

## Farmakoterapia bezsenności u pacjentów w starszym wieku

### *Pharmacotherapy for insomnia in older patients*

Marcin Gackowski<sup>1</sup>, Katarzyna Mądra-Gackowska<sup>2</sup>, Kornelia Kędzióra-Kornatowska<sup>2</sup>, Marcin Koba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Toksykologii, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy

### Streszczenie

Częstość występowania bezsenności nieustannie wzrasta. Ponad połowa polskiej populacji osób dorosłych cierpi z powodu bezsenności. Problem ten jest jeszcze bardziej nasilony w szczególnie wrażliwej grupie osób starszych, gdzie znacząco obniża komfort życia i negatywnie wpływa na stan zdrowia pacjenta, niejednokrotnie z wielochorobowością. Leczenie bezsenności powinno być zindywidualizowane i szczegółowo zaplanowane tak, aby obejmowało leczenie schorzeń współistniejących negatywnie wpływających na jakość snu, jak również oddziaływania behawioralne wzmacniające homeostaticzne zapotrzebowanie na sen. Leki nasenne, obarczone wieloma działaniami niepożądanymi, powinny być stosowane krótkotrwale w początkowym okresie leczenia zaburzeń snu u starszych pacjentów. W artykule omówiono leczenie farmakologiczne bezsenności u osób starszych w oparciu o leki wydawane z przepisu lekarza oraz preparaty dostępne bez recepty. *Geriatrics 2019; 13: 90-96.*

*Słowa kluczowe: bezsenność, benzodiazepiny, leczenie farmakologiczne, niebenzodiazepinowe leki nasenne, osoby starsze*

### Abstract

The incidence of insomnia is constantly increasing. More than half of the Polish adult population suffers from insomnia. This problem is even more severe in the particularly sensitive group of older people, where it significantly reduces the quality of life and negatively affects the patient's health, often with multiple morbidities. Insomnia treatment should be individualized and carefully planned to include the treatment of comorbid conditions that negatively affect the quality of sleep as well as behavioral interactions that enhance homeostatic sleep demand. Hypnotic drugs with multiple adverse effects should be used temporarily during the initial treatment of sleep disorders in older patients. The article discusses pharmacological treatment of insomnia in older people based on prescription drugs and preparations available without a prescription. *Geriatrics 2019; 13: 90-96.*

*Keywords: insomnia, benzodiazepines, pharmacological therapy, nonbenzodiazepine hypnotic drugs, older adults*

### Wprowadzenie

Zaburzenia snu są częste w populacji osób starszych, a proces starzenia niewątpliwie wpływa na dobowy rytm snu i czuwania. Problemy z długością oraz jakością snu mogą znacząco obniżyć jakość życia i wpływać niekorzystnie na kondycję pacjenta zwykle cierpiącego również na inne schorzenia. Niektórzy seniorzy raportują problemy z wysypianiem się w nocy i późniejsze upośledzenie funkcjonowania w ciągu dnia, inni zakładają, że ich trudności te są częścią zwykłego procesu starzenia się, a zatem nie narzekają na problemy związane ze snem, nawet gdy jakość ich

snu jest obniżona. Wiele zaburzeń rytmu snu i czuwania jest niedostatecznie diagnozowanych u osób starszych [1]. Bezsenność należy do najczęściej identyfikowanych zaburzeń snu. Jest definiowana jako niesatysfakcjonująca jakość i ilość snu, ściśle związana z utrudnionym zasypianiem, utrzymaniem snu oraz wczesnym budzeniem. Bezsenność jest jednym z najczęstszych zaburzeń snu dotyczących bardzo duży odsetek populacji ogólnej, ponieważ jest zgłaszana przez blisko 50% pacjentów odwiedzających swojego lekarza rodzinnego. W populacji osób starszych częstość występowania zaburzeń snu najczęściej w postaci

bezsenności jest jeszcze wyższa. Bez wątplenia znajduje się w czołówce dolegliwości zgłaszanych pracownikom ochrony zdrowia przez osoby starsze oraz nasila się wraz z wiekiem [2-4]. Bezsenność może być leczona różnymi metodami, w tym terapią poznawczo-behawioralną (technika redukcji czasu snu, technika kontroli bodźców, higiena snu, treningi relaksacyjne, edukacja na temat snu i jego roli, techniki restrukturyzacji poznawczej, techniki zatrzymania myśli, uruchomienia wyobraźni, myślenia paradoksalnego) lub krótkotrwale lekami nasennymi [5]. Ponadto regularny wysiłek fizyczny, który przekłada się na poprawę funkcjonowania organizmu, zmniejsza ryzyko przewlekłej bezsenności [2]. Niektórzy seniorzy niedostatecznie reagują na leczenie farmakologiczne. Ponadto leki psychotropowe mogą wywoływać szersze spektrum działań niepożądanych u osób starszych w porównaniu z młodszymi pacjentami, dlatego ważne jest, aby konkretnie ocenić ich użyteczność w radzeniu sobie z problemami ze snem w tej grupie pacjentów [1].

### Zaburzenia snu jako problem osób w wieku podeszłym

Ponad połowa starszych pacjentów uskarża się na problemy z właściwym snem, którym towarzyszy niepokój związany ze deprivacją snu i/lub upośledzeniem funkcji rodzinnych, społecznych, czy zawodowych. Wiele zmian wzorców snu u seniorów wynika z fizjologii, jak na przykład wydłużony czas zasypiania, czy skrócenie całkowitego czasu snu. Zmiany te są związane ze zwyczajnym procesem starzenia. Inne stany, takie jak zaburzenia oddychania w czasie snu, bezsenność, zaburzenia snu i czuwania oraz zaburzenia ruchowe (zespół niespokojnych nóg i okresowe ruchy kończyn podczas snu) powinny być odpowiednio diagnozowane i leczone. Są to pierwotne zaburzenia snu, które wykazują zwiększoną częstość występowania u osób starszych. Natomiast wtórne zaburzenia snu, według amerykańskiej klasyfikacji chorób i zaburzeń psychicznych (DSM-IV), wynikają ze współistniejących stanów, które wpływają na sen, jak na przykład przewlekły ból, refluks żołądkowo-przełykowy, częste oddawanie moczu, duszność związana z zastoinową niewydolnością serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, czy astma. Jeżeli do tych stanów doda się niską aktywność fizyczną w ciągu dnia, mało intensywny i stymulujący styl życia, w szczególności po przejściu na emeryturę, współwystępowanie pogarszających sen zaburzeń psychicznych (depresja, zaburzenia lękowe,

zaburzenia funkcjonowania poznawczego), to skala występowania zaburzeń snu u starszych osób staje się w pełni zrozumiała. Ważną rolę w poprawie komfortu życia osób starszych oraz ich rodzin odgrywa edukacja i poradnictwo, jednakże bardzo często niezbędne są dodatkowe badania, a nawet skierowanie do specjalisty w celu postawienia dokładnej diagnozy i wdrożenia adekwatnego leczenia [4,6].

Bezsenność jest najczęstszą formą zaburzeń snu. W przypadku diagnozy bezsenności pacjent ma problemy z latencją snu oraz okresami czuwania podczas snu dłuższymi niż 30 minut co najmniej trzy razy w tygodniu. Jeśli dolegliwości utrzymują się mniej niż trzy miesiące, to określa się je mianem bezsenności krótkotrwałej. Natomiast jeżeli objawy występują dłużej niż trzy miesiące, to mamy do czynienia z bezsennością przewlekłą, która dotyczy około 10 % populacji, częściej dotyka kobiet. Może wystąpić w każdym wieku, ale jest częściej diagnozowana u osób starszych, najprawdopodobniej z powodu związanego z wiekiem pogorszenia ciągłości snu i wzrostu liczby chorób towarzyszących oraz stosowania leków zwiększających ryzyko bezsenności, jak na przykład leki przeciwostryżniczne, beta-blokery, kortykosteroidy, diuretyki, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, leki rozszerzające ostrzela, czy hormony tarczycy [4,7].

### Wiek a architektura snu

Przy ocenie rytmu snu należy wziąć pod uwagę kilka parametrów, w tym ilość potrzebnego snu i procent czasu spędzonego w różnych fazach snu. Architektura snu zmienia się znacznie u osób starszych w związku z fizjologią starzenia, dlatego występowanie problemów ze snem nie powinno być postrzegane jako element zwyczajnego starzenia się [4,8]. Podczas, gdy osoby w okresie adolescencji potrzebują średnio 9 do 10 godzin snu w nocy, osoby starsze powinny spać około 7 godzin. Chociaż ogólnie przyjętą normą jest 8 godzin snu w nocy, ludzie powracają do średniego czasu snu wynoszącego 7 godzin 15 minut, gdy zasypiają w pomieszczeniu bez sygnałów środowiskowych światła/ciemności, sygnałów społecznych lub zegara informującego o czasie [9]. Wśród mężczyzn czas snu zmniejsza się średnio o 27 minut na każdą dekadę od wieku średniego do ósmej dekady życia [10]. Zmiany w rytmie snu są bardziej widoczne u mężczyzn, ale kobiety częściej poszukują leczenia i stosują środki farmakologiczne w celu poprawy jakości snu [4].

Jakość snu również zmienia się wraz z wiekiem. Starszy wiek jest również powiązany z fizjologicznymi zmianami funkcjonowania rytmu okołodobowego. W wieku podeszłym następuje przyspieszenie fazy snu, co oznacza, że seniorzy częściej wcześniej kładą się spać, a następnie budzą się wcześniej [8]. Ponadto proces starzenia jest czynnikiem zwiększającym fragmentację snu. Jeżeli podczas snu nastąpi wybudzenie, osoba starsza ma zwykle problemy z ponownym zaśnięciem. Chociaż jest to fizjologiczna konsekwencja procesu starzenia, dla wielu seniorów jest ona powodem frustracji. U osób starszych częstsze są zmiany w fazach snu, a także krótkotrwałe przebudzenia i pobudzenia. Ponadto drzemki w ciągu dnia i trudności z zasypianiem są częstym aspektem zmian rytmu snu u osób starszych [8]. W rezultacie sen starszych osób staje się jeszcze mniej efektywny, ponieważ proporcja okresu pobytu w łóżku do rzeczywistego czasu snu wzrasta. Co ciekawe, brak snu u osób starszych ma mniejszy wpływ na ich wydolność niż u osób młodszych [4].

Sen człowieka składa się ze snu bez szybkich ruchów gałek ocznych (non-rapid eye movement sleep – NREM) oraz snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (rapid eye movement – REM). Według klasyfikacji stadiów snu Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu sen NREM dzieli się na 3 stadia oznaczane jako N1, N2 i N3, gdzie N1 to sen naj płytszy, a N3 – naj głębszy. W wieku podeszłym zwiększeniu ulega ilość i długość wybudzeń oraz czas trwania stadium N1, zmniejsza się długość stadium N3, podczas gdy czas trwania stadium N2 i snu REM jest względnie stały, co oznacza, że częścią procesu starzenia jest wzrost długości lekkiego kosztem głębokiego snu, co powoduje pogorszenie wydajności snu. Ponadto starsze osoby łatwiej wybudzają się ze snu za pomocą bodźców słuchowych [9,11].

### **Leczenie bezsenności u osób starszych**

Bezsenność powinna być leczona według sprecyzowanego oraz zindywidualizowanego planu. Leczenie bezsenności w późnym okresie życia obejmuje strategie psychologiczne, środki farmakologiczne lub obie formy terapii. Techniki psychologiczne powinny być traktowane jako wstępne metody leczenia ze względu na ich mocne dowody empiryczne, wysokie bezpieczeństwo u osób starszych i długoterminowe korzyści. Psychologiczne metody leczenia niejednokrotnie przewyższyły leczenie farmakologiczne w próbach bezpośrednich, a także są lepsze niż połączone leczenie

psychologiczne i farmakologiczne [12]. Farmakoterapia bezsenności w późnym okresie życia powinna być adresowana do mniejszości pacjentów. Tym niemniej preskrypcja leków nasennych jest nadal najczęstszym podejściem do leczenia bezsenności u starszych pacjentów, którym leki nasenne są przepisywane dwukrotnie częściej niż młodszemu dorosłemu. Seniorzy są tym samym narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych leków, interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami, rozwinięcie tolerancji i uzależnienia przy braku dowodów empirycznych potwierdzających długotrwałe stosowanie [13]. Krótkotrwała farmakoterapia może być wskazana w przypadku ostrej bezsenności. Najlepsze efekty są obserwowane u zdrowych i dotychczas dobrze śpiących osób, u których bezsenność wystąpiła na skutek stresującego wydarzenia lub trudnej sytuacji życiowej w ramach ostrej reakcji na stres. U starszych pacjentów z przewlekłą bezsennością, uspokajające leki nasenne należy stosować ze szczególną ostrożnością. Po podjęciu decyzji o przepisaniu uspokajającego środka nasennego starszemu pacjentowi należy przepisać najmniejszą skuteczną dawkę o najniższym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych przez najkrótszy czas. Alternatywą dla leków nasennych szczególnie w przypadku przewlekłej bezsenności jest zastosowanie leku sedatywnego, działającego w innym mechanizmie niż leki nasenne [6,12].

### **Ewolucja i rozwój farmakoterapii bezsenności**

Bezsenność jest to aktualny problem wynikający także z czynników stresogennych współczesnego świata. Trudno sobie jednak wyobrazić, że głód, działania wojenne, zaraza, czy różnorakie problemy zdrowotne nie przyczyniły się do bezsenności w całej historii ludzkości. Ludzie już w dawnych czasach szukali pomocy korzystając z szerokiego asortymentu substancji. Fermentowane napoje są dostępne i używane od tysiącleci, a alkohol pozostaje popularnym, choć problematycznym wyborem przy próbie poprawy snu. Podobnie uspokajające właściwości opium odnotowano w starożytnych pismach. Rewolucja przemysłowa przyniosła ze sobą prawdziwy przełom, ponieważ pojawiały się nowe związki chemiczne, które wprowadzono na rynek jako pigułki na bezsenność. Z kolei na przestrzeni XVIII i XIX wieku wielką popularność zyskało połączenie znanego od tysięcy lat opium z alkoholem, sprzedawane jako „Laudanum”. Pomimo skuteczności tego specyfiku,

obawy budziło jego bezpieczeństwo stosowania, w szczególności wysoki potencjał uzależniający oraz możliwość wywołania depresji oddechowej. Wskazania do stosowania obejmowały także niemowlęta i małe dzieci, a stosowanie tego leku niejednokrotnie kończyło się zgonem. Dopiero w XX wieku opium uznano za narkotyk. Wodzian chlorału, to kolejny nadużywany lek uspokajający szeroko stosowany do wywoływania snu od połowy XIX wieku. Obecnie praktycznie już niestosowany z powodu szybko rozwijającej się tolerancji oraz niskiego indeksu terapeutycznego. Inne leki nasenne, aktualnie niestosowane lub stosowane bardzo rzadko obejmują preparaty glutetimidu, etchlorwinolu, paraldehydu i bromki. Barbiturany zostały opracowane na początku XX wieku i pozostały głównymi zalecanymi lekami hipnotycznymi do lat 60. XX wieku, wypisywanymi na ponad 50% recept w leczeniu bezsenności. Ewolucja leczenia bezsenności metodami farmakologicznymi w ostatnich dziesięcioleciach przejawiała się przede wszystkim w znacznej poprawie bezpieczeństwa [14,15]. Jednakże z uwagi niewielką ilość badań farmakologicznych u osób starszych, wciąż mało imponujące korzyści leczenia, szczególną sytuację osób starszych związaną z fizjologią procesu starzenia, choroby współistniejące, możliwość wystąpienia interakcji lekowych oraz nasilenie działań niepożądanych (upadki, dezorientacja, zawroty głowy i bóle głowy), stosowanie środków nasennych powinno być ograniczone do najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas [16].

### **Współczesna farmakoterapia bezsenności u osób starszych**

W latach 70. XX wieku wprowadzono do obrotu kilka pochodnych benzodiazepiny, które szybko stały się lekami z wyboru w farmakoterapii bezsenności. W ciągu ostatnich trzech dekad wprowadzono kilka nowych leków, które szybko zastępują benzodiazepiny. Farmakoterapia bezsenności u seniorów jest skomplikowana ze względu na wiek oraz związane z nim zmiany farmakodynamiki i farmakokinetyki [15].

#### **Agoniści receptora benzodiazepinowego**

Jest to najpowszechniej stosowana grupa leków w leczeniu bezsenności. Należą do niej wszystkie pochodne benzodiazepiny oraz leki nasenne nowej generacji, takie jak zolpidem, zopiklon i zaleplon. Wybór konkretnego leku dokonywany jest w oparciu

o jego farmakokinetykę, a przy zamianie preparatu benzodiazepinowego z jednej substancji czynnej na inną, należy pamiętać o stosowaniu dawek równoważnych [17].

Wszystkie leki nasenne będące agonistami receptora benzodiazepinowego działają jako pozytywne allosteryczne modulatory odpowiedzi kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w kompleksie receptora GABA<sub>A</sub>. Kwas gamma-aminomasłowy to najbardziej rozpowszechniony neuroprzekaźnik hamujący w ośrodkowym układzie nerwowym, a zwiążanie się agonisty z miejscem benzodiazepinowym w kompleksie receptora powoduje jego zmianę allosteryczną, z czego wynika nasilenie wiązania GABA z podjednostką beta oraz wzrost częstotliwości otwierania kanału chlorkowego. Leki i inne substancje zwiększające aktywność GABA wykazują działanie uspokajające, zwiotczające mięśnie, przeciwłękowe i przeciwdrgawkowe, a także nasenne [14].

Benzodiazepiny są nadal powszechnie przepisywane w populacji osób starszych [18].

Leki te skracają latencję snu, zmniejszają liczbę przebudzeń i zwiększają całkowity czas snu [16]. Nie poprawiają jednak jakości snu, a swoje działanie nasenne mogą tracić już po kilku dniach stosowania [17]. U osób starszych preferuje się pochodne benzodiazepiny o szybkim czasie działania oraz krótkim okresie półtrwania, na przykład estazolam i temazepam. Ponadto u seniorów dawkę powinno się redukować do połowy, a wdrożenie leku poprzedzić rozmową edukacyjną. Benzodiazepiny powinny być podawane krótko do 14, maksymalnie 21 dni, a także stopniowo odstawiane w ciągu 7 dni, aby zminimalizować ryzyko uzależnienia. Przewlekłe stosowanie benzodiazepin stanowi naruszenie standardów określających maksymalny czas stosowania tych leków na 2-4 tygodnie, co więcej już w czasie kilku tygodni może doprowadzić do uzależnienia, które u seniorów często pozostaje nierozpoznane. Wyraźnym objawem uzależnienia jest dopiero zespół odstawienny, o ile zostanie rozpoznany [19]. Ze względu na częstość działań niepożądanych, które zwykle występują u starszych pacjentów, należy ich unikać jako leków pierwszego rzutu w przypadku bezsenności. Stosowanie pochodnych benzodiazepiny związane jest z nasilającymi się zaburzeniami snu, funkcji poznawczych, zwiększonym ryzykiem upadków, nadmierną sennością w ciągu dnia, zwiększoną częstością złamań oraz wypadkami samochodowymi u starszych pacjentów [16].

Pierwsze nasenne leki niebenzodiazepinowe (zolpidem, zaleplon i zopiklon) pojawiły się na amerykańskim rynku we wczesnych latach dziewięćdziesiątych XX w wraz z wprowadzeniem na rynek preparatów zolpidemu o natychmiastowym oraz przedłużonym uwalnianiu. Są to leki opracowane wyłącznie do leczenia bezsenności. Wydłużają one całkowity czas snu, poprawiają zasypianie i utrzymanie snu, zmniejszają liczbę nocnych przebudzeń, skracają latencję snu i poprawiają jakość snu. Są skuteczne w leczeniu bezsenności w populacji osób starszych, ponadto w mniejszym stopniu niż benzodiazepiny powodują rozwój tolerancji, bezsenność z odbicia, czy senności w ciągu dnia [14,16,20]. Metaanaliza ryzyka i korzyści (24 badania, 2417 pacjentów) wykazała, że zolpidem, zaleplon i zopiklon mają podobną skuteczność w porównaniu z benzodiazepinami, jednakże podobnie jak w przypadku benzodiazepin mogą zwiększać m.in. ryzyko złamania szyjki kości udowej, czy wypadków samochodowych [20]. Zolpidem i zaleplon działają wybiórczo na receptor omega-1 (dając efekt nasenny, bez efektów anksjolitycznych i miorelaksujących). Zolpidem, zopiklon i zaleplon szybko się wchłaniają i mają krótki okres biologicznego półtrwania, maksymalnie do 7 godzin, co oznacza, że jeżeli osoba przesypia co najmniej 7 godzin to nie ma wskazań do stosowania leku. Im krótszy okres półtrwania tym mniejsze objawy rezydualne następnego dnia (upośledzenie sprawności psychomotorycznej i pamięci) [17].

### **Selektywny agonista receptorów melatoninowych**

W 2005 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration; FDA) zatwierdziła ramelteon jako pierwszy lek stosowany w leczeniu bezsenności charakteryzującej się trudnościami w zasypianiu o całkowicie nowym mechanizmie działania na przestrzeni kilku dekad. Ramelteon jest agonistą receptorów melatoninowych MT1 oraz MT2 obecnych w jądrze nadskrzyżowaniowym i odgrywających kluczową rolę w regulacji cyklu snu i czuwania. Jego powinowactwo do receptorów MT1 oraz MT2 jest wyższe niż endogennego ligandu – melatoniny. Właściwości farmakologiczne i kliniczne, a także profil bezpieczeństwa, są zupełnie różne od dotychczas stosowanych leków nasennych. Ramelteon ma znikome powinowactwo do receptorów MT3 i innych receptorów w mózgu, w tym receptorów opioidowych, dopaminowych, benzodiazepinowych i serotoninowych, co tłumaczy brak istotnych działań niepożądanych i brak

właściwości uzależniających. Związek pozbawiony jest działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy, dlatego mógłby być bezpiecznym lekiem dla osób starszych, nie jest jednak zarejestrowany w Polsce [21,22].

### **Leki przeciwdepresyjne**

Wszystkie leki przeciwdepresyjne z wyjątkiem trazodonu powodują hamowanie snu REM. W przeciwieństwie do agonistów GABA, leki przeciwdepresyjne mają mniej wyraźny wpływ na indukcję snu. Poprawiają sen u osób cierpiących na bezsenność oraz w odróżnieniu od benzodiazepin, wydłużają sen wolnofalowy. Mechanizmy odpowiadające za działanie uspokajające leków przeciwdepresyjnych obejmują blokowanie receptora histaminowego (H1), serotoninowego typu 2 (5HT2) oraz prawdopodobnie antagonizm receptora  $\alpha$ 1-adrenergicznego. W praktyce klinicznej w przypadku konieczności długotrwałego stosowania leku o działaniu nasennym, leki przeciwdepresyjne o właściwościach uspokajająco-nasennych są alternatywą dla agonistów receptora benzodiazepinowego, nawet u pacjentów bez objawów depresji. Stosuje się jednak niskie dawki tych leków, w porównaniu z farmakoterapią depresji. Do najczęściej stosowanych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu bezsenności należy trazodon, mianseryna, mirtazapina, doksepina i opipramol [15,17].

Stosując leki przeciwdepresyjne w grupie starszych pacjentów należy pamiętać o możliwości wystąpienia istotnych działań niepożądanych, dlatego niezbędna jest ocena stosunku korzyści do ryzyka zastosowania danego leku, a także dobór optymalnej dawki, by uzyskać właściwą odpowiedź, a tym samym oczekiwany efekt terapeutyczny. W leczeniu bezsenności stosowano również wiele innych leków uspokajających, takich jak leki przeciwpsychotyczne. Jednakże biorąc pod uwagę znaczące ryzyko związane z ich przyjmowaniem, ich stosowanie w leczeniu przewlekłej bezsenności nie jest zalecane, zwłaszcza u osób starszych [23].

### **Preparaty dostępne bez recepty (OTC)**

Melatonina została odkryta w 1958 roku jako neurohormon wytwarzany głównie przez szyszynkę. Wydzielanie melatoniny jest kontrolowane przez światło; dlatego w godzinach wieczornych, poziom melatoniny wzrasta, podczas gdy w ciągu dnia poziom melatoniny pozostaje niski. Poziom melatoniny zwykle zmniejsza się u pacjentów w podeszłym wieku, co stawia ich w grupie ryzyka wystąpienia problemów

związanych z rytmem okołodobowym, takimi jak zaburzenia snu, zaburzenia funkcji poznawczych i majaczenie. Przyjmując melatoninę w formie leku bez recepty lub suplementu diety należy pamiętać o podawaniu w porze wieczornej, ponieważ melatonina może powoduje przyspieszenie fazy rytmów okołodobowych i indukuje sen. Skuteczność melatoniny w leczeniu bezsenności była wielokrotnie oceniana w różnych badaniach i uzyskiwane wyniki są niespójne: niektóre wcześniejsze badania wskazywały na poprawę latencji snu i upośledzenia funkcji poznawczych z kolei nowsze dane z większych populacji badanych nie wykazały poprawy w obiektywnych pomiarach, chociaż opiekunowie pacjentów zgłaszali subiektywną poprawę snu. W porównaniu z innymi suplementami diety lub lekami OTC stosowanymi w zaburzeniach snu, mechanizm melatoniny jest najściślej związany z procesami fizjologicznymi i jest ona dobrze tolerowana [16,24].

Kozłek lekarski jest wieloletnią rośliną występującą w Europie i Azji, jak też w Ameryce Północnej, dokąd został zawleczony. Jego właściwości lecznicze wykorzystywane już w starożytnej Grecji i Rzymie, a efekty jego stosowania zostały opisane przez Hipokratesa, a przepisywany był w leczeniu bezsenności przez Galena. Surowcem zielarskim jest korzeń (*Valerianae radix*) zawierający liczne substancje czynne m.in. estry kwasu izowalerianowego. Chociaż dokładny mechanizm działania nasennego nie jest znany, uważa się, że opiera się na aktywności agonistycznej GABA. Uważa się, że waleriana hamuje wychwyty zwrotny GABA, a także stymuluje jego uwalnianie. Ostatnio wykazano, że jest częściowym agonistą receptorów adenylinowych i serotoninowych. Badania dotyczące skuteczności wyciągów z kozłka lekarskiego pokazują bardzo umiarkowane efekty jego stosowania w problemach ze snem, często są niejednoznaczne i brakuje miarodajnych danych dla grupy osób starszych. Subiektywna poprawa snu nie różni się istotnie od placebo, ponadto sprzeczne wyniki uzyskiwane są w kwestii wpływu na latencję snu. Mimo, że działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i nie różniące się istotnie od placebo, to jednak wyciągi z kozłka lekarskiego wykazują niewielką poprawę wydajności snu [15,24].

Starsi pacjenci często sięgają po leki zawierające difenhydraminę. Na polskim rynku występuje ona w połączeniu z paracetamolem zarejestrowana

w leczeniu bólu powodującego trudności w zasypianiu, jednakże seniorzy bardzo często traktują ten specyfik jako lek nasenny sensu stricto. Niestety preparaty przeciwhistaminowe pierwszej generacji, do których należy difenhydramina są potencjalnie nieodpowiednie do stosowania u starszych pacjentów ze względu na silne działanie antycholinergiczne, możliwe zmiany stanu psychicznego oraz nadmierną senność w ciągu dnia, dlatego należy unikać tych leków dostępnych bez recepty u osób starszych [16].

## Podsumowanie

Nie istnieje idealny środek przeznaczony do leczenia bezsenności, szczególnie w populacji osób starszych. Lekami zarejestrowanymi w Polsce do leczenia bezsenności krótkotrwałej są benzodiazepiny oraz niebenzodiazepinowe leki nasenne. Ze względu na działania niepożądane, obecność aktywnych metabolitów, ryzyko kumulacji, należy unikać stosowania pochodnych benzodiazepiny u pacjentów w wieku podeszłym, szczególnie w długotrwałym leczeniu. Niebenzodiazepinowe leki nasenne, chociaż mniej przebadane u osób starszych, wydają się mieć mniej skutków ubocznych i są dobrze tolerowane. Interesującą alternatywą jest ordynowanie leków sedatywnych działających w innym mechanizmie niż typowe leki nasenne. Skuteczność leków ziołowych oraz melatoniny nadal pozostaje przedmiotem dyskusji. Prawdziwym wyzwaniem dla klinicystów jest pokonanie problemu braku aktywności u pacjentów, którzy są uzależnieni od ciągłego stosowania leków promujących sen. Niezbędne są dalsze badania, aby ocenić długoterminowe skutki leczenia i wybrać najbardziej odpowiednią strategię postępowania z osobami starszymi z przewlekłą bezsennością.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Gackowski

Katedra i Zakład Toksykologii CM

UMK w Bydgoszczy

ul. dr A. Jurasza 2; 85-089 Bydgoszcz

☎ (+48 52) 585 35 27;

✉ marcin.gackowski@cm.umk.pl

**Piśmiennictwo/References**

1. Ibáñez-del Valle V, Silva J, Castelló-Domenech AB, et al. Subjective and objective sleep quality in elderly individuals: The role of psychogeriatric evaluation. *Arch Gerontol Geriatr* 2018;76:221-6. doi:10.1016/j.archger.2018.03.010.
2. Kańtoch A, Gryglewska B. Bezsenność w starszym wieku – przyczyny i możliwości leczenia nefarmakologicznego. *Gerontol Pol.* 2016;24:133-41.
3. Arroll B, Fernando A, Falloon K, Goodyear-Smith F, Samaranyake C, Warman G. Prevalence of causes of insomnia in primary care: A cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2012;62:99-103. doi:10.3399/bjgp12X625157.
4. Yaremchuk K. Sleep Disorders in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 2018;34:205–16. doi:10.1016/j.cger.2018.01.008.
5. Wichniak A. Bezsenność. *Med Prakt.* 2015. <https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/bezsenność/70349,bezsenność> (accessed June 1, 2019).
6. Wichniak A, Wierzbička A. Zaburzenia snu u osób starszych. *Psychiatr. w Geriatr.*, Poznań: TERMEDIA; 2018. p. 159-174.
7. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 2014;146:1387-94. doi:10.1378/chest.14-0970.
8. Neubauer DN. Sleep problems in the elderly. *Am Fam Physician.* 1999;59:2551-8, 2559-60.
9. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep.* 2004;27:1255-73.
10. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA.* 2000;284:861-8.
11. Wichniak A. Fizjologia snu. *Med Prakt.* 2013. <https://www.mp.pl/pacjent/psychiatria/bezsenność/70378,fizjologia-snu> (accessed June 1, 2019).
12. Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep Problems in the Elderly. *Med Clin North Am.* 2015;99:431-9. doi:10.1016/j.mcna.2014.11.013.
13. Stewart Robert; Besset ABPBTLLJRSNMH, Stewart R, Besset A, Bebbington P, Brugha T, Lindesay J, et al. Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *Sleep.* 2006;29:1391.
14. Neubauer DN. The Evolution and Development of Insomnia Pharmacotherapies. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:11-5.
15. Tariq SH, Pulisetty S. Pharmacotherapy for Insomnia. *Clin Geriatr Med.* 2008;24:93-105. doi:10.1016/j.cger.2007.08.009.
16. Sleeper RB, Hutchison LC. Psychiatric Issues. *Fundam. Geriatr Pharmacother.* American Society of Health-System Pharmacists; 2015. p. 377-415.
17. Skalski M. Bezsenność — patogeneza i leczenie. *Kosm Probl Nauk Biol* 2014;63:233–43.
18. Conn DK, Madan R. Use of sleep-promoting medications in nursing home residents : risks versus benefits. *Drugs Aging.* 2006;23:271-87. doi:10.2165/00002512-200623040-00001.
19. Basińska-Szafrańska A. Benzodiazepinowy zespół abstynencyjny. *Stany nagłe.* Geriatr., Warszawa: Medical Tribune Polska; 2018. p. 403-419.
20. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ.* 2005;331:1169. doi:10.1136/bmj.38623.768588.47.
21. McGechan A, Wellington K. Ramelteon. *CNS Drugs.* 2005;19:1057-65.
22. Berezinińska M, Lorenc-Duda A, Zawilska JB. Ramelteon – lek nasenny nowej generacji. *Farm Pol.* 2019;66:173-8.
23. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements.* 2005;22:1-30.
24. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther.* 2016;38:2340-72. doi:10.1016/j.clinthera.2016.09.010.