

## Review Article

### Review on sleep disorders and their management

**Hamideh Ashrafi<sup>1</sup>, Khalil Ansarin<sup>1</sup>, Mohammad Hasanzadeh<sup>2</sup>, Abolghasem Jouyban<sup>3\*</sup>**

<sup>1</sup>Tuberculosis and Lung Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Pharmaceutical Analysis Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

\*Corresponding author; E-mail: [ajouyban@hotmail.com](mailto:ajouyban@hotmail.com)

Received: 9 November 2016      Accepted: 15 January 2017      First Published online: 29 April 2018  
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 June-July; 40(2):95-105

#### Abstract

Sleep is a repetitive, dynamic and physiological activity which is considered as one of the most important parameters in assessing the quality of life and health status. Sleep disorders could be classified in six categories; 1) insomnia, 2) sleep related breathing disorders, 3) central disorders of hypersomnolence, 4) circadian rhythm sleep-wake up disorders, 5) parasomnias and 6) sleep related movement disorders. Insomnia is one of the most frequent type of sleep disorders, with the relative frequency of 10 % of the population as its chronic form and in 40 % in its mild form. Management of sleep disorders is an important issue and pharmacotherapy is one of the common therapeutic procedures. Various groups of drugs including agonists of benzodiazepine, melatonin, antidepressants, antipsychotic and histamine receptors are used for this purpose. Benzodiazepine agonists are the most widely used drugs, and the possible side effects, tolerance and their abuse should be considered in practice. Psychotherapy is also considered as a therapeutic strategy.

**Keywords:** Sleep, Disorders, Management, Benzodiazepines

**How to cite this article:** Ashrafi H, Ansarin Kh, Hasanzadeh M, Jouyban A. [Review on sleep disorders and their management]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 June-July;40(2):95-105. Persian.

## مقاله مروری

### مروری بر اختلالات خواب و درمان آنها

حمیده اشرفی<sup>۱</sup>، خلیل انصارین<sup>۱</sup>، محمد حسن زاده<sup>۲</sup>، ابوالقاسم جویبان<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات کاربردی داروئی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات آنالیز داروئی و دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

\* نویسنده مسئول؛ ایمیل: [ajouyban@hotmail.com](mailto:ajouyban@hotmail.com)

دریافت: ۱۳۹۶/۲/۷ پذیرش: ۱۳۹۶/۸/۱۳ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۲/۹

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، خرداد و تیر ۱۳۹۷؛ ۴۰(۲):۹۵-۱۰۵

### چکیده

خواب یک فعالیت فیزیولوژیک و دینامیک تکرار شونده و یکی از مهمترین پارامترهای بررسی کیفیت زندگی و وضعیت سلامت فرد می باشد. اختلالات خواب به ۶ گروه اصلی شامل: (۱) بی خوابی، (۲) اختلالات تنفسی وابسته به خواب، (۳) اختلالات مرکزی خواب و بیداری، (۴) اختلالات شبانه روزی خواب و بیداری، (۵) پاراسومنیا (خواب پریشی) و (۶) اختلالات حرکتی وابسته به خواب تقسیم بندی شده است. یکی از انواع بسیار شایع اختلالات خواب، بی خوابی می باشد. شیوع بی خوابی مزمن ۱۰٪ می باشد ولی موارد خفیف بی خوابی در ۴۰٪ از جمعیت دیده می شود. کنترل مناسب اختلالات خواب از اهمیت زیادی برخوردار است که یکی از روش های کنترل، دارو درمانی است. گروه های دارویی مختلفی از جمله آگونیست های گیرنده بنزودیازپینی، آگونیست گیرنده ملاتونین، ضد افسردگی ها و ضد سایکوزهای آتیپیک و نسل اول آنتاگونیست های هیستامین برای درمان اختلالات خواب بکار می روند. در این میان گروه اول یعنی آگونیست های گیرنده بنزودیازپین ها مجازترین، شایعترین و وسیعترین داروهای استفاده شده برای درمان بی خوابی (به علت عوارض کمتر نسبت به سایر گروه ها) می باشند، هر چند به علت عوارض احتمالی باید در مصرف این داروها نیز دقت نموده و از نظر سوء مصرف و ایجاد تحمل، نظارت وجود داشته باشد. همچنین روان درمانی نیز بعنوان یک روش درمانی تکمیلی می تواند مد نظر قرار گیرد.

**کلید واژه ها:** خواب، اختلالات، درمان، بنزودیازپین ها

نحوه استناد به این مقاله: اشرفی ح، انصارین خ، حسن زاده م، جویبان ا. مروری بر اختلالات خواب و درمان آنها. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۶؛ ۴۰(۲):۹۵-۱۰۵

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

اختلالات خواب در سالهای اخیر، بعنوان یک شاخه از پزشکی در نظر گرفته شده و نقش آنها در تعدادی از مشکلات بالینی بظاهر غیر مرتبط، آشکار شده است (۱). در واقع خواب نقش مهمی در بازتوانی و تمرکز حواس فرد دارد و توجه به کیفیت و کمیت آن بسیار مهم است (۲). خواب یک رفتار اختصاصی می باشد که به صورت چرخشی با بیداری تعویض می شود. هر فرد از اهمیت خواب و زمان مناسب آن آگاه می باشد. کیفیت خواب یکی از مهمترین پارامترهای بررسی کیفیت زندگی و وضعیت سلامت فرد می باشد (۳). این مقاله به بررسی تاثیر اختلالات خواب در زندگی روزمره و روشهای درمانی آن می پردازد.

## فیزیولوژی خواب

به خواب رفتن بصورت کاهش پیشرونده آگاهی از خود و محیط می باشد و از این رو در گذشته خواب به عنوان یک پروسه منفعل که در آن فعالیت مغز کاهش یافته یا کاملاً از بین می رود، در نظر گرفته می شد. با اینحال این نظریه که خواب یک حالت فعال می باشد که توسط مغز تحریک می شود، در سال ۱۹۵۳ کشف گردید و با استفاده از الکتروانسفالوگرام حرکات چشم در خواب ثبت گردید (۳). بنابراین خواب کاهش موقت سطح هشیاری است ولی با این وجود بدن از نظر فیزیولوژیک فعال بوده و انواع نوسانات دینامیک در سیستم عصبی مرکزی و تغییرات همودینامیک در سیستم های تنفسی - تهویه ای و متابولیک اتفاق می افتد (۲). در نتیجه خواب یک فعالیت فیزیولوژیک و دینامیک تکرار شونده و درگیر کننده کل بدن بوده و کیفیت آن زندگی روزمره ما را از راههای مختلف تحت تاثیر قرار می دهد (۱).

هر فرد سالم یک سوم زندگی خود را در خواب می گذراند (۴). به طور طبیعی خواب بین دو مرحله (Rapid Eye Movement, REM) (خواب با حرکات سریع چشم) غیرسریع چشم) در گردش می باشد. مرحله NREM به مرحله خواب سطحی (مرحله N1 و N2) و خواب عمقی (مرحله N3) تقسیم می شود (۵).

با استفاده از الکتروانسفالوگرافی (EEG) در طول خواب NREM در امواج با ولتاژ بالا و فرکانس پایین و در طول خواب REM امواج با ولتاژ پایین و فرکانس بالا دیده می شود. بطور کلی این فرایند چرخشی ۹۰-۱۰۰ دقیقه طول می کشد و در طول خواب شبانه استاندارد، ۴-۵ چرخه کامل وجود دارد. عمیق ترین مرحله خواب NREM در اوایل مرحله خواب شبانه وجود دارد و در چرخه های بعدی طول مدت

REM بیشتر شده بطوری که در مراحل قبل از بیداری به ۲۵-۲۰ دقیقه می رسد (۳).

در تمام ابزارهای مشخص کننده مراحل خواب، نیاز به کمک گیری از پلی سومنوگرافی (Polysomnography, PSG) شامل: الکتروانسفالوگرافی (EEG)، الکترومیوگرام (EMG) و الکترواوکولوگرام (EOG) می باشد (۵).

خواب در حالت طبیعی، با حداقل حرکات عضلانی و کاهش پاسخ فرد به محرک های محیطی همراه می باشد. اثبات شده است که تحت تاثیر یک سری مکانیسم های تنظیم کننده، فرد قادر است از حالت حداقل پاسخ به محیط، دوباره به حالت پاسخ دهی زمان بیداری برگردد. خواب نیز مانند سایر متغیرهای فیزیولوژیک تحت تاثیر زمان سیرکادین قرار دارد. هسته سوپراکیاسماتیک در ناحیه هیپوتالاموس به عنوان ضربان ساز اصلی عصبی - مغزی، در تنظیم زمان سیرکادین دخیل است. نور محیط یکی از مهمترین عوامل مؤثر بر ضربان ساز سیرکادین انسان است. دستگاه رتینو هیپوتالامیک در اصل ناحیه شبکه را به هسته سوپراکیاسماتیک وصل می کند. دوره های نور - تاریکی که طی ۲۴ ساعت به مغز می رسند، سبب تنظیم خواب و بیداری انسان و بخصوص حداکثر خواب فرد در طول شب می شوند (۳).

در سالهای اخیر قدمهای بزرگی جهت فهم مکانیسم مغزی زمینه ساز کنترل خواب و بیداری و تنظیم آنها برداشته شده است. بطور شماتیک تغییر چرخشی بیداری و خواب، ناشی از فعال شدن و مهار چرخشی سیستم شبکه مشبک صعودی می باشد. این سیستم شامل شبکه هایی از فیبرهایی می باشد که از ساقه مغز به مغز قدامی می آید. در این چارچوب خواب NREM ناشی از مهار نورونهای تحریک کننده بیداری در شبکه مشبک صعودی ایجاد می شود. مکانیسمی که این مهار را شروع می کند کاملاً شناخته شده نیست. امکان دارد که این مهار ناشی از افزایش فعالیت گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) در هسته های پره اپتیک میانی باشد (۲).

حالت خواب توسط شبکه های سیستم اعصاب مرکزی با استفاده از انتقال دهنده های عصبی محل های خاص مغز، ایجاد و نگهداری می شود. دو فرایند داخلی در تنظیم زمان بندی خواب و بیداری دخالت دارند: ۱- هموستاز خواب که وابسته به چرخه خواب و بیداری می باشد ۲- توالی شبانه روزی که مستقل از چرخه خواب و بیداری می باشد. این دو فرایند، زمان به خواب رفتن، مدت خواب و کیفیت آن را تحت تاثیر قرار می دهند. نقش اصلی توالی شبانه روزی،

خواب و بیداری ۵- پاراسومیا (خواب پریشی) ۶- اختلالات حرکتی وابسته به خواب. این گروه بندی بر اساس علائم اصلی انجام گرفته است. درمان اختلالات خواب شامل تغییر رژیم غذایی، بهداشت خواب، دارو درمانی و در موارد اختلالات تنفسی وابسته به خواب و نیتلاسیون با فشار مثبت و غیر تهاجمی می باشد (۹). در جدول ۲ انواع اختلالات خواب و مثالهایی از آنها آورده شده است (۹؛ ۳۷؛ ۴۰؛ ۴۲؛ ۴۳).

#### بی خوابی

بیخوابی یکی از انواع بسیار شایع اختلالات خواب بوده و یک عامل خطر برای طیف گسترده ای از اختلالات فیزیولوژیک، روانی و طبی شامل افسردگی، مصرف مواد مخدر و فشار خون می باشد. در تعدادی از گزارشات موجود، شیوع بی خوابی مزمن ۱۰٪ می باشد ولی موارد خفیف بی خوابی در ۴۰٪ از جمعیت دیده می شود. مواردی مانند سن بالا، جنس مونث و وضعیت اقتصادی - اجتماعی پایین شایعترین علل بی خوابی می باشند، اگرچه راههای علیتی آنها به خوبی شناخته نشده است (۱۰). براساس یک مطالعه دیگر تقریباً یک سوم مردم کشورهای غربی تعدادی از علائم بی خوابی را در سال تجربه می کنند (۱۱). این مشکل در زنان دو برابر مردان بوده و زنان بیشتر از شروع به خواب رفتن شکایت دارند (۱۲). شکل ۱ علل بی خوابی مزمن و فراوانی آنها را نشان می دهد. افسردگی شایعترین علت بی خوابی مزمن می باشد (۴).

القای بیداری در طول روز می باشد. از طرف دیگر، زمانبندی خواب تحت تاثیر رفتار فرد می باشد. در مقایسه با زمان بیداری، کاهش فعالیت سمپاتیک و افزایش فعالیت پاراسمپاتیک در طول خواب وجود دارد (۶).

#### اختلالات خواب

در جامعه پرتنش و رقابتی امروز، کمبود خواب یا اختلالات خواب بتدریج تبدیل به یک مشکل اجتماعی شایع می شود. براساس مطالعات انجام گرفته بیماری هایی همچون اضطراب و بی خوابی می تواند در صورت عدم درمان مناسب موجب آسیب شدید شود (۷).

موضوع طب اختلالات خواب با وجود بیشتر از ۹۰ نوع اختلال خواب که هر کدام معیار تشخیصی واضح دارند، پیچیده تر می شود. اختلالات خواب می تواند به سه گروه بزرگ تقسیم شوند:

۱. آنهایی که بی خوابی ایجاد می نمایند (اشکال در بخواب رفتن، ادامه خواب یا خواب بدون ایجاد استراحت)
۲. آنهایی که از خواب آلودگی روزانه شکایت می نمایند.
۳. آنهایی که با رفتارهای به هم خوردن خواب همراه هستند (۴).

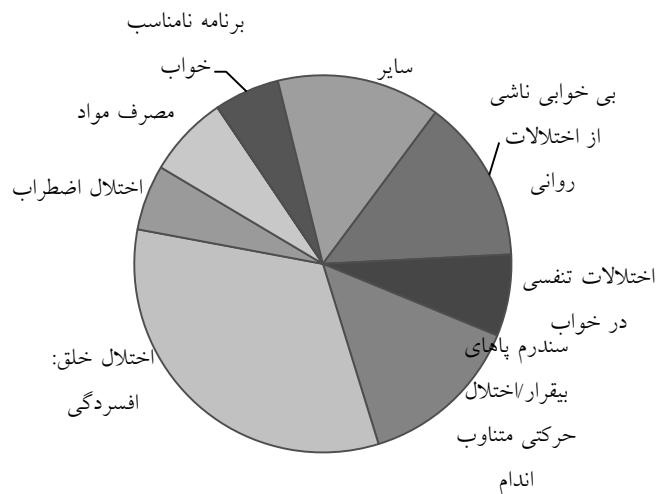
شیوع اختلالات خواب بالا بوده و در طی سالهای گذشته روند افزایشی در آن مشاهده شده است (۸).

در سال ۲۰۱۴ سومین ویرایش تقسیم بندی بین المللی اختلالات خواب انتشار یافت که شامل ۶ گروه اصلی می باشد: ۱- بی خوابی ۲- اختلالات تنفسی وابسته به خواب ۳- اختلالات مرکزی خواب و بیداری ۴- اختلالات شبانه روزی

جدول ۱: تغییرات سیستم اتونوم و قلبی عروقی را در مراحل مختلف خواب (۱)

مشخصات	مرحله خواب
در مقایسه با بیداری: ↓ تون سمپاتیک ↑ تون پاراسمپاتیک کاهش در ضربان قلب و فشار خون	NREM خواب
در مقایسه با خواب NREM ↑ تون سمپاتیک میانگین ضربان قلب و فشار خون بالاتر در فاز تونیک خواب REM افزایش تون پاراسمپاتیک می تواند باعث برادیکاردی نسبی و آسیستول شود	REM خواب
در مقایسه با خواب NREM و REM: ↑ تون سمپاتیک افزایش ضربان قلب و فشار خون	حالت بیداری و برانگیختگی

مثال	جدول ۲: انواع اختلالات خواب دسته‌بندی (۹) بی‌خوابی
بی‌خوابی بصورت مشکل در شروع خواب، بی‌خوابی بصورت مشکل در ادامه خواب (۹)	اختلالات تنفسی وابسته به خواب
سندرم آپنه خواب مرکزی، سندرم آپنه خواب انسدادی، سندرم‌های هیپوونتیلاسیون-هیپوکسیک وابسته به خواب (۳۷)	اختلالات مرکزی خواب و بیداری
نارکولپسی نوع ۱ (با کاتاپلکسی) ۲- نارکولپسی نوع ۲ (بدون کاتاپلکسی) ۳- پرخوابی ایدیوپاتیک (۴۰)	اختلالات شبانه‌روزی خواب و بیداری
اختلال فاز خواب پیشرفته؛ اختلال فاز خواب تاخیری؛ الگوی خواب و بیداری نامنظم؛ الگوی خواب غیر ۲۴ ساعته (۴۲)	پاراسومنیا (خواب پریشی)
۱- اختلالات وابسته به خواب NREM شامل راه رفتن در خواب، وحشت خواب و اختلالات خوردن وابسته به خواب. ۲- اختلالات وابسته به خواب REM شامل اختلالات رفتاری خواب REM، فلج راجعه خواب و کابوس شبانه. ۳- سایر خواب پریشی‌ها (۴۳)	اختلالات حرکتی وابسته به خواب
سندرم پاهای بیقرار، اختلال حرکتی متناوب اندام، کرامپهای پا وابسته به خواب، دندان قروچه در خواب و اختلال حرکت ریتمیک وابسته به خواب (۴۳)	



شکل ۱: علل بی‌خوابی مزمن (۴)

البته بی‌خوابی به تنهایی یک تشخیص نمی‌باشد بلکه بعنوان یک علامت از اختلالات خواب است که درمان اختصاصی و مناسب خود را دارد (۴). همچنین این نظریه وجود دارد که اکثر اختلالات خواب اغلب ناشی از درمان نامناسب و ناکافی شرایط طبی یا روانپزشکی اصلی می‌باشند و بی‌خوابی اولیه واقعی نادر است (۸). تظاهر اصلی اختلال بیخوابی عدم رضایت از کیفیت یا مقدار خواب به‌مراه شکایت از شروع به خواب رفتن یا ادامه خواب می‌باشد. این شکایات با اضطراب واضح بالینی و مشکلات اجتماعی، عمکردی و شغلی همراه است. بیخوابی می‌تواند خود را در دوره‌های مختلف خواب نشان دهد. بی‌خوابی در شروع به خواب رفتن باعث تاخیر در بخواب رفتن می‌شود. بی‌خوابی در ادامه خواب باعث بیدار شدن مکرر یا طولانی در طول شب و یا زود بیدار شدن در اول صبح بدون توانایی در بخواب رفتن مجدد می‌باشد (۱۳).

آسیب‌پذیری یک فرد نسبت به محرومیت از خواب در زمانهای مختلف، متفاوت می‌باشد. محرومیت از خواب می‌تواند به عوارض زیادی مانند افزایش احتمال مرگ (با مکانیسم ناشناخته)، خواب‌آلودگی روزانه، کاهش هوشیاری و هیپوترمی منجر شود. در محرومیت از خواب افزایش فعالیت سمپاتیک، کاهش عملکردهای شناختی مثل توجه و تمرکز، کاهش کارکرد حافظه، کاهش عملکرد اجرایی و پردازش اطلاعات و تصمیم‌گیری ایجاد شده، زمان پاسخ‌دهی کند می‌شود و در کودکان ممکن است بیش‌فعالی تظاهر نماید. خطر حوادث عروق کرونری در افرادی که میزان خواب آنها کمتر از ۶ ساعت است، نسبت به افراد با مدت خواب بالای ۶ ساعت، بیشتر می‌باشد. همچنین محرومیت از خواب باعث افزایش احساس گرسنگی و اشتها با تمایل به غذاهای شور و شیرین و نشاسته شده و خطر چاقی را بالا می‌برد (۶). بی‌خوابی با کاهش سلامت فیزیکی و فکری همراهی دارد (۱۴). از طرف دیگر احتمال اختلال شناخت نیز وجود دارد (۱۵).

البته بی‌خوابی به تنهایی یک تشخیص نمی‌باشد بلکه بعنوان یک علامت از اختلالات خواب است که درمان اختصاصی و مناسب خود را دارد (۴). همچنین این نظریه وجود دارد که اکثر اختلالات خواب اغلب ناشی از درمان نامناسب و ناکافی شرایط طبی یا روانپزشکی اصلی می‌باشند و بی‌خوابی اولیه واقعی نادر است (۸). تظاهر اصلی اختلال بیخوابی عدم رضایت از کیفیت یا مقدار خواب به‌مراه شکایت از شروع به خواب رفتن یا ادامه خواب می‌باشد. این شکایات با اضطراب واضح بالینی و مشکلات اجتماعی، عمکردی و شغلی همراه است. بیخوابی می‌تواند خود را در دوره‌های مختلف خواب نشان دهد. بی‌خوابی در شروع به خواب رفتن باعث تاخیر در بخواب رفتن می‌شود. بی‌خوابی در ادامه خواب باعث بیدار شدن مکرر یا طولانی در طول شب و یا زود بیدار شدن در اول صبح بدون توانایی در بخواب رفتن مجدد می‌باشد (۱۳).

## تاریخچه دارو درمانی بی خوابی

طبق بررسی‌های انجام گرفته طیف گسترده‌ای از داروها اثر تداخلی روی خواب و بیداری را دارند و جنبه‌های زیادی در تاثیر این داروها روی خواب و سطح هوشیاری وجود دارد. در بعضی موارد تاثیر روی خواب می‌تواند بعنوان فایده در نظر گرفته شود، برعکس داروها می‌توانند تاثیر منفی در شروع یا دوام خواب داشته و در نتیجه بعنوان عامل بیخوابی (بصورت عارضه جانبی آنها) شناخته شوند. جدول ۳ اسامی داروهایی که می‌توانند ایجاد بی‌خوابی نمایند را نشان می‌دهد (۳). داروها همچنین ممکن است خواب آلودگی روزانه را افزایش دهند. ممکن است تغییرات ایجاد شده توسط داروها در خواب قابل سنجش توسط PSG باشد. با مصرف بعضی داروها حرکات پرودیگ پاها در خواب ممکن است ایجاد شده یا تشدید شوند. همچنین بعضی داروها ممکن است منجر به پاراسومنیا (مثل رویاهای واضح و کابوس شبانه) شوند (۱۶). درمان غیردارویی مفید برای مشکلات خواب شامل تغذیه مناسب و ورزش، اجتناب از تنش، فراهم ساختن محیط مناسب برای خواب و خوابیدن در زمان منظم می‌باشد، با اینحال در بعضی موارد، استفاده از داروهای آرام‌بخش و خواب‌آور برای زمان محدود مورد نیاز می‌باشد. باید یادآور شد که قطع ناگهانی این داروها می‌تواند منجر به عود بی‌خوابی شود. داروی انتخاب شده برای درمان بی‌خوابی، باید شروع سریع به خواب رفتن و مدت زمان کافی خواب را ایجاد کرده و حداقل اثرات خماری مثل خواب‌آلودگی، بی‌قراری و اختلال فکری و حرکتی را ایجاد نماید (۸).

### جدول ۳: داروهای شناخته شده بعنوان عامل بی‌خوابی (۴)

کورتیکوتروپین و کورتیزون
آنتی‌بیوتیک‌ها و کینولون‌ها
ضد تشنج‌ها
داروهای ضد فشار خون (آگونیست آلفا، بتا بلوکرها، داروهای موثر بر سیستم اعصاب مرکزی)
ضد افسردگی‌ها
مواد ضدتثویلاسم
کافئین
دیورتیک‌ها
افدرین و پسودوافدرین
اتانول
لوودوپا
نیاسین
داروهای ضد بارداری خوراکی
آمفتامین‌ها و محرک‌های روان
آرامبخش‌ها و خواب‌آورها

اولین داروی خواب‌آور - آرامبخش، کلرال هیدرات بود که در سال ۱۸۳۲ سنتز شد ولی در سال ۱۸۶۹ فواید آن روی خواب گزارش گردید (۹) و بزودی جایگزین مورفین و آلکالوئید گردید چرا که سنتز و کنترل آن آسان بود (۱۷).

با این وجود بیشترین داروی خواب‌آور مصرفی در نیمه دوم قرن ۱۹ نمکهای بروماید بود که در سال ۱۸۵۷ معرفی گردید. بین دهه ۱۹۲۰ تا اواسط دهه ۱۹۵۰ تنها دارویی که بعنوان خواب‌آور - آرامبخش استفاده می‌شد، باربیتوراتها بودند، که در سال ۱۸۶۳ تولید شدند و مهمترین آنها شامل فنوباریتال، فنوباریتال سدیم، آموباریتال سدیم، بوتوباریتال سدیم، سکوباریتال سدیم و تیوپنتال سدیم می‌باشد (۱۸).

اولین دارو از طبقه بنزودیازپین‌ها، کلردیازپوکساید بود که در سال ۱۹۵۹ استفاده شد. داروی بعدی دیازپام بود که وارد بازار گردید. بنزودیازپین‌ها بسیار موفق بودند چون موثر عمل می‌کردند و تصور می‌شد که بی‌خطر هستند (هر چند که بعدا اعتیادآور بودن آنها مشخص گردید) و باعث کنار گذاشته شدن باربیتوراتها از درمان‌های خواب‌آور - آرامبخش شدند. در دهه ۱۹۹۰ بیشتر از ۱۰۰ نوع بنزودیازپین وجود داشت که محبوب‌ترین آنها شامل اکزازپام، فلورازپام، کلونازپام، فلونیترازپام، لورازپام، میدازولام، تمازولام، آلپرزولام، تریازولام، کوآزپام، استازولام و سینولازپام می‌باشد (۹).

### آگونیست گیرنده بنزودیازپین‌ها

دو گروه از این داروها توسط سازمان غذا و دارو (FDA) و آژانس داروئی اروپا (EMA) برای بی‌خوابی تایید شده‌اند: ۱- با ساختمان شیمیایی بنزودیازپین‌ها: فلورازپام، تمازپام، تریازولام، کوآزپام، استازولام (تایید شده توسط FDA) سینولازپام و میدازولام (تایید شده توسط EMA) که اختصاصی رسپتور خاصی نمی‌باشند (۱۹)؛ و ۲- با ساختمان شیمیایی غیر بنزودیازپینی: زوبیکلون، زولپیدم، زالپلون (۲۰).

### بنزودیازپین‌ها

رشد قابل توجهی در وضعیت تحقیقاتی اتیوپاتوفیزیولوژی اختلالات خواب با کشف بنزودیازپین‌ها همزمان با رشد اقتصادی بسیاری از کشورها ایجاد شده است (۹).

بنزودیازپین‌ها بعنوان یک گروه معروف از داروهای روانگردان می‌باشند و برای اثرات آرامبخش و خواب‌آور شناخته شده‌اند. این گروه دارویی همچنین بعنوان ضداضطراب و شل‌کننده عضلانی نیز مورد استفاده قرار گرفته و به علت پایین بودن سمیت و عوارض جانبی کم، مورد توجه می‌باشند (۲۱-۲۲).

بنزودیازپین‌ها در بین شایع‌ترین داروهای بکار رفته در درمان اضطراب، اختلالات خواب و صرع قرار می‌گیرند. به

این داروها و به طور فزاینده ضد سایکوزها در درمان بی- خوابی معمول می‌باشد (۹).

ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و چهار حلقه‌ای شامل آمی- تریپتیلین، دوکسوپین، نورتریپتیلین، تریمی پرامین و بقبه با مهار بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین و با بلوک هیستامین و استیل کولین عمل می‌کنند و می‌توانند کل طول خواب و مرحله N2 را افزایش دهند (۲۸).

تعدادی از ضدافسردگی‌های تعدیل کننده سروتونین از جمله ترازودون و نفازودون برای بی‌خوابی بخصوص بی- خوابی همراه با افسردگی استفاده می‌شود (۲۹). ولی اطلاعات در مورد مصرف این داروها برای بی‌خوابی به تنهایی محدود بوده و عوارض ناشی از مصرف آنها مانع از ادامه مصرف آنها می‌شود (۳۰).

#### نسل اول آنتاگونیست‌های هیستامین

اطلاعات منتشر شده کمی در مورد تاثیر این داروها بر بی‌خوابی وجود دارد و عوارض آن ممکن است در تعدادی از افراد زیاد باشد. پرومتازین، دیفن‌هیدرامین و سایر داروهای این رده بطور وسیع بعنوان خواب‌آور استفاده می‌شوند. این داروها از سد مغزی خونی عبور کرده و روی گیرنده‌های هیستامین در سیستم اعصاب مرکزی اثر گذاشته و طول مدت خواب را افزایش داده و با چرخه خواب و بیداری طبیعی تداخل می‌کنند (۳۱). با این وجود مقاومت به اثر خواب‌آوری این داروها سریعاً ایجاد می‌شود و به علت نیمه عمر بالا در طول روز حالت خواب‌آلودگی ایجاد کرده و اثرات آنتی- کولینرژیک ایجاد می‌کنند. این داروها در افراد بزرگسال و گلوکوم زاویه بسته باید با احتیاط استفاده شوند (۳۲).

#### روان درمانی و رفتار درمانی

روش روان درمانی و رفتار درمانی شامل محدودیت خواب، کنترل محرک، آموزش آرام‌سازی، شناخت درمانی و ترکیبی از این روش‌ها، به صورت درمان رفتاری- شناختی (CBT) می‌باشد. شواهد بالینی کنترل شده نشان می‌دهد که اکثر (۷۰-۸۰٪) بیماران با بی‌خوابی مداوم به درمان پاسخ داده و حدود نیمی از آنها به بهبودی بالینی دست یافته‌اند (۳۳).

#### اختلالات تنفسی وابسته به خواب

اختلالات تنفسی وابسته به خواب شرایطی است که با حوادث مکرر کاهش یا توقف جریان هوای تنفسی در حین خواب مشخص می‌شود (۳۴) که شدت آن از خرخر اولیه تا مقاومت راه هوایی فوقانی، هیپوونتیلاسیون انسدادی نسبی تا شدیدترین حالت آن یعنی آپنه انسدادی خواب (Obstructive Sleep Apnea, OSA) گسترده می‌باشد (۳۵).

علاوه بنزودیاپین‌ها در درمان علائم محرومیت از الکل و از بین بردن استرس قبل از عمل و القاء بیهوشی در اعمال جراحی به کار می‌روند. سوءمصرف این داروها در بین مصرف‌کنندگان این دارو و مصرف‌کنندگان غیر قانونی داروها بسیار شایع می‌باشد. علاوه بر این ادامه مصرف قانونی این دارو هم منجر به وابستگی می‌شود. بنابراین، این ترکیبات ممکن است با مرگ ناگهانی و جراثم مختلف در ارتباط باشند (۲۴-۲۳).

متابولیسم بنزودیاپین‌ها کبدی می‌باشد. خواب‌آلودگی روزانه در بنزودیاپین‌هایی که سرعت حذف پایین دارند مثل لورازپام و آنهائی که به متابولیت فعال تبدیل می‌شوند مثل فلورازپام، بیشتر دیده می‌شود. اگر بنزودیاپین شبانه مصرف شود تحمل به آن ایجاد شده و نیاز به افزایش دوز برای بدست آوردن نتیجه و تاثیر مورد نظر می‌باشد. بیشتر عوارض داروهای خواب‌آور- آرامبخش ناشی از تاثیر آنها بر سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. دوزهای پایین منجر به خواب- آلودگی، ضعف در قضاوت و کاهش مهارت‌های حرکتی می‌شود. (که گاه تاثیر قابل توجه در توانایی رانندگی، عملکرد شغلی و ارتباطات فردی ایجاد می‌کند). همچنین خواب‌گردی نیز از عوارض این داروها می‌باشد. بنزودیاپین‌ها می‌توانند فراموشی آنتروگرا و وابسته به دوز قابل توجه را باعث شوند که می‌تواند توانایی یادگیری اطلاعات جدید را مختل کند، در حالیکه بازیابی اطلاعات قبلی دست نخورده می‌ماند (۸).

بنزودیاپین‌ها می‌توانند اختلالات شناختی در مصرف طولانی ایجاد نمایند و حتی بعد از مصرف تک دوز نقص در حافظه یا عملکرد سایکوموتور می‌تواند ایجاد شود (۲۵). لذا سنتز هدفمند بنزودیاپین‌ها با مشخصات خواب‌آوری و یا ضد تشنجی، امکان تولید دارو با نیمه عمر متفاوت را (کوتاه- متوسط-طولانی) ایجاد نمود. به این دلیل استفاده از این داروها وسیعتر و سودمندی آنها بیشتر شده است (۲۶).

#### آگونیست گیرنده ملاتونین

ملاتونین دو تاثیر فیزیولوژیکی اثبات شده دارد: ۱- شروع خواب؛ و ۲- ورود به ریتم شبانه روزی خواب و بیداری. ملاتونین خارجی برونزاد روی اختلالات مراحل خواب تاثیری ندارد (۲۷).

#### ضد افسردگی‌ها و ضد سایکوزهای آتیپیک

ضدافسردگی‌ها در درمان بی‌خوابی کاربرد وسیع دارند ولی در گروه داروهای مجاز برای بی‌خوابی قرار ندارند. مطالعات منتشر شده کمی در خصوص مناسب بودن استفاده از این داروها در بی‌خوابی وجود دارد. با این وجود استفاده از

اثر خواب مختل شبانه یا ریتم مختل خواب و بیداری ایجاد نمی‌شود و به سه گروه تقسیم می‌شود:

- ۱- نارکولپسی نوع ۱ (با کاتاپلکسی)؛ ۲- نارکولپسی نوع ۲ (بدون کاتاپلکسی)؛ و ۳- پرخوابی ایدیوپاتیک (۳۹).

از آنجایی که یافته‌های زیادی در مورد وجود یک زمینه اتوایمیون در نارکولپسی وجود دارد، ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) در تعدادی از بیماران نوع یک استفاده شده است (۴۰). افدرین، آمفتامین، متیل فنیدیت، سلژیلین، مولدنافیل داروهای استفاده شده برای نارکولپسی می‌باشد. از ضدافسردگی‌ها و سدیم اکسی بات برای درمان کاتاپلکسی استفاده می‌شود (۹).

### اختلالات شبانه روزی خواب و بیداری

تنها داروی موثر در این بیماریها ملاتونین می‌باشد. شکل ۲ نمای شماتیک انواع اختلالات شبانه روزی خواب و بیداری را در مقایسه با فاز خواب طبیعی نشان می‌دهد و شکل ۳ استفاده از داروی ملاتونین و نور در درمان این اختلالات را توضیح می‌دهد (۴۱).

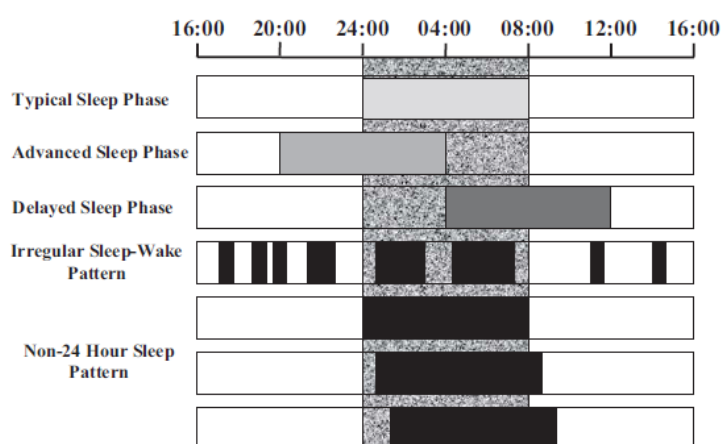
در ویرایش دوم طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات خواب، اختلالات تنفسی وابسته به خواب ( Sleep-disordered breathing, SDB) به سه گروه اساسی تقسیم شده است: سندرم آپنه خواب مرکزی، سندرم آپنه خواب انسدادی، سندرم‌های هیپونتیلیاسیون- هیپوکسیک وابسته به خواب. OSA شایع‌ترین نوع اختلالات تنفسی وابسته به خواب بوده و بیشتر از سایر انواع اختلالات قابل درمان می‌باشد و با توقف جریان هوا (آپنه) یا کاهش جریان هوا (هیپوپنه) بصورت تکرار شونده در حین خواب مشخص شده (۳۶) و منجر به عدم اشباع اکسیژن و کاهش اکسیژن‌گیری بافتی و کاهش تهویه نرمال حین خواب گشته و الگوی خواب را به هم می‌زند (۳۷).

از دیدگاه فارماکولوژیکی اولین دیدگاه، تاثیر منفی داروها روی این بیماریها می‌باشد. تجارب بالینی در خصوص بیشتر شدن آپنه خواب ناشی از بنزودیازپین‌ها به علت کاهش پاسخ به هیپوکسی و هیپرکاپنه وجود دارد (۳۸).

در کل هیچ اساسی برای درمان دارویی این بیماریها (با وجود تشخیص وسیع و درمان در مراکز تخصصی) وجود نداشته و بزرگترین دستاورد درمانی برای این گروه از بیماریها استفاده از فشار مثبت مداوم راه هوایی (PAP) می‌باشد (۹).

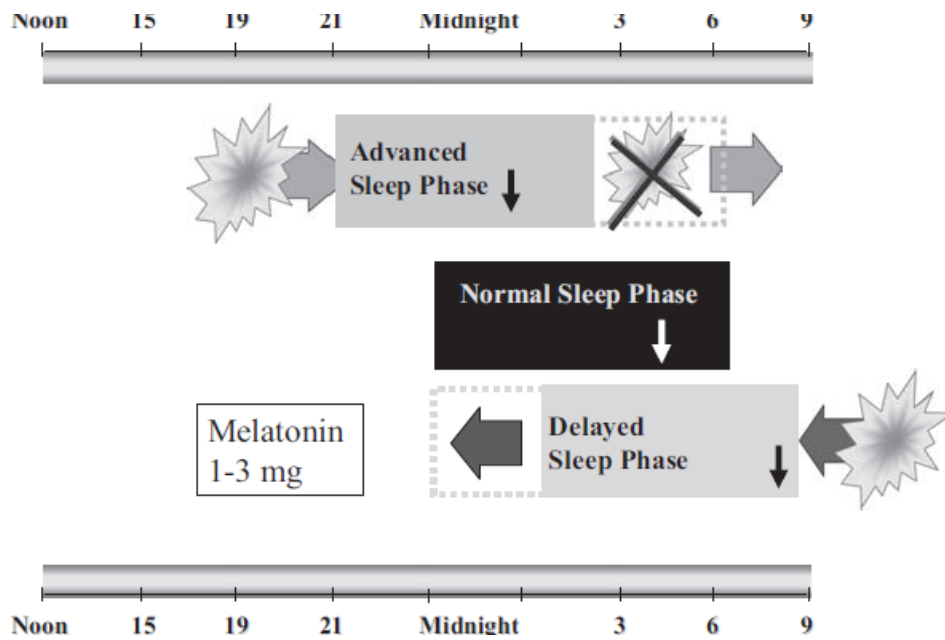
### اختلالات مرکزی پرخوابی

شامل گروهی از اختلالات می‌باشند که بیشترین شکایت در آنها خواب‌آلودگی بیش از حد در طول روز می‌باشد که در



شکل ۲: نمای شماتیک از اختلالات شبانه روزی خواب و بیداری (۴۱)





شکل ۳: نمای شماتیک استفاده از نور روشن یا ملاتونین برای درمان اختلال فاز خواب تاخیری و اختلال فاز خواب پیشرفته: نور روشن در صبح (۶ صبح تا ۸ صبح) اغلب برای درمان اختلال فاز خواب تاخیری بکار می‌رود، در حالیکه برای بیماران با اختلال فاز خواب پیشرفته، نور روشن در عصرها (۷ تا ۹ عصر) توصیه می‌شود. همچنین ملاتونین ۱-۵ میلی‌گرم در اوایل عصر در بیماران با اختلال فاز خواب تاخیری داده می‌شود (۴۱).

شود: ۱- نیاز فوری به حرکت اندام؛ ۲- بدتر شدن در خواب؛ ۳- بهبودی با حرکت؛ و ۴- بدتر شدن شبانه علایم (۴۴). شیوع در آمریکای شمالی ۵-۱۰ درصد بوده و در زنان شایع‌تر می‌باشد. در افراد بزرگسال بیشتر بوده و تقریباً در ۵۰ درصد بیماران سابقه مثبت فامیلی وجود دارد (۴۵). درمان این اختلال با توصیه‌های رفتاری شروع می‌شود. که شامل بهداشت خواب، فعالیت فیزیکی مرتب و پرهیز از کافئین می‌باشد. اغلب ضدافسردگی‌ها بخصوص مهارکننده اختصاصی بازجذب سرتونین (SSRI) ممکن است شروع کننده یا بدتر کننده این اختلال باشند (۴۶). پله دوم درمان تعیین سطح آهن می‌باشد. اگر سطح آهن سرم پایین باشد یا سطح فریتین پایینتر از ۴۵ میکروگرم در لیتر باشد، درمان با آهن توصیه می‌شود (۴۶). داروهای دوپامینرژیک، اپیوئیدها و پرگابالین در درمان این اختلال بکار می‌روند (۹).

### نتیجه‌گیری

خواب مناسب از نظر کمی و کیفی نقش مهمی در بازتوانی و تمرکز حواس یک فرد دارد. عملکرد خواب و بیداری تنها به بخش و ناحیه خاصی از مغز مربوط نیست و به فعالیت کل مغز بستگی دارد. در جامعه پرتنش و رقابتی امروز، کمبود خواب و یا اختلالات خواب بتدریج تبدیل به یک مشکل اجتماعی شده و باعث کاهش سلامت فیزیکی و فکری گشته است. بنابراین درمان مناسب آنها از اهمیت

### پاراسومینا

پاراسومینا یا خواب پریشی تجارب یا فعالیت فیزیکی نامطلوب هستند که در زمان به خواب رفتن، طول خواب و یا در زمان بیدار شدن از خواب اتفاق می‌افتند. سه گروه اساسی خواب پریشی وجود دارند: ۱- اختلالات وابسته به خواب NREM شامل راه رفتن در خواب، وحشت خواب و اختلالات خوردن وابسته به خواب؛ ۲- اختلالات وابسته به خواب REM شامل اختلالات رفتاری خواب REM، فلج راجعه خواب و کابوس شبانه؛ و ۳- سایر خواب پریشی‌ها (۴۲). گروه اول در دوران کودکی شایع بوده و در بزرگسالی بهبود می‌یابند. به خاطر ماهیت خوش‌خیم و پیش‌آگهی خوب اغلب نیازی به درمان وجود ندارد. تغییر روش زندگی از جمله پرهیز از فاکتورهای تشدید کننده، بهداشت خواب، مداخلات روان‌درمانی، تکنیکهای آرامبخش و خواب‌آور مفید می‌باشند. بنزودیازپین‌ها و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای زمانی بکار می‌روند که فعالیت‌های بیمار در خواب برای خود فرد یا اطرافیان خطرناک باشد (۴۳).

### اختلالات حرکتی وابسته به خواب

این اختلالات شامل سندرم پاهای بیقرار، اختلال حرکتی متناوب اندام، کرامپهای پا وابسته به خواب، دندان قروچه در خواب و اختلال حرکت ریتمیک وابسته به خواب می‌باشد (۴۲). سندرم پاهای بیقرار با مشخصه‌های زیر شناخته می‌-

حمایت مالی این تحقیق را بعهدده داشته است قدردانی و تشکر می‌شود.

### ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در ۲۲۳ مین جلسه کمیته منطقه ای اخلاق در مورخ ۹۵/۱۱/۴ استان آذر بایجانشرقی، شهر تبریز با کد اخلاقی طرح IR.TBZMED.REC.1395.1143 به تایید رسیده است.

### منابع مالی

حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی از طرف مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریه دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد

### منافع متقابل

مؤلف اظهار می دارد که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارد.

زیادی برخوردار می‌باشد. در طول زمان روشهای مختلف دارودرمانی و گروه‌های دارویی مختلفی برای درمان بیخوابی بکار گرفته شده‌اند که از آن جمله می‌توان به آگونستهای گیرنده بنزودیازپین‌ها، آگونست گیرنده ملاتونین، ضدافسردگی‌ها و ضد سایکوزهای آتپیک و نسل اول آنتاگونست‌های هیستامین اشاره نمود. در این میان گروه اول یعنی آگونستهای گیرنده بنزودیازپین‌ها پر مصرف‌ترین داروهای استفاده شده برای درمان بی‌خوابی (به علت عوارض کمتر نسبت به سایر گروه‌ها) می‌باشند، هر چند به علت عوارض جانبی احتمالی باید در مصرف این داروها نیز دقت نمود و از نظر سوء مصرف و ایجاد تحمل، نظارت دقیق وجود داشته باشد. همچنین باید رفتار درمانی و روان درمانی را بعنوان یک روش مکمل مد نظر قرار داد.

### قدردانی

مطالعه حاضر بخشی از تحقیقات مرتبط با پایاننامه دکتری تخصصی پژوهشی دکتر حمیده اشرفی می‌باشد. از مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریه دانشگاه علوم پزشکی تبریز که

## References

- Lee-Chiong T. Basic science of sleep In: Lee-Chiong T. Sleep medicine: Essentials and review. Oxford University Press, New York, 2008; PP: 1-34. doi: 10.1002/0471751723
- Jalilolghadr S. Sleep & its disorders in pediatrics. 1<sup>st</sup> ed. Qazvin University of Medical Sciences, Iran, 2012.
- Berteotti C, Cerri M, Luppi M, Silvani A, Amici R. An overview of sleep physiology and sleep regulation. In: Guglietta A. Drug treatment of sleep disorders. Springer International Publishing, Switzerland, 2015; PP: 2-11.
- Pagel JF, Parnes BL. Medications for the treatment of sleep disorders: An overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3(3): 118-125.
- Wu HT, Talmon R, Lo YL. Assess sleep stage by modern signal processin techniques. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; 62(4): 1159-1168. doi: 10.1109/TBME.2014.2375292
- Lee-Chiong Jr, Teofilo L. Why we sleep: Structure, function, and sleep deprivation. In: Avidan AY, Phillips BA, Becker PM, Gay PC, Lee-Chiong Jr, Teofilo L, et al ACCP Sleep Medicine Board Review: 4<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians, USA 2009; PP: 1-10.
- Vogliardi S, Favretto D, Tucci M, Stocchero G, Ferrara SD. Simultaneous LC-HRMS determination of 28 benzodiazepines and metabolites in hair. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400(1): 51-67. doi: 10.1007/s00216-011-4742-8
- Trevor AJ, Way WL. *Sedative-hypnotic drugs*. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: Basic & clinical pharmacology. The McGraw-Hill Companies, New York, 2012; PP: 482-495.
- Sonka K, Sós P, Susta M. Past and present in drug treatment of sleep disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2014; 35(3): 186-197. doi: 10.1007/978-3-319-11514-6\_10
- Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae CS, Petrov ME. Insomnia: Epidemiology and risk sactors. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier Inc, Philadelphia, 2017; PP: 761-768. doi: 10.1016/B978-0-323-24288-2.00081-7
- Ellis J, Perlis M, Neale L, Espie C, Bastien C. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 1278-1283. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.07.001
- Jausent I, Dau villiers Y, Ancelin ML, Dartigues JF, Tavernier B, Touchon J, et al. Insomnia symptoms in older adults: associated factors and gender differences. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 88-97. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181e049b6
- DSM-5 American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 50<sup>th</sup> ed. Arlington, American Psychiatric Publishing, 2013.
- Roth T, Coulouv rat C, Hajak G, Lakoma MD, Sampson NA, Shahly V, et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International statistical classification of diseases and related health problems, Tenth Revision; and Research diagnostic criteria/international classification of sleep disorders, Second Edition Criteria: Results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 592-600. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.023.
- Pace-Schott EF, Spencer RM. Age-related changes in the cognitive function of sleep. *Prog Brain Res* 2011; 191: 75-89. doi: 10.1016/B978-0-444-53752-2.00012-6
- Neubauer DN. Medication effects on sleep. In: Avidan AY, Phillips BA, Becker PM, Gay PC, Lee-Chiong Jr. Teofilo L, et al. ACCP Sleep medicine board review: 4<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians, USA 2009; PP: 133-138.
- Shorter E. A Historical dictionary of psychiatry: Oxford University Press, USA 2005. doi: 10.1177/0957154X07076512

18. Lopez-Munoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005; **1**(4): 329-343.
19. Erman M. Therapeutic options in the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**: 18-23.
20. Lader M. Benzodiazepines revisited will we ever learn? *Addiction* 2011; **106**: 2086-2109. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x
21. McClean S, O'Kane E, Hillis J, Smyth WF. Determination of 1, 4-benzodiazepines and their metabolites by capillary electrophoresis and high-performance liquid chromatography using ultraviolet and electrospray ionisation mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1999; **838**: 273-291. doi: 10.1016/S0021-9673(99)00236-8
22. Bruhwylter J, Hassoun A. The use of radioreceptor assays for the determination of benzodiazepines in biological samples: a review. *J Anal Toxicol* 1992; **16**(4): 244-252. doi: 10.1093/jat/16.4.244
23. Szatkowska P, Koba M, Kośliński P, Wandas J, Bączek T. Analytical methods for determination of benzodiazepines. A short review. *Cent Eur J Chem* 2014; **12**(10): 994-1007.
24. Drummer OH. Drug testing in oral fluid. *Clin Biochem Rev* 2006; **27**(3): 147-159. doi: 10.1007/978-1-59259-951-6\_9
25. de Jong LA, Verwey B, Essink G, Muntendam A, Zitman FG, Ensing K. Determination of the benzodiazepine plasma concentrations in suicidal patients using a radioreceptor assay. *J Anal Toxicol* 2004; **28**(7): 587-592. doi: 10.1093/jat/28.7.587
26. Shorter E. Benzodiazepines. A historical dictionary of psychiatry. Oxford University Press, New York, 2004; PP: 41-42. doi: 10.1176/ajp.2007.164.3.531
27. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 4727-4730. doi: 10.1210/jcem.86.10.7901
28. Kamel NS, Gamma CK. Insomnia in the elderly: cause, approach, and treatment. *Am J Med* 2006; **119**: 463-469. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.051
29. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**: 469-476.
30. Everitt H, Baldwin DS, Mayers A, Malizia AL, Wilson S. Antidepressants for insomnia. *Cochrane Libr* 2013. doi: 10.1002/14651858.CD010753
31. Yanai K, Rogala B, Chugh K, Paraskakis E, Pampura AN, Boev R. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Curr Med Res Opin* 2012; **28**: 623-642. doi: 10.1185/03007995.2012.672405
32. Sullivan S. Insomnia pharmacology. *Med Clin North Am* 2010; **94**: 563-580. doi: 10.1016/j.mcna.2010.02.012
33. Morin C. *Psychological and behavioral treatments for insomnia I: approaches and efficacy*. In: Kryger M, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. Elsevier Inc, Philadelphia, 2011; PP: 866-883. doi: 10.1016/B978-1-4160-6645-3.00079-7
34. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; **118**: 1080-1111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189420
35. Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; **131**: 827-832. doi: 10.1016/j.otohns.2004.07.002
36. Yaggi HK. *Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: Definitions, epidemiology, and pathogenesis*. In: Avidan AY, Phillips BA, Becker PM, Gay PC, Lee-Chiong Jr. Teofilo L, Malhotra A, et al. *ACCP sleep medicine board review*. 4<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians, United States of America, 2009; PP: 185-192.
37. Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, Stoffel-Wagner B, Luderitz B, Tasci S. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome. An unknown association? *CHEST* 2006; **129**: 88-94. doi: 10.1378/chest.129.1.88
38. Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 3605-3613. doi: 10.1210/jc.2003-030236
39. Ozaki A, Inoue Y, Hayashida K, Nakajima T, Honda M, Usui A, et al. Quality of life in patients with narcolepsy with cataplexy, narcolepsy without cataplexy, and idiopathic hypersomnia without long sleep time: Comparison between patients on psychostimulants, drug-naïve patients and the general Japanese population. *Sleep Med* 2012; **13**: 200-206. doi: 10.1016/j.sleep.2011.07.014
40. Dauvilliers Y, Abril B, Mas E, Michel F, Tafti M. Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. *Neurology* 2009; **73**: 1333-1334. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bd1344
41. Zee PC. *Circadian rhythm sleep disorders*. In: Avidan AY, Phillips BA, Becker PM, Gay PC, Lee-Chiong Jr. Teofilo L, Malhotra A, et al. *ACCP Sleep Medicine Board Review: 4<sup>th</sup> ed.* American College of Chest Physicians, United States of America, 2009; PP: 61-75.
42. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 3<sup>rd</sup> ed.* Darien, 2014. Mahowald M, Cramer Bornemann MA. *Non-REM arousal parasomnias*. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier Inc, USA, 2005; PP: 1075-1082.
43. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014; **370**: 621-631. doi: 10.1056/NEJMoa1303646
44. Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; **19**: 594-600. doi: 10.1097/MCP.0b013e328365ab07
45. Bayard M, Bailey B, Acharya D, Ambreen F, Duggal S, Kaur T, et al. Bupropion and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2011; **24**: 422-428. doi: 10.3122/jabfm.2011.04.100173
46. Silber MH, Becker PM, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG. Willis-Ekbom Disease foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2013; **88**: 977-986. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.016