

Nespavost, možnosti samoléčby

Olga Nedopílková, Šárka Močidlánová

Ústavní lékárna, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava-Poruba

Nespavost je porucha hlavního spánku, která výrazně narušuje denní aktivitu jedince. Nekvalitní nebo nedostatečný spánek může vést k únavnosti, pracovní nevykonnosti, k poklesu denní bdělosti až k narušení kognitivních funkcí. Dobrý spánek je vnímán jako jeden ze základních atributů dobrého zdraví. Informaci o nespavosti je proto potřeba vždy věnovat zvýšenou pozornost.

Klíčová slova: nespavost, spánková hygiena, samoléčba.

Self treatment of insomnia

Insomnia is a main sleep disorder that significantly disrupts an individual's daily activity. Poor-quality or insufficient sleep can lead to fatigue, work inefficiency, a decrease in daytime vigilance, and even impaired cognitive functions. Good sleep is perceived as one of the basic attributes of good health. Therefore, information about insomnia should always be paid close attention to

Key words: insomnia, self treatment options, sleep hygiene.

Definice a epidemiologie nespavosti

Nespavost je definována jako porucha hlavního spánku, která ovlivňuje denní aktivitu. Může se projevovat jako neschopnost spánek navodit, časté probouzení v průběhu noci nebo časně probuzení a neschopnost znova usnout. Nespavost rozdělujeme podle ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition) na **chronickou**, trvající alespoň po dobu 3 měsíců s výskytem obtíží nejméně 3× týdně a **krátkodobou**, kdy spánkové obtíže netrvají déle než 3 měsíce (1). Výskyt nespavosti se s přibývajícím věkem zvyšuje, od 65 let udává nespavost 65 % populace. Zhruba 6–10 % dospělých obyvatel průmyslově vyspělých zemí trpí chronickou nespavostí, s častějším výskytem u žen. Zkušenost s krátkodobou nespavostí zažil každý dospělý, jako onemocnění postihuje 30–50 % populace. Mezi nejčastější příčiny nespavosti patří rychlé životní tempo (stres), zvyšující se průměrný věk populace a nepravidelný denní režim (2).

Spánkový cyklus

Základní rozdělení spánku je na synchronní (non-REM) a paradoxní (REM), které jsou zastoupeny u dospělého člověka v poměru 4 : 1 ve prospěch non-REM spánku. Non-REM spánek má celkem 3 fáze – lehký, střední a hluboký. REM spánek má jen jednu fázi. Tyto 4 fáze tvoří dohromady jeden spánkový cyklus, jehož délka je 90–120 minut. Za noc absolvujeme 4–6 spánkových cyklů. Délka jednotlivých fází je v cyklech proměnlivá. Během stárnutí organismu se mění charakter spánku – zkracuje se hluboká fáze non-REM spánku, přibývá spánkových cyklů (8–10 spánkových cyklů za noc), obecně je spánek považován za méně kvalitní, vzniká tím potřeba spánku přes den (3).

Kognitivně behaviorální terapie

Kognitivně behaviorální terapie insomnie (KBT-I) je vícesložková psychotherapeutická léčba chronické nespavosti, jejímž cílem je identifikovat a zaměřit se na mnohočetné kog-

nitivní a behaviorální faktory, které k nespavosti vedou. Je základem nefarmakologické terapie nespavosti a je upřednostňována před přistoupením k farmakoterapii. Jednotlivé složky KBT-I zahrnují:

- **edukaci o spánku** – spánková fakta, architektura spánku, pravidla spánkové hygieny (viz níže),
- **kontrolu stimulů** – pacienty znovu naučit asociační vazbu postel = spánek,
- **spánkovou restrikcí** – celkový čas strávený na lůžku, který se vypočte ze zápisů ze spánkového deníku a postupně se upravuje dle skutečných potřeb klienta,
- **práci s myšlenkami** – cílí na negativní myšlenky a na vyvrácení spánkových mýtů,
- **relaxační trénink** – redukce svalové tenze, nácvik dechové relaxace atp.

Efekt a účinnost KBT-I je popsán v mnoha metaanalytických studiích. Výsledky metaanalýz ukazují, že pacienti s nespavostí na tom byli po KBT-I lépe než pacienti v neléčených

Tab. 1. Složení vybraných kombinovaných OTC a doplňků stravy

	třezalka	meduňka	chmel	kozlík	mučenka	B6	levandule	ostatní	doporučené dávkování u dospělých
GS Dormian Rapid		X	X	X	X				1 cps 30 min před spaním
Barny's HypnoX [®] forte		X	X	X	X	X			½ – 1 tbl 30 min před spaním
Barny's HypnoX [®] Melatonin + L-tryptofan		X	X	X	X				1 cps 30 min až 1 hod před spaním
Persen*/ Persen forte*		X		X					1–2 tbl 2–3x denně/ 1 tbl 1–3x denně
Novo-Passit*	X	X	X	X	X			guaifenezin	5–10 ml 3x denně
Anti-stress		X	X	X					1 tbl 3x denně
Neospan forte		X	X	X	X	X		hořčík	1 cps 30 min před spaním
Terezia Spánek & relax		X		X	X		X		1–2 cps 1 hod před spaním
Liftea Sladké sny			X			X			1–3 tbl před spaním
Dr. Popov bylinné kapky Spánek–nervy	X	X	X						3x denně 20 gtt
Allnature Spánek Bylinný extrakt		X		X	X		X	srdečník	2 cps 30 min před spaním

*registrované LP s kódem SÚKL

Tab. 2. Složení vybraných čajů a čajových směsí

	třezalka	meduňka	chmel	kozlík	mučenka	levandule	ostatní
Megafyt Meduňkový čaj*		X					
Megafyt Čajová směs pro klidný spánek*		X		X	X		
Megafyt Nervová čajová směs*		X		X			máta, fenykl
Leros Species nerviane planta*	X	X	X	X			máta, heřmánek
Teekanne spánek nervy		X		X			máta, heřmánek
Dr. Popov Čaj Spokojený spánek		X	X		X	X	dobromysl, lípa
Aromatica Bylinný čaj Uklidnění a spánek		X	X			X	máta, hluchavka, andělíka
Apotheke Na dobrý spánek s třezalkou	X	X			X	X	dobromysl, řebríček

*registrované LP s kódem SÚKL

kontrolních skupinách, pokud jde o navození spánku i udržování spánku (4). (Pozn.: KBT-I je zde zmíněna velmi stručně, není předmětem tohoto sdělení, ale je považována za zlatý standard léčby insomnie před samotnou farmakoterapií, neměla by tedy zmínka o KBT-I chybět.)

Spánková hygiena

Spánková hygiena je jedním ze základních způsobů nefarmakologické léčby insomnie. Zahrnuje návyky, které poskytují dobrý základ pro spánek a pomáhají předcházet nespavosti (5).

Zásady spánkové hygieny:

- pokud se necítíte unavení, neuležte do postele,

- snažte se chodit spát i vstávat přibližně ve stejnou hodinu, ať je všední den či víkend,
- přes den se snažte nespát, pokud je to ale nutné, omezte spánek na 30–45 minut,
- pokud po ulehnutí spánek nenastane do 30 minut, vstaňte a věnujte se klidové činnosti (čtení, poslech hudby/mluveného slova),
- alespoň 2 hodiny před spaním se vyvarujte pití kávy, alkoholu, kouření, konzumace těžkých jídel,
- místnost na spaní by měla být vyvětraná, chladnější, bez rušivých elementů (tikající hodiny, světlo, zvířata, která v noci dělají ruch – morče, křeček...),

- přes den je potřeba dostatek fyzické aktivity, která nás unaví, nikoli však náročná fyzická aktivita těsně před spaním,
- postel by měla sloužit výhradně ke spánku.

Volně prodejné léčiva a doplňky stravy

Pokud za námi do lékárny přichází pacient, který sděluje informaci o nekvalitním spánku, o tom, že se v noci často probouzí, nebo že mu naopak dlouho trvá, než usne, je na nás, abychom posoudili, zda je vhodné, aby pacient navštívil lékaře, nebo usoudíme, že situace bude řešitelná pomocí režimových opatření a doplňků stravy či volně prodejných léčiv. Vždy je potřeba přistupovat k jednotlivým pacientům individuálně. Ideálním stavem je, pokud pacient zná příčinu nespavosti a je schopen ji odstranit, nicméně v reálném světě se spíš potkáme se situacemi, se kterými se takto snadno vyrovnat nelze. Mezi volně prodejnými léčivy a doplňky stravy najdeme přípravky v různých lékových formách (tablety, kapsle, dražé, kapky, sirupy). Některé z těchto přípravků jsou dostupné jako monokomponentní, častěji však jako polykomponentní produkty. Nesmíme zapomenout na čaje a čajové směsi, které jsou také součástí portfolia léčby nespavosti (Tab. 2).

Kozlík lékařský (*Valeriana officinalis*)

Sedativní účinek u této byliny způsobují valepotriáty, což je komplex látek zasahující do metabolismu GABA v mozku a ovlivňující receptory, které zprostředkovávají sedativní účinek v CNS. Používá se při nespavosti, podrážděnosti, mírném napětí, je vhodný jen pro dospělé a děti od 12 let. Při doporučeném dávkování nezpůsobuje závažné nežádoucí účinky, výjimečně může způsobovat bolest hlavy, podráždění, žaludeční nevolnosti (6). Kontraindikací může být hypersenzitivita na léčivou látku. Užívá se dle doporučeného dávkování výrobce jednotlivých přípravků. Vzhledem k postupnému nástupu účinku nejsou přípravky obsahující kozlík lékařský vhodné na akutní léčbu nespavosti. Mezi volně prodejné léčivé přípravky s obsahem kozlíku patří Persen pro dospělé a dospívající od 12 let a Persen forte, který ale mohou užívat jen dospělí

od 18 let. V tekuté lékové formě je kozlík lékařský jako registrovaný léčivý přípravek dostupný pod názvem Novo Passit. Jedná se o vícesložkové léčivé přípravky. Ostatní přípravky dostupné na českém trhu s obsahem valerjánu jsou doplňky stravy, ať už mono- či polykomponentní.

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Látka, která je u této byliny zodpovědná za antidepresivní a anxiolytické působení, je hypericin a hyperforin, působí jako inhibitor monoaminooxidázy vyvolávající odbourávání neurotransmiterů dopaminu, serotoninu a noradrenalinu. Také zvyšuje koncentraci melatoninu v séru a reguluje cirkadiánní rytmus. Užívání třezalky se nedoporučuje u těhotných a kojících žen. Třezalka se používá u nespavosti, která vznikla stresem, neklidem a úzkostí. Mezi nejčastější nežádoucí účinky třezalky patří gastrointestinální problémy, zmatenost, únava, točení hlavy. Ve srovnání s léčbou tricyklickými antidepresivy (TCA) se však tyto účinky projevují jen zřídka (7). Jedním z dalších nežádoucích účinků je fototoxicita způsobená hypericinem, která se sice vyskytuje vzácně, nicméně bychom jí měli věnovat pozornost a poučit pacienta o vhodné fotoprotekci (nevystavovat pokožku přímému slunečnímu záření, chránit se vhodným oděvem, používat sluneční brýle, použití sunscreensu s UVA filtry a s SPF 30–50+). Jedním z největších problémů při užívání třezalky jsou lékové interakce. U pacientů, kteří užívají serotonergní léčiva (např. SSRI, SNRI, TCA, iMAO, triptany, linezolid aj.) může dojít k velmi závažné interakci a vzniku tzv. serotoninového syndromu. Ten se projevuje tachykardií, zvýšením krevního tlaku, bolestmi břicha, pocením, průjmem a také změnou psychického stavu pacienta. Třezalka je známým induktorem CYP 3A4, 2C19, 2C9 a P-glykoproteinu. V případě kombinace léčiv, která se metabolizují přes tyto izoenzymy, dochází ke snížení jejich plazmatické koncentrace a z toho vyplývá snížený až vymizelý účinek těchto léčiv. Tyto interakce se mohou projevit u současného užívání třezalky např. s digoxinem, cyklosporinem, warfarinem, desogestrellem, norethisteronem a dalšími léčivy (8). K doplňkům stravy s obsahem třezalky patří např. Kneipp Třezalka, užívá se 1 dražé denně, nejdéle 4–6 týdnů nepřetržitě, Liftea Třezalka s dávkováním 1–2 tbl. denně.

Chmel otáčivý (*Humulus lupulus*)

Sedativní účinek je zprostředkován hned několika látkami. Jedná se o chemicky nesusoudnou skupinu s rozdílnými mechanismy účinků. Mezi látky se sedativními vlastnostmi patří 2-methyl-3-buten-2-ol, který vzniká při skladování chmele, nicméně obsah v extraktu je velice nízký. Také myrcen, který za tepla oxiduje na myrcenol, má vliv na GABA receptory a tímto mechanismem působí sedativně, opět je ale obsah myrcenolu příliš nízký, aby sám působil sedativní efekt chmele. Chmelové hořčiny, konkrétně diterpenické α -kyseliny (např. humulon, adhumulon ko-humulon) a β -kyseliny (např. lupulon) mají zklidňující vlastnosti na CNS (hypnotické, sedativní a anxiolytické). Účinek těchto kyselin souvisí s jejich schopností ovlivňovat GABA receptory v mozku (9). Nejčastějšími nežádoucími účinky u přípravků s obsahem chmele jsou alergické reakce, rozvoj suchého dráždivého kašle nebo zvýšená produkce žaludečních šťáv, která souvisí s obsahem hořčin. Chmel je často součástí kombinovaných doplňků stravy jako je např. GS Dormian Rapid nebo Barnys Hypnox Duomax.

Mučenka pletní (*Passiflora incarnata*)

Maltol a ethylmaltol jsou patrně dvě hlavní složky, které stojí za sedativním a hypnotickým efektem mučenky. Mechanismy působení zatím nebyly úplně prozkoumány. Spánek navozený mučenkou prodlužuje REM fázi spánku, pacienti se cítí po vyspání bez ranní únavy. Užívání mučenky a jejích extraktů je považováno za bezpečné a poměrně účinné. Nezralé plody obsahují větší množství kyanogenních glykosidů, a proto se používá k přípravě výtažků z této byliny výhradně nať sbíraná nejpozději během kvetení. Mučenka patří mezi dobře snášená léčiva, nežádoucí účinky jsou popisovány jen v případě mnohonásobného překročení doporučené denní dávky, po vysazení přípravku nežádoucí účinky odezní velmi rychle (10, 11).

Z doplňků stravy obsahujících mučenku jsou na českém trhu např. Dr. Böhm Mučenka pletní, užívá se 1–2× denně 1 dražé, Dr. Popov Bylinné kapky Mučenka pletní 50 ml v dávko-

vání 3× denně 20 kapek. Mezi registrované léčivé přípravky s obsahem mučenky patří perorální roztok Novo-Passit.

Meduňka lékařská (*Melissa officinalis*)

Meduňka patří asi mezi nejznámější léčivé rostliny se sedativním a anxiolytickým působením. Účinnými složkami extraktu je citral a další terpenoidy a kyselina rozmarýnová. K mechanismům účinku patří inhibice GABA-transaminázy, což vede ke zvýšení hladiny GABA v CNS (12). Extrakt z meduňky bývá používán k uvolnění psychického napětí při dlouhodobém stresu, při poruchách spánku a ke zmírnění křečí v trávicím ústrojí, zejména nervového původu. Nežádoucí účinky se projevují častěji při nadužívání meduňky, mohou to být bolesti hlavy a zažívací obtíže, jako jsou nevolnosti a zvracení. Mezi doplňky stravy s obsahem meduňky patří kombinované přípravky, jako jsou GS Dormian rapid, Barnys Hypnox forte a Barnys Hypnox Duomax.

Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamin)

Jde o hormon produkováný epifýzou. Jeho produkce podléhá cirkadiánním rytům, hlavním regulátorem syntézy melatoninu je střídání světla a tmy. Díky světlu je přes den utlumená endogenní syntéza melatoninu. Na začátku noci však tvorba a uvolňování melatoninu narůstá. Závěrem noci naopak vzrůstá tvorba a uvolňování hormonu kortizolu, tvorba a uvolňování melatoninu klesá a zároveň se zvedá tělesná teplota. Mechanismus účinku melatoninu je zprostředkován přes receptory MT1, MT2 a MT3, které se podílejí na regulaci cirkadiánního rytmu a spánku. S rostoucím věkem se tvorba melatoninu snižuje, dochází ke zhoršené kvalitě spánku, který je povrchní a fragmentovaný. Užívání exogenního melatoninu před spaním zkracuje dobu usnutí, prodlužuje a zlepšuje kvalitu spánku (13). Melatonin se také používá u poruch spánku, kdy dochází k narušení cirkadiánních rytů, jako je práce ve směnném provozu nebo časté střídání časových pásem. Podávání melatoninu je prakticky bez kontraindikací (vyjma přecitlivělosti), avšak v některých situacích vyžaduje obezřetnost. Z důvodů nedosta- tečných informací se nedoporučuje těhot-

ným a kojícím ženám. Opatrnosti je potřeba u autoimunních onemocnění (v neurologických indikacích např. u roztroušené sklerózy, myastenie). Volně prodejný léčivý přípravek obsahující tuto látku je Melatonin Vitabalans 3mg se schválenou indikací léčby pásmové nemoci (jet-lag) u dospělých s dávkováním 1 tableta denně, v čase obvyklém k ulehnutí v dané oblasti. (14).

Ve dnech tvorby tohoto článku je výdej přípravků s obsahem melatoninu velmi diskutovaným tématem. Národní lékařská autorita, Státní ústav pro kontrolu léčiv, k přípravkům s obsahem melatoninu $\geq 0,5$ mg, které se podávají perorálně, přistupuje jako k léčivým přípravkům, se všemi náležitostmi zákona o léčivech (prověření bezpečnosti, jakosti a účinnosti v rámci registračního řízení).

Levandule (*Levandula angustifolia* Mill.)

Od roku 2020 je k dispozici na českém trhu léčivý přípravek Lavekan, který obsahuje levandulovou silici. Indikací tohoto registrovaného

léčivého přípravku je léčba úzkostných nálad dospělých pacientů. Můžeme ho tedy považovat za léčivo volby u insomnie, jež vznikla na podkladě stresu či úzkosti. Anxiolytické, sedativní až antidepresivní působení levandule je popisováno jako efekt více mechanismů. Jedním z mechanismů je neselektivní inhibice presynaptických napěťově řízených kalciových kanálů v hipokampu, což vede ke snížení uvolňování glutamátu a noradrenalinu (excitací neurotransmitery). Druhý mechanismus, který je u levandule popisován, je modulace serotonergního systému, konkrétně snížení vazebného potenciálu $5HT_{1A}$ receptoru ve strukturách CNS (15). Lavekan obsahuje 80 mg levandulové silice, doporučené dávkování je 1x denně (16). Ostatní produkty s obsahem levandule, které jsou dostupné, jsou doplňky stravy, např. kapsle Terezia Spánek & Relax, Allnature Spánek bylinný extrakt.

L-Tryptofan

Tryptofan je esenciální aminokyselina, která je obsažena v běžně přijímaných

potravinách (krůtí a kuřecí maso, mléko, banány, jablka, čokoláda). Tryptofan je nezbytný pro tvorbu serotoninu a dalších neurotransmiterů. Právě serotonin je pak v CNS prekurzorem pro melatonin, který má pozitivní vliv na spánek (viz odstavec Melatonin). Důležitou roli však hraje i výše zmíněný serotonin, který ovlivňuje naši náladu. Nedostatek serotoninu je spojován s pocity úzkosti, strachu, špatnou náladou, nespavostí, smutkem a asociálním chováním (17). Na českém trhu je tryptofan dostupný pouze v doplňcích stravy, obvykle v kombinaci s bylinnými extrakty nebo vitamínem B_6 . Vitamin B_6 (pyridoxin) je důležitý pro biotransformaci tryptofanu na serotonin (i dalších aminokyselin). Doporučený denní příjem tryptofanu pro člověka o hmotnosti 80 kg je udáván v množství 278 až 476 mg (18). Dávkování jednotlivých doplňků stravy je velmi individuální a vychází obvykle z klinické odpovědi organismu na podávanou dávku, pohybuje se v rozmezí od 200 do 3000 mg tryptofanu na den.

inzerce

Homeopatika

Pokud se v praxi setkáme s pacientem, který bude požadovat homeopatický přípravek, můžeme nabídnout registrované přípravky firmy Boiron. Ve formě sirupu je dostupný Sedalia sirup 200 ml a ve formě tablet rozpustných v ústech Sedatif PC. Obě lékové formy jsou vhodné pro děti (tablety Sedatif PC je možné rozpustit v menším množství vody).

Závěr

Nespavost velmi negativně ovlivňuje kvalitu života, a proto je potřeba ji včas řešit. Pokud se však nepodaří odstranit příčinu nespavosti (primární chorobu, jejíž je nespavost projevem, stres, špatnou životosprávu), je možné přistoupit k farmakologickému řešení. Lékárna se pak pro mnoho pacientů stává místem, kde svou nespavost řeší. Farmaceutický

asistent či lékárník pak má možnost zvolit, na základě individuálního posouzení, vhodný doplněk stravy či léčivý přípravek pro daného pacienta. Je však potřeba vždy pacienta upozornit, že farmakologická léčba by neměla být jediným řešením a rozhodně by neměla být dlouhodobá. Pokud stav pacienta i přes naši intervenci bude nadále neuspokojivý, je potřeba odkázat pacienta k praktickému lékaři.

LITERATURA

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
2. Pretl M, Smolík P, Konštacký S. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecná a praktická lékařství – Nespavost, novelizace 2017. [Internet]. Praha: CDP-PL 2017. [Cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://www.svl.cz/doporucene-postupy/>.
3. Memar P, Faradji F. A Novel Multi-Class EEG-Based Sleep Stage Classification System. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2018 Jan; 26(1):84-95.
4. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26(6):675-700.
5. Nevšímalová S, Šonka K, et al. Poruchy spánku a bdění. 3rd Ed. Praha: Galén. 2020.
6. Fernandez S, Wasowski C, Paladini AC, et al. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from Valeriana officinalis. Pharmacology, Biochemistry and

- Behavior 2004; 399-404, 77.
7. Chatterjee SS, Koch E, Nöldner M, et al. Hyperforin and hypericum extract: interaction with some neurotransmitter systems. Phytomedicine. 1996;3:106-114.
8. Tůmová L, Bajerová J. Hypericum perforatum – interakce s ostatními léky (I). Praktický lékař. 2006;28-30,2.
9. Zanolini P, Rivas M, Zavatti M, et al. New insight in the neuropharmacological activity of Humulus lupulus L. Journal of Ethnopharmacology. 2005;102-106,102.
10. Aoyagi N, Kimura R, Murata T. P. incarnata dry extract. I. Isolation of maltol and pharmacological action of maltol and ethylmaltol. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 1974;1008-1013,22.
11. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. Passiflora: a review update. J Ethnopharmacol. 2004;94(1):1-23.
12. Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. Melissa officinalis L. A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. J Ethnopharmacol. 2016;188:204-22.
13. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. Sleep

- Med. Rev. 2005; 9:25-39.
14. Souhrn údajů o přípravku Melatonin Vitabalans 3 mg tablety, revize textu 29. 4. 2022. [Internet]. [Cited 2023 Jul 27]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0249234.
15. Baldinger P, Höflich AS, Mitterhauser M, et al. Effects of Silexan on the serotonin-1 A receptor and microstructure of the human brain. Inter J Neuropsychopharmacol 2014; 18.
16. Souhrn údajů o přípravku Lavekan 80 mg měkké tobolky, revize textu 14. 1. 2021. [Internet]. [Cited 2023 Jul 27]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0134992.
17. Hogenelst K, Schoevers RA, aan het Rot M. The effects of tryptophan on everyday interpersonal encounters and social cognitions in individuals with a family history of depression. Inter J Neuropsychopharmacol. 2015;1-8.
18. Le Floch N, Otten WE. Tryptophan metabolism from nutrition to potential therapeutic application. Amino Acids. 2011;41(5):1195-1105.