

ВИКОРИСТАННЯ АТИПОВИХ нейролептиків у практичній діяльності сімейного лікаря

Хаустова О.О.,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Психічні розлади є однією із найчастіших причин звернень до лікаря первинної ланки надання медичної допомоги. Найбільшу кількість серед них займають депресивні, тривожні та соматизовані психічні розлади, які становлять близько 30 % усіх первинних звернень (Carolina, 1995; Kroenke 2007; de Waal et al., 2006). Кожен із цих станів пов'язаний із суттєвими функціональними порушеннями та збільшенням кількості непрацездатних днів.

Супутнім захворюванням, що ускладнює життя хворих, є інсомнія. Близько 10-40 % усіх пацієнтів, що звертаються за допомогою, скаржаться на порушення сну (Kupfermann et al., 1995; Ustun et al., 1996). Згідно з епідеміологічними даними, порушення сну більш характерні для пацієнтів з тривожними і депресивними розладами, особливо на тлі хронічних соматичних захворювань (Ustun et al., 1996). Під час проведених досліджень розповсюдженості інсомнії серед різних вікових груп, були продемонстровані дані, що вказують на збільшення цього показника з віком. На вибірці осіб 15-18 років, що проживають у Європейських країнах, розповсюдженість проблем зі сном за критеріями DSM-IV становила 4 % (протягом 30-денного проміжку часу) (Ohayon, 1995). За даними дослідження Simon (1997), в якому брали участь особи віком 20-30 років, цей показник становив 25 % (протягом всього життя); серед працездатних осіб – 10-17 %.

Клініцистам у дослідженнях на вибірках пацієнтів з мережі первинної допомоги вдалося виявити серйозні порушення, що супроводжують інсомнію. Так, Kupfermann et al. (1995) змогли встановити, що у осіб зі скаргами на порушення сну відмічається значне зниження якості життя, включаючи загальний стан здоров'я, когнітивне функціонування та енергійність. Проблеми зі сном були асоційовані із негараздами на роботі (зниження працездатності, якості праці, задоволеності роботою) та зі збільшенням ймовірності коморбідних соматичних та психічних порушень (табл. 1).

Методи лікування інсомнії

Нині методи лікування інсомнії мають лише часткову ефективність. У рекомендаціях щодо лікування розладів сну велику увагу приділяють препаратам групи «Z» – золпідем, залеплон та зопіклон.

У клінічній настанові Національного інституту охорони здоров'я і клінічного удосконалення Великобританії (NICE, 2004) стосовно використання препаратів групи «Z» зазначається, що усього опубліковано 24 рандомізованих контрольованих дослідження. Здебільшого тривалість лікування складала 3-11 днів, а загалом від 1 дня до 6 тижнів. Одним із головних негативних побічних ефектів такого лікування був розвиток залежності та синдрому відміни. У більшості осіб розвивалась толерантність до дії препаратів. Пролонговане використання майже не надавало додаткових переваг у лікуванні, враховуючи розвиток синдрому відміни (як психологічного, так і фізичного). Після припинення прийому цих засобів часто виникала, так звана «rebound insomnia», тобто відбувалося повернення попередньої клінічної картини, яка характеризувалась ще більшим поглибленням симптоматики. Під час прийому діазепінів синдром відміни виникає у 50 % пацієнтів, а при частому їх використанні у 10-30 % розвивається залежність.

Отже, головною проблемою використання бензодіазепінів та їх аналогів є неможливість їх тривалого використання. Навіть препарати із найбезпечнішим профілем не рекомендується приймати більше 2-3 тижнів (NICE, 2004).

Досить ґрунтовне та інформативне дослідження щодо ефективності препаратів групи «Z» провели співробітники університетів Плімуту та Коннектикуту (США). Вчені зробили систематичний огляд із метааналізом, результати якого опублікували в журналі «British Medical Journal». Матеріалом вивчення стали 13 найбільш якісних досліджень із загальною кількістю пацієнтів 4 378. Найбільше дослідників цікавило наскільки ефект цих препаратів відрізняється від плацебо. Як відомо, відповідь на медичне лікування складається із трьох головних елементів: справжнього ефекту препарату та неспецифічної відповіді на плацебо, яка включає ефект плацебо та покращення у зв'язку із природним курсом захворювання. Для клінічної практики важливо мати достатнє уявлення про внесок кожного із цих компонентів у процес лікування (Huedo-Medina et al., 2012).

Huedo-Medina et al. (2012) встановили, що у випадку лікування інсомнії препаратами групи «Z» ефекти останніх більшою мірою були опосередковані ефектом плацебо. Зміни, що відмічались у пацієнтів, які

Таблиця 1. Розповсюдженість соматичних симптомів при інсомнії

Фізичний стан	Особи без інсомнії (n = 414),%	Особи із інсомнією (n = 174),%	Статистична значимість (p)	Відносний ризик	Довірливий інтервал (95 %)
Артрит	8,1	10,9	НЗ*	1,35	0,79-2,30
Астма	7,1	7,1	НЗ	1,00	0,53-1,90
Діабет	2,4	0,5	НЗ	0,21	0,02-1,85
Проблеми із ЖКТ	8,5	16,2	< 0,006	1,91	1,20-3,03
Алергічний риніт	29,6	36,8	НЗ	1,24	0,97-1,59
Головний біль	15,2	43,7	< 0,001	2,88	2,17-3,82
Високий АТ	7,0	8,0	НЗ	1,14	0,62-2,11
Біль у м'язах	18,8	37,0	< 0,001	1,97	1,49-2,60
Біль у ший та спині	24,9	44,2	< 0,001	1,78	1,40-2,25
Шкірні захворювання	9,5	12,1	НЗ	1,27	0,77-2,10
Інфекції сечовивідних шляхів	3,9	4,0	НЗ	1,03	0,43-2,45
Інші захворювання	5,1	2,9	НЗ	0,57	0,22-1,48

Примітки: адаптовано згідно з Kuosermann M. et al., 1995; * – не значимо.

приймали ці препарати, у порівнянні із плацебо, хоч і були статистично значимими, але досить незначними у числовому форматі. За абсолютними показниками середня стандартизована міжгрупова різниця по латентності сну склала -0,36, що належить до малого розміру ефекту. У середньому препарат групи «Z» знижував латентність сну на 22 хвилини. Тобто при стандартному лікуванні у порівнянні з плацебо прийом цих препаратів дозволяв скоротити час засинання на 22 хвилини. Щодо інших важливих показників, то варто зазначити, що достовірних відмінностей між плацебо та вказаними препаратами у впливі на загальну якість сну виявлено не було. Таким чином, незважаючи на покращення, пацієнти не відчували задоволення від сну та все ще почувалися «розбитими» щоранку. На основі цього метааналітичного дослідження, найбільш значимого щодо лікування інсомнії за допомогою небензодіазепінових препаратів, автори прийшли до таких висновків:

- Препарати групи «Z» покращують суб'єктивну та об'єктивну якість сну, зокрема це стосується молодих пацієнтів та пацієнтів жіночої статі.
- Ефекти препаратів у порівнянні із плацебо є невеликими, що ставить під сумнів їх клінічну значимість.
- Ефект плацебо відповідальний, як мінімум, за половину відповіді на лікування. Варто зазначити, що у більшість досліджень, які мають позитивні результати, спонсорами були фармацевтичні компанії-виробники, тому отримані результати потребують обережної інтерпретації.

Фахівці двох провідних організацій, які займаються створенням клінічних настанов для психічних розладів, а саме Американська психіатрична асоціація (APA)

та NICE, вважають, що терапією першої лінії є когнітивно-поведінкова терапія, сфокусована на лікуванні інсомнії (CBT-I). Однак її недоліком є висока вартість, необхідність залучення висококваліфікованих спеціалістів, до яких може бути відсутній доступ, та відмова пацієнтів з різних причин від психологічної допомоги.

Отже, у зв'язку із вищенаведеними фактами пошук високоєфективних препаратів є досить актуальним питанням сьогодення.

Методи лікування тривожних розладів

Інсомнія та тривожні розлади, як зазначалося вище, є одними із найбільш поширених проблем, з якими звертаються пацієнти до первинної мережі медичної допомоги. Окрім того, часто ці стани є коморбідними, тобто проявляються одночасно. Причиною, що викликає проблеми зі сном, переважно є наявність тривожного розладу. Вченими було доведено, що надмірна активація лімбічної системи при тривожних розладах, а особливо мигдалини, часто обумовлює порушення нормального циркадного ритму та погіршує латентність сну (збільшує час до засинання).

У проведених раніше дослідженнях було встановлено зв'язок між тривогою та надмірною активністю мигдалини. Згідно із сучасними уявленнями надмірна активність цієї області може переходити на інші анатомічні структури, які мають тісні функціональні зв'язки з нею, що призводить до надмірної активації симпатичної нервової системи, підвищення активності у допамінергічних, норадреналінергічних та ацетилхолінових нейротрансмітерних системах та виділення адренотропного гормону. Все це проявляється у вигляді характерного для тривожних розладів симптомокомплексу (Davis, 1992).

Дослідження щодо участі надмірної активності мигдалини в патогенезі інсомнії розпочались відносно недавно. Вони зумовлені, головним чином, розповсюдженням та полегшенням доступу до нейровізуалізаційної апаратури – функціональної магніто-резонансної томографії (МРТ) та позитрон-емісійної томографії (ПЕТ). Дослідження мозку пацієнтів з інсомнією дозволили виявити надмірну активність мигдалини, зменшення її функціональних зв'язків із таламусом, островцем та стріатумом, та збільшення функціональних зв'язків із фронтальними ділянками кори – премоторною та сенсомоторною. На разі достовірно невідомо, чи є зміни в мозку наслідком постійної емоційної напруги чи її причиною. Однак ступінь їх вираженості корелює із тяжкістю симптоматики та покращенням у процесі лікування (Huang et al., 2012).

Щодо фармакологічного лікування тривожних розладів, певний рівень ефективності продемонстрували антидепресанти групи селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну (СИЗС), селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну та норадреналіну (СИЗСН), трициклічні антидепресанти, бензодіазепіни, прегабалін та деякі антипсихотичні препарати. Саме ці активні речовини у міжнародних настановах внесені до списку рекомендованих.

Серед СИЗС та СИЗСН широкого практичного застосування набули флуоксетин, пароксетин, дулоксетин та венлафаксин. За даними Кокранівського систематичного огляду з метааналізом досліджень щодо ефективності антидепресантів при генералізованому тривожному розладі (ГТР), ці препарати є більш ефективними у лікуванні ГТР порівнянно з плацебо. На жаль, це єдиний огляд Кокранівського співтовариства, присвячений темі використання антидепресантів при тривожних розладах у дорослих, з 2003 р. він не оновлювався. Автори не змогли виявити достовірні відмінності в ефективності між різними антидепресантами та між групами антидепресантів, а також іншими групами препаратів та методами психологічного лікування (Kapczinski et al., 2003).

Обмеженням до застосування антидепресантів є наявність високого ризику побічних ефектів, таких як підвищення занепокоєння, інсомнія, сексуальна дисфункція та нудота (Gartlehner et al., 2011). Флуоксетин та пароксетин є інгібіторами цитохрому P450. Вони взаємодіють з деякими іншими психотропними препаратами та препаратами для лікування соматичних захворювань (Muscatello et al., 2012). Встановлено, що після різкого припинення прийому, а інколи і поступового, можливі розвиток синдрому відміни, який характеризується запамороченням, інсомнією та грипоподібними симптомами (Baldwin et al., 2007).

Для регулювання симптомів тривоги у короткотривалій перспективі також доволі часто застосовуються бензодіазепіни. Їх механізм дії полягає у взаємодії зі специфічними ділянками GABA-A-рецепторів (Rebow et al., 1995). Щодо доказової бази, то наразі Кокранівський систематичний огляд ефективності бензодіазепінів при тривожних розладах ще не опублікований. Єдиним інформативним джерелом є метааналіз,

проведений співробітниками Фонду досліджень у сфері охорони здоров'я «Castile-La Mancha» (Іспанія). Martin et al. (2007) провели аналіз ефективності цієї групи препаратів при ГТР у порівнянні з плацебо. В остаточний аналіз було включено 23 рандомізованих контрольованих дослідження. На основі отриманих даних, автори дійшли таких висновків:

- Якщо до уваги брати частоту відмови від лікування (препаратом або плацебо) систематичний огляд з метааналізом не продемонстрував наявності переконливих доказів щодо ефективності бензодіазепінів навіть в короткотривалій перспективі.
- Якщо до уваги брати частоту відмови від лікування тільки у зв'язку з недостатньою ефективністю, а не всі причини, то використання бензодіазепінів може мати певні переваги.
- Слід також пам'ятати, що результати досліджень, в яких не було виявлено переваг експериментальних препаратів, «доходять» до етапу публікування значно рідше, ніж ті, в яких отримують позитивні результати.

Також у 2013 р. був опублікований ще один систематичний огляд з метааналізом, метою якого було порівняти ефективність бензодіазепінів та антидепресантів при ГТР та панічних атаках. Згідно з результатами цієї роботи, яка базувалась на аналізі даних 22 досліджень, бензодіазепіни не поступаються в ефективності як трициклічним, так і більш новим антидепресантам, але при цьому прийом перших асоційований з меншим ризиком побічних ефектів (Offidani et al., 2013). Щоправда автори систематичного огляду не вказують середню тривалість лікування у проаналізованих дослідженнях. Щодо розвитку залежності від бензодіазепінів та розвитку реакцій відміни, вчені вказують на результати свого власного дослідження. Так, після лікування пацієнтів із панічними атаками синдром відміни розвинувся у 81 % вибірки, а при лікуванні новими антидепресантами реакції відміни спостерігались у 45 % вибірки. До того ж у цих двох випадках припинення прийому препаратів відбувалася поступово (Fava et al., 1994; Fava et al., 2007).

Використання атипичних нейролептиків

У 2014 р. група спеціалістів в області психіатрії на великій Європейській медичній конференції запропонувала внести зміни до класифікації препаратів, призначених для лікування психічних розладів. Наразі наявна класифікація ґрунтується на застарілих даних про сферу використання препарату, а не на його фармакологічних властивостях. Основною рушійною силою для змін є те, що пацієнтів збиває з пантелику, чому, наприклад, при діагнозі тривожного розладу лікар призначає антидепресант або антипсихотик (нейролептик). При цьому хворий може не приймати ліки через стигматизацію у зв'язку з такою назвою групи препаратів або страхом, що в них депресивний («антидепресант») чи психотичний («нейролептик») розлад.

Результати роботи над першою фазою змін класифікації на 27-му Конгресі Європейського співтовариства

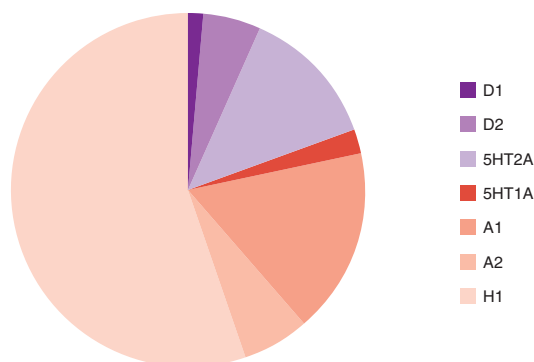


Рис. 1. Мультирецепторний механізм дії кветіапіну

Примітки: A1, A2 – адренергічні рецептори; D1, D2 – допамінові рецептори; H1 – гістамінові рецептори; 5HT1A, 5HT2A – серотонінові рецептори; M – мускаринові рецептори.

нейрофармакології представив голова комісії доктор Zohar J. (2014). Він наголосив, що зміни в класифікації, які плануються, мають на меті змінити погляд пацієнтів та лікарів на призначення психоактивних препаратів. Наприклад, використання як класифікаційного критерію терміна «антипсихотики другого покоління» є досить некоректним. Це скоріше маркетинговий хід, а не науково обґрунтоване поняття. За словами J. Zohar, проект «Nomenclature Project» спрямований на перехід від термінології, орієнтованої на симптом, до термінології, яка спрямована на фармакологічні мішені, такі як серотонін та допамін (ECNP, 2014).

Згідно із результатами досліджень, деякі представники групи атипичних антипсихотиків є ефективними у лікуванні тривожних розладів та інсомнії. Ці дані відображені в сучасних рекомендаціях, які розглядають ці препарати як такі, що мають анксиолітичні властивості.

У 2010 р. був опублікований Кокранівський огляд спрямований на визначення ефективності антипсихотиків другого покоління для лікування тривожних розладів (Derping et al., 2010). Автори проаналізували дані 11 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 4 144 пацієнтів. У включених роботах оцінювалась ефективність 3-х препаратів – оланзапіна, кветіапіна та рисперидона. Варто підкреслити, що більшість робіт (7) були присвячені вивченню властивостей кветіапіна. Відповідно до отриманих результатів, було встановлено, що пацієнти з генералізованим тривожним розладом відповіли на терапію кветіапіном значно краще, ніж на плацебо. При порівнянні ефективності кветіапіну з антидепресантами автори не помітили статистично значимих відмінностей у контексті дієвості.

Автори Кокранівського огляду дійшли висновку, що ефективність рисперидону та оланзапіну при тривожних розладах не доведено, оскільки статистично достовірних відмінностей у порівнянні з плацебо отримано не було. У той же час монотерапія кветіапіном продемонструвала високу ефективність, як мінімум, при ГТР у порівнянні з плацебо. При цьому препарат був не менш дієвий, ніж антидепресанти. Таким чином, кветіапін найкраще підходить для використання в клінічній практиці. Однак при його застосуванні слід



Рис. 2. Механізм багатофункціональної дії кветіапіну

Примітка. Адаптовано згідно зі Stahl S.M., 2010.

пам'ятати про небажані прояви, з якими асоціюється його прийом, зокрема про збільшення ваги тіла.

Фармакологічні властивості кветіапіну

Для кращого розуміння ефективності кветіапіну при тривожних розладах слід розглянути його фармакологічні властивості. Варто зазначити, що цей атипичний антипсихотик діє на постсинаптичну мембрану рецепторів, розташованих в ядрі шва, гіпокампі, базальних гангліях і гіпоталамусі, тобто саме в тих утвореннях, які прийнято вважати базисом серотонінергічної системи. Кветіапін регулює продукцію допаміну за допомогою блокади 5HT2A-рецепторів. Висока здатність блокувати ці нейронні структури поєднується з менш вираженою афінністю кветіапіну до допамінових D2- і D1-рецепторів постсинаптичної мембрани. На третьому місці за ступенем фармакодинамічної зацікавленості перебувають гістамінові і α 1- і α 2-адренергічні рецептори. Так, норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, блокує транспортер норадреналіну, що призводить до збільшення концентрації останнього в синаптичній щілині і, відповідно, прояви антидепресивних і анксиолітичних ефектів препарату (рис. 1).

Однак концепція багатофункціональності в психофармакології може бути використана як науково-методичний базис для розширення клінічних можливостей психотропних засобів. Найкращим прикладом такого підходу до терапії може бути кветіапін, який, як виявилось, при дуже низьких дозах (до 25 мг) може використовуватися в якості снодійного засобу. Гіпнотична дія препарату пов'язана з потужним H1-антагоністом. Крім того, проміжні дози кветіапіну продемонстрували високу ефективність в терапії як біполярної, так і уніполярної депресії, що потенційно пов'язано з фармакологічними властивостями активного метаболіту препарату, який блокує NE-транспортер, а також 5-HT2C-рецептори.

Цю трьохкомпонентну дію кветіапіну було проілюстровано Stahl (2010) як «історію трьох ведмедів». На думку вченого, дуже низькі дози кветіапіну («ведмежатко») слід використовувати для лікування інсомнії. З іншого боку, помірні дози кветіапіну («Мама ведмідь») забезпечують високу ефективність в лікуванні як біполярної депресії, так і безсоння.

Таблиця 2. Результати досліджень щодо оцінки ефективності кветіапіну при інсомнії

Дослідження	Інтервенції	Діагностичні шкали	Результати
Wiegand et al., 2008	Кветіапін 25-75 мг/доба	PSQI	Статистично значиме покращення за загальною кількістю набраних балів та за підшкалами якості сну, загальною тривалістю та ефективністю сну на 2 та 6 тижні
Sagud et al., 2006	Кветіапін 315 ± 109 мг/доба	HAM-D субшкала інсомнії	Статистично значиме покращення у порівнянні з плацебо
McElroy et al., 2010	Кветіапін 300 або 600 мг/доба Пароксетин 20 мг/доба	MADRS інсомнія	Кветіапін в обох дозах сприяв статистично кращому покращенню сну у порівнянні із пароксетином
Juri et al., 2005	Кветіапін 12,5-50 мг/доба	PSQI	Статистично значиме покращення на 3,9 ± 3,8 балів
Teran et al., 2008	Кветіапін 25-225 мг/доба		75 % покращення від загальної кількості балів. Найсуттєвіше покращення якості та латентності сну

Примітка. Адаптовано згідно з Anderson S.L. et al., 2014.

Комплексність терапевтичної дії середніх доз кветіапіну має такий механізм: потенціювання дії моноамінів активним метаболітом норкветіапіном (вплив на 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}-рецептори і NE-транспортёр) і гіпнотичної дії H₁-гістамін антагоніста (рис. 2).

Саме ці багатофункціональні фармакологічні властивості кветіапіну і його активного метаболіту норкветіапіну можуть пояснити його ефективність в якості монотерапії, враховуючи, що одна молекула забезпечує комбінацію механізмів (гіпнотична дія при низьких дозах – «ведмежатко» – H₁-антагонізм; антидепресивна дія в помірних дозах – «Мама ведмідь» – 5-HT_{2C}-антагонізм, 5-HT_{1A} частковим агонізм, блокада NE-транспортёра, і антипсихотична дія у високих дозах – «Тато ведмідь» – D₂-антагонізм).

Ефективність кветіапіну у лікуванні інсомнії

Ефективність кветіапіну у лікування інсомнії була підтверджена в рамках багатьох досліджень. Зазвичай використовувались невеликі дози препарату, а дієвість порівнювалась як з плацебо, так і групами активного прийому препаратів (табл. 2).

Наш клінічний досвід використання кветіапіну в психосоматичній практиці для корекції у пацієнтів симптомів тривожних розладів та порушень сну, у тому числі у осіб похилого віку, відповідає даним наведених клінічних досліджень. Доцільним щодо оптимального поєднання фінансового навантаження на пацієнта і якості лікування, що він отримує, на нашу думку, є використання генеричних препаратів з доведеною біоеквівалентністю, як, наприклад, Кветиксол (ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка).

Висновки

Тривога та інсомнія є розповсюдженими проблемами, з якими пацієнти звертаються в мережу первинної допомоги. Наразі активно відбувається процес спрямований на перехід від термінології, орієнтованої на симптом, до термінології, що базується на фармакологічних мішенях, таких як серотонін та допамін. Одним із підходів до лікування тривожних розладів та інсомнії є використання антипсихотичних препаратів другого покоління. Фармакологічний профіль

кветіапіну дозволяє застосовувати його при цих порушеннях. Результати рандомізованих контрольованих досліджень та Кокраніський систематичний огляд підтверджують ефективність даного препарату при ГТР. Встановлено, що кветіапін не поступається антидепресантам. Невеликі дози препарату можна вживати і при інсомнії.

Отже, використання кветіапіну є доцільним для монотерапії інсомнії у пацієнтів з тривожними і депресивними розладами, хронічними соматичними захворюваннями, у тому числі осіб похилого віку, в початковій дозі 25 мг. Наявність Кветиксолу (25 мг), клінічно біоеквівалентного оригінальному препарату, робить його зручним і доступним у використанні для лікування пацієнтів цієї категорії.

Література

1. Carolina C. Prevalence of mental disorders in primary care // Arch Fam Med. – 1995. – V. 4. – P. 857-861.
2. Kroenke K. et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection // Annals of internal medicine. – 2007. – V. 146 (5). – P. 317-325.
3. De Waal M.W. et al. Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional limitations and comorbidity with anxiety and depression // Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. – 2006. – V. 150(12). – P. 671-676.
4. Kuppermann M. et al. Sleep problems and their correlates in a working population // Journal of General Internal Medicine. – 1995. – V. 10. – № 1. – P. 25-32.
5. Ustun T.B. et al. Form, frequency and burden of sleep problems in general health care // European Psychiatry. – 1996. – V. 11. – № SUPPL 1.
6. Ohayon M.M. Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders // Journal of psychiatric research. – 1997. – V. 31. – № 3. – P. 333-346.
7. Breslau N. et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults // Biological psychiatry. – 1996. – V. 39. – № 6. – P. 411-418.
8. Simon G.E., VonKorff M. Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care // American Journal of Psychiatry. – 1997. – V. 154. – №10. – P. 1417-1423.
9. NICE (electronic publication). Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. – <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77/chapter/2-Clinical-need-and-practice>.

Повний список літератури, що включає 31 пункт, знаходиться в редакції.