

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicsscience.com	
--	--	---

Peculiarities of treatment of insomnia

Rasa Kornelija Marozaitė¹, Kotryna Tarasevičiūtė¹, Eglė Astašauskaitė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy Faculty of medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Insomnia is a common sleep disorder among patients of all ages and one of the most common reasons for seeing a family doctor. Insomnia is characterized by difficulty sleeping at night, at least several times a week, a decrease in a person's quality of sleep, or a reduction in sleep duration. According to epidemiological studies, a significant proportion of minors and adults suffer from various forms of this sleep disorder, and the prevalence of insomnia increases with age. Insomnia has been found to impair a person's quality of life and normal psychological and physiological functioning during the day. The decline in a person's ability to work, various incidents and the cost of treatment caused by the onset of this disease lead to huge economic losses at the state level. Timely diagnosis of insomnia and prescribed appropriate treatment avoids the associated psychosocial and economic consequences. In recent years, there has been much resonant discussion in the clinician community about appropriate and distinct methods for treating insomnia. The administration of cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia has been found to be highly effective, but often practically unavailable, and physicians have to resort to other treatments. Controversial views arise both about the benefits of alternative therapies for the treatment of insomnia and about the use of commonly used hypnotics or benzodiazepines in patients with this disorder. Adverse reactions and dependencies associated with the use of benzodiazepines and hypnotics are key issues for researchers to investigate the conditions for the safe administration of these groups to patients, the management of the most appropriate groups for each form of the disorder, and their pharmacological properties. In recent years, a number of studies have been carried out analyzing not only the peculiarities of standard first-line treatment, but also alternatives to pharmacotherapy with melatonin, antidepressants or antipsychotics. The aim of this work is to review the latest scientific publications on non-drug and drug treatment of insomnia, the effectiveness of its methods and innovations.

Keywords: insomnia, treatment methods, benzodiazepines.

Insomnijos gydymo ypatumai

Rasa Kornelija Marozaitė¹, Kotryna Tarasevičiūtė¹, Eglė Astašauskaitė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Nemiga yra dažnai pasireiškiantis miego sutrikimas įvairaus amžiaus pacientų tarpe ir viena dažniausių kreipimosi į šeimos gydytoją priežasčių. Nemigos sutrikimą apibūdina bent kelis kartus per savaitę pasireiškiantis sunkumas užmigti naktį, suprastėjusi asmens miego kokybė ar sutrumpėjusi miego trukmė. Epidemiologinių tyrimų duomenimis įvairiomis šio miego sutrikimo atmainomis serga nemaža dalis nepilnamečių ir suaugusių asmenų, o pacientų amžiui didėjant – didėja ir nemigos paplitimo mastas. Nustatyta, jog nemiga sutrikdo asmens gyvenimo kokybę bei normalų psichologinį ir fiziologinį funkcionavimą dienos metu. Šios ligos pasireiškimo sąlygotas asmens darbingumo sumažėjimas, įvairūs incidentai bei gydymo kaštai lemia didžiulius ekonominius nuostolius valstybės lygmenyje. Savalaikė nemigos diagnostika bei paskirtas tinkamas gydymas leidžia išvengti su tuo susijusių psichosocialinių ir ekonominių pasekmių. Pastaraisiais metais klinikistų bendruomenėje atsirado daug atgarsio sulaukusių diskusijų apie tinkamus ir skirtinus metodus nemigos gydymui. Nustatyta, jog kognityvinės elgesio terapijos skyrimas insomnijos gydymui yra aukšto efektyvumo, tačiau dažnai praktiškai neprieinamas, todėl gydytojams tenka pasitelkti kitus gydymo metodus. Kontraversiškos nuomonės kyla ir dėl alternatyvaus gydymo metodų naudos insomnijos gydymui, ir dėl dažnai taikomų hipnotikų ar benzodiazepinų grupių preparatų skyrimo ši sutrikimą turintiems pacientams. Dėl benzodiazepinų bei hipnotikų vartojimo pasireiškiantys nepageidaujami poveikiai bei jų sukeliama priklausomybė yra pagrindinės problemos, skatinančios mokslininkus tirti minėtųjų preparatų grupių saugaus skyrimo pacientams sąlygas, kiekvienai sutrikimo formai valdyti tinkamiausius grupių atstovus bei jų farmakologines savybes. Pastaraisiais metais atlikta ir nemažai studijų analizuojančių ne tik standartinio pirmos eilės gydymo ypatumus, bet ir farmakoterapijos alternatyvas melatonino grupės preparatais, antidepresantais ar antipsichotikais. Šio darbo tikslas – apžvelgti naujausias mokslines publikacijas apie nemigos nemedikamentinį ir medikamentinį gydymą, jo metodų efektyvumą bei naujoves.

Raktažodžiai: nemiga, gydymo metodai, benzodiazepinai.

Įvadas

Nemiga (insomnija) išlieka aktuali šių laikų problema ir viena dažniausių kreipimosi į šeimos gydytoją (ŠG) priežasčių [1]. Visame pasaulyje šiuo miego sutrikimu skundžiasi bent 30 proc. suaugusiųjų ir 20 – 30 proc. nepilnamečių asmenų [2, 3, 4]. Geriatrinėje pacientų grupėje nustatomas dar didesnis nemigos paplitimas – daugiau nei 50 proc. asmenų, vyresnių nei 65 metai, skundžiasi sunkumu užmigti ar prasta miego kokybe [5].

Atliktuose tyrimuose nustatyta, jog insomnija sutrikdo ligonio gyvenimo kokybę ir normalų psichologinį bei fiziologinį funkcionavimą [6]. Suprastėja asmens socialiniai įgūdžiai, kognityvinės galimybės bei darbingumas, padidėja nelaimingų atsitikimų ir avarių rizika [7, 8, 9, 10]. Greta individualiai asmens patiriamos žalos, tai lemia didelius ekonominius nuostolius ir valstybės lygmenyje. Apskaičiuota, jog dėl pasekmių, kurias sukelia negydoma nemiga, vien JAV kasmet patiria 100 bilijonų dolerių nuostolių [9]. Tinkamas ir savalaikis šio miego sutrikimo gydymas gali apsaugoti pacientą ir visuomenę nuo minėtos įvairialypės žalos. Šiame straipsnyje apžvelgiamos naujausios tarptautinės publikacijos apie suaugusiųjų insomnijos gydymą ir atskirų jo metodų efektyvumą.

Nemigos apibrėžimas ir klasifikacija

Tarptautinės Ligų Klasifikacijos (TLK) 11-ojoje redakcijoje nemiga yra apibrėžiama kaip miego sutrikimas, kurio metu pasireiškia tokie simptomai, kaip: sunkumas užmigti, sutrumpėjusi miego trukmė ar suprastėjusi miego kokybė. Nemigos sutrikimo diagnozė nustatoma, išsiaiškinus, jog paciento jaučiami simptomai nėra sąlygoti pakitusių išorinės

aplinkos veiksnių miego metu ir ligonis patiria normalaus kasdienio funkcionavimo sutrikdymą [11]. Remiantis JAV naudojamu DSM – 5 diagnostiniu vadovu, insomnija galėtų būti įtariama tuomet, jei paciento jaučiamų simptomų pasireiškimo dažnis yra bent 3 kartai per savaitę [12]. Tuo tarpu, TLK – 11 konkretus pasireiškimų skaičius nėra minimas, tačiau nurodoma, jog asmuo turėtų patirti bent keletą nemigos epizodų per savaitę [13].

Insomnijos klasifikacija remiasi paciento jaučiamų simptomų pasireiškimo trukme [12, 13]. Jeigu asmeniui minėti miego sutrikimo simptomai pasireiškia trumpiau negu 3 mėnesius, nemiga traktuojama kaip ūmi. Paciento skundams išliekant ilgiau negu 3 mėnesius – formuluojama lėtinės nemigos diagnozė [13].

Nemigos gydymo principai

Nemigos gydymas gali būti nemedikamentinis, farmakoterapija, alternatyvios gydymo priemonės ar jų visų kombinacija [14, 15]. Koks gydymo metodas turėtų būti pasirinktas individualiu atveju priklauso nuo nemigos rūšies ir aplinkybių, paciento jaučiamų simptomų, potencialaus gydymo metodo naudos ir žalos rizikos santykio bei paties paciento noro [16]. Pacientams su neseniai pasireiškusia ar aplinkybių nulemta (pvz. artimojo netektis) ūmia nemiga turėtų būti pasiūlomas trumpalaikis gydymas farmakologiniais preparatais [17]. Lėtinės nemigos atveju rekomenduojama rinktis tarp nemedikamentinio ir medikamentinio gydymo metodų ar jų derinių [15]. Tokiu atveju, jeigu nemiga yra lydima komorbidinių sutrikimų, klinicistas turėtų įvertinti ar insomnija nėra lydinčio sveikatos sutrikimo pasekmė ir atitinkamai spręsti, ar abi

patologijas gydyti vienu metu, ar pirmenybę teikti komorbidinio sutrikimo gydymui [18].

Medikamentinis gydymas

Kognityvinė Elgesio Terapija

Kognityvinė elgesio terapija yra pirmo pasirinkimo insomnijos gydymo metodas, dar laikomas nemigos gydymo aukso standartu [19]. Šios psichologinės intervencijos pagalba koreguojami nemigos metu susiformavę netinkami paciento elgsenos modeliai bei šios būklės sąlygotos nepalankios mintys ir nusiteikimas. Dažniausiai kognityvinė elgesio terapija trunka nuo 4 iki 10 kontaktinių sesijų, kurios gali būti tiek individualios, tiek grupinės, grupę sudarant iš ne daugiau nei 8 dalyvių [20]. Pacientai, neturintys galimybių lankyti terapinių sesijų gyvai, gydymo procesui taip pat gali naudoti tam sukurtas mobiliąsias aplikacijas (pvz. CBT – I coach) [21].

Ligonų mokymas kognityvinės elgesio terapijos metu apima miego higienos mokymus, atsipalaidavimo treniruotes, stimulų kontrolės, miego kontrolės bei kognityvinę terapijas [18]. JAV mokslininkų atliktoje studijoje nustatyta, jog stimulų kontrolės terapija ir atsipalaidavimo treniruotės yra pačios efektyviausios nemigos valdymo technikos minėtųjų tarpe [16, 22]. Stimulų kontrolės terapijos pagalba yra atkuriamas asociacija tarp miegamojo ir miego bei nustatomas pastovus miego režimas. Tam pasitelkiamos konkretaus elgesio taisyklės: 1) eiti į lovą tik tada, kai pacientas jaučiasi mieguistas, 2) neužmiegant – iš naujo atsikelti, 3) naudoti miegamąjį tik miegui ir lytiniam santykiams (bet nenaudoti pvz. skaitymui, televizoriaus žiūrėjimui, darbui), 4) kiekvieną dieną keltis tuo pačiu metu, 5) neiti miegoti dienos metu ir kt [18]. Tuo tarpu, relaksacijos treniruotės apima progresyvinį raumenų

atpalaidavimą, vaizduotės lavinimą, meditaciją, hipnozę ir kt. Pacientai yra skatinami atlikti įvairius relaksacinius pratimus bent kelias minutes dienos eigoje ir ankstyvą vakarą [20]. Šių treniruočių tikslas – sumažinti žalingą fizinį ir/arba kognityvinį susijaudinimą prieš miegą [23].

Pasaulio mokslininkų atliktos studijos ir jų apžvalgos patvirtina aukštą kognityvinės elgesio terapijos nemigos gydymui efektyvumą. Nustatyta, jog taikant šią terapiją, sutrumpėja pacientų užmigimo trukmė (apie 30 min.) bei prabudimų skaičius naktį ir pagerėja miego kokybė [24, 25]. Studijose, lyginančiose kognityvinės elgesio terapijos ir farmakoterapijos naudą nemigos gydymui, nustatyta, jog abu gydymo metodai yra vienodai efektyvūs, tačiau kognityvinės terapijos sukeliamas teigiamas gydymo efektas išlieka ženkliai ilgiau, todėl ji vertingesnė skirti gydant chroninę insomniją [26, 27]. Vis dėlto, klinikinėje praktikoje dažnai pasitaiko atvejų, kai ligoniai nesilaiko kognityvinės elgesio terapijos principų [28]. Daliai pacientų reikalaujami kasdienės elgsenos pokyčiai atrodo pernelyg dideli (pvz. laiko, praleisto lovoje sumažinimas ar kėlimasis iš lovos vos prabudus), o laukiamas efektas pernelyg lėtai pasiekiamas [29]. Tokiu atveju, pacientui atsisakant bendradarbiauti, gydytojui tektų ieškoti kitų gydymo alternatyvų.

Medikamentinis gydymas

Remiantis naujausiomis pasaulio specialistų rekomendacijomis, insomnija sergančiam pacientui medikamentinis gydymas turėtų būti skiriamas tik ūmaus nemigos epizodo atveju ir/arba būti trumpalaikis (<4sav., aukštas įrodymų lygmuo) [18, 30]. Europos nemigos gydymo gairėse tam rekomenduojama skirti benzodiazepinų arba hipnotinių preparatų grupes. Minėtose gairėse nėra

nurodoma, kuri iš šių preparatų grupių yra prioritėtinė ir turėtų būti renkama kaip pirmos eilės variantas [30]. Vis dėlto, užsienio mokslininkų atliktose studijose buvo pastebėtas hipnotikų farmakologinių savybių pranašumas – hipnotikai greičiau absorbuojasi, yra trumpesnio veikimo (dėl to pasižymi mažesniais liekamaisiais reiškiniais ryte), turi sąlyginai geresnius šalutinius poveikius bei nesukelia tokio stipraus tolerancijos vystymosi kaip benzodiazepinų grupės atstovai [31, 32]. Be to, nustatyta, kad hipnotikai yra lygiai tiek pat arba, kai kuriais atvejais, net labiau efektyvūs už benzodiazepinus, gydant miego sutrikimus, o jų vartojimas insomnijos gydymui gali sumažinti ligonio įgytą toleranciją benzodiazepinų grupės preparatams [31, 33, 34].

Verta paminėti, jog, siekiant geriausio gydymo efekto, skiriant hipnotinį preparatą, reikėtų atsižvelgti į nemigos sutrikimo pobūdį. Hipnotikas *Zolpidem* yra pirmo pasirinkimo vaistas trumpalaikiam farmakologiniam gydymui, kai ligoniui yra sunku užmigti [35]. Tuo tarpu *Eszopiclone* turėtų būti pasitelkiamas paciento blogos miego kokybės gerinimui [31]. Be to, pastarasis medikamentas dėl savo veikimo mechanizmo ypatumų pasižymi anksiolitiniu ir antidepresiniu poveikiu, todėl yra ypač naudingas gydant nemigą, pasireiškiančią kartu su depresija ar generalizuotu nerimo sutrikimu [31, 36].

Pastaraisiais dešimtmečiais Vakarų Europoje išaugęs hipnotikų vartojimas nemigos gydymui lėmė benzodiazepinų grupės preparatų skyrimo sumažėjimą [37]. Vis dėlto, registruojami pokyčiai nėra absoliutūs ir benzodiazepinų vartojimas bei nuo jų išsivysčiusi priklausomybė išlieka opi šių dienų problema. Tai atspindi ir internetinėje erdvėje susikūrusios, didelės bei aktyviai veikiančios žmonių,

priklausomų nuo benzodiazepinų, savitarpio pagalbos grupės: www.benzo.org.uk, www.recovery-road.org, www.benzobuddies.org ir kt. [38]. Atsižvelgiant į benzodiazepinų sukeliama priklausomybę bei neigiamas to pasekmes, atsiranda naujų mokslininkų rekomendacijų, kuriose siūloma gydymą šios grupės preparatais svarstyti tik kaip alternatyvą nepasireiškus kitų taikytų terapijų efektui [39].

Jei nemigos gydymui pasirenkama farmakoterapija benzodiazepiniais, reikėtų atsakingai parinkti tam tinkantį šios medikamentų grupės atstavą. Prancūzų geros medicinos praktikos vadovas rekomenduoja, renkantis vaistą, atsižvelgti į tris jo farmakokinetines savybes: galeninę preparato formą, pusinės eliminacijos ir aktyvaus metabolito buvimo laiką [40]. Nemigos gydymui dažniausiai skiriami trumpos veikimo trukmės benzodiazepinai (pvz.: *Triazolam*) [37]. Amerikos Miego Medicinos Akademija iš visų trumpo veikimo benzodiazepinų nemigos gydymui kaip prioritėtinį išskiria *Temazepam* – šis atstovas naudotinas tiek miego trukmės (ne kokybės), tiek užmigimo laiko gerinimui [41]. Vis dėlto, reikėtų pabrėžti, jog benzodiazepinai, turintys trumpesnį veikimo pusperiodį, sukelia sunkesnę priklausomybę [37]. Ji išsivysto maždaug pusei pacientų, kurie vartojo benzodiazepinus daugiau nei vieną mėnesį. Todėl prieš skiriant šios grupės atstavus, pacientai turėtų būti pilnai supažindinti su galima jų vartojimo rizika [37, 42].

Klinikinėje praktikoje insomnijos gydymui dažnai parenkami ir kiti medikamentiniai preparatai, kurie neturi registruotos indikacijos šio sutrikimo gydymui [33]. Tokia tendencija formuojasi gydytojams vertinant galimą benzodiazepinų ar hipnotikų vartojimo riziką kiekvienu individualiu atveju ir siekiant išvengti tokių reikšmingų jų keliamų nepageidaujamų poveikių, kaip: kognityviniai

sutrikimai, griuvimai (padidinantys lūžių riziką geriatriniais pacientams), kelių eismo įvykiai, savidestrukcinis elgesys ir kt. [33, 34]. Europos nemigos gydymo gairėse nurodoma, kad potencialiai efektyviais, gerinant nemigos simptomus, gali būti laikomi antidepresantai *Doxepin* ir *Trazodone*. Kita vertus, remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis, dažnai klinikinėje praktikoje nemigos gydymui naudojamus antipsichotikus *Olanzapine* ir *Quetepine* reikėtų skirti tik esant insomnijos komorbidiškumui su kitais psichiatriniais sutrikimais [30].

Melatonino Grupės Preparatai

Melatoninas turi registruotą indikaciją nemigos, sukeltos amžinio melatonino produkcijos mažėjimo vyresniems nei 55 metų pacientams, gydymui [39]. Nustatyta, jog gydymas melatoninu ar melatonino receptorių agonistais yra saugus ir galimas skirti ilgalaikiam vartojimui. Naudojant šiuos medikamentus, retai pasireiškia šalutiniai poveikiai ir priklausomybė, o jų sukeliamas poveikis beveik neturi įtakos kitos dienos funkcionavimui [43, 44, 45].

Vis dėlto, nuomonės apie šios preparatų grupės taikymą insomnijos gydymui išlieka kontraversiškos. Nors melatonino grupės preparatai yra registruoti tiek Lietuvoje, tiek visoje Europoje, mokslinėse studijose nustatytas jų efektyvumas varijuoja nuo mažo iki vidutinio [15]. Europos nemigos gydymo gairės dėl mažo šių preparatų efektyvumo lygio nenurodo jų skirti nemigos gydymui bendruoju atveju [30]. Egzistuoja susidariusi specialistų nuomonė, jog melatonino preparatai turėtų būti svarstomi kaip alternatyvūs antros eilės medikamentai insomnijos valdymui, esant kontraindikacijoms skirti standartinį pirmaeilį gydymą ar tam tinkamus antidepresantus [39]. O kol nebus atlikta daugiau jų efektyvumą

nemigos gydymui grindžiančių tyrimų, melatonino grupės preparatai pirmu pasirinkimu turėtų būti vartotini kaip chronobiotikai, kuomet miego sutrikimas pasireiškia keliavimo metu kintant laiko juostai ir pan. [20, 39].

Alternatyvus ir papildantysis gydymas

Alternatyvioji medicina siūlo nemigos gydymui pasitelkti akupresūrą, aromaterapiją, pėdos refleksologiją, homeopatiją, meditacinių judesių terapiją, muzikos terapiją, jogą ir akupunktūrą. Vis dėlto, verta paminėti, jog Europos nemigos gydymo gairėse tik akupunktūra išskiriama kaip turinti efektyvumo įrodymų, o visų kitų alternatyviųjų terapijų nauda abejotina arba dar nenustatyta [18, 30].

Literatūros sąrašas

1. Britt H, Miller GC, Charles J, Henderson J, Bayram C, Pan Y et al. General practice activity in Australia 2009-10. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2010.
2. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002 Apr; 6(2): 97-111.
3. Owens JA, Mindell JA. Pediatric insomnia. *Pediatr Clin North Am.* 2011 Jun; 58(3): 555-69.
4. The International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
5. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev.* 2011 Mar; 21(1): 41-53.

6. Lovato N, Lack L. Insomnia and mortality: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2019 02; 43: 71-83.
7. Silber MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med.* 2005 Aug 25; 353(8): 803-10.
8. Limpawattana P, Euawiriyankool W and Sawanyawisuth K. Self management and factors associated with the impact of insomnia among older adults with chronic medical illnesses at outpatient clinic. *Eur Geriatr Med.* 2014; 5: 103–107.
9. Wickwire EM, Shaya FT, Scharf SM. Health economics of insomnia treatments: The return on investment for a good night's sleep. *Sleep Med Rev.* 2016 12; 30: 72-82.
10. Léger D, Bayon V. Societal costs of insomnia. *Sleep Med Rev.* 2010 Dec; 14(6): 379-89.
11. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. *Icd.who.int.* 2019 April [cited 15 April 2020]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentify%2f1038292737>
12. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016 Jun. Table 3.36, DSM-IV to DSM-5 Insomnia Disorder Comparison. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519704/table/ch3.t36/>
13. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. *Icd.who.int.* 2019 April [cited 15 April 2020]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentify%2f183287760>
14. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 09 3; 1: 15026.
15. Winkelman JW. CLINICAL PRACTICE. Insomnia Disorder. *N Engl J Med.* 2015 Oct 8; 373(15): 1437-44.
16. Deak MC, Winkelman JW. Insomnia. *Neurol Clin.* 2012 Nov; 30(4): 1045-66.
17. Charles J, Harrison C, Britt H. Insomnia. *Aust Fam Physician.* 2009 May; 38(5): 283.
18. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017 12; 26(6): 675-700.
19. 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. *Ann Intern Med.* 2016 Jul 19; 165(2): 125-33.
20. Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust.* 2013 Oct 21; 199(8): S36-40.
21. Kang SG, Kang JM, Cho SJ, Ko KP, Lee YJ, Lee HJ, et al. Cognitive Behavioral Therapy Using a Mobile Application Synchronizable With Wearable Devices for

- Insomnia Treatment: A Pilot Study. *J Clin Sleep Med*. 2017 Apr 15; 13(4): 633-40.
22. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. *An american academy of sleep medicine report. Sleep*. 2006 Nov; 29(11): 1415-9.
23. Zhou ES, Gardiner P, Bertisch SM. Integrative Medicine for Insomnia. *Med Clin North Am*. 2017 Sep; 101(5): 865-79.
24. 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*. 2006 Nov; 29(11): 1398-414.
25. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry*. 2002 Jan; 159(1): 5-11.
26. Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 May 20; 301(19): 2005-15.
27. Bragg S, Benich JJ, Christian N, Visserman J, Freedy J. Updates in insomnia diagnosis and treatment. *Int J Psychiatry Med*. 2019 09; 54(4-5): 275-89.
28. Matthews EE, Arnedt JT, McCarthy MS, Cuddihy LJ, Aloia MS. Adherence to cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2013 Dec; 17(6): 453-64.
29. Kyle SD, Miller CB, Rogers Z, Siriwardena AN, Macmahon KM, Espie CA. Sleep restriction therapy for insomnia is associated with reduced objective total sleep time, increased daytime somnolence, and objectively impaired vigilance: implications for the clinical management of insomnia disorder. *Sleep*. 2014 Feb 1; 37(2): 229-37.
30. Frase L, Nissen C, Riemann D, Spiegelhalder K. Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Sep; 19(13): 1465-73.
31. Kaur H, Bollu PC. Chronic Insomnia. [Updated 2019 Dec 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136/>
32. Sakshaug S, Handal M, Hjellvik V, Berg C, Ripel Å, Gustavsen I, et al. Long-term Use of Z-Hypnotics and Co-medication with Benzodiazepines and Opioids. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Mar; 120(3): 292-8.
33. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev*. 2018 04; 70(2): 197-245.
34. Agravat A. 'Z'-hypnotics versus benzodiazepines for the treatment of insomnia [Internet]. <https://www.progressnp.com/>. 2018 [cited 15 April 2020]. Available from:

- <https://www.progressnp.com/article/z-hypnotics-versus-benzodiazepines-for-the-treatment-of-insomnia/>
35. Chiaro G, Castelnovo A, Bianco G, Maffei P, Manconi M. Severe Chronic Abuse of Zolpidem in Refractory Insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2018 07 15; 14(7): 1257-9.
 36. Pinto LR, Bittencourt LR, Treptow EC, Braga LR, Tufik S. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 01; 71(1): 5-9.
 37. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med*. 2017 03 23; 376(12): 1147-57.
 38. Davies J, Rae TC, Montagu L. Long-term benzodiazepine and Z-drugs use in England: a survey of general practice [corrected]. *Br J Gen Pract*. 2017 09; 67(662): e609-e613.
 39. Bragg S, Benich JJ, Christian N, Visserman J, Freedy J. Updates in insomnia diagnosis and treatment. *Int J Psychiatry Med*. 2019 09; 54(4-5): 275-89.
 40. Revet A, Yroni A, Montastruc F. [Good practices in prescribing benzodiazepines]. *Presse Med*. 2018 Oct; 47(10): 872-7.
 41. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Feb 15; 13(2): 307-49.
 42. Hayhoe B, Lee-Davey J. Tackling benzodiazepine misuse. *BMJ*. 2018 Jul 27; 362: k3208.
 43. Zammit GK. Ramelteon: a novel hypnotic indicated for the treatment of insomnia. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Sep; 4(9): 36-42.
 44. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res*. 2017 Jun; 39(6): 559-65.
 45. Quera-Salva MA, Claustrat B. [Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia]. *Encephale*. 2018 Dec; 44(6): 548-57.