

ANTIDEPRESIVA A ARCHITEKTURA SPÁNKU U VELKÉ DEPRESE

MUDr. Michal Maršálek, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

Je podán přehled současných znalostí o změnách spánkové architektury spojených s léčbou antidepresivy a s onemocněním velkou depresí. Závěry se opírají o výsledky polysomnografických (PSG) studií. Zdá se, že pro antidepresivní působení léků není nutná suprese REM spánku. SSRI, venlafaxin a reboxetin zhoršují spánkovou účinnost. Naopak tricyklická antidepresiva, nefazodon, trazodon a mirtazapin kvalitu spánku zlepšují. Jsou diskutovány klinické důsledky narušení spánku u depresivní poruchy a léčebná strategie při nespavosti.

Klíčová slova: velká deprese, antidepresiva, poruchy spánku, architektura spánku, polysomnografie, léčba insomnie.

ANTIDEPRESSANT AGENTS AND ARCHITECTURE OF SLEEP IN MAJOR DEPRESSION

The author reviews the current knowledge of changes in sleep architecture associated with use of antidepressants and with major depression in polysomnographic (PSG) studies. REM suppression does not seem to be necessary for antidepressant effectiveness of agents. The SSRIs, venlafaxine and reboxetine worsen sleep efficiency. On the contrary, tricyclic antidepressants, nefazodone, trazodone and mirtazapine show beneficial effect on a quality of sleep. Clinical consequences of sleep disruption in depressive disorder and therapeutic strategy in insomnia are discussed.

Key words: major depression, antidepressants, sleep disorders, sleep architecture, polysomnography, treatment of insomnia.

Architektura spánku a její změny u velké deprese

Spánek je složitý rovnovážný proces, pomáhající mj. sladit cirkadiální rytmy organizmu. Fyziologický spánek se projevuje 90minutovou oscilací mezi REM (Rapid Eye Movement) a NREM (nonREM) periodami, které trvají 80–120 minut. Přibližně 80% celkové doby spánku tvoří NREM fáze. Během noci se stává NREM spánek mělkší, po 2. NREM fázi obvykle zůstává jen málo pomalých vln δ (delta), typických pro nejhlubší spánkové stádia. REM spánek naopak nabývá během noci na intenzitě a jeho fáze se postupně prodlužují (obrázek 1). Po 4–5 REM periodách obvykle dojde k probuzení (18).

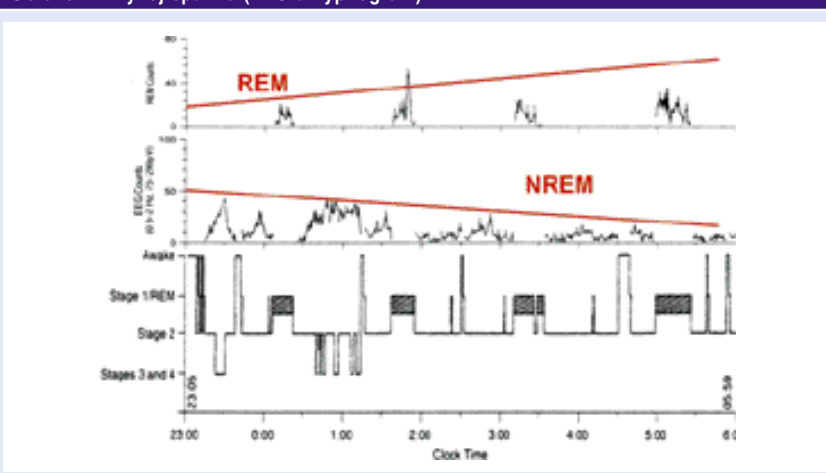
Na základě komplexního polysomnografického (PSG) hodnocení se spánkové cykly dělí na další podskupiny (17, 18) (obrázek 2).

NREM spánek

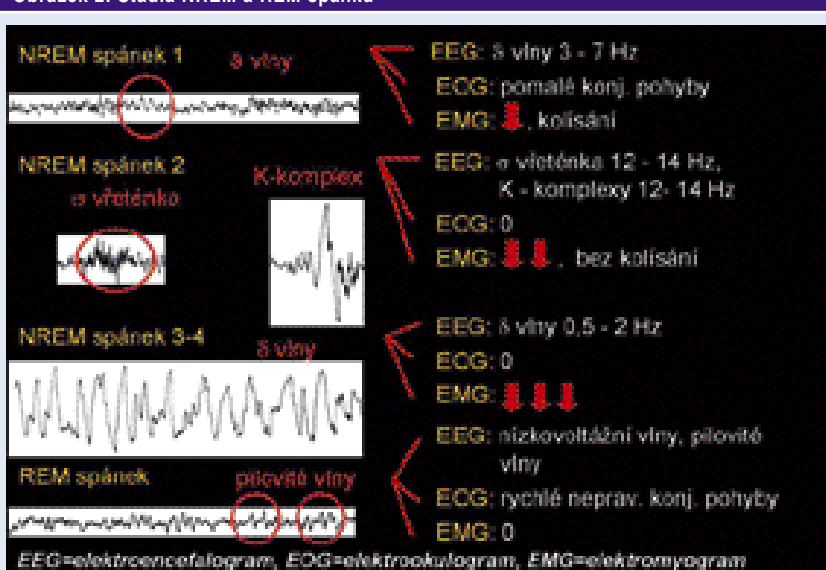
1. stádium (somnolence, theta [ν] spánek): vymizení bdělé alfa (α) aktivity (8–12 Hz s nízkou amplitudou) na EEG (elektroencefalogramu), převažují pomalejší vlny ν (frekvence 3–7 Hz, amplituda 30–50 μ V). Pomalé konjugované pohyby očí. Nižší tonus svalů brady na EMG (elektromyogramu).

2. stádium (vřeténkový spánek, sigma [σ] spánek): Převaha vln ν , přítomny ostré vertexové vlny, objevují se spánková vřeténka σ , předcházená nebo následovaná K-komplexy vznikajícími na podnět. Vřeténka σ trvají 0,5 sec. a mají rychlou frekvenci 12–14 Hz, K-komplexy jsou vysokovoltážní pomalé ostré bifázické vlny. Oči bez pohybu. Stálý mírný tonus svalů brady.

Obrázek 1. Vývoj spánku (EEG a hypnogram)



Obrázek 2. Stadia NREM a REM spánku



3. a 4. stádium (delta [δ] spánek, pomalovlnný spánek): Nejhlubší stádía NREM spánku. Vlny δ (pomalá frekvence 0,5–2 Hz, vysoká amplituda 75 μ V). Oči bez pohybu. Velmi nízké napětí svalů brady. Stádía 3 a 4 se od sebe liší kvantitativním zastoupením δ vln.

REM spánek

Nízkovoltážní desynchronizovaná základní aktivita a pilovité vlny (2–4 Hz, střední amplituda) na EEG. Rychlé nepravidelné konjugované pohyby očí, které daly tomuto typu spánku název. Vymizely tonus svalů brady, nepravidelné krátké záškuby.

Nespavost má silnější vazbu s velkou depresí než s jakýmkoli jiným chronickým tělesným nebo psychickým onemocněním (9). Přibližně 80 % pacientů s velkou depresí trpí poruchami spánku (37).

V polysomnografickém záznamu se narušení spánku u velké deprese projevuje specifickými změnami, mezi které patří:

1. zkrácení trvání spánku
2. narušení kontinuity spánku
3. redukce 3. a 4. stádía NREM spánku
4. zmnožení REM spánku
5. zkrácení latence 1. REM fáze
6. prodloužení 1. REM fáze
7. vzestup density REM spánku.

Redukce δ vln a vzestup REM složky na EEG odráží poruchu řízení spánku s převahou budivé aktivity.

1. S úbytkem δ spánku souvisí subjektivní pocit spánkových změn bez objektivního podkladu (mylný pocit, že pacient nemůže usnout a falešný pocit kratšího trvání spánku). Z klinického hlediska se předpokládá souvislost s jádrovými příznaky deprese – smutkem, úzkostí, nechutenstvím, nespavostí, poklesem libida, úbytkem hmotnosti event. se suicidálními pokusy. Pokles δ aktivity je také prediktorem nové depresivní epizody (3, 25).
2. S redukcí REM latence koreluje výrazná změna nálady, nechutenství a terminální insomnie (předčasné probouzení s neschopností znovu usnout) (2). Předchází podle různých studií novou epizodu deprese (3), zkracuje čas rekurence a (nebo) zvyšuje riziko rekurence (36). Zlepšení tohoto parametru odráží zlepšení celkového stavu při farmakoterapii.
3. S celkovým vzestupem REM aktivity korelují zažívací potíže, xerostomie, nesoustředěnost, nespavost a zvýšená sebevražednost (12).

Léčba antidepresiv a architektura spánku

Základem léčby velké deprese je nasazení antidepresiv. Jejich použití však automaticky neřeší problém časté nespavosti, protože řada běžně užívaných antidepresiv sice účinně léčí depresi, ale kvalitu spánku ještě víc zhoršuje. Jedno z klíčových postavení v řízení spánku mají serotoninové 5-HT₂ receptory. Jejich stimulace vede ke zhoršení spánku a narušení spánkové architektury, jejich blokáda naopak spánek prohlubuje a celkově zlepšuje. Mezi antidepresiva, která spánek zhoršují, patří především SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) nebo SNRI venlafaxin (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor), které neselektivně stimulují všechny postsynaptické serotoninové receptory včetně receptorů 5-HT₂. Představitelem antidepresiv zlepšujících spánek mohou být NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant), mirtazapin nebo SARI (Serotonin Agonist/Reuptake Inhibitor) nefazodon a trazodon, které naopak selektivně postsynaptické 5-HT₂ receptory blokují (37). Kromě serotoninových receptorů se u různých antidepresiv uplatňují v ovlivňování spánku receptory 5-HT_{1A}

Tabulka 1.

Látka	kontinuita spánku	spánek	REM (%)	REM latence
TCA	↑	→	↓	↑
IMAO	↓ ?	?	↓	↑ ?
meklopin	↑	→	↓	↑
SSRI	↓	→	↓	↑
venlafaxin	↓	→	↓	↑
milnacipran	↑	→	↓	↑
nefazodon	↑	↑	↑	↓
trazodon	↑	↑	↓	↑
reboxetin	↓	?	↓	?
bupropion	→	→	↑	↓ ↑
mirtazapin	↑	↑	→	→

a řada dalších systémů a receptorů, především histaminergních (H1), noradrenergických ($\alpha 1$, $\alpha 2$), dopaminergních (D2) a muskarinových cholinergních (M1).

Následující přehled je věnován působení jednotlivých antidepresiv na architekturu spánku při celonočním PSG vyšetření. Zkoumané soubory jsou často malé a studií je obvykle nedostatečné množství. U některých léků nebylo PSG vyšetření prováděno (antidepresiva 2. generace, tianeptin nebo galenikum *Hypericum perforatum*), proto nejsou do přehledu zařazeny.

Antidepresiva 1. generace (tricyklická antidepresiva – TCA) představují skupinu léků, jejíž vliv na spánkovou architekturu byl ze všech antidepresiv nejdůkladněji prozkoumán. Kromě akutního otevřeného sledování existují studie kontrolované placebem (doxepin – 27, nortriptylin – 26), zdravou kontrolní skupinou (amitriptylin – 6) a srovnávací studie dvou antidepresiv 1. generace mezi sebou (amitriptylin vs. nortriptylin – 11, desipramin vs. amitriptylin – 33). Byla publikována také jedna placebem kontrolovaná studie o vlivu udržovací léčby nortriptylinem na spánek nemocných (26). Zkoumaný byl efekt amitriptylinu, imipraminu, nortriptylinu, doxepinu, klomipraminu, desipraminu a trimipraminu. Působení antidepresiv 1. generace na architekturu spánku bylo v zásadě shodné u všech preparátů s výjimkou trimipraminu, u kterého byl výsledek studie nejasný. Obecně TCA v akutní léčbě zlepšují kontinuitu spánku, potlačují REM spánek a prodlužují REM latenci (tabulka 1). Zlepšení kontinuity spánku souvisí s bloádou histaminových H1 receptorů a noradrenergických $\alpha 1$ receptorů. Supresi REM spánku působí blokáda muskarinových M1 a noradrenergických $\alpha 2$ receptorů a stimulace serotoninergních 5-HT_{2A/C} a noradrenergických $\alpha 1$ receptorů. Prodloužení latence REM fáze vyvolává kromě receptorů popsaných u suprese REM spánku také blokáda 5-HT_{1A} receptorů. Potlačení REM fáze se stupňuje s dávkou antidepresiva.

Během 1–3 týdnů se však může na supresi REM spánku vyvinout tolerance. Vysazení léků vede k výraznému rebound fenoménu s prudkým nárůstem REM aktivity. V dlouhodobé udržovací léčbě nortriptylinem je REM aktivita zvýšena. Existuje málo podkladů pro přímé srovnání jednotlivých antidepresiv mezi sebou. Trimeprimin má patrně jen slabý vliv na REM spánek. Mezi antidepresivy 1. generace se zdá být nejsilnějším supresorem REM fáze klomipramin (přehled 5).

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) jsou naopak prozkoumány relativně málo spolehlivě, protože většina studií byla provedena před rokem 1968, kdy Rechtschaffen a Kales standardizovali terminologii a stanovili systém skórování spánkových stádií. Hodnocen byl především fenelzin, a to u nemocných s depresí i u zdravých dobrovolníků. Přímé srovnání s jinými antidepresivy nebylo provedeno. Starší práce, stejně jako tři reprezentativní práce z doby po standardizaci spánkových stádií, v zásadě potvrzují masivní supresi REM spánku (tabulka 1) a masivní rebound fenomén REM po vysazení IMAO (31). Potlačení REM spánku je důsledkem souběžné noradrenergické a serotoninergní stimulace $\alpha 1$ a 5-HT_{2A/C} receptorů. Novější studie s RIMA (Reversible Inhibitor of Monoamine Oxidase) moklobemidem ukazují u zdravých i depresivních osob zlepšení kontinuity spánku bez jeho prohloubení a jen mírnou supresi REM fáze a prodloužení REM latence (tabulka 1) (18). Objevuje se také mírný rebound fenomén po vysazení.

Antidepresiva 3. a 4. generace vykazují výrazné rozdíly v ovlivnění architektury spánku podle toho, zda jde o látku s převahou serotoninergního a noradrenergního nebo dopaminergního působení nebo naopak o léky s parciálním antiserotoninergním vlivem.

SSRI. U všech antidepresiv typu SSRI byly provedeny otevřené studie u pacientů s depresí i u zdravých osob. Studií je dosud menší množství, neumožňující srovnání

jednotlivých léků skupiny mezi sebou. Nejvíce prací (minimálně 9 u nemocných s depresí a 2 u zdravých dobrovolníků) hodnotilo fluoxetin, jedna dvojité slepá srovnávací studie u osob s depresí sledovala vliv fluvoxaminu, 2 studie testovaly zdravé dobrovolníky a jedna osoby s depresí po podání paroxetinu; citalopram byl hodnocený v jednoduše slepé studii u deprese a sertralin v jedné dvojité slepé placebem kontrolované studii u depresivních pacientů (přehled 5). Obecně SSRI jako skupina (tabulka 1) prodlužují REM latenci, potlačují REM spánek, prodlužují dobu usínání a kvůli nočním buzením zhoršují kvalitu spánku (31). Všechny změny REM i NREM spánku souvisejí se serotoninergní stimulací 5-HT_{2A/C} receptorů. Nejméně 5 studií zjistilo u fluoxetinu výskyt očních pohybů v NREM spánku (35), které někdy přetrvávaly 7–19 měsíců po vysazení antidepresiva. Jev, pro který se ujal označení „prozacové oči“, souvisí se serotoninergním působením fluoxetinu. Serotonin inhibuje neurony, kontrolující sakadické oční pohyby. Jejich bloádou dochází k desinhibici těchto pohybů během NREM spánku. Tento fenomén, jehož klinický význam není jasný, nebyl popsán u žádného jiného antidepresiva. U fluvoxaminu byla zaznamenána především suprese REM fáze, na kterou se, podobně jako u antidepresiv 1. generace, po 4 týdnech rozvíjela tolerance (13). U paroxetinu se překvapivě prokázalo, že při večerním podání dobrovolníkům se proti rannímu podání zkracuje doba do usnutí (29). Vysvětluje se to tím, že se nestačí před usnutím vstřebat celá dávka léku, čímž se riziko obtížnějšího usínání snižuje. V jediné, teprve nedávno publikované studii sertralin, stejně jako jiné SSRI, potlačoval REM spánek a prodlužoval REM latenci, ale překvapivě nenarušoval kontinuitu spánku, a dokonce NREM spánek prohluboval (7). Vzhledem k malému vzorku pacientů a existenci jediné, i když kontrolované studie, nelze zatím výsledky generalizovat.

SNRI venlafaxin podle očekávání působí na spánkovou architekturu podobně jako SSRI. Jedna dvojité slepá placebem kontrolovaná studie s venlafaxinem u osob s depresí a jedna otevřená studie u zdravých dobrovolníků shodně prokázaly supresi REM spánku, prodloužení REM latence a zhoršenou účinnost a kontinuitu spánku (tabulka 1) (16, 30). Všechny spánkové změny způsobuje do dávky 150 mg venlafaxinu na den serotoninergní efekt léku a při vyšším dávkování také stimulace noradrenergických $\alpha 1$ receptorů. Milnacipran vykazuje překvapivě odlišný profil PSG. V otevřené studii u pacientů s depresí (15) se po jeho nasazení prodloužila celková doba spánku, posílilo stádium 2 NREM spánku, zkrátila spánková latence

a zvýšila účinnost spánku. Prodloužila se také REM latence, ale vlastní REM aktivita nebyla prodloužena (tabulka 1). Celkovým prodloužením spánku s rozšířením NREM fází však podíl REM spánku relativně poklesl. Milnacipran se podle předběžných výsledků jeví jako antidepresivum s příznivým vlivem na spánek.

Všem dosud uvedeným antidepresivům bylo společné potlačování REM spánku a prodloužení REM latence u zdravých i nemocných osob. Protože docházelo k nápravě změn REM spánku vyvolaných velkou depresí, byla tato schopnost klasických antidepresiv dlouho považována za podstatu antidepresivního působení farmak (4). Novější skupiny léků však působí na REM aktivitu paradoxně.

SARI. Nejvíce prozkoumaný mezi novými antidepresivy je z hlediska spánkového ovlivnění nefazodon – antidepresivum 3. generace typu SARI. Nejméně 6 studií s nefazodonom (tabulka 1) potvrdilo u depresivních pacientů i zdravých osob vzestup REM spánku a zkrácení REM latence a na druhé straně zlepšení kontinuity spánku, prohloubení NREM fáze (zmnožení δ vln), případně zkrácení doby usínání (32). U zdravých osob proběhla jedna dvojité slepá, zkřížená studie, srovnávající jeho účinnost s imipraminem a placebem a dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie. Další dvojité slepá placebem kontrolovaná studie potvrdila výsledky také u depresivních osob. Vzestup REM aktivity, stejně jako zlepšená kontinuita a prohloubení spánku souvisí se schopností nefazodonu blokovat postsynaptické 5-HT_{2A} receptory, u zlepšení kontinuity a prohloubení NREM spánku se navíc uplatňuje i blokáda α 1 receptorů. Jiné antidepresivum této skupiny – trazodon vykazuje proti nefazodonu větší sedaci a často se používá také jako hypnotikum. V 6 studiích u zdravých dobrovolníků nebo osob s depresí trazodon v monoterapii zlepšoval, stejně jako nefazodon, kontinuitu spánku, zkracoval spánkovou latenci a prohluboval NREM spánek a současně, na rozdíl od nefazodonu, potlačoval REM spánek a prodlužoval REM latenci jako klasická antidepresiva (tabulka 1). Přidaný k jiné antidepresivní terapii zlepšoval spánek nebo upravoval poruchy spánku indukované IMAO (20), fluoxetinem a bupropionem (dvojité slepá, zkřížená, placebem kontrolovaná studie – 21) nebo různými SSRI (dvojité slepá zkřížená, placebem kontrolovaná studie – 8). Nebyl pozorován rozvoj tolerance na hypnotický efekt trazodonu. Trazodon proti nefazodonu blokuje i 5-HT_{2C} receptory, což se podílí na prodloužení a prohloubení spánku.

NARI (Noradrenaline Reuptake Inhibitor). U reboxetinu, antidepresiva 3. generace typu

NARI, je zatím známa jediná práce o vlivu léku na spánkové EEG (10). Změny jsou podobné narušení spánku při léčbě SSRI: častější přerušování spánku, pokles spánkové účinnosti a zkrácení REM spánku (tabulka 1). Lékové změny v architektuře spánku souvisejí se stimulací α 1 receptorů.

NDRI (Noradrenaline and Dopamine Reuptake Inhibitor). Bupropion, představitel 4. generace antidepresiv s noradrenergním a dopaminergním působením, v otevřené studii u depresivních osob zvyšoval procento REM spánku, prodlužoval trvání jednotlivých REM fází a současně ještě víc zkracoval latenci 1. fáze REM. Kontinuita spánku a hloubka NREM fáze zůstala neovlivněna (22) (tabulka 1). Na paradoxním vlivu bupropionu na REM spánek se podílí noradrenergní i dopaminergní aktivita. Výsledky studií však nejsou zcela jednotné. V novější dvojité slepé, placebem kontrolované studii u nemocných s velkou depresí (23) někdy došlo po podání jedné dávky léku ke zkrácení, jindy k prodloužení REM latence. Respondéři na léčbu přitom reagovali na bupropion prodloužením REM latence a nonrespondéři jejím zkrácením. Ani tento výsledek však nebyl replikován. Stejná skupina autorů podávala otevřeně bupropion depresivním pacientům po 8 týdnů (24). Bupropion prodlužoval REM latenci, zvyšoval REM aktivitu a densitu v 1. REM fázi a zvyšoval celkovou REM densitu. Rozdílná odpověď na léčbu nebyla tentokrát vázána na REM latenci, ale na změnu REM aktivity a density. Zhodnocení vlivu bupropionu na architekturu spánku bude vyžadovat další výzkum.

NaSSA. Vztah ke spánku byl sledovaný také u mirtazapinu, jediného zástupce α 2 blokátorů typu NaSSA. Otevřená (28) a dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie (1) u zdravých dobrovolníků a 2 otevřené studie u nemocných s depresí (34) prokázaly zkrácení latence spánku, pokles počtu probuzení a zkrácení jejich délky, prohloubení δ NREM spánku a zlepšení spánkové účinnosti bez ovlivnění REM aktivity (tabulka 1). V dvojité slepém srovnání mirtazapinu s fluoxetinem u pacientů s depresí trpících insomnií (38) došlo po mirtazapinu k významnému zlepšení spánku, v parametrech PSG však bylo zlepšení spánkové latence, účinnosti spánku a buzení po usnutí statisticky významné pouze ve 2. týdnu pokusu. Po fluoxetinu nenastaly významné změny kontinuity spánku a subjektivně nebyl v pocitu zlepšení mezi oběma léky rozdíl. Tato studie s rozpornými výsledky však byla prováděna jen na malém vzorku pacientů a přesvědčivěji působí výsledky ostatních experimentů. Na zlepšené kontinuitě spánku, zkrácení doby usínání a prohloubení spánku se podílí především antiserotoninergní

(5-HT_{2A/C}) a antihistaminové (H₁) působení mirtazapinu.

Klinický význam ovlivnění jednotlivých složek spánku ve vztahu k depresi není jednoznačně objasněn. Antidepressivně působí jak léky prodlužující zkrácenou latenci 1. REM fáze a redukující nadměrnou REM aktivitu (TCA, SSRI, SNRI, IMAO, trazodon), tak také léky, které latenci 1. REM fáze ještě víc zkracují a případně zvyšují REM aktivitu (bupropion, nefazodon). Tím je zpochybněna hypotéza, podle které je suprese REM spánku podkladem antidepressivního působení antidepressiv (4). Ne všechny parametry spánkové architektury se také dají léčbou stejně ovlivnit. Redukce δ spánku nebo latence 1. REM fáze patrně odráží především vulnerabilitu k onemocnění depresi, jsou stálými charakteristikami nemocného (trait markery) a léčba je ovlivní jen částečně. Naopak vyšší densita REM nebo kontinuita spánku pravděpodobně souvisejí s aktuálním stavem (state markery), a jsou proto léčbou snáze ovlivnitelné.

Platí však obecné pravidlo, že poruchy spánku se musí včas a intenzivně léčit a za kritérium jejich klinického zlepšení se považuje navození delšího, souvislejšího, případně i hlubšího spánku. Rychlejší nástup spánku, jeho konsolidace a prohloubení představuje prevenci recidivy depresivního onemocnění (14) a rizika sebevražedného jednání.

Závěr

Z hlediska ovlivnění architektury spánku hodnoceného PSG tvoří antidepressiva dvě základní skupiny:

1. Antidepressiva 1. generace; antidepressiva 3. generace typu SSRI a NARI; z antidepressiv 4. generace SNRI venlafaxin; IMAO a RIMA moklobemid. Všechny klasické preparáty se vyznačují supresí REM aktivity a prodloužením REM latence. NREM spánek však ovlivňují rozdílně. Antidepressiva 1. generace a RIMA moklobemid zlepšují kontinuitu spánku. SSRI, NARI reboxetin a SNRI venlafaxin ji prokazatelně zhoršují.
2. Novější antidepressiva působí na REM spánek méně jednotně a většinou paradoxně: bupropion (NDRI) a nefazodon (SARI) REM spánek zvyšují, trazodon (SARI) jej potlačuje, mirtazapin (NaSSA) a milnacipran (SNRI) jej nemění. Mirtazapin, nefazodon a trazodon zlepšují kontinuitu spánku, mirtazapin a trazodon a snad i milnacipran navíc NREM spánek i prohlubují. Bupropion kontinuitu spánku patrně neovlivňuje.

Z klinického hlediska SSRI*, venlafaxin a reboxetin prohlubují depresivní poruchy spánku, zatímco sedativní antidepressiva

1. generace, mirtazapin, nefazodon, trazodon a částečně možná i milnacipran kvalitu nočního spánku zlepšují. Bupropion kontinuitu spánku nemění, tedy ani nezhoršuje. Pokud pacient v rámci onemocnění velkou depresi trpí nespavostí, je vhodné přednostně podávat některé z antidepressiv, která příznivě ovlivňují spánek. Tyto léky se dají použít také při léčbě nespavosti způsobené jiným antidepressivem. Musí se však vždy předem posoudit možné důsledky kombinace některých antidepressiv kvůli riziku serotoninového syndromu nebo hypertenzní krize. Novější

antidepressiva, především mirtazapin, trazodon a nefazodon, mají díky výrazně lepšímu spektru nežádoucích účinků v léčbě nespavosti přednost před sedativními antidepressivy 1. generace. Monoterapie antidepressivem se při nespavosti jeví výhodnější než kombinace antidepressiva s hypnotikem, při které se zvyšuje pravděpodobnost interakcí a nežádoucích účinků a riziko rozvoje závislosti na hypnotiku.

*Výjimku snad tvoří tlumivěji působící fluvoxamin a podle předběžných výsledků možná i sertralin.

Literatura

1. Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 2002; 25: 677–679.
2. Giles DE, Roffwarg HP, Schlesler MA, Rush AJ. Which endogenous depressive symptoms relate to REM latency reduction? *Biol Psychiatry* 1986; 21: 473–482.
3. Giles DE, Kupfer DJ, Roffwarg HP. EEG sleep before and after the first episode of depression. *Sleep Res* 1990; 19: 161.
4. Gillin JC, Wyatt RJ, Fram D, Snyder F. The relationship between changes in REM sleep and clinical improvement in depressed patients treated with amitriptyline. *Psychopharmacology* 1978; 59: 267–272.
5. Gursky JT, Krahn LE. The effects of antidepressants on sleep: a review. *Harvard Rev Psychiatry* 2000; 8: 298–306.
6. Hartmann E, Cravens J. The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep, 3: The effects of amitriptyline. *Psychopharmacologia* 1973; 33: 185–202.
7. Jindal RD, Friedman ES, Berman SR, Fasiczka AL, Howland RH, Thase ME. Effects of sertraline on sleep architecture in patients with depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 540–548.
8. Kanyak H, Kanyak D, Gozkirmizi E, Guilleminault C. The effect of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med* 2004; 5: 15–20.
9. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1099–1107.
10. Kuenzel HE, Murck H, Held K, Ziegenbein M, Steiger A. Reboxetine induces similar sleep-EEG changes like SSRI's in patients with depression. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 193–195.
11. Kupfer DJ, Spiker DG, Rossi A, Coble PA, Shaw D, Ulrich R. Nortriptyline and EEG sleep in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 535–546.
12. Kupfer DJ, Bulik C, Grochocinski VJ. Relationship between EEG sleep measures and clinical rating of depression: A revisit. *J Affect Disord* 1984; 6: 3–52.
13. Kupfer DJ, Perel JM, Pollock BG, Nathan RS, Grochocinski VJ, Wilson MJ, et al. Fluvoxamine versus desipramine: comparative polysomnographic effects. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 23–40.
14. Kupfer DJ, Ehlers CL, Frank E, Grochocinski VJ, McEachran AB, Buhari A. Persistent effect of antidepressants: EEG sleep studies in depressed patients during maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 781–793.
15. Lemoine P, Faivre T. Subjective and polysomnographic effects of milnacipran on sleep in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 299–303.
16. Luthringer R, Toussaint M, Schaltenbrand A, Bailey P, Danjou PH, Hackett D, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 637–646.
17. Matoušek M. EEG v psychiatrii. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J (eds.). *Psychiatrie*. 2. vydání, Tílis, Praha, 2004; 278–283.
18. Minot R, Luthringer R, Macher JP. Effect of moclobemide on the psychophysiology of sleep-wake cycles: a neuroelectrophysiological study of depressed patients administered with moclobemide. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 7: 181–189.
19. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Sleep, arousal, and attention. In: Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC (eds.). *Molecular neuropsychopharmacology. A foundation for clinical neuroscience*. McGraw-Hill Co, New York, 2001; 409–432.
20. Nierenberg AA, Keck PE Jr. Management of monoamine oxidase inhibitor-associated insomnia with trazodone. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 8: 42–45.
21. Nierenberg AA, Adler LA, Paselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1069–1072.
22. Nofzinger EA, Reynolds CF III, Thase ME, Frank E, Jennings JR, Fasiczka AL, et al. REM sleep enhancement by bupropion in depressed men. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 274–276.
23. Ott GE, Rao U, Nuccio I, Lin KM, Poland RE. Effect of bupropion-SR on REM sleep: relationship to antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 165: 29–36.
24. Ott GE, Rao U, Lin KM, Gertsik L, Poland RE. Effect of treatment with bupropion on EEG sleep: relationship to antidepressant response. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 275–281.
25. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Thase ME, Tu X, Kupfer DJ. Which depressive symptoms are related to which sleep electroencephalographic variables? *Biol Psychiatry* 1997; 42: 904–913.
26. Reynolds CF III, Buysse DJ, Brunner DP, Begley AE, Dew MA, Hoch CC, et al. Maintenance nortriptyline effects on electroencephalographic sleep in elderly patients with recurrent major depression: double-blind, placebo- and plasma-level-controlled evaluation. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 560–567.
27. Roth T, Zorick F, Witting R, McLenaghan A, Roehrs T. The effects of doxepin HCl on sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 366–368.
28. Ruigt GS, Kemp B, Groenhouw CM, Kamphuisen HA. Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 551–554.