. Terapija svjetlom koristi vidljivu svjetlost dok UV zrake filtrira. Dok je na

ovakvoj terapiji, pacijent može čitati, pisati, koristiti kompjuter, pričati. Neki pacijenti su čak prijavili određene nuspojave poput iritacije oka, suho oko, glavobolja, mučnina, suha koža [25].

#### 4.1.9. BILJNI PRIPRAVCI

Nesanica može biti povezana s pretiulošću, povećanim rizikom za metabolički sindrom, koronarnom bolešću arterija i mnogim drugim stanjima. Primjena farmakoterapeutika se treba ograničiti zbog potencijalne zlouporabe, ovisnosti i štetnih učinaka. Alternativna i tradicionalna medicina su vrlo zanimljive kao novi oblici liječenja [39].

##### 4.1.9.1. VALERIJANA

Vrsta: *Valeriana officinalis* L.

Porodica: Valerianaceae.

Riječ valeriana potječe od latinske riječi *valere* što znači biti zdrav, jak. Hrvatski naziv odoljen potječe od riječi odoljeti u smislu odoljeti bolesti. Listovi su neparno perasti, cvjetovi ružičasti, bijeli a ponekad i ljubičasti. Cvate od svibnja do rujna. Mirisa je karakteristična, a okusa aromatična i nagorka. Kemijski sastav odoljena varira zbog raznih podvrsta, varijeteta i formi. Sadrži monoterpene, estere maslačne, mravlje i octene kiseline. Odoljenovi pripravci umiruju, opuštaju i omogućuju zdrav san. U gastroenterologiji se rabi kod „nervoze želudca“ [40].

Snažna trajna biljka visoka do 150 cm. U fitoterapiji se upotrebljava podanak, intenzivnog i pomalo neugodnog mirisa s tankim korjenčićima smeđe boje. Bere se u ožujku i travnju, listopadu i studenom. Miris potječe od valerijanske kiseline. Aktivni sastojci su seskviterpeni (valeranon, valeranal, valeranol te sesterivaleranol) i iridoidi (valtrati, izovaltrati i acevaltrati). Seskviterpeni djeluju protuupalno, antialergijsko, analgetsko, imunomodulirajuće,

antibakterijsko. Iridoidi djeluju protuupalno, sedativno i adaptogeno. Valerijana djeluje smirujuće i spazmolitički. Indikacije za upotrebu su spazmi GITa, nervoza, nesanica, kod tahikardije. Kao i pasiflora, pomaže odvikavanju od benzodiazepina. Ne koristiti sa sedativima i hipnoticima te izbjegavati tijekom trudnoće [41].

#### 4.1.9.2. MATIČNJAK

Vrsta: *Melissa officinalis* L.

Porodica: Lamiaceae

Višegodišnja biljka, uspravne i razgranate stabljike. Listovi su nasuprotni, široko jajoliki, cvjetovi žućkastobijeli, ružičasti i blijedoružičasti. Cvate od srpnja do kolovoza. Samoniklo raste uz rubove šuma, živice, ograde. Pčelari trljaju unutarnju stranu košnica matičnjakom kako bi privukli pčele u vrijeme rojenja jer ih matičnjakov miris privlači. Glavne sastavnice su geranial/ol, neral/ol, citronelal/lol. Listovi se rabe za izradu brojnih pripravaka za unutarnju i vanjsku primjenu. I list i eterično ulje djeluju sedativno. Vodeni ekstrakt ima antiviralno djelovanje. Ima spazmolitski učinak posebno kod različitih neuroza (srca, GITa, uspavlivanja) [40].

U grčkoj mitologiji bio je izvor meda kojim se hranio Zeus kako bi ga majka zaštitila od Kronosa koji ga je htio ubiti. Med je božanstvenog okusa, a Paracelzus mu je dao ime „eliksir života“ kao lijek za sve no najviše protiv nervoze i loše probave. Trajna zeljasta biljka visoka 30-90 cm, bogato razgranjena s mirisom po limunu. U fitoterapiji se koristi cijeli nadzemni dio biljke. Droga sadrži esencijalno ulje, flavonoide (heterozide luteolina i kvercetola), fenolne kiseline (kavenu, ružmarinsku), terpenke kiseline i poliuronkse sluzi. Stimulira rad probavnog sustava, djeluje smirujuće, spazmolitički, protuupalno, simpatolitički. Indicirana za otežanu probavu, spazme i nadutost, nesanicu, tjeskobu, depresiju, histerične napade, ubrzan rad srca [41].



#### 4.1.9.3. HMELJ

Vrsta: *Humulus Lupulus L.*

Porodica: Cannabaceae

Trajnica, biljka penjačica s 3-6 m dugom i tankom stabljikom. Cvjetovi su svijetlozelenkasti na muškim, a žućkastoželeni na ženskim biljkama. Na ženskim biljkama nastaju češeri koji imaju žlijezde lupuline. Koriste se češeri (lupulin u industriji piva) i cvjetovi ženski. Miris češera je aromatičan, a okus začinski i gorak. Češeri odnosno žlijezde sadrže eterično ulje, flavonoide, trjeslovine, fenolkarbonske kiseline. Gorak okus potječe od gorkih kiselina (humulonska i lupulonska skupina). Češeri i žlijezde djeluje sedativno pri nervoznim stanjima, nesanicu, nemiru, duševnoj napetosti i blagoj depresiji. Kod poremećaja menstrualnog ciklusa i u klimakteriju. Infuz cvjetova hmelja se rabi kao stomahik za povećanje želučane sekrecije, kod bolesti jetre i za poboljšavanje apetita [40].

#### 4.1.9.4. PASIFLORA

Vrsta: *Pasiflora incarnata L.*

Porodica: Pasifloraceae

Zeljasta puzavica do 9 m duljine. Upotrebljava se cijeli nadzemni dio biljke. Droga sadrži fenolne kiseline, kumarine, esencijalno ulje, te male količine indolnih alkaloida. Glavni sastojci su flavonoidi šaftozidi i izoštaftozidi. Odavno se zna da djeluje sedativno, anksiolitički i spazmolitički. Indicirana za nesanicu, tahikardiju psihogenog uzroka, anksioznost, stres. Ne izaziva ovisnost ni toleranciju, pomažeu odvikavanju od benzodiazepina. Ne koristiti s barbituratima i prije općih anestezija [41].

#### 4.1.9.5. PAPRENA METVICA

Vrsta: *Mentha x piperita* L.

Porodica: Lamiaceae

Listovi su jajoliki, šiljasti, cvjetovi u cvatovima. Lišće je intenzivnog aromatičnog mirisa, ako se zgnječe prstima miriše na mentol. Okusa aromatična, najprije pali, a zatim hladi. Sadrži eterično ulje, trjeslovine, flavonoide, monoterpene (mentol). Rabi se kod akutnog i kroničnog gastritisa i enteritisa, grčeva u GIT, spazmolitik, stomahik, karminativ i antiseptik. Povećava izlučivanje žuči pa djeluje kao koleretik. Ima i sedativno djelovanje [40].

Paprena metvica je hibrid vrsta *M.aquatica* i *M.spicata*. ne raste slobodno u prirodi. Trajna zeljasta biljka visoka do 80 cm s brojnim nadzemnim i podzemnim vriježama kojima se brzo širi. Droga sadrži esencijalno ulje, triterpene, karotenoide, fenolne kiseline i flavonoide. Dokazano je spazmolitičko djelovanje u probavnom sustavu te blago koleretičko djelovanje. Uglavnom indicirana za mučninu, nadutost i otežanu probavu te kolitis [41].

#### 4.1.9.6. RUŽMARINSKA KISELINA

*Perilla frutescens*, biljka orijentalnih zemalja sadrži ružmarinsku kiselinu koja ima dokazano sedativno djelovanje.

Ružmarinska kiselina (RA) je fenolni spoj, a mnogi fenolni spojevi imaju učinak na GABA.

Učinci: - što je viša doza RA aplicirana, veća je redukcija lokomotorne aktivnosti

- smanjuje latenciju početka spavanja
- blago povećava ukupno vrijeme spavanja
- smanjuje broj sleep/wake ciklusa
- smanjuje REM i budnost, povećava NREM i ukupno spavanje

- u EEGu nema značajnih razlika za REM, dok u NREM su povećani delta valovi i smanjeni alfa valovi
- povećava utok kloridnih iona u stanicu [33].

#### 4.1.9.7. ALOE VERA

Vrsta: Aloe Vera L.

Porodica: Xanthorrhoeaceae

Tradicionalna biljka iranske medicine. Dobro poznata po protuupalnim svojstvima i sve više se koristi i u prehrambenoj industriji. Bistri gel izoliran iz lišća sadrži mnoštvo hranjivih sastojaka i bioaktivnih molekula koje se široko koriste u kozmetici, njezi kože, kao i u prehrani (poboljšava imunitet, angiogenezu, rad probavnog sustava). U nekoliko iranskih i starih međunarodnih farmakopeja postoje zapisi o hipnotskom i sedativnom učinku Aloe vere.

Ispitivanje na štakorima pokazalo da Aloe vera povećava ukupno vrijeme spavanja, povećava trajanje NREM (jednako kao diazepam), a smanjuje REM (ali manje u odnosu na diazepam). Na temelju nekih izvještaja Aloe vera povećava razinu acetilkolina inhibicijom kolinesteraze. REM faza je smanjena djelovanjem centralnog kolinergičnog sustava. NREM fazom dominira parasimpatikus. Fenobarbital inducira gubitak ispravljanja refleksa, a Aloe vera to produljuje. Apliciranjem ekstrakta Aloe vere u dozi 200 mg/kg produljio se gubitak ispravljanja refleksa u odnosu na kontrolnu skupinu. Produljivanje gubitka ispravljanja refleksa, pokazalo se, je jednako onome diazepamama, pozitivne kontrole, u dozi 2 mg/kg. Sedativni učinak Aloe vere može se objasniti i kao rezultat smanjenja lokomotorne aktivnosti. Rezultati istraživanja pokazuju da je učinak na supresiju lokomotorne aktivnosti Aloe vere, u dozi od 200 mg/kg, jednak učinku diazepamama (2 mg/kg). Aloe vera (200 mg/kg) utječe na parametre spavanja: ukupno vrijeme spavanja, postotak REM i NREM spavanja. Nakon ispitivanja, rezultati su

pokazali da je učinak jednak učinku diazepama (2 mg/kg). Aloe vera, kao i diazepam, povećava ukupno vrijeme spavanja i NREM spavanje, a smanjuje REM spavanje [39].

#### 4.1.9.8. ASHWAGANDHA

Stres je stanje fizičkog ili mentalnog preopterećenja organizma. Osoba postaje nervozna, tjeskobna, nije u stanju normalno reagirati na zahtjeve okoliša. Dugotrajna izloženost stresu narušava ravnotežu organizma što dovodi do drugih bolesti. Adaptogeni su biljke koje poboljšavaju sposobnost pojedinca da se nosi sa stresom ili po novijoj definiciji klasa metaboličkih regulatora koji povećavaju sposobnost organizma da se prilagodi faktorima okoliša te izbjegne šteta od istih. Svojstva adaptogena su da moraju biti sigurni i blagotvornog djelovanja čak i ako su primjenjeni više od preporučenog, bez negativnog učinka, poput sindroma ustezanja, te ne smiju utjecati na normalne tjelesne funkcije više nego što je potrebno.

Ashwagandha je biljka poznata i pod nazivima „miris konja“, „kraljevska biljka“, zimska trešnja, indijski ginseng. Korijen ima miris konja i smatra se da oni koji konzumiraju tu biljku mogu razviti snagu i vitalnost sličnu kao kod konja. Sadrži snažne vitanolide, sitinozide i druge alakloide. Ima antifungalno, antibakterijsko, protuupalno, antioksidativno, neuroprotektivno, kardioprotektivno, antikancerogeno [42].

U ljudskoj upotrebi se koristi samo ekstrakt ili prah korijena.

Ime potječe iz Sanskrit jezika. Ashva – konj, gandha – miris (smrad). „horselike“ – jaka aroma korijena podjeća sa miris konja. U Ajurvedskoj, Indijskoj i Unani medicini, ashwagandha je opisana kao „indijski ginseng“.

Smanjuje krvni tlak, povoljno djeluje na imunološki sustav. Reducira nuspojave antipsihotika, oni povećavaju masnožu i šećer tj debljanje, smanjuje anksioznost. U kombinaciji s lijekovima za ADHD poboljšava koncentraciju i pozornost u djece te bolje kontrolira impulse.

Bipolarni poremećaj – nakon 8 tjedana u kombinaciji s ashwagadnhom se poboljšana funkcija mozga. U kombinaciji s kemoterapijom smanjuje umor. Snižava šećer i masnoću. Hipertiroidizam – smanjuje TSH i povećava T3 i T4. Poboljšava kvalitetu spermija (ne broj) te poboljšava plodnost. OKP – zajedno s lijekovima kroz 6 tjedana smanjuje simptome.

Parkinsonova bolest – smanjuje simptome [43].

Nuspojave – u velikim dozama izaziva mučninu, povraćanje i proljev.

- u normalnim dozama je sigurna
- kratkotrajno da, dugotrajno – nema informacija
- trudnoća i dojenje ne
- ne kod GIT čireva
- ne kod autoimunih bolesti jer jača imunološki sustav pa su simptomi bolesti izraženiji i stanje se pogoršava.

Interakcije – imunosupresivi – smanjuje im učinak ashwagandha

- sedativi i hipnotici – sama ashwagandha ima sedativni učinak pa u kombinaciji s benzodiazepinima je sedativni učinak pretjeran
- depresori SŽSa
- lijekovi za liječenje hipotiroidizma – zajedno s ashwagandhom povećana koncentracija tiroidnih hormona što može povećati ne samo učinak nego i nuspojave [43].

Glavna je, centralna biljka Ajurvede. Koristi se tisućama godina i klasificira kao Rasayana koja promiče zdravlje tijela i mozga odnosno promiče toleranciju na stres i jača imunološki sustav. Latinskog naziva *Withania somnifera*, *asomnifera* znači da inducira spavanje. Smatra se

adaptogenom, tvari koja ispravlja neravnotežu između imunološkog i neuroendokrinog sustava putem osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda [44].

Promiče mladoliko stanje tjelesnog i mentalnog zdravlja, proširuje sreću. Pojačava funkciju mozga i živčanog sustava, poboljšava pamćenje. Poboljšava funkciju reproduktivnog sustava promičući zdravu seksualnu i reproduktivnu ravnotežu. Ima snažna antioksidativna svojstva, štiti od slobodnih radikala. Kod iscrpljenosti djece kao tonik s mlijekom, reume, nesаницe, psihičkih tegoba, upale zglobova, bolnih otkelina, kod uboda škorpiona i zmija u kombinaciji s drugim lijekovima, kod groznice, diuretik, povećava broj spermija te kod mnogih drugih djelovanja.

U štakora povećana izdržljivost (fizička) tijekom stres testa plivanja. Miševi su skoro 2x više minuta plivali u odnosu na kontrolu. Smanjuje stresom izazvane GIT čireve. Pokazan je inhibitorski učinak na CHO stanice (stanice karcinoma ovarija kineskog hrčka) za oko 49%. Možda se može koristiti s konvencionalnom kemoterapijom i radioterapijom – antikancerogeni učinak. Postoji nekoliko studija koje pokazuju da ashwagandha usporava, zaustavlja atrofiju neurona, sinaptički gubitak pa se može koristiti kod Alzheimerove, Parkinsonove i Huntingtonove bolesti. Ima blago GABA-mimetičko djelovanje, smanjuje nakupljanje A $\beta$  koji mogu uzrokovati demenciju. Anksiolitički učinak usporediv s lorazepamom, antidepresivni učinak usporediv s imipraminom. Djeluje kao analgetik, ima antiartritična svojstva [45].

## 4.2. ULOGA LJEKARNIKA

U današnje vrijeme pacijenti se svakodnevno, s povjerenjem, ljekarnicima obraćaju za pomoć i savjet. Ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, imaju ulogu u otkrivanju nuspojava, interakcija, kontraindikacija, prepoznavanju raznih pormećaja.

Zbog ubrzanog načina života, loših prehrambenih navika, svakodnevnog stresa, nije rijetkost kako sve više ljudi ima problema sa spavanjem. Jedan od najčešćih problema, odnosno poremećaja je nesanica. Uloga ljekarnika je otkriti koliko dugo ona traje, kada se počela pojavljivati, čime je uzrokovana te na temelju prikupljenih podataka savjetovati pacijenta o pravilnom liječenju, odnosno ako je potrebno uputiti istog liječniku.

Kod blažeg oblika nesanice (npr.uzrokovane stresom), ljekarnik može preporučiti neki od biljnih pripravaka - valerijane, matičnjaka, hmelja, pasiflore ili kombinaciju isith. Također, pacijente treba savjetovati o nefarmakološkim mjerama kao što je pravilna higijena spavanja. Potrebno je smanjiti unos kofeina i nikotina, jake, masne i začinjene hrane, izbjegavati intenzivnu tjelovježbu pred spavanje, uvesti neke relaksacijske tehnike poput meditacije.

Za nesanicu koja traje dulji vremenski period, potrebno je osim nefarmakoloških mjera, u terapiju uključiti lijekove. Pacijente se mora upoznati sa mogućim nuspojavama i neželjenim posljedicama uslijed dugotrajne uporabe lijekova, posebice benzodiazepina zbog razvoja tolerancije i ovisnosti.

Ukoliko ljekarnik primjeti nekontroliranu, nepravilnu i dugotrajnu upotrebu lijekova (dulje od 4 tjedna), dužan je intervenirati.

Posebnu pažnju treba posvetiti trudnicama i dojiljama. Zbog nedostatka informacija o utjecaju na plod, biljni pripravci im se ne preporučuju. Većina lijekova namijenjenih liječenju nesanice štetno djeluju na plod te se ne smiju koristiti tijekom trudnoće, a ni tijekom dojenja jer se izlučuju u mlijeko. Najbolja i najsigurnija metoda liječenja nesanice i za trudnice i dojilje su nefarmakološke mjere (higijena spavanja).

Ostale poremećaje poput opstruktivne apneje u snu, narkolepsije i sindroma nemirnih nogu, iako se rjeđe javljaju, ljekarnik bi trebao znati prepoznati njihove simptome kako bi pacijente mogao uputiti liječniku.

## 5. ZAKLJUČAK

Osnovna fiziološka potreba svakog organizma pa tako i čovjeka je spavanje. Pojavnost poremećaja spavanja je, iz dana u dan, na globalnoj razini sve veća. Podaci govore kako čak 33% Amerikanaca pati od nekog poremećaja spavanja, dok je u Hrvatskoj ta brojka nešto manja i iznosi 26%.

Nesanica, kao najčešći poremećaj spavanja, može biti prolazna, kratkotrajna (akutna) ili dugotrajna (kronična). Obzirom na ozbiljnost simptoma liječi se biljnim pripravcima, u slučaju blagih i umjerenih simptoma, te farmakološkim pripravcima, u slučaju težih simptoma. Neovisno o stupnju težine poremećaja i simptoma, svim pacijentima se preporučuje provoditi nefarmakološke mjere od kojih je najvažnija higijena spavanja.

Zbog sve veće pojavnosti, utjecaja na kvalitetu života, zdravlje i produktivnost, populacija postaje svjesnija važnosti kvalitetnog spavanja. Nedostatak sna uzrokuju smjenski rad (medicinsko osoblje, policija, piloti, skladištari itd.), život u bučnim predjelima, lijekovi, studentski život (učenje i rad) i brojni drugi čimbenici. Kao posljedica javlja se "greška" u metabolizmu odnosno aktivnosti mozga, smanjeni su aktivnost sustava regulacije emocija i kognitivnih sposobnosti.

Poremećaji spavanja su ili posljedica neodgovarajućeg liječenja osnovne bolesti kako psihičke tako i fizičke, ili su zaseban entitet. Kada nefarmakološke mjere (promjena načina života, prehrana, higijena spavanja, biljni pripravci, tehnike relaksacije, kognitivno-bihevioralna terapija) nisu dovoljne poseže se za farmakološkim lijekovima. U farmakološku terapiju liječenja poremećaja spavanja spadaju: benzodiazepinski i nebenzodiazepinski agonisti GABA receptora, antidepresivi, antipsihotici, gabapentin, pregabalin, melatonin te antagonisti oreksinskih receptora. Lijekovi se trebaju koristiti kroz kraći vremenski period odnosno po potrebi.



Najidealniji lijek je onaj koji skraćuje latenciju spavanja, omogućuje dovoljno dugo spavanje bez negativnih posljedica sljedećeg dana (pospanost, oslabljene kognitivne sposobnosti, mamurnost).

Najviše dokaza o učinkovitosti i sigurnosti primjene, od biljnih pripravaka koji se danas sve više primjenjuju, imaju valerijana, matičnjak, hmelj, menta i pasiflora. Među novijim, još nedovoljno istraženim, ali obećavajućim, pripravcima koji pokazuju izuzetno dobra svojstva u liječenju ovih poremećaja s minimalno nuspojava (odnosno bez), pokazali su se Ashwagandha, Aloe vera i ružmarinska kiselina.

Istovremena primjena biljnih i farmakoloških pripravaka se nikako ne preporučuje zbog moguće dodatne depresije središnjeg živčanog sustava. Iz istog razloga se ne preporučuje ni uzimanje alkohola s navedenom terapijom. Trudnice ne smiju koristiti navedene lijekove zbog mogućeg razvoja fizičke ovisnosti kod novorođenčeta, a kako se izlučuju u majčino mlijeko onda se ne preporučuju ni dojiljama. Daljnja istraživanja i identifikacija neurotransmitera i neuropeptida odgovornih za budnost/spavanje će dovesti do razvoja novih i selektivnijih lijekova.

Potrebno je odmaknuti se malo od standardnih farmakoloških lijekova i usmjeriti istraživanja prema biljnim pripravcima kao adekvatnoj alternativi. Za uspjeh je potrebno slijediti upute stručnjaka (liječnika, ljekarnika), biti iznimno uporan i ne odustati.

## 6. POPIS KRATICA

SCN – suprahijzamska jezgra (suprahiasmatic nucleus)  
REM – Rapid Eye Movement  
NREM – nonRapid Eye Movement  
ARAS – uzlazni aktivirajući retikularni sustav (ascending reticular activating system)  
LC – locus coeruleus  
GABA – gama-amino-maslačna kiselina (gamma-Aminobutyric acid)  
EEG - elektroencefalogram  
PGO – pontogenikulo-okcipitalni  
EOG – elektorokulogram  
EMG – elektromiogram  
VLPO – ventrolateralne preoptičke jezgre (ventrolateral preoptic nucleus)  
ROS – reaktivni kisikovi spojevi (reactive oxygen species)  
ORX1R/ORX2R – oreksinski receptori  
LH – luteinizirajući hormon  
VTA – ventralno tegmentalno područje (ventral tegmental area)  
DR – dorzalne rafe (dorsal raphe)  
TMN – tuberomamilarna jezgra (tuberomammillary nucleus)  
BF – prednji čeonni režanj (basal forebrain)  
AMPA –  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoxazolepropionična kiselina  
NMDA – N-metil-D-aspartat  
LHA – lateralno područje hipotalamusa (lateral hypothalamic area)  
ACTH – adenokortikotropni hormon  
SSRI – inhibitor ponovne pohrane serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors)  
TCA – triciklički antidepresivi  
MAOI – inhibitori monoaminooksidaze  
DIS – poteškoće usnivanja (difficulty in initiating sleep)  
DMS – poteškoće održavanja spavanja (difficulty in maintaining sleep)  
NRS – uspostava spavanja (nonrestorative sleep)  
CRP – C-reaktivni protein  
KV – kardiovaskularni  
OSA – opstruktivna apneja  
AF – atrijska fibrilacija  
RLS – sindrom nemirnih nogu (restless leg syndrome)  
OKP – opsesivno kompulzivni poremećaj  
PTSP – posttraumatski stresni poremećaj  
SŽS – središnji živčani sustav  
OA – osteoartritis  
ACP – American College of Physicians  
DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
MKB – međunarodna klasifikacija bolesti

XR – produljeni učinak (extended release)  
FDA – Food and Drug Administration  
BDZ - benzodiazepin  
CBT–kognitivno bihevioralna terapija (cognitive bihevioral therapy)  
NA – noradrenalin  
GIT – gastrointestinalni  
RA – reumatoidni artritis  
TSH–tiroidni stimulirajući hormon (thyroid stimulating hormone)  
T3 i T4–trijodtironin i tiroksin  
TEG - trietilenglikol  
BMI – bodymass index  
ALT – alaninamino transferaza  
AST – aspartatamino transferaza  
TG - trigliceridi  
HDL–lipoprotein velike gustoće (high density lipoprotein)  
LDL–lipoprotein niske gustoće (low density lipoprotein)  
VLDL–lipoprotein vrlo niske gustoće (very low density lipoprotein)

## 7. LITERATURA

1. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti: Neurobiologija bioloških ritmova i motivacijskih stanja. Zagreb: Hrvatski institut za ispitivanje mozga; 2013. 395-401
2. Hodoba D. Novosti i aktualnosti u kliničkoj psihofarmakologiji: Poremećaji spavanja i budnosti i njihovo liječenje. *Medicus*. 2002; 11(2), 193 – 206.
3. Đogaš Z. Neurobiologijski temelji budnosti i spavanja. U: Hodoba D, ur. Poremećaji spavanja sabrane teme s didaktičkom namjenom. Zagreb: Medicinska naklada: 2017. 3-15
4. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti: Opće moždane funkcije: uzlazni aktivacijski sustavi, EEG, stupnjevi budnosti i stanja svijesti. Zagreb: Hrvatski institut za ispitivanje mozga; 2013. 191-203.
5. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*. 2005;437. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature04285>
6. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija: Stanja moždane aktivnosti – spavanje, moždani valovi, epilepsija, psihoze*. 10. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada: 2003. 689 – 696.
7. Hobson JA. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*. 2005; 437. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature04283>
8. Wild CJ, Nichols ES, Battista ME, Stojanoski B, Owen AM. Dissociable effects of self-reported daily sleep duration on high-level cognitive abilities. *Sleep*. 2018; 41(12). Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/41/12/zsy182/5096067>
9. National Center for Biotechnology Information [Internet]: National Library of Medicine (US); 2018 [published 2018 Aug 15] An Update on Dual Orexin Receptor Antagonists and Their Potential Role in Insomnia Therapeutics; unique ID: PMC6086961; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086961/>
10. Hodoba D. Organizacija i struktura spavanja. *Pliva Zdravlje*. 2011 Apr. Available from: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/20012/Organizacija-i-struktura-spavanja.html>
11. Dang-Vu TT, Desseilles M, Petit D, Mazza S, Montplaisir J, Maquet P. Neuro imaging in sleep medicine. *Sleep Medicine*. 2007; 8(4): 349–72.
12. Katzung BG, Masters BS, Trevor AJ., *Temeljna i klinička farmakologija: Nicoll RA. Uvod u farmakologiju lijekova koji djeluju na SŽS*. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 357-369.

13. Struyk A, Gargano C, Drexel M, Stoch SA, Svetnik V, et al. Pharmacodynamic effects of suvorexant and zolpidem on EEG during sleep in healthy subjects. *European Neuropsychopharmacology*. 2016; 26(10): 1649-56.
14. National Center for Biotechnology Information [Internet]: National Library of Medicine (US); 2002. The hypocretin/orexin system; unique ID: PMC1279673; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1279673/>
15. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci*. 2013; 7: 28. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2013.00028/full>
16. Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Medicine*. 2005; 9(4): 231-41.
17. Begić D. Psihijatrija danas: Poremećaji spavanja i njihovo liječenje. *Medicus*. 2017; 26 (2): 209-14.
18. Mahowald MW, Schenck CH. Insights from studying human sleep disorders. *Nature*. 2005; 437: 1279-85.
19. National Center for Biotechnology Information [Internet]: National Library of Medicine (US); 2018 [published 2018 Jun 29] Study protocol and rationale for a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of Ashwagandha (*Withaniasomnifera*) extract on non restorative sleep; unique ID: PMC6039614; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039614/>
20. Herceg M. Poremećaji spavanja u shizofreniji. U: Hodoba D, ur. Poremećaji spavanja sabrane teme s didaktičkom namjenom. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. 146-153.
21. Journal of Stroke [Internet]. Korea: 2018 [published 2018 Jan 31] Disturbances as a Risk Factor for Stroke; Available from: <https://www.j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2017.02887>
22. Friedrich L. Opstruktivna apneja u spavanju i kardiovaskularni čimbenici rizika. U: Hodoba D, ur. Poremećaji spavanja sabrane teme s didaktičkom namjenom. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. 50-55.
23. Križaj Grden A., Hodoba D. Narkolepsija u Hrvatskoj. U: Hodoba D, ur. Poremećaji spavanja sabrane teme s didaktičkom namjenom. Zagreb. Medicinska naklada 2017. 77-81.
24. Vidović D. Nesanica i farmakoterapija nesanice. U: Hodoba D, ur. Poremećaji spavanja sabrane teme s didaktičkom namjenom. Zagreb. Medicinska naklada 2017. 91-99.

25. Sleep Foundation [Internet]. Seattle: 2019. What causes Insomnia; Available from: <https://www.sleepfoundation.org/insomnia/what-causes-insomnia>
26. WebMD [Internet]. Insomnia. Available from: <https://www.webmd.com/sleep-disorders/insomnia-symptoms-and-causes#1>
27. National Center for Biotechnology Information [Internet]: National Library of Medicine (US); 2019. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep; Unique ID: PMC6390785. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390785/>
28. Basner M, Dinges DF. Sleep duration in the United States 2003-2016: first signs of success in the fight against sleep deficiency. *SleepJ*. 2018; 41(4): 1-16.
29. Savić A., Hodoba D.. Epidemiologija nesanice u Hrvatskoj. U: Hodoba D, ur. Poremećaji spavanja sabrane teme s didaktičkom namjenom. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. 107-114.
30. National Center for complementary and integrative health (US) [Internet]. Sleep Disorders: In Depth. 2015. Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/sleep-disorders-in-depth>
31. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *ACP Journal*. 2016. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M15-2175>
32. Mayo Clinic (US) [Internet]. Prescription sleeping pills: What's right for you? 2018. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/insomnia/in-depth/sleeping-pills/art-20043959>
33. Kwon YO, Hong JT, Oh K-W. Rosmarinic Acid Potentiates Pentobarbital-Induced Sleep Behaviors and Non-Rapid Eye Movement (NREM) Sleep through the Activation of GABA<sub>A</sub>-ergic Systems. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017. 25(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340534/>
34. Mediatly Baza lijekova [Internet]. Ljubljana. Available from: <https://mediately.co/hr/drugs>.
35. Meltzer H. Antipsihotici i litij. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor AJ.,ur. Temeljna i klinička farmakologija. 11.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 487-507.
36. National Center for Biotechnology Information [Internet]: National Library of Medicine (US); 2016 [published 2016 Feb 25] Suvorexant: a promising, novel treatment for insomnia; unique ID: PMC4772996. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772996/>

37. Jendričko T. Psihološke metode u liječenju nesanice. U: Hodoba D, ur. Poremećaji spavanja sabrane teme s didaktičkom namjenom. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. 102-105.
38. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological And Behavioral Treatment Of Insomnia:Update Of The Recent Evidence (1998-2004). *Sleep*. 2016; 29(11): 1398-1414.
39. National Center for Biotechnology Information [Internet]: National Library of Medicine (US); 2016. Study of Sedative-Hypnotic Effects of *Aloe vera* L. Aqueous Extract through Behavioral Evaluations and EEG Recording in Rats; unique ID: PMC4986106. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4986106/>
40. Kuštrak D. Farmakognozija fitofarmacija. Zagreb: Golden Marketing-Tehnička knjiga; 2005., 234-235, 345., 354.-358.
41. Marković S., Fitoaromaterapija-monografije esencijalnih ulja i ljekovitih biljaka temelji fitoaromaterapije. Zagreb: Centar Cedrus; 2005. 229-230, 252-253, 361-362, 388, 394-395.
42. National Center for Biotechnology Information [Internet]: National Library of Medicine (US); 2012. A Prospective, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Safety and Efficacy of a High-Concentration Full-Spectrum Extract of *Ashwagandha* Root in Reducing Stress and Anxiety in Adults; unique ID: PMC3573577. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573577/>
43. WebMD [Internet]. Ashwagandha. Available from: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-953/ashwagandha>
44. National Center for Biotechnology Information [Internet]: National Library of Medicine (US); 2017 [published 2017 Feb 16] Triethyleneglycol, an active component of *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) leaves, is responsible for sleep induction; unique ID: PMC5313221. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5313221/>
45. National Center for Biotechnology Information [Internet]: National Library of Medicine (US); 2011 [published 2011 Jul 3] An Overview on *Ashwagandha*: A Rasayana (Rejuvenator) of Ayurveda; unique ID: PMC3252722. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3252722/>