

Michał Skalski<sup>1</sup>, Magdalena Szczęsna<sup>2</sup>

## Współczesne standardy farmakologicznego leczenia bezsenności

### Modern standards for pharmacological treatment of insomnia

<sup>1</sup> Poradnia Leczenia Zaburzeń Snu, Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Michał Skalski, Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM, Poradnia Leczenia Zaburzeń Snu, ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa, tel.: +48 22 825 10 31, e-mail: michal.skalski@wum.edu.pl

#### Streszczenie

W praktyce klinicznej bezsenność można podzielić na krótkotrwałą i przewlekłą. Różnią się one kryterium czasowym. Bezsenność przewlekła trwa dłużej niż 3 miesiące, dolegliwości występują co najmniej 3 razy w tygodniu. Standardy leczenia bezsenności określiła m.in. w 2017 roku Amerykańska Akademia Medycyny Snu. Leczenie jest dwutorowe. W pierwszej kolejności powinny być stosowane metody niefarmakologiczne, które są podstawą terapii i gwarantują jej długotrwały efekt. Metody te obejmują przestrzeganie zasad higieny snu, ograniczenie pór snu, kontrolę bodźców oraz terapię poznawczą. Drugi rodzaj leczenia stanowi farmakoterapia. Podstawą są agoniści receptora benzodiazepinowego. Nowe substancje z tej grupy zastąpiły tradycyjne benzodiazepiny, należą do niej zolpidem, zaleplon i zopiklon. Agoniści receptora benzodiazepinowego wykazują mniej działań niepożądanych oraz przede wszystkim mają niższy potencjał uzależniający. Ich schemat dawkowania zależy głównie od tego, czy leczenie dotyczy bezsenności krótkotrwałej czy przewlekłej. W przypadku bezsenności przygodnej i krótkotrwałej należy jak najszybciej włączyć leki nasenne. Zaleca się położenie jednej tabletki koło łóżka i sięganie po nią tylko wtedy, gdy pacjent po położeniu się, lub w razie wybudzenia w nocy, zbyt długo czeka na zaśnięcie. Taki schemat dawkowania znacznie zmniejsza ryzyko uzależnienia, a większość pacjentów unika przejścia bezsenności krótkotrwałej w przewlekłą. W przypadku bezsenności przewlekłej przy codziennym stosowaniu agonistów benzodiazepin nie wolno przekroczyć okresu 2 tygodni. Warunkiem dłuższego stosowania jest doraźne przyjmowanie, czyli 2–3 razy w tygodniu (lub do 10 razy w miesiącu). Taki sposób leczenia ułatwi jednocześnie stosowanie przez pacjenta metod behawioralnych. Ponadto w terapii można uwzględnić trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny – doksepinę. Do leków niezalecanych w leczeniu bezsenności należą trazodon, tiagabina, difenhydramina, melatonina, tryptofan i waleriana.

**Słowa kluczowe:** bezsenność, farmakoterapia bezsenności, leczenie bezsenności

#### Abstract

In clinical practice, insomnia can be classified as temporary and chronic. They differ in duration. Chronic insomnia lasts over 3 months, with symptoms occurring at least 3 times a week. Insomnia treatment standards were defined e.g. by the American Academy of Sleep Medicine in 2017. There are two treatment approaches. First, non-pharmacological methods should be applied, which are the basis of treatment and guarantee its sustained effect. These methods include abiding hygiene of sleep rules, sleep period limits, stimuli control and cognitive therapy. The second form of treatment is pharmacotherapy. It is based on benzodiazepine receptor agonists, which have replaced previous benzodiazepines. They have less side effects and lower addictive potential. This group includes zolpidem, zaleplon and zopiclone. Dosing regimen mainly depends on the form of insomnia being treated: temporary or chronic. Accidental and temporary insomnia should be treated with hypnotics without delay. It is advised to have a pill near one's bed and take it only when the patient waits too long to fall asleep after laying down or after an arousal. Such dosing scheme significantly reduces the risk of addiction and lowers the risk of transformation of insomnia into the chronic form. In chronic insomnia, when benzodiazepines are taken daily, 2 week period cannot be exceeded. Prolonged time is only allowed when using the drugs 2–3 times a week (or up to 10 times a month). Such pharmacotherapy guidelines are easier to tolerate, when the patient simultaneously complies with behavioural therapy. Besides that, a tricyclic antidepressant drug can also be used – doxepin. The list of inadvisable medications for the treatment of insomnia is composed of: trazodone, tiagabine, diphenhydramine, melatonin, tryptophan, valerian.

**Keywords:** insomnia, pharmacotherapy of insomnia, insomnia treatment

## WSTĘP

**L**eczenie bezsenności tradycyjnie można podzielić na dwa rodzaje: farmakologiczne i nefarmakologiczne. Według współczesnych standardów nefarmakologiczne oddziaływanie stanowią podstawową metodę leczenia bezsenności przewlekłej. Dlatego nawet w przypadku farmakologicznego leczenia bezsenności oprócz podawania leków nasennych niezbędne jest równoległe wprowadzanie choćby podstawowych zasad terapii nefarmakologicznej – np. zasad higieny snu. Leczenie bezsenności należy rozpocząć jak najszybciej, tzn. gdy stan ten utrzymuje się dłużej niż 2–3 tygodnie i zaczyna negatywnie wpływać na funkcjonowanie w ciągu dnia. Jak najszybsze wdrożenie leczenia pozwoli uniknąć uruchomienia mechanizmów utrwalających bezsenność<sup>(1,2)</sup>. Inne jest postępowanie w przypadku bezsenności przewlekłej, a inne w przypadku bezsenności krótkotrwałej. W bezsenności przewlekłej dolegliwości związane ze snem trwają dłużej niż 3 miesiące i występują co najmniej 3 razy w tygodniu<sup>(3–5)</sup>. Standardem leczenia bezsenności przewlekłej jest terapia poznawczo-behawioralna. Powinna być wprowadzona jako pierwsza u każdego pacjenta. Farmakoterapia stanowi kolejny krok, aczkolwiek nadal pozostaje drugim najistotniejszym postępowaniem, szczególnie że istnieje grupa pacjentów, która z różnych względów – czy to organizacyjnych, czy po prostu z braku przekonania – nie będzie czerpać korzyści z terapii poznawczo-behawioralnej. W takim przypadku farmakoterapia jest metodą dodatkową albo jedyną. W leczeniu nie można również pominąć ewentualnych towarzyszących chorób i zaburzeń, zarówno psychicznych, jak i somatycznych<sup>(1,2,6,7)</sup>.

## NIEFARMAKOLOGICZNE LECZENIE BEZSENNOŚCI

Znane są liczne metody nefarmakologicznego leczenia bezsenności. Do najważniejszych zalicza się przestrzeganie zasad higieny snu, ograniczenie pór snu, kontrolę bodźców i terapię poznawczą. Wśród technik przydatnych w leczeniu bezsenności wymienia się również m.in. techniki relaksacyjne, biofeedback, chronoterapię i fitoterapię<sup>(1,2,6,7)</sup>.

Przestrzeganie **higieny snu** obejmuje stałe pory kładzenia się i wstawania z łóżka, powstrzymanie się od drzemek w ciągu dnia, unikanie kofeiny, alkoholu i nikotyny, unikanie wysiłku fizycznego i angażujących emocjonalnie działań tuż przed snem, zapewnienie ciszy i optymalnej temperatury w sypialni<sup>(8)</sup>.

**Ograniczenie pór snu** polega na arbitralnym określeniu czasu, jaki pacjent może przebywać w łóżku, ustalonego na podstawie wypełnionego wcześniej dzienniczka snu. Z czasem stosowania metody czas poświęcony na spanie jest powoli wydłużany<sup>(9)</sup>.

**Technika kontroli bodźców** polega na kojarzeniu sypialni i łóżka wyłącznie ze snem. Pacjent powinien kłaść się do łóżka tylko wtedy, gdy jest śpiący, zakazana jest jakakolwiek inna aktywność (poza seksualną) w łóżku. Jeśli po położeniu się sen nie nadejdzie w ciągu najbliższych 10 minut (odczuwanych subiektywnie), należy wstać i wyjść do

innego pomieszczenia. Powraca się do łóżka dopiero wtedy, gdy ponownie pojawi się senność. Budzik powinien być nastawiony zawsze na tę samą godzinę, niezależnie od tego, ile trwa sen nocny oraz jaki jest to dzień tygodnia<sup>(10)</sup>.

Istotą **terapii poznawczej** jest zmiana negatywnych myśli pacjenta związanych z bezsennością. Dzięki edukacji można zmniejszyć jego obawy związane z brakiem snu i przezwyciężyć błędne koło prowadzące do wzbudzenia<sup>(11)</sup>.

## LECZENIE FARMAKOLOGICZNE BEZSENNOŚCI

Polega na podawaniu różnych leków „poprawiających” sen. Najpowszechniej stosowaną metodą farmakologicznego leczenia bezsenności są agonści receptora benzodiazepinowego. Do tej grupy należą wszystkie tradycyjne benzodiazepiny oraz leki nasenne nowej generacji – zolpidem, zopiklon i zaleplon<sup>(1,2,7)</sup>.

### Miejsce leków nasennych w bezsenności przygodnej i krótkotrwałej

W przypadku rozpoznania bezsenności przygodnej i krótkotrwałej należy jak najszybciej podać pacjentowi leki nasenne nowej generacji (zolpidem, zopiklon, zaleplon), co może zapobiec rozwinięciu się czynników utrwalających bezsenność. W takich przypadkach zaleca się położenie jednej tabletki (u kobiet pół tabletki) koło łóżka i sięganie po nią jedynie wtedy, gdy pacjent po położeniu się, lub w razie wybudzenia w nocy, zbyt długo czeka na zaśnięcie<sup>(2,7)</sup>.

Dzięki takiemu stosowaniu leków nasennych znacznie zmniejszy się ryzyko uzależnienia, a większość pacjentów z bezsennością krótkotrwałą uniknie przejścia w fazę przewlekłą. W **bezsenności przewlekłej** nie wolno przewlekle przyjmować leków nasennych z grupy agonistów receptora benzodiazepinowego, natomiast przy codziennym stosowaniu nie należy przekroczyć okresu 2 tygodni. Warunkiem dłuższego stosowania jest doraźne przyjmowanie (*as needed*), czyli 2–3 razy w tygodniu (lub do 10 razy w miesiącu). Takie przyjmowanie leków jest łatwiejsze, gdy pacjent jednocześnie stosuje metody behawioralne<sup>(12,13)</sup>.

### „Alternatywy” farmakologiczne (leki przeciwdepresyjne)

W ostatnich latach coraz szerzej we wspomagającym leczeniu bezsenności proponuje się stosowanie także leków z innych grup, na szczególną uwagę zasługują leki przeciwdepresyjne i leki naturalne, dostępne bez recepty w coraz większych ilościach<sup>(14–16)</sup>.

W praktyce klinicznej w przypadku konieczności długotrwałego stosowania leku ułatwiającego zaśnięcie lub poprawiającego jakość snu alternatywą dla leków nasennych jest podawanie leków przeciwdepresyjnych o właściwościach uspokajająco-nasennych, szczególnie u pacjentów z objawami depresji i bezsenności. Najczęściej stosowanymi lekami o takim profilu są trazodon, mianseryna, mirtazapina, doksepina. Udowodniono, że poprawia sen

u osób cierpiących na bezsenność i zwiększa ilość snu wolnofalowego. Nie ma ustalonego standardowego dawkowania w leczeniu bezsenności. W leczeniu bezsenności przeważnie stosowane są niskie dawki, inaczej niż w przypadku depresji<sup>(15,16)</sup>.

### Leki dostępne bez recepty

Mówiąc o lekach stosowanych w bezsenności, nie można pominąć leków dostępnych bez recepty. Należą do nich melatonina, leki antyhistaminowe i leki ziołowe. Środki te są w powszechnym użyciu<sup>(17)</sup>, choć ciągle niewiele jest systematycznych badań im poświęconych. Na podstawie nielicznych dostępnych danych szacuje się, że leki naturalne stosuje od 4 do 18% ogółu populacji i od 30 do ponad 70% osób skarżących się na bezsenność<sup>(17-19)</sup>. Dotychczas przeprowadzono niewiele prawidłowych, kontrolowanych badań z placebo, trudno więc jednoznacznie wypowiedzieć się co do skuteczności leków stosowanych bez recepty. Opublikowany w 2011 roku przegląd dostępnych badań leków i metod naturalnych stosowanych w bezsenności wskazuje na pewną przewagę preparatów zawierających walerianę i chmiel w poprawie różnych parametrów snu<sup>(18)</sup>.

### Współczesne standardy farmakologicznego leczenia bezsenności (wg AASM)

W aktualnych wytycznych opublikowanych w 2017 roku przez Amerykańską Akademię Medycyny Snu (American Academy of Sleep Medicine, AASM)<sup>(20)</sup> zestawiono substancje, które są zarówno zalecane, jak i niezalecane w leczeniu przewlekłej bezsenności. Warto zauważyć, że żaden preparat nie jest rekomendowany do stosowania z wyboru, za każdym razem decyzja o wyborze konkretnej substancji musi być podejmowana indywidualnie. Zalecenia mają formę metaanalizy. Pomimo wykonania ogromu pracy z uwzględnieniem standardów medycyny opartej na dowodach (*evidence-based medicine*, EBM) siła zaleceń dla poszczególnych preparatów jest słaba. Przyczyną są niedociągnięcia wykazane w absolutnej większości badań na różnych etapach. Nie zmienia to faktu, że farmakoterapia nadal stanowi istotną część leczenia i tym bardziej podkreśla się konieczność indywidualnego doboru konkretnego preparatu. W związku z tym przed każdą decyzją o włączeniu farmakoterapii trzeba wziąć pod uwagę szereg czynników: cel leczenia, choroby towarzyszące, reakcje na poprzednie próby leczenia, dostępność i bezpieczeństwo danego preparatu, preferencje pacjenta oraz koszt takiej terapii.

Nie wszystkie leki są obecnie dostępne na polskim rynku. Przykładowo w rodzimych aptekach wciąż nie znajdziemy:

- suworeksantu – antagonisty receptorów oreksynowych, zalecanego do leczenia bezsenności pod postacią trudności w utrzymaniu ciągłości snu;
- ramelteonu – agonisty receptorów melatoninergicznymi, w dawce 8 mg zalecanego do leczenia bezsenności pod postacią trudności w zaśnięciu.

W związku z ich nieobecnością na rynku nie będą dalej szerzej omawiane.

Leki zalecane do leczenia poszczególnych postaci bezsenności (należy zwrócić uwagę, że niektóre preparaty są zalecane w obu postaciach):

#### 1. W przypadku trudności w zaśnięciu:

- Eszopiklon – agonista receptora benzodiazepinowego, rekomendowane dawki 2 mg i 3 mg. Powoduje skrócenie latencji snu (wykazane w badaniach obiektywnych), wydłuża całkowity czas snu (*total sleep time*, TST; w badaniach subiektywnych), poprawia jakość i efektywność snu, aczkolwiek na granicy istotności klinicznej. Cechuje go niewielka możliwość wystąpienia działań niepożądanych; wykazano korzystny wpływ eszopiklonu w przypadku kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. Mimo to w podsumowaniu stwierdzono, że jego korzystny wpływ nasenny jest sumarycznie na tyle niewielki, że tylko w małym stopniu korzyści z przyjmowania przewyższają ewentualne ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.
- Zaleplon – agonista receptora benzodiazepinowego, rekomendowana dawka 10 mg. Powoduje skrócenie latencji snu (wykazane w badaniach obiektywnych), poza tym nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w pozostałych parametrach snu. Korzyść ze stosowania jedynie w niewielkim stopniu przewyższa potencjalne ryzyko.
- Zolpidem – agonista receptora benzodiazepinowego. Powoduje skrócenie latencji snu, wydłużenie TST, skrócenie czuwania w czasie snu (*wake after sleep onset*, WASO), poprawia jakość snu (wszystkie powyższe zmiany potwierdzone w badaniach obiektywnych). Wykazane powyżej korzyści przewyższają ryzyko dla dawek 10 mg oraz o przedłużonym uwalnianiu 12,5 mg (nie ma takiego preparatu na polskim rynku). W przypadku preparatów o przyspieszonym i wydłużonym uwalnianiu zalecane dawki są niższe. Spośród agonistów receptora benzodiazepinowego (3-Z) zolpidem był wprowadzony na rynek jako pierwszy – to obecnie najdłużej stosowany oraz najczęściej wybierany lek tego typu. Zolpidem w postaci preparatu stosownego podjęzykowo jest przeznaczony do leczenia wybudzeń w środku nocy – skraca ponowne zaśnięcie. Bezsenność z odbicia (pogorszenie snu po odstawieniu leku) to problem, z którym boryka się każdy lekarz planujący włączyć do leczenia agonistę receptora benzodiazepinowego. Temat ten został szeroko zbadany dla zolpidemu. Wykazano, że objawy bezsenności z odbicia występują najczęściej w pierwszą noc po odstawieniu leku (choć wystąpić wcale nie muszą). I to niezależnie od schematu dawkowania – czy był stosowany każdej nocy, czy w sposób przerywany. Oczywiście trzeba pamiętać o ograniczeniu czasowym takiego leczenia. W badaniach naukowych zolpidem był stosowany najdłużej przez 6 miesięcy. Ponadto w przypadku absolutnej większości nie wykazywano upośledzenia funkcjonowania w ciągu dnia. Takie dolegliwości dotyczą przede wszystkim dawki 10 mg przyjmowanej w czasie krótszym niż 8 godzin przed obudzeniem się.
- Triazolam – pochodna benzodiazepiny, rekomendowana dawka 0,25 mg. Powoduje skrócenie latencji snu (w ocenie subiektywnej); jakość snu jest niższa w porównaniu z placebo; w populacji geriatrycznej wydłuża TST; w jednym

badaniu wykazano zmniejszenie ilości wybudzeń w ciągu nocy (w pozostałych badaniach nie potwierdzono tego efektu); ogólnie uznaje się, że korzyści są praktycznie równe ryzyku. Lek jest niedostępny na polskim rynku, nigdy nie był zarejestrowany, ale cieszył się popularnością i był używany w latach 80. i 90.

- Temazepam – pochodna benzodiazepiny, rekomendowana dawka 15 mg. Powoduje skrócenie latencji snu oraz wydłużenie TST (w ocenie subiektywnej).

## 2. W przypadku trudności z utrzymaniem ciągłości snu:

- eszopiklon – opisany wcześniej;
- zolpidem – opisany wcześniej;
- temazepam – opisany wcześniej;
- doksepina – trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny, rekomendowane dawki 3 mg i 6 mg. Wydłuża TST (dawka 6 mg korzystniej), redukuje WASO, poprawia jakość i efektywność snu.

## Leki, które nie są zalecane w leczeniu bezsenności:

- Trazodon – lek przeciwdepresyjny, antagonist receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2</sub> i inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny. Wykazuje brak poprawy w jakimkolwiek parametrze oceniającym sen, natomiast działania niepożądane są częstsze niż przy placebo.
- Tiagabina – lek przeciwpadaczkowy, inhibitor wychwytu GABA. Brak poprawy w jakimkolwiek parametrze oceniającym sen, a w przypadku latencji snu, TST, WASO, ilości wybudzeń i efektywności snu nawet niewielkie pogorszenie.
- Difenhydramina – lek przeciwhistaminowy I generacji. Brak poprawy w pomiarach większości parametrów oceniających sen, niewielka poprawa jakości snu; działania niepożądane nieco częstsze niż w przypadku placebo.
- Melatonina – naturalny hormon wydzielany przez szyszynkę pod wpływem ciemności. Powoduje skrócenie latencji snu (preparaty o przyspieszonym i wydłużonym uwalnianiu), szczególnie w przypadku seniorów, poprawa efektywności snu.
- Tryptofan – aminokwas egzogeny. Brak poprawy w pomiarach większości parametrów oceniających sen, niewielka redukcja ilości wybudzeń w nocy.
- Waleriana – brak poprawy w jakimkolwiek parametrze oceniającym sen.

## PODSUMOWANIE

1. W każdym przypadku, gdy problemy ze snem utrzymują się dłużej niż 2–3 tygodnie i zaczynają negatywnie wpływać na nasze funkcjonowanie w ciągu dnia, należy koniecznie zasięgnąć porady lekarskiej.
2. Współcześnie obowiązujące zasady zakładają, że leczenie bezsenności powinno rozpoczynać się tak szybko, jak to możliwe, aby uniknąć uruchomienia mechanizmów utrwalających bezsenność – jej „uprzewleklenia”.
3. W przypadku stwierdzenia bezsenności przygodnej lub krótkotrwałej podstawową i zwykle wystarczającą metodą leczenia jest podanie właściwego leku nasennego i informacja o zasadach higieny snu.

4. W przypadku bezsenności przewlekłej podstawową metodę leczenia stanowi terapia behawioralna, którą można wspomagać farmakologicznie, np. doraźnie stosując leki nasenne (nie częściej niż 2–3 razy w tygodniu).

## Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

1. Szelenberger W (ed.): *Bezsenność*. Via Medica, Gdańsk 2007.
2. Skalski M: *Zaburzenia snu w codziennej praktyce*. 2<sup>nd</sup> ed., Medical Tribune Polska, Warszawa 2018.
3. American Academy of Sleep Medicine: *International Classification of Sleep Disorders*. 3<sup>rd</sup> ed., American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
4. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5<sup>th</sup> ed., American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
5. World Health Organization: *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. World Health Organization, Geneva 1992.
6. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5<sup>th</sup> ed., Elsevier Saunders, Philadelphia 2011.
7. Szelenberger W: Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem. *Sen* 2006; 6 (Suppl A): 1–10.
8. Hauri P, Fisher J: Persistent psychophysiological (learned) insomnia. *Sleep* 1986; 9: 38–53.
9. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ: Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 1987; 10: 45–56.
10. Bootzin RR, Epstein D, Wood JM: Stimulus control instructions. In: Hauri PJ (ed.): *Case Studies in Insomnia*. Plenum Publishing Corporation, New York, NY 1991: 19–28.
11. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA et al.: Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 1999; 22: 1134–1156.
12. Walsh JK, Roth T, Randazzo A et al.: Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000; 23: 1087–1096.
13. Hajak G, Cluydts R, Declerck A et al.: Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 9–17.
14. Thase ME: Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 17: 28–31; discussion 46–48.
15. James SP, Mendelson WB: The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 752–755.
16. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M et al.: Efficacy and safety of doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week sleep laboratory and outpatient trial of elderly subjects with chronic primary insomnia. *Sleep* 2010; 33: 1553–1561.
17. Sánchez-Ortuño MM, Bélanger L, Ivers H et al.: The use of natural products for sleep: a common practice? *Sleep Med* 2009; 10: 982–987.
18. Sarris J, Byrne GJ: A systematic review of insomnia and complementary medicine. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 99–106.
19. Salter S, Brownie S: Treating primary insomnia – the efficacy of valerian and hops. *Aust Fam Physician* 2010; 39: 433–437.
20. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al.: 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; 13: 307–349.