

**Leczenie bezsenności osób w starszym wieku.
Zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem,
Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego**

**Treatment of insomnia in older adults. Recommendations
of the Polish Sleep Research Society, Polish Society
of Family Medicine and the Polish Psychiatric Association**

Adam Wichniak¹, Przemysław Bieńkowski², Rafał Dąbrowski³,
Agnieszka Mastalerz-Migas⁴, Joanna Rymaszevska⁵

¹ III Klinika Psychiatryczna i Ośrodek Medycyny Snu,
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Katedra i Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Klinika Choroby Wieńcowej i Rehabilitacji Kardiologicznej,
Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

⁴ Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁵ Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Summary

Insomnia is one of the most common health problems in developed countries. Its prevalence increases with age, with up to one in two people over the age of 65 experiencing symptoms of insomnia. The older people are also the patients who mostly commonly are among chronic sleep medication users. The aim of this article is to present the current recommendations for the management of insomnia in people over 65 years of age.

The recommendations were prepared as a position of an expert panel, which included people from a number of clinical disciplines: family medicine, cardiology, psychiatry, sleep medicine and clinical psychopharmacology.

The first step in treating sleep disorders is to establish proper diagnosis and, if possible, to initiate causal treatment. Moreover, cognitive and behavioural therapy for insomnia should also be used as the primary form of treatment, which can be supplemented, if not sufficiently effective, with pharmacological treatment. The main group of drugs used for treating insomnia are nonbenzodiazepine sedative hypnotics (zolpidem, zopiclone, eszopiclone, zaleplon). However, these drugs do not fully meet the needs of people over 65 years of age, primarily with regard to

treatment safety. Therefore other classes of medicines, which are used for treatment of mental disorders, are prescribed off-label in this group of patients. Melatonin in a prolonged-release form is also indicated for this age group due to the high safety of the therapy.

The management of insomnia in people over 65 years of age is a challenging task, given the need to seek compromise between treatment efficacy and safety. The treatment plan also has to take into account comorbidities as well as drugs used to treat them.

Słowa kluczowe: bezsenność, osoby starsze, leczenie

Key words: insomnia, older people, treatment

Wstęp

Zmiana stylu życia związana z rozwojem cywilizacyjnym istotnie zwiększyła rozpowszechnienie wielu schorzeń. Do tych zaburzeń, określanych jako choroby cywilizacyjne, należy m.in. bezsenność. W ciągu ostatnich 20 lat rozpowszechnienie bezsenności w krajach rozwiniętych wzrosło z około 6% do 10%, czemu towarzyszy również rosnąca liczba osób stale przyjmujących leki nasenne [1]. Tak znaczny wzrost częstości występowania bezsenności postrzegany jest jako narastający problem zdrowotny [1]. Przewlekła bezsenność z czasem snu poniżej 6 godzin powiązana jest z ryzykiem istotnego pogorszenia stanu zdrowia. Jest czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób somatycznych, np. chorób układu krążenia [2], zaburzeń psychicznych, np. depresji [3], prowadzi do pogorszenia jakości życia [4], zwiększa częstość korzystania z opieki zdrowotnej, zmniejsza produktywność i zwiększa absencję w pracy oraz ryzyko wypadków [5].

Istotnym problemem związanym z leczeniem bezsenności jest fakt, że w wielu państwach nadal jest ono zdominowane przez farmakoterapię, która często jest stosowana jako jedyna metoda leczenia. Jest to postępowanie niezgodne z aktualnymi zaleceniami odnośnie do leczenia bezsenności, które jednogłośnie wskazują, że objawowe leczenie farmakologiczne lekami nasennymi jest skuteczną metodą leczenia tylko w epizodycznych lub krótkotrwałych problemach ze snem, które nie spełniają kryteriów diagnostycznych bezsenności. Jeśli kryteria te są spełnione, podstawową formą leczenia powinna być terapia poznawczo-behawioralna bezsenności, którą w razie niewystarczającej skuteczności można uzupełnić leczeniem farmakologicznym. U osób starszych ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa, zamiast leków nasennych, warto rozważyć podawanie melatoniny o przedłużonym uwalnianiu [1, 6, 7]. Interwencje behawioralne są konieczne w celu wzmocnienia fizjologicznych mechanizmów regulujących sen: homeostatycznej potrzeby snu i rytmu okołodobowego [8]. Natomiast interwencje poznawcze mogą zmienić dysfunkcyjne przekonania i postawy pacjenta związane ze snem, zmniejszając tym samym lęk przed bezsennością.

Wdrażanie leczenia nefarmakologicznego w terapii bezsenności stało się szczególnie ważne w czasie pandemii COVID-19, która przez obciążenia emocjonalne oraz związaną z lockdownem i pracą zdalną zmianą aktywności i rytmu życia dodatkowo zwiększyła rozpowszechnienie problemów ze snem [9].

Leczenie bezsenności stanowi szczególne wyzwanie w grupie starszych pacjentów. Fizjologiczne zmiany snu związane ze starzeniem się polegają na skróceniu całkowitego czasu snu, wydłużeniu latencji snu, zwiększeniu liczby i czasu trwania wybudzeń

ze snu, spadku wydajności snu i zmniejszeniu głębokości snu [10]. Skargi na zły sen są często dominującym objawem w tej grupie osób [11]. Problemy z rozpoczęciem lub utrzymaniem snu mogą występować nawet u co drugiej osoby po 65. r.ż. [12, 13] i są powodowane nie tylko pogorszeniem jakości snu związanym z wiekiem, ale też współwystępującymi chorobami somatycznymi i zaburzeniami psychicznymi. Co najmniej jedna przewlekła choroba somatyczna jest obecna u ponad 80% osób w tym wieku, dwa i więcej schorzeń somatycznych zaś dotyczy około $\frac{2}{3}$ osób po 65. r.ż. [14].

Mimo licznych zagrożeń związanych z przyjmowaniem leków nasennych i ich niskiej skuteczności w leczeniu chorych w tym wieku [15] osoby starsze należą do grupy pacjentów, u których leki nasenne często są stosowane przewlekłe, choć istnieje wysokie ryzyko rozwoju tolerancji i uzależnienia od leków nasennych [16, 17]. Dane te wskazują na konieczność edukacji lekarzy na temat możliwości skutecznej terapii bezsenności u osób po 65. r.ż., z uwzględnieniem przede wszystkim metod niefarmakologicznych oraz leczenia farmakologicznego związanego z niskim ryzykiem upadków i innych działań niepożądanych.

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnych zaleceń na temat diagnozowania i leczenia bezsenności u osób w wieku 65 lat i starszych.

Metoda

Zalecenia zostały przygotowane jako stanowisko zespołu ekspertów, w którego skład weszli lekarze z wielu dyscyplin klinicznych: medycyny rodzinnej, kardiologii, psychiatrii, medycyny snu i psychofarmakologii klinicznej. Eksperti zostali zaproszeni do przygotowania zaleceń przez pierwszego autora. Każdy z ekspertów został poproszony o opracowanie fragmentu zaleceń bezpośrednio związanego z jego specjalizacją, na podstawie swojego doświadczenia zawodowego, dostępnych zaleceń towarzystw naukowych i aktualnego piśmiennictwa z tego zakresu. Przygotowane opracowania zostały przedstawione w formie prezentacji podczas spotkania zespołu ekspertów i poddane dyskusji, w której wyniku wypracowano wspólne stanowisko.

Diagnoza bezsenności

Właściwa diagnoza jest pierwszym krokiem na drodze do skutecznego leczenia zaburzeń snu. W różnicowaniu przyczyny bezsenności zalecana jest staranna ocena pacjenta w pięciu obszarach: (1) zdrowie psychiczne, (2) choroby somatyczne i ogólny stan zdrowia, (3) przyjmowane leki i substancje psychoaktywne, (4) styl życia, czynniki środowiskowe, (5) pierwotne zaburzenia snu.

Różnicowanie i współwystępowanie bezsenności z zaburzeniami psychicznymi

Bezsenność i skargi na zaburzenia snu są często jedynymi objawami, które zgłosi lekarzowi pacjent z zaburzeniami psychicznymi. Czasami dopiero dłuższa rozmowa wraz z analizą problemu pacjenta ze snem ujawnia dodatkowe symptomy i zespoły psychopatologiczne. Zaburzenia snu mogą występować jako objaw, a nawet kryterium diagnostyczne

w przebiegu większości zaburzeń psychicznych: zaburzeń nastroju (epizod depresyjny, mania, dystymia), zaburzeń lękowych (zaburzenie lękowe uogólnione, zaburzenie lękowe z napadami paniki – napady nocne, zaburzenie stresowe pourazowe, zaburzenia adaptacyjne), zaburzeń psychotycznych (schizofrenia, zaburzenie schizoafektywne, zaburzenia urojeniowe) oraz organicznych zaburzeń psychicznych (otępienia, majaczenie).

Bezsenna jako zaburzenie może współwystępować z zaburzeniami psychicznymi i wymaga należytej uwagi lekarza. Ponad 30% starszych osób cierpiących na bezsenną ma towarzyszące zaburzenia psychiczne [18]. Wyniki badań wskazują, że terapia bezsenny prowadzi do lepszych wyników leczenia współwystępujących zaburzeń psychicznych [19]. Znaczenie diagnostyki bezsenny w zaburzeniach psychicznych podkreślają twarde dowody, takie jak fakt, że bezsenna jest czynnikiem ryzyka nawrotu u osób leczonych na depresję, a nawet markerem zwiększonego ryzyka myśli samobójczych [20]. Co więcej, wykazano związek między myślami samobójczymi a zaburzeniami snu u osób niemających innych zaburzeń psychicznych [21].

Zaburzenia snu występują u około 60% osób z depresją i dotyczą, podobnie jak te pojawiające się w miarę starzenia się organizmu, skrócenia długości snu oraz zmniejszenia jego głębokości. Częściej w depresji niż w innych zaburzeniach psychicznych obserwuje się natomiast skrócenie latencji snu REM. Najczęstszym objawem związanym ze snem w przebiegu depresji w starszym wieku jest zbyt wczesne wybudzenie się ze snu rano. Na jakość snu wpływa ból przewlekły, który często występuje u osób starszych. W poradniach leczenia bólu przewlekłego od 50% do 88% pacjentów skarży się na zaburzenia snu [22].

Nawet dwie trzecie pacjentów z chorobą Parkinsona doświadcza zaburzeń związanych ze snem, w tym problemów z zasypianiem oraz nocnych i porannych wybudzeń [23]. Podobnie osoby z otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera oraz na innym podłożu mają często zaburzenia snu łączące się z odwróceniem cyklu dobowego, zaburzeniami zasypiania i wybudzeniami w nocy. U starszych pacjentów może wystąpić bezsenna związana z nadużywaniem lub uzależnieniem od leków nasennych i uspokajających (Hypnotic-Dependent Insomnia – HDI), które są przez nich stosowane prawie dwa razy dłużej niż przez osoby młodsze [24]. Uzależnienia geriatryczne pozostają nadal słabo rozpoznane i są niedostatecznie leczone. Lekarze nie przeprowadzają rutynowej oceny ani badań przesiewowych starszych chorych pod kątem zaburzeń związanych z używaniem alkoholu lub innych substancji uzależniających, w tym leków [25]. Z nielicznych badań przeprowadzonych w Polsce wynika, że alkoholu nadużywa na starość około 30% populacji – w tym 20% mężczyzn i 10% kobiet [26, 27], czemu towarzyszą także zaburzenia snu.

Charakterystyczne dla uzależnienia od leków nasennych jest pojawianie się tolerancji, co powoduje stosowanie coraz wyższych dawek leków, bezsenna z odbicia, nadmierną senną, objawy depresyjne i niepokój po odstawieniu leku. Zdarzają się u osób starszych również napady drgawkowe i halucynacje.

Szczegółowy wywiad i badanie psychiatryczne umożliwiają zróżnicowanie bezsenny pierwotnej od zaburzeń snu wywołanych innym zaburzeniem psychicznym. W niemal każdej skali oceniającej objawy depresyjne znajdują się pytania o zaburzenia snu.

W celu różnicowania skarg na bezsenność z zaburzeniami psychicznymi należy:

- zapytać o funkcjonowanie pacjenta w ciągu dnia, radzenie sobie z codziennymi obowiązkami,
- zapytać o ostatnie ważne wydarzenia w życiu chorego, największe troski czy straty,
- zastosować przydatne, krótkie i wiarygodne narzędzia przesiewowe dla najczęstszych zaburzeń psychicznych w starszym wieku: dla depresji – PHQ-9, a dla zaburzeń lękowych – GAD-7. Wynik >10 punktów jest optymalnym punktem odcięcia dla obu skal i wskazuje na konieczność pogłębienia diagnostyki w kierunku epizodu depresyjnego lub zaburzenia lękowego uogólnionego,
- wykonać prosty test przesiewowy w kierunku zaburzeń poznawczych – MMSE lub test samooceny TYM (*Test Your Memory*),
- przeprowadzić krótki wywiad geriatryczny w kierunku uzależnienia od alkoholu (SMAST). Wynik >2 odpowiedzi potwierdzających wymaga dalszej diagnostyki w kierunku zaburzeń związanych z używaniem alkoholu,
- ocenić dotychczas stosowane leki mające poprawić sen, czas i częstość ich przyjmowania oraz dawki, a także ewentualną konieczność ich zmiany.

Różnicowanie i współwystępowanie bezsenności z chorobami somatycznymi

Spośród chorób somatycznych ze względu na ich rozpowszechnienie bezsenność najczęściej współwystępuje z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Do innych chorób somatycznych często powiązanych z występowaniem bezsenności należą: przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, alergie, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, choroby reumatyczne i nowotworowe, choroby naczyniowe mózgu i neurodegeneracyjne, stwardnienie rozsiane oraz liczne inne schorzenia łączące się z występowaniem bólu, zaburzeniami hormonalnymi lub metabolicznymi oraz ograniczeniem aktywności fizycznej w ciągu dnia [1]. Pogorszenie jakości snu może być także wynikiem niepożądanego działania stosowanych w leczeniu chorób somatycznych leków, np. glikokortykosteroidów, alfa – i beta-adrenolityków, antagonistów receptora angiotensyny, leków przeciwhistaminowych drugiej generacji, statyn.

Zależność między snem a schorzeniami sercowo-naczyniowymi jest dwukierunkowa. Z jednej strony wykazano, że osoby cierpiące z powodu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca czy też choroby niedokrwiennej zdecydowanie częściej cierpią z powodu zaburzeń snu. Jako potencjalne przyczyny podaje się występowanie objawów nocnych, takich jak ból, częstomocz czy też duszność [28, 29]. Z drugiej strony bezsenność w istotny sposób wpływa na zwiększone ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych, a skrócenie czasu i fragmentacja snu powodują istotne zmiany patofizjologiczne, które do tego się przyczyniają. Dochodzi do aktywacji układu współczulnego i dysregulacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-adrenergicznej. Podwyższenie stężenia kortyzolu, hormonu „stresu”, prowadzi do zaburzeń metabolizmu glukozy i wzrostu wydzielania katecholamin. Dodatkowo występują zaburzenia funkcji baroreceptorów i chemore-

ceptorów tętnicznych. U osób z bezsennością wykazano cechy ogólnoustrojowego, przewlekłego zapalenia – wzrost stężenia cytokin (CRP, TNF- α , interleukina 6). Dodatkowo nasileniu ulegają procesy stresu oksydacyjnego, wzrasta stężenie endoteliny. Konsekwencją jest uszkodzenie śródbłonna naczyń i redukcja wydzielania tlenu azotu. U osób z bezsennością wykazano też zaburzenia funkcji układu immunologicznego [30].

Wszystkie te procesy mogą powodować zaburzenia rytmu serca i jego zmienności oraz zakłócenia rytmu dobowego ciśnienia tętniczego wraz z jego podwyższeniem, niekorzystne zmiany metaboliczne, w tym dyslipidemie, wzrost poziomów glikemii i oporności na insulinę. Ale wykazano również, że głęboki sen NREM zapobiega stresowi fizjologicznemu – wzrostom ciśnienia krwi i niedokrwieniu mózgu [30]. Skutkiem opisanych zaburzeń snu może być wystąpienie lub zaostrzenie nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, arytmii serca oraz wzrost ryzyka zawałów serca, udarów mózgu i zgonów [30, 31].

Potwierdzono to w badaniach klinicznych. Już jedna noc krótszego o 1–2 godziny snu powoduje wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego. Wyniki metaanalizy 17 badań, obejmujących 58 924 osoby, z minimum 1-letnią obserwacją wykazały wzrost występowania nadciśnienia tętniczego u osób śpiących <6 godzin na dobę [32]. W badaniu Coronary Artery Disease in Young Adults Study (CARDIA) stwierdzono zależność między skróceniem czasu snu a nasileniem zwapnień w tętnicach wieńcowych oraz szybszą progresją zmian miażdżycowych w tętnicach [33]. U osób >45. r.ż., które śpią krócej niż 6 godzin na dobę, występuje dwa razy większe ryzyko zawału lub udaru mózgu w porównaniu z osobami śpiącymi 8 godzin na dobę. Często jest to związane ze wzrastającym obciążeniem sprawami rodzinnymi i zawodowymi, które prowadzą do permanentnego stresu nasilającego zaburzenia snu, co dalej potęguje stres. Wyniki metaanalizy 11 badań prospektywnych u ponad 1 000 541 osób dorosłych bez chorób sercowo-naczyniowych wykazały, że zarówno krótkie, <6 godzin, jak i długie, >8 godzin, okresy snu powodują odpowiednio o 11% i 33% większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych lub zgonu z powodu choroby wieńcowej lub udarów w porównaniu z osobami śpiącymi od 6 do 8 godzin [34]. Dane te potwierdziły wyniki innej metaanalizy, obejmującej 74 badania dotyczące 3 340 684 pacjentów [35]. Najbardziej pożądanym jest dążenie do długości snu zbliżonej do 7 godzin na dobę.

Innym aspektem zaburzeń snu są nocne wybudzenia, które mają związek z długoterminową śmiertelnością sercowo-naczyniową, częściej u kobiet niż u mężczyzn [36]. Badanie przeprowadzone w latach 2000–2013 (Taiwan's Longitudinal Health Insurance Database) na kohorcie 1 685 500 osób wykazało istotny wzrost ryzyka wystąpienia niewydolności serca u osób z zaburzeniami snu [37]. Równie ważny jest czas zasypiania. W 6-letnim badaniu obserwacyjnym z zastosowaniem akcelerometrów (smartwatch) stwierdzono możliwy związek między porą zasypiania a zachorowalnością na choroby sercowo-naczyniowe, szczególnie u kobiet. Optymalna pora rozpoczęcia snu to godzina 22.00–23.00 [38].

Współistnienie choroby sercowo-naczyniowej także wpływa na zaburzenia snu. Nadciśnienie tętnicze powoduje problemy z zasypianiem, trudności w utrzymaniu snu, częste wybudzanie się, sen złej jakości. Skutkiem niewydolności serca i choroby wieńcowej mogą być duszności w pozycji leżącej, częste wyjścia do toalety, bóle w klatce piersiowej. Zaburzenia rytmu serca odczuwane przez pacjentów często powodują stres, niepokój i trudności z zasypianiem czy wybudzaniem się.

Podobnie jest z chorobami układu oddechowego, zwłaszcza z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz astmą, które są jednymi z najczęstszych przyczyn prowadzących do rozwoju bezsenności [1]. Zaburzenia ciągłości snu towarzyszące POChP mają zbliżony mechanizm do tego w chorobach sercowo-naczyniowych i obturacyjnym bezdechu sennym, czyli są związane z aktywacją układu współczulnego. Prowadzi ona do licznych wybudzeń lub mikrowybudzeń ze snu, które ostatecznie obniżają jakość snu oraz skracają czas jego trwania [39]. Zła jakość snu jest z kolei czynnikiem ryzyka zaostrzeń POChP. Wskazują na to wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego wśród 1647 pacjentów z POChP, w którym stwierdzono, że osoby ze złą jakością snu miały o 25–95% wyższe ryzyko zaostrzeń POChP w porównaniu z pacjentami z dobrą jakością snu [40].

W wypadku astmy częste wybudzenia, skrócenie czasu snu oraz obniżenie jego jakości związane są zarówno z fizjologicznymi zmianami mechaniki oddychania w nocy, polegającymi m.in. na obniżeniu tonicznej aktywności mięśni oddechowych oraz wzroście oporu w drogach oddechowych, jak i z zaostrzeniami astmy. Bardzo często występują one w nocy pod postacią uporczywego kaszlu i duszności, a niska jakość snu może stanowić istotny problem zdrowotny dla pacjentów [41].

Ze względu na częstotść jej występowania, jako możliwy powód bezsenności należy także uwzględniać chorobę refluksową (GERD). W badaniu przeprowadzonym przez Vakil i wsp. [42] stwierdzono, że aż 64% pacjentów z GERD cierpi z powodu zaburzeń snu. Dane te potwierdziły również badania z Francji (62%) oraz Kanady (55%) [43, 44]. Główną przyczyną prowadzącą do pogorszenia jakości snu u chorych na GERD jest zarzucanie treści pokarmowej do dolnej części przełyku, zwłaszcza w pozycji leżącej, które w rezultacie doprowadza do licznych wybudzeń ze snu. Aż dwóch na trzech pacjentów z GERD wskazuje, że czynnikiem negatywnie wpływającym na ich sen jest zgaga [45]. W grupie seniorów należy też zwracać uwagę na przewlekłą chorobę nerek (PChN), która może dotyczyć nawet 10% populacji ogólnej, ze zdecydowanie większą częstością u osób po 65. r.ż. [46]. Zaburzenia snu są powszechnym problemem zdrowotnym, z którym mierzą się pacjenci, w szczególności w fazie schyłkowej niewydolności nerek. W przeglądzie 17 badań wykazano, że średnia częstość zaburzeń snu towarzyszących PChN wynosiła 44%. Jednym z mechanizmów prowadzących do rozwoju bezsenności u chorych na PChN jest dysproporcja między aktywnością układu współczulnego a aktywnością układu przywspółczulnego wynikająca z upośledzenia funkcji baroreceptorów [47]. Często u chorych na PChN występuje również zespół niespokojnych nóg. Właściwe rozpoznanie i odpowiednie leczenie przyczyny bezsenności u pacjentów z PChN w znaczący sposób może przyczynić się do poprawy ich jakości życia, a także zmniejsza zachorowalność i śmiertelność z powodu schorzeń współistniejących [48].

Różnicowanie i współwystępowanie bezsenności z innymi pierwotnymi zaburzeniami snu

Zaburzenia snu stanowią grupę różnorodnych zaburzeń sklasyfikowanych w 6 dużych grupach diagnostycznych: (1) bezsenność, (2) zaburzenia oddychania w czasie

snu, (3) hipersomnie pochodzenia ośrodkowego, (4) zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania, (5) parasomnie, (6) zaburzenia ruchowe związane ze snem.

Ze względu na częstość jego występowania u pacjentów z bezsennością należy wykluczyć obecność obturacyjnego bezdechu sennego (OBS). W ocenie przesiewowej można się w tym celu posłużyć kwestionariuszami STOP-BANG [49] lub kwestionariuszem berlińskim [50]. OBS jest zaburzeniem snu, w którego leczeniu farmakoterapia nie jest skuteczna. Dodatkowo OBS jest względnym przeciwwskazaniem do stosowania leków nasennych. Wyjątkiem jest melatonina o przedłużonym uwalnianiu.

Konieczne jest również staranne wykluczenie zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania (*Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders* – CRSWD), w których leczeniu leki nasenne nie są skuteczne, a w wypadku osób starszych z zespołami otępiennymi są przeciwwskazane [51]. Podstawową formą leczenia tej grupy zaburzeń powinno być nefarmakologiczne leczenie chronobiologiczne, omówione poniżej, połączone ze stosowaniem melatoniny lub leków melatoninergicznych, unikanie światła i fototerapia o wyznaczonych porach doby [52, 53].

Do zaburzeń, których częstość występowania znacznie wrasta po 50. r.ż., należy zespół niespokojnych nóg (*Restless Legs Syndrome* – RLS). Każdy pacjent z przewlekłą bezsennością powinien być w związku z tym pytany o występowanie nieprzyjemnego uczucia niespokojności nóg, gdy próbuje odpocząć wieczorem lub zasnąć w nocy i które mija, gdy pacjent chodzi lub porusza nogami [54]. W leczeniu zespołu niespokojnych nóg wskazane jest leczenie farmakologiczne, jest ono jednak inne niż w bezsenności. Jako leki pierwszego wyboru wskazywane są obecnie pregabalina i gabapentyna, natomiast jako leki drugiego wyboru – agoniści receptorów dopaminergicznych: ropinirol i pramipeksol [55]. Przed wdrożeniem farmakoterapii RLS konieczne jest staranne wykluczenie ukrytego niedoboru żelaza przez oznaczenie ferrytyny i parametrów gospodarki żelaza oraz wykluczenie niekorzystnego wpływu stosowanych leków. Objawy RLS mogą powodować np. leki przeciwdepresyjne, szczególnie mirtazapina i mianseryna, oraz sedatywne leki przeciwpsychotyczne, takie jak chlorprotyksen, lewomepromazyna, perazyna, prometazyna, kwetiapina, olanzapina, które są czasami stosowane w leczeniu bezsenności u osób w wieku powyżej 65 lat.

Objawem ostrzegającym o tym, że bezsenność pacjenta jest powodowana innym zaburzeniem snu, chorobą somatyczną lub zaburzeniem psychicznym, jest nadmierna senność z zasypianiem wbrew woli w ciągu dnia. Jeśli pacjent dodatkowo opisuje występowanie ataków snu, a ogólny stan zdrowia nie tłumaczy ich występowania, należy rozważyć skierowanie pacjenta na badanie polisomnograficzne w celu oceny jego snu.

Leczenie bezsenności

Leczenie bezsenności u osób po 65. r.ż. koncentruje się na dwóch głównych oddziaływaniach:

- leczeniu schorzeń współwystępujących z bezsennością z wykorzystaniem metod nefarmakologicznych i farmakologicznych, jeśli są wskazane, zgodnie z zaleceniami leczenia dla danego schorzenia,

- interwencjach niefarmakologicznych obejmujących ogólne interwencje prozdrowotne z naciskiem na dostosowaną do wieku aktywność fizyczną oraz specyficzne interwencje stosowane w terapii poznawczo-behawioralnej bezsenności.

Dodatkowo po starannej ocenie wskazań i przeciwwskazań możliwe jest zastosowanie leków zalecanych do farmakoterapii bezsenności osób po 65. r.ż.

Leczenie niefarmakologiczne bezsenności

Kompleksowa i spersonalizowana rehabilitacja współwystępujących z bezsennością chorób somatycznych powoduje poprawę stanu ogólnego. Przede wszystkim zwiększa aktywność układu przywspółczulnego [56]. Aktualne zalecenia koncentrują się na poprawie warunków snu. Promują prozdrowotny tryb życia. Znaczenie ma rytm wysiłku fizycznego – zalecane są ćwiczenia aerobowe, minimum 30 minut, każdego dnia, co najmniej kilka godzin przed snem. Ważny jest także rytm posiłków: unikanie ciężkostrawnych potraw i dużej ilości płynów późnym wieczorem, unikanie używek w godzinach wieczornych (kawa, herbata, alkohol). Kontrola masy ciała, dbanie o optymalną długość snu (6–8 godzin), wcześniejszy czas zasypiania (o godzinie 22.00–23.00) – wszystkie te działania stwarzają warunki sprzyjające redukcji zaburzeń snu. Zagadnienia te precyzują wytyczne z 2021 roku zawarte w ogólnie dostępnej opinii ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego pt. „Kompleksowa rehabilitacja kardiologiczna podstawą prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego” [57, 58].

Leczenie bezsenności z użyciem technik terapii poznawczo-behawioralnej w klasycznym protokole obejmuje oddziaływania poznawcze i behawioralne [59], krótko scharakteryzowane w tabeli 1.

Tabela 1. Techniki terapii poznawczo-behawioralnej stosowane w leczeniu bezsenności (opracowane na podstawie [59])

Techniki behawioralna	
Ograniczenie czasu snu	Jest to podstawowa interwencja mająca na celu zwiększenie homeostatycznej potrzeby snu i jest najskuteczniejszą interwencją, której można użyć w celu zwiększenia głębokości snu. Pacjent otrzymuje zalecenie skrócenia czasu snu do średniej długości swojego snu ocenianej na podstawie dziennika snu dla okresów 7-dniowych, jednak nie poniżej 5 godzin.
Kontrola bodźców	Interwencja ma na celu odwrócenie mechanizmów uczenia się warunkowego, które utrwalają bezsenność i nasilają się w sytuacji, gdy pacjent używa łóżka w innych celach niż sen. Pacjent otrzymuje zalecenia, aby nie wykonywał w łóżku innych aktywności niż sen i aktywność seksualna, opuszczał łóżko, gdy nie może zasnąć i czuje, że jest tym zdenerwowany.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Higiena snu	Obejmuje szereg zaleceń behawioralnych, których przestrzeganie poprawia jakość snu. Stosowana jako jedyna interwencja jest przydatna tylko w profilaktyce pierwotnej zaburzeń snu; bez połączenia z innymi oddziaływaniami nie jest skuteczną metodą leczenia bezsenności.
Treningi relaksacyjne	Grupa oddziaływań psychologicznych, z których w leczeniu bezsenności najczęściej stosowana jest progresywna relaksacja mięśni – trening Jacobsona. Obniża ona poziom wzbudzenia fizjologicznego przed snem i ułatwia zaśnięcie.
Techniki poznawcze	
Psychoedukacja	Edukacja na temat mechanizmów regulujących sen poprawia współpracę pacjenta w stosowaniu się do zaleceń terapii behawioralnej bezsenności. Koryguje też niekorzystne przekonania i oczekiwania pacjenta związane ze snem, np. odnośnie do jego koniecznej długości i jakości.
Restrukturyzacja poznawcza	Obejmuje bardziej złożone niż psychoedukacja oddziaływania stosowane w celu zmniejszenia lęku pacjenta przed bezsennością, np. jej konsekwencjami zdrowotnymi lub negatywnym wpływem na funkcjonowanie w ciągu dnia. Przenosi też uwagę i obawy pacjenta związane z jakością snu na realną aktywność wykonywaną w ciągu dnia.
Interwencja paradoksalna	Ma na celu zmniejszenie lęku antycypacyjnego związanego z próbą zaśnięcia. Pacjenci są instruowani, aby po położeniu się do łóżka zamknęli oczy i pozostawali nieruchomo, ale starali się nie zasnąć tak długo, jak to możliwe. Brak podejmowania przez pacjent prób zaśnięcia powoduje skrócenie okresu do zapadnięcia w sen.
Techniki ukierunkowane na radzenie sobie z martwieniem się i natłokiem myśli	Grupa technik ułatwiająca pacjentowi uwolnienie się od obciążających emocjonalnie myśli przed położeniem się do snu – np. pacjent jest proszony, aby przed położeniem się do snu usiadł w wygodnym fotelu i zapisał sobie listę zadań i zmartwień, a także plan na kolejny dzień. Trudnością napotykaną w leczeniu wielu pacjentów jest to, że takie czynności, razem z próbą zapamiętania zadań, wykonują oni po położeniu się do łóżka, co nasila ich problemy ze snem.

Wysoką skuteczność leczenia bezsenności zapewnia przede wszystkim wprowadzenie technik behawioralnych – ograniczenia czasu przebywania w łóżku i kontroli bodźców, które powinny być przez pacjenta konsekwentnie stosowane przez okres co najmniej 6 tygodni. Najbardziej wskazane jest stosowanie pełnego protokołu leczenia. Jeśli nie jest to możliwe z powodu przeciwwskazań zdrowotnych, np. w odniesieniu do techniki ograniczenia czasu snu lub specyficznych dla danego pacjenta potrzeb, korzystne jest odwołanie się do transdiagnostycznego modelu leczenia [60]. Obejmuje on interwencje stosowane wobec każdego pacjenta (interwencje transdiagnostyczne), w tym m.in. sformułowanie przypadku, edukację na temat snu i rytmu okołodobowego, ustalenie celów leczenia, ustalenie zalecanych zmian w zachowaniu i ocenę

motywacji do ich wprowadzenia. Moduły podstawowe wykorzystywane w leczeniu większości pacjentów obejmują ustalenie regularnych godzin snu i wstawania rano, promowanie aktywności i poprawę codziennego funkcjonowania, pracę nad błędnymi przekonaniami na temat snu, utrzymanie zaleconych zmian w zachowaniu. Moduły opcjonalne stosowane w odpowiedzi na indywidualne potrzeby i stan zdrowia pacjenta obejmują: poprawę wydajności snu przez ograniczenie czasu spędzanego w łóżku, poprawę radzenia sobie z zamartwianiem się i czujnością, leczenie bezdechu sennego oraz leczenie opóźnionego lub przyspieszonego rytmu okołodobowego snu. Choć oba te stany mogą występować u osób w wieku powyżej 65. r.ż., opóźnienie rytmu snu typowe jest bardziej dla nastolatków i młodych dorosłych, podczas gdy osoby starsze częściej skarżą się na przyspieszenia fazy snu. Pacjent zgłasza się wówczas do lekarza ze skargami na wybudzanie się ze snu co najmniej dwie godziny wcześniej niż pożądana pora z prośbą o podanie leków wydłużających sen. Nie przekazuje jednak informacji, że pora rozpoczęcia snu jest bardzo wczesna i w związku z tym całkowity czas snu nie jest istotnie skrócony. Dla osób z przyspieszonym rytmem snu wskazane jest utrzymanie aktywności rodzinnej lub społecznej wieczorem, wieczorna ekspozycja na światło i wysiłek fizyczny oraz unikanie światła i intensywnej aktywności po wybudzeniu się zbyt wcześnie rano [52].

W celu upowszechnienia stosowania technik terapii CBT w leczeniu bezsenności, przy ograniczonej dostępności terapeutów, intensywnie są rozwijane aplikacje na urządzenia mobilne oparte na technikach CBT. Wśród nich warto wymienić takie aplikacje, jak:

- CBT-I Coach, aplikacja przygotowana przez zespół ze Stanford University na zlecenie Departamentu Spraw Weteranów (Veterans Affairs),
- Sleepio, stworzony przez zespół z Oxfordu,
- Go!to Sleep, opracowany w Cleveland Clinic,
- Goodsleeper, program w języku polskim i ukraińskim z profesjonalnymi narzędziami terapeutycznymi oraz pełnym programem poprawy snu do samodzielnego przeprowadzenia.

Leczenie farmakologiczne bezsenności

Leki stosowane w leczeniu bezsenności muszą spełniać szereg wymagań. Najważniejsze z nich to: (1) szybkie działanie, (2) skuteczna indukcja i utrzymanie snu, (3) naturalny profil snu, (4) brak wpływu na sprawność w ciągu dnia, (5) brak działań niepożądanych i interakcji, (6) brak rozwoju tolerancji, (7) brak ryzyka uzależnienia, (8) brak objawów odstawiennych, (9) zastosowanie niezależnie od wieku, (10) szerokie okno terapeutyczne. Wiele leków jest bliskich spełnienia tych wymagań, ale żaden z nich nie pokrywa w pełni potrzeb osób po 65. r.ż. odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. W związku z tym w terapii tej grupy pacjentów obok leków zarejestrowanych w Europie do leczenia bezsenności, do których zalicza się wybrane pochodne benzodiazepiny i niebenzodiazepinowe leki nasenne, stosowane są poza wskazaniem inne grupy leków używane w terapii zaburzeń psychicznych. Ze wzglę-

du na wysoki profil bezpieczeństwa terapii w leczeniu bezsenności u osób w wieku powyżej 55 lat zalecana jest też melatonina w formie o przedłużonym uwalnianiu.

Leki nasenne

Podstawową grupą leków stosowaną w leczeniu bezsenności są niebenzodiazepinowe leki nasenne (tab. 2), określane w praktyce jako leki Z (zolpidem, zopiklon, eszopiklon, zaleplon).

Tabela 2. Leki zarejestrowane do leczenia bezsenności w Polsce

Lek	Dawka (mg)	Okres półtrwania przedział (godz.)
Niebenzodiazepinowe leki nasenne*		
Eszopiklon	1–3	6
Zaleplon	10	1–1,5
Zolpidem	5–10	2–3
Zopiklon	3,75–7,5	5–8
Pochodne benzodiazepiny#		
Estazolam	1–2	10–24
Lormetazepam	0,5–1	10–12
Nitrazepam	5–10	24
Temazepam	10–20	7–11
Inne leki		
Melatonina o przedłużonym uwalnianiu	2	3,5–5
Daridoreksant	25–50	8

* W wypadku osób starszych należy stosować ½ zalecanej dawki, a stosowanie tej grupy leków ze względu na zwiększone ryzyko upadków powinno być ograniczone do sytuacji, gdy nasilenie bezsenności uniemożliwia codzienne funkcjonowanie lub powoduje dotkliwe cierpienie.

Lekiem z tej grupy zarejestrowanym do krótkotrwałego leczenia bezsenności jest także midazolam. Ze względu na silne działanie, szybki rozwój tolerancji i wysokie ryzyko rozwoju ciężkiego uzależnienia należy unikać stosowania midazolamu w leczeniu bezsenności. Pozostałe leki z tej grupy też są względnie przeciwwskazane u starszych osób, a w razie konieczności ich podania należy stosować ½ zalecanej dawki.

Leki te działają hamująco na regiony mózgu związane z mechanizmami czuwania przez pobudzenie receptorów GABAA dla kwasu γ -aminomasłowego. Mechanizm działania zolpidemu i innych leków Z jest podobny do działania benzodiazepin (diazepam, lorazepam, alprazolam), jednak bardziej selektywny. Leki Z pobudzają tylko niektóre podtypy receptorów GABAA, stąd w zalecanych dawkach nie wywołują wyraźnych efektów przeciwlękowych czy miorelaksacyjnych typowych dla benzodiazepin [61].

Cechy farmakokinetyczne leków z grupy Z – szybki początek i krótki czas działania – są korzystne z punktu widzenia pacjenta cierpiącego na bezsenność. Ze stosowaniem leków Z wiąże się mniejsze niż dla większości benzodiazepin ryzyko porannej senności. Wprowadzenie leków Z do leczenia nie przyniosło natomiast przełomu w kwestii ryzyka rozwoju tolerancji i uzależnienia. W praktyce, podając leki Z, należy stosować się do tych samych zasad zapobiegania rozwojowi uzależnienia jak dla benzodiazepin [61, 62].

Źródłem istotnych różnic między lekami z grupy Z są ich cechy farmakokinetyczne, w tym przede wszystkim czas działania [63]. Zopiklon ma wyraźnie dłuższy czas działania ($T_{1/2} = 5-8$ h). Zaleplon jest lekiem o bardzo krótkim czasie działania ($T_{1/2} = 1-1,5$ h). Zolpidem jest lekiem o $T_{1/2}$ plasującym się między zaleplonem a zopiklonem ($T_{1/2} = 2-3$ h). Pacjent cierpiący głównie na problemy z zasypianiem będzie kandydatem do terapii zaleplonem lub zolpidemem. Pacjent zgłaszający nocne wybudzenia lub budzący się przedwcześnie może być leczony zopiklonem, nie powinien natomiast otrzymywać zaleplonu. Ze względu na szybki początek działania leki Z powinny być stosowane krótko przed snem [64].

Do typowych działań niepożądanych leków Z należą zawroty i bóle głowy, poranna senność (zwłaszcza po zażyciu zopiklonu) oraz zaburzenia pamięci. Leki z grupy Z mogą wywoływać somnambulizm i nagłe wybudzenia z dezorientacją, a także niepełne wybudzenia, którym towarzyszą zachowania objęte niepamięcią. U osób wrażliwych mogą wywoływać reakcje paradoksalne z pobudzeniem, lękiem, omamami. Leki nasenne są przeciwwskazane u pacjentów z miastenią, bezdechami sennymi oraz u osób z ciężką niewydolnością oddechową. Ich przewlekłe stosowanie u osób starszych, szczególnie z zaburzeniami oddychania w czasie snu, może prowadzić do poważnych negatywnych konsekwencji zdrowotnych, np. wystąpienia udaru mózgu [65]. Podobnie jak benzodiazepiny, leki Z mogą wchodzić w interakcje addytywne z alkoholem. Podawanie leków z grupy Z i benzodiazepin osobom starszym wieku zawsze wymaga dużej ostrożności [66]. Są one (z wyjątkiem lorazepamu, oksazepamu i temazepamu) metabolizowane w wątrobie przez izoenzym 3A4 cytochromu P450. Aby zmniejszyć ryzyko interakcji z inhibitorami cytochromu P450 i kumulacji leku, u osób >65. r.ż., u kobiet oraz u chorych z niewydolnością wątroby należy zmniejszyć dawkę leków nasennych o połowę, tzn. z typowej pojedynczej dawki 10 mg na 5 mg dla zolpidemu i zaleplonu oraz z typowej dawki 7,5 mg na 3,75 mg w wypadku zopiklonu [67].

Przyjmowanie leków nasennych przez starsze osoby jest związane z istotnie zwiększonym ryzykiem upadków i złamań. Upadki ze złamaniem szyjki kości udowej u osób w wieku od 65. r.ż. zażywających leki nasenne występują z częstością około 11/1000 osób/rok i są mniej więcej dwukrotnie częstsze (IRR 2,08) niż u osób w tym wieku nieprzyjmujących leków nasennych [68]. Metaanalizy oceniające, jak leki nasenne zwiększają ryzyko upadków u starszych osób, wskazują, że w wypadku stosowania benzodiazepin o długim okresie działania (np. często podawanego w Polsce estazolamu) jest ono wyższe (OR 1,81) niż w wypadku przyjmowania benzodiazepin o krótkim okresie działania (OR 1,27) [69]. Dla leków Z najwyższy wzrost ryzyka upadków z urazem głowy lub ze złamaniem szyjki kości udowej stwierdzono dla zolpidemu (OR 1,87 dla urazu głowy; 1,59 dla złamania szyjki kości udowej). Natomiast stosowanie

eszopiklonu nie było związane z istotnie zwiększonym ryzykiem (OR 0,67 dla urazu głowy; 1,12 dla złamania szyjki kości udowej) [70].

Leki sedatywne

W leczeniu zaburzeń snu wykorzystuje się, poza lekami nasennymi, leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym (w dawkach zdecydowanie niższych od innych wskazań) oraz inne leki psychotropowe o działaniu przeciwlękowym i nasennym.

Leki przeciwdepresyjne ułatwiające zasypianie są skuteczne w stopniu porównywalnym z agonistami receptora benzodiazepinowego, a ich stosowaniu nie towarzyszy ryzyko uzależnienia. Lek o dodatkowym działaniu przeciwhistaminowym i alfa-adrenolitycznym, doksepina w dawce 3 mg (najniższa dawka dostępna w Polsce to 10 mg), okazał się skuteczny w leczeniu bezsenności u starszych pacjentów bez objawów ubocznych w ciągu dnia. Powinien być przyjmowany 3 godziny po jedzeniu i około 30 minut przed snem. Nie wykazuje objawów „z odbicia” ani rezydualnych. W badaniach polisomnograficznych udowodniono, że doksepina zwiększa całkowity czas snu, skraca czas i liczbę wybudzeń po zaśnięciu oraz prowadzi do poprawy wydajności snu [71]. Metaanaliza Yeunga i wsp. [72] wykazała, że doksepina poprawia wydajność snu i wydłuża jego całkowity czas, a nie wpływa znacząco na latencję snu. Doksepina jest jedynym lekiem przeciwdepresyjnym zarejestrowanym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) do leczenia bezsenności. Potencjalne działania niepożądane innych sedatywnych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (np. amitryptyliny), do których należy doksepina, obejmują sedację, przyrost masy ciała, niedociśnienie posturalne, zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QTc), zatrzymanie moczu i antycholinergiczne działania niepożądane, co stanowi o znacznym ograniczeniu ich stosowania w leczeniu zaburzeń bezsenności u pacjentów w podeszłym wieku.

Pozostałe wymienione w tabeli 3 leki przeciwdepresyjne, takie jak agomelatyna, mianseryna, mirtazapina czy trazodon, mogą promować sen, zwłaszcza u osób z objawami depresyjnymi, a efektu można oczekiwać nie wcześniej niż po mniej więcej 30 minutach od ich zażycia. Porę podania leku należy ustalić na podstawie parametrów farmakokinetycznych (C_{max} , $T_{1/2}$) danego leku. W praktyce część z tych leków podawana jest nawet 3–4 godziny przed planowaną porą snu.

Tabela 3. Leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, które poza zarejestrowanymi wskazaniami są wykorzystywane także w leczeniu bezsenności

Lek	Dawka nasenna (mg)	Okres półtrwania przedział (godz.)
Leki przeciwdepresyjne		
Agomelatyna	25	1–2
Amitryptylina	10–150	10–50
Doksepina*	10–25	8–24

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Mianseryna	5–30	6–39
Mirtazapina	7,5–15	13–40
Trazodon	25–150	3–14
Leki przeciwpyschotyczne		
Chlorprotyksen	7,5–30	8–12
Lewomepromazyna	2,5–25	15–30
Olanzapina	2,5	34
Prometazyna	6,25–25	7–14
Promazyna	12,5–25	10–24
Kwetiapina	12,5–100	6–8
Inne leki psychotropowe		
Hydroksyzyna	10–50	7–20 (29 u starszych)
Pregabalina	50–150	6
Gabapentyna	600	5–7
Tiagabina	5–8	7–9
Preparaty bez recepty		
Melatonina	0,5–5	0,8–0,9
L-tryptofan	1000	NA
Difenhydramina	25–50	4–6
Doksylamina	12,5–25	10–13
Waleriana	225–1215	NA

* Doksepina jest zarejestrowana do leczenia bezsenności w Stanach Zjednoczonych, zalecana dawka dla osób po 65. r.ż. to 3 mg, dla pozostałych pacjentów 6 mg.

Potencjalne działania niepożądane trazodonu ważne dla populacji osób starszych to sedacja, zawroty głowy, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie ortostatyczne. Rzadkim działaniem niepożądanym typowym dla trazodonu jest też priapizm [13].

Mirtazapina blokuje receptory 5-HT₂, których stymulacja może być jedną z przyczyn zaburzeń snu u osób z depresją. W przeglądzie badań Dolder i wsp. [73] wykazali, że mirtazapina poprawia wydajność, długość i jakość snu, ale senność w dzień i przyrost masy ciała wymagają monitorowania.

Z kolei spośród leków przeciwpyschotycznych kwetiapina z racji silnego działania na receptor histaminowy może być stosowana w dawkach 12,5–100 mg jako lek sedatywny [74]. Poprawia ona architekturę snu, wydłuża go, ułatwia zasypianie i zmniejsza liczbę wybudzeń w nocy u osób z epizodami depresyjnymi [75], a także u osób uzależnionych w trakcie terapii [76]. Jest uważana za jeden z bezpieczniejszych leków o działaniu nasennym u osób starszych, w tym osób z otępieniem.

Inne leki o działaniu przeciwhistaminowym, takie jak prometazyna, mają niewielki potencjał uzależniający, część z nich (np. doksyłamina i difenhydramina) dostępne są w wielu państwach bez recepty. Z powodu działania cholinolitycznego leki te mogą powodować zaburzenia funkcji poznawczych, jakościowe zaburzenia świadomości oraz pogorszenie stanu ogólnego osób w podeszłym wieku. W tej grupie wiekowej powinny być stosowane tylko w małych dawkach.

Leki z grupy pochodnych kwasu γ -aminomasłowego, gabapentyna i pregabalina, nie były badane w leczeniu bezsenności u osób starszych, niemniej mogą mieć zastosowanie przy współwystępowaniu lęku, odstawienia alkoholu, bólu neuropatycznego czy zespołu niespokojnych nóg. Mogą wystąpić działania niepożądane w postaci pogorszenia funkcji poznawczych, zawrotów głowy, hipotonii, a nawet objawów zaburzeń psychicznych, w tym myśli samobójczych.

W przeglądzie Cochrane [77] dotyczącym farmakoterapii zaburzeń snu w otępieniu nie znaleziono wystarczających dowodów, szczególnie randomizowanych badań klinicznych, do opracowania zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego zaburzeń snu w otępieniu. Istnieją pewne dowody przemawiające za stosowaniem trazodonu w małej dawce w tej grupie chorych [78].

Inhibitory cholinesterazy (takie jak donepezyl), stosowane w otępieniu, zwiększają ilość snu REM oraz ciągłość snu u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego [79].

W celu łagodzenia objawów bezsenności pacjenci korzystają także powszechnie z leków dostępnych bez recepty oraz suplementów diety. Tryptofan może być skuteczny po kilku dniach zażywania w dawce powyżej 1 g, niemniej nie ma badań z zakresu jego skuteczności i bezpieczeństwa w grupie osób starszych. U dorosłych obserwowano nudności, senność, spowolnienie i zmęczenie. Waleriana, ze względu na swoje działanie modulujące na receptory GABAA, wykazuje pewną skuteczność, ale dopiero po stosowaniu przez 4–6 tygodni. Jest bezpieczna dla osób starszych [13], nie jest jednak zalecaną metodą leczenia bezsenności [80].

Sedatywne leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne, podobnie jak leki nasenne, zwiększają ryzyko upadków u osób starszych (OR 1,54 dla leków przeciwpsychotycznych; 1,57 dla leków przeciwdepresyjnych) [69]. Istotne jest zatem, aby podawać je w jak najmniejszej dawce, co jest możliwe w wypadku ich stosowania jako uzupełnienia leczenia nefarmakologicznego. Stosowanie tylko małych dawek leków przeciwpsychotycznych jest także konieczne w związku z opisanym zwiększonym ryzykiem występowania udaru mózgu w trakcie przyjmowania tych leków [81].

Melatonina i leki melatoninergiczne

Melatonina jest syntetycznym odpowiednikiem naturalnego hormonu człowieka wydzielanego przez szyszynkę w odpowiedzi na zapadnięcie zmroku. Jej synteza spada wraz z wiekiem, zatem jako chronobiotyk może być stosowana w celu poprawy zasypiania i jakości snu osób starszych. Melatonina nie jest lekiem generalnie zalecanym w leczeniu bezsenności, jeśli bezsenność nie wynika z zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania [1, 80]. Wyjątkiem od tych rekomendacji są osoby w wieku od 55. r.ż. [6]. W ich wypadku leczenie melatoniną wykazuje wyższą skuteczność ze względu

na znaczny spadek wydzielania melatoniny przez szyszynkę po 50. r.ż. [50]. U osób starszych melatonina o przedłużonym uwalnianiu jest najbezpieczniejszą formą terapii, jeśli chodzi o ryzyko upadków lub nasilenie się zaburzeń somatycznych, np. schorzeń układu krążenia lub oddechowego [83]. Wynika to z tego, że melatonina o przedłużonym uwalnianiu nie ma silnego działania sedatywnego, nie wykazuje działania cholinolitycznego, adrenolitycznego i przeciwhistaminowego. To ostatnie powoduje nie tylko sedację, ale też zwiększa ryzyko przyrostu masy ciała, którego się nie obserwuje w trakcie leczenia melatoniną. Ryzyko negatywnego wpływu na sprawność psychoruchową rano w wypadku stosowania melatoniny o przedłużonym uwalnianiu jest najniższe spośród wszystkich możliwych do użycia leków w leczeniu bezsenności. Ponadto melatonina o przedłużonym uwalnianiu nie jest lekiem uzależniającym i nie rozwija się tolerancja na jej działanie, nawet przy długotrwałym stosowaniu. Lek należy przyjmować w dawce 2 mg, około 60 minut przed planowaną porą snu, przez okres do 13 tygodni w połączeniu z interwencjami behawioralnymi [84]. W wypadku przeważających trudności z zasypianiem wskazane może być wcześniejsze przyjmowanie leku, 1–2 godziny przed snem.

Najsilniejszy wpływ na rytm snu ma właściwa ekspozycja na światło dzienne. Osoby starsze powinny wyjść każdego dnia na dłuższy spacer na zewnątrz i unikać silnego światła oraz światła o barwie niebieskiej w nocy po przyjęciu melatoniny. Inne czynniki kształtujące rytm snu to rytm posiłków, rytm aktywności społecznej i aktywności fizycznej. Zmiana rytmu życia związana z zaprzestaniem aktywności zawodowej, ograniczenie kontaktów społecznych oraz schorzenia narządu wzroku zwiększają rolę rytmu snu w patogenezie bezsenności.

Do leczenia bezsenności zostały także wprowadzone leki o działaniu melatoninerгіcznym z grupy agonistów receptorów melatoninowych MT1 i MT2. Ramelteon, lek zalecany do leczenia bezsenności z zaburzeniami zasypiania [80], nie jest dostępny w Europie. Agomelatyna, która obok działania melatoninerгіcznego jest również antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT_{2c}, jest zarejestrowana do leczenia epizodów depresyjnych.

Podsumowanie i wnioski

Leczenie bezsenności u osób po 65. r.ż. jest utrudnione przez potrzebę poszukiwania kompromisu między skutecznością a bezpieczeństwem terapii oraz konieczność uwzględniania w planie leczenia schorzeń współwystępujących i stosowanych w ich leczeniu leków.

Pierwszoplanowe znaczenie mają właściwa diagnoza i skuteczne leczenie schorzeń współwystępujących nasilających bezsenność oraz leczenie niefarmakologiczne bezsenności. Dzięki takiemu postępowaniu leczenie farmakologiczne bezsenności, jeśli nadal jest konieczne, może być prowadzone lekami o słabszym działaniu oraz w małych dawkach, co powiązane jest z większym bezpieczeństwem farmakoterapii. Ze względu na występujący od 55. r.ż. znaczny spadek wydzielania melatoniny oraz wysokie bezpieczeństwo jej przyjmowania jako leczenie pierwszego wyboru, szczególnie u pacjentów starszych, obciążonych chorobami somatycznymi, może być rozważana melatonina o przedłużonym uwalnianiu.

Piśmiennictwo

1. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groseelj L, Ellis JG i wsp. *European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia*. J. Sleep Res. 2017; 26(6): 675–700.
2. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. *Insomnia and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis*. Eur. J. Prev. Cardiol. 2014; 21(1): 57–64.
3. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U i wsp. *Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies*. J. Affect. Disord. 2011; 135(1–3): 10–19.
4. Kyle SD, Morgan K, Espie CA. *Insomnia and health-related quality of life*. Sleep Med. Rev. 2010; 14(1): 69–82.
5. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Grégoire JP, Savard J, Baillargeon L. *Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents*. Sleep Med. 2009; 10(4): 427–438.
6. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk D-J, Espie A, Espie C i wsp. *British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update*. J. Psychopharmacol. 2019; 33(8): 923–947.
7. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. *Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians*. Ann. Intern. Med. 2016; 165(2): 125–133.
8. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. *The two-process model of sleep regulation: A reappraisal*. J. Sleep Res. 2016; 25(2): 131–143.
9. Altena E, Baglioni C, Espie CA, Ellis J, Gavriloff D, Holzinger B i wsp. *Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy*. J. Sleep Res. 2020; 29(4): e13052.
10. Espiritu JRD. *Aging-related sleep changes*. Clin. Geriatr. Med. 2008; 24(1): 1–14.
11. Patel D, Steinberg J, Patel P. *Insomnia in the elderly: A review*. J. Clin. Sleep Med. 2018; 14(6): 1017–1024.
12. Crowley K. *Sleep and sleep disorders in older adults*. Neuropsychol. Rev. 2011; 21(1): 41–53.
13. Abad VC, Guilleminault C. *Insomnia in elderly patients: Recommendations for pharmacological management*. Drugs Aging 2018; 35(9): 791–817.
14. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. *Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly*. Arch. Intern. Med. 2002; 162(20): 2269–2276.
15. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. *Sedative hypnotics in older people with insomnia: Meta-analysis of risks and benefits*. BMJ 2005; 331(7526): 1169–1173.
16. Neutel CI. *The epidemiology of long-term benzodiazepine use*. Int. Rev. Psychiatry 2005; 17(3): 189–197.
17. Neutel CI, Skurtveit S, Berg C. *What is the point of guidelines? Benzodiazepine and z-hypnotic use by an elderly population*. Sleep Med. 2012; 13(7): 893–897.
18. Kay DB, Dzierzewski JM. *Sleep in the context of healthy aging and psychiatric syndromes*. Sleep Med. Clin. 2015; 10(1): 11–15.
19. Ohayon MM. *Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn*. Sleep Med. Rev. 2002; 6(2): 97–111.
20. Thase M. *Depression, sleep, and antidepressants*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59(Suppl 4): 55–65.

21. Franzen PL, Buysse DJ. *Sleep disturbances and depression: Risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications*. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2008; 10(4): 473–481.
22. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. *The Management of Persistent Pain in Older Persons*. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50(6 Suppl): 205–224.
23. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. *A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease*. *Mov. Disord.* 1998; 13(6): 895–899.
24. Stewart R, Besset A, Bebbington P, Brugha T, Lindesay J, Jenkins R i wsp. *Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years*. *Sleep* 2006; 29(11): 1391–1397.
25. Zin-Sędek M. *Prevalence and patterns of alcohol drinking among the elderly based on the results of the Standardized European Alcohol Survey (RARHA SEAS)*. *Alcoholism and Drug Addiction* 2019; 32(1): 1–24.
26. Fedorowicz J. *Nalóg w starości*. *Na Temat – Zeszyt Dla Profesjonalnie Pomagających* 2004; 4: 32–35.
27. Żółtańska JH, Łukieńczyk T. *Alkohol jako czynnik ryzyka złamań kości kończyn u osób starszych*. *Piel. Zdr. Publ.* 2015; 5(3): 265–274.
28. Ziółkowski J. *Zaburzenia snu w chorobach tarczycy*. *Sen* 2008; 8: 40–46.
29. Frøjd LA, Munkhaugen J, Moum T, Sverre E, Nordhus IH, Papageorgiou C i wsp. *Insomnia in patients with coronary heart disease: Prevalence and correlates*. *J. Clin. Sleep Med.* 2021; 17(5): 931–938.
30. Javaheri S, Redline S. *Insomnia and risk of cardiovascular disease*. *Chest* 2017; 152(2): 435–444.
31. Gangwisch JE. *A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension*. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27(10): 1235–1242.
32. Meng L, Zheng Y, Hui R. *The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies*. *Hypertens. Res.* 2013; 36(11): 985–995.
33. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. *Short sleep duration and incident coronary artery calcification*. *JAMA* 2008; 300(24): 2859–2866.
34. Fountas E, Stratinaki M, Kyrzopoulos S, Tsiapras D, Iakovou I, Athanasopoulos G i wsp. *Relationship between sleep duration and cardiovascular disease: A meta-analysis*. *Eur. Heart J.* 2018; 39(Suppl 1): ehy565.P2540.
35. Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, Gray M, Muhyaldeen A, Gale CP i wsp. *Self-reported sleep duration and quality and cardiovascular disease and mortality: A dose-response meta-analysis*. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (15): e008552.
36. Shahrabaki SS, Linz D, Hartmann S, Redline S, Baumert M. *Sleep arousal burden is associated with long-term all-cause and cardiovascular mortality in 8001 community-dwelling older men and women*. *Eur. Heart J.* 2021; 42(21): 2088–2099.
37. Wang ID, Chien WC, Chung CH, Tsai PY, Chang SY, Meng FC i wsp. *Non-Apnea Sleep Disorder associates with increased risk of incident heart failure – A nationwide population-based cohort study*. *PLoS One* 2019; 14(1): e0209673.
38. Nikbakhtian S, Reed AB, Obika BD, Morelli D, Cunningham AC, Aral M i wsp. *Accelerometer-derived sleep onset timing and cardiovascular disease incidence: A UK Biobank cohort study*. *Eur. Heart J. Digit. Health* 2021; 2(4): 658–666.
39. Jen R, Li Y, Owens RL, Malhotra A. *Sleep in chronic obstructive pulmonary disease: Evidence gaps and challenges*. *Can. Respir. J.* 2016; 2016: 7947198.

40. Baugh A, Buhr RG, Quibrera P, Barjaktarevic I, Barr RG, Bowler R i wsp. *Risk of COPD exacerbation is increased by poor sleep quality and modified by social adversity*. Sleep 2022; 45(8): zsacl07.
41. Cukic V, Lovre V, Dragisic D. *Sleep disorders in patients with bronchial asthma*. Mater. Sociomed. 2011; 23(4): 235–237.
42. Vakil N, Wernersson B, Wissmar J, Dent J. *Sleep disturbance due to heartburn and regurgitation is common in patients with functional dyspepsia*. United European Gastroenterol J. 2016; 4(2): 191–198.
43. Moayyedi P, Hunt R, Armstrong D, Lei Y, Bukoski M, White R. *The impact of intensifying acid suppression on sleep disturbance related to gastro-oesophageal reflux disease in primary care*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2013; 37(7): 730–737.
44. Cadiot G, Delaage PH, Fabry C, Soufflet C, Barthélemy P. *Sleep disturbances associated with gastro-oesophageal reflux disease: Prevalence and impact of treatment in French primary care patients*. Dig. Liver Dis. 2011; 43(10): 784–787.
45. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. *Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association*. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98(7): 1487–1493.
46. Kovesdy CP. *Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022*. Kidney Int. Suppl. (2011). 2022; 12(1): 7–11.
47. Hildreth CM. *Prognostic indicators of cardiovascular risk in renal disease*. Front. Physiol. 2012; 2: 121.
48. Pierratos A, Hanly PJ. *Sleep disorders over the full range of chronic kidney disease*. Blood Purif. 2011; 31(1–3): 146–150.
49. Chung F, Abdullah HR, Liao P. *STOP-Bang Questionnaire: A practical approach to screen for obstructive sleep apnea*. Chest 2016; 149(3): 631–638.
50. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. *Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome*. Ann. Intern. Med. 1999; 131(7): 485–491.
51. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy L v., Thomas SM, Sharkey KM. *Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-W*. J. Clin. Sleep Med. 2015; 11(10): 1199–1236.
52. Wichniak A, Jankowski K, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska J, Żarowski M i wsp. *Treatment guidelines for Circadian Rhythm Sleep – Wake Disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part II. Diagnosis and treatment*. Psychiatr. Pol. 2017; 51(5): 815–832.
53. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M i wsp. *Treatment guidelines for Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part I. Physiology, assessment and therapeutic methods*. Psychiatr. Pol. 2017; 51(5): 793–814.
54. Ferri R, Lanuzza B, Cosentino FII, Iero I, Tripodi M, Spada RS i wsp. *A single question for the rapid screening of restless legs syndrome in the neurological clinical practice*. Eur. J. Neurol. 2007; 14(9): 1016–1021.
55. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M i wsp. *Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention*

- and treatment of dopaminergic augmentation: A combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 2016; 21: 1–11.
56. Horsley KJ, Rouleau CR, Garland SN, Samuels C, Aggarwal SG, Stone JA i wsp. *Insomnia symptoms and heart rate recovery among patients in cardiac rehabilitation.* *J. Behav. Med.* 2016; 39(4): 642–651.
 57. Jegier A, Szalewska D, Mawlichanów A, Bednarczyk T, Eysymontt Z, Gałaszek M i wsp. *Comprehensive cardiac rehabilitation as the keystone in the secondary prevention of cardiovascular disease Expert Opinion of the Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology Section of the Polish Cardiac Society.* *Kardiol. Pol.* 2021; 79(7–8): 901–916.
 58. Piotrowicz R, Jegier A, Szalewska D, Wolszakiewicz J, Piotrowicz E, Smolis-Bąk E i wsp. *Rekomendacje w zakresie realizacji kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej.* Gdańsk: AsteriaMed; 2017.
 59. Baglioni C, Altena E, Bjorvatn B, Blom K, Bothelius K, Devoto A i wsp. *The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment.* *J. Sleep Res.* 2020; 29(2): e12967.
 60. Harvey AG, Dong L, Hein K, Yu SH, Martinez AJ, Gumport NB i wsp. *A randomized controlled trial of the Transdiagnostic Intervention for Sleep and Circadian Dysfunction (TransS-C) to improve serious mental illness outcomes in a community setting.* *J. Consult. Clin. Psychol.* 2021; 89(6): 537–550.
 61. Becker PM, Somiah M. *Non-benzodiazepine receptor agonists for insomnia.* *Sleep Med. Clin.* 2015; 10(1): 57–76.
 62. MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. *Hypnotics in insomnia: The experience of zolpidem.* *Clin. Ther.* 2014; 36(11): 1676–1701.
 63. Drover DR. *Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotosedatives: Zaleplon, zolpidem and zopiclone.* *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 43(4): 227–238.
 64. National Institute for Health and Care Excellence. *Quick reference guide Zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia.* 2007: 1–2.
 65. Lee CC, Tsai KY, Hung YT, Chou FHC, Huang YS. *Association of Hypnotics With Stroke Risk: A population-based case-control study.* *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2014; 16(2): 26670.
 66. Zammit G. *Comparative tolerability of newer agents for insomnia.* *Drug Saf.* 2009; 32(9): 735–748.
 67. Wichniak A. *Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu.* W: Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*, 2nd ed. Gdańsk: Via Medica; 2015. S. 224–249.
 68. Lin FY, Chen PC, Liao CH, Hsieh YW, Sung FC. *Retrospective population cohort study on hip fracture risk associated with zolpidem medication.* *Sleep* 2014; 37(4): 673–679.
 69. Seppala LJ, Glind van de EMM, Daams JG, Ploegmakers KJ, Vries de M, Wermelink AMAT i wsp. *Fall-risk-increasing drugs: A systematic review and meta-analysis: III. Others.* *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2018; 19(4): 372.e1–372.e8.
 70. Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. *Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury.* *Sleep* 2016; 39(5): 1009–1014.
 71. Lankford A, Rogowski R, Essink B, Ludington E, Heith Durrence H, Roth T. *Efficacy and safety of doxepin 6mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia.* *Sleep Med.* 2012; 13(2): 133–138.

72. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng THY. *Doxepin for insomnia: A systematic review of randomized placebo-controlled trials*. Sleep Med. Rev. 2015; 19: 75–83.
73. Dolder CR, Nelson MH, Iler CA. *The effects of mirtazapine on sleep in patients with major depressive disorder*. Ann. Clin. Psychiatry 2012; 24(3): 215–224.
74. Coe HV, Hong IS. *Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia*. Ann. Pharmacother. 2012; 46(5): 718–722.
75. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. *Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial*. J. Psychopharmacol. 2017; 31(3): 327–337.
76. Chakravorty S, Hanlon AL, Kuna ST, Ross RJ, Kampman KM, Witte LM i wsp. *The effects of quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: A pilot study*. J. Clin. Psychopharmacol. 2014; 34(3): 350–354.
77. Quinn TJ, McCleery J, Noel-Storr AH, Marcus S, Flicker L. *Cochrane Dementia Group Turns 21-Older and (Slightly) Wiser*. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2017; 18(2): 96–98.
78. Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Louzada FM, Nóbrega OT. *Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study*. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2014; 22(12): 1565–1574.
79. Kazui H, Adachi H, Kanemoto H, Yoshiyama K, Wada T, Tokumasu Nomura K i wsp. *Effects of donepezil on sleep disturbances in patients with dementia with Lewy bodies: An open-label study with actigraphy*. Psychiatry Res. 2017; 251: 312–318.
80. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. *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(2): 307–349.
81. Koponen M, Rajamaki B, Lavikainen P, Bell JS, Taipale H, Tanskanen A i wsp. *Antipsychotic use and risk of stroke among community-dwelling people with Alzheimer's disease*. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2022; 23(6): 1059–1065.e4.
82. Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, Cardinali DP. *Melatonin and sleep in aging population*. Exp. Gerontol. 2005; 40(12): 911–925.
83. Wichniak A, Kania A, Siemiński M, Cabała WJ. *Melatonin as a potential adjuvant treatment for COVID-19 beyond sleep disorders*. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(16): 8623.
84. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M 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; 27(1): 87–98.

Adres: Adam Wichniak
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: wichniak@ipin.edu.pl

Otrzymano: 11.01.2023
Zrecenzowano: 14.02.2023
Otrzymano po poprawie: 21.02.2023
Przyjęto do druku: 23.02.2023