

Leki nasenne dostępne bez recepty i bezsenność

Surilla Randall, PhD, Timothy A. Roehrs, PhD, Thomas Roth, PhD

Ocena potrzeb:

Przewlekła bezsenność dotyczy 10-15% populacji, a niekorzystny wpływ nieleczonej bezsenności jest wyczerpująco opisany. Poza kwestią jakości życia i zagrożeń psychospołecznych bezsenność wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń psychicznych. Leczenie przewlekłej bezsenności lekami zarejestrowanymi przez FDA (Food and Drug Administration) nie jest częste, ale pacjenci z tym problemem sięgają po inne dostępne substancje, zaś lekarze zlecają leki niezarejestrowane do terapii bezsenności. Wykorzystywanie przez pacjentów nieskutecznych, a w pewnych wypadkach potencjalnie groźnych sposobów samoleczenia nie jest w pełni doceniane, a może przyczyniać się do ryzyka nieleczenia osób cierpiących na bezsenność. Stosują oni różne leki dostępne bez recepty oraz preparaty ziołowe, o których skuteczności i bezpieczeństwie wiadomo niewiele. Niniejszy artykuł stanowi przegląd dostępnych informacji na temat tych różnych form samoleczenia.

Cele szkoleniowe:

- Znajomość głównych grup leków nasennych dostępnych bez recepty.
- Opis aktualnych hipotez na temat mechanizmów działania tych substancji.
- Wyjaśnienie zagadnień związanych z bezpieczeństwem i skutecznością samoleczenia bezsenności.

Streszczenie

Bezsenność definiuje się jako trudności w zasypianiu lub utrzymaniu snu bądź sen nieprzynoszący wypoczynku, który upośledza funkcjonowanie w ciągu dnia. Powszecnie jest samoleczenie za pomocą leków nasennych dostępnych bez recepty (over the counter, OTC), leków ziołowych i suplementów diety lub alkoholu. Samoleczenie bezsenności wiąże się z problemami w postaci nieskuteczności, tolerancji, uzależnienia oraz możliwych działań niepożądanych. Badania poświęcone dostępnym bez recepty lekom nasennym i innym lekom wspomagającym zasypianie, takim jak leki przeciwhistaminowe, waleriana, melatonina oraz L-tryptofan, dają niezgodne wyniki i brak w nich obiektywnych danych zarówno na temat skuteczności, jak i bezpieczeństwa tych substancji. Wreszcie, z powodu możliwości uzależnienia nigdy nie należy stosować alkoholu jako środka nasennego.

Wprowadzenie

Czwarte poprawione wydanie klasyfikacji DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision),¹ definiuje pierwotną bezsenność jako trudności w zasypianiu, utrzymaniu snu lub sen złej jakości (nieprzynoszący wypoczynku) trwające przez co najmniej miesiąc z określonymi skutkami w ciągu dnia. Bezsenność może być krótkotrwała (dni do kilku tygodni) lub przewlekła (co najmniej miesiąc). Wiąże się z upośledzeniem funkcjonowania w sferze społecznej, zawodowej i innych. Zaburzenia snu mogą znacznie pogarszać sprawność w ciągu dnia, co przejawia się spowolnieniem umysłowym, gorszą koncentracją, upośledzeniem pamięci oraz spadkiem motywacji. Bezsenność może być związana z chorobami somatycznymi, stosowaniem leków, zaburzeniami psychicznymi, nadużywaniem substancji psychoaktywnych bądź innymi pierwotnymi zaburzeniami snu (bezdech podczas snu, zespół niespokojnych nóg). Pierwotna bezsenność jest jednak zaburzeniem niezależnym od tych stanów chorobowych.

W badaniach epidemiologicznych obserwowano różną częstość występowania bezsenności. Zależy ona od tego, czy dane zbierano w grupie chorych, kobiet, osób w podeszłym wieku czy w populacji ogólnej, a także od przyjętej w danym badaniu definicji bezsenności.² Biorąc pod uwagę różną populację dorosłych z bezsennością, częstość występowania mieści się w zakresie od 10 do 50%. Przy ograniczeniu do bezsenności przewlekłej przedział ten kurczy się do 10-15%.³⁻⁶

Bezsenność predysponuje do zaburzeń psychicznych, pogarsza przebieg chorób somatycznych i jakość życia, a także zwiększa ryzyko nadużywania narkotyków i alkoholu.⁷ Ponad połowa chorych cierpiących na depresję, zaburzenia psychosomatyczne, lękowe, nerwice, otepienie lub schizofrenię skarży się na bezsenność.⁸ W pewnych przypadkach leczenie choroby podstawowej nie zmniejsza bezsenności.

Osoby cierpiące na bezsenność powszechnie stosują samoleczenie za pomocą leków dostępnych bez recepty, preparatów

Dr Randall, postdoctoral fellow, Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan. Dr Roehrs, director of research, Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital, professor of psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, Wayne State University School of Medicine, Detroit. Dr Roth, director, Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital, professor of psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, Wayne State University School of Medicine.

Autorzy nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Surilla Randall, PhD, Henry Ford Hospital Sleep and Research Center, CFP-3, 2799 West Grand Blvd, Detroit, MI 48202, Stany Zjednoczone; e-mail: srrandal1@hfhs.org.

ziołowych, suplementów diety lub alkoholu. Uważa się, że do częstego stosowania leków OTC prowadzi ich dostępność, niższa w porównaniu z lekami na receptę cena oraz przekonanie o ich bezpieczeństwie.⁹⁻¹¹ W badaniu przeprowadzonym w Detroit¹⁰ 25,9% respondentów potwierdziło stosowanie jakiejś substancji wspomagającej sen; wśród osób, które stosowały w tym celu leki (dostępne na receptę, bez recepty lub oba rodzaje), 57% sięgało po leki OTC. W innym niedawnym badaniu¹² stwierdzono, że leki OTC stosowało około 25% chorych na bezsenność, zaś 5% przyjmowało je kilka razy w tygodniu. W badaniu, w którym uczestniczyły kobiety w wieku ≥ 85 lat cierpiące na bezsenność,¹³ odnotowano, że respondentki zgłaszały się z tym problemem do lekarza bądź pielęgniarki dopiero, gdy samoleczenie (alkoholem, lekami bez recepty lub jednym i drugim) przestało działać. Problemy związane z samoleczeniem bezsenności to stosowanie dawek większych niż zalecane, tolerancja wynikająca z mniejszej skuteczności oraz rozwój uzależnienia w grupach ryzyka. Jeszcze większy niepokój budzi stosowanie alkoholu do wspomagania snu. Nie w pełni dostrzegana jest waga nieskutecznego i potencjalnie szkodliwego samoleczenia jako zagrożenia płynącego z niepodjęcia specjalistycznej terapii lekami o znanych profilach skuteczności i bezpieczeństwa. Artykuł przedstawia przegląd wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa popularnych, dostępnych bez recepty środków stosowanych w bezsenności.

Leki przeciwhistaminowe

Grupa ta stanowi szeroką kategorię leków, do której zaliczamy między innymi pierwszą generację antagonistów receptora H_1 o działaniu ośrodkowym. Podstawowe działanie tych leków polega na blokowaniu wpływu histaminy, co zmniejsza przekrwienie, kichanie, kaszel i objawy alergii. Na poziomie ośrodkowym, leki te blokują receptory histaminowe, które są jednym z głównych przekaźników pobudzających w OUN. Z powodu sedatywnego działania są one często stosowane jako leki nasenne bez recepty. Dane z badań potwierdzają, że leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w terapii bezsenności przez 1-2 noce, ale nie są skuteczne w leczeniu bezsenności przewlekłej.

Difenhydramina

W 1982 roku FDA zezwoliła na sprzedaż chlorowodoru i cytrynianu difenhydraminy jako czynnych składników leków nasennych dostępnych bez recepty. Inne zastosowania leku obejmują łagodzenie alergii, choroby lo-

komocyjnej oraz kaszlu. W tabeli 1 wymieniono różne leki OTC wraz z dawkami. Zakres dostępnych dawek w celach nasennych dla difenhydraminy to 25-50 mg, przy czym 50 mg jest dawką maksymalną; lek należy przyjmować 30-60 minut przed udaniem się na spoczynek.¹⁴⁻¹⁵ Chociaż wprowadzono go na rynek jako lek przeciwalergiczny, Benadryl, który zależnie od preparatu zawiera 12,5 lub 25 mg difenhydraminy, jest powszechnie stosowany jako lek nasenny. Cytrynian difenhydraminy często łączony jest z lekiem przeciwbólowym, a połączenie to jest reklamowane jako ulga w bólu i pomoc w zaśnięciu (tab. 1).

Czas półtrwania difenhydraminy wynosi 5-12 godzin. Lek cechuje się znacznym działaniem cholinolitycznym. Dlatego jego stosowanie wiąże się z miernie do umiarkowanie nasilonymi działaniami niepożądanymi następnego dnia, mianowicie resztkową sedacją poranną, suchością w ustach, osłabieniem, i uczuciem rozbicia.^{15,16} Co istotne, nie ustalono, które aspekty działania farmakologicznego zachodzą za pośrednictwem receptorów H_1 , a które przez receptory cholinergiczne. Mimo opisywanych działań niepożądanych difenhydraminy, jest ona czynnikiem składnikiem niemal wszystkich leków nasennych dostępnych bez recepty (tab. 1).

TABELA 1
Leki nasenne OTC*

Składnik czynny	Leki przeciwhistaminowe	
	Nazwa handlowa	Dawka (mg)
Difenhydramina (chlorowodorek)	Diphenhydramine HCl Nytol Sleep Aid (Regular Strength)	25
	Sominex Original Formula	25
	Tylenol Simply Sleep	25
	Nytol Sleep Aid (Extra Strength)	50
	Sominex Maximum Strength Formula	50
	Unisom SleepGels Maximum Strength	50
Difenhydramina (chlorowodorek, połączenie z lekiem przeciwbólowym)†	Doan's PM Nighttime Back Pain Relief & Sleep Aid	25
	Legatrin PM	50
	Excedrine PM	38
Difenhydramina (cytrynian, połączenie z lekiem przeciwbólowym)	Advil PM	38
	Bayer PM	38,8
	Doksyłamina (bursztynian)	25
Zioła i dodatki do żywności	Unisom SleepTabs	25
	Goodsense Sleep Aids Tablets	25
	Kirkland Nighttime Sleep Aid	25
Melatonina	Melatonex	3
	Nature's Bounty	1/3/5 [‡]
	Natrol	3
	Nature Made GNC Melatonin	1/3 [‡]
Waleriana	Nature Made	400
	Nature's Resource Valerian	400
	Herbal Plus Valerian Root	500
	Nature's Fingerprint Valerian Root	500
Dziurawiec	Nature Made	150
	Sundown	300
	Nature's Resource Time Release	450
	Nature's Fingerprint	500
Tryptofan	Tryptophan Cyence Labs L-Tryptophan	500
	Xenadrine Sleep Plus with L-Tryptophan	500
	Cyence Labs L-Tryptophan	1000

*Tabela nie jest wyczerpująca, ale wymienia czynne składniki spotykane w lekach OTC które wydają się mieć własności nasenne.

† Występuje w kilku różnych dawkach.

‡ Dostępny w Polsce: Apap® Noc - tabl. powł. 500 mg paracetamolu i 25 mg chlorowodoru difenhydraminy.

OTC – Leki dostępne bez recepty, GNC – General Nutrition Centers (firma amerykańska)

Randall S, Roehrs TA, Roth T *Primary Psychiatry* Vol 15, No 5. 2008.

Difenhydramina jest powszechnie stosowana, ale liczba badań kontrolowanych potwierdzających jej skuteczność jest mała i wiele z nich nie zawiera obiektywnych danych. Kilka badań dowodzi własności sedatywnych leku. W ocenie badanych stosowana przez tydzień difenhydramina (50 mg) znacznie skróciła czas latencji snu i poprawiła jego głębokość oraz jakość.¹⁶ Podobne wyniki uzyskano u leczonych psychiatrycznie osób z bezsennością, podając 12,5-50 mg difenhydraminy co noc przez 2 tygodnie. W ocenie badanych znacznej poprawie uległa jakość snu, jego długość oraz natężenie objawów bezsenności.¹⁵ Co ciekawe, ogólna poprawa snu okazała się większa u osób, w których wcześniej nie leczono bezsenności.¹⁵ Obserwacja ta wskazuje na tolerancję – samej difenhydraminy oraz krzyżowo z innymi lekami lub też na mniejszą trwałość jej efektu leczniczego w porównaniu z innymi opcjami. Tolerancja działania nasennego difenhydraminy, mierzona zarówno za pomocą obiektywnych, jak i subiektywnych wskaźników jakości snu stała się widoczna po 3-4 dniach jej stosowania.¹⁷ Dlatego zaleca się jedynie krótkoterminowe stosowanie leku, w przeciwnym razie może dojść do rozwoju tolerancji fizycznej.¹⁷⁻¹⁸

Z kilku powodów zaleca się, aby osoby cierpiące na choroby przewlekłe nie przyjmowały difenhydraminy; szczególne środki ostrożności należy przy tym uwzględnić u osób z chorobami układu krążenia, nadciśnieniem tętniczym lub chorobami dolnych dróg oddechowych. Difenhydramina cechuje się addytywnym działaniem depresyjnym na OUN przy stosowaniu wraz z alkoholem, lekami nasennymi, uspokajającymi oraz neuroleptykami. Podobnie też istotne interakcje

mogą wystąpić przy jednoczesnym stosowaniu z lekami o działaniu chłnilolitycznym oraz trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Doksylamina

W 1978 roku FDA zaakceptowała bursztynian doksylaminy jako czynny składnik leków nasennych dostępnych bez recepty. Substancja ta działa za pośrednictwem receptorów H_1 . Doksylamina wywiera nikomy wpływ na moment nadejścia snu z powodu dość długiego czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu. Czas do zapadnięcia w sen wynosi 45-60 minut po podaniu; szczytowe stężenie leku w osoczu występuje dopiero po 90 minutach. Według danych uzyskanych od pacjentów, doksylamina (w dawce 25 mg) podawana przez tydzień znacznie skracala czas latencji snu.¹⁹ Autorzy niniejszej pracy nie znają żadnych opublikowanych później prac na temat skuteczności doksylaminy w preparatach dostępnych bez recepty. Okres połowicznej eliminacji leku wynosi 10,1 godz., stąd po przebudzeniu jest on nadal obecny we krwi i powoduje resztkową senność w ciągu dnia, co jest udokumentowanym działaniem niepożądanym. Doksylamina może być również niebezpieczna w razie przypadkowego lub zamierzonego przedawkowania. Z uwagi na rzadkie, lecz potencjalnie groźne powikłania w postaci rabdomiolizy z wtórną ostrą niewydolnością nerek, niezbędne jest wczesne rozpoznanie i leczenie.²⁰ Antagonistów receptora H_1 nie zaleca się u osób w podeszłym wieku z uwagi na możliwe działania niepożądane i interakcje. Doksylaminę łączy z difenhydraminą wspólny mechanizm działania, więc rów-

nież i możliwa tolerancja na działanie sedatywne.

Suplementy diety i preparaty ziołowe

Stosowanie suplementów i metod alternatywnych wykazuje w Stanach Zjednoczonych stałą tendencję wzrostową, z 33,8% do 42,1% łącznie dla wszystkich chorób między 1990 a 1997 r. Dla porównania, odsetek ten dla bezsenności wzrósł z 20,4% w 1990 do 26,4% w 1997 r. Dodatki i preparaty ziołowe są uważane za „naturalną” i przez to bezpieczną alternatywę dla leków na receptę i niektórych dostępnych bez recepty. FDA nie prowadzi ścisłych badań i regulacji produkcji dodatków i preparatów ziołowych. Obecnie żaden z przepisów FDA na temat dodatków do żywności nie ustala minimalnych standardów wytwarzania tych środków, tak więc za ich siłę, czystość, skład i bezpieczeństwo odpowiedzialny jest producent. Wedle przepisów FDA producentom dodatków nie wolno sprzedawać swych wyrobów jako leków lub substancji zapobiegających jakimkolwiek stanom chorobowym, w tym bezsenności.

Donoszono o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem suplementów diety i preparatów ziołowych, a wyniki oceny klinicznej na temat bezsenności są sprzeczne, tak więc stosunek korzyści do ryzyka jest niejasny. Środki te należy stosować z ostrożnością, ponieważ mogą one jednak wywoływać zmiany fizjologiczne w organizmie oraz wchodzić w interakcje z lekami (tab. 2).

Kozłek (waleriana)

Kozłek to gatunek zbiorowy bylin obejmujący ponad 200 gatunków; w leczeniu objawów lękowych i bezsenności najczęściej stosowany jest kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*). Metody wytwarzania preparatów kozłka są zróżnicowane – stosuje się kilka różnych sposobów ekstrakcji. Metoda ekstrakcji wodnej daje dawki w zakresie 270-900 mg, zaś alkoholowej – od 300 do 600 mg.²² Inne gatunki (*V. edulis* i *V. wallichii*) zawierają czynne składniki, które w kozłku lekarskim występują w ilościach śladowych. Skład chemiczny preparatów kozłka zmienia się zależnie od gatunku i sposobu ekstrakcji. Z korzeni kozłka wytwarza się herbatki, natomiast susz roślinny jest pakowany w kapsułki lub prasowany w tabletki. Przypuszczalny mechanizm sedatywnego działania waleriany polega na hamowaniu rozkładu kwasu γ -aminomasłowego (GABA) lub podobnych mu metabolitów.²³

Badania oceniające skuteczność nasenną waleriany przyniosły sprzeczne wyniki.

TABELA 2

Działania niepożądane środków nasennych dostępnych bez recepty

Środek nasenny	Działania niepożądane i środki ostrożności
Leki przeciwhistaminowe	Resztkowa senność w dzień, ospałość, suchość w ustach, tolerancja, możliwe interakcje z innymi lekami
Dziurawiec	Fotosensytyzacja, niepokój, suchość w ustach, zawroty głowy, objawy brzuszne, zmęczenie/męczliwość, możliwe interakcje z lekami przeciwddepresyjnymi
Kawa	Zmiany skórne, męczliwość, objawy brzuszne, osłabienie mięśni, zaburzenia koordynacji i widzenia, przeciwwskazane może być picie alkoholu, uszkodzenie wątroby przy nadużywaniu
Melatonina	Bóle głowy, senność w dzień, zawroty głowy, nudności, dolegliwości brzuszne, dezorientacja, somnabulizm lub koszmarne sny
L-tryptofan	Ospałość, zawroty głowy, suchość w ustach, bóle głowy, nudności, może wchodzić w interakcje z lekami przeciwddepresyjnymi; należy unikać nadmiernej ekspozycji na ultrafiolet dla zmniejszenia ryzyka powstania zaćmy
Alkohol	Uzależnienie, tolerancja, ujemny wpływ na jakość snu, zaburzenia cyklu snu/czuwania, może powodować chrapanie, może wywołać epizody bezdechu u osób które normalnie ich nie miały

Randall S, Roerhs TA, Roth T *Primary Psychiatry* Vol 15, No 5. 2008.

Za zmienność wyników odpowiadają zapewne różnice w doborze uczestników, konstrukcji i metodologii badania oraz wskaźników oceny snu.

Waleriana w dawce 400 mg przyjmowana przez 3 kolejne noce spowodowała istotne zmniejszenie relacjonowanej przez badanych latencji snu, które było wyraźnie u osób po 40 r.ż., mężczyzn oraz tych uczestników, którzy oceniali swój sen jako słaby/płytki lub nieregularny. Osoby, których sen był nietrwały lub nieregularny oraz oceniające latencję snu jak długą, odnotowały również znaczną poprawę jakości snu.²⁴ Znacznie zmniejszenie latencji snu w samoocenie stwierdzono także u zdrowych badanych bez znacznych zaburzeń snu po pojedynczej dawce 450 lub 900 mg waleriany. Jedynie dawka 900 mg spowodowała (w samoocenie) skrócenie czasu przebudzeń po zapadnięciu w sen. Oceniana przez uczestników jakość snu nie różniła się istotnie w zależności od leczenia (0, 450, 900 mg).

W badaniu bez grupy kontrolnej choroby na bezsenność korzystający z porad w zakresie zdrowia psychicznego stosowali walerianę przez 14 dni jako uzupełnienie farmakoterapii. Początkowa dawka wynosiła 470 mg (jedna tabletkę; noce 1-3), a uczestnicy mogli ją zwiększyć maksymalnie do 1410 mg (trzy tabletki) po pierwszym tygodniu. Dawkę zwiększano, jeśli mniejsza ilość okazała się niewystarczająca. Po pierwszym tygodniu¹¹ z 20 pacjentów relacjonowało, że waleriana złagodziła ich bezsenność „umiarkowanie” przy dawce 940 mg. Przed upływem 2 tygodnia wszyscy zwiększyli ją do 1410 mg, przy czym 9 z nich oceniało poprawę jako „umiarkowaną do znacznej”, zaś sześciu jako „znaczną”.²⁵ W badaniu nie określono, jakie aspekty zaburzeń snu uległy poprawie.

W innym badaniu osobom z przewlekłą bezsennością podawano 450 mg waleriany przez tydzień, prosząc ich o prowadzenie dzienniczek snu. W serii badań przypadku z randomizacją [randomized n-of-1 trial – każdemu z badanych pacjentów przydziela się badane interwencje (tu: walerianę i placebo) w losowej kolejności – przyp. tłum.] nie stwierdzono wyraźnej różnicy między walerianą i placebo.²⁶ Podobnie w badaniu, do którego uczestników rekrutowano przez internet, waleriana (6,4 mg przez 28 dni) nie złagodziła bezsenności ani objawów lękowych w większym stopniu niż placebo. Częstość działań niepożądanych nie różniła się istotnie między grupami otrzymującymi aktywne leczenie i placebo, za wyjątkiem biegunki, która częściej występowała w grupie leczonej (18% ze 114 badanych vs 8% dla placebo).²⁷

Standardem obiektywnej oceny snu jest polisomnografia (PSG) polegająca na jednoczesnej rejestracji elektroencefalogramu (EEG), elektromiogramu oraz elektrookulogramu. Często łączy się ją z komputerową analizą częstotliwości i mocy zapisu EEG (tzw. analiza widmowa). Polisomnografia i analiza widma nie wykazały istotnych różnic między zdrowymi ochotnikami po podaniu 900 mg waleriany lub placebo; nie odnotowano zdarzeń ani działań niepożądanych.²⁸ Wyniki obiektywnych badań latencji snu okazały się zróżnicowane. Metodą mniej pracochłonną i inwazyjną od polisomnografii jest aktygrafia (polegająca na rejestracji ruchów kończyn). Aktygrafy założone ośmiu pacjentom z łagodną bezsennością wykazały skrócenie latencji snu po podaniu 450 mg waleriany przez 4 nienastępujące po sobie noce. Dawka 900 mg nie wywołała jednak dalszej poprawy latencji snu, powodując przy tym większą senność następnego dnia.²⁹ W badaniu PSG u 14 pacjentek w podeszłym wieku cierpiących na bezsenność nie wykazano istotnego skrócenia latencji snu po 8 kolejnych dniach stosowania waleriany (450 mg pierwszej nocy, 1215 mg w następne). Co do innych parametrów snu, wykazano wybiórczy wpływ takiego dawkowania na fazy NREM (Non-Rapid Eye Movement). Charakteryzują się one wolną czynnością fal mózgowych, z podziałem na fazy 1-4, i nie są związane ze snami. W porównaniu do wartości wyjściowych, waleriana zmniejszyła procentowy udział fazy 1 w pierwszej nocy, z dalszą redukcją w nocy ósmej. W grupie placebo nie wystąpiła żadna regularna zmiana. Sen wolnofalowy (SWS; suma faz 3 i 4) uległ znacznemu wydłużeniu względem wartości początkowych. Waleriana nie wpłynęła na sen REM (faza z dużą aktywnością fal mózgowych i snami).³⁰

U 16 chorych na bezsenność, którym podawano 600 mg waleriany przez 14 dni odnotowano znaczne skrócenie latencji snu wolnofalowego w porównaniu z placebo oraz znaczne zwiększenie odsetka snu wolnofalowego wobec zmierzonych wyjściowo w polisomnografii. Inne parametry snu nie uległy istotnej zmianie. Wystąpiły jedynie 3 niezależne przypadki niekorzystnych działań i zdarzeń, w postaci jednego przypadku dolegliwości brzusznych, migreny oraz wypadku związanego z badaniem polisomnograficznym. Subiektywne oceny snu i inne jego parametry nie uległy istotniejszej zmianie.³¹ Ogólnie, powyższe dane z badań z podwójnie ślełą próbą wykazują, że waleriana, chociaż bezpieczna, nie łagodzi objawów zaburzeń snu.²² Ciekawą byłaby próba wyjaśnienia kwestii wydłużenia snu wolnofalowego, znaczenia klinicznego tego efektu oraz stopnia, w jakim zachodzi on za pośrednictwem GABA.

Kozłek jest często łączony z wyciągami z innych ziół, takich jak chmiel i melisa, które przypuszczalnie mają własne działania sedatywne lub uspokajające. Preparat skojarzony (400 mg waleriany, 375 mg chmielu, 160 mg melisy) po podaniu przez jedną noc został oceniony lepiej niż kontrolny; nie opisywano istotnych działań niepożądanych takiego połączenia.³² Natomiast podawanie przez 3 nie następujące po sobie noce komercyjnego preparatu 120 mg waleriany i 60 mg chmielu nie wywołało istotnych zmian latencji i jakości snu w subiektywnej ocenie jego aspektów przez ochotników bez zaburzeń somatycznych i psychicznych. Preparat ten uzyskał więcej ocen „senność większa niż zwykle” w porównaniu z grupą placebo.³³ Podobne wyniki opisywano u pacjentów z łagodną bezsennością po stosowaniu preparatu łączonego (374 mg kozłka i 83,8 mg chmielu) przez 28 dni – ten schemat dawkowania nie spowodował istotnych zmian parametrów snu w ocenie za pomocą dzienniczek i polisomnografii.

Dziurawiec

Dziurawiec (*Hypericum perforatum*) jest ziołem leczniczym stosowanym w wielu przypadłościach, w tym depresji, zaburzeniach lękowych i zmęczeniu. Uważa się że składnikami czynnymi są hiperforyna i hiperycyna, jednak poszczególne preparaty różnią się stężeniami tych związków.³⁴ Większość badań klinicznych dziurawca koncentruje się na leczeniu depresji, a nie bezsenności. Nie znaleziono opublikowanych badań kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą na temat stosowania dziurawca w łagodzeniu bezsenności pierwotnej.

Kawa

Kawa (lub *kava kava*) pochodzi z korzeni polinezyjskiej rośliny *Piper methysticum* i jest popularna wśród ludności wysp południowego Pacyfiku. Dodatki do żywności zawierające kawę są reklamowane jako uśmierzające dolegliwości miesiączkowe, lękowe oraz bezsenność. Ze stosowaniem kawy może wiązać się ryzyko uszkodzenia wątroby; FDA wydało ostrzeżenie dla konsumentów na temat tego istotnego zagrożenia. W metaanalizie leczenia zaburzeń lękowych za pomocą kawy opisywano jej działania niepożądane, takie jak dolegliwości żołądkowe, niepokój, drżenia, bóle głowy i męczliwość (tab. 2).³⁵

Bezsenność wywołana przez stres, oceniana kwestionariuszami snu, zmniejszyła się po 6 tygodniach stosowania 120 mg kawy; dalsza poprawa nastąpiła po 6 tygodniach na 600 mg waleriany. Między jednym a drugim leczeniem stosowano 2-tygodniowy okres wypłukiwania (wash-out) w którym, co istotne, sen nie różnił się od wyjściowego. Działania niepożądane kawy obejmowały bie-

gunkę, dolegliwości brzuszne oraz suchość w ustach.³⁶

Zaburzenia snu są częstym objawem towarzyszącym zaburzeniom lękowym. Kawa w dawce 300 mg stosowana przez 28 dni nie złagodziła objawów lękowych ani bezsenności, ocenianych za pomocą skal (odpowiednio - Insomnia Severity Scale i State-Trait Anxiety Inventory).²⁷ W innym badaniu u pacjentów z zaburzeniami snu w związku z lękiem niepsychotycznym wykazano jednak istotną poprawę w porównaniu do placebo w zakresie jakości snu i jego działania regenerującego, a także nasilenia objawów lękowych po 4 tygodniach stosowania 200 mg kawy.³⁷ Poprawę w zakresie snu i objawów lękowych wykazano w kwestionariuszach snu, takich jak Hamilton Rating Scale for Anxiety, skalach subiektywnego smopoczucia oraz skali CGI (Clinical Global Impression). Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem, ani też zmian parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Podobnie jak dla innych tego typu środków i tu istnieją pewne dane z badań bez kontroli, sugerujących skuteczność. Prace z porównaniem z placebo (i wskaźnikami obiektywnymi bądź innymi) które podtrzymują taki wniosek, są jednak nieliczne. Należy ponadto zrównoważyć korzyści z ryzykiem; nie można przy tym lekceważyć możliwości toksycznego działania kawy na wątrobę.

Neurohormony i prekursorzy przekazywników

Melatonina

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest neurohormonem produkowanym przez szyszynkę. Jej synteza i wydzielanie zachodzi nocą w ciemnościach i jest hamowane przez światło zewnętrzne, co wskazuje na udział w regulacji rytmów okołodobowych. Wydzielanie melatoniny rozpoczyna się około godziny 21, osiągając szczyt między 2.00 a 4.00 nad ranem.³⁸ Suplementacja melatoniny jest powszechnie stosowana w zwalczaniu zaburzeń snu, w tym związanych ze zmianą strefy czasowej (jet-lag), a także dla ochrony komórek przed uszkodzeniem przez wolne rodniki i wzmocnienia funkcji odpornościowych. Mechanizmy wpływu melatoniny na sen, inne niż zdolność do sygnalizacji fazy cyklu okołodobowego (phase-shifting) pozostają nieznane, ale prawdopodobnie wiążą się z pobudzeniem swoistych receptorów melatoninowych.⁸

Okres półtrwania melatoniny mieści się między 0,54 a 2 godzinami; prawdopodobieństwo wystąpienia resztkowej senności w dzień jest mniejsze przy dawkach w zakresie 0,3-5 mg. Opisywane w piśmiennictwie działania niepożądane obejmują bóle głowy,

niezwykły smak w ustach oraz złą jakość snu (tab. 2).³⁹ Suplementacja melatoniny jest względnie bezpieczna przy stosowaniu krótkoterminowym (w ciągu dni lub tygodni). Bezpieczeństwo jej stosowania w skali miesięcy nie było jednak badane.

Riemann i wsp.⁴⁰ wykazali u osób z bezsennością znaczne zmniejszenie stężeń melatoniny w nocy, inni zaś stwierdzili opóźnienia w jej wydzielaniu. W kilku badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą nie udało się wszakże zademonstrować skuteczności suplementacji melatoniną w leczeniu pierwotnej bezsenności. Dla dawek melatoniny w zakresie 0,3 do 5 mg nie stwierdzono istotnych różnic względem placebo w parametrach snu takich jak wskaźnik snu, całkowity jego czas, latencja, liczba przebudzeń w nocy, średnia długość cyklu NREM-REM, całkowity czas trwania każdej z faz (w minutach) oraz latencja snu REM. Brak działania nasennego był widoczny zarówno we wskaźnikach samoopisowych, jak i polisomnografii.³⁹⁻⁴³ W kontrolowanym placebo badaniu w schemacie krzyżowym McFarlane i wsp.⁴⁴ stwierdzili istotną poprawę subiektywnych ocen snu i czujności w ciągu dnia u osób z bezsennością przy znacznie większych dawkach melatoniny - 75 mg. Warto podkreślić, że dawka ta wielokrotnie przekracza fizjologiczne dawki melatoniny (0,5-1 mg), dlatego konieczne jest zbadanie bezpieczeństwa takiego dawkowania.

Melatonina wydaje się łagodzić bezsenność wtórną i związaną z wiekiem. Poprawę wskaźników snu po podaniu melatoniny stwierdzono w obu tych populacjach.⁴³ U osób starszych poprawa efektywności snu wystąpiła przy dawkach 0,1-3 mg, które podwyższyły stężenie melatoniny, ale w zakresie normy.⁴⁵⁻⁴⁶ Ogólnie, aktualne dane wydają się wskazywać, że melatonina nie jest skutecznym lekiem w bezsenności pierwotnej. Ma ona jednak wyraźną zdolność do przesuwania fazy snu, stąd też może być skuteczna u osób starszych ze zmniejszeniem endogennej jej uwalniania oraz bezsenności związanej z zaburzeniem rytmu okołodobowego.

Tryptofan

L-tryptofan jest aminokwasem niezbędnym, którego cała pula pochodzi z pożywienia. Po wchłonięciu może podlegać przemianie w serotoninę i melatoninę. W mózgu synteza serotoniny z tryptofanu stanowi główny szlak metaboliczny.⁴⁷ Małe stężenia serotoniny opisywano w związku z depresją, zaburzeniami lękowymi oraz bezsennością, a L-tryptofan stosowano w leczeniu tych zaburzeń mimo braku przekonujących danych na płynące z tego korzyści.

Do określenia związku tryptofanu i snu stosowano eksperymentalny model wyczerpania tryptofanu. Jego ubytek po wypiciu

koktajlu aminokwasowego pozbawionego tryptofanu znacznie wydłużył pierwszą fazę snu, skrócił zaś drugą. Nie miało to jednak wpływu na wskaźniki indukcji snu oraz samego snu. Wskaźniki gęstości faz REM (częstotliwość ruchów gałek ocznych w jednostce czasu) znacznie wzrosły, jednak bez zmiany latencji fazy REM.⁴⁰

Dodatek L-tryptofanu okazał się skuteczny u chorych na przewlekłą bezsenność z zaburzeniami trwałości snu, które polegały na występowaniu 3-6 oddzielnych przebudzeń w ciągu nocy. Badani relacjonowali 100-procentową poprawę po stosowaniu grama leku na noc przez tydzień.⁴⁸ Przy dawkach L-tryptofanu poniżej 1 g nie stwierdzono w sposób zgodny jakichkolwiek znaczących zmian parametrów snu w ocenie polisomnograficznej. Po 1 do 3 g tryptofanu obserwowano znaczne skrócenie latencji snu, jednak wyniki podawane odnośnie całkowitego czasu snu, snu wolnofalowego oraz faz REM są sprzeczne.⁴⁹

W badaniu przeprowadzonym przez Schneidera-Helmerta i Spinweba⁵⁰ u chorych z przewlekłą bezsennością, która charakteryzowała się zarówno problemami z zaśnięciem, jak i trwałością snu, odnotowano poprawę pojawiającą się po pewnym czasie okresowego zażywania niewielkich dawek L-tryptofanu. Działanie nasenne wystąpiło późno w okresie leczenia, lub jak podawano w niektórych pracach, nawet po jego zaniechaniu. L-tryptofan w dawkach od 10 do 15 g skracał także skutecznie okres do zaśnięcia w pierwszą noc jego stosowania u młodych osób z bezsennością sytuacyjną.⁵⁰

Leczenie depresji należącej do selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny fluoksetyną może nasilać bezsenność. Działanie nasenne tryptofanu stosowanego łącznie z lekiem przeciwdepresyjnym było wykorzystywane do potencjalizacji leczenia bezsenności. Tryptofan (2-4 g) z fluoksetyną (20 mg), podawane przez 8 tygodni znacznie poprawił wskaźniki depresji przy działaniu ochronnym na sen wolnofalowy - w grupie z fluoksetyną i placebo odnotowano znaczne jego skrócenie, którego nie było w grupie otrzymującej tryptofan.⁵¹

Podawanie L-tryptofanu nie wiązało się z pogorszeniem sprawności wzrokowo-ruchowej, poznawczej ani pamięci.⁵⁰ Niektóre z działań niepożądanych tryptofanu to ospałość, męczliwość/osłabienie, nudności, utrata łaknienia, zawroty głowy i suchość w ustach (tab. 2).

Alkohol

W 2001 roku około 30% osób z przewlekłą bezsennością potwierdziło stosowanie alkoholu w celach nasennych, a 67% z nich uważało, iż jest on skuteczny.⁵² W ocenie polisomnograficznej u chorych na bezsenność używających alkoholu wskaźniki ciągłości

snu były znacznie gorsze a nasilenie depresji i uzależnienia od alkoholu większe.⁵³ U mężczyzn oraz osób, które nigdy nie zawarły związku małżeńskiego, będących w separacji, po rozwodzie lub owdowiałyach prawdopodobieństwo używania alkoholu było 1,5 raza większe niż u kobiet lub osób w związkach małżeńskich.¹⁰

Alkohol wypity przed zaśnięciem może skrócić czas do nadejścia snu oraz wydłużyć sen wolnofalowy. Działanie sedatywne alkoholu skłania wiele osób z bezsennością do jego używania do wspomnienia snu. Alkohol spożywany w ciągu godziny przed zaśnięciem wydaje się jednak zaburzać drugą połowę snu. Wpływa na proporcje poszczególnych faz snu, z zależnym od dawki tłumieniem snu REM.^{54,55} Większe dawki alkoholu zwiększały liczbę przebudzeń oraz płytszych faz snu (faza 1) w drugiej połowie nocy. Zaburzenie ciągłości drugiej połowy snu określa się jako efekt z odbicia, pojawiający się, gdy alkohol ulega metabolizmowi lub eliminacji z organizmu.⁵⁴

Ogólnie, zarówno używanie alkoholu, jak i jego odstawienie wiąże się z zaburzeniami snu. Jest to najwyraźniej widoczne u uzależnionych od alkoholu, których sen jest głęboko zaburzony podczas czynnego picia i po miesiącach abstynencji. Ponadto, warta zbadania jest zależność między spożywaniem alkoholu w celach nasennych a rozwojem przewlekłego uzależnienia.

Podsumowanie

Wiele z danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa środków nasennych dostępnych bez recepty jest nieprzekonujących, co wiąże się z takimi kwestiami, jak zbyt małe grupy badanych, skąpe informacje o ich charakterystyce demograficznej i klinicznej, niezgodności tych parametrów między (poszczególnymi) badaniami uniemożliwiający ich porównanie, brak grup kontrolnych z placebo, wskaźniki subiektywne bez danych obiektywnych i krótkie okresy leczenia badanymi środkami, co daje mało wskazówek odnośnie ich długoterminowego stosowania.⁵⁶

Terapia lekami nasennymi dostępnymi bez recepty z preparatem przeciwhistaminowym może pomóc w łagodnej bezsenności przygodnej. Dłuższe stosowanie niektórych, jeśli nie wszystkich leków przeciwhistaminowych może prowadzić do tolerancji lub uzależnienia i wywoływać senność w ciągu dnia. Dane na temat pozostałych środków nasennych dostępnych bez recepty są zbyt ograniczone lub sprzeczne aby myśleć o ich stosowaniu. Z alkoholem, mimo początkowego działania sedatywnego, wiąże się szybki rozwój tolerancji i eskalacja dawek (tab. 2).

Piśmiennictwo

- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Walsh JK. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 8):13-19.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97-111.
- Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone*. 2003;5(3):5-15.
- Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*. 2006;7(2):123-130.
- Sproule BA, Busto UE, Buckle C, Herrmann N, Bowles S. The use of non-prescription sleep products in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(10):851-857.
- Roehrs T, Roth T. Safety of insomnia pharmacotherapy. In: Roth T, ed. *Sleep Medicine Clinics*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 2006:399-407.
- Roth T. The relationship between psychiatric diseases and insomnia. *Int J Clin Pract Suppl*. 2001;(116):3-8.
- Morin AK, Jarvis CL, Lynch AM. Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. *Pharmacotherapy*. 2007;27(1):89-148.
- Johnson EO, Roehrs T, Roth T, Breslau N. Epidemiology of alcohol and medication as aids to sleep in early adulthood. *Sleep*. 1998;21(2):178-186.
- Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*. 2006;7(2):123-130.
- Ramakrishnan K, Scheid DC. Treatment options for insomnia. *Am Fam Physician*. 2007;76(4):517-526.
- Johnson JE. Insomnia, alcohol, and over-the-counter drug use in old-old urban women. *J Community Health Nurs*. 1997;14(3):181-188.
- Bender BG, Berning S, Dudden R, Milgrom H, Tran ZV. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second generation antihistamine: a meta analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):770-776.
- Kudo Y, Kurihara M. Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double blind study. *J Clin Pharmacol*. 1990;30:1041-1048.
- Rickels K, Morris RJ, Newman H, Rosenfeld H, Schiller H, Weinstock R. Diphenhydramine in insomniac family practice patients: A double blind study. *J Clin Pharmacol*. 1983;23(5-6):234-242.
- Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koshorek G, Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(5):511-515.
- Mumford GK, Silverman K, Griffiths RR. Reinforcing, subjective and performance effects of lorazepam and diphenhydramine in humans. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1996;4(4):421-430.
- Rickel K, Ginsberg DO, Morris RJ, et al. Doxylamine succinate in insomniac family practice patients: a double-blind study. *Curr Ther Res*. 1984;35(4):532-540.
- Leybushkis B, Fasseas P, Ryan KF. Doxylamine overdose as a potential cause of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci*. 2001;322(1):48-49.
- Bliwise DL, Ansari FP. Insomnia associated with valerian and melatonin usage in the 2002 National Health Interview Survey. *Sleep*. 2007;30(7):881-884.
- Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev*. 2007;11(3):209-230.
- Ringdahl EN, Pereira SL, Delzell JE. Treatment of primary insomnia. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(3):212-219.
- Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav*. 1982;17(1):65-71.
- Dominguez RA, Bravo-Valverde RL, Kaplowitz BR, Cott JM. Valerian as a hypnotic for Hispanic patients. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol*. 2000;6(1):84-92.
- Coxeter PD, Schluter PJ, Eastwood HL, Nikles CJ, Glasziou PP. Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomised n-of-1 trials. *Complement Ther Med*. 2003;11(4):215-222.
- Jacobs BP, Bent S, Tice JA, Blackwell T, Cummings SR. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):197-207.
- Balderer G, Borbely AA. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;87(4):406-409.
- Leathwood PD, Chauffard F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta Med*. 1985;51(2):144-148.
- Schulz H, Stolz C, Muller J. The effects of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry*. 1994;27(4):147-151.
- Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Routs I. Clinical evaluation of the effects of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(2):47-53.
- Lindahl O, Lindvall L. Double blind study of a valerian preparation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989;32(4):1065-1066.
- Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav*. 1982;17(1):65-71.
- Meoli AL, Rosen C, Kristo D, et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med*. 2005;1(2):173-187.
- Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):84-89.
- Wheatley D. Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16(4):353-356.
- Lehr S. Clinical efficacy of kava extract WS 1490 in sleep disturbances associated with anxiety disorders. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Affect Disord*. 2004;78(2):101-110.
- Chung, KF Melatonin use in sleep disorders HK Pract. 1997;19(12):669-672.
- Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. Melatonin and insomnia. *J Sleep Res*. 1996;5(1):61-65.
- Riemann D, Klein T, Rodenbeck A, et al. Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Res*. 2002;113(1-2):17-27.
- Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortés Sotres J, Heinze Martin G. Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28(3):191-196.
- James SP, Mendelson WB, Sack DA, Rosenthal, Wehr TA. The effect of melatonin on normal sleep. *Neuro-psychopharmacology*. 1987;1(1):41-44.
- Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Agency for Healthcare Research and Quality. Agency for Healthcare Research and Quality. Available at: www.ahrq.gov/clinic/epcsums/melatsum.htm. Accessed March 19, 2008.
- MacFarlane JG, Cleghorn JM, Brown GM, Streiner DL. The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 1991;30(4):371-376.
- Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*. 1995;346(8974):541-544.
- Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4727-4730.
- Mendelson WB. Circadian rhythms and sleep. In: Mendelson WB. *Human Sleep Research and Clinical Care*. Stony Brook, NY: Plenum Medical Book Company; 1987:295-313.
- Lindsley JG, Hartmann EL, Mitchell W. Selectivity in response to L-tryptophan among insomniac subjects: a preliminary report. *Sleep*. 1983;6(3):247-256.

49. Hajak G, Rodenbeck A, Ruther, E. Sleep-Inducing effects of L-tryptophan. In: Kochen W, Steinhart H, eds. L-tryptophan Current Prospects in Medicine and Drug Safety. New York, NY: Walter de Gruyter & Company; 1994:63-83.
50. Schneider-Helmert D, Spinweber CL. Evaluation of L-tryptophan for treatment of insomnia: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;89(1):1-7.
51. Levitan RD, Shen JH, Jindal R, Driver HS, Kennedy SH, Shapiro CM. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;25(4):337-346.
52. Ancoli-Israel, S., Roth, T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep*. 1999;22(suppl 2):347-353.
53. Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EA, Zucker RA, Greden JF. Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):399-404.
54. Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness, and alcohol use. *Alcohol Res Health*. 2001;25(2):101-109.
55. Roehrs T, Papineau K, Rosenthal L, Roth T. Ethanol as a hypnotic in insomniacs: self administration and effects on sleep and mood. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(3):279-286.
56. American Academy of Sleep Medicine. Clinical Practice Review Committee. Do drugstores have the cure for your insomnia? Taking a closer look at common treatments. Available at: www.sleepeducation.com/Article.aspx?id=2. Accessed March 19, 2008.