

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 18.09.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 06.11.2018

© Akademia Medycyny

### Zaburzenia snu u pacjentów leczonych w warunkach oddziału intensywnej terapii Część I. Wpływ środków farmakologicznych

#### *Sleep disorders in patients hospitalized in intensive therapy units Part I. Pharmacological considerations*

**Katarzyna Kwiecień-Jaguś, Wioletta Mędrzycka-Dąbrowska,  
Katarzyna Lewandowska**

Zakład Pielęgniarstwa Anestezjologicznego i Intensywnej Opieki, Gdański Uniwersytet Medyczny



### Streszczenie

Sen jest niezbędną dla prawidłowego funkcjonowania czynnością fizjologiczną każdego człowieka. Zaburzenia snu mają swoje poważne konsekwencje zdrowotne i mogą w znaczący sposób wpłynąć na układ odpornościowy organizmu, układ krążenia oraz funkcje poznawcze. Z licznych doniesień naukowych wynika, że zaburzenia snu są bardzo istotnym problemem pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii (OIT), gdyż obserwuje się je ponad 50% pacjentów OIT. Warto przy tym podkreślić, że mają one związek nie tylko z samym środowiskiem OIT, ale bardzo często ze stosowanym leczeniem farmakologicznym. Celem prezentowanej pracy było przedstawienie problemu zaburzeń snu pacjentów OIT w odniesieniu do stosowanych środków farmakologicznych. Analiza zgromadzonego piśmiennictwa wykazała, że farmaceutyki wykorzystywane w procesie leczenia pacjentów w OIT mogą potencjalnie wpływać na zaburzenia snu. Właściwe dawkowanie preparatu, czas podaży, ciągła obserwacja pacjenta połączona z oceną jego stanu czuwania może przyczynić się do ograniczenia objawów niepożądanych przejawiających się jakościowymi lub ilościowymi zaburzeniami snu. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 436-442.*

*Słowa kluczowe: zaburzenia snu, Oddział Intensywnej Terapii (OIT), pacjent OIT, leki*

### Abstract

Sleep plays an important part in human wellbeing. Sleep deprivation has serious deleterious effects on any subject of life. The most obvious and well documented adverse consequences are focused on the immune system, cardiopulmonary function and cognitive function. Sleep in critical ill patients is characterized by frequent disruptions and poor quality along with a reduction in the depth and restorative stages. In critical ill patients the prevalence of sleep disturbance has been shown to be more than 50%. Sleep disturbances seems to be due to environmental factors related to the intensive care unit (ICU) itself (light, noise level) patient's condition and medical treatment. The aim of the present paper was to present the problem of sleep disorders in ICU patients with regard to the pharmacological agents used. Analysis of the collected literature has shown that pharmaceuticals used in the treatment of patients in the intensive care unit can potentially affect sleep disorders. Proper dosage of the preparation, time of supply, continuous observation of the patient combined with the assessment of his/her waking condition may contribute to the reduction of adverse effects manifesting in qualitative or quantitative sleep disorders. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 436-442.*

*Keywords: sleep disturbances, intensive care unit (ICU), ICU patient, pharmacological treatment*

## Wstęp

Sen jest niezbędną dla prawidłowego funkcjonowania czynnością fizjologiczną każdego człowieka. Niezakłócony i prawidłowy sen wpływa na pracę OUN, umożliwia regenerację organizmu oraz naprawę zniszczonych komórek [1]. Zdrowy sen składa się z dwóch zasadniczych faz nazywanych w literaturze przedmiotu: fazą REM (*rapid eye movement*) oraz NREM (*non rapid eye movement*). Fazy REM oraz NREM przeplatają się ze sobą w naprzemiennych cyklach trwających po 90 min. Im dłużej śpimy, tym faza powolnych ruchów gałek ocznych jest krótsza [1,2]. Zdaniem naukowców faza REM jest niezbędna dla procesów mózgu związanych z gromadzeniem i przetwarzaniem informacji dnia codziennego a także gromadzeniem danych przeszłych [3]. Faza NREM związana jest z „pokładami” naszej pamięci i zdolnościami przetwarzania doświadczeń. Każda z faz jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania mózgu związanego z poznawczymi procesami przetwarzania i gromadzenia danych [1].

Czynnikiem, który odróżnia sen fizjologiczny od podobnych stanów, np. śpiączki, hibernacji czy anestezji, jest szybki powrót do stanu czuwania po uprzednim zadziałaniu silnego bodźca [4]. Zgonie z definicją zaburzenia snu należy rozumieć jako niedostateczną ilość lub jakość snu, co istotnie wpływa na gorsze samopoczucie i złe funkcjonowanie w ciągu dnia. Niezależnie od tego, czy zaburzenia snu mają charakter ostry czy przewlekły, to mają znaczący wpływ na przebieg procesu powrotu do zdrowia [5]. Długotrwałe, przejawiające się bezsennością, nieprawidłowości snu prowadzą nie tylko do zmęczenia czy dezorientacji, lecz także mogą być przyczyną różnego rodzaju halucynacji. Ponadto przyczyniają się one do zachwiania równowagi w układzie odpornościowym człowieka, zwiększając tym samym ryzyko wystąpienia infekcji i zachorowania [6]. Część badań naukowych potwierdza istnienie związku pomiędzy zaburzeniami snu a zmianami wskaźników związanych z prawidłowym funkcjonowaniem układu oddechowego [7], wzmożoną wrażliwością na ból, obniżeniem tolerancji dla spadków poziomu glukozy we krwi [8], zwolnieniem katabolizmu białek [6] oraz obniżeniem aktywności współczulnego układu nerwowego [8]. Zaburzenia snu związane z niewystarczającą ilością snu przed, w czasie trwania i po hospitalizacji są dość szeroko opisywane w literaturze

[9-11]. Z badań przeprowadzonych w OIT wynika, że średnia ilość snu na dzień u pacjenta hospitalizowanego w OIT jest mniejsza niż 2 godz. (1 godz. i 51 min) [12]. Przyczynami zaburzeń snu w OIT jest niewątpliwie środowisko oddziały, w którym pacjent narażony jest na ciągły hałas związany ze słyszalnymi alarmami włączającymi się w czasie pracy respiratorów, całodobowe światło oraz znaczną liczbę procedur medycznych wykonywanych zarówno w godzinach dziennych, jak i nocnych. Nie bez znaczenia jest również podstawowa jednostka chorobowa, z którą pacjent został przyjęty do OIT. Z dotychczasowych obserwacji klinicznych wynika, że chorzy ze stwierdzoną niewydolnością krążenia oraz przewlekłą chorobą obturacyjną płuc są szczególnie narażeni na problemy ze snem związane z bezdechem nocnym [13]. Pacjenci chirurgiczni, którzy przed przyjęciem do OIT byli poddawani zabiegom chirurgicznym, mają z kolei trudności z zasypianiem i snem wynikające z dolegliwości bólowych i niepokoju z nimi związanego [14,15]. Zaburzenia snu są także bardzo częste u chorych z niewydolnością oddechową, którzy wymagają sztucznej wentylacji płuc [16]. Niezmiernie istotnym czynnikiem wpływającym na poszczególne fazy snu jest także stosowana farmakoterapia. Z jednej strony jest ona nieodzownym elementem leczenia, niejednokrotnie ratującym życie i minimalizującym dolegliwości bólowe pacjentów OIT, z drugiej zaś dość poważnie może wpływać na zaburzenia snu, z incydentami bezsenności włącznie [17]. Istotną rolę odgrywa także cykl pracy personelu pielęgniarskiego. Uważa się przy tym, że odpoczynek oraz zdolność do prawidłowego zasypiania jest istotnym kryterium oceny jakości życia pacjentów, zarówno tych hospitalizowanych w OIT, jak i wypisanych do domu [18].

Celem prezentowanej pracy była analiza danych dostępnych w piśmiennictwie polskim i angielskim, związanych z problemem zaburzeń snu u pacjentów leczonych w OIT. Analizę oparto o bazy naukowe PubMed/Medline, ograniczając wyszukiwanie do następujących haseł przedmiotowych: „zaburzenia snu”, „OIT”, „ocena zaburzeń snu”, „pielęgniarki oddziały intensywnej terapii”, „czynniki uciążliwe w OIT”, „środki farmakologiczne a zaburzenia snu”, wpisując pojedyncze słowa kluczowe, ich kombinacje i używane operatory logiczne i, oraz lub oba. Do dalszej analizy włączono tylko prace omawiające zagadnienie zaburzeń snu, najczęściej w kontekście leczenia farmakologicznego w OIT.

## Leki stosowane na oddziale intensywnej terapii a zaburzenia snu

Leki stosowane w OIT można pogrupować w zależności od ich zastosowania na: środki wykorzystywane w sedacji, leki o działaniu analgetycznym, leki sercowo-naczyniowe, środki wykorzystywane w profilaktyce wrzodowej żołądka oraz receptory  $H_2$ , antybiotyki, antydepresanty, leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwdrgawkowe, leki immunosupresyjne. Szczegółowe zestawienie grup preparatów i ich wpływu na poszczególne fazy snu przedstawiono w tabeli I.

### ▪ Leki uspokajające

Sedacja to postępowanie mające na celu zmniejszenie odpowiedzi na stres lub redukcję stresu związanego z postępowaniem (leczeniem i/lub procedurą). Rozmowa i stworzenie przyjaznego środowiska jest w OIT jednym z najważniejszych kroków w postępowaniu z pacjentem pobudzonym. W wybranych sytuacjach uspokojenie chorego celem wdrożenia sztucznej wentylacji płuc wymaga zastosowania odpowiednich środków farmakologicznych. Na rynku dostępnych

jest kilkanaście różnych preparatów farmakologicznych, choć w codziennej praktyce OIT najbardziej popularnymi są: midazolam, propofol, lorazepam, opioidy, ketamina oraz deksmedetomidyna [19,20]. Benzodiazepiny są popularnymi środkami stosowanymi do sedacji pacjentów. Ich stosowanie wiąże się nie tylko z uspokojeniem pacjenta, lecz także skutkuje wtórną niepamięcią zdarzeń. Pośród działań niepożądanych nadmiernej lub długotrwałej podaży benzodiazepin wymienia się: wydłużoną i zbyt głęboką sedację, depresję oddechową, spadek ciśnienia tętniczego a także zespół abstynencji [19]. Dotychczasowe wyniki badań wykazały, że benzodiazepiny zmieniają prawidłowy wzorzec snu poprzez wydłużenie snu w drugiej jego fazie [21,22]. Tolerancja na efekt snu w stadium drugim występuje w ciągu kilku dni i wymaga niejednokrotnie zwiększenia dawki leku w celu utrzymania dalszej sedacji. Choć z założenia leki z grupy benzodiazepin powinny wywoływać sen i uspokojenie pacjenta, paradoksalnie mogą powodować efekty przeciwstawne w postaci zaburzeń snu, halucynacji, koszmarów, do bezsenności włącznie. Opioidy, stosowane bardzo często w połączeniu z benzodiazepinami, zmniejszają

Tabela I. Leki najczęściej stosowane na oddziale intensywnej terapii a ich wpływ na poszczególne etapy snu [13,16]

Table I. Drugs most often placed in the intensive care unit and their impact on particular stages of sleep

Lek	Rodzaj zaburzenia snu*	Mechanizm wywołujący zaburzenie snu
Benzodiazepiny	↓ REM, ↓ SWS	stymulacja receptora GABA, typ A
Opioidy	↓ REM, ↓ SWS	stymulacja receptora $\mu$
Klonidyna	↓ REM	stymulacja receptora $\alpha_2$
Deksmedetomidyna	↑ SWS, ↑ TST, ↓ REM	antagonista $\alpha$ -2 adrenoreceptora
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	↓ TST, ↓ SE	inhibitor syntezy prostaglandyn
Adrenalina/noradrenalina	↓ REM, ↓ SWS, bezsenność	stymulacja receptorów $\alpha_1$
Dopamina	↓ REM, ↓ SWS, bezsenność	stymulacja receptora $D_2$ /stymulacja receptorów $\alpha_1$
Beta-blokery	↓ REM, bezsenność, koszmary	blokada CUN przez czynniki lipofilne
Amiodaron	koszmary	mechanizm nieznan
Kortykosteroidy	↓ REM, ↓ SWS, bezsenność	redukcja sekrecji melatoniny
Aminofylina	↓ REM, ↓ SWS, ↓ TST, ↓ SE, bezsenność	antagonizm receptora adenozyiny
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	↓ REM	aktywacja antymuskarynowa i receptora $\alpha_1$
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny	↓ REM, ↓ TST, ↓ SE,	wzrost aktywności serotoniny
Fenytoina	↑ fragmentacja snu	zahamowanie napływu wapnia do neuronów
Fenobarbital	↓ REM	stymulacja receptora GABA, typ A
Karbamazepina	↓ REM	stymulacja receptora adenozyiny

\* REM – szybki ruch gałek ocznych; SWS – sen powolny; TST – całkowity czas snu; SE – wydajność snu

szybkie ruchy gałek ocznych fazy REM oraz powolne fale snu w okresie pooperacyjnym [23]. Inne badania naukowe potwierdziły istnienie związku pomiędzy rozwojem stresu pourazowego a długością stosowania sedacji z wykorzystaniem benzodiazepin w zwiększonych dawkach [24]. Dlatego też ich zastosowanie jest coraz częściej krytykowane i ograniczane u chorych leczonych w OIT. Podkreśla się przy tym znacząco gorszy końcowy wynik leczenia, jak również istotny koszt leczenia skutków ubocznych sedacji benzodiazepinami [25,26].

#### ▪ **Niesteroidowe leki przeciwzapalne**

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, ze względu na szeroki zakres zastosowania w różnych grupach wiekowych, są często wykorzystywane w OIT, lecz także u pacjentów wymagających długotrwałego leczenia szpitalnego. Dotychczasowe badania wpływu wspomnianych preparatów na jakość i długość snu wykazały, że środki niesteroidowe zwiększają ryzyko tzw. „wybudzeń” w czasie snu a także mają istotny wpływ na jakość odpoczynku. Prawdopodobnie wiąże się to z zaburzeniem syntezy prostaglandyn [27] lub spadku wydzielania melatoniny [28]. Problem ten nie jest jednak jednoznacznie wyjaśniony i stanowi temat wielu badań.

#### ▪ **Leki sercowo-naczyniowe**

Drugą bardzo szeroką grupę leków mających swe zastosowanie w OIT są środki o działaniu inotropowym [29]. Wyniki badań eksperymentalnych wykazały, że mogą one oddziaływać na sen poprzez wpływ na receptory adrenergiczne. Zwykle zarówno noradrenalina, jak i adrenalina czy dopamina nie przekraczają bariery krew-mózg, jednak zastosowanie środków znieczulających zmienia przepuszczalność bariery krew-mózg oraz zaburza przepływ mózgowy, zwiększając narażenie komórek nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym na działanie tych środków [30,31]. Badania kliniczne wykazały, że równocześnie zastosowanie wlewu noradrenaliny z propofolem zwiększa poziom sedacji mierzony przy użyciu analizy bispektralnej (BIS) [32]. Wskazuje się przy tym na związek pomiędzy stosowanymi lekami sercowo-naczyniowymi a zaburzeniami snu. Dopamina może potencjalnie wydłużyć jego fazy, podobnie jak adrenalina i noradrenalina, które wpływają na fazę REM objawiającą się szybkimi ruchami gałek ocznych [33]. Beta-blokery wykorzystywane w leczeniu nadciśnienia

tętniczego czy chorobie wieńcowej mogą powodować bezsenność i koszmary [33]. Dotychczasowe analizy wykazały, że wywołany podaniem  $\beta$ -blokerów stopień zaburzeń snu zależy od ich dawki oraz rozpuszczalności w lipidach. Potwierdzeniem tego mogą być obserwacje efektu działania atenololu, który – w porównaniu z propranololem – zdecydowanie rzadziej wywołuje zaburzenia snu [34]. Niezaprzeczalny wpływ na jakość snu ma także leczenie amiodaronem. Jego podanie może bowiem indukować zaburzenia snu w postaci koszmarów. Podobne działania wykazują także preparaty digoksyny, której wysokie stężenie w osoczu może wywołać koszmary oraz bezsenność [35].

#### ▪ **Środki wykorzystywane w profilaktyce wrzodowej żołądka oraz receptory $H_2$**

Zarówno ranitydyna, jak i pozostałe leki z grupy receptorów  $H_2$ , wywołują bezsenność. Wielu badaczy opisuje przypadki występowania halucynacji oraz bezsenności po zastosowaniu omeprazolu [36]. Podobne objawy notuje się po zastosowaniu antagonistów receptorów dopaminy, jak np. metoklopramidu [37].

#### ▪ **Antybiotykoterapia**

Antybiotykoterapia jest jednym z najważniejszych elementów leczenia w oddziale intensywnej terapii, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów leczonych z powodu wstrząsu septycznego. Właściwe zastosowanie antybiotyków jest bowiem niezbędnym postępowaniem pozwalającym opanować uogólnione zakażenie wpływając na końcowy wynik leczenia [38]. Wykazano, że antybiotyki betalaktamowe (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy) mogą powodować zaburzenia snu, w tym stan pobudzenia, co może być jednak związane nie tylko z ich zastosowaniem, lecz także z odpowiedzią układu odpornościowego na infekcję organizmu [39]. Udowodniono bowiem istotny związek pomiędzy stężeniem interleukiny 6, a jakością snu zdrowych ochotników [40]. Problem ten nie jest jednak do końca wyjaśniony i wymaga przeprowadzenia kolejnych obserwacji.

#### ▪ **Leki antydepresyjne**

Znaczna część pacjentów leczonych w warunkach intensywnej terapii cierpi z powodu depresji oraz tak zwanego delirium. Wczesna diagnostyka, w połączeniu z wdrożeniem celowanego leczenia, może skutecznie poprawić rokowania chorego [41]. Amitryptylina oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne zmniejszają czas

snu a także zaburzają fazę REM, związaną z szybkim ruchem gałek ocznych. Z kolei wenlafaksyna może wywoływać zaburzenia snu w postaci bezsenności oraz koszmarów, pomimo że jednym z objawów niepożądanych jest senność i poczucie zmęczenia [42]. Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny także zwiększają poczucie osłabienia oraz wpływają dość istotnie na długość snu. Zmiany te są najczęściej obserwowane w przeciągu pierwszych 8 tygodni zastosowanego leczenia [42].

## Podsumowanie

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowana szeroko w OIT farmakoterapia nie pozostaje bez wpływu na jakość snu krytycznie chorych pacjentów. Odpowiednie dawkowanie preparatu, czas podaży a także ciągła obserwacja pacjenta, połączona z oceną jego stanu czuwania, mogą przyczynić się do ograniczenia objawów niepożądanych przejawiających się jakościowymi lub ilościowymi zaburzeniami snu. Problematycznym, z punktu widzenia klinicznego, wydaje się ograniczenie leczenia chorego krytycznie, np. w stanie sepsy. Zastosowanie multimodalnego leczenia może wywołać zaburzenia snu z wystąpieniem koszmarów sennych. Z tego też powodu słusznym jest dokładne monitorowanie nie tylko parametrów życiowych pacjenta, lecz także stanu psychicznego oraz jakości snu, umożliwiające ograniczenie liczby czynników mogących wpływać na sen i stan psychiczny pacjenta. Bez wątplenia istotna rola spoczywa w tym aspekcie na personelu pielęgniarskim, który poprzez wnikliwą obserwację oraz towarzyszenie pacjentowi

każdego dnia, stanowi ważne ogniwo w monitorowaniu zaburzeń snu, stanu psychicznego chorego oraz stosowanego leczenia.

Uzupełnieniem działań personelu pielęgniarskiego OIT na rzecz poprawy jakości snu pacjentów przebywających w oddziale powinna być również dbałość o czynniki środowiskowe, jak np. światło, hałas. Niezmiernie ważna jest także właściwa komunikacja w zespole terapeutycznym, bowiem – jak wskazuje literatura – każde zaburzenie snu ma charakter wielowymiarowy. Właściwe zrozumienie wielowymiarowości problemu zaburzeń snu i wprowadzenie metod zaradczych wymagają zaangażowania wielu specjalistów, w tym: lekarzy anestezjologów, pielęgniarek oddziału intensywnej terapii, farmaceutów klinicznych oraz psychologów.

Źródło finansowania / Source of funding

Projekt finansowany w ramach pracy statutowej nr ST 549.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Kwiecień-Jaguś  
Zakład Pielęgniarstwa Anestezjologicznego  
i Intensywnej Opieki  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7; 80-952 Gdańsk  
☎ (+48 58) 349 19 84  
✉ kasiad124@gumed.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Matthews E. Sleep disturbance and fatigue in critically ill patients. *AACN Adv Crit Care*. 2011;22(3):204-24.
2. Van Cauter E, Tasali E. Endocrine physiology in relation to sleep and sleep disturbances. <http://neupsykey.com/endocrine-physiology-in-relation-to-sleep-and-sleep-disturbances/> (5.04.2017).
3. Diekelmann S, Wilhelm I, Born J. The whats and whens of sleep dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev*. 2009;13:309-21.
4. Kowalska A. Sen a mózg. *Ann Acad Med Stetin*. 2013;59(2):80-3.
5. Berger AM. Update on the state of science. Sleep-wake disturbances in adult patients with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(4):E165-77.
6. Friese RS. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice and future directions. *Crit Care Med*. 2008;36:697-705.
7. Kadmar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med*. 2012;27:97-111.
8. Bonnett MH. Acute sleep deprivation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th ed.

- Philadelphia: Elsevier and Saunders; 2011. p. 54-66.
9. Edell-Gustawson UM, Hetta JE. Anxiety, depression and sleep in male patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Scand J Caring Sci.* 1999;13(2):137-43.
  10. Hellström A, Willman A. Promoting sleep by nursing interventions in health care settings: a systematic review. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2011;8(3):128-42.
  11. Orwelius L, Nordlund A, Nordlund P, Edéll-Gustafsson U, Sjöberg F. Prevalence of sleep disturbances and long term reduced health related quality of life after critical care – a prospective multicenter cohort study. *Crit Care.* 2008;12(4):97.
  12. Aurell J, Elmquist D. Sleep in the surgical intensive care unit: continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. *Br Med J.* 1985;290:1029-32.
  13. Delaney LJ, Van Haren F, Lopez V. Sleeping on a problem: the impact of sleep disturbance on intensive care patients - a clinical review. *Ann Intensive Care.* 2015;5:3.
  14. Wood AM. A review of literature relating to sleep in hospital with emphasis on the sleep of the ICU patient. *Intensive Crit Care Nurs.* 1993;9:129-36.
  15. Nelson JE, Meier DE, Oei EJ, Nierman DM, Senzel RS, Manfredi PL, et al. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med* 2001;29:277-82.
  16. Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest.* 2000;117:809-18.
  17. Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critical ill patients – pharmacological considerations. *Anaesthesia* 2004;59(4):374-84.
  18. Ciesiolkiewicz E, Majewski W. Dalsze losy pacjentów po odbyciu leczenia w oddziale intensywnej opieki na przykładzie oddziału intensywnej opieki medycznej SPSK nr 2 w Szczecinie. *Ann Acad Med Stetin.* 2011;57(3):107-11.
  19. Marino PL. Intensywna terapia. In: Kubler A, editor. *Analgezyja i sedacja.* 3rd ed. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2009. p. 940-62.
  20. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. *Clin Pharmacol.* 2012;4:53-63.
  21. Borbély AA, Mattmann P, Loepfe M, Strauch I, Lehmann D. Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Human Neurobiol.* 1985;4:189-94.
  22. Achermann P, Borbély AA. Dynamics of EEG slow wave activity during physiological sleep and after administration of benzodiazepine hypnotics. *Hum Neurobiol.* 1987;6(3):203-10.
  23. Cronin AJ, Keifer JC, Davies MF, King TS, Bixler EO. Postoperative sleep disturbance: influences of opioids and pain in humans. *Sleep.* 2001;24:39-44.
  24. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit Care Med.* 2000;28(11):3626-30.
  25. DeGrado JR, Hohlfelder B, Ritchie BM, Anger KE, Reardon DP, Weinhouse GL. Evaluation of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2017;37:1-6.
  26. Bielka K, Kuchyn I, Glumcher F. Addition of dexmedetomidine to benzodiazepines for patients with alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit: a randomized controlled study. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):33.
  27. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav.* 1994;55(6):1063-6.
  28. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroid anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav.* 1996;59:133-9.
  29. Marino PL. Intensywna terapia. In: Kubler A, editor. *Leki krążeniowe podawane we wlewie dożylnym.* 3rd ed. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2009. p. 331-48.
  30. Oldendorf WH. Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. *Am J Physiol.* 1971;221(6):1629-39.
  31. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. The cerebrovascular effects of adrenaline, noradrenaline and dopamine infusions under propofol and isoflurane anaesthesia in sheep. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30(6):725-33.
  32. Andrzejowski J, Sleight JW, Johnson IA, Sikiotis L. The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. *Anaesthesia.* 2000;55:761-3.
  33. Cove-Smith JR, Kirk CA. CNS-related side-effects with metoprolol and atenolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28:69-72.
  34. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, Cadieux RJ, Manfredi RL, Bitzer S, et al. Effects of nadolol on blood pressure, sleep efficiency, and sleep stages. *Clin Pharmacol Therapeutics.* 1988;43:655-62.
  35. Guillot F, Misslin P, Lemaire M. Comparison of fluvastatin and lovastatin blood-brain barrier transfer using in vitro and in vivo methods. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;21:339-46.
  36. Earnest D, Robinson M, Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Jaffe P, Silver MT, et al. Managing heartburn at the 'base' of the GERD 'iceberg': effervescent ranitidine 150 mg b.d. provides faster and better heartburn relief than antacids. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:911-8.
  37. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(5):1230-4.
  38. Marshall JC, Evans DC. Antimicrobial therapy for ICU-acquired infections: time for reappraisal, In: Wrocław JL, editor. 1998 Yearbook

- of Intensive Care and Emergency Medicine. Wrocław: Springer; 1998. p. 283-91.
39. Benca RM, Quinlan J. Sleep and host defenses: a review. *Sleep*. 1997;20:1027-37.
  40. Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1573-9.
  41. Sandiumenge A, Torrado H. Depression and use of antidepressants in the critical patient. *Med Intensiva*. 2008;32(1):92-9.
  42. Gillin JC, Jernajczyk W, Valladares-Neto DC, Golshan S, Lardon M, Stahl SM. Inhibition of REM sleep by ipsapirone, a 5HT1A agonist, in normal volunteers. *Psychopharmacologia*. 1994;116:433-6.