

**Paweł W. Królik**

Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie  
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

# Na co powinien zwrócić uwagę lekarz POZ w leczeniu bezsenności u starszego pacjenta

## Streszczenie

Bezsenna jest problemem, z którym zmagają się 30–50% osób w podeszłym wieku. Najczęściej jest powiązana z bólem, lękiem, depresją. Zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca i rozwoju zespołu kruchości. Rozpoznanie bezsenności ma charakter kliniczny i może być ustalone w gabinecie lekarza POZ. Podstawą leczenia, również starszych pacjentów, są techniki poznawczo-behawioralne: edukacja, metody kontroli bodźców i ograniczania snu, trening relaksacyjny i właściwa higiena snu. W przypadku leczenia farmakologicznego dysponujemy wybranymi lekami z grupy benzodiazepin oraz z grupy „Z”, lekami przeciwdepresyjnymi i preparatem melatoniny o przedłużonym działaniu. U starszych pacjentów możliwe jest nawet 5–6-krotne wydłużenie okresu półtrwania benzodiazepin. W konsekwencji może dochodzić do przedłużonej sedacji, upadków i wzrostu ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych. Leki „Z” o krótkim czasie działania (doksepina, trazodon i mirtazapina) mogą wywoływać mniej zdarzeń niepożądanych. Preparaty o przedłużonym działaniu odtwarzają fizjologiczny rytm wydzielania melatoniny i mogą być bezpiecznie stosowane u osób starszych.

## Słowa kluczowe

osoby starsze, lekarz POZ, bezsenność

## Wstęp

Bezsenna jest definiowana jako niezadowolająca ilość lub jakość snu, która prowadzi do cierpienia i/lub pogorszenia funkcjonowania w ciągu dnia. Jeżeli występuje przez minimum 3 noce w tygodniu w okresie co najmniej 3 miesięcy pomimo odpowiednich warunków do zaśnięcia, nie jest skutkiem nadużywania leków, nie występuje w przebiegu innych zaburzeń snu, np. zespołu niespokojnych nóg czy obturacyjnego bezdechu sennego, oraz gdy współistniejące zaburzenia psychiczne lub

inne schorzenia nie wyjaśniają dominujących skarg na bezsenność, zgodnie z DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*) oraz ICSID-3 (*International Classification of Sleep Disorders*) rozpoznajemy bezsenność przewlekłą [1, 2].

Bezsenna dotyka 30–50% osób w podeszłym wieku [3]. Jest związana z problemami z zaśnięciem, z utrzymaniem ciągłości snu oraz z tzw. snem nieregularnym, z wczesnym budzeniem się rano [4]. Jedynie 1–7% przypadków występuje niezależnie od chorób przewlekłych. Bezsenna jest mocno

związana z bólem, depresją oraz zaburzeniami lękowymi [5]. Zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, niewydolności serca, udaru niedokrwiennego mózgu oraz ogólną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jest czynnikiem ryzyka choroby refluksowej przełyku, astmy, alergicznego nieżytu nosa, cukrzycy, zespołu metabolicznego oraz zaburzeń poznawczych [6, 7–12]. Bezsenność i sen trwający  $\leq 5$  godzin są silnie związane ze zwiększoną częstością występowania zawału serca (odpowiednio: RR = 1,69, 95% CI: 1,41–2,02,  $p < 0,00001$  i RR = 1,56, 95% CI: 1,41–1,73,  $p < 0,00001$ ) [13]. W przypadku osób w podeszłym wieku istotny jest też związek między bezsennością a występowaniem zespołu kruchości (OR = 1,95, 95% CI: 1,52–2,41,  $p < 0,001$ ) [14].

Na podstawie kształtu fal EEG sen podzielono na powtarzające się naprzemiennie fazy NREM (*non-rapid eye movement*), która składa się z etapów N1, N2 i N3, oraz REM (*rapid eye movement*), czyli etap N4. Do prawidłowego funkcjonowania osoby dorosłej wystarczą 3 pełne cykle faz NREM/REM, czyli ok. 300 minut. Wraz z wiekiem dochodzi do skrócenia etapu N3 i N4 oraz całkowitego czasu trwania snu do ok. 5–7 godzin/dobę, nasila się opóźnienie w zasypianiu, pogarsza się wydajność snu, zmniejsza się zdolność do jego utrzymania [15–17].

U osób starszych zmniejsza się ilość i gęstość receptorów jądra nadskrzyżowaniowego przedniej części podwzgórza (*suprachiasmatic nucleus* – SCN) kontrolującego tzw. rytmy okołodobowe, np. rytm snu i czuwania. Rytm ten odpowiada m.in. na sygnały zewnętrzne, takie jak natężenie światła i hałasu, informacje płynące z receptorów trzewnych, oraz na stan funkcji poznawczych czy poziom emocji [18, 19]. U osób starszych dochodzi do przesunięcia, czyli postępu fazy okołodobowej. W konsekwencji chodzą one spać i budzą się wcześniej niż osoby młodsze [15]. Na sen negatywnie wpływają brak ustalonego harmonogramu zajęć i godzin posiłków, ograniczona sprawność ruchowa oraz niski poziom relacji społecznych [20–22].

Czynnikami predysponującymi do bezsenności są pewne cechy osobowości, takie jak nieadaptacyjny sposób radzenia sobie ze stresem, nieujawnianie emocji (internalizacja), lęk przed kolejną bezsennością (kondycjonowanie). Podobny wpływ mają – częste w przypadku osób starszych – samotność, niepełnosprawność i/lub mała aktywność fizyczna, przewlekłe schorzenia, nadmierna ilość czasu spędzonego w łóżku, częste drzemki w ciągu dnia [1, 5, 6, 15, 23–25].

## Rozpoznanie bezsenności

Rozpoznanie bezsenności ma charakter kliniczny. Opiera się na dokładnie zebranym wywiadzie, również od opiekunów osób starszych, oraz wykluczeniu innych, pierwotnych zaburzeń snu, np. zespołu niespokojnych nóg, obturacyjnego bezdechu sennego czy okresowych ruchów kończyn, które występują częściej w podeszłym wieku [1, 6, 12, 19, 26, 27]. Można korzystać z tzw. dzienników snu, w których pacjent notuje godzinę położenia się i wstania z łóżka, liczbę godzin snu, liczbę i długość przebudzeń oraz obiektywną ocenę zadowolenia ze snu [1, 27]. Aktygrafia nadgarstka, polisomnografia i badania obrazowe, np. MRI głowy, nie są konieczne do rozpoznania bezsenności [1, 19, 27]. W praktyce klinicznej bezsenność można wiarygodnie potwierdzić, jeśli opóźnienie zasypiania (*sleep latency*) i stany czuwania po zaśnięciu (*wakefulness after sleep onset*) trwają ponad 30 minut [28].

## Leczenie

### Metody niefarmakologiczne

Jak podkreślają wszystkie wytyczne, m.in. *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) i *European Sleep Research Society* (ESRS), podstawą leczenia bezsenności, również u osób starszych, jest zmiana stylu życia, a więc terapia poznawczo-behawioralna (*cognitive-behavioral therapy for insomnia* – CBT-I). CBT-I skupia się na edukowaniu o zmianach snu związanych z wiekiem oraz ustaleniu realistycznych oczekiwań co do jego ilości i jakości. Obejmuje metody ograniczania snu i kontroli bodźców oraz relaksację i dbanie o higienę snu.

Jej skuteczność jest porównywalna z leczeniem farmakologicznym, ale bez towarzyszącego ryzyka działań niepożądanych. Wszystkie metody CBT-I mogą być stosowane w połączeniu z innymi [12, 19, 29].

Edukacja dostarcza pacjentom informacji o konieczności unikania drzemek w ciągu dnia i późnych kolacji, utrzymania regularnego harmonogramu snu, unikania kofeiny, nikotyny i alkoholu oraz intensywnego wysiłku fizycznego na 6 godzin przed zaplanowanym snem.

Metoda kontroli bodźców polega na zmniejszaniu frustracji wynikającej z niezdolności do zaśnięcia poprzez stosowanie następujących zasad:

- chodzenie spać tylko wtedy, gdy jest się zmęczonym i śpiącym,
- opuszczanie łóżka, jeśli nie można zasnąć w ciągu 15–20 minut,
- korzystanie z łóżka tylko do snu,
- budzenie się o stałej porze każdego dnia.

Metoda ograniczania snu polega na skróceniu czasu spędzonego w łóżku do czasu trwania snu. Można go wydłużyć o ok. 15–20 minut, gdy w ciągu kolejnych 5 nocy czas rzeczywistego snu przekracza 85% całkowitego czasu spędzonego w łóżku. Trening relaksacyjny to m.in. ćwiczenia naprzemiennego napinania i rozluźniania mięśni, techniki oddychania przeponowego, kierowanie pozytywnym obrazowaniem, medytacja. Higiena snu obejmuje m.in. wyćwiczenie, zadbanie o właściwą temperaturę otoczenia (nie nazbyt wysoką) oraz unikanie przed snem jasnego światła urządzeń elektronicznych [1, 5, 6, 19].

### Farmakoterapia

W leczeniu farmakologicznym w Polsce stosowane są benzodiazepiny, niebenzodiazepinowe leki nasenne z grupy „Z”, leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne, gabapentyna i pregabalina oraz melatonina o przedłużonym działaniu.

Benzodiazepiny i leki z grupy „Z” wiążą się z kompleksami receptora GABA<sub>A</sub>, które są rozpowszechnione w korze mózgowej i układzie limbicznym. Zolpidem, zopiklon i zaleplon są bardziej selektywne wobec podklasy receptorów  $\alpha 1$ . Eszopiklon jest bardziej selektywny wobec podklasy receptorów  $\alpha 2$  i  $\alpha 3$ , wywiera działanie przeciwlękowe i przeciwdepresyjne, więc może być stosowany w leczeniu bezsenności współistniejącej z depresją i/lub uogólnionymi zaburzeniami lękowymi [1, 6].

Benzodiazepiny i leki z grupy „Z” są skuteczne w krótkotrwałym leczeniu bezsenności. Nie powinny być stosowane dłużej niż 30–35 dni. Ryzyko związane z ich długotrwałym przyjmowaniem obejmuje m.in.: rozwój tolerancji lub uzależnienia, bezsenność z odbicia, reakcje paradoksalne (niepokój, pobudzenie, agresja), resztkową sedację w ciągu dnia, amnezję następczą, lęk, upośledzenie funkcji poznawczych i koordynacji ruchowej, zwiększone ryzyko upadków i złamań [12, 29–31].

Leki o krótkim okresie półtrwania mogą mieć mniej działań niepożądanych, szczególnie wywoływać mniejszą senność następnego dnia [3, 5, 12, 32]. Zalecane jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki leku [33]. Ze względu na zwiększoną objętość tkanki tłuszczowej, mniejszą całkowitą objętość wody oraz mniejszą zawartość białka w surowicy możliwe jest nawet 5–6-krotne wydłużenie okresu ich półtrwania u osób starszych. W konsekwencji może dochodzić do przedłużonej sedacji oraz wzrostu ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych [1, 34, 35].

Spośród dostępnych w Polsce benzodiazepin *Food and Drug Administration* (FDA) zatwierdziła do krót-

kotrwałego leczenia bezsenności temazepam (Sognopam<sup>®</sup>,  $t_{max}$  50 minut,  $t_{1/2}$  7–11 godzin) i estazolam (Estazolam<sup>®</sup>,  $t_{max}$  2 godziny,  $t_{1/2}$  10–24 godzin), a z grupy „Z” zolpidem (Nasen<sup>®</sup>, Polsen<sup>®</sup>, Stilnox<sup>®</sup>, Onirex<sup>®</sup>), zaleplon (Morfeo<sup>®</sup>) i eszopiklon (Esogno<sup>®</sup>). W Polsce dostępne są też preparaty zopiklonu (Imovane<sup>®</sup>, Dobroson<sup>®</sup>, Senzop<sup>®</sup>) [34].

Wśród leków z grupy „Z” zaleplon ma najkrótszy  $t_{max}$  i okres półtrwania, dlatego zdecydowanie korzystniej wpływa na indukcję niż na utrzymanie snu. Nie powinien być stosowany przed posiłkiem lub bezpośrednio po nim, ponieważ zmniejsza to jego wchłanianie o ok. 1/3 i opóźnia  $t_{max}$  o ok. 2 godziny. Z powodu silnego efektu pierwszego przejścia należy zmniejszyć dawkę zaleplonu u osób z zaburzeniami czynności wątroby (nerki metabolizują zaleplon w minimalnym stopniu). Wykazuje on niewiele istotnych interakcji, ponieważ jego głównym szlakiem metabolicznym jest oksydaza aldehydowa [36, 37]. Eszopiklon jest z kolei lekiem o najdłuższym okresie półtrwania. Jest enancjomerem „S” zopiklonu o porównywalnej skuteczności, chociaż ocena polisomnograficzna wykazała istotną statystycznie przewagę eszopiklonu pod względem wydłużenia całkowitego czasu trwania oraz jakości snu. Profil bezpieczeństwa obu leków jest porównywalny, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia smaku, ból i zawroty głowy oraz drażliwość i nudności [38]. Warto pamiętać, że w przypadku równoczesnego stosowania leków o działaniu hamującym cytochrom P450 CYP3A4, takich jak klarytromycyna i erytromycyna, ketokonazol i itrakonazol, werapamil i diltiazem, a także spożywania soku z grejpfruta może dojść do zwiększenia stężenia leków „Z” metabolizowanych przez CYP3A4, czyli obok zopiklonu i eszopiklonu również zolpidemu. Właściwości farmakokinetyczne leków nasennych z grupy „Z” przedstawiono w tabeli 1.

Doksepina (Doxepin<sup>®</sup>) jako jedyna spośród leków przeciwdepresyjnych została zatwierdzona przez FDA do leczenia bezsenności. Jest antagonistą receptora histaminowego H1, zmniejsza latencję snu oraz liczbę przebudzeń, poprawia długość i jakość snu. Nie powoduje resztkowej sedacji następnego dnia oraz innych znaczących działań niepożądanych. Powinna być stosowana w dawkach 3–6 mg na ok. 30 minut przed posiłkiem, ponieważ zwiększa on wchłanianie o ok. 40% oraz przesuwa  $t_{max}$  o ok. 3 godziny [6, 27, 39].

Dwa pozostałe leki przeciwdepresyjne, czyli trazodon i mirtazapina są stosowane powszechnie, chociaż *off label*. Trazodon (Trittico<sup>®</sup>), antagonist receptoru serotoninowego 5-HT<sub>2</sub>, histaminowe-

Tabela 1. Właściwości farmakokinetyczne leków nasennych z grupy „Z”

Lek	Stężenie maksymalne – $t_{max}$ (godz.)	Biodostępność po podaniu doustnym (%)	Okres półtrwania – $t_{1/2}$ (godz.)	Zakres dawki (mg)	Metabolizm
zolpidem	0,5–3,0	70	0,7–3,5	5–10	CYP 3A4, 2C9, IA2
zopiklon	1,5–2,0	75–80	~5,0	3,75–7,5	CYP 3A4, 2C8
zaleplon	~1,0	30	~1,0	10	oksydaza aldehydowa, CYP 3A4
eszopiklon	~1,0	75–80	~6,0	1–3	CYP 3A4, 2E1

go H1 oraz  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -adrenergicznych, w dawkach 25–100 mg jest skuteczny w przypadku bezsenności pierwotnej i wtórnej. Nie zmniejsza latencji snu, ogranicza natomiast liczbę wczesnych przebudzeń i poprawia jakość snu. Stosowanie trazodonu jest korzystniejsze w przypadku problemów z utrzymaniem niż inicjacją snu [40, 41]. Lek ten poprawia jakość snu u pacjentów z bólem somatycznym, jest skuteczny u osób z chorobą Alzheimera oraz w bezsenności towarzyszącej epizodom depresji. Działania niepożądane są rzadkie: senność w ciągu dnia, ból głowy, nudności, hipotonia ortostaticzna, priapizm, oraz bardzo rzadkie: złośliwy zespół neuroleptyczny czy wydłużenie odstępu QTc [40, 42–45]. Mirtazapina (Mirtagen®, Mirtor®, Mirzaten®), silny antagonist receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub> oraz histaminowego H<sub>1</sub>, hamuje też presynaptyczne receptory  $\alpha_2$ -adrenergiczne, zwiększając w konsekwencji uwalnianie serotoniny i noradrenaliny (efekt przeciwdepresyjny). Oprócz poprawy latencji snu, zmniejszania liczby przebudzeń i poprawy jakości snu działa przeciwłękowo i przeciwwymiotnie, poprawia też apetyt. Mirtazapina w dawkach 15–45 mg może być korzystna w sytuacji współistnienia depresji. Nie ma wskazań do jej stosowania w bezsenności pierwotnej. U osób w podeszłym wieku oraz z umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem wątroby lub nerek klirens mirtazapiny może ulec znacznemu zmniejszeniu. Generalnie jest dobrze tolerowana, rzadko wywołuje przedłużoną sedację, przyrost masy ciała, uczucie suchości w jamie ustnej i zaparcia [1, 34, 46, 47].

Leki przeciwpsychotyczne są często stosowane u osób w podeszłym wieku, szczególnie w przypadku towarzyszących bezsenności zaburzeń behawioralnych i depresji. Obok atypowych najsilniejszą sedację wywołują kłozapina, olanzapina i kwetiapina, słabszą risperidon. Z uwagi na brak wiarygodnych danych co do ich skuteczności, brak badań porównawczych z innymi lekami nasennymi oraz ze względu na poważne działania niepożądane

(2-krotny wzrost liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i ogólnej śmiertelności, wysokie ryzyko hipotonii ortostatycznej i upadków, wydłużanie odstępu QTc, niebezpieczeństwo agranulocytozy) korzyści ze stosowania leków przeciwpsychotycznych w leczeniu bezsenności nie przewyższają ryzyka [48–50].

Gabapentyna (Gabapentin®, Neurontin®, Symleptic®) jest strukturalnym analogiem GABA, skutecznym w bezsenności u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg lub przewlekłym bólem neuropatycznym. Dane dotyczące jej stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone [51, 52]. Dodatkowo konieczna jest modyfikacja dawki w zależności od poziomu wydolności nerek. Gabapentyna może wywołać nadmierną senność w ciągu dnia oraz zawroty głowy [34, 53]. W porównaniu z pregabaliną jest mniej skuteczna w leczeniu bólu, wykazuje natomiast lepszy wpływ na objawy lęku i zmęczenia [54].

Produkcja melatoniny na ogół spada z wiekiem. U osób starszych pogłębia się opóźnienie między zachodem słońca a początkiem i szczytem jej wydzielania oraz między nim a środkiem snu. Na podstawie związku między wiekiem, zmniejszonym wytwarzaniem melatoniny i częstszym występowaniem bezsenności sformułowano hipotezę tzw. zastąpienia melatoniny (*melatonin replacement*). Do odtworzenia fizjologicznego wydzielania melatoniny na właściwym poziomie przez całą noc konieczny jest preparat o przedłużonym uwalnianiu (*prolonged-release melatonin* – PRM). Lek ten skraca latencję, poprawia subiektywnie odczuwaną jakość snu oraz poranną czujność i jakość życia. Nie powoduje amnezji, nie zwiększa ryzyka upadków. Może być bezpiecznie stosowany w przypadku współwystępowania innych chorób, np. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy choroby Alzheimera. Nie zostało potwierdzone, czy poprawia wyniki ich leczenia [55]. Liczne badania wskazują na rolę melatoniny w obronie antyoksydacyjnej (wymiatacz wolnych rodników) i blokowaniu procesów prozapalnych [56].

**Tabela 2.** Wybór leków nasennych w zależności od klinicznych objawów bezsenności [27, 29]

Zaburzenia latencji snu	Zaburzenia utrzymania snu
<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki z grupy „Z”:</li> <li>– zolpidem</li> <li>– zopiklon</li> <li>– zaleplon</li> <li>– eszopiklon</li> <li>• benzodiazepiny:</li> <li>– temazepam</li> <li>– estazolam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwdepresyjne:</li> <li>– doksepina</li> <li>– trazodon</li> <li>– mirtazapina</li> <li>• melatonina o przedłużonym działaniu</li> </ul>

Długodziałająca melatonina (Senaxa PR®) została zarejestrowana w Europie do leczenia bezsenności pierwotnej u osób w wieku 55 lat i starszych [57]. Utrzymuje swoje stężenie przez 8–10 godzin, naśladując fizjologiczny profil wydzielania melatoniny. Powinna być stosowana w dawce 2 mg po posiłku, 2 godziny przed zaplanowanym snem, przez okres do 13 tygodni [6, 27].

Istnieją jedynie ograniczone badania dotyczące stosowania preparatów waleriany, która działa poprzez interakcją z GABA i jego receptorami [12]. Wytyczne AASM i ESRS nie zalecają ich stosowania [12, 29].

Wybór leków nasennych w zależności od klinicznych objawów bezsenności przedstawiono w tabeli 2 [27, 29].

W przypadku zlecenia leków nasennych należy brać pod uwagę rytm snu i czuwania konkretnego pacjenta. Wykazano, że w grupie osób zgłaszających satysfakcję ze snu czas od momentu zażycia leku do porannego przebudzenia wynosił 7,2 godziny. W grupie niezadowolonych było to 9,3 godziny [58]. W konsekwencji sugerowano, aby leki nasenne stosować 7 godzin przed zaplanowanym przebudzeniem się rano, a nie 30 minut przed położeniem się do łóżka [27].

## Podsumowanie

Metody terapii poznawczo-behawioralnej powinny być przedstawiane wszystkim pacjentom cierpiącym na bezsenność. Bardzo często są to osoby w podeszłym wieku, które zgłaszają się do swoich lekarzy rodzinnych. Decyzję o włączeniu i wyborze leków nasennych należy podejmować ostrożnie, po ocenie wszystkich okoliczności, a przede wszystkim ryzyka, które ze sobą niosą. Szczególnie u osób starszych, może być ono wysokie.

## Piśmiennictwo

- Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the elderly: a review. *J Clin Sleep Med* 2018; 14: 1017-1024.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest* 2014; 146: 1387-1394.
- Buysse DJ. Insomnia. *JAMA* 2013; 309: 706-716.
- Morin CM, LeBlanc M, Bélanger L i wsp. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry* 2011; 56: 540-548.
- Wennberg AM, Canham SL, Smith MT i wsp. Optimizing sleep in older adults: treating insomnia. *Maturitas* 2013; 76: 247-252.
- Bollu PC, Kaur H. Sleep medicine: insomnia and sleep. *Mo Med* 2019; 116: 68-75.
- Palagini L, Bruno RM, Gemignani A i wsp. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 2409-2419.
- Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA i wsp. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep* 2010; 33: 1633-1640.
- Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1017-1028.
- Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest* 2017; 152: 435-444.
- Zheng B, Canqing Y, Lv J i wsp. Insomnia symptoms and risk of cardiovascular diseases among 0.5 million adults: a 10-year cohort. *Neurology* 2019; 93: e2110-e2120.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C i wsp. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700.
- Dean YE, Shebl MA, Rouzan SS i wsp. Association between insomnia and the incidence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2023; 46: 376-385.
- Wen Q, Yan X, Ren Z i wsp. Association between insomnia and frailty in older population: a meta-analytic evaluation of the observational studies. *Brain Behav* 2023; 13: e2793.
- Li J, Vitiello MV, Gooneratne N. Sleep in normal aging. *Sleep Med Clin* 2018; 13: 1-11.
- Moraes W, Piovezan R, Poyares D i wsp. Effects of aging on sleep structure throughout adulthood: a population-based study. *Sleep Med* 2014; 15: 401-409.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27: 1255-1273.
- Iwańczuk W, Guźniczak P. Neurofizjologiczne uwarunkowania procesów snu, czuwania, świadomości i przytomności. Część 2. *Anest Intens Ter* 2015; 47: 174-180.
- Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and non-pharmacologic therapy. *Am J Manag Care* 2020; 26 (4 Suppl.): S76-S84.
- Engelberth RC, Cavalcante JS. Changes in the suprachiasmatic nucleus during aging: implications for biological rhythms. *Psychol Neurosci* 2013; 6: 287-297.
- Benloucif S, Orbeta L, Ortiz R i wsp. Morning or evening activity improves neuropsychological performance and subjective sleep quality in older adults. *Sleep* 2004; 27: 1542-1551.
- Štefan L, Vrgoč G, Rupčić T i wsp. Sleep duration and sleep quality are associated with physical activity in elderly people living in nursing homes. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 2512.

23. Medrano-Martinez P, Ramos- Platón MJ. Cognitive and emotional alterations in chronic insomnia. *Rev Neurol* 2016; 62: 170-178.
24. van de Laar M, Verbeek I, Pevernagie D i wsp. The role of personality traits in insomnia. *Sleep Med Rev* 2010; 14: 61-68.
25. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep* 2014; 37: 1295-1304.
26. Mc Carthy CE. Sleep disturbance, sleep disorders and co-morbidities in the care of the older person. *Med Sci (Basel)* 2021; 9: 31.
27. Choi H, Youn S, Um YH i wsp. Korean clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of insomnia in adults. *Psychiatry Investig* 2020; 17: 1048-1059.
28. Lichstein KL, Durrence HH, Taylor DJ i wsp. Quantitative criteria for insomnia. *Behav Res Ther* 2003; 41: 427-445.
29. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD i wsp. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307-349.
30. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA i wsp. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165: 125-133.
31. MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clin Ther* 2014; 36: 1676-1701.
32. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 754-761.
33. French DD, Spehar AM, Campbell RR i wsp. Outpatient benzodiazepine prescribing, adverse events, and costs. W: *Advances in Patient Safety: from Research to Implementation. Volume 1: Research Findings*. Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI (eds.). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2005; 185-198.
34. Shroeck JL, Ford J, Conway EL i wsp. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther* 2016; 38: 2340-2372.
35. Dailly E, Bourin M. The use of benzodiazepines in the aged patient: clinical and pharmacological considerations. *Pak J Pharm Sci* 2008; 21: 144-150.
36. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol* 2013; 9: 155-162.
37. Bhandari P, Sapra A. Zaleplon. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023.
38. Pinto LR Jr, Bittencourt LR, Treptow EC i wsp. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71: 5-9.
39. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M i wsp. Efficacy and safety of doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week sleep laboratory and outpatient trial of elderly subjects with chronic primary insomnia. *Sleep* 2010; 33: 1553-1561.
40. Yi XY, Ni SF, Ghadami MR i wsp. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2018; 45: 25-32.
41. Generali JA, Cada DJ. Trazodone: insomnia (adults). *Hosp Pharm* 2015; 50: 367-369.
42. Jaffer KY, Chang T, Vanle B i wsp. Trazodon for insomnia: a systemic review. *Innov Clin Neurosci* 2017; 14: 24-34.
43. Saletu B, Prause W, Anderer P i wsp. Insomnia in somatoform pain disorder: sleep laboratory studies on differences to controls and acute effects of trazodone, evaluated by the Somnolyzer 24 x 7 and the Siesta database. *Neuropsychobiology* 2005; 51: 148-163.
44. Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL i wsp. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 1565-1574.
45. Fagiolin A, Comandini A, Dell'Osso MC i wsp. Rediscovering Trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2012; 26: 1033-1049.
46. Karsten J, Hagenauw L, Kamphuis J i wsp. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 327-337.
47. Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM i wsp. Mirtazapine. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
48. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6 (suppl. 2): 3-7.
49. Thompson W, Quay T, Rojas-Fernandez C i wsp. Atypical antipsychotics for insomnia: a systemic review. *Sleep Medicine* 2016; 22: 13-17.
50. Modesto-Lowe Y, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: consider the risks. *Cleve Clin J Med* 2021; 88: 286-294.
51. Lee DO, Buchfuhrer MJ, Garcia-Borrequero D i wsp. Efficacy of gabapentin enacarbil in adult patients with severe primary restless legs syndrome. *Sleep Med* 2016; 19: 50-56.
52. Liu GJ, Karim R, Xu LL i wsp. Efficacy and tolerability of gabapentin in adults with sleep disturbance in medical illness: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2017; 8: 316.
53. Fleet JL, Dixon SN, Kuwornu PJ. Gabapentin dose and the 30-day risk of altered mental status in older adults: a retrospective population-based study. *PLoS One* 2018; 13: e0193134.
54. Gammoh O, Al-Smadi A, Shawagfeh MQ i wsp. The clinical difference between gabapentin and pregabalin: data from a pilot comparative trial. *Rev Recent Clin Trials* 2021; 16: 279-287.
55. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 3190-3199.
56. Minich DM, Henning M, Darley C i wsp. Is melatonin the „Next Vitamin D“?: a review of emerging science, clinical uses, safety, and dietary supplements. *Nutrients* 2022; 14: 3934.
57. Wade AG, Crawford G, Ford I i wsp. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* 2011; 7: 87-98.
58. Chung S, Youn S, Yi K i wsp. Sleeping pill administration time and patient subjective satisfaction. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 57-62.

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł W. Królik  
 Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II  
 ul. Korczyńska 57  
 38-400 Krosno  
 e-mail: pawkrolik@interia.pl