

Hypnotika

MUDr. Zuzana Lattová

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Hypnotika patří k jednomu z nejčastěji předepisovaných léků. Nelze ale opomenout, že základní přístup k pacientovi s nespavostí spočívá v nefarmakologických postupech, jako je posouzení a objasnění principů spánkové hygieny. Navíc většina nespavostí – všechny akutní a sekundární insomnie – je způsobena vnějšími, jinými (nespánkovými) faktory. S jejich ovlivněním dosáhneme úpravy spánku i bez podávání hypnotik. Z farmak k ovlivnění akutní nespavosti podáváme krátkodobě hypnotika III. generace jako léky první volby. Za druhou volbu jsou považovány BZD, za třetí pak jiné látky s antihistaminergním působením. K chronickému, dlouhodobému podávání volíme spíše antidepresiva s hypnotickým účinkem.

Klíčová slova: hypnotika, nespavost, benzodiazepiny, zolpidem, antidepresiva.

Hypnotics

Hypnotics are among the most commonly prescribed drugs. However, it must be remembered that the basic approach to a patient with insomnia involves nonpharmacological interventions such as assessment and clarification of sleep hygiene principles. Moreover, most insomnias, including all acute and secondary insomnias, are caused by other, external (non-sleep) factors. By altering these, sleep can be improved even without administering hypnotics. Of drugs affecting insomnia, third-generation hypnotics are administered in a short term as first-choice drugs. BZDs are considered second-choice drugs while other substances with antihistaminergic activity are considered third-choice drugs. Antidepressants with a hypnotic effect are preferred for long-term administration.

Key words: hypnotics, insomnia, benzodiazepines, zolpidem, antidepressants.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(3): 125–129

Hypnotika jsou látky navozující nebo udržující spánek. Řada starších preparátů navozuje v nižších dávkách sedaci a jejich hypnotického účinku je dosaženo prostým zvýšením dávky. Proto se tato skupina léků tradičně nazývala sedativa-hypnotika. Od „ideálního“ hypnotika však očekáváme kromě toho, že vyvolává ospalost a navozuje spánek, který má co nejpodobnější, ne-li identický profil jako spánek navozený přirozeně, také to, že nebude vyvolávat denní sedaci v následujícím dni. Očekáváme také nízký stupeň nežádoucích účinků, včetně minimálního potenciálu vyvolání závislosti a minimálních efektů z vysazení.

Nespavost

Z hlediska délky trvání rozdělujeme insomnie na akutní a chronické. Nejčastější ze všech typů nespavosti je **akutní insomnie**. Její roční prevalence se udává mezi 15–20 % dospělé populace, můžeme tedy říci, že v průběhu života se s ní setká prakticky každý. Porucha spánku je důsledkem působení jasně definovaného stresoru. Nejčastěji se jedná o stresor psycho-

sociální vyplývající z mezilidských vztahů ať již v rodině, práci nebo širších sociálních vazbách. Stresor může vyplývat i z okolního prostředí; může se jednat o fyzikální vlivy. Po odeznění podnětu nebo adaptaci nemocného na podnět se porucha spánku upraví. Dle ICSD 2 trvá takto způsobená nespavost méně než tři měsíce. Arbitrární délka trvání obtíží značí přechod do chronicity se může mírně lišit dle použitého klasifikačního systému (DSM IV, ICSD 2), zpravidla se jedná o jeden měsíc. Chronické insomnie lze dále dělit dle příčiny: 75 % chronických nespavostí provází psychiatrická nebo vážnější somatická onemocnění – jsou tedy **sekundární**, zbylých 25 % chronických insomnií jsou tzv. **primární insomnie**. Mezi primární insomnie se řadí zejména insomnie psychofyzilogická (1). Z uvedeného vyplývá, že drtivá většina insomnií je způsobena vnějšími vlivy. Kauzální léčba je možná pouze odstraněním těchto rušivých faktorů nebo vlivů, například kompenzací diabetu, léčbou vyrážky, tlumením bolesti. Podávání hypnotik je tedy pouze symptomatická terapie.

Tato symptomatická léčba je ale plně na místě – nespavost zpravidla zhoršuje projevy primárního onemocnění.

Nefarmakologické postupy

Terapii nespavosti vždy začínáme posouzením, do jaké míry nemocný dodržuje principy spánkové hygieny, a vyloučením vlivu zevních, ovlivnitelných faktorů. Důležitá je edukace, neboť v oblasti spánku koluje řada mýtů. U části nemocných lze dosáhnout zlepšení stavu dodržováním několika jednoduchých zásad (tabulka 1). Další postup léčby insomnie závisí na jejím původu (akutní, chronická, ev. sekundární). U chronické primární insomnie jsou nefarmakologické postupy – psychoterapie metodou první volby.

Psychoterapeutické postupy užívané k léčbě chronické insomnie

Edukace

Odstranění mýtu o spánku je podstatná součást terapie. U mnohých nemocných dojde

Tabulka 1. Pravidla spánkové hygieny

Ulehněte a vstávejte každý den (i o víkendu) přibližně ve stejnou dobu. Dobu uléhání volte tak, abyste byl skutečně ospalý/á.
Několik hodin před usnutím již nepijte kávu, černý nebo zelený čaj, kolové nápoje nebo jiné energetické nápoje. (Pokud jste na tyto nápoje citliví, vyřadte je úplně.) V této době rovněž omezte vystavování se přímému slunci nebo silným zdrojům světla. Naopak, expozice silnému světlu ráno může být prospěšná.
Pravidelné cvičení pomůže zlepšit váš zdravotní stav a může přispět i k lepšímu spánku. Vyhněte se intenzivnějšímu cvičení 3–4 hodiny před ulehnutím, to by mohlo váš spánek narušit. Lehká fyzická aktivita, jako například procházka po večeri, nevadí.
Vynechejte večer těžká jídla a poslední větší pokrm zařadte několik hodin před ulehnutím. Před ulehnutím můžete sníst něco lehkého (ovoce) nebo vypít sklenici mléka.
Nepijte večer alkohol, abyste lépe usnuli. Alkohol sice usnutí napomůže, zhoršuje však kvalitu nočního spánku.
Nekuřte, zvláště ne před usnutím a v době nočního probuzení. Nikotin také organizmus povzbuzuje.
Po večeri již neřešte důležitá témata, která vás mohou rozrušit. Toto platí i pro sledování filmů, četbu atp. Snažte se příjemnou činnost zbavit stresu a připravit se na spánek. Zkuste si vypěstovat pravidelný režim před spaním.
Postel i ložnici užívejte výhradně ke spánku a pohlavnímu životu (odstraňte z ložnice televizi, v posteli nejzte, nečtěte si a přes den ani neodpočívajte).
V ložnici minimalizujte hluk a světlo a zajistěte vhodnou teplotu (nejlépe 16–20 °C).
Omezte pobyt v posteli na nezbytně nutnou dobu. V posteli se zbytečně nepřevalujte, postel neslouží k přemýšlení.
Pokud neusnete po 20 minutách, vstaňte, jděte do jiné místnosti a věnujte se jiné činnosti, nejlépe relaxační (tedy ne TV), jen za tlumeného osvětlení. Do postele se vraťte, až budete opět ospalý/á.
Vyvarujte se spánku přes den, a to i po předchozí špatné noci. Dřímání před den může způsobit významné narušení kvality nočního spánku.

k úlevě, když zjistí, že je např. nespavost aktuálně neohrožuje na životě, nebo se dozvěděl, že není populační normou trávit spánkem 9 hodin denně. Spolu s opakovaným vysvětlováním zásad spánkové hygieny se jedná o jeden ze základních pilířů psychoterapeutických postupů.

Nácvik relaxačních technik

Dlouhodobě přítomná somatizovaná tenze u chronických insomnií se projevuje mimo jiné zvýšeným tonem sympatického nervového systému. Relaxační techniky jako autogenní trénink, progresivní svalová relaxace nebo jóga jsou u těchto nemocných vhodné k posílení tonu parasympatického systému. Pacientovi by však mělo být zdůrazněno, že pro přítomnou zvýšenou tenzi může být nácvik relaxačních technik obtížný a výsledky může očekávat až za několik týdnů. Teprve dobře zvládnuté relaxační techniky lze využít k navození spánku (nikoli samotný nácvik).

Kontrola stimulů

U insomnií dochází k poškození automatického podmiňování mezi lůžkem a relaxací/uvolněním, které je přítomné u zdravých osob. Dochází k tomu, že prostředí ložnice spouští negativní podmíněný reflex zabraňující spánku. K odstranění této negativní asociace mezi ložnicí a nespavostí užíváme metodu tzv. kontroly stimulů – viz také některé položky z pravidel spánkové hygieny. Postel mohou nemocní používat pouze ke spánku a pohlavnímu životu, ostatní aktivity jsou zakázány. Nemocný má jít do postele, pokud se cítí unaven. Pokud nemůže během 20 minut usnout, musí postel opustit, věnovat se jiné činnosti

a teprve až opět pocítí únavu se má znovu uložit k spánku. Pokud se znovu nedostaví spánek, opět opouští lůžko. Nemocní dodržují pravidelné časy uléhání a ranního vstávání, nespí v průběhu dne. Pacient má určené místo na zaobírání se starostmi mimo lůžko (např. pohovka v obývacím pokoji atp.).

Spánková restrikce

Spánkovou restrikci vytváříme lehkou spánkovou deprivací, takže nemocný pak dobu strávenou v lůžku skutečně prospí.

Spánkovou restrikci začínáme vždy dvěma týdny, kdy si nemocný vede podrobný spánkový deník. Z těchto údajů vypočítáme průměrnou dobu spánku, kterou volíme jako výchozí bod spánkové restrikce. Zvolená doba by však neměla být kratší než 4,5 hodiny. Pevně stanovíme dobu vstávání a uléhání dle zvyklostí nemocného. Nemocný si soustavně vede spánkový deník. Při další kontrole (cca za týden) opět dle údajů dodaných nemocným spočteme průměrnou dobu spánku za noc a průměrnou spánkovou efektivitu. Pokud je spánková efektivita kolem 85 %, povolíme nemocnému prodloužit dobu strávenou v lůžku o 15 minut. Pokud nemocný nedosahuje při kontrole spánkové efektivitě kolem 85 %, ponecháme jej v dosavadním režimu. Takto postupně pokračujeme v prodlužování povolené doby spánku, dokud pacient nedosáhne pro něj uspokojivé délky trvání spánku.

Nemocným je nutno zdůraznit, že spánková restrikce je namáhavá procedura, při které může docházet ke zřetelné únavě v průběhu dne, a celou proceduru s pacientem naplánovat na pro něj vhodnou dobu (např. mimo zkouškové období).

Paradoxní intence

Pacienti jsou instruováni ležet v relaxovaném stavu v lůžku, s otevřenými očima a snažit se ne-usnout. Tato technika je vhodná jen u některých nemocných k snížení anxiety.

Nejpropracovanější a nejúčinnější přístup k léčbě nespavosti má kognitivně behaviorální terapie (KBT). Zahrnuje všechny popsané techniky. Ukazuje se, že kombinací několika nefarmakologických postupů (spánková hygiena, spánková restrikce, psychoterapie) lze dosáhnout stejného efektu jako farmakoterapií, a to dokonce s lepšími výsledky v dlouhodobém sledování, než vykazuje farmakoterapie (2).

Přírodní a jiné prostředky

Je známo mnoho přírodních prostředků užívajících k navození spánku. Asyřané (2000 let př. Kr.) používali jako hypnotikum alkaloidy rulíku zlomocného (atropa bella-donna). Eberský papyrus, jeden z nejstarších dochovaných egyptských lékařských textů (asi 1550 let př. Kr.), jako první zmiňuje hypnotické účinky opia. U nás bylo známé namáčení dudlíku dětem v odvaru z makovic máku setého (papaver somniferum). Užívá se také mučenka pletní (passiflora incarnata). Účinnými látkami mučenky jsou idolové alkaloidy – harman, harmín, harmol. Mírné hypnotické účinky má i lupulín z chmele otáčivého (humulus lupulus) a kořen kozlíku lékařského (radix valerianae). Silice kozlíku obsahuje řadu látek, za účinné se považují valepotriáty (triestery), kyselina valerénová, pyrylmetylketon a pyridinové alkaloidy (3). Právě kozlík lékařský je asi v současné době nejvíce znám v obecné populaci jako přírodní hypnotikum a řada pacientů přicházejících s nespavostí s ním má zkušenosti.

Mimoto je široce užíván alkohol (Schlaftrunk) jako prostředek navození spánku. Alkohol sice svým anxiolytickým a sedativním účinkem může napomoci usnutí, nicméně z hlediska spánkové architektury působí nepříznivě.

Farmakologie

Historie

V roce 1826 objevil francouzský chemik Antoine-Jerome Balad (1802–1876) prvek bróm. Záhy začalo být využíváno sedativního účinku kalium bromidu. V r. 1832 byl syntetizován chlorhydrát (Justus von Liebig, 1803–1873, významný německý chemik), jehož hypnotické působení bylo doloženo v r. 1869 na berlínské psychiatrické klinice Otto Liebreichem (profesor farmakologie, Charité, Berlín). Na přelomu století přibýly další substance: amylinitrit a paraldehyd. V roce 1903 pak uvedením Veronalu začala éra barbiturátů (kys. barbitulovou syntetizoval v roce 1863 německý vědec Adolf von Baeyer), kterou v r. 1954 vystřídala éra benzodiazepinů syntézou chlórdiazepoxidu Leem Sternbachem (1908–2005).

V současné době považujeme za léky první volby tzv. „Z-drugs“, hypnotika III. generace, tedy u nás dostupný zolpidem. Benzodiazepiny nyní považujeme za léky druhé volby, ostatní dříve užívané preparáty (zejména barbituráty) považujeme za obsoletní.

Mechanismus účinku primárních hypnotik

Účinek benzodiazepinů, hypnotik III. generace, stejně jako v minulosti podávaných barbiturátů tkví v ovlivňování GABA A receptorového komplexu. Receptorový komplex je tvořen pěti různými podjednotkami, které se vyskytují v různých variantách. Existuje tedy více isoform benzodiazepinového receptoru, které se liší distribucí v různých oblastech mozku. Hypnotika III. generace se od BZD odlišují právě selektivitou k isoformě omega 1. (Zopiclon se však váže i na omega 2 receptory.) Součástí receptoru je kanál pro chloridové ionty. Jeho aktivací dochází k hyperpolarizaci membrány a tím k poklesu vzrušivé aktivity neuronu. Vazebné místo GABA a barbiturátů se nachází na beta podjednotce, vazebné místo BZD a hypnotik III. generace (zolpidem) na alfa podjednotce. Vazbou BZD a hypnotik třetí generace je usnadněno otevírání kanálu, barbituráty způsobovaly dlouhodobější, méně fyziologické otevření kanálu. Chemická struktura většiny benzodiazepinů obsahuje v sedmičlenném heterocyklickém kruhu karbo-

xyamidovou skupinu. Pro sedativně hypnotickou aktivitu je potřebná substituce v poloze 7.

Benzodiazepiny (BZD)

Farmakokinetika

Benzodiazepiny, jako slabě zásadité látky, se nejvíce vstřebávají při vysokém pH v duodenu. Diazepam podaný per os se vstřebává rychleji než ostatní benzodiazepiny, nejmaleji se vstřebává oxazepam. Nejvyšších plazmatických hladin je dosahováno za cca 1–1,5 h po podání. Při nitrosvaleovém podání může být biologická dostupnost některých benzodiazepinů (diazepam) nespolehlivá. Liposolubilita ovlivňuje rychlost vstupu do CNS (např. u diazepam vyší než u lorazepam nebo chlórdiazepoxidu) a postup placentární bariérou. Benzodiazepiny se ve významné míře váží na plazmatické bílkoviny, kompetice o tato vazebná místa však nebývá příčinou klinicky významných interakcí.

Většina benzodiazepinů se biotransformuje v játrech mikrosomální oxidací s následnou konjugací na glukuronidy, které se vyloučí močí. Typickým rysem je tvorba aktivních metabolitů, které rovněž působí v CNS. Časový průběh farmakologických účinků tedy neodpovídá poločasům eliminace mateřské látky. Například demetyldiazepam, eliminační produkt diazepam a chlórdiazepoxidu, má eliminační poločas 40–140 hodin. (Diazepam se však také z části metabolizuje na temazepam.) Na druhou stranu krátce působící látky jako triazolam a alprazolam se odbourávají přímo v neaktivní substance (jedná se o triazolobenzodiazepiny, mají v poloze 1,2 triazolový kruh) (4).

Benzodiazepiny snižují latenci usnutí, prodlužují celkovou dobu spánku a snižují počet nočních probuzení. Nicméně narušují přirozenou architekturu spánku potlačením REM spánku a SWS (slow wave sleep – stadium hlubokého spánku) ve prospěch vyššího zastoupení NREM S2. Zlepšují subjektivní kvalitu spánku. Mimo obecně známých nežádoucích účinků BZD se vyskytují i některé nežádoucí účinky specificky se týkající spánku. Jedná se o **rebound insomni** po náhlém vysazení BZD preparátu. Vyskytuje se častěji po krátkodobě působících preparátech, jednu až dvě noci po vysazení. U dlouhodobě působících léků není tak častá, neboť plazmatické hladiny klesají pomalu, stejně jako není obvyklá při postupném vysazování. Rebound insomni je však nutno odlišit od prostého znovuobjevení se původních příznaků. Nepříznivým nežádoucím účinkem je přetrvávání jejich působení v průběhu dne, kdy způsobují sedaci a ospalost. Tento

nežádoucí účinek se nazývá **reziduální aktivita druhého dne neboli hang-over efekt**. Situaci lze řešit záměnou preparátu nebo redukcí dávky. Mohou také vyvolat **zhoršení krátkodobé paměti a prodloužení reakčních časů následující den po užití**. Dále možný **útlum dechového centra** – proto je nepodáváme pacientům se spánkovou apnoí a chronickou respirační insuficiencí. U starších osob nebo u osob s onemocněním jater se mohou eliminační poločasy benzodiazepinů významně prodloužit a opakované obvyklé dávky mohou vést ke kumulaci.

Pokud se u nemocného rozhodneme pro BZD preparát, snažíme se jeho volbu zacílit vhodným vylučovacím poločasem na dominující obtíže: při poruchách usínání, často doprovázených úzkostmi, je vhodné využívat rychlého nástupu anxiolytického a hypnotického účinku midazolamu (Dormicum) s krátkým vylučovacím poločasem. Při přerušovaném spánku, kde chceme docílit delší doby působení, ordinujeme například temazepam s dlouhým vylučovacím poločasem (5).

Hypnotika III. generace

Tyto látky dnes považujeme za léky první volby. Navozují spánek nejbližší fyziologickému, nepotlačují REM spánek. Nežádoucí účinky známé u BZD včetně rebound insomnie a útlumu dechového centra jsou významně sníženy. Riziko vzniku závislosti na těchto látkách rovněž existuje, ale je menší než u BZD.

Do této skupiny patří zolpidem (cyklopyrrolon), zopiclon (imidazopyridin) a zaleplon (pyrazolopyrimidin). U nás na trhu je v současnosti pouze zolpidem. Zolpidem se rychle vstřebává z trávicího traktu. Vstřebávání je lehce zpomaleno, pokud je užito v plný žaludek. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje po 1,6 hodině. Dochází k významné vazbě na plazmatické bílkoviny. Nevytváří farmakologicky účinné metabolity. Je vylučován primárně renální exkrecí.

Sekundární hypnotika

Jako sekundární hypnotika označujeme látky užívané v hypnotické indikaci off-label, pouze na základě klinické zkušenosti. Jejich účinnost není většinou zkoumána kontrolovanými studiemi. Řadíme sem antidepresiva (zde u některých látek existují kontrolované studie), dále látky s antihistaminergním působením a antipsychotika.

Látky s antihistaminergním působením

Antihistaminika účinkují tlumivě prostřednictvím histaminových H1 receptorů. Podáváme

například nebenzodiazepinové piperazino-
vé anxiolytikum hydroxyzin (Atarax) v dáv-
kách 25–100 mg. Lze ordinovat i prometazin
(Prothazin) v dávce od 12,5–50 mg. Tuto skupi-
nu látek volíme spíše jako třetí volbu, například
u nemocných s výrazným svěděním nebo kde
si kvůli profilu nežádoucích účinků nemůžeme
dovolit nasadit BZD, například u nemocných
s anamnézou závislosti na BZD.

Antidepresiva

K chronickému podávání hypnotické medika-
ce volíme nejčastěji antidepresiva s hypnotickým
působením, které lze užívat dlouhodobě bez rizi-
ka vzniku závislosti. V současnosti jsou nejčastěji
předepisovány trazodon (Trittico) v dávkách 25 až
150 mg a mirtazapin (např. Remeron) od 7,5 mg do
30 mg. Dále jsou specificky pro léčbu insomnie
užívány tyto medikamenty: doxepin, trimipramin
a amitriptylin. Posledně jmenovaná jsou tricyklic-
ká antidepresiva, proto je nutné před nasazením
zvážit jejich možné nežádoucí účinky.

Antipsychotika

Tyto léky zpravidla ordinujeme u nemoc-
ných s organickým postižením CNS nebo paci-
entům psychotickým, kde s výhodou využijeme
sedativního působení. Jejich užití u nemocných
s nespavostí bez výše zmíněných komorbidit
není indikováno. Podáváme melperon (Buronil)
v dávkách 25 až 100 mg na noc nebo tiaprid ve
velmi individuálním dávkování.

Melatonin

Melatonin je hormon produkovaný zejména
epifýzou. (Menší množství produkuje i sítnice

nebo gastrointestinální trakt.) Je agonistou MT1/
MT2 receptorů. Při jeho exogenním podávání
podléhá velkému efektu prvního průchodu
játry. Melatonin má velmi krátký biologický
poločas (asi 45 minut). Na trhu jsou dostupné
i formy s prodlouženým uvolňováním. Jeho role
je zejména v léčbě jet lag syndromu nebo při
synchronizaci rytmu u slepců. V hypnotické in-
dikaci byla jeho účinnost prokázána u primární
insomnie u osob nad 55 let (6). Efekt melatoni-
nu v hypnotické indikaci byl rovněž vyzkoušen
několika menšími kontrolovanými studiemi
u různých psychiatrických chorob. Například
u dětí s hyperkinetickou poruchou s poruchami
usínání – v dávce mezi 3–6 mg došlo ke zlepšení
poruchy usínání a celkové doby trvání spánku
bez efektu na chování (7). Tři mg melatoninu
zlepšily spánek jak subjektivně, tak objektivně
spánkové parametry u nemocných se schizo-
frenií s poruchou usínání (8).

Ramelteon

Ramelteon je hypnotikum působící jako se-
lektivní melatoninový agonista na MT1/MT2 recep-
torech. Jeho afinita k těmto receptorům je něko-
likrát vyšší než u melatoninu. Ramelteon je rychle
vstřebáván z trávicího traktu, maximálních plaz-
matických koncentrací je dosaženo za 1,5 hodiny.
Podléhá velkému efektu prvnímu průchodu játry.
Je odbouráván v játrech. Indikace jeho podávání je
jak akutní, tak chronická insomnie. Délka podávání
není limitována. Podává se v dávce 8 mg asi půl
hodiny před ulehnutím do lůžka. Lék zkracuje
latenci usnutí, počet nočních probuzení a pro-
dlužuje celkovou délku trvání spánku. Nemění
spánkový profil. Neměl by vyvolávat syndrom

závislosti, nevyvolává rebound insomnii ani ne-
ovlivňuje dýchání. Nesmí se však podávat v těho-
tenství, neboť vysoké dávky ramelteonu působily
ve zvířecích pokusech teratogenně (9).

Literatura

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2. edition, Westchester, Ill, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomised controlled trial. JAMA 1999; 281: 991–999.
3. Mika K. Fytoterapia pre lekarov. Martin, Osveta, 1991.
4. American Psychiatric Association. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse: a task force report of the American Psychiatric Association. Washington: American Psychiatric Association, 1990.
5. Meir H. Kryger, Thomas R, William C. Dement. Principles and Practice of Sleep Medicine, IV edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.
6. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of endogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev 2005; 9: 41–50.
7. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, et al. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep onset insomnia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 2: 233–241.
8. Kumar S, Andrade C, Bahakta SG, et al. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double blind, placebo controlled study. J Clin Psychiatry 2007; 68: 237–241.
9. McGeachan A, Wellington K. Ramelteon. CNS Drugs 2005; 19: 1057–1065.

MUDr. Zuzana Lattová

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 08 Praha
zuzanalattova@gmail.com

