

# درمان بی‌خوابی مزمن

ترجمه: دکتر یاسر مالی

بی‌خوابی یک شکایت شایع است که می‌تواند به صورت مستقل یا همراه با یک اختلال طبی (مثل درد) یا روانی (مثل افسردگی) دیگر بروز کند و البته در هر دو صورت هم نیاز به درمان خاص خود دارد. از میان گزینه‌های درمانی مختلف، بهترین شواهد تجربی موجود از منفعت آگونیست‌های گیرنده بنزودiazپین (BzRAها) و درمان شناختی- رفتاری (CBT) حمایت می‌کنند. BzRAها به سهولت قابل دسترسی و در درمان کوتاه‌مدت بی‌خوابی موثر هستند ولی شواهد مربوط به کارآمدی طولانی‌مدت آن‌ها اندک است؛ همچنین به طور کلی اکثر داروهای خواب‌آور با عوارض جانبی احتمالی همراه هستند. CBT یک جایگزین موثر برای درمان بی‌خوابی مزمن به شمار می‌آید. این روش وقت‌گیرتر از درمان دارویی است ولی باعث بهبود پایدار وضعیت خواب در طولانی‌مدت می‌شود و پذیرش مناسبی از سوی بیماران دارد. با این‌که CBT در اکثر شرایط بالینی به سهولت قابل دسترسی نیست ولی دسترسی و ارایه آن با استفاده از روش‌های ابتکاری از قبیل مشاوره تلفنی، گروه‌درمانی و رویکردهای خودیاری (self- help) تسهیل می‌شود. درمان ترکیبی با دارو و CBT می‌تواند سبب بهینه‌سازی پیامدها گردد؛ هرچند که شواهد موجود برای راهنمایی پزشکان در تعیین بهترین روش ترکیب این رویکردها، اندک هستند.

#### مقدمه

بی‌خوابی شایع‌ترین اختلال خواب است و بخش‌های عمده‌ای از جمعیت را به صورت وضعیتی، راجعه یا پایدار درگیر می‌کند. بی‌خوابی بار عظیمی را هم بر بیماران و هم بر نظام مراقبت سلامت وارد می‌سازد و شواهد فراوانی از تاثیر آن بر کیفیت زندگی و حیطه‌های روانی، شغلی و اقتصادی وجود دارد. به دلیل وجود موانعی بر سر راه ارزیابی و درمان بی‌خوابی، این مشکل اغلب تشخیص داده نمی‌شود و در نتیجه بدون درمان باقی می‌ماند.

تقریباً ۲۵٪ بزرگسالان از وضعیت خواب خود ناراضی هستند، ۱۵٪-۱۰٪ علایم بی‌خوابی را همراه با پیامدهای آن در طول روز ذکر می‌نمایند و ۱۰٪-۶٪ معیارهای یک اختلال بی‌خوابی را پر می‌کنند. بی‌خوابی یکی از شایع‌ترین شکایت‌ها در شرایط مراقبت‌های اولیه است. این شکایت با افزایش سن افزایش می‌یابد و در زنان شیوعی دو برابر مردان دارد.

#### درمان شناختی- رفتاری (CBT)

CBT در درمان بی‌خوابی یک مداخله چندروشی کوتاه‌مدت و متمرکز بر خواب است که انواع اقدامات روانی و رفتاری از قبیل محدودیت خواب، کنترل محرک‌ها، آسوده‌سازی، راهبردهای شناختی و آموزش بهداشت خواب را شامل می‌شود (کادر ۱). این درمان‌ها را به صورت منفرد نیز می‌توان به کار برد ولی استفاده از یک رویکرد ترکیبی ارجح است زیرا می‌تواند به ابعاد مختلف بی‌خوابی رسیدگی کند. رایج‌ترین رویکرد عبارت است از یک جزء رفتاری (کنترل محرک‌ها، محدودیت خواب و آسوده‌سازی) به علاوه یک جزء شناختی و یک جزء آموزشی (بهداشت خواب). هدف از CBT تغییر عوامل پایدارکننده بی‌خوابی است؛ از جمله عوامل رفتاری (برنامه‌های نامنظم و عادات نامناسب خواب)، عوامل روانی (انتظارات غیر واقعی، نگرانی و باورهای زیان‌بخش) و عوامل فیزیولوژیک (تنش‌های جسمی و روحی و برانگیختگی بیش از حد). اندیکاسیون‌های اصلی CBT عبارتند از: بی‌خوابی پایدار اولیه یا همراه با بیماری‌های دیگر،

#### نشریه نوین پزشکی

#### www.npjm.org

#### مقالات مروری

#### کادر ۱. درمان‌های روانی و رفتاری برای بی‌خوابی

درمان (سطح حمایت)

درمان کنترل محرک‌ها (استاندارد)

توصیه‌های رفتاری طراحی‌شده برای تقویت ارتباط بین رختخواب یا اتاق خواب با خوابیدن، و تحکیم یک برنامه ثابت خواب و بیداری: الف) فقط در مواقع خواب‌آلودگی به بستر بروید؛ ب) وقتی نمی‌توانید بخوابید از بستر بیرون بیایید؛ ج) از رختخواب فقط برای خواب استفاده کنید. (مطالعه یا حل مساله در رختخواب ممنوع است)؛ د) هر روز صبح در یک ساعت مشخص بیدار شوید؛ ه) چرت زدن را متوقف کنید.

درمان محدودیت خواب (راهکار)

روشی که زمان صرف‌شده در رختخواب را تا حد امکان به مدت واقعی خواب نزدیک می‌کند لذا به صورت خفیفی باعث محرومیت از خواب می‌شود؛ و این امر باعث تحکیم بیشتر خواب می‌گردد. با این روش طی مدت چند روز تا چند هفته، گسترهٔ خواب به تدریج افزایش می‌یابد تا به مدت زمان بهینه برسد.

آموزش آسوده‌سازی (relaxation) (استاندارد)

اقدامات بالینی با هدف کاهش تنش‌های جسمانی (مثلا آسوده‌سازی پیشرونده عضلات و تمرینات اتونژیک) یا کاهش افکار آزارنده منخل خواب (مثلا تمرینات تخیلی و مراقبه). اکثر روش‌های آسوده‌سازی در ابتدا به راهنمایی توسط افراد متخصص و انجام تمرینات روزانه برای مدت چند هفته نیاز دارند.

درمان شناختی (شواهد ناکافی برای تک‌درمانی)

روش روان‌درمانی با هدف تخفیف نگرانی‌های بیش از حد و اصلاح برداشت‌های نادرست درباره خواب، بی‌خوابی و عواقب آن در طول روز. اهداف اختصاصی عبارتند از: انتظارات غیر واقعی در مورد خواب، ترس از عواقب بی‌خوابی، و برداشت‌های نادرست درباره علل بی‌خوابی.

آموزش بهداشت خواب (شواهد ناکافی برای تک‌درمانی)

راهکارهای کلی در مورد رفتارهای سالم (مثلا در مورد رژیم غذایی، ورزش و سوء مصرف مواد) و عوامل محیطی (مثل نور، سر و صدا، و دما) که می‌توانند باعث بهبود یا تداخل با خواب شوند: الف) پرهیز از مواد محرک (مثل کافئین و نیکوتین) طی چند ساعت قبل از رفتن به رختخواب؛ ب) اجتناب از الکل در حول‌وحوش زمان خواب زیرا باعث تکه‌تکه شدن خواب در نیمه دوم شب می‌شود؛ ج) ورزش منظم زیرا می‌تواند خواب را عمیق‌تر کند؛ د) نگاه نکردن به ساعت؛ ه) تاریک، ساکت و راحت نگه داشتن محیط اتاق خواب.

درمان شناختی- رفتاری (CBT) (استاندارد)

ترکیب هر کدام از اقدامات رفتاری فوق (مثل محدودیت خواب، توصیه‌های مربوط به کنترل محرک‌ها، یا آسوده‌سازی) با اقدامات شناختی

می‌دهد. برخی از شواهد از مصرف ملاتونین صنعتی برای بی‌خوابی مرتبط با اختلالات ریتم شبانه‌روزی از قبیل تأخیر فاز خواب و اختلال خواب ناشی از کار شیفتی، حمایت می‌کنند. این دارو می‌تواند با این عوارض جانبی همراه باشد: خواب‌آلودگی، گیجی، سردرد، تهوع و کابوس شبانه.

طیف وسیعی از ترکیبات گیاهی برای بی‌خوابی به‌ کار می‌روند که شایع‌ترین آن‌ها سنبل‌الطیب (valerian) است. سنبل‌الطیب به گیرنده‌های نوع A اسید گاما آمینو بوتیریک (GABA) متصل می‌شود و پاسخ به GABA را بهبود می‌بخشد. نتایج یک فرابرسی روی سنبل‌الطیب بهبود غیر عینی کیفیت خواب را نشان داده ولی ثابت نشده که بهبودی در متغیرهای کمی خواب ایجاد کرده باشد. عوارض جانبی سنبل‌الطیب عبارتند از خواب‌آلودگی، گیجی و واکنش‌های آلرژیک.

#### داروهای خواب‌آور

اکثر داروهای خواب‌آور نیازمند نسخه به عنوان آگونیست‌های گیرنده بنزودیازپین عمل می‌کنند که خود این داروها شامل چند بنزودیازپین و

و بی‌خوابی در جوانان یا سالمندان. توصیه می‌شود که در مورد روش محرومیت از خواب احتیاط شود زیرا می‌تواند به خواب‌آلودگی در طی روز یا تشدید مانیا در مبتلایان به اختلال دوقطبی منجر گردد. در صورت وجود شواهد خواب‌آلودگی در طی روز باید به فرد هشدار داده شود که از رانندگی یا کار با ماشین‌آلات خطرناک بپرهیزد.

CBT معمولاً به صورت ۶-۴ جلسه درمان به فواصل هفتگی ارایه می‌شود ولی تعداد ویزیت‌های پیگیری ممکن است بر حسب شدت بی‌خوابی، بیماری‌های همراه و انگیزه بیمار متغیر باشد. انواع حاد یا خفیف‌تر بی‌خوابی ممکن است به زمان کمتری نیاز داشته و در درمانگاه‌های مراقبت‌های اولیه قابل درمان باشند ولی انواع پیچیده‌تر آن احتمالاً به درمان توسط متخصصان طب خواب رفتاری نیاز خواهند داشت. پذیرش بیماران نسبت به CBT عموماً خوب است.

#### درمان دارویی

از داروهای مختلفی برای درمان بی‌خوابی استفاده می‌شود؛ از جمله داروهای بدون نسخه (آنتی‌هیستامین‌ها، ملاتونین و ترکیبات گیاهی)، داروهای خواب‌آور نیازمند نسخه (BzRAها، داروهای اصلاح‌کننده ریتم شبانه‌روزی [کرونوبیوتیک‌ها] و داکسپین هیدروکلرید با دوز پایین) و سایر داروهای نیازمند نسخه فاقد اندیکاسیون اختصاصی برای بی‌خوابی (ضد افسردگی‌ها، آنتی‌سایکوتیک‌ها و داروهای ضد تشنج) (جدول ۱).

در مورد کارآمدی داروهای تاییدنشده توسط FDA برای بهبود خواب، داده‌های ناچیزی وجود دارد. همچنین در مورد هیچ کدام از داروهای نیازمند نسخه، شواهدی مبنی بر بهبود کارکردهای روزانه یا پیامدهای طبی وجود ندارد یا اندک است. به علاوه، تمامی داروهای مصرفی برای بهبود خواب به صورت بالقوه می‌توانند باعث ایجاد عوارض جانبی شوند که بعضی از این عوارض- خصوصاً در سالمندان- شدید هستند.

#### داروهای بدون نسخه

آنتی‌هیستامین‌های مورد استفاده به عنوان خواب‌آور عبارتند از دیفن‌هیدرامین یا دوکسیلامین (doxylamine) سوکسینات که غالباً با داروهای مسکن از قبیل استامینوفن یا ایبوپروفن ترکیب می‌شوند. آنتی‌هیستامین‌ها می‌توانند خواب‌آلودگی ایجاد کنند ولی داده‌های چندانی درباره کارآمدی آن‌ها در درمان بی‌خوابی موجود نیست. عوارض جانبی این داروها عبارتند از: بی‌قراری، اثرات کولینرژیک (مثل خشکی دهان و احتباس ادراری) و تشدید سندرم پای بی‌قرار. نسبت به این داروها ممکن است تحمل ایجاد شود و قطع ناگهانی آن‌ها هم می‌تواند به بازگشت بی‌خوابی منجر گردد.

ملاتونین هورمونی است که توسط غده پینه‌آل تولید می‌شود و در تقویت ریتم شبانه‌روزی و فصلی نقش دارد. در ایالات متحده ملاتونین صنعتی به عنوان یک مکمل غذایی فروخته می‌شود اما در بعضی از کشورها تهیه آن نیازمند نسخه است. نتایج مطالعات روی کارآمدی ملاتونین به عنوان یک داروی خواب‌آور متناقض بوده است و یافته‌های یک فرابرسی نشان می‌دهد که این دارو زمان نهمتگی خواب را فقط به میزان ۷/۲ دقیقه کاهش

BzRAهای دارای ساختار متفاوت هستند (جدول ۱). این داروها با اتصال

به گیرنده GABA-A عمل می‌کنند و در بهبود شروع خواب موثر هستند. داروهای خواب‌آور دارای نیمه عمر کوتاه (مثل تریازولام، زالپلون و زولپیدم)، عمدتاً زمان نهمتگی تا شروع خواب را کاهش می‌دهند. زالپلون به دلیل نیمه عمر بسیار کوتاه، حتی در صورت بیدار شدن در نیمه‌های شب نیز (جهت شروع مجدد خواب) قابل استفاده است– بدون آن که اثرات قابل ملاحظه‌ای در طول روز داشته باشد. در مقابل، در صورت مصرف یک دوز زولپیدم در نیمه‌های شب، احتمال باقی ماندن اثرات تا روز بعد بیشتر است. داروهای دارای نیمه عمر طولانی‌تر در کاهش شب‌بیداری‌های حین ساعات خواب موثرند ولی به خصوص در صورت مصرف شبانه منظم، می‌توانند به خماری و اختلالات حین روز منجر شوند. عوارض جانبی این داروها عبارتند از: آرام‌بخشی، اختلال شناختی، ناهماهنگی حرکتی، آتاکسی، گیجی و ناراحتی گوارشی. مصرف طولانی این داروها در بعضی افراد می‌تواند به وابستگی یا سوء مصرف منجر گردد. قطع ناگهانی این داروها می‌تواند باعث بازگشت گذرای بی‌خوابی شود که ممکن است از اختلال بی‌خوابی اولیه شدیدتر باشد. این عوارض جانبی در صورت مصرف بنزودیازپین‌ها احتمالاً شدیدتر از BzRAهای جدیدتر هستند.

داروهای کروئوبیوتیک برای بی‌خوابی عبارتند از ملاتونین طولانی‌رهش و راملتئون. ملاتونین طولانی‌رهش برای بزرگسالان ۵۵ ساله یا بیشتر مبتلا به کیفیت نامناسب خواب اندیکاسیون دارد. راملتئون یک آگونیست گیرنده ملاتونین است که میزان نهمتگی تا شروع خواب را کاهش می‌دهد ولی باعث افزایش کل زمان خواب نمی‌شود. احتمال سوء مصرف قابل اثبات در مورد این دارو وجود ندارد؛ به نظر نمی‌رسد که این دارو باعث اختلالی در روز بعد شود؛ و بر خلاف بنزودیازپین‌ها و BzRAها قطع آن باعث بازگشت بی‌خوابی نمی‌گردد. راملتئون ممکن است در دوزهای کمتر به بهبود ریتم شبانه‌روزی منجر شود ولی دارای اندیکاسیون اختصاصی برای این منظور نیست.

در صورت مصرف داروهای خواب‌آور عوارض جانبی نادر ولی بالقوه جدی نیز ممکن است رخ بدهد از جمله رفتارهای غیر طبیعی مرتبط با خواب (به عنوان مثال خوردن، رانندگی یا فعالیت جنسی حین خواب) و واکنش‌های آلرژیک شدید. احتمال رفتارهای غیر طبیعی حین خواب در صورت مصرف داروهای خواب‌آور با دوز بالاتر یا همراه با الکل یا سایر داروهای آرام‌بخش، افزایش می‌یابد. یک نگرانی در سالمندان، افزایش خطر زمین خوردن همراه با مصرف داروهای خواب‌آور است ولی شواهد نشان می‌دهند که هم بی‌خوابی و هم مصرف این داروها با افزایش خطر زمین خوردن در سالمندان همراهی دارند.

یک مساله مهم در مورد مصرف داروهای خواب‌آور برای بی‌خوابی مزمن، طول مدت درمان است. بی‌خوابی مشکلی است که اغلب سال‌ها یا حتی دهه‌ها طول می‌کشد ولی کارآزمایی‌های تصادفی‌شده شاهددار طولانی‌مدت نسبتاً اندکی در مورد آن انجام شده است. نتایج مطالعات روی مصرف ازوپیکلون برای مدت ۶ ماه در بزرگسالان و ۱۲ هفته در سالمندان نشان‌دهنده استمرار کارآمدی دارو بدون بازگشت بی‌خوابی بود. نتایج یک

**کادر ۲. راهکارهایی برای انتخاب درمان دارویی**

راهکارهای بالینی درمان بی‌خوابی آکادمی طب خواب آمریکا، توالی زیر را برای انتخاب درمان دارویی توصیه می‌کنند:

– استفاده از آگونیست‌های گیرنده بنزودیازپین (BzRA) با مدت اثر کوتاه یا متوسط، یا راملتئون (ramelteon). از این میان، هیچ داروی خاصی توصیه نمی‌شود و انتخاب دارو باید بر مبنای عوامل بالینی باشد.

– استفاده از یک BzRA جایگزین یا راملتئون. انتخاب باید بر مبنای پاسخ به داروی اول باشد– مثلاً اگر مدت اثر ناکافی بوده، دارویی با نیمه عمر طولانی‌تر انتخاب می‌شود.

– دوز پایین ضد افسردگی‌های آرام‌بخش. برای بیماران دارای علایم افسردگی یا در موارد شکست درمان.

– ترکیب یک BzRA و یک ضد افسردگی. درمان ترکیبی ضمن به حداقل رساندن سمیت از طریق مصرف داروها با دوزهای پایین‌تر، ممکن است باعث ارتقای کارآمدی شود.

شواهد مربوط به کارآمدی سایر داروهای نیازمند نسخه (مثل تیاگابین، پره‌گابالین، کوتیپالین و اولانزاپین) به حدی نیست که بتوان مصرف آن‌ها را برای بی‌خوابی اولیه توصیه کرد. با این حال، در بیمارانی که اندیکاسیون‌های دیگری برای مصرف این داروها داشته باشند (مثل موارد درد مزمن یا بیماری‌های روان‌پزشکی)، تجویز آن‌ها می‌تواند مفید باشد.

داروهایی که به علت عوارض جانبی، اثرات سمی و خطر سوء مصرف یا وابستگی، برای مبتلایان به بی‌خوابی توصیه نمی‌شوند عبارتند از: الکل، هیدرات کلرال، و داروهای غیر باربیئوراتی و غیر بنزودیازپینی مثل میپروپامات. به دلیل احتمال عوارض جانبی و داده‌های محدود مبنی بر کارآمدی، از مصرف آنتی‌هیستامین‌ها باید اجتناب شود. به طور کلی استفاده طولانی‌مدت از داروهای بدون نسخه از قبیل سنبل‌الطیب و ملاتونین نیز به علت نبود داده‌های مبنی بر بی‌خطری و کارآمدی، توصیه نمی‌شود.

مطالعه ۲۴ هفته‌ای روی زولپیدم گسترده‌رهش نیز کارآمدی طولانی‌مدت را نشان داد بدون آن که شواهدی مبنی بر بازگشت بی‌خوابی یا ایجاد تحمل معنی‌دار از نظر آماری وجود داشته باشد. در یک کارآزمایی ۶ ماهه روی بزرگسالان مبتلا به بی‌خوابی مزمن، راملتئون به صورتی پایدار زمان نهمتگی تا شروع خواب را کاهش داد و شواهدی مبنی بر ایجاد تحمل، بازگشت بی‌خوابی یا باقی ماندن اثرات تا روز بعد وجود نداشت.

اکثر مطالعات در مورد کارآمدی داروهای خواب‌آور در مبتلایان به بی‌خوابی اولیه انجام شده‌اند ولی کارآزمایی‌های بالینی در مورد بی‌خوابی همراه با بیماری‌های دیگر عمدتاً به ارزیابی بعضی داروهای جدیدتر پرداخته‌اند. مصرف ازوپیکلون به همراه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها) در بیماران مبتلا به افسردگی ماژور (تحت درمان با فلوکستین) یا اختلال اضطرابی فراگیر (تحت درمان با اسیتالوپرام) باعث بهبود بی‌خوابی می‌شود؛ همچنین به نظر می‌رسد که در مصرف‌کنندگان ازوپیکلون علاوه بر SSRI در مقایسه با SSRI به اضافه دارونما، علایم افسردگی و اضطراب سریع‌تر برطرف می‌گردند. یک کارآزمایی روی زولپیدم گسترده‌رهش به علاوه اسیتالوپرام در مقایسه با اسیتالوپرام به علاوه دارونما، نشان‌دهنده بهبود معنی‌دار بی‌خوابی هم از نظر آماری و هم از نظر بالینی بود ولی زولپیدم اثر اضافی در کاهش علایم اضطرابی نداشت. به نظر می‌رسد که داروهای خواب‌آور علایم بی‌خوابی را در مبتلایان به درد مزمن کاهش می‌دهند ولی اثر پایداری در کاهش درد ندارند.

#### سایر داروهای نیازمند نسخه

داروهای ضد افسردگی دارای اثرات آرام‌بخش، جزء شایع‌ترین داروهای تجویز‌شده برای بی‌خوابی هستند ولی عموماً داده‌های چندانی

**مقالات مروری**

<b>جدول ۱. درمان دارویی بی‌خوابی</b>					
محدوده دوز (میلی‌گرم)	دوز در سالمندان (میلی‌گرم)	نیمه عمر (ساعت)	حداکثر سطح پلاسمایی (ساعت پس از تجویز)	عوارض جانبی	

<b>آگونیس<span></span>ت‌های گیرنده بنزودیازپین: بنزودیازپین‌ها</b>					
استازولام (estazolam)	۱–۲	۰/۵	۱–۲۴	۲	گیجی، خواب‌آلودگی، احساس سبکی سر، آتاکسی، آمنزی، علایم گوارشی
فلورازپام	۳–۱۵	۱۵	۱۰–۴۷	۲	همانند استازولام
کوازپام	۱۵–۷/۵	۷/۵	۴۱–۲۵	۱/۵	همانند استازولام
تمازپام	۳۰–۷/۵	۷/۵	۱۶–۶	۱	همانند استازولام
تریازولام	۰/۵۰–۰/۲۵	۰/۲۵–۰/۱۲۵	۵/۵–۱/۵	۲	همانند استازولام

<b>آگونیس<span></span>ت‌های گیرنده بنزودیازپین: غیر بنزودیازپین‌ها</b>					
ازوپیکلون (eszopiclone)#	۳–۲	۱–۲	۶–۵	۱	طعم نامطبوع، خشکی دهان، گیجی، خواب‌آلودگی، آمنزی، علایم گوارشی
زوپیکلون (zopiclone)^	۷/۵–۳/۷۵	۷/۵	۵	بیش از ۲	همانند ازوپیکلون
زالپلون (zaleplon)	۲۰–۱۰	۵–۱۰	۱	۱	گیجی، سردرد، علایم گوارشی، خواب‌آلودگی، آمنزی
زولپیدم	۱۰	۵	۵/۲	۱/۶	همانند زالپلون

<b>آگونیس<span></span>ت‌های گیرنده ملاتونین</b>					
ملاتونین، طولانی‌رهش^x	۲ (۱–۲) ساعت قبل از خواب و بعد از غذا)	۲	۴–۳/۵	۳	سردرد، فارنژیت، درد پشت، احساس ضعف، تحریک‌پذیری، عصبی بودن، گیجی، خواب‌آلودگی، درد شکم، یبوست
راملتئون (ramelteon)#	۸	۸	۶/۲–۱	۰/۷۵	خواب‌آلودگی، گیجی، تداخل با فلووکسامین

<b>ضد افسردگی‌ها</b>					
آمی‌تریپیلین^x	۱۰۰–۵۰	۲۰	۲۸–۱۰ (شامل متابولیت آن نورتریپتیلین)	۸–۴	خواب‌آلودگی، گیجی، منگی، تاری دید، خشکی دهان، یبوست، احتیاس ادراری، آریتمی، افت وضعیتی فشار خون، افزایش وزن، تشدید سندرم پای بی‌قرار، حرکات دوره‌ای اندام‌ها، یا اختلال رفتاری خواب REM
داکسپین	۱۰۰–۷۵	۵۰–۲۵	۲۴–۸	۳–۲	همانند آمی‌تریپتیلین
تری‌میپرامین^x	۲۰۰–۲۵	۱۰۰–۲۵	۲۳–۱۱	۲	همانند آمی‌تریپتیلین
میرتازاپین^x	۴۵–۱۵	۱۵–۷/۵	۴۰–۲	۲	خواب‌آلودگی، گیجی، افزایش اشتها، یبوست، افزایش وزن
آگوملاتین (agomelatin)^x	۵۰–۲۵	۱۵–۷	۲–۱	۲–۱	امکان افزایش آنزیم‌های کبدی: بررسی کارکرد کبد قبل از شروع درمان و در هفته‌های ۶، ۱۲ و ۲۴ درمان و سپس به صورت دوره‌ای
ترازودون^x	۴۰۰–۱۵۰	۱۵۰	۷	۱	تهوع، گیجی، سردرد، خواب‌آلودگی، اضطراب، درد شکم، درد پشت، تداخل با فلووکسامین
ترازودون^x	۴۰۰–۱۵۰	۱۵۰	۷	۱	خواب‌آلودگی، گیجی، سردرد، تاری دید، خشکی دهان، آریتمی، افت وضعیتی فشار خون، پریاپیسم

<b>داروهای ضد تشنج^x</b>					
کلونازپام	۰/۵۰–۰/۲۵	۰/۲۵	۴۰–۳	۴–۱	خواب‌آلودگی، گیجی، آتاکسی، افسردگی، عصبی بودن، کاهش توانایی‌های هوشی
گاباپنتین	۶۰۰–۳۰۰	۳۰۰	۷–۵	۴–۲	خواب‌آلودگی، گیجی، ناپایداری عاطفی، آتاکسی، ترمور، تاری دید، دوبینی، نیستاگموس، میاژی، ادم محیطی
تیاگابین	۸–۴	۴	۹–۷	۷۵–۰	خواب‌آلودگی، گیجی، آتاکسی، ترمور، ایجاد تشنج در بیماران فاقد صرع، اختلال تمرکز یا توجه، عصبی بودن، احساس ضعف، درد شکم، اسهال، تهوع

<b>آنتی‌سایکوتیک‌ها^x</b>					
اولانزاپین	۱۰–۵	۵	۴۴–۲۱	۶	خواب‌آلودگی، گیجی، ترمور، بی‌قراری، احساس ضعف، علایم اکستراپیرامیدال، خشکی دهان، سوء هاضمه، یبوست، افت وضعیتی فشار خون، افزایش وزن، ایجاد دیابت قندی
کوتیپالین	۲۰۰–۲۵	۲۵	۶	۱۵	همانند اولانزاپین

^x توسط اداره نظارت بر غذا و داروی آمریکا (FDA) تایید نشده است.

^ در ایالات متحده در دسترس نیست.

# در اتحادیه اروپا در دسترس نیست.

در مورد کارآمدی آن‌ها وجود ندارد. داروهای ضد افسردگی برای القای خواب معمولاً با دوزهایی بسیار کمتر از دوز ضد افسردگی تجویز می‌شوند. در بیماران مبتلا به بی‌خوابی و افسردگی ماژور تجویز یک ضدافسردگی آرام‌بخش (چه با دوز درمانی و چه با دوز پایین در ترکیب با یک داروی ضد افسردگی دیگر) ممکن است موثر باشد. همچنین برای بیماران دارای سابقه سوء مصرف مواد یا سایر کنتراندیکاسیون‌های تجویز داروهای کنترل‌شده (مثل بنزودیازپین‌ها)، می‌توان از داروهای ضد افسردگی استفاده کرد.

داروهای ضد افسردگی تجویز‌شده برای بی‌خوابی عبارتند از: ترازودون هیدروکلرید، میرتازاپین، ضد افسردگی‌های حلقه‌ای از قبیل داکسپین، و آگوملاتین. این داروها می‌توانند سبب بهبود خواب در صورت همراهی با افسردگی شوند و در مبتلایان به بی‌خوابی اولیه نیز می‌توانند اثراتی در بهبود خواب داشته باشند– هرچند که در این مورد داده‌های اندکی در دست است. آگوملاتین یک آگونیست گیرنده ملاتونین است و لذا در مبتلایان به بی‌خوابی همراه با اختلالات ریتم شبانه‌روزی می‌تواند مفید باشد. در فرابرسی انجام‌شده توسط بوسمی (Buscemi) و همکاران، زمان نُهفتگی خواب چه با اندازه‌گیری‌های عینی و چه گزارش‌شده توسط خود فرد با مصرف ضد افسردگی‌ها کاهش یافت هرچند که این بهبود نسبت به داروهای خواب‌آور کمتر بود.

چندین مطالعه به ارزیابی کارآمدی دوزهای بسیار پایین داکسپین (تا ۶ میلی‌گرم) برای درمان بی‌خوابی پرداخته‌اند. داکسپین همچنین با دوزهایی بسیار کمتر از دوز مورد نیاز برای اثرات ضد افسردگی، به عنوان یکی از قوی‌ترین آنتی‌هیستامین‌های موجود مطرح است. داکسپین بدون آن‌که عوارض جانبی معنی‌داری نسبت به دارونما داشته باشد، با اثرات زیر همراه بوده است: کاهش شب‌بیداری‌های پس از شروع خواب به تایید پلی‌سومنوگرافی، بهبود زمان کلی و کارایی خواب، و کاهش زمان نُهفتگی تا شروع خواب به گزارش خود بیماران. اداره نظارت بر غذا و داروی ایالات متحده (FDA) داکسپین با دوز پایین را برای اندیکاسیون بی‌خوابی مورد تایید قرار داده است.

احتمال سوء مصرف در مورد داروهای ضد افسردگی وجود ندارد ولی این داروها می‌توانند عوارض جانبی مهمی از قبیل افزایش وزن، افزایش افکار خودکشی، هیپومانیا یا مانیا در مبتلایان به اختلال دوقطبی، سمیت قلبی و افت وضعیتی فشار خون داشته باشند. اثرات محرومیت از داروهای سرکوبگر خواب REM (مثل ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای) عبارتند از بازگشت خواب REM همراه با رویا دیدن بیش از حد و احتمالاً بازگشت بی‌خوابی. سایر اثرات این داروها روی خواب شامل این موارد است: تشدید احتمالی سندرم پای بی‌قرار یا بروز اختلالات رفتاری خواب REM که در آن‌ها بیمار طی خواب REM آتونیک نمی‌ماند و رویاهای خود را عملی می‌کند.

برخی داروهای ضد تشنج خصوصاً آن‌هایی که بر انتقال عصبی GABA موثر هستند، به دلیل اثرات بالقوه خود در بهبود خواب مورد استفاده قرار گرفته‌اند. تیاگابین هیدروکلرید و پره‌گابالین که مرحله امواج آهسته خواب را افزایش می‌دهند، می‌توانند برای بی‌خوابی مفید باشند

زیرا این اختلال غالباً با نقص مرحله امواج آهسته خواب همراه است. نتایج حاصل از مطالعات روی تیاگابین در مبتلایان به بی‌خوابی اولیه اثرات پایدار این دارو را در افزایش مرحله امواج آهسته خواب، کاهش شب‌بیداری پس از شروع خواب و کاهش زمان نُهفتگی تا شروع خواب، نشان می‌دهند. گزارش شده که پره‌گابالین در مبتلایان به بی‌خوابی همراه با اضطراب فراگیر، هم بی‌خوابی و هم اضطراب را کاهش می‌دهد و در مبتلایان به فیبرومیالژی نیز باعث کاهش بی‌خوابی و درد می‌شود. عوارض جانبی این داروها می‌تواند شامل افزایش وزن، خواب‌آلودگی در طی روز، گیجی و اختلال شناختی باشد.

آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک خصوصاً اولانزاپین و کوئتیاپین نیز برای درمان بی‌خوابی مزمن به کار می‌روند. اکثر این داروها باعث افزایش زمان کلی خواب، افزایش کارایی خواب یا هر دو می‌شوند. اثرات خواب‌آور این داروها ممکن است با بلوک گیرنده‌های 5-HT2C و هیستامین مرتبط باشد. این داروها می‌توانند عوارض جانبی جدی داشته باشند از جمله افزایش وزن قابل ملاحظه، اختلال تنظیم لیبیداها و گلوکز، و حتی افزایش مرگ‌ومیر خصوصاً در سالمندان. این داروها می‌توانند سندرم پای بی‌قرار را تشدید کنند و احتمالاً میزان پاراسومیناها از قبیل راه رفتن در خواب و خوردن حین خواب را نیز افزایش می‌دهند.

### انتخاب دارو

انتخاب دارو برای درمان بی‌خوابی باید بر اساس مشخصات فارماکولوژیک دارو (جدول ۱) و عوامل بالینی مرتبط با بیمار (کادر ۲) صورت گیرد. داروهایی که زمان رسیدن آن‌ها به حداکثر سطح خونی (tmax) کوتاه‌تر است، احتمالاً شروع اثر سریع‌تری دارند و به شروع خواب کمک می‌کنند. در مقابل، داروهایی که نیمه عمر (t۱/۲) طولانی‌تری دارند، می‌توانند باعث حفظ بهتر خواب شوند ولی احتمال خماری طی روز در صورت مصرف آن‌ها بیشتر است. مکانیسم عمل هر دارو به توضیح عوارض جانبی آن کمک می‌کند. در صورت شناخت و درک بهتر مکانیسم‌های زمینه‌ای اختلالات خواب، انتخاب دارو بهتر صورت خواهد گرفت (مثلاً بی‌خوابی ناشی از اختلال ریتم شبانه‌روزی به داروهایی پاسخ می‌دهد که بتوانند ساعت شبانه‌روزی فرد را تنظیم کنند).

آن دسته از عوامل مرتبط با بیمار که بر انتخاب دارو تاثیر می‌گذارند، عبارتند از: ماهیت علایم بی‌خوابی (مشکل در شروع خواب یا حفظ خواب)، سن (برای سالمندان ممکن است نیاز به کاهش دوز باشد)، پاسخ به درمان‌های قبلی، و هزینه. بیماران ممکن است دچار مشکلاتی باشند که بعضی از انتخاب‌های دارویی برای آن‌ها کنتراندیکه باشد (مثلاً بنزودیازپین‌ها برای مبتلایان به موارد شدید آپنه خواب یا بیماری‌های ربوی) یا مشکلاتی داشته باشند که که یک درمان غیر خط اول را برای آن‌ها مطلوب‌تر سازد (مثلاً یک ضد افسردگی خواب‌آور برای مبتلایان به افسردگی ماژور). سایر داروهای در حال مصرف توسط بیمار ممکن است باعث شوند که بعضی داروها را نتوان همزمان با آن‌ها تجویز کرد (مثلاً راملتئون نباید به افراد در حال مصرف فلووکسامین تجویز شود). مدت درمان و تعداد دوزها به وضعیت بالینی بیمار بستگی دارد. یک ماه

پس از شروع یک داروی خواب‌آور بیماران باید تحت ارزیابی مجدد قرار گیرند و سپس، این ارزیابی‌ها از نظر استمرار اثربخشی و عوارض جانبی احتمالی، باید حداقل هر ۶ ماه تکرار شوند. به طور کلی داروهای خواب‌آور را باید با کمترین دوز موثر مصرف کرد و به صورت دوره‌ای با تلاش برای قطع دارو، لزوم ادامه مصرف آن‌ها را باید بررسی نمود. با این حال، ممکن است بعضی از بیماران به درمان درازمدت با داروهای خواب‌آور نیاز داشته باشند و از چنین درمانی سود ببرند– بدون آن‌که به عوارض جانبی قابل ملاحظه‌ای دچار شوند. بعضی از بیماران ممکن است به دوزهای مجدد طی شب نیاز داشته باشند ولی در موارد بی‌خوابی دوره‌ای استفاده از دوزهای متناوب ممکن است کفایت کند و حتی خطر ایجاد تحمل یا خواب‌آلودگی طی روز ناشی از افزایش سطح داروهای طولانی‌اثر را کاهش دهد.

### ترکیب CBT و درمان دارویی

CBT و درمان دارویی می‌توانند نقش‌های مکملی را در درمان بی‌خوابی ایفا کنند. به عنوان مثال، هیچ درمان منفردی برای تمامی انواع بی‌خوابی موثر نیست و توسط تمامی بیماران پذیرفته نمی‌شود و حتی در موارد پاسخ به درمان هم، مشکل فقط در عده کمی از بیماران به طور کامل فروکش می‌کند. رویکردهای ترکیبی با بهره بردن از مزایای هر دو روش (اثرات قدرتمند و فوری داروهای خواب‌آور و اثرات پایدارتر مداخلات رفتاری)، می‌توانند به بهینه‌سازی پیامدها منجر شوند. مقایسه میزان اثرات این دو روش درمانی در فرابرسی‌ها نشانگر آن است که CBT از نظر متغیرهای زمان نُهفتگی تا شروع خواب و کیفیت خواب اندکی برتر است در حالی که درمان دارویی (BzRAها) با پیامد مطلوب‌تری از نظر زمان کلی خواب همراهی دارد.

یافته‌های حاصل از مطالعاتی که به مقایسه مستقیم اثرات CBT و درمان دارویی در بی‌خوابی پرداخته‌اند، نشان می‌دهد که این دو درمان در کوتاه‌مدت موثر هستند: داروها اثرات سریع‌تری را در مرحله حاد درمان (هفته اول) ایجاد می‌کنند در حالی‌که اثربخشی این دو روش در کوتاه‌مدت (۸–۴ هفته) برابر است. بیماران دریافت‌کننده CBT پیشرفت‌های خود را با گذشت زمان حفظ می‌کنند در حالی‌که موارد تحت درمان دارویی به تنهایی، پس از قطع دارو تمایل به عود دارند. مداخلات ترکیبی در مقایسه با روش‌های منفرد در درمان اولیه منفعتی کمی بیشتر دارند ولی این منفعت در همه موارد با گذشت زمان حفظ نمی‌شود. اثرات درازمدت مبهم‌تر هستند: برخی مطالعات ایجاد منافع پایدارتر را با مداخلات ترکیبی در مقایسه با درمان دارویی به تنهایی نشان می‌دهند در حالی‌که در سایر مطالعات تفاوت‌های بیشتری در مورد پیامدهای درازمدت بیماران وجود دارد.

تاکنون دو مطالعه به بررسی اثر درمان‌های متوالی پرداخته‌اند. در یک مطالعه کوچک، بهترین پیامد زمانی به دست آمد که ابتدا CBT ارایه گردید– خواه به تنهایی و خواه به همراه درمان دارویی. در یک مطالعه بزرگ‌تر روی ۱۶۰ بیمار مبتلا به بی‌خوابی پایدار، از یک رویکرد درمان دوم‌رحله‌ای برای بررسی منفعت اضافی افزودن دارو به CBT و اثر درمان‌های نگهدارنده مختلف بر پیامدهای درازمدت، استفاده شد. در این مطالعه پس از دوره ۶

هفته‌ای درمان حاد، استفاده از CBT به تنهایی یا همراه با درمان دارویی باعث میزان‌های مشابهی از پاسخ به درمان (۶۰٪ در مقابل ۶۱٪) و فروکش بیماری (۳۹٪ در مقابل ۴۴٪) گردید. پس از ادامه درمان تا ۶ ماه، میزان بالاتری از فروکش در صورت درمان ترکیبی نسبت به CBT به تنهایی (۵۷٪ در مقابل ۴۵٪) گزارش شد و این میزان بیشتر فروکش طی پیگیری‌های بعدی تا ۲۴ ماه پایدار ماند. از میان بیمارانی که در ابتدا تحت درمان ترکیبی قرار گرفتند، آن‌هایی که در طی ادامه درمان، دارودرمانی را قطع کردند ولی CBT را ادامه دادند، نسبت به کسانی که دارو را به صورت متناوب ادامه دادند، پیامدهای درازمدت بهتری داشتند. این یافته نشان می‌دهد که دارودرمانی در ابتدا منافع اضافه‌ای دارد ولی پس از آن، بهترین گزینه آن است که دریافت CBT ادامه یابد ولی درمان دارویی قطع شود.

یک توجه احتمالی برای این یافته‌ها آن است که غالباً برای حفظ بهبود خواب به تغییرات رفتاری و نگرشی نیاز است. انتساب منافع درمانی به داروهای خواب‌آور به تنهایی و بدون در نظر گرفتن مهارت‌های خودتدبیری، می‌تواند بیمار را در معرض خطر بیشتر از نظر عود بی‌خوابی پس از قطع درمان دارویی قرار دهد. دسترسی به دارو می‌تواند باعث تضعیف تلاش‌ها و انگیزه‌های بیمار برای تغییرات رفتاری شود. به منظور ارزیابی اثرات درمان ترکیبی و بررسی بهترین روش‌ها برای ادغام آن‌ها به پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

### نتیجه‌گیری

بی‌خوابی یک مشکل شایع و پرهزینه از منظر سلامت عمومی است. این مشکل با اثرات درازمدت قابل ملاحظه‌ای بر کارکرد روانی، شغلی و جسمی افراد همراهی دارد. علی‌رغم پیشرفت‌های حاصل در زمینه تشخیص و درمان بی‌خوابی، این مشکل هنوز هم کمتر از حد تشخیص داده می‌شود و غالباً بدون درمان می‌ماند. بی‌خوابی اغلب با یک اختلال روانی یا طبی دیگر همراه است ولی معمولاً به درمان جداگانه نیاز دارد. شواهد کافی حاصل از کارآزمایی‌های بالینی برای حمایت از کاربرد دو گزینه (CBT و داروهای خواب‌آور تاییدشده) در درمان بی‌خوابی در دست است. با وجود این، تمامی بیماران به این مداخلات پاسخ نمی‌دهند. یکی از چالش‌های مهم آتی، نیاز به الگوریتم‌های درمانی رواشده‌ای است که به فنوتیپ‌های بی‌خوابی و ترجیحات بیماران توجه کنند و درمان‌های خط دوم را برای بیمارانی که به درمان‌های خط اول پاسخ نمی‌دهند، تعیین نمایند. همچنین نیازی فوری به این موارد احساس می‌شود: آموزش‌های عمومی بیشتر درباره خواب و گسترش بیشتر درمان‌های مبتنی بر شواهد برای بی‌خوابی؛ و آموزش و تربیت درمانگران جهت آمادگی برای درمان و رسیدگی به شکایت‌های مربوط به بی‌خوابی بر اساس راهکارهای بالینی. ■

#### منبع:

Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet* March 24, 2012; **379**: 1129-41.