



Dai meccanismi d'azione alle opzioni terapeutiche per l'insonnia

Giovanni Biggio, Achille Patrizio Caputi*

Dipartimento di Biologia Sperimentale, Sezione di Neuroscienze, Università di Cagliari; * Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

I recettori dei farmaci ansiolitici e ipnotici

Introduzione

I disturbi del sonno sono al giorno d'oggi tra i più comuni disturbi di competenza del medico di medicina generale ma possono diventare di competenza dello specialista quando diventano persistenti e associati a disturbi d'ansia e disturbi del tono dell'umore.

Sebbene i disturbi del pattern del sonno siano così largamente diffusi e l'uso di farmaci ad effetto sedativo-ipnotico così abbondante, la conoscenza dei meccanismi biologici coinvolti sia nella patogenesi dei disturbi del sonno che del meccanismo d'azione dei farmaci ansiolitici/ipnotici ha avuto solo di recente uno sviluppo determinante. Solo negli ultimi vent'anni infatti, l'avanzamento delle conoscenze sul meccanismo d'azione di questi farmaci ha permesso di porre delle solide basi per spiegare in termini neurobiologici quelle alterazioni della sfera emozionale che possono determinare i disturbi del sonno.

I farmaci sedativo-ipnotici: le benzodiazepine

L'uso delle benzodiazepine nella pratica medica ha preceduto di numerosi anni la scoperta del loro meccanismo d'azione. Tuttavia, proprio il loro studio in laboratorio ha contribuito in maniera cruciale alla comprensione e alla descrizione dei meccanismi biologici alla base di alcuni disturbi della sfera emozionale. Infatti, negli ultimi vent'anni queste molecole sono diventate i più straordinari mezzi per studiare la neurochimica delle emozioni nonché la fisiopatologia dei disturbi d'ansia e del sonno.

Un contributo fondamentale alla comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nell'azione delle molecole ipnotiche e, di conseguenza, nella neurobiologia dei disturbi del sonno è stato ottenuto negli anni settanta con la scoperta che le benzodiazepine potenziano l'azione dell'acido γ -aminobutirrico (GABA) (Costa et al., 1975; Haefely et al., 1975), il principale neurotrasmettitore ad azione inibitoria presente nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) dei mammiferi, una sostanza chimica, quindi, prodotta dalle cellule nervose e da queste libera-

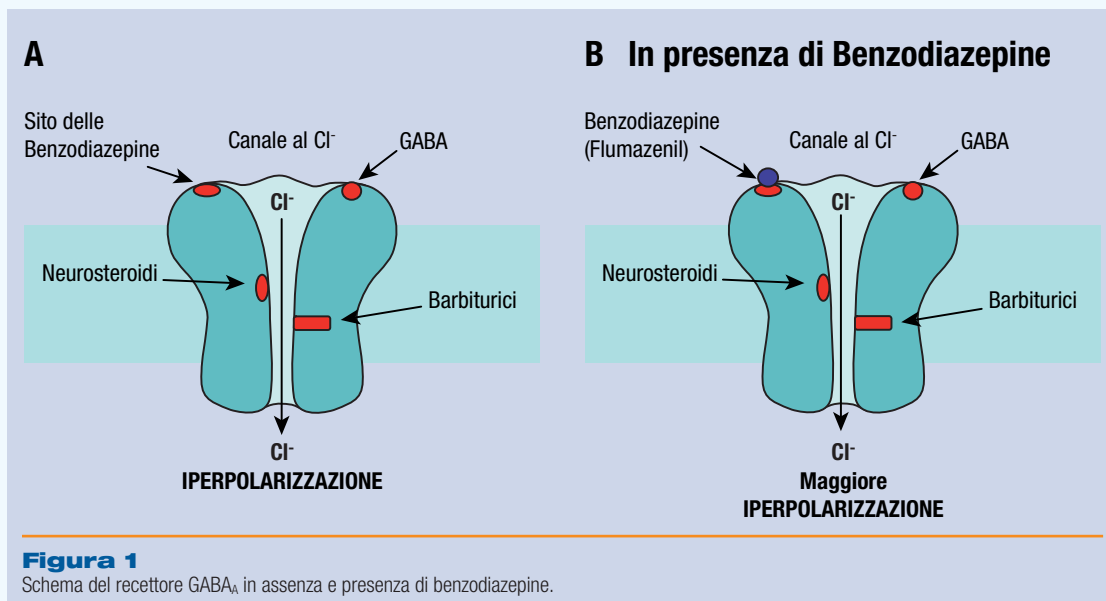
ta per trasmettere un messaggio inibitore ad altre cellule nervose. Tale scoperta dimostrava per la prima volta che un sistema neuronale è selettivamente coinvolto nel meccanismo d'azione delle benzodiazepine. Alcuni anni più tardi, Squires e Braestrup scoprirono che nel SNC dei mammiferi, uomo compreso, sono presenti recettori stereospecifici per le benzodiazepine, cioè strutture proteiche definite, localizzate sulla superficie delle cellule nervose, che possiedono nella loro struttura una tasca o "sito" in cui queste molecole possono legarsi (Biggio et al., 2000). L'ipotesi che questi recettori mediano le azioni farmacologiche delle benzodiazepine fu ulteriormente avvalorata dalla dimostrazione dell'eccellente correlazione fra l'affinità con cui queste molecole si legano e la loro potenza ed efficacia nei test farmacologici e comportamentali. In altri termini, il test "in vitro" delle caratteristiche del legame recettore-benzodiazepina può, con una buona approssimazione, predire l'attività ansiolitica e/o ipnotica "in vivo" del composto stesso. Questi recettori furono chiamati "recettori delle benzodiazepine", un nome che viene ancora utilizzato dopo quarant'anni nonostante sia stato più di recente dimostrato che questo stesso recettore è capace di legare anche molecole con differente struttura chimica.

I recettori delle benzodiazepine sono associati al recettore GABA_A

Nel corso degli anni, numerosi dati sperimentali hanno confermato l'ipotesi GABAergica dell'azione delle benzodiazepine, dimostrando chiaramente che il recettore delle benzodiazepine è accoppiato sia funzionalmente che strutturalmente al recettore per il GABA di tipo A (recettore GABA_A) (Fig. 1A).

Il legame dell'agonista GABA col proprio sito determina una rapida apertura del canale ionico, associato al recettore, attraverso il quale gli ioni Cl⁻ fluiscono secondo il loro gradiente elettrochimico (nei neuroni generalmente verso l'interno della cellula) producendo una iperpolarizzazione della membrana postsinaptica, meccanismo, questo, che sta alla base dell'inibizione neuronale (Fig. 1B).

Il recettore GABA_A svolge un ruolo fondamentale nel mediare l'azione di diverse classi di farmaci, infatti, oltre il sito per il GABA sono presenti siti specifici di legame per ligandi endogeni (steroidi) ed esogeni quali ben-



zodiazepine, barbiturici, ecc. L'attivazione di questi siti specifici da parte dei suddetti composti ha come conseguenza quella di influenzare allostericamente l'apertura del canale Cl^- , potenziando o inibendo l'azione del GABA.

Prima del 1987, la tassonomia dei recettori GABA_A era basata principalmente sulle loro proprietà biochimiche e farmacologiche. Tuttavia, alla fine degli anni '80, l'introduzione delle tecniche di biologia molecolare ha permesso un notevole miglioramento delle conoscenze del recettore, di cui oggi sono state identificate, clonate e sequenziale le subunità multiple che lo compongono. È chiaro, quindi, che una classificazione basate esclusivamente sulle proprietà farmacologiche è oggi ampiamente inadeguata.

È dunque grazie all'applicazione delle tecniche di biologia molecolare nello studio dei recettori GABA_A che nel 1987, Eric Barnard e Peter Seeburg (Schofield et al., 1987) sono riusciti a clonare le prime subunità di questo recettore e fornire la prova molecolare che le benzodiazepine, i farmaci ansiolitici e ipnotici d'elezione, agiscono attraverso precisi meccanismi molecolari a livello del recettore GABA_A .

Questi studi hanno quindi svelato per la prima volta che le sequenze aminoacidiche e l'intima struttura del recettore rappresentano una vera e propria rivoluzione nella comprensione delle caratteristiche fisiologiche e farmacologiche di questa proteina e del meccanismo d'azione delle benzodiazepine e per la prima volta hanno suggerito alcuni dei meccanismi molecolari coinvolti nel controllo delle emozioni, sedazione e sonno.

Questi studi hanno permesso di stabilire che il recettore GABA_A è un complesso proteico formato da cinque subunità differenti: due subunità alfa, una subunità beta e due subunità gamma. Queste cinque subunità sono assemblate in maniera tale da delimitare un poro centrale che costituisce il canale allo ione Cl^- (Fig. 2).

La complessità del recettore GABA_A è aumentata dal fatto che ciascuna classe di subunità (alfa, beta, gamma) è a sua volta presente nel cervello dei mammiferi, uomo compreso, con numerose varianti molecolari, in modo tale che vi sono sei isoforme delle subunità alfa (alfa1-6), tre isoforme della subunità beta (beta1-3) e tre isoforme della subunità gamma (gamma1-3). Le subunità, pur avendo un notevole grado di similitudine fra loro, conferiscono al recettore proprietà fisiologiche e farmacologiche differenti.

Il recettore GABA_A fu clonato da Barnard e Seeburg utilizzando una parziale sequenza proteica. Attraverso l'analisi di immagini ottenute al microscopio elettronico, studi successivi hanno stabilito che i recettori GABA_A più abbondantemente rappresentati nel cervello dei mammiferi presentano una struttura pentamerica. Questa evidenza è stata ulteriormente convalidata da prove funzionali su recettori ricombinanti costituiti da differenti subunità. Fino ad oggi sono state clonate 20 subunità che sono state raggruppate in classi denominate con le

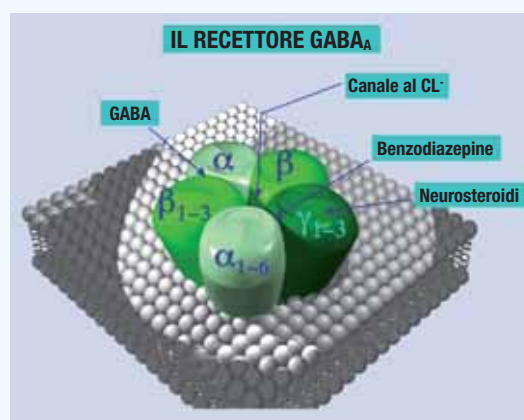


Figura 2
Struttura molecolare del recettore GABA_A .



lettere dell'alfabeto greco α , β , γ , δ , ϵ , ρ , θ . Nel SNC dei mammiferi, la maggior parte dei recettori GABA_A è costituita da una combinazione di subunità α e β assemblate per formare un pentamero con una o più subunità γ (Fig. 2) (Barnard et al., 1998).

Meccanismi d'azione delle benzodiazepine

Il complesso glicoproteico eteropentamerico canale al cloro-recettore GABA_A include sei principali domini di legame per molecole endogene o esogene che possono modulare in maniera positiva o negativa l'attività del GABA. Questi domini di legame includono siti localizzati all'interno o vicini al canale al cloro come per esempio quelli per il GABA, per le benzodiazepine e per altre molecole come barbiturici e steroidi. Il sito di legame delle benzodiazepine, localizzato a livello del recettore GABA_A è uno fra quelli meglio caratterizzati dal punto di vista farmacologico, principalmente perché è il sito d'azione di importanti farmaci come il diazepam, alprazolam e triazolam, ecc., due degli ansiolitici e un ipnotico tra i più largamente prescritti. La clonazione delle subunità del recettore GABA_A ha svelato le basi molecolari dell'azione farmacologia delle benzodiazepine a livello recettoriale. Questi studi hanno stabilito che i determinanti strutturali del sito delle benzodiazepine siano forniti dalle subunità α e γ . Il grado di efficacia e affinità delle benzodiazepine è determinato dalla combinazione delle differenti subunità recettoriali, pertanto una molecola può esercitare differente grado di efficacia nei diversi sottotipi recettoriali. L'efficacia è dunque una proprietà di uno specifico composto su un particolare sottotipo di recettore e non può essere generalizzata. Le benzodiazepine facilitano la trasmissione inibitoria potenziando l'azione del GABA attraverso una aumentata frequenza di apertura del canale al cloro e non sono attive in assenza di GABA.

Differenti sottotipi di recettori GABA_A: i recettori della sedazione ma non del sonno

L'utilizzo di topi transgenici ha permesso più di recente di dimostrare l'importanza delle diverse subunità dei recettori GABA_A nel mediare alcuni degli effetti farmacologici delle benzodiazepine e degli altri ligandi. Utilizzando la tecnica del "gene bersaglio" sono stati generati topi transgenici chiamati "knock-in", cioè topi in cui un gene normale è stato sostituito con un gene che presenta una mutazione puntiforme prodotta artificialmente allo scopo di ottenere una subunità in cui un aminoacido è stato sostituito con un altro appositamente scelto. Knock-in con una sostituzione della istidina con una arginina in posizione 101 sulla subunità α_1 , esprimono recettori GABA_A contenenti la subunità α_1 priva di affinità per le benzodiazepine (Mohler et al., 2002). I topi portatori di questa mutazione presentano: i) una totale perdita di sensibilità all'effetto sedativo delle benzodiazepine, ma mantengono la capacità di alterare il pattern del sonno valutato a livello elettroencefalografico, ii) una normale risposta all'effetto ansiolitico; iii) una parziale sensibilità all'attività anticonvulsivante. Questa manipolazione genetica ha permesso di dimostrare che gli effetti sedativo e amnesico e solo parzialmente quello anticonvulsivante del diazepam sono mediati dai recettori GABA_A contenenti la subunità α_1 . La stessa mutazione in posizione omologa corrispondente alla istidina 101 della subunità α_1 applicata ai geni che codificano per le subunità α_2 , α_3 o α_5 ha permesso di dimostrare che l'effetto ansiolitico delle benzodiazepine è mediato dalla subunità α_2 ; l'effetto miorilassante primariamente dalla subunità α_2 e in parte dalle subunità α_3 e α_5 . I knock-in per la subunità α_5 non mostrano un'alterata risposta agli effetti del diazepam, se non come già detto per un incompleto effetto miorilassante. Tuttavia, lo studio comportamentale di questi animali ha rivelato che la subunità α_5 è implicata in alcuni meccanismi mnemonici di apprendimento.

Recettori GABA_A contenenti differenti subunità α

BENZODIAZEPINE

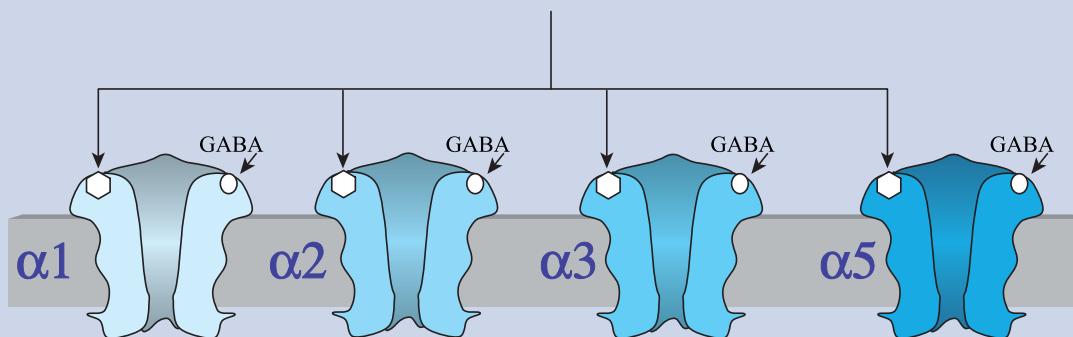
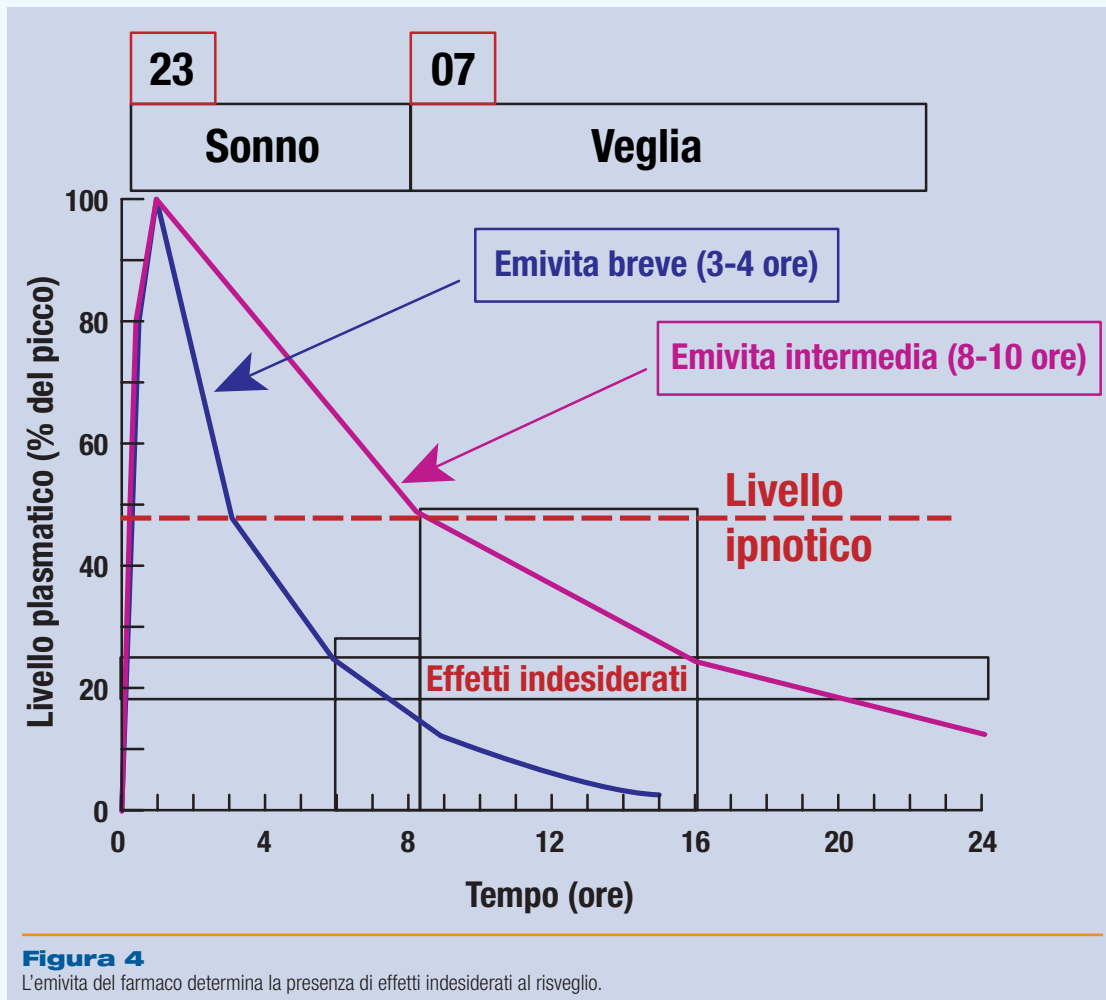


Figura 3

Le benzodiazepine ipnotiche attivano tutti i sottotipi di recettori GABA_A con elevata efficacia e potenza.



Nel loro insieme questi studi hanno dimostrato che i recettori α_1 mediano la sedazione ma non l'effetto ipnotico che è mediato attraverso l'attivazione di differenti sottotipi (α_2 , α_3 , α_5) recettoriali.

Infatti, un ipnotico potente ed efficace come il triazolam ha un'affinità elevata per i vari sottotipi (α_1 , α_2 , α_3 , α_5) di recettori GABA_A (Fig. 3).

Altro parametro importante e discriminante nella scelta di molecole ad effetto ipnotico è quello dell'emivita. Principi attivi con differente emivita possono essere utilizzati nei diversi tipi di insonnia, ad esempio "breve emivita" per l'insonnia da difficoltà di addormentamento, "emivita più prolungata" per l'insonnia da risveglio precoce con differenze anche in termini di effetti indesiderati (Fig. 4) (Corradetti et al., 2009).

Conclusioni

L'approfondita conoscenza della composizione e struttura dei recettori GABA_A nativi, della loro distribuzione nel cervello, funzione, regolazione ed evoluzione, ci ha dato la possibilità di capire meglio il meccanismo d'azione delle benzodiazepine e quindi anche il loro più razionale uso clinico. Gli studi a livello molecolare hanno confermato l'efficacia di questi farmaci e i loro grandi margini di sicurezza. Questi studi, insieme alla conoscenza dello sviluppo ontogenetico delle diverse combinazioni recettoriali, potranno permettere una migliore comprensione dei meccanismi molecolari associati alla tolleranza e dipendenza da farmaci ansiolitico-ipnotici e quindi un loro migliore uso clinico.

Il triazolam ha un'elevata affinità per i differenti sottotipi di recettori GABA_A

Molecola	$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	$\alpha_2\beta_1\gamma_2$	$\alpha_5\beta_3\gamma_2$	$\alpha_6\beta_2\gamma_2$
Triazolam	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	> 10.000
Zolpidem	13,6 ± 0,8	131 ± 54	> 20.000	> 20.000
Zopiclone	19 ± 6	33 ± 9	870 ± 140	> 100.00





Opzioni terapeutiche per l'insonnia

Secondo molti esperti il primo approccio terapeutico dell'insonnia dovrebbe essere di tipo non farmacologico (es. tecniche di rilassamento, terapie cognitive), mentre il ricorso ai farmaci dovrebbe essere riservato ai casi in cui si desidera una risposta immediata, quando l'insonnia si ripercuote negativamente sulla vita del soggetto, quando le misure non farmacologiche non hanno ottenuto i risultati auspicati o quando l'insonnia persiste nonostante il trattamento di una condizione medica sottostante.

Il trattamento dovrebbe migliorare la quantità e la qualità del sonno e le attività diurne (maggiore vigilanza e concentrazione).

Le opzioni terapeutiche ad oggi disponibili, ognuna con i suoi pro ed i suoi contro, sono le seguenti.

Fitoterapici ed integratori

Sono reclamizzati come prodotti che favoriscono il sonno molti rimedi erboristici ed integratori alimentari (es. valeriana, melatonina, lavanda, passiflora, triptofano, ecc.), ma per la maggior parte di essi le evidenze di efficacia sono insufficienti.

Il solo rimedio erboristico testato attraverso trial clinici (di scarsa qualità metodologica) è l'estratto della radice di *valeriana* che agisce inibendo la degradazione del GABA o dei suoi metaboliti. Esistono pochissime evidenze sulla sua efficacia. Gli effetti avversi associati alla valeriana sono la persistenza di una sedazione giornaliera residua e, raramente, epatotossicità. Mancano adeguate regolamentazioni e le preparazioni possono variare nel contenuto di valeriana.

Anche altre piante sono state tradizionalmente usate per trattare disturbi minori del sonno, ma esiste un'assoluta mancanza di dati sul rischio/beneficio di questi prodotti. La *melatonina*, un ormone prodotto dall'ipofisi e fisiologicamente coinvolto nella regolazione del sonno, migliora l'insonnia legata al cambiamento del ritmo circadiano. Tuttavia, una revisione sistematica con metanalisi ha evidenziato che, nel breve termine, non è più efficace del placebo nei disturbi del sonno, mentre gli effetti avversi a lungo termine sono poco noti.

Le preparazioni possono variare moltissimo in termini di potenza ed ad alte dosi la melatonina può causare alterazioni del sonno, stanchezza giornaliera, cefalea, vertigini ed irritabilità.

Antistaminici

Molti antistaminici, soprattutto quelli di prima generazione, hanno effetti sedativi e sono stati testati in trial clinici placebo-controllati per il trattamento di disturbi del sonno. Molti antistaminici possono avere effetti atropinici, come secchezza delle fauci, vertigini ed affaticamento. Gli anziani sono più suscettibili a questi effetti ed hanno un rischio maggiore di cadute da vertigini e sedazione.

Il ricorso a rimedi da banco a base di antistaminici dovrebbe essere scoraggiato sia perché sono poco

efficaci nell'induzione del sonno e sia perché possono ridurre la qualità e causare sonnolenza residua.

Antidepressivi

Alcuni antidepressivi (es. amitriptilina, mirtazapina, trazodone, ecc.) producono un effetto sedativo bloccando i recettori presinaptici di acetilcolina, noradrenalina e serotonina. Rispetto al placebo, nei pochi studi condotti, essi riducono la latenza di inizio del sonno ed aumentano la durata complessiva, la qualità e l'efficacia del sonno, ma sopprimono la fase REM. Gli antidepressivi possono essere un'opzione di trattamento nei pazienti in cui coesistono insonnia e depressione.

Fra gli effetti avversi ad essi attribuibili, vanno considerati per l'amitriptilina ed il trazodone sintomi anticolinergici, sedazione mattutina, sonnolenza diurna, potenziale tossicità cardiaca, disfunzione sessuale, sindrome serotoninergica (per interazione con gli SSRI), esacerbazione della *restless leg syndrome* ed interazione con farmaci che possono essere metabolizzati attraverso il CYP2D6; per la mirtazapina oltre ai sintomi anticolinergici, l'edema, la dispnea, l'ipo-iperinesia, l'aumento dell'appetito e, più raramente, allucinazioni, delirio, convulsioni, edema facciale, dolore addominale ed alla schiena, agranulocitosi.

Benzodiazepine

Le benzodiazepine (BDZ) riducono la latenza dell'inizio del sonno ed i risvegli notturni ed aumentano durata, qualità ed efficacia del sonno. Sono da preferire le molecole a rapida azione e breve emivita (es. estazolam, triazolam, temazepam).

Poiché l'uso prolungato porta a tolleranza e dipendenza, le BDZ sono più utili per brevi periodi di trattamento dell'insonnia. Se si assumono per più di 4 settimane, aumenta la possibilità di dipendenza (definita come bisogno compulsivo o cronico) e di fenomeni di astinenza (più probabile dopo alte dosi e con molecole a rapida eliminazione).

È più facile che si sviluppi dipendenza a seguito di un uso quotidiano per più di 4 mesi, ad alte dosi, in pazienti anziani, in pazienti con precedente dipendenza da ipnotici o alcol ed, ancora una volta, a seguito di un uso di BDZ ad alta potenza ed a breve durata d'azione.

La sospensione di BDZ può causare ansia, depressione, nausea, insonnia da rebound, incubi, sogni vividi e scarso consolidamento della memoria. I sintomi d'astinenza possono svilupparsi entro poche ore dall'interruzione di BDZ a breve durata d'azione o anche 3 settimane dopo l'interruzione di BDZ a lunga durata d'azione.

Si stima che circa il 10-30% degli utilizzatori cronici di BDZ sviluppi dipendenza ed il 50% soffra di sindrome d'astinenza.

Fra gli effetti avversi da BDZ sono stati annoverati: vertigini e sonnolenza diurna, cefalea ed incubi, alterazioni della memoria, disturbi del comportamento (amnesia,

sonnambulismo, automatismi, per alcune di esse sono stati segnalati anche comportamenti criminali). Le BDZ, come gli altri farmaci psicotropi, possono aumentare il rischio di cadute e fratture nei pazienti anziani. Tutte le BDZ possono causare depressione respiratoria nei pazienti con patologia polmonare. L'uso cronico di BDZ si associa a ridotta capacità di guidare ed aumento del rischio di incidenti.

Ipnotici non benzodiazepinici

Zolpidem, zopiclone e zaleplon sono farmaci ipnotici che agiscono sul recettore del GABA (sottotipo 1), non sono chimicamente correlati alle BDZ, ma sono simili sotto il profilo farmacologico. A dosi standard, non sembrano alterare la memoria e le facoltà cognitive come le BDZ e comportano una minore sedazione diurna, comunque possono ugualmente influenzare la memoria e la funzionalità psicomotoria (soprattutto ad alte dosi). Si caratterizzano per effetti avversi inusuali.

Infatti già negli anni '90 sono stati pubblicati alcuni case report relativi ad allucinazioni visive, amnesia e comportamenti compulsivi associati a zolpidem. Dal 2007, l'*Adverse Drug Reactions Advisory Committee* australiano ha ricevuto 104 segnalazioni di allucinazioni, 62 di amnesia e 16 di comportamento inusuale o inappropriato, di cui il paziente non conservava memoria.

Eventi simili correlati a zaleplon e zopiclone sono stati segnalati raramente; gli eventi sono stati segnalati anche in altri paesi, ma il tasso di eventi avversi da zolpidem sembra essere più alto in Australia.

Gli eventi più segnalati sono le allucinazioni visive, solitamente della durata di 30 minuti (ma in alcuni casi sono durate ore). Nella maggior parte dei casi si trattava di episodi isolati, ma ci sono anche casi di reazioni psicotiche allo zolpidem.

I dati disponibili (provenienti da RCT, metanalisi e sorveglianza post-marketing) non permettono di stabilire se alterazioni comportamentali con amnesia ed allucinazioni siano più comuni con gli ipnotici non benzodiazepinici rispetto ad altri sedativi, né permettono di stabilire se frequenza e gravità di queste reazioni siano correlabili a particolari caratteristiche dei pazienti.

Qualche consiglio pratico

Se la terapia farmacologica sembra inevitabile, il paziente dovrebbe essere informato che i farmaci ipnotici riducono lo stato di vigilanza ed aumentano il rischio di incidenti.

L'uso a breve termine di BDZ *short-* o *intermediate-acting* alla dose minima possibile è la miglior strategia, con un accettabile rapporto rischio/beneficio, purché il paziente sia consapevole del rischio di dipendenza e di alterazioni della memoria. Gli antistaminici potrebbero essere un'alternativa, ma aumentano il rischio di effetti atropinici.

In caso di prescrizione di BDZ, l'interruzione del trattamento dovrebbe essere discussa col paziente sin dall'inizio ed il rischio di sintomi da sospensione (soprattutto ansia, insonnia da rebound ed incubi) deve essere fatto presente.

Infine, per i prescrittori è importante ricordare che non esistono trial clinici che abbiamo valutato nel lungo termine gli effetti di tutti questi farmaci quando impiegati per il trattamento dei disturbi del sonno. Ne consegue che le conoscenze sul loro profilo di rischio, che comunque ad oggi resta limitato, stanno rapidamente evolvendo, come è facile dimostrare dai numerosi warning emanati dalle Agenzie Regolatorie nazionali ed internazionali e reperibili sui rispettivi siti web.



Bibliografia di riferimento

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. *Zolpidem and bizarre sleep related effects*. Aus Adv Drug React Bull 2007;26:2-3. <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0702.htm#a2> [cited 2008 Nov 10].

Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, et al. *International Union of Pharmacology. XV. Pharmacol Rev* 1998;50:291-313.

Bateson AN, Langer SZ. *International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function*. Pharmacol Rev 1998;50:291-313.

Biggio G. *Le benzodiazepine. Dalle molecole alla pratica clinica*. Milano: Springer-Verlag Italia 2000.

Corradetti R, Samani F, Ciancio A, Guglielmino C, Aguglia E. *I disturbi del sonno: dall'insonnia sintomo all'insonnia sindrome*. Rivista SIMG 2009;(Suppl 1):1-6.

Costa E, Guidotti A, Mao CC. *Evidence for the involvement of GABA in the action of benzodiazepines: studies on rat cerebellum*. Adv Biochem Psychopharmacol 1975;14:113-30.

Haefely W, Kulcsar A, Möhler H, Pieri L, Polc P, Schaffner R. *Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines*. Adv Biochem Psychopharmacol 1975;14:131-51.

Hammett R. In: *Evidence before Senate Standing Committee on Community Affairs. Estimates 2008*. Health and Ageing Portfolio. Commonwealth of Australia Official Committee Hansard. 20 February 2008. pCA61. http://www.aph.gov.au/hansard/senate/committee/committee_transcript.asp?MODE=YEAR&ID=80&YEAR=2008 [cited 2008 Nov 10].

Holbrook A M, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. *Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia*. CMAJ 2000;162:225-33.

Schofield PR, Darlison MG, Fujita N, Burt DR, Stephenson FA, Rodriguez H, et al. *Sequence and functional expression of the GABA-A receptor shows a ligand-gated receptor super-family*. Nature 1987;328:221-7.

Meolie AL, Rosen C, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N, Aguillard RN, et al.; Clinical Practice Review Committee; American Academy of Sleep Medicine. *Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence*. J Clin Sleep Med 2005;1:173-87.

Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. *A new benzodiazepine pharmacology*. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:2-8.

Morin AK. *Strategies for treating chronic insomnia*. Am J Manag Care 2006;12:S230-45.

National Institute for Clinical Excellence. *Quick reference guide: zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia*. Accessed March 20, 2007, at: <http://www.nice.org.uk/pdf/TA077quickrefguide.pdf>

NIH state-of-the-science conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. NIH Consens State Sci Statements 2005;22:1-30. Accessed March 20, 2007, at: <http://consensus.nih.gov/2005/2005InsomniaSOS026main.htm>

Olson LG. *Hypnotic hazards: adverse effects of zolpidem and other z-drugs*. Aust Prescr 2008;31:146-9.

Prescrire Editorial Staff. *Melatonin and sleep disorders: no better than placebo*. Prescrire Int 2006;15:223.

Prescrire Editorial Staff. *Sleep complaints. Whenever possible, avoid the use of sleeping pills*. Prescrire Int 2008;17:206-12.

Ramakrishnan K, Scheid DC. *Treatment options for insomnia*. Am Fam Physician 2007;76:517-26.

Schofield PR, Darlison MG, Fujita N, Burt DR, Stephenson FA, Rodriguez H, et al. *Comparative tolerability of newer agents for insomnia*. Drug Safety 2009;32:735-48.

