

Bezsenność u osób w podeszłym wieku *Insomnia in elderly*

Paweł W. Królik^{1,2}

¹ Oddział Geriatryczny Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

² Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytet Rzeszowski

Streszczenie

Bezsenność jest problemem dotyczącym szczególnie mocno osób w podeszłym wieku. Jest jednym z wielkich zespołów geriatrycznych. Niezwykle istotnie pogarsza jakość ich życia. Nie leczona lub leczona w sposób niewłaściwy, może stać się czynnikiem sprawczym szeregu innych dolegliwości. Nie bez znaczenia pozostaje też problem uzależnienia starszych pacjentów od leków nasennych. Pomimo to bezsenność nie stała się istotnym tematem debaty społecznej. Wydaje się, że nie znalazła też należnego miejsca wśród wyzwań współczesnej medycyny. W relacjach między lekarzem, w praktyce lekarzem opieki podstawowej a pacjentem pozostaje na drugim planie. W konsekwencji diagnostyka i leczenie bezsenności jest wciąż bardziej intuicyjne, oparte w większym stopniu na doświadczeniu, w mniejszym na systematycznie aktualizowanej wiedzy. *Geriatrics 2021; 15: 165-173. doi: 10.53139/G.20211519*

Słowa kluczowe: bezsenność, osoby w podeszłym wieku

Abstract

Insomnia is a problem that particularly affects the elderly. It is one of the great geriatric syndromes. This significantly worsens their quality of life. If it is left untreated or improperly treated, it can cause many other ailments. The problem of addiction of elderly patients to sleeping pills is also important. Despite this, insomnia has not become the main topic of social debate. It also seems that it has not found its rightful place among the challenges of modern medicine. In the relationship between the doctor, in practice GPs and the patient remains in the background. As a consequence, its diagnosis and treatment remain more intuitive, based more on experience, less on systematically updated knowledge. *Geriatrics 2021; 15: 165-173. doi: 10.53139/G.20211519*

Keywords: insomnia, older people

Sen od dawna został podzielony na podstawie m.in. kształtu fal EEG na cztery etapy. Trzy pierwsze tworzą tzw. sen NREM (*non-rapid eye movement*), czwarty to tzw. sen REM (*rapid eye movement*). Sen staje się coraz głębszy począwszy od etapu pierwszego N1 przez etap drugi N2, w którym fale mózgowe zwalniają, zaczyna spadać temperatura ciała i tętno, aż do etapu trzeciego N3, który ze względu na kształt fal EEG (fale delta) opisywany jest terminem tzw. snu wolnofalowego (odpowiednio: 18%, 48% i 16% czasu trwania snu osób starszych). W fazie REM określanej jako „sen paradoksalny” z aktywnością fal EEG podobną do okresu czuwania (18% czasu trwania snu osób starszych) pojawia się większość marzeń sennych (konsolidacja przeżyć i utrwalanie informacji nabytych w ciągu dnia), wzrasta ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca. Fazy snu NREM i REM powtarzają

się naprzemiennie co ok. 90-100 min. Do prawidłowego funkcjonowania osoby dorosłej wystarczają 3 pełne cykle, czyli ok. 300 min. Począwszy od wieku średniego dochodzi do skrócenia etapu trzeciego N3 fazy NREM (wyraźniej u mężczyzn) i fazy REM oraz całkowitego czasu trwania snu do 5-7 godzin na dobę (ok. 12 min. na dekadę, bardziej u kobiet) [1,2,3]. Pogarsza się znacznie (ok. 3% na dekadę) wydajność snu (proporcja czasu spędzonego w łóżku do czasu trwania snu), nasila się chociaż minimalnie opóźnienie w zasypianiu (latencja), zmniejsza się zdolność do utrzymania snu [2,4,5].

U osób starszych dochodzi też do zmian tzw. rytmów okołodobowych (*circadian rhythms*) kontrolowanych przez jądro nadskrzyżowaniowe (SCN: *suprachiasmatic nucleus*) przedniej części podwzgórza, określane często mianem oscylatora okołodobowego.

Jednym z nich jest reagujący na sygnały zewnętrzne (*zeitgebers*), takie jak światło, ale też będący pod wpływem receptorów trzewnych, poziomu funkcji poznawczych i emocji rytm snu i czuwania (*flip-flop switch*) [6,7]. Większość regionów mózgu ma też lokalne zegary dobowe koordynowane przez SCN [8]. U osób starszych zmniejsza się ilość i gęstość receptorów w SCN, w konsekwencji dochodzi m.in. do zmniejszenia amplitudy temperatury głębokiej ciała, która jest markerem rytmów okołodobowych [9]. Osoby starsze często kładą się spać i budzą wcześniej niż młodsze. Przesunięcie to znane jest jako postępowanie fazy okołodobowej [2]. Z wiekiem znacznie wzrasta też częstość występowania senności w ciągu dnia uważanej za atrybut bezsenności. Wreszcie, ważne wskazówki czasowe czyli *zeitgebers*, dla rytmu okołodobowego mogą ulec erozji, na przykład poprzez brak ustalonych harmonogramów pracy oraz godzin posiłków [10]. Z drugiej jednak strony osoby starsze mogą być bardziej odporne na brak snu niż osoby młodsze (bardziej kobiety) [11].

Przyczyny bezsenności

Ogólna częstość występowania objawów bezsenności waha się u osób w podeszłym wieku w zakresie 30-50%, w porównaniu do 12-20% w całej populacji osób dorosłych [12,13]. Objawy związane z utrzymaniem snu są wśród osób z bezsennością najczęstsze (50-70%), następne to trudności z zaśnięciem (35-60%) i dalej tzw. sen nieregenerujący (20-25%) [14].

Bezsenność jest szeroko definiowana jako jakościowe oraz ilościowe niezadowolenie ze snu. Wg DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*) oraz ICSID (*International Classification of Sleep Disorders*) w przypadku przewlekłej bezsenności zaburzenia snu powodujące istotne klinicznie cierpienie lub upośledzenie funkcjonowania powinny występować co najmniej przez 3 noce w tygodniu i trwać co najmniej 3 miesiące (wg ICD-10: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision*, co najmniej miesiąc) [12,15]. Czynniki predysponujące do wystąpienia bezsenności mają charakter biologiczny i psychospołeczny. Czynniki genetyczne związane z bezsennością to m.in. apolipoproteina (Apo) E4, PER3 (*Period Circadian Regulator 3*), Clock (*Clock Circadian Regulator*). Czynniki molekularne to substancje pobudzające czuwanie, takie jak oreksyna, norepinefryna i histamina oraz sprzyjające zasypianiu czyli GABA, adenozylna, melatonina czy prostaglandyna D2 [16].

Patofizjologicznym podłożem bezsenności jest stan nadmiernego pobudzenia objawiający się podwyższonym poziomem metabolizmu podczas snu i czuwania, podwyższonym poziomem kortyzolu i ACTH we wczesnym okresie snu oraz obniżonym w aspekcie zmienności rytmu serca napięciem układu przywspółczulnego [17]. Jednym z czynników predysponujących jest też podatność na bezsenność (w pewnej mierze dziedziczna), związana z nieadaptacyjnym sposobem radzenia sobie ze stresem (skupienie na emocjach, a nie na problemie) oraz internalizacją, a więc nie ujawnianiem negatywnych emocji, które sprzyjają stanowi hiperaktywacji fizjologicznej, poznawczej i emocjonalnej. Lęk i depresja wywołane internalizacją emocji sprzyjają bezsenności, a ta z kolei nasila depresję [18]. Z bezsennością związane są też takie cechy osobowości jak neurotyzm, perfekcjonizm, tendencja do wyraźnych, aczkolwiek przejściowych zaburzeń snu w odpowiedzi na stresujące wydarzenia [19,20]. Kobiety, osoby samotne, z niższym poziomem wykształcenia i dochodów częściej cierpią na bezsenność. Czynniki predysponującymi są też palenie papierosów, picie alkoholu i mniejsza aktywność fizyczna [12]. Czynniki wtrącające to zazwyczaj stresujące wydarzenia życiowe lub schorzenia np. układu oddechowego czy niepełnosprawność fizyczna, które mogą zakłócać sen. Należą do nich też leki takie jak beta-adrenolityki, glikokortykosteroidy, NLPZ i inne [12]. Czynniki utrwalające składają się ze zmian behawioralnych i poznawczych np. spędzanie nadmiernej ilości czasu w łóżku, częste drzemki czy kondycjonowanie (lęk przed kolejną bezsennością), które przekształcają epizod bezsenności ostrej w bezsenność przewlekłą [12].

Dodatkowymi źródłami zakłócającymi sen są ograniczenia sprawności ruchowej oraz obniżony poziom relacji społecznych [30]. Uważa się, że uporządkowane, codzienne obowiązki oraz silne więzi społeczne są pewnego rodzaju *zeitgebers*. Wyższy poziom aktywności fizycznej jest związany ze zgłaszanym przez osoby w podeszłym wieku dłuższym i lepszej jakości snem [31]. Wzorce snu podobne do depresji lub bezsenności prezentują też nie rzadko opiekunowie osób starszych z demencją, częściej kobiety. Zaburzenia snu związane z bezsennością mogą przybrać postać trudności w zasypianiu (bezsenność początku snu) i utrzymaniu ciągłości snu (budzenie się w środku nocy i trudności z ponownym zaśnięciem) oraz zbyt wczesnego budzenia się rano (bezsenność wczesnoporanna).

Bezsenność krótkotrwała i przewlekła

Bezsenność do niedawna dzielono przede wszystkim na pierwotną i wtórną (współistniejącą). Aktualna klasyfikacja ICSD-3 wyróżnia bezsenność krótkotrwałą i przewlekłą. Nazwanie bezsenności współistniejącą mogło błędnie sugerować, że jest to problem drugorzędny, który rozwiąże się po wyleczeniu schorzenia wyjściowego, podczas gdy problemy, które utrwalają bezsenność powinny być celem działań niezależnie od schorzeń wywołujących [15]. Bezsenność pierwotna charakteryzuje się trudnościami w zasypianiu, utrzymaniem snu lub snem niespokojnym z wczesnym budzeniem się rano, co powoduje pogorszenie funkcjonowania w ciągu dnia i nie jest w przeciwieństwie do bezsenności wtórnej spowodowana innymi schorzeniami, problemami psychicznymi oraz stosowanymi lekami. Oczywiście bezsenność, która początkowo pojawia się jako wtórna, może z czasem przekształcić się w problem niezależny [1,21]. Tylko 1-7% przypadków bezsenności u osób w podeszłym wieku występuje niezależnie od chorób przewlekłych. Jest ona szczególnie mocno związana z bólem, depresją i uogólnionymi zaburzeniami lękowymi [1]. Z drugiej strony u osób z bezsennością występuje 23% ryzyko wystąpienia objawów depresji (oba stany są wywołane przez stresory psychospołeczne) [22,23]. Bezsenność wiąże się nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową i niewydolnością serca, z wyższym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu oraz z wyższą ogólną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jest istotnym czynnikiem ryzyka refluksu żołądkowo-przełykowego, astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa. Zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy i zespołu metabolicznego oraz zaburzeń poznawczych. [16,24-29].

Rozpoznanie bezsenności

Rozpoznanie bezsenności ma charakter kliniczny. Opiera się na dokładnie zebranych (również od opiekunów osób starszych) wywiadzie i wykluczeniu innych, pierwotnych zaburzeń snu, takich jak obturacyjny bezdech nocny, zespół niespokojnych nóg czy okresowe ruchy kończyn, które występują częściej u osób starszych i mogą być też czynnikami ryzyka bezsenności [7,12,16,29,32,33]. Należy wykorzystać różne formy opisu wzorców snu prowadzone przez pacjentów, najczęściej tzw. dzienniki snu (godzina położenia się i wstania z łóżka, liczba godzin snu, liczba i długość przebudzeń, subiektywna ocena jakości snu). Istnieją

również specjalne kwestionariusze, które pacjent może wypełnić w czasie wizyty w gabinecie lekarskim np. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) czy Insomnia Severity Index (ISI) [12,33]. Należy ocenić różne czynniki behawioralne np. korzystanie z urządzeń elektronicznych przed zaśnięciem (mogą hamować produkcję melatoniny), czynniki środowiskowe np. temperaturę w sypialni, natężenie światła, poziom hałasu i wzorce snu partnera [12].

Osoby z bezsennością można wiarygodnie odróżnić od dobrze śpiących na podstawie zgłaszanych przez nich dolegliwości takich jak opóźnienie zasypiania (*sleep latency*) lub stany czuwania pojawiające się po zaśnięciu (WASO: *wakefulness after sleep onset*) trwające powyżej 30 min [34]. Aktygrafia nadgarstka, polisomnografia oraz badania obrazowe np. MRI głowy, nie są w praktyce klinicznej wykorzystywane do oceny bezsenności, raczej do wykluczenia innych zaburzeń snu [7,12,33].

Leczenie bezsenności obejmuje interwencje niefarmakologiczne związane ze zmianą stylu życia, a więc terapie poznawczo-behawioralne (CBT-I: *cognitive behavioral therapy for insomnia*): ograniczanie snu, kontrolę bodźców, higienę snu i relaksację oraz leczenie farmakologiczne. AASM (*American Academy of Sleep Medicine*) i ESRS (*European Sleep Research Society*) zalecają leczenie pierwszego rzutu bezsenności za pomocą metod poznawczo-behawioralnych, których skuteczność jest porównywalna z leczeniem farmakologicznym, przy czym bez ryzyka działań niepożądanych. Jeśli występują trudności z dostępnością CBT-I lub nie prowadzi ona do złagodzenia objawów, należy rozważyć zastosowanie leków nasennych [7,29,35].

Terapia poznawczo-behawioralna

Edukacja w zakresie higieny snu dostarcza pacjentom informacji jak ćwiczenia fizyczne wykonywane na krótko przed próbą zaśnięcia, substancje takie jak kofeina, alkohol czy nikotyna oraz czynniki środowiskowe czyli światło (jasne światło z urządzeń elektronicznych pobudza czuwanie), hałas czy nadmierne ciepło mogą negatywnie wpływać na sen. Wskazywana jest konieczność unikania drzemek w ciągu dnia oraz późnych kolacji, utrzymywanie regularnego harmonogramu snu, ograniczanie substancji, które niekorzystnie wpływają na sen oraz ćwiczeń fizycznych na co najmniej 6 godzin przed zaplanowanym snem [1,7,12,16].

Metoda ograniczania snu poprawiająca homeostatyczny napęd snu, polega na skróceniu czasu

spędzonego w łóżku do czasu trwania rzeczywistego snu, który można następnie stopniowo wydłużać pod warunkiem, że jest wypełniony snem w pełni skonsolidowanym (o ok. 15-30 min, gdy czas spędzony na spaniu w ciągu kolejnych 5 nocy przekracza 85% całkowitego czasu spędzonego w łóżku). Kontrola bodźców sprowadza się do powiązania przebywania w łóżku ze snem oraz zmniejszenia pobudzenia i frustracji związanych z leżeniem w łóżku i niezdolnością do zaśnięcia. Obejmuje chodzenie do łóżka tylko wtedy, gdy jest się zmęczonym, korzystanie z niego tylko do snu i opuszczenie go, jeśli nie można zasnąć w ciągu 15-20 minut, wreszcie budzenie się o stałej porze każdego dnia. Na trening relaksacyjny składają się ćwiczenia polegające na naprzemiennym napinaniu i rozluźnianiu mięśni, techniki oddychania przeponowego, kierowania obrazowaniem oraz medytacja lub joga [1,7,12,16].

Terapia poznawcza ma na celu zmianę negatywnych lub błędnych wyobrażeń i postaw dotyczących snu. U osób starszych sprowadza się do edukacji o zmianach związanych z wiekiem i tych związanych już z nieprawidłowym snem. Obejmuje ustalenie realistycznych oczekiwań co do ilości i jakości snu jakiej powinna oczekiwać każda osoba, również w podeszłym wieku. Wszystkie z wymienionych metod mogą być stosowane w połączeniu z innymi, w różnych konstelacjach [1,7].

Benzodiazepin i leki nasenne z grupy „Z”

Zarówno benzodiazepiny (BZD) jak i niebenzodiazepinowe leki nasenne (grupa leków „Z”) wiążą się z receptorami kwasu gamma-aminomasłowego typu A, przy czym leki „Z” takie jak zolpidem, zopiklon i zaleplon są bardziej selektywne dla podklasy alfa-1 tych receptorów, co powodując sedację związane jest z minimalnym efektem przeciwłękowym, amnestycznym i przeciwdrgawkowym. Eszopiklon ma wyższe powinowactwo do receptorów alfa-2 i alfa-3, tym samym wywiera działanie przeciwłękowe i przeciwdepresyjne, może być więc skuteczny w leczeniu bezsenności współistniejącej z depresją lub uogólnionymi zaburzeniami lękowymi (częste działania niepożądane to nieprzyjemny, metaliczny smak, ból i zawroty głowy oraz senność w ciągu dnia) [12,16]. BZD są po lekach nasennych z grupy „Z” oraz trazodonie, trzecią grupą najczęściej zapisywanych leków na bezsenność w Stanach Zjednoczonych [36]. Są stosowane 3-razy częściej przez osoby starsze (18-35 lat: 2,6%, 65-80 lat: 8,7%), przy czym prawie jedna trzecia z nich (31,4%)

stosuje je przewlekłe. Odsetek osób, które BZD miały zlecone przez psychiatrów zmniejsza się z wiekiem (18-35 lat: 15,0%, 65-80 lat: 5,7%) [37]. BZD zatwierdzone przez FDA do leczenia krótkotrwałej bezsenności obejmują estazolam, triazolam, temazepam, flurazepam i quazepam [38].

Benzodiazepiny oraz niebenzodiazepinowe leki nasenne są skuteczne w krótkotrwałym leczeniu bezsenności (latencji w zasypianiu, liczby przebudzeń, całkowitego czasu trwania snu i jego jakości). Nie ma dowodów na skuteczność, istnieje natomiast zwiększone ryzyko związane z ich długotrwałym stosowaniem (>4 tygodni) [29,35,39,40]. Obejmuje ono szczególnie w przypadku BZD, ale też leków „Z” rozwój tolerancji lub uzależnienia, bezsenność z odbicia, resztkową sedację w ciągu dnia, amnezję następczą, lęk, upośledzenie funkcji poznawczych i koordynacji ruchowej oraz zwiększone ryzyko upadków i złamań. Nie zaleca się więc ich stosowania dłużej niż 30-35 dni. Leki o krótkim okresie półtrwania mogą mieć mniej działań niepożądanych, szczególnie wywoływać mniejszą senność na następny dzień [1,13,29,41]. W przypadku osób w podeszłym wieku należy dodatkowo pamiętać, że starzenie się jest związane ze zwiększeniem objętości tkanki tłuszczowej, zmniejszeniem całkowitej ilości wody w organizmie oraz białka w surowicy krwi, co skutkuje wydłużeniem fazy eliminacji leków i większym ryzykiem potencjalnych działań niepożądanych (okres półtrwania może ulec nawet 5-6-krotnemu wydłużeniu) [12,42]. Osoby starsze poprzez zmiany w układzie neuroprzekazników GABA, wykazują też zwiększoną wrażliwość na benzodiazepiny, co predysponuje je do ataksji, przedłużonej sedacji i wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych [38]. Wskazane jest rozpoczęcie leczenia od najmniejszej dawki leku i w dalszej kolejności dostosowanie jej w oparciu o ustępowanie objawów i/lub wystąpienie skutków ubocznych [43].

Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne, takie jak trazodon, doksepina i mirtazapina są od dawna stosowane w leczeniu bezsenności (trazodon i mirtazapina *off label*). Większość leków przeciwdepresyjnych hamuje sen REM z kilkoma wyjątkami takimi jak właśnie trazodon czy mirtazapina. Wiele z nich prowadzi do wzmocnienia snu wolnofalowego i poprawy ciągłości snu, ale niektóre, zwłaszcza SSRI mogą wywoływać jej pogorszenie, co klinicznie wyraża się nasileniem bez-

senności [23]. Trazodon (pochodna fenylopiperyliny), antagonistą receptora serotoninowego 5-HT₂, a także histaminowego H₁ oraz α 1 i α 2-adrenergicznych (z niewielkim efektem antycholinergicznym), stosowany w dawkach 25-100 mg, wykazuje skuteczność zarówno w przypadku bezsenności pierwotnej jak i wtórnej. Działa głównie poprzez zmniejszenie liczby wczesnych przebudzeń oraz poprawę jakości snu. Nie wpływa na zmniejszenie latencji snu. Efekty te zostały potwierdzone m.in. w metaanalizie 7 badań obejmujących 429 pacjentów [44]. Może być więc bardziej korzystny w przypadku problemów z utrzymaniem niż inicjacją snu [45]. Poprawia jakość snu w przypadku współistnienia bólu somatycznego. Jest bardzo skuteczny u pacjentów z chorobą Alzheimera. W przypadku bezsenności będącej konsekwencją epizodu depresyjnego jest lekiem preferowanym. Działania niepożądane są stosunkowo łagodne i obejmują najczęściej senność w ciągu dnia, ból głowy i niedociśnienie ortostatyczne. Rzadko może wywoływać nudności i brak apetytu, bardzo rzadko priapizm (w praktyce klinicznej odnotowywano zwiększone libido), wydłużenie odstępu QT, złośliwy zespół neuroleptyczny (częściej u starszych kobiet) oraz stany manii/hipomanii. Wykazuje generalnie dobrą tolerancję w krótkotrwałym leczeniu bezsenności [44,46-49].

Doxepina (antagonista receptora histaminowego H₁) została zatwierdzona przez FDA w leczeniu bezsenności w dawkach 3-6 mg, w których działa jak czysty antagonistą receptora histaminowego H₁. Już jednak dawka 1 mg u osób po 65 r.ż. poprawia latencję, długość i jakość snu nie powodując resztkowej sedacji następnego dnia lub innych, znaczących działań niepożądanych [16,33,50]. Ocena skuteczności doxepiny, ale też innych leków p/depresyjnych w tym trazodonu jest jednak wciąż niejednoznaczna. Analiza 23 randomizowanych badań kontrolnych (2806 uczestników), wykazała że przy krótkotrwałym stosowaniu małych dawek może wystąpić niewielka poprawa jakości snu w porównaniu z placebo. Tolerancja i bezpieczeństwo leków przeciwdepresyjnych pozostają nadal jednak niepewne ze względu m.in. na ograniczoną liczbę zgłaszanych zdarzeń niepożądanych [51].

Mirtazapina jest silnym antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT₂ i 5-HT₃ oraz histaminowego H₁. Hamuje ośrodkowe presynaptyczne receptory α 2-adrenergiczne, co powoduje zwiększone uwalnianie serotoniny i noradrenaliny. Efekt przeciwdepresyjny wywołuje serotonina łącząca się z receptorem 5-HT₁.

Oprócz właściwości przeciwdepresyjnych i uspokajających, działania przeciwwymiotnego, przeciwlękowego i zwiększającego apetyt, mirtazapina poprawia jakość snu poprzez skrócenie opóźnienia w zasypianiu i zmniejszenie liczby przebudzeń. Uważa się, że jej działanie nasenne związane jest z silnym powinowactwem do receptorów H₁ oraz 5-HT₂. Wzmocnienie przekazywania noradrenergicznego zwiększa dodatkowo syntezę melatoniny. Nie ma wskazań do stosowania mirtazapiny w przypadku bezsenności pierwotnej, może być korzystna w przypadku współistnienia depresji (15-45 mg). U pacjentów w podeszłym wieku oraz z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek klirens mirtazapiny ulega znacznemu zmniejszeniu. Do najczęstszych działań niepożądanych, chociaż generalnie jest dobrze tolerowana należą: nadmierna sedacja, zwiększony apetyt i przyrost masy ciała, uczucie suchości w jamie ustnej i zaparcia. Co istotne, mniejsze dawki mogą wywoływać większą sedację. Opisano kilka przypadków, w których pacjenci z chorobą Alzheimera doświadczyli odpowiedzi na leczenie mirtazapiną, w tym całkowitej remisji słabego apetytu, utraty wagi, zaburzeń snu i lęku [12,38,52,53].

Agonista receptora melatoniny i melatonina

Ramelteon (agonista receptora melatoniny), zatwierdzony przez FDA do leczenia bezsenności, zmniejsza u osób po 65 r.ż. opóźnienie w zasypianiu (mniej skuteczny w utrzymaniu i wydłużeniu snu oraz poprawie jego jakości), nie wywołując głębokiej sedacji, objawów uzależnienia, zaburzeń pamięci i nie zwiększając ryzyka upadku. Wykazuje 6- i 4-krotnie wyższe powinowactwo do receptorów MT₁ i MT₂ jądra nadskrzyżowanego w porównaniu z melatoniną. Jest bardziej lipofilny, ma dłuższy okres półtrwania. Szybko się wchłania po podaniu doustnym, ale ma stosunkowo niską biodostępność z powodu wysokiego metabolizmu pierwszego przejścia i prawdopodobnie znacznego wychwytu tkankowego. Nie ma konieczności dostosowywania dawki leku ze względu na wiek pacjenta (4-8 mg). Pod względem działań niepożądanych, wydaje się być bezpieczniejszy od BZD i leków „Z”. Najczęstsze działania niepożądane są porównywalne z placebo i obejmują bóle głowy, senność i zapalenie nosa/gardła. Nie wywołuje objawów odstawienia i bezsenności z odbicia. Należy go rozważyć jako wczesną opcję leczenia farmakologicznego w przypadku proble-

mów z zaśnięciem dla starszych pacjentów, po nieudanych metodach behawioralnych przed BZD i lekami grupy „Z” (AASM 2017, ACP: *American College of Physicians* 2016) [12,16,33,35,38,39].

Melatonina jest hormonem wydzielanym przez szyszynkę i bierze udział w regulacji rytmu dobowego. W dawce 2 mg została zatwierdzona w Europie do krótkotrwałego leczenia bezsenności u osób w wieku 55 lat i starszych [54]. Zaleca się przyjmowanie długodziałających preparatów melatoniny na dwie godziny przed zaplanowanym snem (posiłek zmniejsza wchłanianie). Utrzymuje ona swoje stężenie przez 8-10 godzin naśladując schemat wydzielania melatoniny w organizmie [16,33].

Antagonista receptora oreksyny

Suworeksant jest antagonistą receptora oreksyny OX1 i OX2 regulującym cykl snu i czuwania. Zatwierdzony przez FDA w dawce do 20 mg, zmniejsza opóźnienie snu i wydłuża całkowity czas jego trwania [12,16]. Generalnie jest skuteczny i dobrze tolerowany (najczęściej zgłaszana była senność: $\leq 7\%$ w obserwacji 3 miesięcznej), ale nie ma dotychczas badań porównawczych z innymi lekami nasennymi i długoterminowych doświadczeń w jego stosowaniu. Ostrożność zalecana jest w przypadku osób otyłych oraz ze schorzeniami układu oddechowego. Nie zaleca się dawek przekraczających 30-40 mg ponieważ zwiększają one senność w ciągu dnia z ryzykiem wystąpienia objawów podobnych do narkolepsji (halucynacje, katapleksja) [16,55-57].

Leki przeciwpsychotyczne

Leki przeciwpsychotyczne są często stosowane u osób starszych z zaburzeniami behawioralnymi lub depresją, które mają problemy z zaśnięciem. Atypowe wykazują mniejszą sedację w porównaniu z klasycznymi takimi jak chlorpromazyna. Klozapina, olanzapina i kwetiapina mają najsilniejszy efekt uspokajający, natomiast sedacja występuje rzadziej w przypadku risperidonu. Biorąc pod uwagę brak wiarygodnych danych dotyczących skuteczności, szczególnie wśród pacjentów bez chorób psychicznych, brak badań porównawczych z innymi lekami nasennymi oraz profil działań niepożądanych (2-krotny wzrost zdarzeń sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i ogólnej śmiertelności, wysokie ryzyko hipotonii ortostatycznej i upadków, wydłużenie odstępu QTc, agranulocytoza), korzyści z ich stosowania w leczeniu bezsenności nie przewyższają ryzyka [58-60].

Gabapentyna

Gabapentyna (strukturalny analog GABA) chociaż skuteczna szczególnie w przypadku bezsenności u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg oraz z przewlekłym bólem neuropatycznym, to jednak dane dotyczące jej stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone [61,62]. Dochodzą do tego obawy związane z koniecznością modyfikacji dawki leku w zależności od poziomu wydolności nerek oraz związane z działaniami niepożądanymi w tym przede wszystkim sennością w ciągu dnia i zawrotami głowy (można ich uniknąć przez stosowanie najmniejszych, skutecznych dawek leku) [38,63]. W porównaniu z pregabaliną wykazuje lepszy wpływ na objawy lęku, bezsenności i zmęczenia, jest mniej skuteczna w leczeniu bólu [64].

Waleriana, suplement diety działa poprzez interakcję z kwasem gamma-aminomasłowym i jego receptormi. Istnieją jedynie ograniczone badania dotyczące jej stosowania u osób w podeszłym wieku [12]. Wytyczne AASM i ESRS nie zalecają jej stosowania [35,29].

Raczej niskie rekomendacje dla wszystkich istniejących leków nasennych (zalecenia nie przekraczają poziomu „weak”), zwłaszcza BZD i leków „Z” odzwierciedlają fakt, że systemy ocen stosowane do ich wydawania obniżają dostępność i jakość dowodów, jeśli źródłem finansowania są firmy farmaceutyczne (potencjalna stronniczość). Słabe rekomendacje nie powinny być jednak interpretowane jako oznaka nieskuteczności. Leki nasenne stanowią ważną opcję terapeutyczną w przypadku przewlekłej bezsenności. Ostateczna decyzja o przepisaniu leków nasennych powinna opierać się na decyzji lekarza uwzględniającej wszystkie indywidualne okoliczności, na świadomej zgodzie pacjenta oraz dostępności alternatywnych opcji leczenia w danym środowisku klinicznym, co nie zawsze jest oczywiste [35].

Wybór leków według klinicznych objawów bezsenności

Zaburzenia inicjacji snu: można stosować leki z gupy „Z” np. zolpidem IR (*immediate-release*), zaleplon, eszopiklon jako lek pierwszego rzutu, można też rozważyć zolpidem CR (*controlled-release*), BZD np. temazepam, triazolam oraz ramelteon.

Zaburzenia utrzymania snu: można stosować zolpidem CR lub leki p/depresyjne takie jak doxepina i trazodon; pacjenci po 55 r.ż. mogą stosować również preparaty melatoniny o przedłużonym uwalnianiu; zalecany jest też suworeksant [33,35].

Godzina zażywania leków nasennych

Aby zoptymalizować działanie leków nasennych, należy stosować je biorąc pod uwagę indywidualny rytm snu i czuwania. W badaniu oceniającym relację między czasem zażycia tabletek nasennych a subiektywną satysfakcją pacjentów, okres od momentu zażycia leku do czasu porannej pobudki w grupie osób zadowolonych wynosił 7,2 godz., podczas gdy w grupie niezadowolonych 9,3 godz. [65]. Na tej podstawie sugeruje się, żeby leki nasenne stosować 7 godzin przed zaplanowanym przebudzeniem, a nie 30 min przed położeniem się do łóżka. Biorąc pod uwagę czas

działania leku i cykle snu i czuwania, można też zalecać stosowanie leków nasennych 9 godzin przed poranną pobudką i kładzenie się spać 2 godziny później [33].

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Paweł W. Królik
Oddział Geriatryczny, Szpital Specjalistyczny w Jaśle
ul. Lwowska 22; 38-200 Jasło
☎ (+48 13) 443 77 96
✉ pawkrolik@interia.pl

Piśmiennictwo/References

- Wennberg AM, Canham SL, Smith MT et al. Optimizing Sleep in Older Adults: Treating Insomnia. *Maturitas*. 2013;76(3) doi: 10.1016/j.maturitas.2013.05.007
- Li J, Vitiello MV, Gooneratne N. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med. Clin.* 2018;13(1):1-11 doi: 10.1016/j.jsmc.2017.09.001
- Dorffner G, Vittr M, Anderer P. The effects of aging on sleep architecture in healthy subjects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;821:93-100 doi:10.1007/978-3-319-08939-3_13
- Moraes W, Piovezan R et al. Effects of Aging on Sleep Structure throughout Adulthood: A Population-Based Study. *Sleep Med.* 2014;15:401-9 doi: 10.1016/j.sleep.2013.11.791
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004;27(7):1255-70 doi:10.1093/sleep/27.7.1255.
- Iwańczuk W, Guźniczak P. Neurofizjologiczne uwarunkowania procesów snu, czuwania, świadomości i przytomności. Część 2. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2015;47(2):174-80
- Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020;26(4 Suppl):S76-S84 doi:10.37765/ajmc.2020.42769
- Herzog ED, Hermansteyne T, Smyllie NJ et al. Regulating the Suprachiasmatic Nucleus (SCN) Circadian Clockwork: Interplay between Cell-Autonomous and Circuit-Level Mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(1):a027706 doi: 10.1101/cshperspect.a027706
- Morf J, Schibler U. Body temperature cycles. Gatekeepers of circadian clocks. *Cell Cycle.* 2013;12(4):539-40 doi: 10.4161/cc.23670
- Engelberth RC, Cavalcante JS. Changes in the suprachiasmatic nucleus during aging: implications for biological rhythms. *Psychol. Neurosci.* 2013;6(3) doi.org/10.3922/j.psns.2013.3.07
- Stenuit P, Kerkhofs M. Age modulates the effects of sleep restriction in women. *Sleep.* 2005;28 (10):1283-8 doi:10.1093/sleep/28.10.1283
- Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(6):1017-24 doi: 10.5664/jcsm.7172
- Buysse DJ. Insomnia. *JAMA.* 2013 Feb 20;309(7):706-16 doi: 10.1001/jama.2013.193
- Morin CM, LeBlanc M, Bélanger L et al. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry.* 2011;56(9):540-8 doi:10.1177/070674371105600905
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest.* 2014;146:1387-94 doi:10.1378/chest.14-0970
- Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med.* 2019;116(1):68-75
- Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B et al. *Sleep Med Rev.* 2010;14(1):19-31 doi:10.1016/j.smr.2009.04.002
- Medrano-Martinez P, Ramos-Platón MJ. Cognitive and emotional alterations in chronic insomnia. *Rev Neurol.* 2016;62(4):170-8.
- van de Laar M, Verbeek I, Pevnarnie D et al. The role of personality traits in insomnia. *Sleep Med Rev.* 2010;14 (1):61-8 doi:10.1016/j.smr.2009.07.007
- Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep.* 2014;37(8):1295-304 doi:10.5665/sleep.3916
- <https://www.sleepassociation.org/>
- Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML et al. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep.* 2011;34(8):1103-10 doi: 10.5665/SLEEP.1170

23. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):74-89 doi:10.1038/s41386-019-0411-y
24. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A et al. Sleep loss and hypertension:a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2409-19 doi:10.2174/1381612811319130009
25. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*. 2010;33(12):1633-40 doi: 10.1093/sleep/33.12.1633
26. Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):1017-1028 doi:10.1016/S1474-4422(14)70172-3
27. Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest*. 2017;152(2):435-44 doi: 10.1016/j.chest.2017.01.026
28. Zheng B, Canqing Y, Lv J et al. Insomnia symptoms and risk of cardiovascular diseases among 0.5 million adults:A 10-year cohort. *Neurology*. 2019;93(23):e2110-e2120 doi:10.1212/WNL.0000000000008581
29. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26:675-700 doi:10.1111/jsr.12594
30. Benloucif S, Orbeta L, Ortiz R et al. Morning or evening activity improves neuropsychological performance and subjective sleep quality in older adults. *Sleep*. 2004;27(8):1542-51 doi:10.1093/sleep/27.8.1542.
31. Štefan L, Vrgoč G, Rupčić T et al. Sleep Duration and Sleep Quality Are Associated with Physical Activity in Elderly People Living in Nursing Homes. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2512 doi:10.3390/ijerph15112512
32. Mc Carthy ChE. Sleep Disturbance, Sleep Disorders and Co-Morbidities in the Care of the Older Person. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(2):31 doi: 10.3390/medsci9020031
33. Choi H, Youn S, Um YH et al. Korean Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Insomnia in Adults. *Psychiatry Investig*. 2020;17(11):1048-59 doi:10.30773/pi.2020.0146
34. Lichstein KL, Durrence HH, Taylor DJ et al. Quantitative criteria for insomnia. *Behav Res Ther*. 2003;41(4):427-45 doi:10.1016/s0005-7967(02)00023-2.
35. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults:an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:307-49 doi:10.5664/jcsm.6470
36. Billioti de Gage S, Pariente A, Begaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:733-47 doi:10.1517/14740338.2015.1014796
37. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):136-42 doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1763
38. Shroeck JL, Ford J, Conway EL et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther*. 2016;38(11):2340-72 doi:10.1016/j.clinthera.2016.09.010
39. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians Management of chronic insomnia disorder in adults:a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165:125-33 doi:10.7326/M15-2175
40. MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia:the experience of zolpidem. *Clin Ther*. 2014;36:1676-1701 doi:10.1016/j.clinthera.2014.09.017
41. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):754-61 doi:10.1001/jamainternmed.2013.3795
42. Dailly E, Bourin M. The use of benzodiazepines in the aged patient:clinical and pharmacological considerations. *Pak J Pharm Sci*. 2008;21(2):144-50
43. French DD, Spehar AM, Campbell RR et al. Outpatient Benzodiazepine Prescribing, Adverse Events, and Costs. In:Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. *Advances in Patient Safety:from Research to Implementation (Volume 1:Research Findings)* Rockville, MD:Agency for Healthcare Research and Quality;2005. pp. 185-98
44. Yi XY, Ni SF, Ghadami MR et al. Trazodone for the treatment of insomnia:a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med*. 2018;45:25-32 doi:10.1016/j.sleep.2018.01.010
45. Generali JA, Cada DJ. Trazodone:insomnia (adults) *Hosp Pharm*. 2015;50(5):367-69 doi:10.1310/hpj5005-367
46. Jaffer KY, Chang T, Vanle B et al. Trazodone for Insomnia:A Systemic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(7-8):24-34
47. Saletu B, Prause W, Anderer P. et al. Insomnia in somatoform pain disorder:sleep laboratory studies on differences to controls and acute effects of trazodone, evaluated by the Somnolyzer 24 x 7 and the Siesta database. *Neuropsychobiology*. 2005;51(3):148-63 doi:10.1159/000085207
48. Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL et al. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients:a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(12):1565-74 doi:10.1016/j.jagp.2013.12.174
49. Fagiolin A, Comandini A, Dell'Osso MC et al. Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*26, 1033-49 (2012) doi.org/10.1007/s40263-012-0010-5
50. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M et al. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*. 2010;33(11):1553-61 doi:10.1093/sleep/33.11.1553.

51. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD010753 doi:10.1002/14651858.CD010753.pub2
52. Karsten J, Hagenauw L, Kamphuis J, Janel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2017;31(3):327-37 doi:10.1177/0269881116681399
53. Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM et al. Mirtazapine. [Updated 2021 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519059/>
54. Wade AG, Crawford G, Ford I et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011;7(1):87-98 doi:10.1185/03007995.2010.537317
55. Rhyne DN, Anderson SL. Suvorexant in insomnia: efficacy, safety and place in therapy. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(5):189-95 doi:10.1177/2042098615595359
56. Owen RT. Suvorexant: efficacy and safety profile of a dual orexin receptor antagonist in treating insomnia. *Drugs Today.* 2016;52(1):29-40 doi:10.1358/dot.2016.52.1.2439940
57. Norman JL, Anderson SL. Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia - critical appraisal of suvorexant. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:239-47 doi:10.2147/NSS.S76910
58. Del D. Miller. Atypical Antipsychotics: Sleep, Sedation and Efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6(suppl 2):3-7
59. Thompson W, Quay T, Rojas-Fernandez C et al. Atypical antipsychotics for insomnia: a systemic review. *Sleep Medicine* 2016;22:13-17 doi:10.1016/j.sleep.2016.04.003
60. Modesto-Lowe Y, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2021, 88 (5) 286-94; doi.org/10.3949/ccjm.88a.20031
61. Lee DO, Buchfuhrer MJ, Garcia-Borrequero D et al. Efficacy of gabapentin enacarbil in adult patients with severe primary restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2016;19:50-6 doi:10.1016/j.sleep.2015.11.002
62. Liu GJ, Karim R, Xu LL et al. Efficacy and Tolerability of Gabapentin in Adults with Sleep Disturbance in Medical Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Neurol.* 2017;8:316 doi:10.3389/fneur.2017.00316
63. Fleet JL, Dixon SN, Kuwornu PJ. Gabapentin dose and the 30-day risk of altered mental status in older adults: A retrospective population-based study. *PLOS ONE* 2018; doi:10.1371/journal.pone.019313429538407
64. Gammoh O, Al-Smadi A, Shawagfeh MQ et al. The Clinical Difference between Gabapentin and Pregabalin: Data from a Pilot Comparative Trial. *Rev Recent Clin Trials.* 2021;16(3):279-87 doi:10.2174/1574887116666210201110507
65. Chung S, Youn S, Yi K et al. Sleeping pill administration time and patient subjective satisfaction. *J Clin Sleep Med.* 2016; 12(1):57-62 doi:10.5664/jcsm.5394