

Niewłaściwa terapia farmakologiczna w bezsenności *Inadequate drug therapy for insomnia*

Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Częstość występowania bezsenności wśród chorych z bólem przewlekłym jest większa w porównaniu z populacją ogólną i jest powszechna wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W leczeniu krótkotrwałym bezsenności można wykorzystać agonistów receptora benzodiazepinowego: benzodiazepiny oraz leki niebenzodiazepinowe, nazywane lekami Z. Niestety obie grupy leków są często stosowane w niewłaściwy sposób co negatywnie wpływa na skuteczność farmakoterapii bezsenności. **Materiały i metody.** Przedstawiamy przypadek 54-letniej pacjentki, chorującej między innymi na reumatoidalne zapalenie stawów, która od kilku lat stosowała równocześnie w farmakoterapii bezsenności alprazolam, estazolam i zolpidem. Wszystkie leki nasenne przyjmowane były w dawkach (modyfikowanych indywidualnie przez chorą) przekraczających zalecane dobowe stosowanie. **Wyniki.** W trakcie hospitalizacji zmodyfikowano dotychczasowe leczenie przeciwbólowe. Dodatkowo chorą skierowano w trybie pilnym do poradni zdrowia psychicznego celem leczenia uzależnienia od leków psychotropowych. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza, że pomimo zaleceń ograniczenia przepisywania benzodiazepin i leków Z do krótkotrwałego stosowania (≤ 4 tygodnie), aby zminimalizować niekorzystne skutki ich przyjmowania (objawy uzależnienia i odstawienia) wytyczne te są często nie przestrzegane. (*Farm Współ* 2022; 15: 118-123) doi: 10.53139/FW.20221511

Słowa kluczowe: bezsenność, agonści receptora benzodiazepinowego

Summary

Introduction. The incidence of insomnia in patients with chronic pain is higher than in the general population and is common among patients with rheumatoid arthritis. In the short-term treatment of insomnia, benzodiazepine receptor agonists can be used: benzodiazepines and non-benzodiazepine drugs, known as Z drugs. Unfortunately, both groups of drugs are often misused, negatively affecting the effectiveness of pharmacotherapy of insomnia. **Material and methods.** We present a case of a 54-year-old woman suffering, among others, from rheumatoid arthritis who has been using alprazolam, estazolam and zolpidem in the pharmacotherapy of insomnia. All hypnotics were taken in doses (individually modified by the patient) exceeding the recommended daily use. **Results.** During hospitalization, the existing analgesic treatment was modified. Additionally, the patient was urgently referred to a mental health clinic for the treatment of addiction to psychotropic drugs. **Conclusions.** The described case confirms that despite the recommendations to limit the prescription of benzodiazepines and Z drugs to short-term use (≤ 4 weeks) in order to minimize the adverse effects of their intake (addiction and withdrawal symptoms), these guidelines are often not followed. (*Farm Współ* 2022; 15: 118-123) doi: 10.53139/FW.20221511

Keywords: insomnia, benzodiazepine receptor agonists

Wstęp

Zaburzenia snu, zwłaszcza bezsenność z uwagi na ich rozpowszechnienie i potencjalne konsekwencje stały się obecnie nie tylko zagadnieniem opieki zdrowotnej ale także problemem społecznym. W latach

1993-2015 diagnoza bezsenności podczas wizyt w gabinecie w Stanach Zjednoczonych wzrosła 11-krotnie, z 800 000 do 9,4 miliona. Bezsenność, niezależnie od swojej etiologii pogarsza jakość życia pacjentów, negatywnie wpływa na ich funkcjonowanie w ciągu dnia,

zmniejsza produktywność zawodową oraz zwiększa ryzyko wypadków. Istnieją również dowody naukowe potwierdzające negatywny wpływ bezsenności na przebieg chorób somatycznych: pacjenci z zaburzeniami snu podlegają większemu ryzyku wystąpienia chorób układu krążenia, zaburzeń poznawczych i schorzeń neurodegeneracyjnych oraz zaburzeń nastroju [1-4].

Ból przewlekły, który definiuje się jako ból utrzymujący się dłużej niż 3 miesiące, jest jedną z przyczyn bezsenności u pacjentów. Częstość występowania bezsenności wśród chorych z bólem przewlekłym jest większa w porównaniu z populacją ogólną i jest powszechna wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), bólem kręgosłupa (takim jak przewlekły ból pleców) i fibromialgią [5].

Częstość zaburzeń snu wśród 100 pacjentów z RZS przebadanych przez Abbasi i wsp. wynosiła 72%, a w badaniach Mustafa i wsp. dotyczyła 60% z 101 ankietowanych [6-7]. Wieloośrodkowe badanie osób z RZS w Brazylii wykonane przez Freitas i wsp. wykazało, że osoby starsze z RZS miały 1,6-krotnie większe ryzyko wystąpienia objawów bezsenności w porównaniu z osobami bez RZS [8]. U pacjentów z RZS niska jakość snu jest powiązana z bólem, nastrojem, zmęczeniem, stresem i aktywnością choroby [9]. Purabdollah i wsp. zbadali wpływ zaburzeń snu na jakość życia pacjentów z RZS i doszli do wniosku, że zaburzenia snu i ból są związane z niską jakością życia tych pacjentów [10].

Wprowadzenie na rynek farmaceutyczny benzodiazepin (BDZ) w latach 60. XX wieku było postępowaniem w medycynie, jednak po upowszechnieniu się terapii tymi lekami ujawniano coraz więcej związanych z nimi zdarzeń niepożądanych, w tym przede wszystkim zaburzenia architektury snu (efektywności snu) oraz ryzyko rozwoju tolerancji. Kontynuacja poszukiwań skuteczniejszych i bezpieczniejszych leków nasennych spowodowała rejestrację leków niebenzodiazepinowych, nazywanych lekami Z – termin leki Z został spopularyzowany przez fakt, że większość nazw leków z tej grupy rozpoczyna się od litery Z [11].

Niestety bardzo często leki nasenne są stosowane w niewłaściwy sposób.

Opis przypadku

Pacjentka, 54-letnia, chorująca na reumatoidalne zapalenie stawów od 2012 roku została przyjęta do Oddziału z powodu zaostrzenia dolegliwości wielostawowych celem ewentualnej modyfikacji leczenia

i usprawniania. Chora leczona metyloprednizolonem w dawce 4 mg/dobę, acemetacyną w dawce 90 mg/dobę oraz metotreksatem w dawce 10 mg/tydzień (chora nie toleruje wyższych dawek leku). Dodatkowo w wywiadzie stan po mastektomii lewostronnej, chemio- i radioterapii z powodu raka sutka (2016), stan po terapii podciśnieniowej VAC z powodu zakażenia jamy pachowej lewej, astma oskrzelowa, nadciśnienie tętnicze, stan po operacji żyłaków kończyn dolnych, stan po strumektomii, stan po cięciu cesarskim (2003), stan po zatorowości płucnej, stan po zakrzepicy żyły udowej prawej kończyny dolnej, stan po zakażeniu Sars-CoV-2 (listopad 2019), zaburzenia gospodarki lipidowej, w trakcie diagnostyki bezdechu śródsennego. W badaniu przedmiotowym w dniu przyjęcia stwierdzono otyłość, blizny na powłokach skórnych po zabiegach operacyjnych, tachykardię, obrzęk prawej kończyny dolnej, bolesność stawów barkowych, łokciowych, biodrowych oraz skokowych.

W trakcie badania podmiotowego chora zgłosiła dolegliwości bólowe stawów i przyznała, że zażywane leki nie zabezpieczają jej bólowo, w związku z czym nie pozwalają na codzienne funkcjonowanie. Chora chcąc poprawić swoją jakość życia, nie informując lekarza prowadzącego, zaczęła stosować częściej acemetacynę – do 6 tabletek na dobę. Pacjentka w trakcie wywiadu przyznała się również do problemu z bezsennością, który pojawił się od momentu postawienia rozpoznania raka piersi lewej w 2016 roku – związany był z dolegliwościami bólowymi, którym dodatkowo zaczął towarzyszyć stres/lęk związany z postawieniem rozpoznania choroby nowotworowej. Problem stopniowo narastał, w związku z czym chora zgłosiła się do lekarza rodzinnego, który zalecił chorej alprazolam w dawce 0,25 mg wieczorem, stopniowo zwiększając dawkę do 1 mg dwa razy na dobę. Z uwagi na dalsze problemy z bezsennością do terapii dołączono estazolam w dawce 2 mg, zalecając jego przyjęcie 30 minut przed snem. Chora pomimo stosowanych leków nasennych nadal miała problem z bezsennością. W związku z tym zaczęła sama zwiększać dawki leków (alprazolam 1 mg do trzy razy na dobę; estazolam 2 mg, 6-8 tabletek na dobę, 1 tabletkę co godzinę w nocy). Na wizycie kontrolnej u specjalisty pacjentka również zgłosiła problem z bezsennością, nie informując o dotychczas pobieranych lekach nasennych, co spowodowało zaleceniem stosowania przed snem 10 mg zolpidemu. Ponieważ chora nie obserwowała pożądanego efektu, zaczęła przyjmować większe dawki leku – do 6-8 table-

tek na dobę, 1 tabletkę co godzinę w nocy. Przez około 6 lat chora pobierała w/w leki w niezalecany sposób. W trakcie hospitalizacji zmodyfikowano dotychczasowe leczenie przeciwbólowe, zastosowano zabiegi fizyko- i kinezyterapii, uzyskując zmniejszenie dolegliwości bólowych i poprawę funkcji narządu ruchu. Dodatkowo chorą skierowano w trybie pilnym do poradni zdrowia psychicznego celem leczenia uzależnienia od leków psychotropowych.

Omówienia

Bezsenność to jeden z najczęstszych problemów zdrowotnych na świecie. Badania prowadzone na całym świecie wykazały występowanie bezsenności u 10-30% populacji, a niektóre nawet u 50-60%. Problem ten jest diagnozowany przede wszystkim u osób starszych, kobiet oraz osób z niektórymi chorobami, w tym psychicznymi. Rozbieżności danych epidemiologicznych wynikać mogą z odmiennej metodologii zastosowanej w poszczególnych badaniach, a także (co w przypadku tego rozpoznania ma szczególne znaczenie) z różnic kulturowych w postrzeganiu zapotrzebowania na sen i w zwyczajowym rytmie aktywności dobowej [12,13].

Leczenie farmakologiczne w terapii bezsenności jest postępowaniem drugiego rzutu, w przypadku nieskuteczności lub niewielkiego efektu prawidłowo prowadzonej interwencji niefarmakologicznej. Farmakoterapia w większości przypadków nie eliminuje przyczyny zaburzenia i zawsze wiąże się z ryzykiem uzależnienia [14]. Przeprowadzona przez ekspertów Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu (AASM, ang. *American Academy of Sleep Medicine*) rygorystyczna metodologicznie ocena dostępnych do leczenia bezsenności leków wykazała, że tylko nieliczne z leków nasennych mają w pełni udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu bezsenności. Uwzględniając wyniki badań obiektywnie oceniających wpływ leków na strukturę snu z użyciem badań polisomnograficznych (PSG) do leczenia bezsenności zalecono stosowanie tylko 8 z ocenianych leków: 3 leków do leczenia zarówno zaburzeń zasypiania, jak i utrzymania snu – eszopiklon, zolpidem i temazepam, 2 leków do leczenia tylko zaburzeń utrzymania snu – suworeksant i doksepina i 3 leków do leczenia tylko zaburzeń zasypiania – zaleplon, triazolam i ramelteon [15]. Nie wyklucza to możliwości stosowania innych leków w leczeniu zaburzonego snu. W zaleceniach brytyjskich sedatywnie leki przeciwdepresyjne są wskazywane np. jako podstawowa metoda leczenia

bezsenności współistniejącej z depresją [16]. W Polsce w terapii bezsenności korzysta się przede wszystkim z leków wpływających na receptor typu A kwasu gamma-amino masłowego (GABA-A) i niektórych leków przeciwdepresyjnych o działaniu sedatywnym [14,17].

Benzodiazepiny są agonistami receptora GABA-A, które niezależnie od rodzaju cząsteczki, są zalecane, tak przez AASM, jak i przez Europejskie Towarzystwo Badań Snu, w krótkotrwałym leczeniu bezsenności – czas terapii trwający nie dłużej niż 4 tygodnie [13-15]. Zalecenie benzodiazepin w leczeniu bezsenności jest uzasadnione w sytuacji pogorszenia snu związanego z silnie stresującym wydarzeniem lub istotną zmianą życiową ponieważ leki te posiadają dodatkowe działanie uspokajające, co powoduje, że w stanach stresu, lęku, niepokoju i napięcia psychicznego ich skuteczność w krótkotrwałym leczeniu bezsenności jest wyższa niż innych grup leków. Natomiast w leczeniu przewlekłym bezsenności (czyli powyżej 6 tygodni) ich skuteczność jest niska i dlatego nie jest to zalecana forma postępowania. Sugerowaną metodą leczenia przewlekłej bezsenności jest terapia poznawczo-behawioralna, która w przypadku braku pełnej skuteczności powinna być łączona z doraźnym stosowaniem leków nasennych, np. tylko 2-3 dni w tygodniu, lub innych grup leków zalecanych do leczenia tego schorzenia. Pacjent, z bezsennością przewlekłą, jeśli nie jest ona związana z chorobami somatycznymi, u którego po 4-6 tygodniach leczenia nie następuje poprawa, powinien być kierowany do lecznictwa psychiatrycznego w celu zastosowania innych metod terapii. Wystąpienie znacznego pogorszenia snu lub nawet całkowitej bezsenności (tzw. bezsenności z odbicia) w sytuacji braku podania przewlekle stosowanej BDZ nie jest dowodem na wysoką skuteczność farmakoterapii. Jest to spowodowane rozwojem tolerancji, a w dalszej kolejności uzależnienia od leków nasennych, które są wówczas stosowane z powodu lęku przed pogorszeniem snu, a nie ze względu na ich wysoką skuteczność. Krótkotrwałe, objawowe leczenie bezsenności z zastosowaniem benzodiazepin powinno uwzględniać leki, które są zarejestrowane do leczenia bezsenności (np. estazolam, lormetazepam, nitrazepam, temazepam) i są zalecane w aktualnych standardach farmakoterapii tego zaburzenia. W leczeniu bezsenności preferowane powinny być BDZ słabo działające (w porównaniu z diazepamem), o krótkim lub średnim okresie półtrwania, nieposiadające aktywnych metabo-

litów, np. temazepam, który jest jedynym dostępnym w Polsce lekiem z grupy BDZ rekomendowanym przez AASM do leczenia bezsenności pierwotnej. Inne BDZ, np. estazolam, powinny być stosowane tylko w leczeniu ciężkich postaci bezsenności lub bezsenności współistniejącej z innymi zaburzeniami. Zalecenie, aby w leczeniu bezsenności nie stosować silnych BDZ, wynika z obserwacji, że główną trudnością w stosowaniu tych leków jest nie rozpoczęcie, ale zakończenie ich podawania. Odstawienie przewlekle przyjmowanych silnych BDZ (np. estazolam, klonazepam, lorazepam, midazolam) u pacjenta z przewlekłą bezsennością jest trudnym zadaniem nawet w lecznictwie specjalistycznym [13,15,18-22].

Niestety wyniki badań wskazują na powszechne stosowanie benzodiazepin – są one jedną z najczęściej nadużywanych nielegalnie lub wydawanych na receptę substancji wśród dorosłych i młodzieży w USA (około 2,2% populacji) [23]. Dane nadużywania benzodiazepin na całym świecie wydają się być podobne do tych zgłaszanych w USA [24].

Drugą grupą leków oddziałujących na receptor GABA są agoniści receptora benzodiazepinowego: zopiklon, zaleplon, zolpidem i eszopiklon – leki Z, które modyfikują selektywnie aktywność podjednostki $\alpha 1$ receptorów GABA-A, co powoduje specyficzne działanie nasenne, bez uruchomienia efektów przeciwdrgawkowych czy miorelaksacyjnych [11]. Substancje z tej grupy były oceniane w bardziej rygorystycznych (w porównaniu z benzodiazepinami) badaniach klinicznych, wciąż jednak brakuje silnych podstaw do sformułowania zaleceń. AASM zaleca stosowanie eszopiklonu (w dawce 2–3 mg wieczorem) oraz zaleplonu (w dawce 5 lub 10 mg) oraz zolpidemu (w dawce 10 mg) w bezsenności z trudnościami z zaśnięciem. W przypadku zaburzeń utrzymania snu (wybudzeń śródnocnych, przedwczesnego budzenia się) eksperci AASM zalecają eszopiklon (w dawce 2–3 mg) oraz zolpidem (w dawce 10 mg). Autorzy zaleceń wskazują, że agoniści receptora benzodiazepinowego wykazują równą skuteczność co benzodiazepiny a czas terapii nie powinien przekraczać 4 tygodni [14,15]. Leki Z są bezpiecznymi środkami w leczeniu krótkotrwałej bezsenności. Zdarzenia niepożądane wynikają przeważnie z niewłaściwego ich stosowania [25]. Jamróży i wsp. przedstawili opis dziewięciu przypadków osób uzależnionych od zolpidemu oraz jednej osoby uza-

leźnionej od zopiklonu. Większość z opisywanych osób stosowała leki również w ciągu dnia w celach przeciwlękowych i „energetyzujących”. Troje pacjentów stosowało zolpidem w celu przeciwbólowym [26].

Pomimo zaleceń ograniczenia przepisywania benzodiazepin i leków Z do krótkotrwałego stosowania (≤ 4 tygodnie), aby zminimalizować niekorzystne skutki ich przyjmowania (objawy uzależnienia i odstawienia) wytyczne te są często nie przestrzegane – długotrwałe stosowanie tych leków utrzymuje się na całym świecie. W wielu krajach w ostatnich latach nie odnotowano znaczących zmian lub jedynie niewielkie spadki w zażywaniu benzodiazepin co jest kompensowane przez zwiększone przepisywanie leków Z, dla których brakuje dowodów na korzystniejszy profil ryzyka [27].

Niektóre badania oceniające obie grupy leków wykazały związek z gorszą funkcją poznawczą i/lub z spadkiem funkcji poznawczych. To działanie amnestyczne, czyli hamujące procesy zapamiętywania może powodować ryzyko nieświadomego nadużywania tych leków – dana osoba, nie pamiętając, że już zalecaną dawkę przyjęła, sięga po kolejną tabletkę [28,29].

Podsumowanie

Leczenie bezsenności jest poważnym wyzwaniem dla każdego lekarza, wymagającym wnikliwej diagnozy klinicznej oraz identyfikacji czynników somatycznych i psychologicznych wpływających na jakość snu. Dokładne badania diagnostyczne umożliwiają wykrycie chorób współistniejących, w których zaburzenia snu są jednym z objawów.

Leczenie farmakologiczne w terapii bezsenności powinno być postępowaniem drugiego rzutu, w przypadku nieskuteczności lub niewielkiego efektu prawidłowo prowadzonej interwencji nefarmakologicznej. Farmakoterapia mimo, że wydaje się najprostszym i najłatwiejszym sposobem, zawsze jest obciążona ryzykiem działań niepożądanych i odległymi konsekwencjami. Lekceważy się podstawowe zasady farmakoterapii bezsenności, takie jak unikanie polipragmatyzacji czy łączenia leków z alkoholem i innymi substancjami psychoaktywnymi. Dlatego przed jej włączeniem w proces terapeutyczny istotna jest edukacja pacjenta w zakresie możliwości wpływu na prawidłową higienę snu, zmiany nawyków i trybu życia oraz konsekwencji prowadzonej terapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

- Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020;26(4):S76-S84.
- Moloney ME, Ciciurkaite G, Brown RL. The medicalization of sleeplessness: results of U.S. office visit outcomes, 2008-2015. *SSM Popul Health.* 2019;8:100388.
- Sutton EL. Insomnia. *Ann Intern Med.* 2021;174(3):ITC33-ITC48.
- Suh S, Cho N, Zhang J. Sex Differences in Insomnia: from Epidemiology and Etiology to Intervention. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(9):69.
- Ostovar-Kermani T, Arnaud D, Almaguer A, et al. Painful Sleep: Insomnia in Patients with Chronic Pain Syndrome and its Consequences. *Folia Med (Plovdiv).* 2020;62(4):645-54.
- Abbasi M, Yazdi Z, Rezaie N. Sleep disturbances in patients with rheumatoid arthritis. *Niger J Med.* 2013;22(3):181-6.
- Mustafa M, Bawazir Y, Merdad L, et al. Frequency of sleep disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol.* 2019;11:163-71.
- Freitas DC, Schlosser TC, dos Santos AA, et al. Association between insomnia and rheumatoid arthritis in elderly. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47(4):869-75.
- Westhovens R, Van der Elst K, Matthys A, et al. Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(1):31-40.
- Purabdollah M, Lakdizaji S, Rahmani A, et al. Relationship between sleep disorders, pain and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Caring Sci.* 2015;4(3):233-41.
- Łoza B. Leki Z w leczeniu bezsenności. *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny Review of clinical neuropsychiatry.* 2018;10(1):7-11.
- Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care.* 2016;5(4):780-4.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700.
- Siemiński M, Skorupa Ł, Wiśniewska-Skorupa K. Diagnostyka i terapia bezsenności w praktyce ogólnolekarskiej. Część II: Terapia bezsenności. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2019; 13(1):12-8.
- 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(02):307-49.
- Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. *J Psychopharmacol.* 2019;33(8): 923-47.
- Heitzman J. Postępowanie w przypadku bezsenności i zaburzeń snu. *LEKARZ POZ* 2021;3:205-15.
- Bieńkowski P, Samochowiec J, Sienkiewicz-Jarosz H, et al. Bezpieczne stosowanie benzodiazepin w podstawowej opiece zdrowotnej – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *LEKARZ POZ* 2019;3-4:177-93.
- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165:125-33.
- Hajak G, Bandelow B, Zulley J, Pittrow D. "As needed" pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia – assessment of a novel intervention strategy in a primary care setting. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:1-7.
- Szelenberger W. Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem. *Sen* 2006; 6:A1-10.
- Wichniak A. Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu. W: Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica, Gdańsk* 2015; 224-49.
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2018b. 2017 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/cbhsq-reports>.
- Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, et al. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2019;200:95-114.
- Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med toxicol* 2013;9(2):163-71.

26. Jamróży A, Habrat B, Basińska-Starzycka A. Uzależnienie od niebenzodiazepinowych leków nasennych: opis dziesięciu przypadków. *Alkoholizm i Narkomania* 2009;22(1):87-105.
27. Lynch T, Ryan C, Hughes CM, et al. Brief interventions targeting long-term benzodiazepine and Z-drug use in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2020;115(9):1618-39.
28. Dyer AH, Laird E, Hoey L, et al. Long-term anticholinergic, benzodiazepine and Z-drug use in community-dwelling older adults: What is the impact on cognitive and neuropsychological performance? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(11):1767-77.
29. <https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/uzaleznienia/277116,naduzywanie-i-uzaleznienie-od-lekow-uspokajajacych-i-nasennych>.