

Interesting Topic

Insomnia

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

วันที่ 9 สิงหาคม 2554

อ.ทานตะวัน สุรเดชาสกุล ประธาน

พญ.พิชญา กุศลรักษ์ พญ.ปรารภนา สวัสดิสุธา และ พญ.อัมพร โรจนสกุล ผู้นำเสนอ

บทนำ

การนอนเป็นปรากฏการณ์ตามธรรมชาติ เป็นส่วนสำคัญของชีวิตที่มักจะถูกกละเลย ไม่ได้ได้รับความสนใจ มนุษย์เราใช้เวลาในการนอนประมาณ 3,000 ชั่วโมงใน 1 ปี ซึ่งเท่ากับประมาณ 1/3 ของชีวิต การนอนไม่หลับเป็นปัญหาที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ซึ่งพบเห็นได้เป็นประจำทั้งที่แผนกผู้ป่วยนอนทั่วไป หรือแผนกผู้ป่วยนอกจิตเวช แม้การนอนไม่หลับจะดูเป็นปัญหาที่ไม่รุนแรง แต่การนอนไม่หลับก็ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทั้งในเรื่องการทำงาน ชีวิตส่วนตัว

ทางกลุ่มจึงสนใจศึกษาปัญหาการนอนไม่หลับ และแนวทางการรักษา

การนอนปกติ

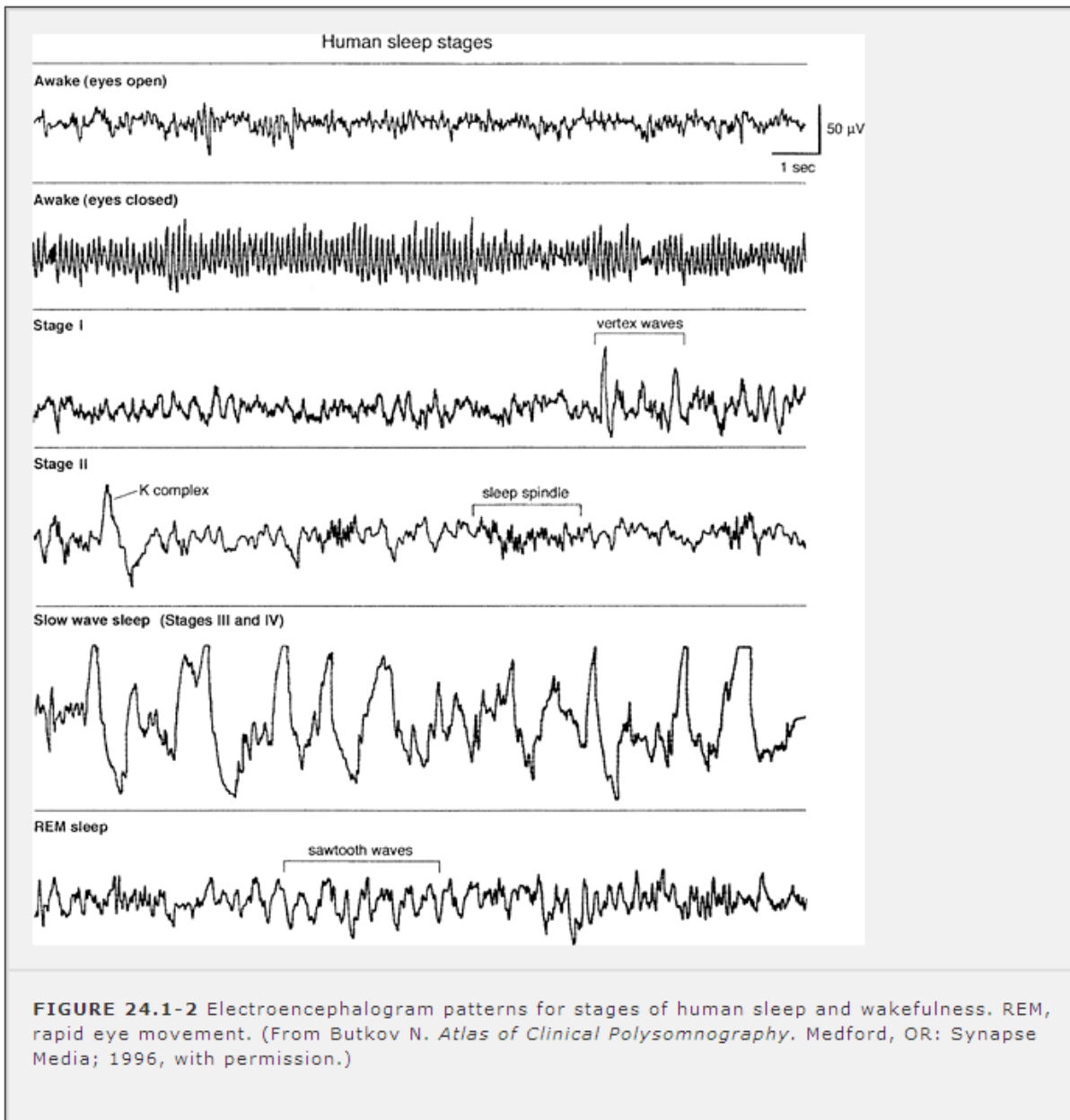
การนอนเป็นสภาวะที่การรับรู้ต่อสิ่งเร้าภายนอกลดลง คนจะสามารถรับรู้ได้ว่ารู้สึกง่วง และรู้ตัวว่าตนหลับเมื่อสิ้นสุดการนอน และกลับมารู้สึกตัวได้ง่าย เมื่อเทียบกับภาวะ coma

ระยะของการนอน

การนอนประกอบด้วย non rapid eye movement (NREM) และ rapid eye movement (REM) ใน NREM sleep ซึ่งประกอบด้วย stage N1- stage N3 การทำงานของร่างกายลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับการทำงานขณะตื่น แต่ในREM sleep มีการทำงานของสมองและร่างกายพอ ๆ กับขณะตื่น

ในการศึกษาวิจัยและทางคลินิก จะใช้ตัวชี้วัด 3 อย่างในการบ่งชี้ระยะของการนอน ซึ่งได้แก่ electrooculogram (EOG) บันทึก rapid conjugate eye movement , electroencephalogram (EEG), และ electromyogram (EMG) ใช้แบ่งระยะการนอนดังตารางที่หนึ่ง ,รูปที่หนึ่ง

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี



รูปที่ 1 EEG pattern ในระยะต่าง ๆ ของการนอนและการตื่น

Stage N1 เริ่มต้นที่ alpha activity หายไป เริ่มเห็น low voltage, mix frequency EEG pattern, theta activity (4-7Hz), บางครั้งอาจพบ vertex shape wave แม้ awareness จะลดลง ระยะนี้ อาจจะไม่ได้รับรู้ว่าหลับ แต่จะเกิดการรับรู้ คล้ายๆ ฝัน หลังผ่าน stage N1 สองสามนาที จะเข้าสู่ stage N2 เริ่มมี spindle (11-16HZ) และ K complex (high amplitude negative sharp wave followed by positive slow wave) ตั้งแต่นี้จนจบ NREM และ REM จะรับรู้ได้ว่าหลับ ต่อมาก็จะเข้าสู่ stage N3 บางครั้งเรียกว่า slow wave sleep (SWS), delta sleep หรือ deep sleep เพราะ arousal threshold เพิ่มขึ้นตาม stage เมื่อเข้าสู่ระยะ REM จะแบ่งเป็น tonic aspect และ phasic aspect, Tonic aspect มี EEG คล้าย N1 มี theta wave และ skeletal muscle tone ลดลง ยกเว้น extraocular muscle และ กระบังลม และพบ sawtooth wave ส่วน phasic aspect พบ rapid eye movement

ตารางที่ 1 stage of sleep – electrophysiological criteria

	EEG	EOG	EMG
Wakefulness	Low-voltage, mixed frequency	Eye movements	High tonic activity and
stage W	Alpha (8-13Hz) with eyes closed, vertex sharp waves	and eye blinks	voluntary movement
NREM			
Stage N ₁	Low-voltage, mixed frequency Theta (4-7Hz) and vertex sharp waves may be present	Slow eye movements	Tonic activity slightly decreased from wakefulness
Stage N ₂	Low-voltage, mixed frequency background with sleep spindles (12-14 Hz bursts) and K-complex (negative sharp wave followed by positive slow wave)	None	Low tonic activity
Stage N ₃	High-amplitude (>75µV) slow waves (<2Hz) occupying at least 20 % of epoch	None	Low tonic activity
Rapid eye movement	Low-voltage, mixed frequency Saw-tooth waves, theta activity, slow alpha activity may be present	Rapid eye movement	Tonic atonia with phasic twitch

Criteria from Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM Scoring Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Westchester, IL: American Academy of Sleep; 2007.

Sleep requirements

ช่วงเวลานอนจะแปรผันไปตามบุคคล โดยส่วนใหญ่ ผู้ใหญ่ต้องการเวลานอน 7-9 ชั่วโมงต่อคืนเพื่อที่จะทำงานได้ แต่ก็มี short sleeper ที่ทำงานได้ดีแม้จะนอนน้อยกว่า 6 ชั่วโมงต่อคืน ในขณะที่เดียวกันก็มี long sleeper ที่ต้องการเวลานอนอย่างน้อย 12 ชั่วโมงหรือมากกว่า long sleeper มี ช่วงREM มากกว่า short sleeper ปกติคนจะต้องการการนอนมากขึ้นเมื่อ ทำงานใช้แรงงานทางกาย หรือ ทางจิต, ออกกำลังกาย, เจ็บป่วย, ตั้งครรภ์

Organization of sleep

สัดส่วนของการนอนในระยะต่าง ๆ ในผู้ใหญ่ที่ปกติ คือ 5% สำหรับ stage N1 50% ใน stage N2 , 20% และ 25% ใน stage N3, และ REM ตามลำดับ การนอนจะเกิดขึ้นเป็นวงจร NREM- REM โดยใช้เวลารวมประมาณ 90-110 นาที (รูปที่สอง) หากแบ่งเวลานอนทั้งหมดเป็น 3 ส่วน จะพบว่า ส่วนแรกจะเกิด NREM นานกว่า จะพบ stage N3 นานที่สุดใน NREM ครั้งแรก ส่วนREM โดยทั่วไปจะสั้นคือ น้อยกว่า 10 นาที และส่วนการนอนต่อ ๆ มา NREM จะลดลงเรื่อย ๆ ในขณะที่ REM จะนานขึ้น REM ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในช่วงการนอนส่วนสุดท้าย

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

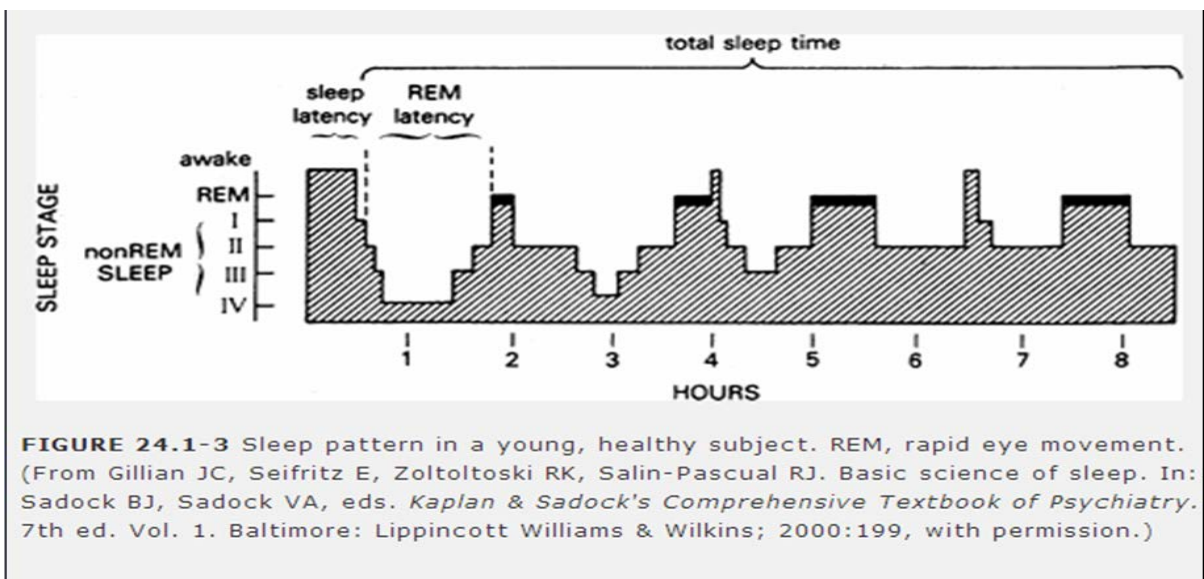
Effects of age on sleep

Pattern การนอนมีการเปลี่ยนแปลงตามช่วงอายุ โดยเฉพาะช่วงขวบปีแรก ๆ ของชีวิต การพัฒนาารูปแบบ EEG ของการนอนและการตื่นเริ่มต้นเมื่ออายุครรภ์ 24 สัปดาห์และเริ่มแบ่งเป็น REM และ NREM ในช่วงการตั้งครรภ์ ในไตรมาสที่สาม เด็กทารกจะใช้เวลานอน 16-18 ชั่วโมงต่อวัน มีวงจรการหลับ-ตื่น ประมาณ 3-4 ชั่วโมง วงจรของ active –quiet sleep ประมาณ 50 นาที การนอนประกอบ active sleep ครั้งหนึ่งของเวลาที่ใช้นอน และเริ่มต้นการนอนด้วย active sleep เมื่ออายุ 3-4 เดือนจะมีการเปลี่ยนแปลงครั้งใหญ่หลายครั้ง pattern การนอนจะใกล้เคียงกับผู้ใหญ่มากขึ้นคือเริ่มต้นการนอนด้วย NREM นอนกลางคืนมากขึ้น EEG waveform ของ REM และ NREM ใกล้เคียงกับผู้ใหญ่มากขึ้น

วัยเด็กตอนต้น เวลารวมที่ใช้นอนลดลง สัดส่วนของ REM sleep ลดลงเท่ากับผู้ใหญ่ (20-25%) ในเด็กเล็กจะมีสัดส่วนของ SWS สูงที่สุดและ arousal threshold สูง

วัยรุ่น SWS และเวลานอนหลับรวม จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การลดลงของเวลานอนอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม มากกว่าเวลาที่ต้องการนอนลดลง และวัยรุ่นมีแนวโน้มจะเป็น “นกฮูกกลางคืน” เพราะจะนอนดึกและตื่นสาย

ในผู้สูงอายุ SWS ซึ่งลดลง ตั้งแต่วัยรุ่นเรื่อยมา และอาจหมดไปเมื่ออายุ 60 ปี การนอนหลับจะแยกเป็นส่วน ๆ และใช้เวลานานขึ้นกว่าจะหลับ ระยะเวลาที่ตื่นและจำนวนครั้งของการตื่นจะมากขึ้น นอนกลางวันเพิ่มขึ้น ดังนั้นผู้สูงอายุจะใช้เวลานอนมากขึ้นแต่หลับจริงลดลง โดยมากจะตื่นเช้าขึ้น และความตื่นตัวในตอนเช้าจะมีมากกว่า



ตอนเย็น REM sleep จะลดลงเล็กน้อย

รูปที่ 2 pattern การนอนปกติ

Insomnia

Definition

Insomnia คือ ภาวะของความรู้สึกว่านอนหลับไม่เพียงพอ แบ่งตามชนิดได้เป็น sleep onset insomnia คือ นอนหลับได้ยาก และ sleep maintenance insomnia คือมีการตื่นกลางดึกบ่อยๆ หรือแบ่งตามระยะเวลาออกเป็น transient insomnia คือมีอาการน้อยกว่า 1 สัปดาห์, short-term insomnia คือมีอาการตั้งแต่ 1 สัปดาห์ถึง 1 เดือน และ persistent insomnia คือมีอาการมากกว่า 1 เดือนขึ้นไป

Pathophysiology

เป็นภาวะที่ร่างกายมีการตื่นตัวเพิ่มขึ้นตลอดทั้งวัน โดยช่วงกลางวันจะแสดงออกเป็นการตื่นตัว ระวัง (hypervigilance) และช่วงกลางคืนก็จะมีปัญหาการนอนไม่หลับ ซึ่งมีการอธิบายถึงพยาธิสรีรวิทยาผ่าน cognitive model และ physiological model ดังนี้

Cognitive model อธิบายว่าความกังวลและคิดหมกมุ่นเรื่องความเครียดในชีวิต ไปรบกวนการนอน ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับขึ้นก่อน ต่อมาบุคคลนั้นจึงเกิดความกังวลเกี่ยวกับปัญหาการนอนและ ผลกระทบในช่วงกลางวัน ที่มาจากการนอนไม่หลับมาแทนที่ความกังวลเรื่องความเครียดในชีวิต

Physiological model แสดงให้เห็นว่ามีภาวะ hypermetabolism ดังนี้

1. อัตราการเต้นของหัวใจโดยเฉลี่ยเพิ่มขึ้น และ variability ในแต่ละ stage ของ sleep ลดลง
2. Oxygen consumption (VO_2) เพิ่มขึ้น
3. Neuroendocrine system พบว่ามี chronic activation ของ stress response system โดยมีการเพิ่มขึ้นของ ระดับ 24-hour urinary free cortisol (ซึ่งพบวาระดับ 24-hour urinary free cortisol สัมพันธ์กับ total wake time และระดับของ urinary catecholamines สัมพันธ์กับ stage 1 sleep percentage และ wake time after sleep onset) บ่งถึงว่าการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ HPA axis เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของ insomnia
4. PET scan พบว่ามี cerebral glucose metabolism เพิ่มขึ้นในช่วงตื่นนอนและ NREM sleep และในบริเวณสมองที่กระตุ้นการตื่น มีการลดลงของ metabolism เพียงเล็กน้อยในช่วง NREM เทียบกับตอนตื่นนอน ซึ่งทั้งหมดนี้แสดงถึง interaction ของ neural network ทั้ง general arousal system, emotion-regulating system และ cognitive system ที่เกี่ยวข้องกับปัญหาการนอนไม่หลับ

Conceptual model of insomnia

มีแนวคิดที่ insomnia เป็นผลรวมของ 3 ปัจจัยคือ constitutional factors, precipitating factors และ perpetuating factors

- **Constitutional factors** ในคนที่มีปัจจัยเหล่านี้ก็จะมีแนวโน้มต่อการเกิด insomnia อยู่เดิม และเมื่อมารวมกับ precipitating factors และ perpetuating factors ก็ทำให้เกิดอาการได้ เช่น อายุ (basic mechanism of sleep เสื่อมลงตามอายุ), genetic factors (มีผลต่อ sleep quantity และ quality เช่นใน restless leg syndrome), มี medical และ psychiatric disorder อยู่ก่อน
- **Precipitating factors** ได้แก่ psychological stress (มักสัมพันธ์กับ onset ของ insomnia), การทำงานเปลี่ยนกะ, การเปลี่ยนสถานที่นอน, อาการปวดหรือไม่สบายจากโรคทางกาย และ onset ของ psychiatric disorder, เมื่อ precipitating factors หดไป อาการนอนไม่หลับอาจจะหาย หรืออาจจะยังคงอยู่เพราะผลจาก perpetuating factors ก็ได้
- **Perpetuating factors** เพราะปัญหาการนอนไปรบกวนการทำงานตอนกลางวัน ทำให้เกิดความวิตกกังวลต่อการนอนหลับ ซึ่งก็จะไปเพิ่ม physiologic และ cognitive arousal ในเวลากลางคืน ทำให้เกิดการยับยั้งการนอนขึ้น, มีการเรียนรู้และเชื่อมโยง(conditioning) bedtime และ sleeping environment กับความกังวลและปัญหาการนอน ซึ่งทั้ง performance anxiety และ learned (conditioned) factor ทำให้ insomnia ดำเนินต่อไปอีก, sleep hygiene ที่ไม่เหมาะสม, การใช้แอลกอฮอล์ช่วยนอน, การได้รับ secondary gain หรือ sick role

Insomnia threshold

เมื่อผลรวมของ constitutional, precipitating and perpetuating factors มากเกินกว่า insomnia threshold ก็เกิด insomnia ขึ้น โดยความสำคัญของแต่ละปัจจัยก็จะไม่เท่ากันในแต่ละ diagnostic classification เช่น perpetuating factors มีความสำคัญใน psychophysiological insomnia ขณะที่ constitutional factors สำคัญกว่าใน idiopathic insomnia

Diagnostic classification

มีความแตกต่างกันในแต่ละระบบ โดยจะยกตัวอย่างมา 3 ระบบ ได้แก่ DSM-IV-TR, ICD-10 และ ICSD (International classification of sleep disorders)

Table 2. Classification of Sleep Disorders according to DSM-IV

I Primary sleep disorders
Dyssomnias
– Primary insomnia (307.42)
– Primary hypersomnia (307.44)
– Narcolepsy
– Breathing-related sleep disorders (780.59)
– Sleep disorder with disturbance of circadian rhythm (307.45)
– Delayed sleep phase
– Jet lag
– Shift work
– Unspecific
– Not otherwise classified dyssomnia (307.47)
Parasomnias
– Nightmares (307.47)
– Pavor nocturnus (307.46)
– Somnambulism (307.46)
– Otherwise not classified parasomnias (307.47)
II Sleep disorders related to a psychiatric disorder
– Insomnia with axis I/II disorder (307.42)
– Hypersomnia with axis I/II disorder (307.44)
III Other sleep disorders

Table 1. Classification of Sleep Disorders according to ICD-10

Non-organic sleep disorders	Organic sleep disorders
a) Dyssomnias b) Parasomnias	G 25.8 Disorders of movement/ nocturnal myoclonus G 47.2 Non-psychogenic disturbance with irregular sleep time
a) F 51.0 Non-organic insomnia F 51.1 Non-organic hypersomnia F 51.2 Non-organic disturbance of the sleep-wake rhythm	G 47.3 Sleep apnoea G 47.4 Non-psychogenic disturbance with excessive sleep (narcolepsy) G 47.8 Kleine-Levin syndrome
b) F 51.3 Somnambulism F 51.4 Pavor nocturnus F 51.5 Nightmares F 51.8 Other non-organic sleep disorders F 51.9 Not otherwise classified non-organic sleep disorders	

International classification of sleep disorders (ICSD)

1. Dyssomnias : insomnia or excessive sleepiness
 - Intrinsic sleep disorder
 - Extrinsic sleep disorder
 - Circadian rhythm disorders
2. Parasomnias : abnormal behavior during sleep
3. Sleep disorder associated with medical-psychiatric disorder
4. Proposed sleep disorder

1. Dyssomnias

A. Intrinsic sleep disorders

1. Psychophysiological insomnia
2. Sleep state misperception
3. Idiopathic insomnia
4. Narcolepsy
5. Recurrent hypersomnia
6. Idiopathic hypersomnia
7. Posttraumatic hypersomnia
8. Obstructive sleep apnea syndrome
9. Central sleep apnea syndrome
10. Central alveolar hypoventilation syndrome
11. Periodic limb movement disorder
12. Restless legs syndrome
13. Intrinsic sleep disorder NOS

C. Circadian rhythm sleep disorders

1. Time zone change (jet lag) syndrome
2. Shift work sleep disorder
3. Irregular sleep/wake pattern
4. Delayed sleep phase syndrome
5. Advanced sleep phase syndrome
6. Non-24-hour sleep/wake disorder
7. Circadian rhythm sleep disorder NOS

B. Extrinsic sleep disorder

1. Inadequate sleep hygiene
2. Environmental sleep disorder
3. Altitude insomnia
4. Adjustment sleep disorder
5. Insufficient sleep syndrome
6. Limit-setting sleep disorder
7. Sleep-onset association disorder
8. Food allergy insomnia
9. Nocturnal eating (drinking) syndrome
10. Hypnotic-dependent sleep disorder
11. Stimulant-dependent sleep disorder
12. Alcohol-dependent sleep disorder
13. Toxin-induced sleep disorder
14. Extrinsic sleep disorder NOS

Table 3. Criteria of Primary Insomnia according to DSM-IV

A) The predominant complaint is difficulty initiating or maintaining sleep, or non-restorative sleep, for at least 1 month.
B) The sleep disturbance (or associated daytime fatigue) causes clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.
C) The sleep disturbance does not occur exclusively during the course of narcolepsy, breathing-related sleep disorder, circadian rhythm sleep disorder, or a parasomnia.
D) The disturbance does not occur exclusively during the course of another mental disorder (e. g. major depressive disorder, generalized anxiety disorder, a delirium).
E) The disturbance is not due to the direct physiological effects of a substance (e. g. drug abuse, a medication) or a general medical condition.

Intrinsic sleep disorder

Psychophysiological insomnia

เป็นชนิดที่พบได้บ่อย มักเริ่มมีอาการนอนไม่หลับในช่วงที่มีความเครียดในชีวิต ต่อมาบุคคลนั้นจะมีความกังวลอย่างมากต่อปัญหาการนอน ทำให้เกิดความพยายามอย่างมากที่จะนอนหลับ ส่งผลให้เกิด physiological และ cognitive arousal ในช่วงกลางคืน ทำให้ bedtime-related circumstances กลายเป็น conditioned stimuli ที่ทำให้เกิด conditioned response ที่ทำให้นอนหลับยากขึ้นไปอีก เช่นภาวะ hyperarousal เกิดแบบนี้ซ้ำไปมาจนกลายเป็นวงจร จึงอาจเรียกว่า conditioned insomnia, learned insomnia หรือ behavioral insomnia

มักมีลักษณะเป็น light sleepers คือจะตื่นง่ายเมื่อมีการรบกวนจากสิ่งแวดล้อม อาการมักค่อนข้างคงที่ในระยะยาว แต่จะหลับได้ง่ายขึ้นในสิ่งแวดล้อมที่ไม่ใช่ห้องนอนตนเอง เช่น เมื่อไปนอนโรงแรม หรือเมื่อทำกิจกรรมอื่นที่ไม่ใช่การพยายามนอนหลับ เช่น ดูโทรทัศน์ มักมีอาการกล้ามเนื้อตึง และอาการทางกายอื่นๆของ anxiety ในตอนที่ยพยายามจะนอน

Polysomnography (PSG) จะพบลักษณะ prolonged sleep latency, increased wakefulness after sleep onset, elevated stage 1 sleep ซึ่งชี้แยก psychophysiological insomnia กับ sleep state misperception, ไม่ให้การวินิจฉัยว่าเป็น psychophysiological insomnia ถ้ามีหลักฐานว่ามี underlying psychiatric หรือ medical disorder, circadian rhythm disorder, inadequate sleep hygiene หรือ extrinsic factor อื่นๆ

Sleep state misperception

พบว่าบางคนที่มีอาการนอนไม่หลับ แต่เมื่อมาตรวจด้วย sleep laboratory กลับไม่พบความผิดปกติใดๆ นั่นคือมีความแตกต่างกันระหว่าง subjective experience of sleeping กับ objective EEG finding จึงอาจเรียกได้อีกชื่อว่า subjective insomnia

จากการศึกษายังไม่พบสาเหตุของการเกิด sleep state misperception พบว่าบุคคลนั้นอาจมีความไวผิดปกติต่อ brief intrasleep awakenings หรืออาจมีความผิดปกติบางอย่างอยู่จริงที่ยังไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยวิธีการวัดในปัจจุบัน, ช่วงที่บุคคลเผชิญกับความเครียดอาจมี sleep state misperception เป็นช่วงสั้นๆได้, มีแนวคิดว่าจะอาจเป็นผลมาจากโรคซึมเศร้าหรือวิตกกังวลที่ยังหลงเหลือหรือยังรักษาไม่หายขาด

วินิจฉัยโดยมี complaint of chronic insomnia, polysomnography พบว่าการนอนเป็นปกติ และบุคคลนั้นรายงานว่าการนอนมีปัญหาในคืนที่มีการตรวจ polysomnography

Idiopathic insomnia

พบค่อนข้างน้อย อาการเริ่มเป็นตั้งแต่วัยเด็กและต่อเนื่องตลอดชีวิต ในบางรายอาจเป็นตั้งแต่แรกเกิด เป็นผลมาจาก constitutional factors เป็นหลัก แต่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ที่พบว่าอาจมีส่วนเกี่ยวข้อง คือมีความผิดปกติในการควบคุม sleep-wake cycle ที่บริเวณ reticular activating system (ซึ่งเป็นบริเวณที่กระตุ้นให้ตื่น) หรือที่บริเวณ supra nuclei, raphe nuclei และ medial forebrain areas (ซึ่งเป็นบริเวณที่ทำให้เกิดการหลับ) หรืออาจมี basal forebrain dysfunction

ตรวจพบ severe objective sleep disturbance โดยมี longer latency to sleep onset and less sleep time, อาจพบ soft neurological signs เช่น attention and concentration difficulties, dyslexia และ mild diffuse EEG abnormalities

มักตามมาด้วย complicating factors เช่น poor sleep hygiene หรือ learned sleep-inhibiting associations อย่างไรก็ตาม onset ของ insomnia จะนำมาก่อนปัจจัยเหล่านี้อย่างชัดเจน

Sleep apnea syndrome and sleep-related breathing disorders

มักพบในผู้สูงอายุ ชนิดที่พบได้บ่อยคือ obstructive sleep apnea(OSA) ซึ่งพบบ่อยที่สุด มี sleep maintenance difficulties, ตื่นบ่อย, กรนเสียงดังและง่วงในช่วงกลางวัน อีกชนิดคือ central sleep apnea(CSA) อาจจะเป็น sleep onset หรือ sleep maintenance insomnia ก็ได้, ผู้ป่วยมักไม่รู้ถึงปัญหาทางระบบการหายใจ, สาเหตุอาจเป็น Idiopathic หรือเกี่ยวข้องกับ neurological lesions หรือ cardiovascular disorder

Periodic limb movements of sleep disorder (PLMS)

พบบ่อยในผู้สูงอายุ, ยังไม่ทราบสาเหตุ, มี periodic limb movements เป็นรูปแบบซ้ำๆทำให้เกิดการตื่นช่วงสั้นๆบ่อยๆ ที่พบบ่อยคือมี extension of big toe และ dorsiflexions of ankle หรืออาจมี flexions of knee and hip ส่วน upper limb นั้นไม่ค่อยพบ, อาการอาจเกิดขึ้นในช่วงที่ withdraw จาก sedative-hypnotic drug หรือในช่วงที่ใช้ยา tricyclic antidepressants, วินิจฉัยโดยมีอาการ insomnia ร่วมกับมีหลักฐานว่ามี periodic limb movements ซ้ำๆ 5 ครั้งขึ้นไปต่อชั่วโมง

Restless leg syndrome

พบน้อยกว่า PLMS แต่มีพยาธิสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกัน อาการคือจะมีความรู้สึก creeping หรือ crawling sensation ที่ขาและมีแรงกระตุ้นที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ให้ขยับขา ตอนตื่นก็จะมีความรู้สึกชาๆอยู่แต่ไม่ชัดเจนเท่าตอนนอน, ทำให้เกิด delay sleep onset, มีประวัติในครอบครัว โดยถ่ายทอดแบบ autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance, อาจพบในภาวะ pregnancy, iron deficiency anemia, folate deficiency, uremia, peripheral neuropathy ได้

Extrinsic sleep disorder

Inadequate sleep hygiene

พฤติกรรมที่ไม่เหมาะสมในช่วงนอนอาจเป็น precipitating หรือ perpetuating factors ที่ทำให้เกิด insomnia ได้ โดยพฤติกรรมที่พบบ่อยที่สุดคือ sleep-wake schedule ที่ไม่สม่ำเสมอ รวมไปถึงการรีบหลับตอนกลางวัน, ใช้เวลาบนเตียงมากเกินไป, ดื่มกาแฟหรือเหล้าปริมาณมากหรือสูบบุหรี่, ออกกำลังกายหนักหรือใช้ความคิดมากช่วงก่อนนอน, ใช้ห้องนอนทำกิจกรรมตอนตื่นเป็นประจำ, สิ่งแวดล้อมตอนนอนไม่เหมาะสม

Hypnotic dependency insomnia

ถ้ามีการใช้ hypnotic drugs อย่างต่อเนื่องทุกวันก็อาจทำให้เกิดการทนต่อฤทธิ์ของยา (tolerance) และเมื่อมีการหยุดใช้ยาก็อาจเกิด rebound insomnia คืออาการนอนไม่หลับจะเป็นรุนแรงกว่าตอนยังไม่ได้เริ่มใช้ยา โดยถ้าใช้ยาในขนาดสูงหรือเป็น short-acting ก็จะมีโอกาสเกิด rebound insomnia มากขึ้น และจะลดความเสี่ยงได้โดยการค่อยๆลดขนาดยาลงแทนที่จะหยุดยาทันที

วินิจฉัยโดย มีการใช้ hypnotics ทุกวันตั้งแต่ 3 สัปดาห์ขึ้นไป, มีอาการนอนไม่หลับรุนแรงเมื่อหยุดใช้ยา, มีอาการของ hypnotic withdrawal ตอนกลางวัน เช่น ความวิตกกังวล, อาการตึงกล้ามเนื้อ, อาการคลื่นไส้หรือปวดเมื่อย

Stimulant dependency insomnia

ในผู้ที่ใช้ caffeine, theophylline, nicotine, sympathomimetic drugs, amphetamine, methylphenidate, pemolide, and cocaine อาจเกิดอาการ insomnia โดยจะตรวจพบ increased sleep latency, reduced sleep time, increased number of awakenings during sleep

Circadian Rhythm Sleep Disorders

พบในผู้ที่มีการรบกวน circadian rhythm เช่น jet lag, ทำงานเปลี่ยนกะ แบ่งเป็น 2 ประเภทคือ Delayed sleep phase syndrome (DSPS) คือการนอนหลับและการตื่นช้าลงกว่าเวลาที่ต้องการ แต่ในช่วงที่นอนหลับไม่มีความผิดปกติ มักพบในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ตอนต้น และ Advanced sleep phase syndrome (ASPS) คือการนอนหลับและตื่นเร็วขึ้นกว่าเวลาที่ต้องการ มักพบในผู้สูงอายุ จะแยกจาก early morning awakening in depression โดย ASPS จะตื่นหลังจาก sleep onset 3-5 hour โดยไม่ขึ้นกับเวลานอน

Treatment

เริ่มจากการค้นหาสาเหตุและกำจัดสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับก่อน ถ้าเจ็บป่วยด้วยโรคทางกาย หรือโรคทางจิตเวช (secondary insomnia) ก็ต้องรักษาโรคเหล่านั้นให้ดีขึ้น อาจใช้ยาช่วยให้นอนหลับในช่วงเริ่มต้น และใช้ยาเป็นระยะเวลาสั้นๆ เท่านั้น เมื่อความเจ็บป่วยทางร่างกายหรือความเจ็บป่วยทางจิตเวชดีขึ้น อาการนอนไม่หลับก็จะหมดไป และสามารถนอนหลับได้ดีขึ้น

การรักษาแบ่งออกเป็น 3 ประเภทคือ

- การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-medication therapy)
- การรักษาโดยใช้ยา (medication therapy)
- Combination therapy

1 การรักษาโดยไม่ใช้ยา แบ่งออกเป็น

– 1.1 Behavioral Therapy

- 1) Sleeps hygiene
- 2) Stimulus control
- 3) Relaxation therapy
- 4) Sleep restriction therapy
- 5) Chronotherapy
- 6) Phototherapy

- 1.2 Cognitive Therapy คือการให้ความรู้ที่ถูกต้องเรื่องของการนอนแก่ผู้ป่วย เพื่อลดความวิตกกังวล และเพื่อเปลี่ยนทัศนคติที่ไม่ดีเกี่ยวกับการนอนไม่หลับ
- 1.3 Cognitive Behavioral Therapy คือ การรักษาที่นำเอา behavioral therapy มาใช้ร่วมกับ cognitive therapy โดยใช้เวลาการรักษาประมาณ 6-7 สัปดาห์เพื่อให้คนไข้สามารถเรียนรู้และนำไปประยุกต์ใช้กับตนเองได้อย่างเหมาะสม

1.1 BEHAVIORAL THERAPY

Sleep Hygiene (สุขลักษณะการนอนที่ดี)

พยายามตื่นนอนให้เป็นเวลาเดียวกันทุกวัน รวมถึงวันหยุดสุดสัปดาห์และวันหยุด

หลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่กระตุ้นสมอง เช่น ชา กาแฟ น้ำอัดลม

หลีกเลี่ยงการงีบหลับระหว่างวัน

หลีกเลี่ยงการออกกำลังกายอย่างหนักในตอนเย็นหรือก่อนนอน ควรออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอในตอนเช้า

จัดห้องนอนให้เหมาะแก่การนอนหลับ เช่น ไม่หนาวหรือร้อนเกินไป มีบรรยากาศที่สงบ

ฝึกผ่อนคลายกล้ามเนื้อ หรือนั่งสมาธิก่อนเข้านอน

อาบน้ำอุ่นนานประมาณ 20 นาที ก่อนเข้านอน

Stimulus Control

เป็นวิธีการที่จะช่วยให้ผู้นอนไม่หลับมีรูปแบบการนอน และการตื่นที่คงที่ ช่วยลดการกระทำที่รบกวนการนอน โดยมีกฎที่ผู้ป่วยต้องปฏิบัติตามดังนี้

1. นอนเมื่อวงนอนเท่านั้น
2. ใช้ที่นอนสำหรับนอนเท่านั้น ไม่ใช่อ่านหนังสือ ดูโทรทัศน์ หรือกินอาหาร ยกเว้นกิจกรรมทางเพศ
3. ถ้านอนโดยไม่หลับเป็นเวลามากกว่า 20 นาที ให้ลุกขึ้นและออกไปห้องอื่น อยู่อย่างนั้นเท่าที่ต้องการ จากนั้นจึงกลับเข้าห้องนอนเพื่อลองนอนใหม่
4. ทำตามข้อ 3 จนกว่าจะรู้สึกว่าการเข้าห้องนอนทำให้่วงนอน
5. ตั้งเวลาการตื่น และลุกขึ้นในเวลาเดียวกันทุกเช้า โดยไม่คำนึงถึงระยะเวลาการนอน ว่านอนหลับได้กี่ชั่วโมง สิ่งนี้จะช่วยให้ร่างกายมีจังหวะการนอนที่คงที่
6. ห้ามงีบหลับในเวลากลางวัน

จากการศึกษาแบบ RCT ของ Engle-Friedman และคณะ พบว่า stimulus control สามารถทำให้การนอนของผู้ป่วยดีขึ้นมากกว่า behavioral therapy ชนิดอื่น และทำให้การนอนดีขึ้นอย่างยาวนาน

Relaxation Therapy

ได้แก่ progressive relaxation และ relaxation response โดยวิธีเหล่านี้ มีหลักการ ที่ว่า เมื่อผู้ป่วยสามารถเรียนรู้ ที่จะผ่อนคลายได้ ก็จะสามารถนอนหลับได้ดีขึ้น การเรียนรู้วิธีผ่อนคลาย ยังช่วยให้ผู้ป่วยสามารถจัดการกับความเครียด ในเวลากลางวันได้ดีขึ้นด้วย

Sleep Restriction Therapy

เป็นวิธีที่ได้มาจากการสังเกตว่า ผู้นอนไม่หลับส่วนมาก มีการนอนที่ไม่มีประสิทธิภาพ เช่น นอนหลับได้น้อยกว่า 85% ของเวลาในที่นอน วิธีนี้ จะช่วยให้ผู้ป่วยใช้เวลาบนที่นอนน้อยลง โดยให้พอเหมาะกับผู้ป่วยต้องการ นอนจริงๆ ในตอนแรก จะให้ผู้ป่วยนอนน้อยลง เพื่อให้การนอนมีประสิทธิภาพ จากนั้นจะค่อยๆ เพิ่มเวลาการนอน โดยที่คงประสิทธิภาพของการนอนไว้เท่าเดิมได้

โดยที่ $\text{sleep Efficiency(SE)} = \frac{\text{เวลาที่ผู้ป่วยนอนหลับ}}{\text{เวลาที่ผู้ป่วยอยู่บนเตียง}}$

Limiting time in bed = เวลาโดยเฉลี่ยที่ผู้ป่วยนอนหลับ (เฉลี่ยจาก sleep diary)

(ต้องไม่น้อยกว่า 5 ชมในแต่ละวัน)

ถ้า $\text{sleep efficiency} \geq 85\% \rightarrow$ ให้เพิ่มเวลานอน(limiting time) 15 นาที

ถ้า $\text{sleep efficiency} \leq 80\% \rightarrow$ ให้ลดเวลานอน(limiting time) 15 นาที

Phototherapy

วิธีการนี้ได้จากการศึกษาที่พบว่า การได้รับแสงสว่าง (7000-12000 lux) ในเวลาที่เหมาะสม สามารถเลื่อนจังหวะการนอนได้ โดยปกติ แสงสว่างในห้องจะประมาณ 500 lux แสงแดดจ้าในเวลากลางวัน ประมาณ 100000 lux

ทิศทางการเลื่อนของจังหวะ การนอนขึ้นอยู่กับเวลาที่ได้รับแสง ถ้าได้รับแสงในตอนเช้า จังหวะการนอนจะเร็วขึ้น ถ้าได้รับแสงในตอนเย็น จังหวะการนอนจะเลื่อนออกไป

ผลการศึกษาพบว่า วิธีการนี้มีประโยชน์ในการรักษาผู้ที่เป็น circadian rhythm sleep disorder ช่วยให้ผู้ทำงานกลางคืน สามารถหลับได้ดีขึ้นในเวลากลางวัน ช่วยผู้ที่นอนไม่หลับจาก jet lag ผู้ที่นอนไม่หลับในตอนเช้า เนื่องจากตื่นเร็วเกินไป (early morning insomnia) และผู้ที่เป็น delayed sleep phase syndrome

Chronotherapy

วิธีนี้ใช้สำหรับผู้ที่มึปัญหาในจังหวะการนอนจาก circadian rhythm disorders มักใช้ ในการรักษาผู้ที่เป็น delayed sleep phase syndrome ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ จะมีอาการนอนไม่หลับ ในตอนกลางคืน และอ่อนเพลียในตอนเช้า การรักษาจะให้ผู้ป่วยเลื่อนเวลาการเข้านอนออกไปวันละ 3 ชั่วโมง จนกว่าจะได้เวลาการเข้านอนที่ต้องการ ในการป้องกันการนอนไม่หลับ ที่อาจเกิดขึ้นอีก ผู้ป่วยต้องรักษาตารางเวลาการนอน ให้สม่ำเสมอ

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

1.2 Cognitive Therapy

วิธีการนี้ เน้นที่ความคาดหวังของผู้ป่วย เป้าหมายเพื่อ ลดความวิตกกังวล และเปลี่ยนการมองปัญหาการนอนไม่หลับของ ผู้ป่วย จากความรู้สึกว่าตนเองเป็นผู้เคราะห์ร้ายจากโรค ให้มองว่า เป็นผู้ที่สามารถจัดการกับปัญหานี้ได้

1.3 COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY

คือ การรักษาที่นำเอา behavioral therapy มาใช้ร่วมกับ cognitive therapy โดยใช้เวลาการรักษาประมาณ 6-7สัปดาห์เพื่อให้คนไข้สามารถเรียนรู้และนำไปประยุกต์ใช้กับตนเองได้อย่างเหมาะสม

จากงานวิจัยของ Sivertsen B และคณะ ได้เปรียบเทียบการรักษาโรคนอนไม่หลับโดยใช้ CBT และ Medication(Zopiclone) พบว่า CBT สามารถเพิ่ม sleep efficiency และ ลด slow wave sleep ในผู้ป่วยนอนไม่หลับเรื้อรังได้ ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว (6 เดือน)

การรักษาโดยการใช้ยา แบ่งออกเป็น

- ยากลุ่ม benzodiazepines
- ยากลุ่ม nonbenzodiazepines
- Melatonin agonist
- ยาอื่น ๆ (antidepressant , antipsychotic , ยาแก้แพ้, ยาสมุนไพร , ฮอร์โมนต่างๆ)

Benzodiazepines/Non Benzodiazepines

Duration	Agent	Trade Name	Dose	Half-life	Comments
Benzodiazepine					
Long acting	Flurazepam	Dalmane	15-30 mg	48-120 h	Do not use in older adults due to long half-life
	Quazepam	Doral	7.5-15 mg	41 h	Do not use in older adults due to long half-life
Intermediate acting	Estazolam	ProSom	1-2 mg	10-24 h	Sleep maintenance
	Temazepam	Restoril	7.5-30 mg	3.5-18 h	Sleep maintenance
	Lorazepam*	Ativan	0.5-4 mg; 1 mg in elderly	12-20 h	May be used if duration of action meets patients needs
Short acting	Triazolam	Halcion	0.125-0.5 mg	1.5-5.5 h	Caution, rebound anxiety; not first-line agent

Nonbenzodiazepine					
Intermediate acting	Eszopiclone	Lunesta	2-3 mg; 1 mg in elderly and hepatic impairment	6 h	Sleep onset and maintenance
Short-to-intermediate	Zolpidem	Ambien	5-10 mg; 5 mg in elderly or hepatic impairment	2.5 h	Primary use, sleep onset
	Zolpidem ER	Ambien CR	12.5 mg; 6.25 mg in elderly or hepatic impairment	2.8 h	Primary use, sleep onset and maintenance
Short acting	Zaleplon	Sonata	10 mg, 5 mg in elderly or hepatic impairment or use with cimetidine	0.9-1 h	Primary use, sleep onset; maintenance up to 4 h
Melatonin Receptor Agonist					
Short acting	Ramelteon	Rozerem	8 mg	1-2.6 h	Primary use, sleep onset
* Not FDA approved for sleep					

โดยยาที่เป็น short acting ควรใช้ในผู้ป่วยที่ปัญหาการนอนหลับยากในช่วงเริ่มต้น(difficulty falling asleep)

ส่วนยาที่เป็น intermediate- long acting ควรใช้ในผู้ป่วยที่ปัญหาเรื่อง sleep maintenance ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยได้แก่

Anterograde amnesia / withdrawal effect

Residual day time sedation และ rebound insomnia

Melatonin agonist

- Ramelteon (Rozerem)
 - เป็น melatonin receptor agonist

Melatonin Receptor Agonist					
Short acting	Ramelteon	Rozerem	8 mg	1-2.6 h	Primary use, sleep onset

จากงานวิจัยของ erman M และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ(RCT, Double blind) ramelteon ขนาด 4mg, 8mg, 32mg และ placebo โดยให้ผู้ป่วย 107 คน กินยาเรียงไปตามลำดับโดยเว้นช่วง wash-out period ของ

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

ยาประมาณ 5-12วันพบว่า rameteon ทุกขนาดลด sleep onset latency ได้10-15นาที และ เพิ่ม total sleep time ได้10-15 นาทีเท่าๆกัน

ยาอื่นๆ

antidepressant (Doxepin / trazodone / Amitriptyline)

Doxepine

จากการศึกษาของ Krystal AD และคณะได้ศึกษาการใช้ Doxepin ขนาด 1mg และ 3mg เปรียบเทียบกับ placebo ในผู้ป่วยสูงอายุ 240คน เป็นเวลา 12สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ doxepin ขนาด 3mg มีคุณภาพการนอนที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo

งานวิจัยอีก 1ชิ้นของ Scharf M และคณะ เปรียบเทียบ doxepin ขนาด 1mg 3mg และ 6mg พบว่า doxepin ขนาด 3และ6mg เท่านั้นที่สามารถเพิ่ม sleep efficiency ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปัจจุบันนี้ FDA ได้อนุมัติให้ doxepin ขนาด 3และ 6 mg ใช้รักษาอาการนอนไม่หลับ(sleep maintenance insomnia)ได้

Trazodone

ใน RCT ของ Walsh JK และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบ trazodone กับ zolpidem และ placebo นาน 2สัปดาห์ พบว่า trazodone สามารถช่วยเรื่องการนอนได้ในสัปดาห์แรกเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo

แต่ในสัปดาห์ที่สอง trazodone มีผลการรักษาเทียบเท่า placebo

ยาสมุนไพร (valerian)

จากการศึกษาพบว่า valerian ปลอดภัยเมื่อใช้ในครั้งสั้นๆไม่เกิน 4-6 สัปดาห์

ยังไม่มีการศึกษาผลของvalerian เมื่อใช้ในระยะยาว

ผลข้างเคียงที่พบได้ เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ปวดท้อง

ฮอร์โมนต่างๆ(melatonin)

Melatonin เป็น ฮอร์โมนที่ผลิตจาก pineal gland โดยเมลาโทนินในเลือดจะสูงที่สุดในขณะที่มนุษย์นอนหลับในตอนกลางคืน และจะต่ำที่สุดตอนตื่นในช่วงกลางวัน มักใช้ได้ผลดีในผู้ป่วย delayed sleep phase syndrome และในผู้ป่วยที่มี melatonin levels ในเลือดต่ำ

Combination therapy

คือการรักษาที่ใช้ CBT ควบคู่กับการใช้ยา ต้องใช้เวลารักษาเป็นเวลานานประมาณ 6-8 สัปดาห์ และเมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้วควรลดยานอนหลับลงให้เหลือน้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้

จากงานวิจัยของ Morin CM และคณะ (randomized controlled trial) แบ่งผู้ป่วยเป็นสี่กลุ่มคือ

1. ผู้ป่วยที่ได้รับ CBT อย่างเดียว
2. ได้ยา temazepam อย่างเดียว
3. ได้ CBT+Temazepam
4. Placebo

พบว่าผู้ป่วยที่ได้ combination therapy สามารถลด time awake after sleep onset ได้สูงสุด 63.5% CBT (55%), Temazepam (46.5%) และ placebo (16.9%) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CBT มีอัตราการมา follow up ที่สูงกว่ากลุ่มอื่นๆ และหลังการทดลอง 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับการทำ CBT เป็นเพียงกลุ่มเดียวที่ยังสามารถลด time awake after sleep onset ได้

อีกหนึ่งงานวิจัยได้มีการเปรียบเทียบระหว่างการทำ CBT อย่างเดียว กับการทำ combination therapy (CBT+Zolpidem 10 mg) . โดยรักษาเป็นเวลา 6 เดือน และ นัดติดตามอาการต่ออีกหกเดือน พบว่า กลุ่ม combination therapy นอนหลับได้ดีกว่าทั้งในช่วงหกเดือนของการรักษา และอีกหกเดือนต่อมาที่นัดติดตามอาการ

บทสรุป

การนอนหลับเป็นสิ่งสำคัญมาก และ ลักษณะการนอนเปลี่ยนแปลงไปตามอายุ และ ปัจจัยแวดล้อมการนอนที่ดีส่งผลให้มีคุณภาพชีวิตที่ดี ปัญหาการนอนไม่หลับ เป็นปัญหาที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ จะเห็นได้จากที่กล่าวมาข้างต้นว่า การนอนไม่หลับ เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ และมีวิธีการรักษาก็มีหลายวิธี ไม่ว่าจะเป็นการปรับพฤติกรรม การใช้ยา ฯลฯ แพทย์จึงควรมีความรู้ความสามารถในการวินิจฉัย หาสาเหตุ และให้การรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายไป

References

1. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
2. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive Textbook. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
3. Sudhansu Chokroverty, M.D. Sleep Disorders Medicine: basic science, Technical Considerations, and Clinical Aspects. Butterworth-Heinemann, 1995

4. Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. May 20 2009;301(19):2005-15
5. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Kvale G, et al. Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. Jun 28 2006;295(24):2851-8.
6. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*. Sep 27 2004;164(17):1888-96.
7. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, Roth T
Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia . *Sleep*. 2010;33(11):1553.
8. Scharf M, Rogowski R, Hull S, Cohn M, Mayleben D, Feldman N, Ereshefsky L, Lankford A, Roth T,
Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in elderly patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(10):1557.
9. Walsh, JK, Erman, M, Erwin, CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazadone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol* 1998; 13:191.
10. Guilleminault C, Clerk A, Black J, Labanowski M, Pelayo R, Claman D, Nondrug treatment trials in psychophysiologic insomnia. *Arch Intern Med*. 1995;155(8):838
11. Bootzin ,RR,Perlis,ML.Nonpharmacologic treatment of insomnia.*J Clin Psychiatry* 1992;53:37
12. Spielman , AJ, Yang , et al . Insomnia : sleep restriction therapy . In : Insomnia Diagnosis and Treatment , Sateia , Mj , Buysse , Informa UK Ltd , London.p.277
13. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005.National Institutes of Health. *Sleep*. 2005;28(9):1049.
14. Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J, An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2006;7(1):17.
15. Benjamin j. Sadock and Virginia A. Sadock Pocket handbook of clinical psychiatry , Lippincott William & Wilkins 10th edition 2007
16. Engle-Friedman M, Bootzin RR, Hazlewood L, Tsao C
An evaluation of behavioral treatments for insomnia in the older adult.
J Clin Psychol. 1992;48(1):77.
17. Dieter Riemann, Jurgen Fischer, Geert Mayer and Hermann J. Peter: The Guidelines for “Non-restorative Sleep”: Relevance for the Diagnosis and Therapy of Insomnia. *Somnologie* 7: 66-76, 2003

18. Thomas Roth, PhD Director of Research, Sleep Disorders and Research Center at Henry Ford Health System, Henry Ford Hospital Sleep Center: Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. J Clin Sleep Med. 2007 August 15; 3(5 Suppl): S7–S10.
19. Sue Wilson PhD and David Nutt DM, FRCP, FRCPsych, FMedSci: Insomnia: guide to diagnosis and choice of treatment. Prescriber 19 April 2008. www.escriber.com
20. Catherine McVearry Kelso, MD, MS, Antony Fernandez, MD, FRCPsych, Angela Gentili, MD, Angela Gentili, MD, Jennifer S Morse, MD, Francisco Talavera, PharmD, PhD, Iqbal Ahmed, MBBS, FRCPsych, Stephen Soreff, MD: Medscape Reference. Mar 29, 2011 <http://emedicine.medscape.com/article/291573-overview#aw2aab6b2>
21. Gary Zammit, PhD, Karl Doghramji , MD, Chiadi U. Onyike, MD, MHS, Roy Goldberg, MD, Craig Sawchuk, MD: Insomnia. Best Practice Jun 28, 2010 <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/227/resources/credits.html>