

Bezsennaść i inne zaburzenia snu u pacjentów objętych opieką paliatywną – epidemiologia, patofizjologia, czynniki ryzyka, diagnostyka

Insomnia and sleep disorders in palliative care patients – epidemiology, risk factors, pathophysiology, and diagnostics

Katarzyna Giemza^{1*}, Szymon Dumański^{1*}, Katarzyna Pomykała¹, Maciej Sulerzycki¹, Katarzyna Kołodziejczyk¹, Tomasz Dzierżanowski^{1,2}

*These authors contributed equally to this work

¹Klinika Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

²Caritas Diecezji Warszawsko-Praskiej, Warszawa, Polska

Streszczenie

Bezsennaść oraz inne zaburzenia snu występują powszechnie wśród pacjentów objętych opieką paliatywną z częstością 25–87%. Czynniki ryzyka zaburzeń snu można podzielić na cztery grupy: fizyczne, psychiczne, związane z opieką medyczną oraz osobnicze i środowiskowe. Mimo braku jednoznacznego mechanizmu patofizjologicznego zaburzeń snu wśród chorych leczonych paliatywnie, opisywane są mechanizmy oparte na specyficznych wzorcach snu i zaciąganiu długu sennego, współistnieniu komponenty neurobiologicznej i poznawczo-behawioralnej, oddziaływaniu cytokin prozapalnych i wpływie nowotworu zlokalizowanego w ośrodkowym układzie nerwowym na otaczające tkanki. Spośród metod diagnostycznych można wyróżnić metody obiektywne (polisomnografia i aktygrafia) oraz subiektywne (kwestionariusze oceny snu oraz dzienniczki snu). Ze względu na duże nasilenie komponenty psychologicznej oraz krótki czas trwania badania metody subiektywne uważane są za najbardziej właściwe dla pacjentów objętych opieką paliatywną.

Słowa kluczowe: zaburzenia snu, medycyna paliatywna, bezsennaść.

Abstract

Insomnia and other sleep disorders are common among patients receiving palliative care, with a frequency of 25–87%. Risk factors for sleep disorders can be divided into 4 groups: physical, psychological, medical care-related, and personal and environmental. Although the pathophysiological mechanism behind sleep disorders among patients receiving palliative care is not clear, some mechanisms have been described. These include the presence of a specific sleep pattern and sleep debt, the coexistence of a neurobiological and cognitive-behavioural component, the influence of pro-inflammatory cytokines, and the influence of a central nervous system tumour on surrounding tissues. Diagnostic methods can be classified into objective methods, such as polysomnography and actigraphy, and subjective methods, such as sleep assessment questionnaires and sleep diaries. Due to the high intensity of the psychological component and the short duration of the study, subjective methods are considered the most appropriate for patients receiving palliative care.

Key words: sleep disorders, palliative care, insomnia.

Adres do korespondencji:

Maciej Sulerzycki, Klinika Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mail: sulerzycki.maciej@gmail.com

WSTĘP

Sen odgrywa kluczową rolę w zachowaniu homeostazy organizmu. Pełni funkcję regeneracyjną, poprawia samopoczucie w aspekcie fizycznym i psychicznym oraz odgrywa ważną rolę w proce-

sach uczenia się i konsolidacji pamięci [1]. Jakość snu będąca manifestacją ciągłości snu oraz jego architektury [2] jest istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną [3], co jest szczególnie widoczne w ciągu ostatnich 3 miesięcy ich życia [4].

Najnowsza edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ang. *International Classification of Sleep Disorders – third edition – ICSD-3*) [5] grupuje zaburzenia snu w siedmiu kategoriach: bezsenność, zaburzenia oddychania związane ze snem, hipersomnie pochodzenia centralnego (w tym narkolepsja i hipersomnia idiopatyczna), zaburzenia rytmu okołodobowego, parasomnie, zaburzenia ruchowe związane ze snem oraz inne zaburzenia snu.

Bezsennosc jest klasyfikowana w trzech kategoriach: bezsenność przewlekła (objawy występujące co najmniej trzy razy w tygodniu przez ponad trzy miesiące), bezsenność krótkotrwała (czas trwania krótszy niż trzy miesiące) i inne postaci bezsenności. Poza kryterium czasowym w celu zdiagnozowania bezsenności wymagana jest obecność dwóch objawów:

- trudności w rozpoczęciu snu, trudności w utrzymaniu snu lub zbyt wczesnego budzenia się, pomimo odpowiednich warunków dla snu,
- upośledzenia funkcjonowania w ciągu dnia wynikającego z zaburzeń snu [5].

Bezsennosc jest istotnym i częstym problemem u pacjentów kierowanych do opieki paliatywnej. Znacząco obniża jakość życia, nasila ból i zmęczenie oraz wiąże się z częstszym występowaniem depresji i lęku. Jednocześnie istnieje wiele metod diagnostycznych oraz zidentyfikowanych czynników ryzyka bezsenności, umożliwiających skuteczne wykrycie, leczenie i uzyskanie poprawy stanu pacjentów.

Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie epidemiologii, patofizjologii, czynników ryzyka oraz diagnostyki bezsenności i innych zaburzeń snu.

METODOLOGIA

W celu wyszukania publikacji naukowych zgłębiających patofizjologię, epidemiologię, czynniki ryzyka oraz diagnostykę bezsenności i innych zaburzeń snu dokonano przeglądu literatury w bazie danych Medline (dostęp poprzez: PubMed, Springer, Embase, Science Direct, UptoDate, Scopus, Cochrane). W Tabeli 1 przedstawiono kryteria wyszukiwania. Po zastosowaniu przedziału czasowego 2010–2023 r.

Tabela 1. Słowa kluczowe zastosowane w Medline

Kryteria wyszukiwania
((insomnia[Title/Abstract]) OR (hypersomnia[Title/Abstract]) OR (sleeplessness[Title/Abstract]) OR ((sleep*[Title/Abstract]) AND ((disturbance*[Title/Abstract]) OR (problem*[Title/Abstract]) OR (issue*[Title/Abstract]) OR (dysfunction*[Title/Abstract]) OR (sick*[Title/Abstract]) OR (condition*[Title/Abstract]) OR (disorder*[Title/Abstract])))) AND (((palliative[Title/Abstract]) OR (hospice[Title/Abstract]) OR (end-of-life[Title/Abstract]) OR ((terminal[Title/Abstract]) AND (care[Title/Abstract])))

na dzień 19 listopada 2023 r. wyselekcjonowano 553 artykuły. Odrzucono 19 publikacji ze względu na brak angielskiej wersji oraz 39 z powodu braku dostępu do pełnej treści. Zgodnie z tematyką zakwalifikowano 252 artykuły, z których wybrano 64 publikacje, na podstawie których powstał poniższy artykuł. Ponadto uwzględniono 24 prace wyszukane w piśmiennictwie zakwalifikowanych artykułów oraz 23 prace wyszukane ręcznie.

EPIDEMIOLOGIA

Bezsennosc oraz inne zaburzenia snu są obserwowane u 25–87% pacjentów objętych opieką paliatywną (tab. 2). Częstość występowania zaburzeń snu jest wyższa u pacjentów onkologicznych będących pod opieką paliatywną niż u pacjentów leczonych z intencją osiągnięcia całkowitej remisji i zapobieżenia nawrotowi choroby [6]. Ponadto ich częstość i nasilenie istotnie wzrastają w ostatnich miesiącach życia [7, 8].

Odpowiednio wcześniej włączona opieka paliatywna skutkuje zmniejszeniem częstości zaburzeń snu u pacjentów, co potwierdzają dane z wieloletnich badań [9–12].

PATOFIZJOLOGIA BEZSENNOŚCI I INNYCH ZABURZEŃ SNU U PACJENTÓW OBJĘTYCH OPIEKĄ PALIATYWNĄ

Sen to stan obniżonej świadomości, zmniejszonego ruchu mięśni szkieletowych i spowolnionego metabolizmu. W warunkach fizjologicznych powinien być skonsolidowany i trwać 7–8 godzin, najlepiej w nocy. Powstaje dzięki koordynacji ośrodków snu w mózgu: podwzgórza, szyszynki i pnia mózgu [1]. Wpływ na pracę ośrodków snu wynikający z lokalizacji nowotworu w ośrodkowym układzie nerwowym stanowi jeden z mechanizmów bezsenności. Fizjologiczna aktywność ośrodków snu może zostać zaburzona zarówno poprzez mechaniczny ucisk przez nowotwór, jak i przez działanie substancji wytwarzanych przez guz lub przez okoliczne tkanki reagujące na ucisk, hipoksję i obrzęk [28, 29].

Już w latach 80. XX w. opisano model regulacji snu i czuwania, zakładający obecność dwóch procesów oddziałujących na siebie – rytmu okołodobowego (nazywanego chronobiologicznym) i procesów homeostatycznych, nazywanych zapotrzebowaniem na sen. Podczas czuwania zaciągany jest dług seny, będący różnicą między zapotrzebowaniem na sen a ilością snu otrzymanego, który zmniejszając się podczas snu, wyzwala wybudzenie. Cały proces jest kontrolowany przez wewnętrzny zegar. Obszar kontrolujący okołodobowe rytmy snu jest zlokalizowany w jądrach nadskrzyżowaniowych i zsynchrono-

Tabela 2. Częstość występowania bezsennać, zaburzeń snu, problemów ze snem lub złej jakości snu u pacjentów objętych opieką paliatywną

Powód objęcia opieką paliatywną	Liczba badanych	Częstość występowania bezsennać (%)	Badane zaburzenie	Skala	Kraj (rok)	Źródło
Ogólna populacja pacjentów pod opieką paliatywną						
Pacjenci z chorobą nowotworową (82%)	141	72,3	Bezsennać	ESAS	Portugalia (2021)	[13]
Pacjenci z chorobą nowotworową (58,6%)	150	87	Zaburzenia snu	PSQI	Hiszpania (2020)	[14]
Pacjenci pod opieką paliatywną z chorobą nowotworową						
Zaawansowany nowotwór jelita grubego	18,302	35,6	Bezsennać	SAS	Australia (2023)	[10]
Zaawansowany nowotwór płuc	182	48,5	Zaburzenia snu	AIS	Włochy (2021)	[15]
Zaawansowany nowotwór	249	49,1	Zaburzenia snu	SAS	Australia (2022)	[12]
Zaawansowany nowotwór	174	70,5	Zła jakość snu	PSQI	Wielka Brytania (2017)	[16]
Zaawansowany nowotwór	300	68,3	Zaburzenia snu	EORTC QLQ-C30	Korea Południowa (2017)	[17]
Zaawansowany nowotwór	301	46	Zaburzenia snu	ESAS-r	Portugalia (2016)	[18]
Zaawansowany nowotwór	820	60,8	Zaburzenia snu	AIS	Włochy (2015)	[19]
Zaawansowany nowotwór	101	85	Zaburzenia snu	PSQI	USA (2011)	[20]
Pacjenci pod opieką paliatywną z innymi jednostkami chorobowymi niż choroba nowotworowa						
Schyłkowa niewydolność nerek	138	32	Bezsennać	ESAS	Hong Kong (2020)	[21]
Schyłkowa niewydolność nerek	49	43	Problemy ze snem	MSAS-SF	Wielka Brytania (2010)	[22]
Schyłkowa niewydolność nerek	66	41	Problemy ze snem	MSAS-SF	Wielka Brytania (2007)	[23]
Przewlekła niewydolność serca	101	25	Bezsennać	IPOS	Japonia (2022)	[24]
Przewlekła niewydolność serca	80	50,0	Bezsennać	VAS	Holandia (2011)	[25]
Przewlekła niewydolność serca	50	44	Zaburzenia snu	MSAS-SF	USA (2011)	[26]
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	105	50,5	Bezsennać	VAS	Holandia (2011)	[25]
Zaawansowane choroby neurodegeneracyjne*	82	59,7	Problemy ze snem	POS	Wielka Brytania (2013)	[27]

* Choroba Parkinsona, zanik wieloukładowy, postępujące porażenie nadjądrowe
 AIS – Athens insomnia scale, EORTC QLQ-C30 – European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, ESAS – Edmonton symptom assessment system, ESAS-r – Edmonton symptom assessment system revised, IPOS – integrated palliative care outcome scale, MSAS-SF – memorial symptom assessment scale – short form, POS – palliative outcome scale, PSQI – Pittsburgh sleep quality index, SAS – symptom assessment scale, VAS – visual analog scale

Tabela 3. Podsumowanie czynników ryzyka zaburzeń snu

Czynniki fizyczne	Czynniki psychiczne	Czynniki związane z opieką medyczną	Cechy osobnicze i czynniki środowiskowe
Ból	Choroba afektywna jednobiegunowa	Skutki uboczne leków	Niższy wiek
Zmęczenie	Zaburzenia lękowe	Opóźnienie w diagnozie i wdrożeniu leczenia	Płeć męska*
Duszność	Samoobwinianie się	Brak wczesnej opieki paliatywnej	Wykształcenie niższe*
Kaszel	Zespół stresu pourazowego	Miejsce leczenia*	Opieka ze strony osoby obcej/personelu medycznego
Objawy gastryczne	Nocne ruminacje		Niedostateczne oświetlenie w ciągu dnia
	Katastrofizowanie bólu		Hałas
	Anoreksja		
	Majaczenie		

* Dane niejednoznaczne

nizowany z porą dnia za pomocą zewnętrznych sygnałów, głównie rytmu światło-ciemność. Opisana teoria zakłada, że po każdej nocy ze złą jakością snu rośnie zaciągany dług senny, aż do wystąpienia nocy z lepszą niż przeciętna dla danego pacjenta jakością snu. Wynikająca z tego wzorca wysoka zmienność jakości snu z nocy na noc proponowana jest jako wzorzec snu, charakteryzujący chorych z bezsennością [30–32]. Zmiany w procesie homeostazy snu i czuwania obserwuje się w badaniu elektroencefalograficznym (EEG) poprzez analizę aktywności fal wolnych. Im dłuższy brak snu, tym więcej aktywności fal wolnych zostanie zarejestrowanych w EEG. W badaniu rytmu okołodobowego monitoruje się dodatkowo zmiany temperatury ciała i stężenia melatoniny [33, 34]

Teoria nadpobudliwości, nazywana w przeszłości również neurokognitywną, zakłada z kolei, że bezsenność wynika ze współistnienia komponenty poznawczo-behawioralnej oraz neurobiologicznej. Na komponentę poznawczo-behawioralną składa się stres, zmartwienia, ruminacje, które prowadzą do nieprawidłowej ilości, jakości i pory snu (wspomniane zagadnienia zostały szerzej opisane w dalszej części artykułu). Komponenta neurobiologiczna wynika z początkowego zwiększenia stężenia monoamin, kortyzolu, oreksyny, wpływających negatywnie na sen oraz zmniejszenia stężenia serotoniny i adenozyliny promujących sen. Następuje nadmierne pobudzenie kory mózgu, rozregulowanie wcześniej wspomnianych procesów, co w przewlekłym stanie prowadzi do upośledzonych zdolności poznawczych i zmniejszenia rozmiarów hipokampa. Obie komponenty mogą prowadzić także do innych zaburzeń psychicznych, takich jak depresja czy lęk [35–38].

Powstało wiele badań wskazujących rolę cytokin prozapalnych w powstawaniu bezsenności. W badaniu Doonga i wsp. [39] powiązано obecność zespołu objawów obejmującego ból, zmęczenie, zaburzenia

snu i depresję z podwyższonym stężeniem interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 13 (IL-13) i czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha* – TNF- α). Podwyższone stężenie IL-6 zostało także powiązane u pacjentów objętych opieką paliatywną z objawami depresji, w tym bezsennością [40]. W badaniu Oliva i wsp. [41] zaburzenia snu, występujące u pacjentów z chorobą nowotworową powiązано z podwyższonymi stężeniami interleukiny 2 (IL-2), IL-6, interleukiny 12 (IL-12), TNF- α , interferonu gamma (ang. *interferon gamma* – IFN- γ) i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* – GM-CSF). Mimo to dokładny mechanizm molekularny prowadzący do bezsenności i zaburzeń snu, szczególnie u pacjentów objętych opieką paliatywną nadal nie został opisany.

CZYNNIKI RYZYKA ORAZ NASTĘPSTWA ZABURZEŃ SNU I BEZSENNOŚCI U PACJENTÓW OBJĘTYCH OPIEKĄ PALIATYWNĄ

W celu usystematyzowania czynników predykcyjnych, objawów współtowarzyszących i skutków zaburzeń snu zostały one podzielone na potrzeby tej pracy na cztery główne kategorie: czynniki fizyczne, psychiczne, związane z leczeniem oraz osobniczo-środowiskowe (tab. 3).

Czynniki fizyczne

W badaniu Renom-Guiterasa i wsp. [42] pacjenci przyjęci na oddział opieki paliatywnej zgłaszali grupę czynników fizycznych jako wpływającą w największym stopniu na jakość ich snu. Ból okazał się najistotniejszą [43], a według Lala i wsp. [44] również najczęstszą przyczyną. Pacjenci doświadczający

silniejszych dolegliwości bólowych podlegają większemu narażeniu na zaburzenia snu [19, 45]. W badaniu LeBarona i wsp. [46] pacjenci i ich opiekunowie opisywali zależność pomiędzy bólem a zaburzeniami snu jako błędne koło. Nasilenie bólu w nocy powodowało bezsenność, co skutkowało pogorszeniem bólu. Większe natężenie bólu jest również powiązane z dłuższym czasem trwania przebudzeń po rozpoczęciu snu (ang. *wakefulness after sleep onset* – WASO) [45]. Pacjenci zgłaszający zaburzenia snu jako uciążliwą konsekwencję bólu odnoszą znaczącą poprawę w jakości snu dzięki złagodzeniu bólu [47].

Udowodniono także wpływ zaburzeń snu na nasilenie zmęczenia [48]. Wskazano powiązanie z „łatwym męczeniem się”, „osłabieniem” i „brakiem energii” (ang. *easy fatigue, weakness, lack of energy*) [49]. Wykazano również związek między zmniejszeniem objawów bezsenności a obniżeniem nasilenia zmęczenia [50].

Innymi czynnikami fizycznymi zakłócającymi jakość snu są między innymi duszność i kaszel [42] oraz objawy gastryczne [45].

Związek funkcjonowania fizycznego, często ocenianego w populacji pacjentów kierowanych do opieki paliatywnej przy pomocy skali sprawności Karnofsky’ego (lub jej modyfikacji), z zaburzeniami snu nie jest jednoznaczny. W większości badań osoby mniej mobilne, mające niższy wskaźnik stanu ogólnego, częściej zgłaszały zaburzenia snu [19, 51–54]. Niemniej jednak, istnieją badania dowodzące odwrotnej zależności [10, 53].

Czynniki psychiczne

Wśród pacjentów objętych opieką paliatywną osoby z zaburzeniami snu częściej doświadczają objawów depresji, lęku oraz pogorszenia samopoczucia [20, 55].

Co więcej, zaburzenia snu stanowią kryterium diagnostyczne depresji. Choroba afektywna jednobiegunowa jest związana z przedwczesnym budzeniem się, nieregularnym snem, zmęczeniem, koszmarami sennymi, bezsennością i nadmierną senną [56]. Ponadto WASO, niższa wydajność snu (ang. *sleep efficiency* – SE) oraz wyższy wynik w skali bezsenności (ang. *insomnia severity index* – ISI) są istotnie związane z cięższymi objawami depresji [45]. Według badania Mitchella i wsp. [57] problemy pacjentów, określane jako „problemy z zasypianiem/utrzymaniem snu lub zbyt długi sen” (ang. *trouble falling/staying asleep or sleeping too much*), mogą być skutecznym narzędziem przesiewowym w wykrywaniu zaburzeń depresyjnych.

Lęk, będący zarówno manifestacją depresji, jak i wiodącym objawem w zaburzeniach lękowych, skutkuje trudnością w zasypianiu, mniej regenerującym snem i częstszymi koszmarami sennymi [56]. Dłuższy całkowity czas w łóżku (ang. *total time in bed*

– TIB) i wyższy wynik ISI korelują istotnie z poważniejszymi objawami lękowymi [45].

Czynnikiem prowadzącym do bezsenności jest również samoobwinianie się, które wpływa na gorsze samopoczucie emocjonalne [55, 58].

Według Mystakidou’u i wsp. [59] obok depresji istotnymi czynnikami predykcyjnymi badanymi przy użyciu skali Pittsburgh sleep quality index (PSQI) było poczucie beznadziejności i zespół stresu pourazowego.

Czynnikiem, o którym warto wspomnieć w kontekście zaburzeń snu, są także nocne ruminacje, definiowane jako powtarzające się myślenie o osobistych trudnościach i uczuciach, ich przyczynach, znaczeniach i konsekwencjach [60]. W jednym z badań przeprowadzonym na pacjentach objętych opieką paliatywną nocne ruminacje występujące aż u 79% z nich były związane z częstszymi objawami bezsenności [42]. Negatywne myśli pojawiające się w nocy powodowały trudności w zasypianiu lub utrzymaniu snu, koncentrując się najczęściej na kwestiach osobistych i rodzinnych, rzadziej duchowych i ekonomicznych [61].

Wśród pacjentów z przewlekłym bólem zaobserwowano również związek między katastrofizowaniem bólu, rozumianym jako zniekształcenie postrzeżeń dotyczące rzeczywistego lub spodziewanego bólu, a częstszym występowaniem bezsenności [62].

Dowiedziano również częstego współwystępowania zaburzeń snu i anoreksji oraz występującej między nimi korelacji dodatniej [53, 63].

Zaburzenia snu współwystępują także z zespołem majaczeniowym. Pacjenci cierpiący na majaczenie zgłaszali większe problemy ze snem [64, 65]. Ponad 90% chorych pod opieką paliatywną z towarzyszącym majaczeniem doświadczyło zaburzeń rytmu okołodobowego, występujących z różnym nasileniem [66, 67]. Rozwinięcie się zespołu majaczeniowego jest poprzedzone gorszą jakością snu [68], a problemy ze snem, obok zaburzeń poznawczych i niepokoju, mogą służyć identyfikacji majaczenia w fazie prodromalnej [69]. W ostatnich tygodniach życia wzrasta częstość majaczenia, zaburzeń poznawczych i zaburzeń snu [70].

Czynniki związane z opieką medyczną

Wśród czynników mających wpływ na zaburzenia snu związanych z opieką medyczną wymienia się leki, proces diagnostyczno-terapeutyczny i miejsce leczenia. Wśród leków stosowanych u pacjentów objętych opieką paliatywną, związanych z negatywnym wpływem na jakość snu, wymieniane są: opioidy [19, 43, 71], nieopiodowe leki przeciwbólowe [15], glikokortykosteroidy [19, 53], benzodiazepiny [53], leki hormonalne [19]. Leki przeciwnowotworowe

wydają się nie mieć istotnego związku z objawami bezsenności [16, 43, 53].

Bezsennosc jest jednym z niewielu istotnych czynników ryzyka błędnej ordynacji leków wśród pacjentów wymagających opieki paliatywnej [72].

Warta uwagi jest też sprawność procesu diagnostycznego i terapeutycznego w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. W jednym z badań opóźnienie między pierwszą konsultacją, postawieniem diagnozy oraz rozpoczęciem terapii wpływało negatywnie na jakość snu pacjentów [73]. Istotnym aspektem leczenia jest też odpowiedni moment wdrożenia opieki paliatywnej. Pacjenci z chorobą nowotworową, u których opieka paliatywna była wdrożona wcześniej, czyli przed zakończeniem leczenia przeciwnowotworowego z intencją uzyskania remisji, uzyskiwali istotnie niższą medianę wskaźników bezsenności w skali European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) [74].

Dane dotyczące miejsca leczenia są niejednoznaczne. Jedno z badań wiąże warunki szpitalne z niższą jakością snu, ocenioną przy użyciu PSQI [16]. W badaniach z 2023 r. wykazano natomiast, że zaburzenia snu występują częściej u pacjentów pod opieką ambulatoryjną [10] oraz u pacjentów, którzy zmarli w domu [75].

Czynniki osobnicze i środowiskowe

Wśród czynników osobniczych powiązanych z zaburzeniami snu u pacjentów kierowanych do opieki paliatywnej wymienia się wiek, płeć, poziom wykształcenia, status matrymonialny.

Młodzi pacjenci objęci opieką paliatywną częściej doświadczają zaburzeń snu oraz są one dla nich bardziej uciążliwe niż dla pacjentów w wieku podeszłym [16, 19, 52, 64, 76–81]. Ta zależność może wynikać z częstszego doświadczania przez młodszych pacjentów bólu, depresji, lęku, zaburzeń emocjonalnych oraz obawy o bliskich [78, 82].

W odniesieniu do płci różnice w częstości i uciążliwości zaburzeń snu nie były istotne statystycznie [16, 43, 53, 83] lub wykazywano mniej korzystne wyniki dla mężczyzn [10, 64, 82].

Wpływ poziomu wykształcenia na zaburzenia snu zaobserwowano w badaniu Mercadante'a i wsp. [19] – wykształcenie średnie i wyższe wiązało się z mniejszą częstością zaburzeń snu. Jednakże w innych pracach nie wykryto takiej zależności [43, 53]. W populacji polskiej wykształcenie nie miało istotnego wpływu na częstość występowania bezsenności [81].

Pacjenci, nad którymi opiekę sprawuje ich partner lub małżonek, odznaczają się lepszą jakością snu niż chorzy pod opieką osób znajomych lub personelu medycznego [68]. Chorzy doświadczający żalu po stracie ukochanej osoby zgłaszali częstsze zaburzenia snu [84].

Warunki środowiskowe również mają wpływ na jakość snu. Dłuższa ekspozycja na światło powyżej 1000 luksów w ciągu doby była istotnie związana z WASO i SE. Natomiast większe narażenie na hałas powyżej 45 dBA w trakcie snu było skorelowane z krótszym całkowitym czasem w łóżku (TIB) [45].

Następstwa bezsenności i zaburzeń snu

Wiele czynników ryzyka bezsenności u pacjentów objętych opieką paliatywną identyfikowanych jest również jako jej następstwa. Zaobserwowano nasilenie bólu i zmęczenia oraz częstsze występowanie depresji i lęku. W populacji ogólnej zaburzenia snu skutkują także zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [85, 86] oraz demencji [87].

DIAGNOSTYKA BEZSENNOŚCI I ZABURZEŃ SNU

Diagnostykę zaburzeń snu, a szczególnie bezsenności, można podzielić na zobiektywizowaną, obejmującą aktyografię i polisomnografię oraz subiektywną, opartą na kwestionariuszach i dzienniczkach snu.

Metody obiektywne

Polisomnografia jest uważana za złoty standard diagnozowania problemów ze snem. Jest to złożone badanie, podczas którego rejestrowane są między innymi fale mózgowe (elektroencefalografia – EEG), ruchy gałek ocznych (elektrookulografia – EOG) oraz napięcie mięśni (elektromiografia – EMG). Dodatkowo, monitorowany jest wysięk brzucha i klatki piersiowej, przepływ powietrza przez nos i utlenowanie krwi. Parametry te pozwalają na obiektywne stwierdzenie czy pacjent śpi i w której fazie snu się znajduje. Możliwa jest również ocena bezdechów sennych oraz okresowych ruchów kończyn podczas snu [88]. Ze względu na liczbę i koszt wymaganej aparatury oraz wymóg obecności odpowiednio przeszkolonego personelu poszukiwano alternatywnej metody diagnostycznej.

W przeprowadzonych przez Marino i wsp. [89] badaniach udowodniono, że aktygrafia może być alternatywą dla polisomnografii z ponad 80% wiernością. Niektórzy badacze sugerują jednak połączenie aktygrafii z oceną subiektywną, by uzyskać podobną do polisomnografii dokładność [90]. Przewaga aktygrafii polega na znacznie prostszej metodzie pomiaru. Dane z opaski, monitorującej ruchy pacjenta, analizowane są w kontekście występowania stanów snu i czuwania. Dzięki możliwości zbierania całodobowych pomiarów, aktygrafia ma szczególnie dobre zastosowanie w diagnozowaniu zaburzeń związanych z cyklem okołodobowym [91].

Metody subiektywne

Metody subiektywne obejmują dzienniczki snu oraz kwestionariusze. Najczęściej używanym kwestionariuszem, stworzonym do oceny jakości snu, będącym również jednym z najbardziej szczegółowych, jest PSQI. Uwzględnia parametry związane ze snem pacjenta z ostatnich czterech tygodni, obejmujących: subiektywną ocenę jakości snu, trudność w zasypianiu, czas snu, SE, stosowanie leków nasennych, dysfunkcja w ciągu dnia oraz zdarzenia zaburzające sen (nykturia, duszność, bezdech senne, kaszel, chrapanie, koszmary senne, ból, zespół niespokojnych nóg, stany pobudzenia lub zaburzenia orientacji) oceniane przez pacjenta, jak i osobę, z którą śpi w pokoju [92]. Zastosowanie znajdują także kwestionariusze ograniczające się do diagnostyki bezsennać – ISI [93, 94] i Athens insomnia scale [95, 96] lub senności w ciągu dnia (ang. *epworth sleepiness scale* – ESS) [97, 98].

Dzienniczek snu (ang. *consensus sleep diary* – CSD) w podstawowej wersji składa się z dziewięciu pytań: 1) Czas wejścia do łóżka; 2) Czas, w którym dana osoba próbuje zasnąć; 3) Opóźnienie rozpoczęcia snu (ang. *sleep onset latency* – SOL); 4) Liczba przebudzeń (ang. *number of awakenings* – NWAK); 5) WASO; 6) Czas ostatniego przebudzenia; 7) Czas ostatniego wstawania; 8) Jakość snu oceniana za pomocą skali Likerta; 9) Dodatkowe miejsce na otwarte komentarze respondenta [99, 100].

Często w praktyce klinicznej oraz badaniach na populacji pacjentów objętych opieką paliatywną do oceny zaburzeń snu są używane skale bardziej kompleksowe, skupiające się nie tylko na zaburzeniach snu, ale na najczęściej występujących objawach. Takim przykładem jest Edmonton Symptom Assessment Scale Revised (ESAS-r). Podstawowa wersja składa się z dziewięciu objawów, ocenianych przez pacjentów w skali 0–10 (ból, zmęczenie, nudności, obniżenie nastroju, niepokój, senność, apetyt, samopoczucie i duszność). W rozszerzonej wersji badacz może dodać wybrany objaw, często weryfikując problemy ze snem [20, 101–104]. Sugerowano, że szczegółowe kwestionariusze oceny snu mogłyby być zastąpione przez ESAS-r lub mógłby on być używany jako przesiewowa metoda do wykrywania zaburzeń snu [104]. Udowodniono jednak, że czułość i swoistość badania ESAS-r w wykrywaniu zaburzeń snu w porównaniu z PSQI wynosi odpowiednio 74% i 73% (przy założeniu czułości i swoistości PSQI w wykrywaniu zaburzeń snu na poziomie 100%). Wskaźnik korelacji pomiędzy oceną snu uzyskaną za pomocą PSQI i ESAS-r był średni ($r = 0,4$), co podaje w wątpliwość skuteczność stosowania samego kwestionariusza ESAS-r do przesiewowej oceny zaburzeń snu u pacjentów pod opieką paliatywną [20, 105].

Innym przykładem skal dedykowanych pacjentom objętym opieką paliatywną są skale European Orga-

nization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) [106] oraz jej skrócona wersja, EORTC QLQ Core 15 Palliative Care (EORTC QLQ-C15-PAL) [107]. EORTC QLQ-C30 została stworzona do oceny jakości życia u pacjentów onkologicznych biorących udział w badaniach klinicznych. Zawiera 30 pytań, 7 skupia się na zdolności wykonywania codziennych czynności, a pozostałe skupiają się na natężeniu podstawowych objawów psychicznych i fizycznych, występujących w tygodniu poprzedzającym badanie [106]. EORTC QLQ-C15-PAL powstała na podstawie odpowiedzi pacjentów i pracowników ochrony zdrowia na pytania dotyczące jakości życia, z których wybrano najbardziej trafne i istotne objawy. Zaburzenia snu zaklasyfikowane do objawów o największym znaczeniu znajdują się zarówno w podstawowej, jak i skróconej wersji [107].

Należy pamiętać, iż każda metoda ma ograniczenia. Udowodniono znaczącą różnicę w natężeniu objawów zgłaszanych przez pacjentów z bezsennać w kwestionariuszach zaburzeń snu oraz dzienniczkach snu w porównaniu z polisomnografią [88] lub aktygrafią [30]. Udowodniono również niewielkie zwiększenie różnic w zobiektywizowanych metodach pomiędzy zdrowymi pacjentami a pacjentami z bezsennać, w przeciwieństwie do różnic w badaniach subiektywnych [30, 88].

Kolejnym ograniczeniem metod obiektywnych jest czas trwania badań. Polisomnografia wymaga monitorowania stanu pacjenta przez całą noc, a aktygrafia nawet przez kilka dni. Dodatkowo, polisomnografia wymaga stabilnego stanu pacjenta. Jakobsen i wsp. [108] przeprowadzili badanie mające na celu porównanie subiektywnych ocen jakości snu z wynikiem polisomnografii i aktygrafii. Ze względu na ciężki stan pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową zrezygnowano z polisomnografii. Badacze wskazali także na istotny wpływ stanu klinicznego pacjentów, który może być ograniczeniem również w zastosowaniu metod subiektywnych. Chory musi być bowiem w stanie wypełnić kwestionariusz lub odpowiedzieć na zawarte w nim pytania. We wspomnianym badaniu jedna trzecia pacjentów nie była w stanie uzupełnić kwestionariuszy. Porównując indywidualną ocenę jakości snu uzyskaną za pomocą kwestionariuszy i aktygrafii, wykazano średnią korelację dla całkowitego czasu snu i SE (odpowiednio $r = 0,6$ i $0,4$). Ponadto, korelacja dla SOL, NWAK i WASO była słaba ($r < 0,4$), co odzwierciedla potencjalną niedokładność przy interpretacji wyników uzyskanych za pomocą metod obiektywnych i subiektywnych.

Przewagą oceny subiektywnej jest krótki czas trwania badania (tab. 4). Należy jednak pamiętać o często występujących wśród starszych pacjentów (≥ 65 . roku życia) zaburzeniach poznawczych, które

Tabela 4. Porównanie najpopularniejszych skal diagnostycznych zaburzeń snu u pacjentów pod opieką paliatywną

Skala	Czas trwania badania [min]	Oceniany aspekt	Pytania zawarte w kwestionariuszu	Referencja
PSQI	5–10	Jakość snu	Subiektywna ocena jakości snu, trudność w zasypianiu, czas snu, wydajność snu, stosowanie leków nasennych, dysfunkcja w ciągu dnia, zdarzenia zaburzające sen (nykturia, duszność, bezdech senny, kaszel, chrapanie, koszmary sennie, ból, zespół niespokojnych nóg, stany pobudzenia lub zaburzenia orientacji)	[92]
ISI	< 5	Bezsenna	Nasilenie bezsenności, niezadowolenie ze snu, zakłócenie funkcjonowania w ciągu dnia, zauważalność problemów ze snem dla innych, stopień zmartwienia spowodowany bezsennością	[94]
AIS	< 2	Bezsenna	Indukcja snu, przebudzenia w ciągu nocy, ostateczne przebudzenie, całkowity czas trwania snu, jakość snu, samopoczucie w ciągu dnia, zdolność funkcjonowania w ciągu dnia, senność w ciągu dnia	[110]
ESS	< 5	Senność w ciągu dnia	Prawdopodobieństwo zaśnięcia w ciągu dnia w różnych okolicznościach	[98]
ESAS-r	5,5	Zaburzenia snu (jako element kompleksowej oceny objawów u pacjentów objętych opieką paliatywną)	Senność w ciągu dnia, nasilenie zaburzeń snu	[102]
EORTC QLQ-C30	11		Nasilenie bezsenności	[106]
EORTC QLQ-C15-PAL	~ 5			[107, 111]

AIS – Athens insomnia scale, EORTC QLQ-C30 – European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-C15-PAL – European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative Care, ESAS-r – Edmonton symptom assessment system revised, ESS – Epworth sleepiness scale, ISI – insomnia severity index, PSQI – Pittsburgh sleep quality index

mogą wpływać na zaniżanie lub upośledzone zdolności do zgłaszania objawów [109].

PODSUMOWANIE

Zaburzenia snu są częstą dolegliwością u pacjentów leczonych paliatywnie o wieloczynnikowym podłożu. Istnieje wiele skal diagnostycznych, które poruszają to zagadnienie, dając klinicyście możliwość ich szybkiego wykrywania. Poprzez zmniejszenie nasilenia zaburzeń snu można osiągnąć poprawę w zakresie bólu, zmęczenia, depresji, lęku i innych objawów obniżających jakość życia i funkcjonowania. Dalsze badania nad patofizjologią, uwzględniające ogół pacjentów objętych opieką paliatywną oraz złożoność czynników ryzyka zaburzeń snu, mogłyby zwiększyć skuteczność profilaktyki zaburzeń snu wśród pacjentów leczonych paliatywnie.

DEKLARACJE

1. Zgoda Komisji Bioetycznej na badania: Nie dotyczy.
2. Zewnętrzne źródła finansowania: Brak.
3. Konflikt interesów: Brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1174-1186.
2. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M i wsp. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health* 2017; 3: 6-19.
3. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E i wsp. The relationship of subjective sleep quality, pain, and quality of life in advanced cancer patients. *Sleep* 2007; 30: 737-742.
4. Giesinger JM, Wintner LM, Oberguggenberger AS i wsp. Quality of life trajectory in patients with advanced cancer during the last year of life. *J Palliat Med* 2011; 14: 904-912.
5. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387-1394.
6. Shamieh O, Alarjeh G, Li H i wsp. Care needs and symptoms burden of breast cancer patients in Jordan: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 10787.

7. Verkissen MN, Hjermsstad MJ, van Belle S i wsp. Quality of life and symptom intensity over time in people with cancer receiving palliative care: results from the international European Palliative Care Cancer Symptom study. *PLoS One* 2019; 14: e0222988.
8. Goto H, Yoshikawa S, Otsuka M i wsp. Symptom prevalence in patients with advanced skin cancer. *J Dermatol* 2017; 44: 123-126.
9. Gill TM, Gahbauer EA, Leo-Summers L i wsp. Trends in restricting symptoms at the end of life from 1998 to 2019: a cohort study of older persons. *J Am Geriatr Soc* 2021; 69: 450-458.
10. Wong AK, Wang D, Marco D i wsp. Prevalence, severity, and predictors of insomnia in advanced colorectal cancer. *J Pain Symptom Manage* 2023; 66: e335-e342.
11. Rojas-Concha L, Hansen MB, Petersen MA i wsp. Symptoms of advanced cancer in palliative medicine: a longitudinal study. *BMJ Support Palliat Care* 2021; 13: e415-e427.
12. Shah R, Georgousopoulou EN, Al-Rubaie Z i wsp. Impact of ambulatory palliative care on symptoms and service outcomes in cancer patients: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care* 2022; 21.
13. Julião M, Sobral MA, Caçada P i wsp. 'Truly holistic?' Differences in documenting physical and psychosocial needs and hope in Portuguese palliative patients. *Palliat Support Care* 2021; 19: 69-74.
14. Ibáñez Del Prado C, Cruzado JA. A screening method for sleep disturbances at the end-of-life. *Palliat Support Care* 2020; 18: 468-472.
15. Mercadante S, Valle A, Cartoni C i wsp. Insomnia in patients with advanced lung cancer admitted to palliative care services. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e14521.
16. Davies AN, Patel SD, Gregory A i wsp. Observational study of sleep disturbances in advanced cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2017; 7: 435-440.
17. Rha SY, Lee J. Symptom clusters during palliative chemotherapy and their influence on functioning and quality of life. *Support Care Cancer* 2017; 25: 1519-1527.
18. Barata PC, Cardoso A, Custodio MP i wsp. Symptom clusters and survival in Portuguese patients with advanced cancer. *Cancer Med* 2016; 5: 2731-2739.
19. Mercadante S, Aielli F, Adile C i wsp. Sleep disturbances in patients with advanced cancer in different palliative care settings. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50: 786-792.
20. Delgado-Guay M, Yennurajalingam S, Parsons H i wsp. Association between self-reported sleep disturbance and other symptoms in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 819-827.
21. Chan KY, Yip T, Yap DYH i wsp. A pilot comprehensive psychoeducation program for fluid management in renal palliative care patients: impact on health care utilization. *J Palliat Med* 2020; 23: 1518-1524.
22. Murtagh FE, Addington-Hall J, Edmonds P i wsp. Symptoms in the month before death for stage 5 chronic kidney disease patients managed without dialysis. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 342-352.
23. Murtagh FEM, Addington-Hall JM, Edmonds PM i wsp. Symptoms in advanced renal disease: a cross-sectional survey of symptom prevalence in stage 5 chronic kidney disease managed without dialysis. *J Palliat Med* 2007; 10: 1266-1276.
24. Matsunuma R, Matsumoto K, Yamaguchi T i wsp. Comprehensive palliative care needs in outpatients with chronic heart failure: a Japanese cross-sectional study. *Palliat Med Rep* 2022; 3: 65-74.
25. Janssen DJA, Spruit MA, Uszko-Lencer NH i wsp. Symptoms, comorbidities, and health care in advanced chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure. *J Palliat Med* 2011; 14: 735-743.
26. Bekelman DB, Nowels CT, Allen LA i wsp. Outpatient palliative care for chronic heart failure: a case series. *J Palliat Med* 2011; 14: 815-821.
27. Saleem TZ, Higginson IJ, Chaudhuri KR i wsp. Symptom prevalence, severity and palliative care needs assessment using the Palliative Outcome Scale: a cross-sectional study of patients with Parkinson's disease and related neurological conditions. *Palliat Med* 2013; 27: 722-731.
28. Allgood JE, Roe A, Sparks BB i wsp. The correlation of sleep disturbance and location of glioma tumors: a narrative review. *J Clin Med* 2023; 12: 4058.
29. Armstrong TS, Shade MY, Breton G i wsp. Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors. *Neuro Oncol* 2017; 19: 323-335.
30. Buysse DJ, Cheng Y, Germain A i wsp. Night-to-night sleep variability in older adults with and without chronic insomnia. *Sleep Med* 2010; 11: 56-64.
31. Vallières A, Ivers H, Bastien CH i wsp. Variability and predictability in sleep patterns of chronic insomniacs. *J Sleep Res* 2005; 14: 447-453.
32. [Perlis ML, Zee J, Swinkels C i wsp. The incidence and temporal patterning of insomnia: a second study. *J Sleep Res* 2014; 23: 499-507.
33. Borbély A. The two-process model of sleep regulation: beginnings and outlook. *J Sleep Res* 2022; 31: 13598.
34. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A i wsp. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res* 2016; 25: 131-143.
35. Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB i wsp. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res* 1997; 6: 179-188.
36. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B i wsp. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 19-31.
37. Nofzinger EA, Boesche DJ, Germain A, i wsp. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2126-2129.
38. Riemann D, Nissen C, Palagini L i wsp. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 2015; 14: 547-558.
39. Doong SH, Dhruva A, Dunn LB i wsp. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biol Res Nurs* 2015; 17: 237-247.
40. Inagaki M, Akechi T, Okuyama T i wsp. Associations of interleukin-6 with vegetative but not affective depressive symptoms in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2097-106.
41. Oliva D, Andersson BÅ, Lewin F i wsp. Opposing inflammatory biomarker responses to sleep disruption in cancer patients before and during oncological therapy. *Front Neurosci* 2022; 16.
42. Renom-Guiteras A, Planas J, Farriols C i wsp. Insomnia among patients with advanced disease during admission in a Palliative Care Unit: a prospective observational study on its frequency and association with psychological, physical and environmental factors. *BMC Palliat Care* 2014; 13: 40.
43. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E i wsp. Sleep quality in advanced cancer patients. *J Psychosom Res* 2007; 62: 527-533.
44. Lal M, Raheja S, Kale S i wsp. An experience with 156 patients attending a newly organized pain and palliative care clinic in a tertiary hospital. *Indian J Cancer* 2012; 49: 293-297.
45. Bernatchez MS, Savard J, Aubin M i wsp. Correlates of disrupted sleep-wake variables in patients with advanced cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2020; 10: 55-63.
46. LeBaron V, Bennett R, Alam R i wsp. Understanding the experience of cancer pain from the perspective of patients and family caregivers to inform design of an in-home smart

- health system: multimethod approach. *JMIR Form Res* 2020; 4: e20836.
47. Knudsen AK, Aass N, Heitzer E i wsp. Interviews with patients with advanced cancer – another step towards an international cancer pain classification system. *Supportive Care in Cancer* 2012; 20: 2491-2500.
 48. Peters MEWJ, Goedendorp MM, Verhagen SAHHVM i wsp. Exploring the contribution of psychosocial factors to fatigue in patients with advanced incurable cancer. *Psychooncology* 2014; 23: 773-779.
 49. Hauser K, Rybicki L, Walsh D. What's in a name? Word descriptors of cancer-related fatigue. *Palliat Med* 2010; 24: 724-730.
 50. Ghoshal A, Salins N, Deodhar J i wsp. Fatigue and quality of life outcomes of palliative care consultation: a prospective, observational study in a tertiary cancer center. *Indian J Palliat Care* 2016; 22: 416-426.
 51. Jeon MS, Dhillon HM, Descallar J i wsp. Prevalence and severity of sleep difficulty in patients with a CNS cancer receiving palliative care in Australia. *Neurooncol Pract* 2019; 6: 499-507.
 52. Khan L, Uy C, Nguyen J i wsp. Self-reported rates of sleep disturbance in patients with symptomatic bone metastases attending an outpatient radiotherapy clinic. *J Palliat Med* 2011; 14: 708-714.
 53. Mercadante S, Adile C, Ferrera P i wsp. Sleep disturbances in advanced cancer patients admitted to a supportive/palliative care unit. *Support Care Cancer* 2017; 25: 1301-1306.
 54. Suárez-Del-Real Y, Allende-Pérez S, Alférez-Mancera A i wsp. Validation of the Mexican-Spanish version of the EORTC QLQ-C15-PAL questionnaire for the evaluation of health-related quality of life in patients on palliative care. *Psychooncology* 2011; 20: 889-896.
 55. Van de Wiel M, Derijcke S, Galdermans D i wsp. Coping strategy influences quality of life in patients with advanced lung cancer by mediating mood. *Clin Lung Cancer* 2021; 22: e146-e152.
 56. Mercadante S, Girelli D, Casuccio A. Sleep disorders in advanced cancer patients: prevalence and factors associated. *Support Care Cancer* 2004; 12: 355-359.
 57. Mitchell AJ, Lord K, Symonds P. Which symptoms are indicative of DSM-IV depression in cancer settings? An analysis of the diagnostic significance of somatic and non-somatic symptoms. *J Affect Disord* 2012; 138: 137-148.
 58. Yang Y, Zhao X, Cui M i wsp. Dimensions of spiritual well-being in relation to physical and psychological symptoms: a cross-sectional study of advanced cancer patients admitted to a palliative care unit. *BMC Palliat Care* 2023; 22: 137.
 59. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E i wsp. How is sleep quality affected by the psychological and symptom distress of advanced cancer patients? *Palliat Med* 2009; 23: 46-53.
 60. Galfin JM, Watkins ER, Harlow T. Psychological distress and rumination in palliative care patients and their caregivers. *J Palliat Med* 2010; 13: 1345-1348.
 61. Guiteras AE, Abelló HV, Domingo JP i wsp. Palliative oncological patients with insomnia: concerns of the patients and their relatives' perception. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 8509.
 62. Anagnostopoulos E, Paraponiari A, Kafetsios K. The role of pain catastrophizing, emotional intelligence, and pain intensity in the quality of life of cancer patients with chronic pain. *J Clin Psychol Med Settings* 2023; 30: 501-519.
 63. Kaba M, de Fouw M, Deribe KS i wsp. Palliative care needs and preferences of female patients and their caregivers in Ethiopia: a rapid program evaluation in Addis Ababa and Sidama zone. *PLoS One* 2021; 16: e0248738.
 64. Dai Y, Walpole G, Ding J i wsp. Symptom trajectories for palliative care inpatients with and without hyperactive delirium in the last week of life. *J Adv Nurs* 2022; 78: 142-153.
 65. Leonard M, Adamis D, Saunders J i wsp. A longitudinal study of delirium phenomenology indicates widespread neural dysfunction. *Palliat Support Care* 2013; 13: 187-196.
 66. Leonard M, Donnelly S, Conroy M i wsp. Phenomenological and neuropsychological profile across motor variants of delirium in a palliative-care unit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: 180-188.
 67. Faiza Jabbar, Maeve Leonard, Karena Meehan i wsp. Neuropsychiatric and cognitive profile of patients with DSM-IV delirium referred to an old age psychiatry consultation-liaison service. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 1167-1174.
 68. Slatore CG, Goy ER, O'Hearn DJ i wsp. Sleep quality and its association with delirium among veterans enrolled in Hospice. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20: 317-326.
 69. Breier JM, Meier ST, Kerr CW i wsp. Screening for delirium: development and validation of the Buffalo delirium scale for use in a home-based hospice setting. *Am J Hospice Palliat Med* 2018; 35: 794-798.
 70. Goy ER, Ganzini L. Prevalence and natural history of neuropsychiatric syndromes in veteran hospice patients. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 394-401.
 71. Taylor D, Radbruch L, Revnic J i wsp. A report on the long-term use of fentanyl pectin nasal spray in patients with recurrent breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 1001-1007.
 72. Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J i wsp. Potentially inappropriate medication at hospital admission in patients with palliative care needs. *Int J Clin Pharm* 2017; 39: 1018-1030.
 73. Belloumi N, Maalej Bellaj S, Bachouche I i wsp. Comparison of sleep quality before and after chemotherapy in locally advanced nonsmall cell lung cancer patients: a prospective study. *Sleep Disord* 2020; 2020: 8235238.
 74. Rugno FC, Paiva BSR, Paiva CE. Early integration of palliative care facilitates the discontinuation of anticancer treatment in women with advanced breast or gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 249-254.
 75. Chang PJ, Lin CE, Juang YH i wsp. Death place and palliative outcome indicators in patients under palliative home care service: an observational study. *BMC Palliat Care* 2023; 22: 44.
 76. Pang L, de la Cruz M, Wu J i wsp. Symptom frequency and change of oldest old cancer patients. *Support Care Cancer* 2019; 27: 4165-4170.
 77. Tai SY, Lee CY, Wu CY i wsp. Symptom severity of patients with advanced cancer in palliative care unit: Longitudinal assessments of symptoms improvement. *BMC Palliat Care* 2016; 15: 32.
 78. Yang CH, Chiu YW, Huang CT i wsp. A comprehensive approach in hospice shared care in Taiwan: nonelderly patients have more physical, psychosocial and spiritual suffering. *Kaohsiung J Med Sci* 2013; 29: 444-450.
 79. Hansen MB, Ross L, Petersen MA i wsp. Age, cancer site and gender associations with symptoms and problems in specialised palliative care: a large, nationwide, register-based study. *BMJ Support Palliat Care* 2022; 12: E201-E210.
 80. Lam K, Chow E, Zhang L i wsp. Determinants of quality of life in advanced cancer patients with bone metastases undergoing palliative radiation treatment. *Support Care Cancer* 2013; 21: 3021-3030.
 81. Püsküllüoğlu M, Zygulska AL, Tomaszewska IM i wsp. Evaluation of health-related quality of life and its main influencing factors in a Polish population of patients with bone metastases. *Curr Probl Cancer* 2016; 40: 183-197.

82. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer* 2000; 8: 175-179.
83. Bernatchez MS, Savard J, Savard MH i wsp. Sleep-wake difficulties in community-dwelling cancer patients receiving palliative care: Subjective and objective assessment. *Palliat Support Care* 2018; 16: 756-766.
84. Arnout BA. The grief of loss among breast cancer patients during the COVID-19 pandemic: how can palliative care workers help? *Work* 2023; 74: 1299-1308.
85. Li L, Gan Y, Zhou X i wsp. Insomnia and the risk of hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med Rev* 2021; 56: 101403.
86. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM i wsp. Life's essential 8: updating and enhancing the American heart association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2022; 146: E18-E43.
87. De Almondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF i wsp. Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2016; 77: 109-115.
88. Voderholzer U, Al-Shajlawi A, Weske G i wsp. Are there gender differences in objective and subjective sleep measures? A study of insomniacs and healthy controls. *Depress Anxiety* 2003; 17: 162-172.
89. Marino M, Li Y, Rueschman MN i wsp. Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. *Sleep* 2013; 36: 1747-1755.
90. Kushida CA, Chang A, Gadkary C i wsp. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Med* 2001; 2: 389-396.
91. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C i wsp. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep* 2003; 26: 342-392.
92. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH i wsp. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
93. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001; 2: 297-307.
94. Morin CM, Belleville G, Bélanger L i wsp. The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 2011; 34: 601-608.
95. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the Athens insomnia scale. *J Psychosom Res* 2003; 55: 263-267.
96. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens insomnia scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000; 48: 555-560.
97. Kendzerska TB, Smith PM, Brignardello-Petersen R i wsp. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2014; 18: 321-331.
98. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
99. Natale V, Léger D, Bayon V i wsp. The consensus sleep diary: quantitative criteria for primary insomnia diagnosis. *Psychosom Med* 2015; 77: 413-418.
100. Maich KHG, Lachowski AM, Carney CE. Psychometric properties of the consensus sleep diary in those with insomnia disorder. *Behav Sleep Med* 2018; 16: 117-134.
101. Hannon B, Dyck M, Pope A i wsp. Modified edmonton symptom assessment system including constipation and sleep: validation in outpatients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2015; 49: 945-952.
102. Carvajal A, Centeno C, Watson R i wsp. A comprehensive study of psychometric properties of the Edmonton symptom assessment system (ESAS) in Spanish advanced cancer patients. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1863-1872.
103. Kwon JH, Nam SH, Koh S i wsp. Validation of the Edmonton symptom assessment system in Korean patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 947-956.
104. Yennurajalingam S, Chisholm G, Palla SL i wsp. Self-reported sleep disturbance in patients with advanced cancer: Frequency, intensity, and factors associated with response to outpatient supportive care consultation – a preliminary report. *Palliat Support Care* 2015; 13: 135-143.
105. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K i wsp. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016; 25: 52-73.
106. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B i wsp. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-376.
107. Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK i wsp. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: a shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer* 2006; 42: 55-64.
108. Jakobsen G, Engstrøm M, Thronæs M i wsp. Sleep quality in hospitalized patients with advanced cancer: an observational study using self-reports of sleep and actigraphy. *Support Care Cancer* 2020; 28: 2015-2023.
109. Miu DKY, Lam KY, Chan CO. Do Cognitively impaired elderly patients with cancer respond differently on self-reported symptom scores? A 5-year retrospective analysis. *Indian J Palliat Care* 2022; 28: 167-173.
110. Baize D, Meriaux-Scoffier S, Chrétien A i wsp. Sleep assessment in competitive athletes: development and validation of French versions of the Athens insomnia scale and the athlete sleep behavior questionnaire. *Sleep Sci* 2023; 16: 183-196.
111. Caissie A, Nguyen J, Chen E i wsp. Quality of life in patients with brain metastases using the EORTC QLQ-BN20+2 and QLQ-C15-PAL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1238-1245.