



NEODORM MR

ПРОДУКТОВА МОНОГРАФІЯ

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	2
I. НЕВРОФИЗИОЛОГИЯ НА СЪНЯ	3
Нормален сън. Стадии на съня при здрави хора	3
Механизми на образуването на съня	6
II. ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА НА НАРУШЕНИЯТА НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО	7
Определение за Инсомния и Етиология	7
III. СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НАРУШЕНИЯТА НА СЪНЯ	12
IV. ХИМИЧЕН СЪСТАВ И ФАРМАКОЛОГИЯ НА NEODORM MR	16
5-хидрокситриптофан	16
Мелатонин	17
L – теанин.....	17
β–фенил ГАМК.....	18
V. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА НА NEODORM MR	19
VI. МЕХАНИЗМИ НА ДЕЙСТВИЕ НА NEODORM MR	21
VII. ИНДИКАЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА NEODORM MR	26
VIII. ДОЗИРАНЕ НА NEODORM MR	27
IX. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА NEODORM MR С ЛЕКАРСТВА И ХРАНИ	27
X. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НА NEODORM MR	28
XI. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ НА NEODORM MR	28
XII. БИБЛИОГРАФИЯ	29

ВЪВЕДЕНИЕ

Нарушенията на съня и бодърстването са сред най-честите проблеми в съвременното ежедневие. Срещат се при всички възрасти и раси, и се наблюдават във всички култури и страни. Проявяват се при приблизително 33% до 50% от възрастното население. Основните рискови фактори за безсъние включват увеличаване на възрастта, женски пол, съпътстващи заболявания (соматични, психиатрични, употребата на психоактивни вещества и др.), работа на смени, и вероятно безработицата и по-нисък социално-икономически статус.

Терминът „Инсомния (безсъние)“ се използва в различни контексти като се отнася към специфични симптоми или специфично нарушение на съня и бодърстването. Обичайно, нарушенията на съня и бодърстването се определят като субективно оплакване, изразяващо се в трудно заспиване, трудно поддържане на съня, недостатъчна продължителност, чести нощни събуждания или липса на отпочиналост и бодрост, като това води до нарушаване на ежедневните дейности.

Безсънието има огромно негативно въздействие върху общото здравословно състояние. Множество епидемиологични изследвания показват връзка между безсънието с по-лошия здравен статус и качеството на живот. Безсънието обикновено се свързва с дневна умора и разстройства на настроението като раздразнителност, дисфория, напрежение, безпомощност и депресия. Хроничното безсъние е свързано с повишена заболеваемост и смъртност. Типични съпътстващи заболявания са респираторните (астма, хронично обструктивно белодробно заболяване, хроничен бронхит), следвани от ревматологични, сърдечно-съдови (коронарна болест на сърцето, високо кръвно налягане), мозъчно-съдови заболявания (инсулт), диабет и хроничен болков синдром.

В допълнение към здравословните проблеми, пациентите с хронично безсъние са с увредено социално и професионално функциониране.

Фармакоикономически изследвания проведени в САЩ показват, че пациентите с безсъние, по-често използват здравни услуги, като преките и непреките разходи за здравеопазване са до 3 пъти по-големи за тази група хора.

I. НЕВРОФИЗИОЛОГИЯ НА СЪНЯ

НОРМАЛЕН СЪН. СТАДИИ НА СЪНЯ ПРИ ЗДРАВИ ХОРА

Сънят е нормално, обратимо състояние на загуба на перцепция и липса на отговор към околната среда. Времето за сън отнема една трета от живота на човека. Основният метод за изследване на съня е полисомнографията (ПСГ). Според стандартните критерии провеждането на полиграфско изследване на три системи е достатъчно за оценка на съня. Това са електроенцефалография (ЕЕГ), електроокулография (ЕОГ) и електромиография (ЕМГ). В определени случаи е възможно мониторирането и на други показатели.

Според стандартните полисомнографски критерии се разграничават два вида сън: сън с не-бързи очни движения (Non-rapid eye movement sleep – NREM сън) и сън с бързи очни движения (Rapid eye movement sleep – REM сън). Non – REM съня се състои от четири стадия:

СТАДИЙ 1 – въвеждане в съня.

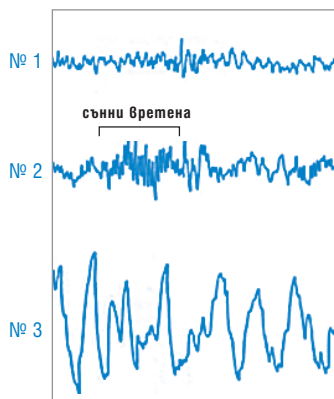
Първият стадий на съня се характеризира с прехода от будно състояние към сън. Той продължава между 3 и 10 минути. ЕЕГ активността е относително нисковолтажна със смесена честота. През този стадий на съня, ЕЕГ активността е с относително най-висока амплитуда, алфа вълните изчезват и се появяват тета вълни. Този стадий трае от 3 до 8% от общото времетраене на съня, сънят е повърхностен и има нисък праг на събуждане.

СТАДИЙ 2 – лек, повърхностен сън.

ПСГ във втория стадий се характеризира с преходни пикове и спагове или позитивни и негативни вълни, наречени „сънни вретена“. Тези вълни отразяват циклични промени в мускулния тонус, където има редуване на висок тонус и мускулна релаксация. Сърдечната честота и телесната температура намаляват. През този стадий тялото се подготвя да навлезе в дълбок сън. Продължителността на вторият стадий е средно между 10 и 25 минути.

Фигура 1.

ЕЕГ запис на 3-те стадия на Non-REM съня



СТАДИИ 3 И 4 – дълбок сън.

Стадии 3 и 4 се характеризират с бавни делта вълни с честота 0,5 – 2 Hz, като амплитудата на вълните е по-голяма през стадий 4. През тези стадии се наблюдава по-нататъшно намаление на мускулния тонус.

Стадии 3 и 4 имат висок праг на събуждане; пробуждането е трудно, лицата най-често са объркани, неориентирани, имат автоматизми в поведението и неясен говор. Тези два стадия често се обединяват и се наричат бавновълнов (дълбок) сън. Те имат продължителност от 16 до 25% от общото време на съня.

В етапи 3 и 4 невроналната активност, кръвното налягане и сърдечната честота са ниски. Наблюдава се общо намаление на мозъчния кръвоток, притока на кислород и метаболизма на глюкозата.

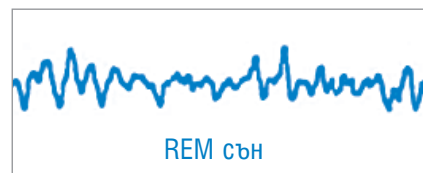
REM сън

REM сън настъпва след не-REM сън и се характеризира с нисковолтажни десинхронизирани алфа и тета вълни, липса на мускулен тонус и периодична поява на бързи очни движения.

REM сънят има сравнително висок праг на събуждане и заема от 20 до 25% от общото времетраене на сън. REM сънят е състояние, при което се появяват по-голяма част от съновиденията. Той се нарича също парадоксален, десинхронизиран, активен или сън със съновидения.

Феномен, уникален за REM сън, е пълната загуба на активност от антигравитационната мускулатура. Само диафрагмата и екстраокуларните мускули запазват тонуса си по време на REM сън.

Фигура 2.
ЕЕГ на REM сън.

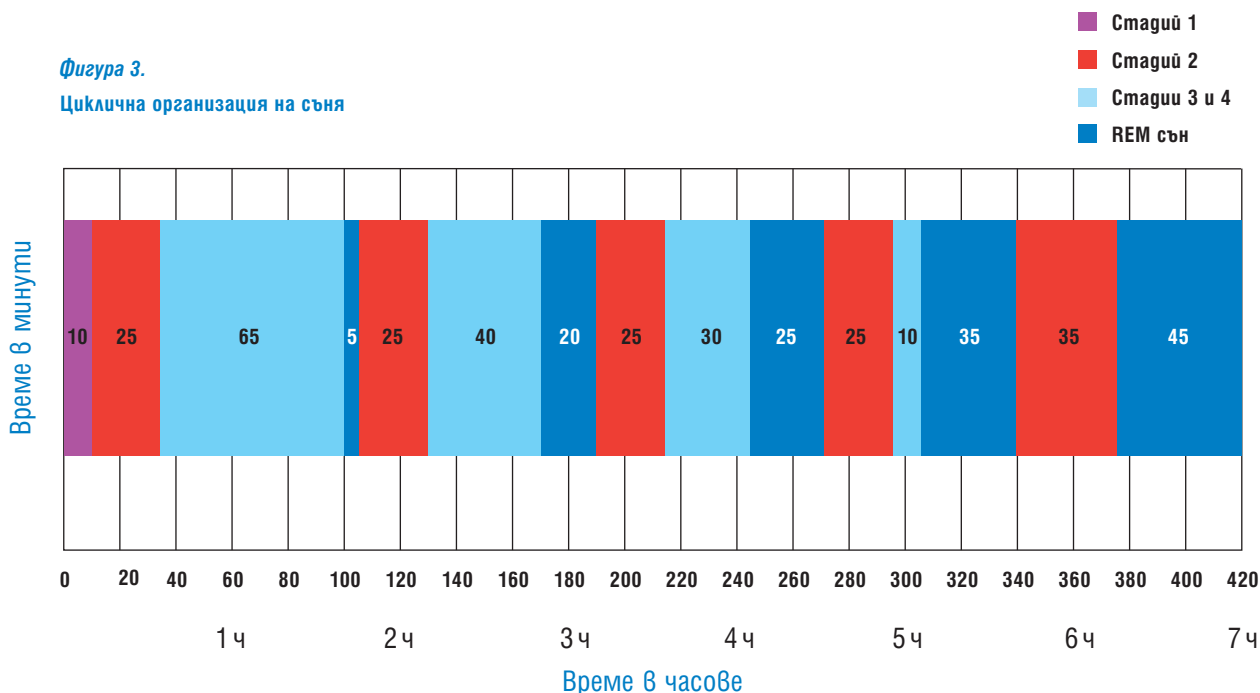


Циклична организация на съня

При здрави лица нормалният сън има определена циклична организация. Той започва със стадий 1, преминава през етапи 2, 3 и 4 на NREM сън и накрая следва REM стадия на сън. По този начин завършва един цикъл на сън. Средната му продължителност е около 90 минути, а в продължение на цялата нощ се регистрират от 4 до 6 последователни цикъла.

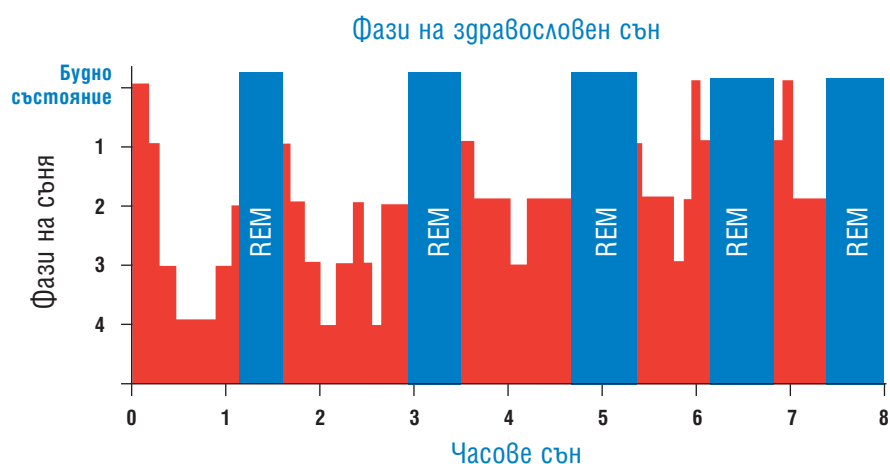
Първият цикъл на сън има най-голяма продължителност – до 120 минути. При млади хора приблизително 75% от нощното време на сън представлява NREM сън (3–8 % етап 1; 50% етап 2, 20% етапи 3 и 4) и около 25% са REM сън. Освен това, етап 4 се наблюдава най-често в първи и втори цикъл на сън, докато в следващите цикли завършва често само до етап 3 на NREM сън. REM сънят в първия цикъл е краткотраен и има продължителност от няколко минути, но в следващите цикли се увеличава и може да достигне до 50% от времетраенето на последния цикъл. Подобна е и динамиката на етап 2 от NREM сън, който в началните цикли е краткотраен, а в последния може да се регистрира само етап 2 и REM сън.

Фигура 3.
Циклична организация на съня



Наблюдават се и възрастови промени в цикличната организация на съня. Много често времетраенето на стадий 4 на NREM съня след 50-годишна възраст се редуцира с над 50%. Общото времетраене на съня също намалява, но се увеличава продължителността на стадий 1, докато намаляват стадий 2 и REM. Структурата на съня с напредване на възрастта показва намаляване на продължителността на първия цикъл, фрагментираност на съня и чести пробуждания, преобладаващи в първия и последния цикъл на съня.

Фигура 4.
Хипнограма на REM и NREM сън на здрав човек



Хипнограмата на здрав човек е строго индивидуална и рядко фазите на съня следват стриктно теоретичния модел. В дадения пример, има кратко събуждане на 6-ия и 7-мия час от началото на съня.

МЕХАНИЗМИ НА ОБРАЗУВАНЕТО НА СЪНЯ

Механизми на състоянието бодрост – сън

Състоянието на бодрост се дължи на корова активация, осъществявана от ретикуларната формация в мозъчния ствол. Заедно със задния хипоталамус, субталамуса и базалните ядра, те образуват активиращата система на мозъка, която го държи буден.

Биологичният часовник, осъществяващ цикъла бодрост – сън е разположен в супрахиазмалните ядра на хипоталамуса. Светлинната информация се провежда до тях и след това предизвиква секреция на мелатонин в хипофизата. Ендогенният **мелатонин** е най-важният биологичен маркер на циркадните ритми при човека. Хипнотичният ефект на мелатонина е свързан с инхибирането на невроналната активност чрез активиране на мелатониновия рецептор MT1 в хипоталамуса.

Ацетилхолинът е отговорен за основните активиращи процеси при събуждане и по време на REM съня.

Лекарства, които увеличават **норадреналина** в синаптичната цепка (трициклични антидепресанти и моноаминооксидазни инхибитори) потискат REM съня вероятно чрез α -адренергичните рецептори.

Серотонинът участва в регулирането на цикъла бодрост и сън, както и в регулирането на фазите на съня. Повишените нива на серотонин се свързват с индукцирането и поддържането на съня. Серотонинът е основният и единствен субстрат за синтез на мелатонин. Също така серотонинът участва в процесите на събуждане и бодрост.

ГАМК е най-широко разпространения инхибиторен невротрансмитер в мозъка. Повишените му нива се свързват със седация и снижаване на тревожността. Също така ГАМК участва и в регулацията на мускулния тонус. Действието на ГАМК се свързва с взаимодействието и с три типа ГАМК рецептори: GABA-A, GABA-B и GABA-C. При свързването на ГАМК или ГАМК агонист към GABA рецептор се освобождават хлорни йони в невроните. Това води до увеличаване на отрицателния електрически заряд във вътрешната страна на мембраната на неврона, което инхибира активирането на нови потенциали на действие и предаване на импулс. По този начин ГАМК намалява активността на мозъчните клетки и предизвиква седация. Вещества, взаимодействащи с рецепторите на ГАМК са бензодиазепините, барбитуратите, L-теанина, таурина и някои производни на цистеина.

Таблица 1.

Невротрансмитери и сън

Ендогенен невротрансмитер	Поддържа бодърстването	Стимулира съня	Агенти, стимулиращи бодърстването	Агенти, предизвикващи сън	Агенти, предизвикващи сегация
ГАМК		v	Антагонисти	Агонисти (бензодиазепини)	Агонисти
мелатонин		v		M1 и M2 агонисти	
аденозин		v	Антагонисти (кофеин)		
норадреналин	v		Агонисти		α1 антагонисти
допамин	v		Агонисти	Агонисти	
серотонин*	v		Инхибитори на обратния захват	5HT2 антагонисти, 5-хидрокситриптофан	
хистамин	v		H3 антагонисти	H1 антагонисти	H1 антагонисти
ацетилхолин	v				Мускаринови антагонисти
орексин	v			OR1 и/или OR2 антагонисти	

*Серотонинът играе специфична двойна роля в цикъла на бодрост и сън. От една страна, се синтезира в големи количества в будно състояние, а от друга страна, серотонинът има основна роля в процеса на заспиване и в NREM стадията на съня. Тези 2 процеса се регулират от ритмичната активност на таламуса. Таламуса предопределя регионите в мозъка, в които нивата на серотонин да се повишат или понижат. В будно състояние и когнитивна активност, таламуса активно комуникира с кората, а при заспиване тази комуникация е инхибирана.

II. ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА НА НАРУШЕНИЯТА НА СЪНЯ И БОДЪРСТВАНЕТО

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗА ИНСОМНИЯ И ЕТИОЛОГИЯ

Инсомнията като симптом се свързва с трудности в иницирането или поддържането на съня, ранно събуждане или неотморяващ сън, който продължава повече от 4 седмици.

Инсомнията като заболяване изисква към горните оплаквания да се добави и значително нарушение в дневното функциониране като умора, нарушения във вниманието, концентрацията или паметта; нарушения в настроението и раздразнителност; податливост към грешки и инциденти на работа или по време на шофиране; напрежение, главоболие или гастроинтестинални оплаквания като отговор на липсата на сън; загриженост заради липсата на сън.

Главните симптоми са нарушено заспиване, често пробуждане през нощта и ранно събуждане, неотморяващ сън и симптоматика през деня като нервност, уморяемост, паметови и концентрационни нарушения.

Различават се два основни типа инсомнии: първични (идиопатични) и психофизиологични (вторични) инсомнии.

Идиопатичните инсомнии обикновено са с голяма продължителност, понякога от ранно детство и нямат връзка с наличие на неврози, депресии и други психиатрични, и вътрешни заболявания. При пациентите е налице намален нощен сън с по-малко дълбоки стадии, като при някои от тях това може да предизвика и оплаквания от уморемост през деня.

Транзиторните психофизиологични инсомнии (под 3 седмици продължителност) се срещат често като реактивен отговор на стрес, пребиваване в болница, промяна на навичките на сън и/или на времевите зони и в този смисъл са част от ежедневието. Много причини могат да предизвикат или подпомогнат развитието на една хронична инсомния. Психиатрично обусловени (придружени от депресия) са около 50% от инсомниите. Повечето от хроничните инсомнии, продължаващи над година, са фиксирани чрез сложни поведенчески актове.

При хроничните психофизиологични инсомнии най-често става въпрос за трудно заспиване, за което не могат да се намерят утежняващи първични соматични и психиатрични причини. Тази форма на заболяване възниква от съчетаването на следните фактори:

Предоминиращи фактори:

– лек, повърхностен сън и фамилно предразположение; остри нарушения на съня – остри соматични или психични проблеми;

Повтарящи се фактори:

– например: лоша хигиена на съня, работа на смени и др.

Пациентите са изключително фиксирани към факта, че не могат да спят така както те искат. Потискащата представа, че всяка нощ трябва непременно да се спи през цялото време поддържа развитието на инсомнията.

Инсомния могат да причинят следните заболявания и медикаменти:

- Вътрешни заболявания: хипертиреозидизъм, захарен диабет, бронхиална астма, рефлукс-езофагит, сърдечна недостатъчност, стенокардия, артрит, фибромиалгия и др.
- Неврологични заболявания: паркинсонизъм, болест на Alzheimer, състояния след инсулт и краниална травма, невро-мускулни заболявания и др.
- Първични заболявания на съня: циркадни нарушения, синдром на неспокойните крака, дихателни нарушения по време на сън и нарколепсия.
- Алкохол, медикаменти: бета- миметици, стероиди, стимулиращи антидепресанти, бета- блокери, леводопа, тиреоидни препарати, кафе и никотин.
- Психиатрични заболявания: страхови състояния, депресия и шизофрения.

ПРИЧИНИТЕ ЗА БЕЗСЪНИЕ

МОГАТ ДА БЪДАТ КЛАСИФИЦИРАНИ В СЛЕДНИТЕ ОСНОВНИ КАТЕГОРИИ:

ФИЗИЧЕСКИ ПРИЧИНИ.

Безсънието може да бъде причинено от голямо разнообразие от физически причини.

1. Общи:

- Болест на Паркинсон
- Вродена сърдечна недостатъчност
- Базедова болест
- Хипотиреоидизъм
- Чернодробна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност
- Деменция
- Хипогликемия при лошо контролиран диабет
- Хипертония
- Ендокринни нарушения
- Чревни паразити
- Кожни заболявания
- Синдром на неспокойните крака
- Сънна апнея.

2. Състояния свързани с болка:

- Ортопедична болка като: болки в кръста, фрактури, или болка в резултат на костна метастаза
- Ревматични болки
- Невралгия
- Крампи
- Бъбречна колика
- Сърбеж
- Менопаузални горещи вълни.

3. Ситуации, които причиняват нощен дискомфорт:

- Затруднено дишане
- Ноктурия
- Твърде топли или прекалено студени температури в помещенията.

4. Прекратяване на прием на медикаменти и психоактивни вещества

- Транквилизатори
- Аналгетици
- Тютюн
- Алкохол
- Лекарствени средства влияещи на ЦНС.

ПРИЕМ НА МЕДИКАМЕНТИ.

Лекарства, различни от тези, известни със своите стимулиращи ефекти могат да бъдат причина за безсънието, средства потискащи апетита, някои антидепресанти, тиреоидни хормони, антихолинергични средства и симпатикомиметици. Трябва да се има предвид, че диуретици, взети твърде късно през деня, кортикостероиди, както и някои липофилни бета – блокери, които лесно преминават кръвно – мозъчната бариера може да индуцират и безсъние.

ПСИХИЧНИ ПРИЧИНИ.

Най-честите психични причини за безсъние са тревожни психосоциални събития, чиито последици обикновено са временни. Психиатричните заболявания често асоциирани с безсъние са: депресии, тревожност, шизофрения, ОКР, хипомания, анорексия, хроничен алкохолизъм и наркомани.

ПОВЕДЕНЧЕСКИ ПРИЧИНИ.

Много инсомнии се дължат на начина на живот или на специфични навици, като стимулиращи физически или умствени активности преди лягане, системно ставане от сън в различни часове на денонощието, работа на смени. Обичайно безсънието се дължи на комбинация от споменатите по-горе причини.

ПРОГНОЗА И ПРОТИЧАНЕ.

Въпреки комплексността и хроничния характер на инсомнията при постоянство в лечението може да се постигне добър резултат. Идиопатичната инсомния е рисков фактор за развитие на депресия.

Таблица 2.

Дефиниции за диагноза на инсомния според различните класификации

КЛАСИФИКАЦИЯ	СИМПТОМИ	ВРЕМЕНА РАМКА	ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ЕЖЕДНЕВНОТО ФУНКЦИОНИРАНЕ
International Classification of Sleep Disorders (ICSD) and Research Diagnostic Criteria for Insomnia (RDC) (Edinger et al., 2004)	Трудност в: – Иницирането на съня, – Поддържането на съня, събуждане твърде рано или сънят е хронично невъзстановителен, или с лошо качество.	Симптомите възникват въпреки адекватната възможност и обстоятелства за сън.	Най-малко един симптом на увреда на ежедневните дейности: I. Умора или неразположение. II. Понижено внимание, концентрация или паметово нарушение. III. Социална или професионална дисфункция или слабо представяне в училище. IV. Промени в настроението или раздразнителност. V. Сънливост през деня. VI. Намалена мотивация, енергия или инициатива. VII. Склонност за грешки или аварии при работа, или по време на шофиране. VIII. Напрежение, главоболие или стомашно-чревни симптоми в отговор на нарушения сън. IX. Притеснения и фиксация към нарушения сън.
International Classification of Diseases ICD-10 (1992)	Трудности в заспиването и поддържането на съня. Сънят не е отпочиващ.	Три пъти седмично и за повече от 1 месец.	Значителен дистрес или значително увреждане на ежедневното функциониране.
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV	Преобладаващи оплаквания: – Трудности при заспиването, – Трудности при поддържане на съня или – Не-възстановителен сън.	За най-малко 1 месец.	Клинично значим дистрес или увреждане в социални, професионални, или други важни области на функциониране.

III. СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НАРУШЕНИЯТА НА СЪНЯ

Основна цел на лечението е да се повиши степенята на удовлетвореност от съня. Обичайният подход съчетава медикаментозни и немедикаментозни средства, като се вземат предвид всички фактори, предизвикващи безсънието. Това води до подобряване на качеството и количеството на съня, снижава времето за заспиване, намалява нощните събуждания и подобрява ежедневно функциониране.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНИ ИНТЕРВЕНЦИИ.

Немедикаментозните интервенции са насочени към подобряване на хигиената на съня, модифициране на навиците и адаптиране към факторите на заобикалящата среда.

ХИГИЕНА НА СЪНЯ.

Представява лист от препоръки, които пациентите трябва да спазват и са свързани с поведението и условията на околната среда, като насърчават благоприятна атмосфера за подобряване на качеството и количеството на съня:

- Не се насилвайте за сън, спете само колкото ви се спи,
- Физическа активност през деня,
- Регулярни часове за лягане и ставане,
- Без насилие за сън,
- Да не се употребява преди сън – кафе, чай, кола, алкохол, цигари,
- Да не се ляга гладен,
- Добри условия за сън,
- Не си лягайте с тревогите и плановете си.

КОГНИТИВНО–ПОВЕДЕНЧЕСКА ТЕРАПИЯ И РЕЛАКСИРАЩИ ТЕХНИКИ.

При когнитивната терапия, пациентът се обучава да коригира неточните си вярвания за съня, като се потиска прекомерното притеснение/ тревожност от последствията, че не успява да си осигури достатъчно сън.

При релаксационната терапия пациентът се учи да разпознава и да контролира напрежението чрез серия от упражнения, които се състоят от налягане и последваща релаксация на отделни мускулни групи в систематичен ред. Част от обучението съдържа уменията пациентите да се рефокусират от мрачните си мисли, като се съсредоточават върху неутрални или приятни мисли, или образи преди сън.

КОНТРОЛ НА СТИМУЛИТЕ.

Има за цел да се реасоцира леглото/ мястото за спане с място за сън:

- Лягайте само когато ви се спи,
- Не яжте, не гледайте телевизия, не четете, не се тревожете в леглото,
- Ако не заспите за 30 минути, станете и се заемете с ненапрягащи занимания,
- Ставайте по едно и също време дори през уикенда,
- Не спете през деня.

РЕСТРИКЦИЯ НА СЪНЯ.

Тази терапия се основава на факта, че прекомерното време прекарано в леглото често увековечава безсънието. Ограничаването на времето, прекарано в леглото води до по-ефикасен сън, който е едновременно по-качествен, по-редовен и предвидим. Времето прекарано в леглото е позволено да се увеличи, когато пациентите демонстрират продължаваща способност да спят по-ефикасно. Времето прекарано в леглото се регулира на база оценката за ефикасността на съня, която представлява съотношението на прекараното време в леглото спрямо времето на сън в проценти. Времето прекарано в леглото се увеличава с 15–30 минути за седмица, ако това съотношение е >85%, времето остава същото при 80–85% и се намалява с 15–30 минути за една седмица при съотношение <80%. Правят се периодични (еже-седмични) корекции до постигане на оптимална продължителност на съня. Рестрикцията на съня трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с професии, за които липсата на сън може да има вредни последствия, като професионални шофьори, оператори на тежки машини, пилоти и др.

МЕДИКАМЕНТОЗНИ СРЕДСТВА, ИЗПОЛЗВАНИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ИНСОМНИЯТА.

Медикаментите, използвани при нарушенията на съня се прилагат с цел предизвикване на по-бързо заспиване, намаляване на нощните събуждания, увеличаване на общата продължителност на съня и подобряване на качеството на съня.

Таблица 3.
Медикаменти, използвани
при нарушения на съня

ГРУПИ МЕДИКАМЕНТИ	МЕДИКАМЕНТ / ДОЗА
Бензодиазепини с кратък ефект	Triazolam 0.125 – 0.25 mg
	Midazolam 7.5 – 15 mg
Бензодиазепини с интермедиерен ефект	Temazepam 15 – 30 mg
	Alprazolam 0.25 – 0,5 mg
Бензодиазепини с продължителен ефект	Flurazepam 15 – 30 mg
	Diazepam 2,5 – 10 mg
	Clorazepate 7,5 – 15 mg
	Clonazepam 0,5 – 2 mg
	Zolpidem 5 – 10 mg
	Zopiclon 7.5 – 15 mg
Агонисти на мелатониновия рецептор	Agomelatin 25 – 50 mg
Антихистамини	Diphenhydramine 25 – 50 mg
Седращи антидепресанти	Amitriptylin 10 – 75 mg
	Trazodone 25 – 100 mg
	Imipramine 25 – 100 mg

ОГРАНИЧЕНИЯ НА МЕДИКАМЕНТОЗНИТЕ СРЕДСТВА, ИЗПОЛЗВАНИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА НАРУШЕНИЯТА НА СЪНЯ.

В терапевтичен аспект все още се търси “идеалният хипнотик”, който да повлиява едновременно всички основни оплаквания при нарушенията на съня и богърстването: трудности в иницирането или поддържането на съня, ранно събуждане или неотморяващ сън, както и значително нарушение в дневното функциониране, като умора, нарушения във вниманието, концентрацията или паметта, нарушения в настроението и раздразнителност, податливост към грешки и инциденти на работа.

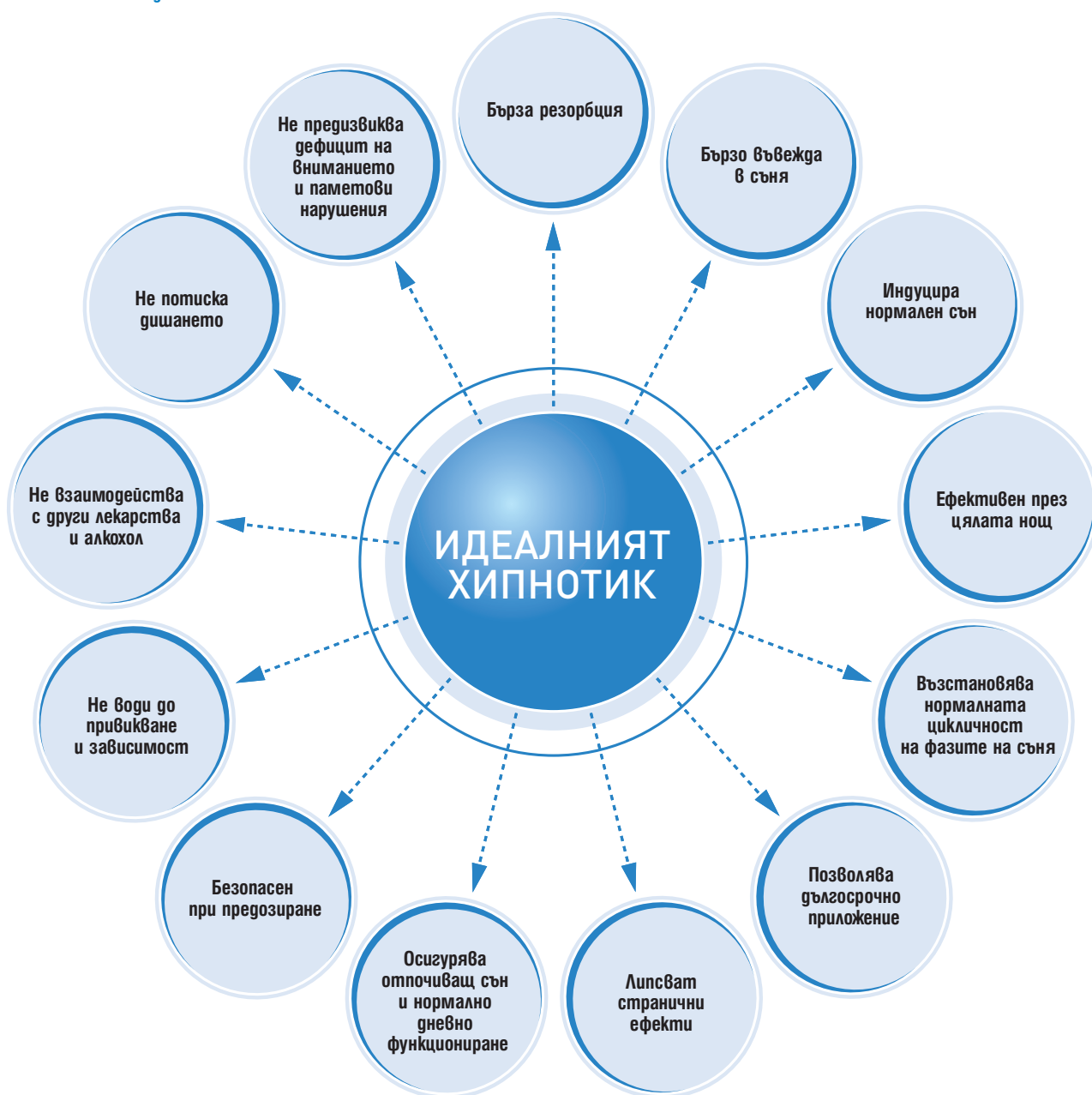
Съществуващите терапии в момента повлияват един или няколко аспекта на заболяването като най-често съкращават латентността на съня и удължават продължителността му, като за сметка на това не възстановяват нормалната цикличност на фазите на съня, сънят е некачествен, поради което се уврежда и дневното функциониране.

Потискането на Стадии 3 и 4 на съня (бавновълновият сън) е характерно за бензодиазепините, както и за средства като zopiclon, zolpidem, zaleplon и eszopiclon. Потискането на бавновълновия сън увеличава времето на REM съня и нарушава здравословната физиология на фазите на съня. Това е причината след употребата на тези средства сънят да не е отпочиващ и да се проявяват характерните за тях странични ефекти: нощни кошмари, сънливост, паметови нарушения, лесна уморяемост, обърканост и гр.

Седраците трициклични антидепресанти, мелатонина и агонистите на мелатониновия рецептор потискат REM съня. Съкращаването на REM съня нарушава физиологичната цикличност на фазите на съня, като води до неотпочиващ сън и нарушения в дневното функциониране като раздразнителност, резки промени в настроението, трудности във възприемането на нова информация и др.

Успоредно с тези ограничения при голяма част от средствата стои и въпросът с възможността да се прилагат дългосрочно, рискът от привикване и зависимост, относително високата честота на страничните ефекти и др.

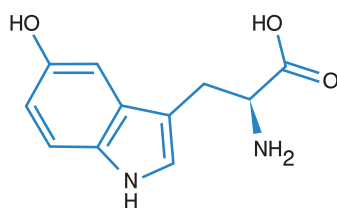
Фигура 5.
Изисквания към "идеалният хипнотик".



IV. ХИМИЧЕН СЪСТАВ И ФАРМАКОЛОГИЯ НА NEODORM MR

Всяка таблетка NEODORM MR съдържа:

- мелатонин – 4 mg,
- L – теанин – 200 mg,
- 5-хидрокситриптофан (5-НТР) – 50 mg,
- β-фенил ГАМК (phenibut) – 50 mg.



Фигура 6.

Структурна формула на 5-хидрокситриптофан.

5-ХИДРОКСИТРИПТОФАН

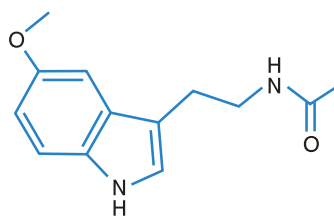
5-хидрокситриптофан [2-амино-3-(5-хидрокси-1H-индол-3-ил) пропаноева киселина], представлява безцветен кристален прах, който е малко разтворим във вода. Молекулната му маса е 220,225. Емпиричната му формула е: $C_{11}H_{12}N_2O_3$.

5-хидрокситриптофанът е естествено продуцирана от организма ароматна аминокиселина, която се синтезира от есенциалната аминокиселина L-триптофан. 5-хидрокситриптофан се използва клинично повече от 30 години. Клиничната ефикасност на 5-хидрокситриптофан се дължи на неговата способност да повишава нивата на серотонин в централната нервна система. След перорален прием на 5-хидрокситриптофан се увеличават нивата и на други невротрансмитери в ЦНС като мелатонин, допамин, норадреналин и бета-ендорфин.

5-хидрокситриптофан се абсорбира напълно след перорален прием, като над 80% се свързва с плазмените протеини. Пикови плазмени концентрации се достигат за около 2 часа след прием, а плазменият му полуживот е около 1.6 часа.

Абсорбцията на 5-хидрокситриптофан не се влияе от наличието на други аминокиселини и може да бъде приеман по време на хранене без да се намали ефективността или бионаличността му. За разлика от L-триптофан, 5-хидрокситриптофан не може да бъде отклонен към продукцията на ниацин или протеини.

Използваният от мозъчните клетки серотонин трябва да се произведе от невроните, тъй като серотонина не преминава кръвно мозъчната бариера. Поради това синтеза на серотонин зависи много от наличността на 5-хидрокситриптофан и L-триптофан в централната нервна система (ЦНС). 5-хидрокситриптофанът преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера посредством пасивен транспорт, докато L-триптофан изисква наличие на транспортна молекула за да навлезе в ЦНС. Тъй като L-триптофан споделя тази транспортна молекула с няколко други аминокиселини, наличието на тези конкурентни аминокиселини може да инхибира транспорта на L-триптофан в мозъка.



Фигура 7.

Структурна формула на мелатонин.

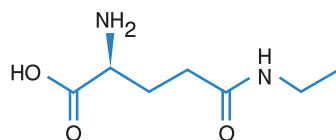
МЕЛАТОНИН

Мелатонин (N-[2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)етил]ацетамид) е медиатор, произведен на серотонина. Представява бял кристален прах, без мирис и е неразтворим във вода. Молекулната му маса е 232,278. Емпиричната му формула е $C_{13}H_{16}N_2O_2$.

Мелатонинът е естествен хормон, образуван от пинеалната жлеза и е близък по структура със серотонина. Физиологично, секрецията на мелатонин нараства след смрачаване, достига своя връх между 2–4 часа през нощта и намалява през втората половина на нощта. Мелатонинът е свързан с контрола на циркадните ритми и поддържане на цикъла на бодърстване и сън. Мелатонинът притежава хипнотичен ефект и предизвиква повишена нагласа за сън.

Перорално приетият мелатонин се абсорбира напълно, но резорбцията му може да намалее до 50% с напредване на възрастта. Кинетиката на мелатонин е линейна в рамките на дози от 2 до 8 mg. Пиковите плазмените концентрации настъпват между 45–тата минута и първия час. Свързването на мелатонин с плазмените протеини е приблизително 60%. Бионаличността му е от порядъка на 15%.

Около 85% от приетата доза мелатонин се метаболизира при първото преминаване (first pass effect) през черния дроб. Чернодробният метаболизъм на мелатонина се извършва от системата на цитохром P450 (от изоензимите CYP1A1, CYP1A2 и от CYP2C19). Скоростта на абсорбция и пиковите плазмени концентрации на мелатонин се влияят от прием на храна. Присъствието на храна забавя абсорбцията на мелатонин, води до 4 пъти по-бавно достигане на пикови плазмени концентрации и до 10% по-ниски пикови плазмени концентрации.



Фигура 8.

Структурна формула на L-теанин.

L-ТЕАНИН

L-теанин ((N-етил-L-глутамин или L-глутамов -γ-моноетиламид)) е аминокиселина. Представява безцветен кристален прах, разтворим във вода, без мирис. Молекулната му маса е 174,20. Емпиричната му формула е $C_7H_{14}N_2O_3$.

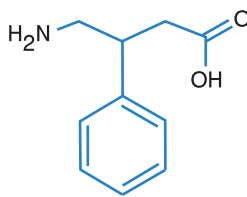
L-теанин е изолиран и идентифициран за първи път в листа от зелен чай (Camellia Japonica, Sinensis) през 1949 г. от Sakato и в гъбите (Xerocomus badius) в началото на 1950 (Казимир и сътр., 1960). В традиционната медицина е използван като релаксиращ агент.

В множество фармакологични проучвания са доказани следните ефекти на L-теанина върху различни невротрансмитерни системи в ЦНС:

- Инхибиране на обратното захващане и транспорта на глутамат чрез инхибиране на глутаматния транспортер. (Sadzuka et al., 2001);
- Повишаване на концентрацията на γ-аминомаслена киселина (GABA). (Kimura and Murata, 1971);
- Увеличаване на секрецията на допамин в стриатума (Yokogashi et al., 1998);
- Увеличаване на нивата на серотонин в специфични области на мозъка – стриатум, хипокампус и хипоталамус (Yokogashi et al., 1998);

- Невропротективни ефекти в хипокампуса чрез блокада на редица глутаматни рецептори, като NMDA (N-метил – D-аспартам) и AMPA (α-амино – 3-хидрокси – 5-метилизоксазол – 4-пропионова киселина). (Kakuda, 2002; Kakuda et al., 2000; Lu et al., 2004).
- По време на почивка, L-теанин увеличава активността в ЕЕГ (Palva and Palva, 2007), което показва висока степен на релаксация, измерена през различни периоди между 40 и 105 минути след перорален прием.

L-теанин е разтворим във вода и при перорален прием се абсорбира в тънките черва. Пиковите плазмени концентрации настъпват за около 30 минути след приложение. L-теанин преминава кръвно-мозъчната бариера посредством активен транспорт. Фармакокинетиката на L-теанин е линейна и плазменият му полуживот е около 4.5 часа. Метаболизира се в бъбреците от ензима глутаминаза на глутаминова киселина и етиламин. Времето за пълна елиминация от организма е около 6 часа.



Фигура 9.
Структурна формула
на Бета-фенил-ГАМК.

β-ФЕНИЛ ГАМК

Бета-фенил-гама-амино-маслената киселина е дериват на ГАМК с фенилов пръстен на бета позиция. Представлява бял кристален прах с много кисел вкус. Той е лесно разтворим във вода и алкохол. Молекулната му маса е 179,216. Емпиричната му формула е $C_{10}H_{13}NO_2$.

Бета-фенил-гама-амино-маслената киселина (β-фенил-γ-аминомаслена киселина) е психотропно вещество, открито и въведено в клиничната практика през 1960 г. Притежава анксиолитични и ноотропни ефекти. Основно действа като GABA-миметик предимно към GABA_B и в по-малка степен към GABA_A рецепторите. Също така стимулира допаминовите рецептори и антагонизира β-фенилетиламина (ФЕА), предполагаем ендогенен анксиоген. Описани и доказани са следните невропсихофармакологични ефекти на бета-фенил-гама-аминомаслената киселина: транквилизиращ, анксиолитичен, анти-конвулсантен и ноотропен.

Пик на плазмените концентрации се наблюдават около 60–70 минути след прием. Почти цялото резорбирано количество напълно се свързва с плазмените протеини. Бета-фенил-гама-аминомаслената киселина значително по-лесно преминава кръвно-мозъчната бариера от ГАМК (GABA), заради фениловия пръстен на бета позиция. Плазменият му полуживот е около 5.3 часа. Над 90% от приетото количество се отделя непроменено.

V. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА НА NEODORM MR

Neodorm MR е таблетка с модифицирано освобождаване на активните вещества в 2 фази – фаза с незабавно освобождаване и фаза с удължено освобождаване.

Фракцията активни вещества с незабавно освобождаване осигурява бърза абсорбция и постигане на адекватна бионаличност при въвеждането и началните стадии на съня.

Фракцията с удължено освобождаване осигурява оптимална концентрация на активните вещества в мозъка през по-късните цикли на съня.

Наличието на фракция с незабавно и удължено освобождаване осигурява оптимална бионаличност на активните вещества през целия сън. Разпределението на активните вещества между двете фази е описано в таблица 4.

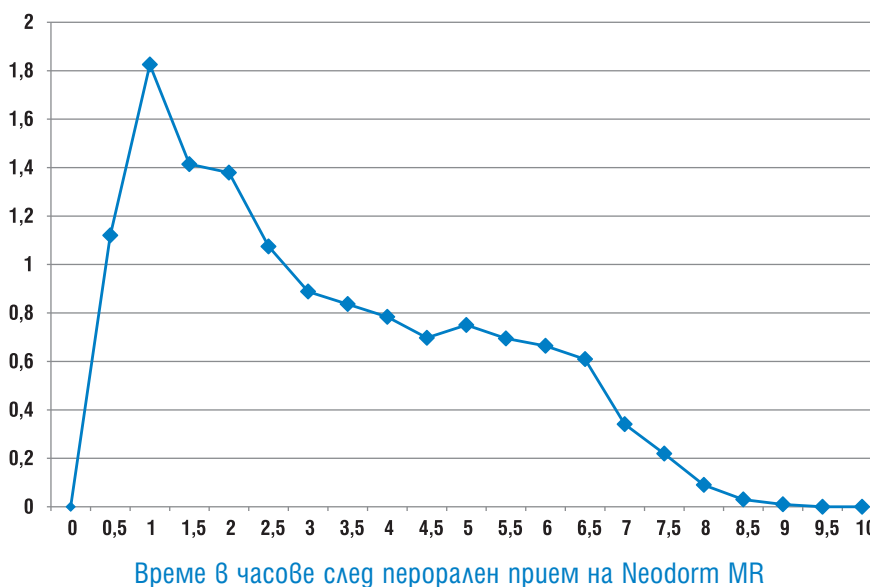
Таблица 4. Разпределение на активните вещества по фази на освобождаване в Neodorm MR.

АКТИВНО ВЕЩЕСТВО	Количество във фракцията с незабавно освобождаване	Количество във фракцията с удължено освобождаване	Общо количество в 1 таблетка Neodorm MR
МЕЛАТОНИН	2 mg	2 mg	4 mg
5-ХИДРОКСИТРИПТОФАН	30 mg	20 mg	50 mg
L-ТЕАНИН	100 mg	100 mg	200 mg
БЕТА-ФЕНИЛ-ГАМК	50 mg	–	50 mg

Фазата с незабавно освобождаване осигурява бърза резорбция и пик на плазмените концентрации на активните вещества в рамките на 30 минути до 1 час след перорален прием (фиг.10). Пикът на плазмените концентрации е последван от пик на концентрациите и в ЦНС. На тази фаза на таблетката се дължи бързото въвеждане в съня и съкращаването на времето на заспиване.

Фигура 10.

Плазмени концентрации на активните вещества в Neodorm MR след еднократен прием.



Фазата с утължено модифицирано освобождаване осигурява наличието в терапевтични дози на активните вещества в плазмата за около 8 часа след перорален прием на Neodorm MR (Фиг. 10). Този ефект се дължи на хидрофилната полимерна матрица, от която е изградена втората фракция на таблетката. Хидрофилната полимерна матрица е водноразтворим носител за активните съставки, който определя кинетиката им на освобождаване. При контакт с биологичните течности, водата дифузира в матрицата, което води до разхлабване на полимерната верига и увеличаване на обема на таблетката. Активните съставки се разтварят в навлизащата вода и напускат матрикса постепенно. Успоредно с разтварянето на активните съставки, тече и процес на разтваряне на полимерната матрица, което води до увеличаване размера на порите и ускорява извеждането на активните съставки. При Neodorm MR времето за пълно разтваряне на полимерната матрица е 6 часа. Полимерната матрица се разтваря до биологично неактивни съставки (Фиг.11 и Фиг. 12).

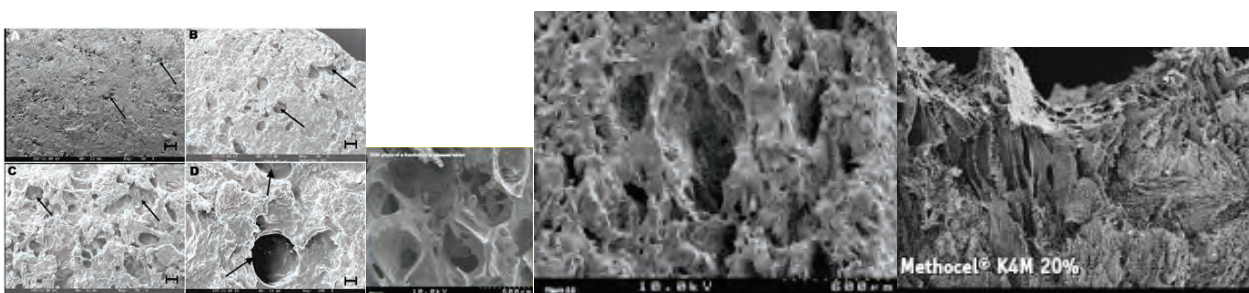
Фигура 11.

Снимки на таблетки с хидрофилна полимерна матрица, показващи дифузията на течности с времето в минути.



Фигура 12.

Електронно-микроскопски снимки на таблетки с хидрофилна полимерна матрица, изобразяващи разтварянето на полимерната матрица във времето.



VI. МЕХАНИЗМИ НА ДЕЙСТВИЕ НА NEODORM MR

Neodorm MR е сънотворно средство, характеризиращо се с бързо настъпващ ефект и действие, продължаващо от 6 до 8 часа. Neodorm MR притежава анксиолитичен, хипнотичен и миорелаксиращ ефект. Понижава психомоторната функция и не предизвиква краткосрочни и дългосрочни странични ефекти.

Механизмите на Neodorm MR са насочени към бързо въвеждане в съня, съкращаване на нощните събуждания, поддържане на съня с достатъчна продължителност, възстановяване на физиологичната цикличност на фазите на съня, осигуряване на здравословен отпочиващ сън и нормално дневно функциониране.

NEODORM MR УСПОКОЯВА, РЕЛАКСИРА И ПРЕДРАЗПОЛАГА КЪМ СЪН

Този ефект на Neodorm MR се дължи на активните вещества във фазата с незабавно освобождаване (мелатонин, 5-хидрокситриптофан, L – теанин и бета-фенил-ГАМК).

1. Повишаване на нивата на ГАМК и допамин, инхибиране на глутамата в ЦНС.

След перорален прием, L – теанин достига пикови плазмени концентрации за около 30 минути, а бета-фенил-ГАМК за около 60 минути. L – теанин и бета-фенил-ГАМК подобно на бензодиазепините повишават нивата на ГАМК и на допамин в стриатума. L – теанин инхибира възбудните невротрансмитери като глутамат и аспартат и заедно с бета-фенил-ГАМК стимулират секрецията на инхибиторните невротрансмитери ГАМК и глицин, както и на естественият за мозъка анксиолитик – пептида Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Това води до снижаване на тревожността, успокоение и релаксация. Както L – теанин, така и бета-фенил-ГАМК увеличават а-вълновата активност в ЕЕГ по време на почивка, което е доказателство за постигната висока степен на релаксация.

2. Повишаване на нивата на мелатонин, серотонин и норадреналин в ЦНС.

Фракцията мелатонин с незабавно освобождаване достига пикови концентрации за около 40 минути и повишава нагласата за сън. 5-хидрокситриптофан повишава нивата на серотонин, което допълнително снижава тревожността. Успоредно с това, 5-хидрокситриптофан повишава секрецията на норадреналин. Повишените концентрации на норадреналин стимулират метаболизирането на около 5% от екзогенният 5-хидрокситриптофан до мелатонин. Това допълнително

повишава нивата на мелатонин в ЦНС и заедно със серотонина допълнително ускоряват процеса на седация.

Повишените нива на мелатонин, ГАМК и серотонин в ЦНС след прием на Neodorm MR снижават тревожността и предизвикват релаксация и седация.

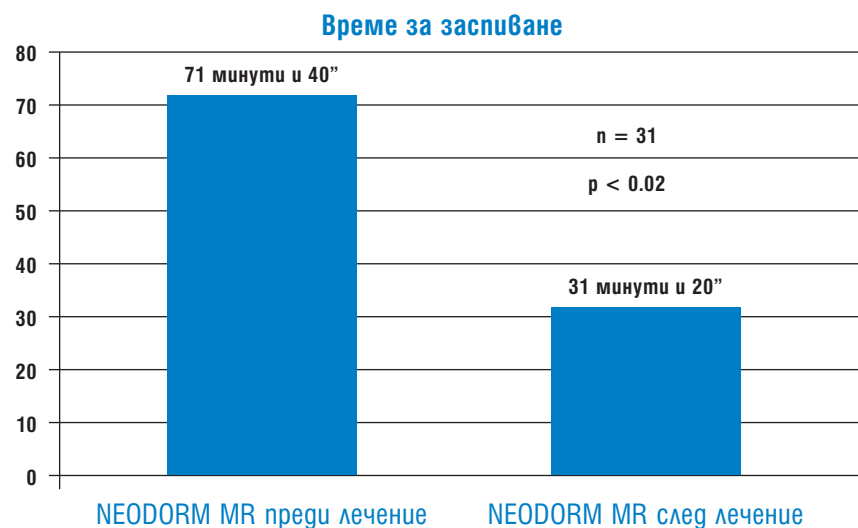
NEODORM MR ПРЕДИЗВИКВА БЪРЗО ЗАСПИВАНЕ.

Времето за заспиване след прием на Neodorm MR е в рамките на 30 – 40 минути и се дължи на активните вещества във фазата с незабавно освобождаване.

Повишените нива на мелатонин, ГАМК, серотонин и допамин въвеждат бързо в съня и предизвикват бързо заспиване.

В отворено проучване проведено с Neodorm MR, времето за заспиване се съкращава с над 56% спрямо периода преди лечение при пациенти на средна възраст 56.3 години. Пациентите са записвали средното време за заспиване след лягане 1 седмица преди лечението с Neodorm MR и по време на приема му. Преди лечение пациентите отчитат средно време за заспиване от 71 минути и 40 секунди (вариращо в диапазона 50 – 90 минути). По време на приема на Neodorm MR времето за заспиване се съкращава с 40 минути и 20 секунди до 31 минути и 20 секунди (-56%).

Фигура 13.
Време за предизвикване на сън преди и след прием на Neodorm MR.



В друго проучване проведено във Франция, изследващо фазите на съня се установява, че по отделно, активните съставки на Neodorm MR съкращават фазата на заспиване (стадий 1 на съня – въвеждане в съня) средно с 33 %.

Комбинираният ефект на четирите активни съставки съкращава фазата на заспиване средно с около 60% в общата популация на възраст между 18 и 70 години.

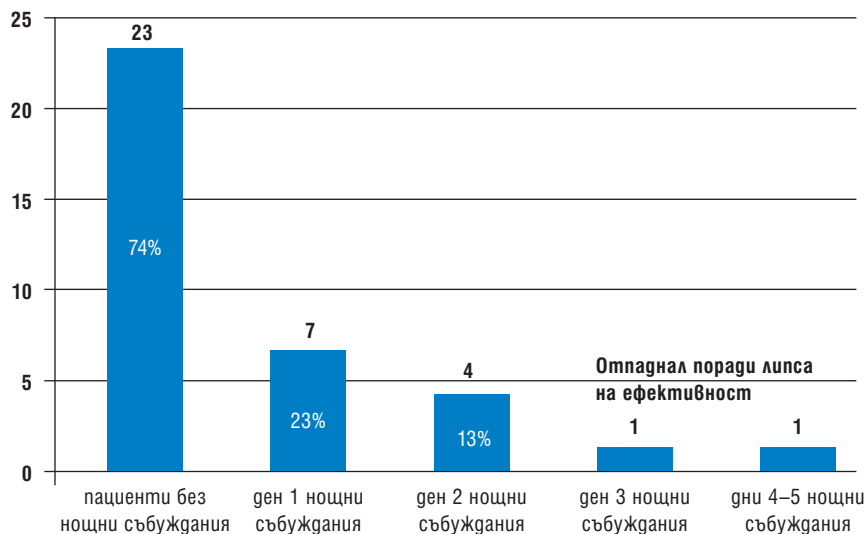
NEODORM MR ПРЕДОТВРАТЯВА НОЩНИТЕ СЪБУЖДЕНИЯ.

Фазата с модифицирано освобождаване в таблетките Neodorm MR осигурява излъчване на активните вещества за период от около 4.5 часа след перорален прием. Това осигурява поддържане на терапевтични концентрации на мелатонин, 5-хидрокситриптофан и L-теанин между 70-тата минута и 6-тия час. Бета-фенил-ГАМК е с полуживот от 4.5 часа и не е включен във фазата с модифицирано освобождаване, тъй като поддържа постоянни плазмени концентрации между 1-вия и 6-ия час след прием.

Поддържането на терапевтични концентрации на активните вещества осигурява постоянно високи нива на невротрансмитерите, отговорни за поддържането на съня – мелатонин, серотонин, както и инхибиращото действие на ГАМК върху възбудните процеси. Друг фактор, водещ до намаляването на нощните събуждания е възстановяването на физиологичната цикличност на фазите на съня.

В отворено проучване, изследващо ефекта на Neodorm MR върху нощните събуждания при 31 пациента с безсъние на средна възраст 56.3 години се установява бързо и пълно повлияване на този симптом. Отчита се липсата на нощни събуждания на 3-ти ден от приема при 96.8% от пациентите. Само един пациент продължава да се оплаква от нощни събуждания, който отпада поради липса на достатъчна ефективност.

Фигура 14.
Честота на нощните събуждания при прием на Neodorm MR.



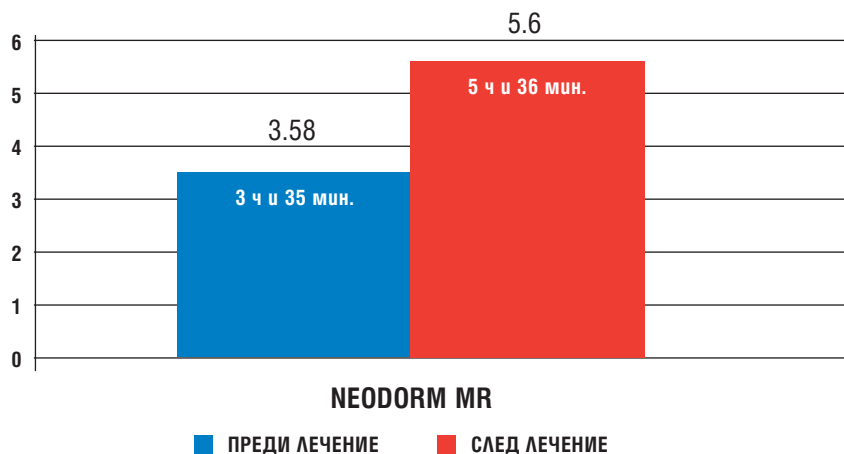
NEODORM MR УВЕЛИЧАВА ОБЩАТА ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА СЪНЯ.

Едно от честите оплаквания при пациентите с безсъние е недостатъчната продължителност на съня. Neodorm MR благодарение на фармацевтичната си форма осигурява терапевтични дози на активните вещества до 6 часа след прием.

Ефектът на Neodorm MR върху увеличаване на общата продължителност на съня се наблюдава при пациенти, които имат много кратък сън: 3 – 4 часа на денонощие. При пациенти, имащи продължителност на съня над 6 часа, този ефект не се отчита.

В отворено проучване на Neodorm MR при 31 пациенти, страдащи от безсъние се наблюдава средно увеличаване на продължителността на съня от 3 часа и 35 минути на 5 часа и 36 минути. Neodorm MR е приеман в продължение на седем дни, като ефекта на увеличаване на продължителността на съня настъпва още през първите 3 дни на прием.

Фигура 15.
Увеличаване на продължителността в часове след егноседмичен прием на Neodorm MR.



NEODORM MR РЕГУЛИРА ФАЗИТЕ НА СЪНЯ И ВЪЗСТАНОВЯВА ТЯХНАТА НОРМАЛНА ФИЗИОЛОГИЯ.

Neodorm MR подобрява качеството на съня. Този ефект на Neodorm MR се дължи на комбинацията на активните му съставки и специфичната фармацевтична форма, осигуряваща наличието им през целия сън.

Neodorm MR увеличава REM съня с над 25% и фазите на дълбок сън 3 и 4, без да се увеличава общото време на съня. Успоредно с това се съкращават фазите на заспиване (стагий 1) и фазата на лек а-вълнови сън (стагий 2). Тези ефекти на Neodorm MR са дозо-зависими и с увеличаване на дозата се удължават продължителността на REM съня и на фазите на дълбок сън. Ефектът на удължаване на REM фазата на съня основно се дължи на 5-хидрокситриптофана, а увеличаването на фазите на дълбок сън – на мелатонина, бета-фенил-ГАМК и 5-хидрокситриптофана. Съкращаването на фазата на заспиване и на лекия сън се дължи и

на четирите съставки: L-теанин, бета-фенил-ГАМК, мелатонин и 5-хидрокситриптофан. В таблица 6. са описани ефектите на Neodorm MR върху отделните фази на съня и активните съставки, отговорни за тези ефекти.

Таблица 5.

Ефекти на Neodorm MR върху фазите на съня.

ФАЗИ НА СЪНЯ	СТАДИЙ	ХАРАКТЕРИСТИКА	ЕФЕКТ НА NEODORM MR ВЪРХУ ФАЗИТЕ НА СЪНЯ	АКТИВНА СЪСТАВКА ОТГОВОРНА ЗА ЕФЕКТА
Не REM сън	1	Заспиване	Предизвиква бързо заспиване, съкращава времето на фаза 1 на съня.	мелатонин, L – теанин, бета-фенил-ГАМК, 5-хидрокситриптофан
	2	Лек сън, α – бързо вълнови сън.	Намалява времето на фаза 2 – лек сън.	мелатонин, L – теанин, бета-фенил-ГАМК, 5-хидрокситриптофан
	3–4	Дълбок сън, Δ сън.	Увеличава времето на дълбок сън	мелатонин, бета-фенил-ГАМК и 5-хидрокситриптофан
REM сън	5	Сън с бързи очни движения, сънуване.	Увеличава REM съня с над 25%.	5-хидрокситриптофан

Ефектът на активните вещества в състава на Neodorm MR върху фазите на съня е оценяван в едно отворено проучване проведено във Франция. Пациентите с безсъние са изследвани за продължителност на всяка една фаза съня без медикаментозна терапия и с медикаменти. Резултатите от това проучване са представени в таблица 6.

Таблица 6.

Ефект на Neodorm MR върху фазите на съня в отворено проучване.

ФАЗИ НА СЪНЯ	СТАДИЙ	БЕЗ МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ (продължителност като % от целия цикъл)	С МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ (продължителност като % от целия цикъл)	РАЗЛИКА В %
Не REM сън	1	30%	20%	Съкратена с 33%
	2	30%	25%	Съкратена с 25%
	3–4	20%	30%	Увеличена с 50%
REM сън	5	20%	25%	Увеличена с 25%

Посредством възстановяването на физиологичния баланс на фазите на съня, Neodorm MR подобрява качеството на съня, възстановява отпочиващия сън и чувството за бодрост и свежест при събуждане.

NEODORM MR ОСИГУРЯВА НОРМАЛНО ДНЕВНО ФУНКЦИОНИРАНЕ.

Този ефект на Neodorm MR се дължи както на възстановяването на здравословния физиологичен сън, така и на липсата на краткосрочни и дългосрочни странични ефекти, увреждащи дневното функциониране.

Осигуряването на сън с достатъчна продължителност, липсата на нощни събуждания, както и възстановяването на физиологичната цикличност на фазите на съня, го правят отпочиващ и възстановяващ.

Активните съставки на Neodorm MR имат терапевтична биоаличност 6 часа след прием и се елиминират преди да настъпи събуждане. Събуждането е с чувство на бодрост и свежест.

Липсата на странични ефекти като сънливост, уморяемост, загене и паметови нарушения осигуряват нормалното ежедневно функциониране.

Възможността Neodorm MR да се използва дългосрочно без да предизвиква привикване и зависимости, като позволява шофиране и работа с машини, го правят средство на избор при пациентите с инсомния.

VII. ИНДИКАЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА NEODORM MR

Neodorm MR е показан като монотерапия в дългосрочното лечение на следните форми нарушения на съня и бодрстването:

- Първични и вторични инсомнии,
- Коморбидни състояния, протичащи с нарушения на съня, като: психични разстройства, паркинсонизъм, менопауза, постинсултни състояния, сърдечно-съдови болести,
- Нарушения на циркадния ритъм,
- Злоупотреба с психоактивни вещества – медикаменти, алкохол, наркотици и други.

Видове инсомнии показани за дългосрочно лечение с Neodorm MR:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Психофизиологична инсомния; • Парадоксална инсомния; • Инсомния при напасване; • Лоша хигиена на съня; • Идиопатична инсомния; | <ul style="list-style-type: none"> • Инсомния при вътрешни и неврологични болести; • Инсомния при злоупотреба с медикаменти и субстанции; • Други инсомнии – при психични заболявания. |
|--|---|

Видове нарушения на циркадния ритъм показани за дългосрочно лечение с Neodorm MR:

- Нарушения с ранно и късно заспиване;
- Нерегулярен ритъм сън/богърстване. Вкл. free-running type;
- Нарушения при работа на смени;
- Нарушения при смяна на времевите пояси.

VIII. ДОЗИРАНЕ НА NEODORM MR

Обичайната препоръчителна доза на Neodorm MR е 1 таблетка 30 – 40 минути преди сън (таблица 7).

Таблица 7.
Препоръчителен режим на дозиране на Neodorm MR

ИНДИКАЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ	ПРЕПОРЪЧИТЕЛНА ДОЗА
Първични и вторични инсомнии	1 таблетка 30 – 40 минути преди сън
Коморбидни състояния протичащи с нарушения на съня	
Нарушения на циркадния ритъм	
Злоупотреба с психоактивни вещества	

При пациенти над 55 годишна възраст, както и при пациенти, при които може да бъде намалена резорбцията на активните съставки на Neodorm MR е възможно клиничният отговор да е недостатъчен. Ако клиничният отговор е недостатъчен след едноседмично приложение, се препоръчва повишаване на дозата от 1 таблетка на 2 таблетки Neodorm MR, 30 – 40 минути преди сън.

IX. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА NEODORM MR С ЛЕКАРСТВА И ХРАНИ

До момента няма документирани случаи за нежелани лекарствени взаимодействия между активните вещества на Neodorm MR и други лекарства.

Neodorm MR трябва да се препоръчва с повишено внимание при пациенти на дългосрочно лечение с медикаменти, метаболизиращи се в черния дроб през CYP450 ензимната система, както и при пациенти, приемащи трициклични антидепресанти, СИОЗС и естрогени (хормонална контрацепция или ХЗТ). Някои от тези медикаменти могат да повишат плазмените концентрации на мелатонин, серотонин или ГАМК.

Neodorm MR трябва да се прилага поне 90 минути след прием на храна. Приемът на храна може да забави резорбцията на мелатонин.

X. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НА NEODORM MR

Neodorm MR не се препоръчва при свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата.

Експерименталните проучвания на активните съставки на Neodorm MR при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/ фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. Поради липса на клинични данни, не се препоръчва употребата при бременни жени и при жени, които възнамеряват да забременеят.

Ендогенните мелатонин и серотонин се установяват в кърмата. Поради това е вероятно и екзогенните мелатонин и серотонин да се секретират в кърмата. Данни от модели върху животни, включващи гризачи, овце, едър рогат добитък и примати, показват преминаване на тези вещества от майката към фетуса чрез плацентата или с млякото. Поради това не се препоръчва кърмене при жени, които са на лечение с Neodorm MR.

Не се препоръчва употребата на Neodorm MR при деца под 12 годишна възраст, тъй като данните за безопасност и ефикасност са негостатъчни.

XI. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ НА NEODORM MR

Neodorm MR е изключително безопасен. Страничните ефекти при прием на Neodorm MR могат да се наблюдават много рядко, като отзвучават през първите няколко дни на прием.

Най-често се съобщава за преходна сънливост през първите 1–2 дни след започване на приема му.

Други изключително редки и преходни оплаквания могат да бъдат: раздразнителност, нервност, неспокойствие, психомоторна хиперактивност, много ярки и цветни сънища. Тези оплаквания се съобщават обичайно през първите дни от прием като постепенно намаляват до пълното им отзвучаване.

Neodorm MR позволява дългосрочно приложение, като не предизвиква привикване и зависимост към активните съставки.

Neodorm MR не предизвиква синдром на отнемане при рязко спиране на приема му. Приемът на Neodorm MR може да бъде спрял без последици, предизвикване на странични ефекти или безсъние следствие на прекратяването на приема му.

ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

За разлика от други средства използвани при безсъние, Neodorm MR не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

XII. БІБЛІОГРАФІЯ

1. Stahl S.M. New Delhi: Cambridge University Press; 2007. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications.
2. Saper CB, Scammell TE and Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005; 437:1257–1263.
3. Jones, B.E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26:578–586.
4. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24:726–731.
5. Jones, B.E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26:578–586.
6. Schwartz JR and Roth T. Neurophysiology of Sleep and Wakefulness: Basic Science and Clinical implications. *Curr Neuropharmacology*. 2008; 6(4):367–378.
7. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurol*. 1949;1:455–473.
8. Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Ascending conduction in reticular activating system with special reference to the diencephalon. *J. Neurophysiol*. 1951;14:461–477.
9. Woolf, NJ and Butcher, LL. Cholinergic systems in the rat brain: III. Projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain". *Brain Research Bulletin*. 1989;16 (5): 603–37.
10. Woolf, NJ and Butcher LL. Cholinergic systems in the rat brain: IV. Descending projections of the pontomesencephalic tegmentum. *Brain Research Bulletin*. 1989; 23 (6): 519–40.
11. Mehler, Mark F.; Dominick P. Purpura. Autism, fever, epigenetics and the locus coeruleus. *Brain Research Reviews*. 2009; 59 (2): 388–392.
12. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu. Rev. Med*. 2009; 60: 355–66.
13. Ma QP, Yin GF, Ai MK, Han JS. Serotonergic projections from the nucleus raphe dorsalis to the amygdala in the rat. *Neurosci. Lett*. 1991; 134 (1): 21–4.
14. Steinbusch HW, Nieuwenhuys R, Verhofstad AA, Van der Kooy D. The nucleus raphe dorsalis of the rat and its projection upon the caudatoputamen. A combined cytoarchitectonic, immunohistochemical and retrograde transport study. *J. Physiol*. 1981; 77 (2–3): 157–74.
15. Petzold GC, Hagiwara A, Murthy VN. Serotonergic modulation of odor input to the mammalian olfactory bulb. *Nat. Neurosci*. 2009; 12 (6): 784–91.
16. Lu J, Zhou TC, Saper CB. Identification of Wake-Active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J. Neuroscience*. 2006; 26(1):193–202.
17. Hassanzadeh GR, Behzadi G. Projections of dorsal and median raphe nuclei to dorsal and ventral striatum. *Aca Medica Iranica*. 2007; 45(5): 339–344.
18. Flores JA, Galen-Rodríguez B, Ramiro-Fuentes S, Fernandez-Espejo E. Role of dopamine neurons of the rostral linear nucleus and periaqueductal gray in the rewarding and sensitizing properties of heroin. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(7):1475–88.
19. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G-protein couple receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998; 92:573–585.
20. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS II, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1998;95:322–327
21. Lu J, Zhang YH, Chou TC, Gaus SE, Elmquist JK, Shiromani P, Saper CB. Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *J. Neurosci*. 2001; 21:4864–4874.
22. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato.
- M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999;98:437–451.
23. Mignot E. Sleep, sleep disorders and hypocretin (orexin) *Sleep Med*. 2004;5:2–8.
24. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, Nevsimalova S, Aldrich M, Reynolds D, Albin R, Li R, Hungs M, Pedrazzoli M, Padigaru M, Kucherlapati M, Fan J, Maki R, Lammers GJ, Bouras C, Kucherlapati R, Nishino S, Mignot E. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med*. 2000;6:991–997.

25. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27:469–474.
26. Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, Saper CB, Scammell TE. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J. Neurosci*. 2001;21:1656–1662.
27. Jones BE. Arousal systems. *Front. Biosci*. 2003;8:438–51.
28. Saper CB, Scammell TE and Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437:1257–1263.
29. Hallanger AH, Levey AI, Lee HG, Rye DB, Warner BH. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol*. 1987;262:104–124.
30. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24:726–731.
30. Saper CB, Scammell TE and Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437:1257–1263.
31. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24:726–731.
34. Lu J, Greco MA, Shiromani P, Saper CB. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J. Neurosci*. 2000;20:3830–3842.
35. Ancoli-Israel S, Kripke DF. Prevalent sleep problems in the aged. *Biofeedback Self Regul*. 1991;16:349–359.
36. Gaus SE, Srecker RE, Tate BA, Parker RA, Saper CB. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience*. 2002;115:285–294.
37. McGinty D, Serman MD. Sleep suppression after basal forebrain lesion in the cat. *Science*. 1968;160:1253–1255.
38. Sherin JE, Shironmani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*. 1996;271:216–219
39. Gaus SE, Srecker RE, Tate BA, Parker RA, Saper CB. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience*. 2002;115:285–294
40. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J. Neurosci*. 1998;18:705–721.
41. Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE, Saper CB. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J. Neurosci*. 2002;22:977–990.
42. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, Audinat E, Mühlethaler M, Serafin M. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*. 2000;404:992–995.
43. Chamberlin NL, Arrigoni E, Chou TC, Scammell TE, Greene RW, Saper CB. Effects of adenosine on GABAergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience*. 2003;119:913–918
44. Khler C, Ericson H, Watanabe T, Polak J, Palay SL, Palay V, Chan-Palay V. Galanin immunoreactivity in hypothalamic neurons: further evidence for multiple chemical messengers in the tuberomammillary nucleus. *J. Comp. Neurol*. 1986;250:58–64.
45. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, Audinat E, Mühlethaler M, Serafin M. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*. 2000;404:992–995
46. Black JE, Brooks SN, Nishino S. Conditions of primary excessive daytime sleepiness. *Neurol. Clin*. 2005; 23:1025–1044.
47. Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J Neurosci*. 2001; 21: 9273–9279.
48. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418:935–941.
49. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*. 1972;42:201–206.
50. Johnson RF, Moore RY, Morin LP. Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions of hamster retinohypothalamic tract. *Brain Res*. 1988;460:297–313.
51. Mistlberger RE, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Period-amplitude analysis of rat electroencephalogram: effects of sleep deprivation and exercise. *Sleep*. 1987;10:508–522.
52. Mistlberger RE, Bergmann BM, Waldenar W, Rechtschaffen A. Recovery sleep following sleep deprivation in intact and suprachiasmatic nuclei-lesioned rats. *Sleep*. 1983;6:217–233.
53. Drake C, Walsh J, Roth T. Armodafinil improves sleep latency in patients with shift work disorder. *Sleep*. 2006;29:A64. Abstract 0189.
54. Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y, Kageyama H, Kunita S, Takahashi S, Goto K, Koyama Y, Shioda S, Yanagisawa M. Input of orexin/ hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron*. 2005;46:297–308

55. Yoshida K, McCormack S, Espana RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 2006;494:845–861.
56. Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ, Gaus SE, Saper CB, Lu J. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *J. Neurosci.* 2003;23:10691–10702
57. Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R, Wesnes KA, Walsh JK, Arora S, Niebler GE, Roth T. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006;22:761–774.
58. Perlis ML, McCall WV, Jungquist CR, Pigeon WR, Matteson SE. Placebo effects in primary insomnia. *Sleep Med. Res.* 2005;9:381–389.
59. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: Clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:3787–3794.
60. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Meltzer CC, Miewald JM, Kupfer DJ. Alterations in regional cerebral glucose metabolism across waking and non–rapid eye movement sleep in depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005;62:387–396.
61. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am. J. Psychiatry.* 2004;161:2126–2128.
62. Haas H and Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nature review Neuroscience.* 2003; 4: 121–130
63. Dismukes K, Kuhar MJ, Snyder SH. Brain histamine alterations after hypothalamic isolation. *Brain Res.* 1997; 78: 144–151.
64. Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara–Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T and Lin JS. Anatomical, physiological, pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock–out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep–wake control. *J Neurosci.* 2002; 22: 7695–7711.
65. Xu C, Michelsen KA, Wu M, Morozova E, Panula P, Alreja M. Histamine innervation and activation of septohippocampal GABAergic neurons: involvement of local ACh release. *J Physiol.* 2004; 561: 657–670.
66. Mochizuki T, Okakura–Mochizuki K, Horii A, Yamamoto Y, Yamatodani A. Histaminergic modulation of hippocampal acetylcholine release in vivo. *J Neurochem.* 1994; 62: 2275–2282.
67. Abe H, Honma S, Ohtsu H, Honma K. Circadian rhythms in behavior and clock gene expressions in the brain of mice lacking histidine decarboxylase. *Brain Res.* 2004; 124: 178–187.
68. Panula P, Flugge G, Fuchs E, Pirvola U, Auvinen S, Airaksinen MS. Histamine–immunoreactive nerve fibers in the mammalian spinal cord. *Brain Res.* 1989; 484: 234–239.
69. Panula P, Yang HY, Costa E. Histamine–containing neurons in the rat hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984; 81: 2572–2576.
70. Panula P, Pirvola U, Auvinen S, Airaksinen MS. Histamine–immunoreactive nerve fibers in the rat brain. *Neuroscience.* 1989; 28: 585–610.
71. De Lecea L, Sutcliffe JG. The hypocretins and sleep. *FEBS Lett.* 2005; 272: 5675–5688.
72. Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J Neurosci* 21: 9273–9279, 2001.
73. Korotkova TM, Sergeeva OA, Eriksson KS, Haas HL, Brown RE. Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins. *J Neurosci.* 2003; 23: 7–11.
74. Selbach O, Haas HL. Hypocretins: the timing of sleep and waking. *Chronobiol Int.* 2006; 23: 63–70
75. Saper CB, Scammell TE and Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437:1257–1263.
76. Siegel JM, Boehmer LN. Narcolepsy and the hypocretin system—where motion meets emotion. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006; 2: 548–556.
77. Lin L, Wisor J, Shiba T, Taheri S, Yanai K, Wurts S, Lin X, Vitaterna M, Takahashi J, Lovenberg TW, Koehl M, Uhl G, Nishino S, Mignot E. Measurement of hypocretin/orexin content in the mouse brain using an enzyme immunoassay: the effect of circadian time, age and genetic background. *Peptides.* 2002; 23: 2203–2211.
78. Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, Haas HL. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J Neurosci.* 2001; 21: 9273–9279.
79. Li Y, Gao XB, Sakurai T, van den Pol AN. Hypocretin/orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron—A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. *Neuron.* 2002; 36: 1169–1181.
80. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, Saper CB. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil–induced wakefulness. *J. Neurosci.* 2000;20:8620–8628.
81. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurol.* 1949;1:455–473.

82. Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Ascending conduction in reticular activating system with special reference to the diencephalon. *J. Neurophysiol.* 1951;14:461–477.
83. Sakurai T, Nagata R, Yamanaka A, Kawamura H, Tsujino N, Muraki Y, Kageyama H, Kunita S, Takahashi S, Goto K, Koyama Y, Shioda S, Yanagisawa M. Input of orexin/ hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron.* 2005;46:297–308.
84. Yoshida K, McCormack S, Espana RA, Crocker A, Scammell TE. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 2006;494:845–861.
85. Takatoshi Mochizukia, Elda Arrigonia, Jacob N. Marcusb,c, Erika L. Clarka, Mihoko Yamamotoa, Michael Honerd, Edilio Borronid, Bradford B. Lowellb, Joel K. Elmquistb,e, and Thomas E. Scammell. Orexin receptor 2 expression in the posterior hypothalamus rescues sleepiness in narcoleptic mice. *PNAS.* 2011; 108(11): 4471–4476.
86. H Huang, P Ghosh, and Anthony N. van den Pol. Prefrontal Cortex–Projecting Glutamatergic Thalamic Paraventricular Nucleus–Excited by Hypocretin: A Feedforward Circuit That May Enhance Cognitive Arousal. *Journal of Neurophysiology.* 2006; 95(3): 1656–1668.
87. Stahl S.M. New Delhi: Cambridge University Press; 2007. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications.*
88. M.L. Dubocovich, M.A. Rivera–Bermudez, M.J. Gerdin and M.I. Masana. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci.* 2003; 8: 1093–1108
89. A.J. Lewy, V.K. Bauer, S. Ahmed, K.H. Thomas, N.L. Cutler and C.M. Singer. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light *Chronobiol Int.* 1998;8:71–83.
90. M.L. Dubocovich. Melatonin receptors in central nervous system. D.R. Sibley (Ed.), *Handbook of contemporary neuropharmacology*, John Wiley, Hoboken, New Jersey. 2007: 37–78
91. X. Jin, C. von Gall, R.L. Pieschl, V.K. Gribkoff, J.H. Stehle and S.M. Reppert. Targeted disruption of the mouse Mel(1b) melatonin receptor. *Mol Cell Biol.* 2003; 23:1054–1060.
92. C. Liu, D.R. Weaver, X. Jin, L.P. Shearman, R.L. Pieschl and V.K. Gribkoff. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron.* 1997; 19: 91–102.
93. C. Pittenger, M. Bloch, K Williams. Glutamate abnormalities in obsessive–compulsive disorder: *Neurobiology, Pathophysiology and Treatment.* Elsevier.2011;132(3):314–332
94. Jouvet M., Bobillier P., Pujol J.F., Renault J. Effets des lesions du systeme du raphe sur le sommeil et la serotonine cerebrale. *C.R. Soc. Biol. (Paris).* 1966; 160: 2343–2346.
95. Reidun Ursin, Bjorn Bjorvatn, Liv Sommerfelt and Grethe Underland. Increased waking as well as increased synchronization following administration of selective 5–HT uptake inhibitors to rats. *Behav Brain Res.* 1989; 34: 117–130. CrossRef Medline.
96. Puizillout JJ, Gaudin–Chazal G, Sayadi A, Vigier D. Serotonergic mechanisms and sleep. *J Physiology (Paris).* 1981; 77:415–424.
97. Monti JM. Serotonin control of sleep–wake behaviour. *Sleep Med Review.* 2011;15:269–281
98. Jennifer L.Lapierre, Peter O.Kosenko, Tohru Kodama, John H. Peever, Lev M. Mukhametov, Oleg I.Lyamin, and Jerome M.Siegal.
99. Symmetrical Serotonin Release during asymmetrical slow–wave sleep: Implications for the neurochemistry of sleep–waking states. *The Journal of Neuroscience.* 2013; 33(6): 2555–2561.