

# Bezsenność u osób w podeszłym wieku — możliwości leczenia w warunkach POZ

## Insomnia in the elderly: treatment options in primary health care

Paweł W. Królik<sup>1</sup>,  
Ewa Rudnicka-Drożak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

### STRESZCZENIE

Bezsenność jest zagadnieniem, które znajduje się poza głównym nurtem zainteresowań współczesnej medycyny. Ponieważ to problem interdyscyplinarny, w praktyce bardzo często pozostaje domeną lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Jest jednym z wielkich zespołów geriatrycznych, z którym może spotkać się nawet 30–50% osób w podeszłym wieku. Bezsenność niezwykle mocno pogarsza jakość ich życia, będąc źródłem nie tylko zmęczenia, lęku i depresji, ale też innych dolegliwości i schorzeń oraz zwiększonego ryzyka śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jej rozpoznanie ma charakter kliniczny. Opiera się przede wszystkim na dokładnie zebranym wywiadzie. Terapia poznawczo-behawioralna, a więc edukacja, higiena snu, metody ograniczania snu i kontroli bodźców, jest podstawą leczenia bezsenności. Jej skuteczność jest porównywalna z leczeniem farmakologicznym, ale — co istotne — bez ryzyka działań niepożądanych. Jeśli istnieją trudności z wdrożeniem terapii poznawczo-behawioralnej lub nie prowadzi ona do złagodzenia objawów bezsenności, należy rozważyć zastosowanie leków nasennych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 6, 253–262

Słowa kluczowe: bezsenność, osoby w podeszłym wieku, terapia poznawczo behawioralna, leki nasenne

### ABSTRACT

Insomnia is a problem that goes beyond the mainstream of contemporary medicine. As this is an interdisciplinary problem, in practice it is very often the responsibility of general practitioners. It is one of the giant geriatric syndromes that can be encountered by up to 30–50% of the elderly. Insomnia significantly worsens their quality of life, being a source of not only fatigue, anxiety and depression, but is also associated with a number of other diseases and an increased risk of death from cardiovascular causes. Its diagnosis is clinical. It is based primarily on a carefully collected interview. The basis of treatment are the so-called cognitive-behavioral therapies, i.e. education, proper sleep hygiene, sleep

Adres do korespondencji:

Paweł W. Królik  
Kolegium Nauk Medycznych,  
Uniwersytet Rzeszowski  
e-mail: pawkrolik@interia.pl

Copyright © 2021 Via Medica  
ISSN 1897–3590  
e-ISSN 1897–7839

**”  
Bezsenność jest mocno  
związana z bólem,  
depresją i zaburzeniami  
lękowymi**

**restriction method and stimulus control therapy. Their effectiveness is comparable to pharmacological treatment, but, what is important without the risk of side effects. In the event of difficulties in the implementation of cognitive-behavioral therapies or lack of improvement in insomnia symptoms, the use of hypnotics should be considered.**

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 6, 253–262

**Key words: insomnia, older people, cognitive behavioral therapy, hypnotycs**

## WSTĘP

Częstość występowania bezsenności jest oceniana w populacji osób dorosłych na 12–20%. W przypadku osób w podeszłym wieku może dotyczyć grupy nawet 30–50% [1, 2]. Jest definiowana jako niesatysfakcjonująca ilość lub jakość snu i prowadzi do istotnego klinicznie cierpienia i/lub pogorszenia funkcjonowania w ciągu dnia. Wiąże się przede wszystkim z problemami z utrzymaniem ciągłości snu, z zaśnięciem oraz z tak zwanym snem nieregulacyjnym, a także wczesnym budzeniem się rano [3]. W przypadku bezsenności przewlekłej wymienione zaburzenia snu powinny występować przez co najmniej 3 noce w tygodniu, w okresie minimum 3 miesięcy według DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*) oraz ICSD-3 (*International Classification of Sleep Disorders*) lub jednego miesiąca według obowiązującego w Polsce ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Można ją rozpoznać, jeśli występuje pomimo odpowiednich warunków do zaśnięcia, nie jest skutkiem nadużywania leków, nie występuje w przebiegu innych zaburzeń snu, na przykład zespołu niespokojnych nóg czy obturacyjnego bezdechu sennego oraz gdy współistniejące zaburzenia psychiczne lub inne schorzenia nie wyjaśniają w sposób adekwatny dominujących skarg na bezsenność [1, 4].

Do niedawna bezsenność dzielono na pierwotną i wtórną (współistniejącą). Określenie „współistniejąca” mogło jednak błędnie sugerować, że jest to problem drugorzędny. Obecnie uważa się, że problemy utrwalające bezsenność powinny stać się celem interwencji

niezależnie od schorzeń wywołujących. Stąd podział na bezsenność krótkotrwałą i przewlekłą [4]. Bezsenność pierwotna nie jest w przeciwieństwie do wtórnej spowodowana innymi schorzeniami, problemami psychicznymi oraz stosowanymi lekami. U osób w podeszłym wieku, jedynie 1–7% przypadków występuje niezależnie od chorób przewlekłych. Bezsenność jest mocno związana z bólem, depresją i zaburzeniami lękowymi [5]. Wykazano też zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i niewydolności serca, udaru niedokrwienego mózgu oraz wyższą ogólną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Bezsenność jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby refluksowej przełyku, astmy i alergicznego nieżytu nosa. Zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy, zespołu metabolicznego i zaburzeń poznawczych [6, 7–12]. Bezsenność, która pojawia się jako wtórna, może oczywiście z czasem przekształcić się w zupełnie niezależny problem [5, 13].

## ZMIANY STRUKTURY SNU U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU

Na podstawie kształtu fal EEG sen został podzielony na etapy N1, N2 i N3, składające się na fazę NREM (*non-rapid eye movement*) oraz etap N4, który tworzy fazę REM (*rapid eye movement*). Sen pogłębia się począwszy od etapu N1 do N3. W fazie REM pojawia się większość marzeń sennych powstających na skutek konsolidacji przeżyć oraz utrwalania informacji nabytych w ciągu dnia. Fazy snu NREM i REM powtarzają się naprzemiennie co 90–100 min. Do prawidłowego funkcjonowania osoby dorosłej wystarczy 3 pełne

cykle NREM/REM czyli około 300 minut. Wraz z wiekiem dochodzi do skrócenia etapu N3 i fazy REM oraz całkowitego czasu trwania snu do 5–7 godzin/dobę, pogarsza się wydajność snu, nasila opóźnienie w zasypianiu, zmniejsza zdolność do jego utrzymania [14–16]. Dochodzi do zmian tak zwanych rytmów okołodobowych kontrolowanych przez jądro nadskrzyżowaniowe przedniej części podwzgórza (SCN, *suprachiasmatic nucleus*). Jednym z nich jest rytm snu i czuwania reagujący na sygnały zewnętrzne, czyli tak zwane regulatory czasowe, a przykład światło czy hałas, ale będący też pod wpływem informacji płynących z receptorów trzewnych, poziomu funkcji poznawczych i stanu emocji [17, 18]. U osób starszych zmniejsza się ilość i gęstość receptorów SCN. Dochodzi do przesunięcia, czyli tak zwanego postępu fazy okołodobowej (*advanced sleep phase syndrome*). Osoby starsze kładą się spać i budzą wcześniej niż młodsze [14]. Z wiekiem wzrasta też częstość występowania senności w ciągu dnia. Dodatkowymi czynnikami zakłócającymi sen u osób starszych jest brak ustalonego harmonogramu zajęć i godzin posiłków, ograniczenia sprawności ruchowej i niski poziom relacji społecznych, uważane za swoiste regulatory czasowe [19–21].

1. Czynniki predysponujące do bezsenności [1, 5, 6, 14, 22–24]:
  - genetyczne, na przykład: apolipoproteina (Apo) E4, PER3 (*period circadian regulator 3*), Clock (*clock circadian regulator*);
  - molekularne, na przykład: histamina, norpinefryna, oreksyna (pobudzają czuwanie);
  - cechy osobowości, na przykład:
    - nieadaptacyjny sposób radzenia sobie ze stresem (skupianie się na emocjach);
    - tendencja do przejściowych zaburzeń snu w odpowiedzi na stresujące wydarzenia;
    - internalizacja (nieujawnianie negatywnych emocji).
    - neurotyzm, perfekcjonizm;

- samotność.
- nawyki, na przykład: palenie papierosów, picie alkoholu, mała aktywność fizyczna.
  2. Czynniki wywołujące bezsenność:
    - przewlekłe schorzenia;
    - niepełnosprawność fizyczna;
    - stresujące wydarzenia życiowe.
  3. Czynniki utrwalające bezsenność:
    - behawioralne, na przykład spędzanie nadmiernej ilości czasu w łóżku, częste drzemki;
    - poznawcze, na przykład kondycjonowanie (lęk przed kolejną bezsennością).

## ROZPOZNANIE BEZSENNOŚCI

Rozpoznanie bezsenności ma charakter kliniczny. Opiera się na dokładnie zebranych wywiadzie, również od opiekunów osób starszych oraz wykluczeniu innych, pierwotnych zaburzeń snu, na przykład zespołu niespokojnych nóg, obturacyjnego bezdechu sennego czy okresowych ruchów kończyn, które występują częściej u osób starszych [1, 6, 12, 18, 25, 26]. Można korzystać z tak zwanych dzienników snu, w których pacjent notuje godzinę położenia i wstania z łóżka, liczbę godzin snu, liczbę i długość przebudzeń w ciągu nocy oraz obiektywną ocenę zadowolenia ze snu [1, 26]. Aktygrafia nadgarstka, polisomnografia i badania obrazowe, na przykład rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy, nie są w praktyce klinicznej konieczne do rozpoznania bezsenności [1, 18, 26]. Bezsenność można wiarygodnie potwierdzić na podstawie zgłaszanych dolegliwości, takich jak opóźnienie zasypiania (*sleep latency*) i stany czuwania pojawiające się po zaśnięciu (*wakefulness after sleep onset*), trwające ponad 30 minut [27].

## LECZENIE BEZSENNOŚCI

Podstawą leczenia bezsenności jest zmiana stylu życia, a więc terapia poznawczo-behawioralna (CBT-I, *cognitive-behavioral therapy for insomnia*), co podkreślają wszystkie wytyczne, między innymi *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) i *European Sleep*



**Rozpoznanie bezsenności ma charakter kliniczny. Opiera się na dokładnie zebranych wywiadzie, również od opiekunów osób starszych oraz wykluczeniu innych, pierwotnych zaburzeń snu**

**Metoda ograniczania  
snu polega na redukcji  
czasu spędzonego  
w łóżku do czasu  
trwania rzeczywistego  
snu**

*Research Society (ESRS)*. Terapia poznawczo-behawioralna w bezsenności ma na celu zmianę negatywnych lub błędnych wyobrażeń i postaw dotyczących snu. Skupia się na informowaniu o zmianach snu związanych z wiekiem i tych prowadzących już do bezsenności oraz ustaleniu realistycznych oczekiwań co do ilości i jakości snu. Jej skuteczność jest porównywalna z leczeniem farmakologicznym, ale bez towarzyszącego im ryzyka działań niepożądanych. Poza edukacją CBT-I obejmuje metody ograniczania snu i kontroli bodźców oraz relaksację i higienę snu [12, 18, 28].

#### **TERAPIA POZNAWCZO-BEHAWIORALNA**

Edukacja dostarcza pacjentom przede wszystkim informacji o konieczności:

- unikania drzemek w ciągu dnia,
- unikania późnych kolacji,
- utrzymaniu regularnego harmonogramu snu,
- unikaniu na co najmniej 6 godzin przed zaplanowanym snem kofeiny, nikotyny i alkoholu oraz intensywnego wysiłku fizycznego.

Metoda ograniczania snu polega na redukcji czasu spędzonego w łóżku do czasu trwania rzeczywistego snu. Można go stopniowo wydłużać o około 15–20 minut, pod warunkiem że jest wypełniony snem w pełni skonsolidowanym, gdy czas jego trwania w ciągu kolejnych 5 nocy przekracza 85% całkowitego czasu spędzonego w łóżku. Metoda kontroli bodźców polega na powiązaniu przebywania w łóżku ze snem, zmniejszaniu pobudzenia i frustracji wynikających z niezdolności do zaśnięcia. Obejmuje:

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

Trening relaksacyjny to między innymi ćwiczenia naprzemiennego napinania i rozluźniania mięśni, techniki oddychania

przeponowego, kierowanie pozytywnym obrazowaniem oraz medytacja i joga. Higiena snu to na przykład wyciszenie i zadbanie o właściwą (niebyt wysoką) temperaturę otoczenia oraz unikanie przed snem ekspozycji na jasne światło lub urządzenia elektroniczne [1, 6, 5, 18].

Oczywiście, wszystkie metody CBT-I mogą być stosowane w połączeniu z innymi. Jeśli istnieją trudności z dostępem do profesjonalnego szkolenia, co w polskich warunkach jest powszechne, lub nie prowadzi ono do złagodzenia objawów bezsenności, należy rozważyć zastosowanie leków nasennych [12, 18, 28].

#### **FARMAKOLOGICZNE LECZENIE BEZSENNOŚCI**

W leczeniu farmakologicznym stosowane są benzodiazepiny (BDZ), niebenzodiazepinowe leki nasenne grupy „Z”, leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne, gabapantyna i melatonina oraz niedostępne w Polsce: agonista receptora melatoniny i antagonist receptoru oreksyny.

#### **BENZODIAZEPINY I LEKI GRUPY „Z”**

Benzodiazepiny i leki grupy „Z” wiążą się z kompleksami receptora GABA<sub>A</sub> (zwiększenie wrażliwości na GABA, otwarcie kanałów chlorkowych, hiperpolaryzacja neuronów i zahamowanie neurotransmisji), które są rozpowszechnione w korze mózgowej i układzie limbicznym, przy czym zolpidem, zopiklon i zaleplon są bardziej selektywne dla podklasy alfa-1 i wywierają minimalny efekt przeciwlękowy, amnestyczny i przeciwdrgawkowy, podczas gdy ezopiklon jest bardziej selektywny do podklas alfa-2 i alfa-3, w konsekwencji wywiera działanie przeciwlękowe i przeciwddepresyjne, może więc być stosowany w leczeniu bezsenności współistniejącej z depresją i/lub uogólnionymi zaburzeniami lekowymi [1, 6].

Benzodiazepiny i leki grupy „Z” są skuteczne w krótkotrwałym leczeniu bezsenności, nie powinny więc być stosowane dłużej niż 30–35 dni. Ryzyko związane z ich długotrwałym używaniem, obejmuje między innymi [12, 28–30]:

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

Z-lek	Stężenie maksymalne T max (godz.)	Biodostępność po podaniu doustnym	Okres półtrwania T ½ (godz.)	Zakres dawki	Metabolizm
Zolpidem	0,5–3,0	70%	0,7–3,5	5–10 mg	CYP 3A4, 2C9, 1A2
Zopiklon	1,5–2,0	75–80%	~ 5,0	3,75–7,5 mg	CYP 3A4, 2C8
Zaleplon	~ 1,0	30%	1,0	10 mg	Oksydaza aldehydowa CYP 3A4
Eszopiklon	~ 1,0	75–80%	~ 6,0	1–3 mg	CYP 3A4, 2E1

- rozwój tolerancji lub uzależnienia,
- bezsenność z odbicia,
- reakcje paradoksalne: niepokój, pobudzenie, agresja,
- resztkowa sedacja w ciągu dnia,
- amnezja następcza,
- lęk,
- upośledzenie funkcji poznawczych i koordynacji ruchowej,
- zwiększone ryzyko upadków i złamań.

Leki o krótkim okresie półtrwania mogą mieć mniej działań niepożądanych, szczególnie wywoływać mniejszą senność następnego dnia [2, 5, 12, 31]. Zalecane jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, a następnie jej modyfikacja w zależności od efektów i/lub wystąpienia działań niepożądanych [32]. Osoby starsze są wrażliwsze na BZD, co predysponuje je do przedłużonej sedacji oraz większego ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych [33]. Wynika to też z faktu możliwego nawet 5–6-krotnego wydłużenia okresu ich półtrwania, będącego konsekwencją zwiększenia objętości tkanki tłuszczowej, zmniejszenia całkowitej ilości wody oraz zawartości białka w surowicy krwi u osób w podeszłym wieku [1, 34]. Amerykańska Agencja Żywności i leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła do krótkotrwałego leczenia bezsenności temazepam (Signopam<sup>®</sup>, t max 50 min, t 1/2 7–11 godz.), estazolam (Estazolam<sup>®</sup>, t max 2 godz., t 1/2 10–24 godz.) oraz nie dostępne w Polsce triazolam, flurazepam i quazepam [33]. Według AASM w przypadku trudności z zasypianiem można stosować

temazepam lub triazolam, natomiast w przypadku problemów z utrzymaniem ciągłości snu jedynie temazepam [28]. Z kolei spośród leków grupy „Z” FDA zatwierdziła zolpidem (Nasen<sup>®</sup>, Polsen<sup>®</sup>, Stilnox<sup>®</sup>, Onirex<sup>®</sup>), zaleplon (Morfeo<sup>®</sup>) i eszopiklon (Esogno<sup>®</sup>). W Europie i Polsce dostępne są też preparaty zopiklonu (Imovane<sup>®</sup>, Dobroson<sup>®</sup>, Senzop<sup>®</sup>) (tab. 1).

Spośród wszystkich leków grupy „Z” zaleplon ma najkrótszy t max i okres półtrwania, stąd zdecydowanie lepszy wpływ na indukcję niż na utrzymanie snu. Nie powinien być stosowany przed lub bezpośrednio po posiłku, ponieważ zmniejsza to jego wchłanianie o około 1/3 i opóźnia t max o około 2 godz. Niska biodostępność zaleplonu wynika z silnego efektu pierwszego przejścia i dlatego w przypadku osób z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć jego dawkę (nerki metabolizują zaleplon w minimalnym stopniu). Wykazuje przy tym niewiele istotnych interakcji, ponieważ jego głównym szlakiem metabolicznym jest oksydaza aldehydowa [35, 36].

Ezopiklon to lek grupy „Z” o z kolei najdłuższym okresie półtrwania. Jest enancjomerem „S” zopiklonu o porównywalnej skuteczności, chociaż ocena polisomnograficzna wykazała istotną statystycznie przewagę ezopiklonu pod względem wydłużenia całkowitego czasu trwania oraz wydajności snu. Profil bezpieczeństwa obu leków jest porównywalny, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia smaku, ból i zawroty głowy oraz drażliwość i nudności [37]. Warto

pamiętać, że w przypadku równoczesnego stosowania leków o działaniu hamującym na cytochrom P450 CYP3A4, takich jak erytromycyna i klarytromycyna, itrakonazol i ketokonazol, werapamil i diltiazem, rytonawir i sok z grejfruta, może dojść do zwiększenia stężenia leków grupy „Z” metabolizowanych przez CYP3A4, czyli zolpidemu, zopiklonu, ezopiklonu.

### LEKI PRZECIWDOPRESYJNE

Pomimo, że jedynie doxepina została w marcu 2010 roku zatwierdzona przez FDA, to również dwa inne leki przeciwdopresyjne, czyli trazodon i mirtazapina są powszechnie, chociaż *off label* stosowane w leczeniu bezsenności. Trazodon (Trittico®) jest po lekach nasennych grupy „Z”, a przed BZD najczęściej zapisywanym lekiem na bezsenność w Stanach Zjednoczonych [38]. Trazodon, antagonist receptorów serotoninowego 5-HT<sub>2</sub>, histaminowego H<sub>1</sub> oraz  $\alpha$ <sub>1</sub> i  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergicznych (nie wielki efekt antycholinergiczny), stosowany w dawkach 25–100 mg jest skuteczny w przypadku bezsenności pierwotnej i wtórnej. Nie zmniejsza latencji snu, zmniejsza natomiast liczbę wczesnych przebudzeń i poprawia jakość snu. Stosowanie trazodonu jest korzystniejsze w sytuacji problemów z utrzymaniem niż inicjacją snu [39, 40]. Ponadto:

- poprawia jakość snu w przypadku bólu somatycznego,
- jest bardzo skuteczny w przypadku pacjentów z chorobą Alzheimera,
- jest preferowany w przypadku bezsenności towarzyszącej epizodom depresji.

Działania niepożądane występują rzadko i są dosyć łagodne: hipotonia ortostatyczna, senność w ciągu dnia, ból głowy, nudności i brak apetytu, priapizm, bardzo rzadko złośliwy zespół neuroleptyczny czy wydłużenie odstępu QTc [39, 41–44].

Doxepina (Doxepin®), antagonist receptorów histaminowego H<sub>1</sub>, została zatwierdzona przez FDA do leczenia bezsenności w dawkach 3–6 mg. Zmniejsza latencję snu oraz

liczbę przebudzeń, poprawia długość i jakość snu, nie powodując resztkowej sedacji następnego dnia oraz innych znaczących działań niepożądanych. Powinna być stosowana około 30 minut przed posiłkiem, ponieważ zwiększa on wchłanianie o około 40% i przesuwa t<sub>max</sub> o około 3 godziny [6, 26, 45].

Mirtazapina (Mirtagen®, Mirtor®, Mirzaten®), silny antagonist receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub> oraz histaminowego H<sub>1</sub>, hamuje też presynaptyczne receptory  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergiczne, zwiększając w konsekwencji uwalnianie serotoniny i noradrenaliny (efekt przeciwdopresyjny). Oprócz poprawy latencji snu, zmniejszenia liczby przebudzeń i poprawy jakości snu, działa przeciwłękowo i przeciwwymiotnie, poprawia też apetyt. W dawkach 15–45 mg mirtazapina może być korzystna w sytuacji współistnienia depresji, nie ma wskazań do jej stosowania w bezsenności pierwotnej. U osób w podeszłym wieku oraz z umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem wątroby lub nerek, klirens mirtazapiny może ulec znacznemu zmniejszeniu. Zasadniczo dobrze tolerowana, rzadko wywołuje przedłużoną sedację, przyrost masy ciała, uczucie suchości w jamie ustnej i zaparcia [1, 33, 46, 47].

### LEKI PRZECIWPSPYCHOTYCZNE

Leki przeciwpsychotyczne są często stosowane u osób w podeszłym wieku, szczególnie w przypadku współwystępowania zaburzeń behawioralnych i depresji z bezsennością. Spośród atypowych najsilniejszą sedację wywołują klozapina, olanzapina i quetiapina, słabszą risperidon. Ponieważ brak jest wiarygodnych danych co do ich skuteczności, nie ma też badań porównawczych z innymi lekami nasennymi oraz ze względu na wywoływane działania niepożądane: 1) dwukrotny wzrost zdarzeń sercowo-naczyniowych, udarów mózgu i ogólnej śmiertelności, 2) wysokie ryzyko hipotonii ortostatycznej i upadków, 3) wydłużanie odstępu QTc, 4) ryzyko agranulocytozy, korzyści ze stosowania leków

Tabela 2. Wybór leków nasennych wg klinicznych objawów bezsenności [26, 28]

Zaburzenia latencji snu	Zaburzenia utrzymania snu
Leki grupy „Z”: zolpidem* zopiklon* zaleplon* eszopiklon*	Leki przeciwdepresyjne: trazodon* doxepina* mirtazapina*
Benzodiazepiny: temazepam* triazolam	Antagonista receptora oreksyny suworeksant
Agonista melatoniny: ramelteon	Preparaty melatoniny o przedłużonym działaniu

\*dostępne w Polsce

przeciwpsychotycznych w leczeniu bezsenności nie przewyższają ryzyka [48–50].

### GABAPENTYNA I MELATONINA

Gabapentyna (Gabapentin<sup>®</sup>, Neurontin<sup>®</sup>, Symleptic<sup>®</sup>) jest strukturalnym analogiem GABA, skutecznym w przypadku bezsenności u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg lub przewlekłym bólem neuropatycznym. Dane dotyczące jej stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone [51, 52]. Dodatkowo konieczna jest modyfikacja dawki leku w zależności od poziomu wydolności nerek. Może wywołać nadmierną senność w ciągu dnia oraz zawroty głowy [33, 53]. W porównaniu z pregabalina jest mniej skuteczna w leczeniu bólu, wykazuje natomiast lepszy wpływ na objawy leku i zmęczenia [54].

Melatonina to hormon produkowany przez szyszynkę, który bierze udział w regulacji rytmu dobowego. Została zarejestrowana w Europie (Circadin<sup>®</sup>) do krótkotrwałego leczenia bezsenności u osób w wieku 55 lat i starszych [55]. Zalecane jest stosowanie preparatów długodziałających, które utrzymują swoje stężenie przez 8–10 godzin, naśladując profil wydzielania melatoniny, na dwie godziny przed zaplanowanym snem (posiłek zmniejsza wchłanianie) [6, 26].

Istnieją jedynie ograniczone badania dotyczące stosowania preparatów waleriany, która

działa poprzez interakcję z GABA i jego receptorami [12]. Wytyczne AASM i ESRS nie zalecają ich stosowania [12, 28].

### LEKI NIEDOSTĘPNE W POLSCE

Ramelteon (Rozerem<sup>®</sup>) został zarejestrowany przez FDA do leczenia bezsenności w 2005 roku. Jest agonistą receptora melatoniny MT1 i MT2. Stosowany w dawkach 4–8 mg zmniejsza latencje snu, mniej skutecznie go utrzymuje i poprawia jakość. Nie wymaga dostosowania dawki ze względu na wiek. Jest bezpieczniejszy od BZD i leków grupy „Z”, ponieważ:

- nie wywołuje głębokiej sedacji,
- nie wywołuje uzależnienia,
- nie pogarsza pamięci,
- nie zwiększa ryzyka upadku,
- nie wywołuje objawów odstawienia i bezsenności z odbicia.

Działania niepożądane są porównywalne z placebo: bóle głowy, senność, zapalenie nosa/gardła. Według AAS oraz *American College of Physicians (ACP)* może stanowić wczesną opcję terapeutyczną dla starszych pacjentów po CBT-I, przed BDZ i lekami grupy „Z” [1, 6, 26, 28, 29, 33].

Suworeksant (Belsomra<sup>®</sup>), antagonistą receptora oreksyny OX1 i OX2, został zarejestrowany przez FDA do leczenia bezsenności w 2014 roku. W dawce do 20 mg poprawia

latencję i całkowity czas trwania snu [1, 6]. Ostrożność zalecana jest u osób otyłych i ze schorzeniami układu oddechowego. Zasadniczo jest oceniany jako skuteczny i dobrze tolerowany. Brakuje jednak badań porównawczych i obserwacji długoterminowych [6, 56–58] (tab. 2).

W przypadku zlecenia leków nasennych należy brać pod uwagę rytm snu i czuwania, każdego konkretnego pacjenta. Wykazano, że w grupie osób zgłaszających satysfakcję ze snu, czas od momentu zażycia leku do porannej pobudki wynosił 7,2 godziny. W grupie niezadowolonych było to 9,3 godziny [59]. Wskazuje się więc, że leki nasenne powinny być stosowane 7 godzin przed zaplanowanym przebudzeniem, a nie 30 minut przed położeniem się do łóżka. Można też zalecać zażywanie ich 9 godzin przed poranną pobudką i kładzenie się spać 2 godziny później [26].

### PODSUMOWANIE

Obok terapii poznawczo-behawioralnej, leki nasenne stanowią ważną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z bezsennością. Ostateczna decyzja o ich zastosowaniu w warunkach gabinetu lekarza opieki podstawowej, szczególnie u osób w podeszłym wieku powinna być ostrożna i wyważona. Należy wykorzystać wcześniej możliwości nefarmakologiczne, co w praktyce jest często bardzo trudne, jednak nie niemożliwe, uzyskać świadomą zgodę pacjenta oraz ocenić wszystkie okoliczności, w tym obok korzyści również potencjalne ryzyko, które zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, może być znacząco wysokie. Należy też postarać się o w miarę optymalne dostosowanie konkretnych leków nasennych do klinicznych objawów bezsenności występujących u poszczególnych pacjentów.

### PIŚMIENNICTWO:

- Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14(6): 1017–1024, doi: [10.5664/jcsm.7172](https://doi.org/10.5664/jcsm.7172), indexed in Pubmed: [29852897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852897/).
- Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013; 309(7): 706–716, doi: [10.1001/jama.2013.193](https://doi.org/10.1001/jama.2013.193), indexed in Pubmed: [23423416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423416/).
- Morin CM, LeBlanc M, Bélanger L, et al. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry*. 2011; 56(9): 540–548, doi: [10.1177/070674371105600905](https://doi.org/10.1177/070674371105600905), indexed in Pubmed: [21959029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21959029/).
- Sateia M. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. 2014; 146(5): 1387–1394, doi: [10.1378/chest.14-0970](https://doi.org/10.1378/chest.14-0970).
- Wennberg AM, Canham SL, Smith MT, et al. Optimizing sleep in older adults: treating insomnia. *Maturitas*. 2013; 76(3): 247–252, doi: [10.1016/j.maturitas.2013.05.007](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.007), indexed in Pubmed: [23746664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746664/).
- Bollu PC, Kaur H, Hepburn M, et al. Sleep and Parkinson Disease. *Mo Med*. 2017; 114(5): 381–386, indexed in Pubmed: [30228640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228640/).
- Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, et al. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(13): 2409–2419, doi: [10.2174/1381612811319130009](https://doi.org/10.2174/1381612811319130009), indexed in Pubmed: [23173590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23173590/).
- Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep*. 2010; 33(12): 1633–1640, doi: [10.1093/sleep/33.12.1633](https://doi.org/10.1093/sleep/33.12.1633), indexed in Pubmed: [21120125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21120125/).
- 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](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70172-3), indexed in Pubmed: [25231524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231524/).
- Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest*. 2017; 152(2): 435–444, doi: [10.1016/j.chest.2017.01.026](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026), indexed in Pubmed: [28153671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153671/).
- Zheng B, Yu C, Lv J, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. 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](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008581), indexed in Pubmed: [31694922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31694922/).
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017; 26(6): 675–700, doi: [10.1111/jsr.12594](https://doi.org/10.1111/jsr.12594), indexed in Pubmed: [28875581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875581/).
- <https://www.sleepassociation.org/>.
- Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 2018; 13(1): 1–11, doi: [10.1016/j.jsmc.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.001), indexed in Pubmed: [29412976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29412976/).
- Moraes W, Piovezan R, Poyares D, et al. Effects of aging on sleep structure throughout adulthood: a population-based study. *Sleep Med*. 2014; 15(4): 401–409, doi: [10.1016/j.sleep.2013.11.791](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.791), indexed in Pubmed: [24657204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657204/).
- 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(7): 1255–1273, doi: [10.1093/sleep/27.7.1255](https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255), indexed in Pubmed: [15586779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15586779/).
- Iwańczuk W, Guźniczak P. Neurofizjologiczne uwarunkowania procesów snu, czuwania, świadomości i przytomności. Część 2. Anestezjologia Intensyw-



- na Terapia. 2015; 47(2): 168–174, doi: [10.5603/ait.2015.0016](https://doi.org/10.5603/ait.2015.0016).
21. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and non-pharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020; 26(4 Suppl): S76–S84, doi: [10.37765/ajmc.2020.42769](https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769), indexed in Pubmed: [32282177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282177/).
  22. Engelberth R, Pontes Ade, Fiuza F, et al. Changes in the suprachiasmatic nucleus during aging: Implications for biological rhythms. *Psychology & Neuroscience*. 2013; 6(3): 287–297, doi: [10.3922/j.psn.2013.3.07](https://doi.org/10.3922/j.psn.2013.3.07).
  23. 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): 1542–1551, doi: [10.1093/sleep/27.8.1542](https://doi.org/10.1093/sleep/27.8.1542), indexed in Pubmed: [15683146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15683146/).
  24. Štefan L, Virgoč 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), doi: [10.3390/ijerph15112512](https://doi.org/10.3390/ijerph15112512), indexed in Pubmed: [30423981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423981/).
  25. Medrano-Martínez P, Ramos-Platón MJ. [Cognitive and emotional alterations in chronic insomnia]. *Rev Neurol*. 2016; 62(4): 170–178, indexed in Pubmed: [26860722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26860722/).
  26. van de Laar M, Verbeek I, Pevernagie D, et al. The role of personality traits in insomnia. *Sleep Med Rev*. 2010; 14(1): 61–68, doi: [10.1016/j.smrv.2009.07.007](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.07.007), indexed in Pubmed: [19897388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19897388/).
  27. Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and sleep reactivity: a prospective investigation of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep*. 2014; 37(8): 1295–1304, doi: [10.5665/sleep.3916](https://doi.org/10.5665/sleep.3916), indexed in Pubmed: [25083009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083009/).
  28. Mc Carthy CE. Sleep Disturbance, Sleep Disorders and Co-Morbidities in the Care of the Older Person. *Med Sci (Basel)*. 2021; 9(2), doi: [10.3390/medsci9020031](https://doi.org/10.3390/medsci9020031), indexed in Pubmed: [34063838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34063838/).
  29. 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): 1048–1059, doi: [10.30773/pi.2020.0146](https://doi.org/10.30773/pi.2020.0146), indexed in Pubmed: [33198436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198436/).
  30. Lichstein KL, Durrence HH, Taylor DJ, et al. Quantitative criteria for insomnia. *Behav Res Ther*. 2003; 41(4): 427–445, doi: [10.1016/s0005-7967\(02\)00023-2](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(02)00023-2), indexed in Pubmed: [12643966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12643966/).
  31. 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(2): 307–349, doi: [10.5664/jcsm.6470](https://doi.org/10.5664/jcsm.6470), indexed in Pubmed: [27998379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998379/).
  32. 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(2): 125–133, doi: [10.7326/M15-2175](https://doi.org/10.7326/M15-2175), indexed in Pubmed: [27136449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27136449/).
  33. MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clin Ther*. 2014; 36(11): 1676–1701, doi: [10.1016/j.clinthera.2014.09.017](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.09.017), indexed in Pubmed: [25455931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455931/).
  34. Berry SD, Lee Y, Cai S, et al. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(9): 754–761, doi: [10.1001/jamainternmed.2013.3795](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3795), indexed in Pubmed: [23460413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460413/).
  35. 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: 185–198.
  36. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther*. 2016; 38(11): 2340–2372, doi: [10.1016/j.clinthera.2016.09.010](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.010), indexed in Pubmed: [27751669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751669/).
  37. Dailly E, Bourin M. The use of benzodiazepines in the aged patient: clinical and pharmacological considerations. *Pak J Pharm Sci*. 2008; 21(2): 144–150, indexed in Pubmed: [18390445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390445/).
  38. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol*. 2013; 9(2): 155–162, doi: [10.1007/s13181-013-0292-0](https://doi.org/10.1007/s13181-013-0292-0), indexed in Pubmed: [23404347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23404347/).
  39. Bhandari P, Sapra A. Zaleplon. *StatPearls [Internet]* 2021. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;.
  40. Pinto LR, Bittencourt LR, Treptow EC, et al. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics*. 2016; 71(1): 5–9, doi: [10.6061/clinics/2016\(01\)02](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(01)02).
  41. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(5): 733–747, doi: [10.1517/14740338.2015.1014796](https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1014796), indexed in Pubmed: [25691075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691075/).
  42. 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](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.01.010), indexed in Pubmed: [29680424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680424/).
  43. Generali JA, Cada DJ. Trazodone: Insomnia (Adults). *Hosp Pharm*. 2015; 50(5): 367–369, doi: [10.1310/hpj5005-367](https://doi.org/10.1310/hpj5005-367), indexed in Pubmed: [26405321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405321/).
  44. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodon for Insomnia: A Systemic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017; 14(7-8): 24–34.
  45. 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): 148–163, doi: [10.1159/000085207](https://doi.org/10.1159/000085207), indexed in Pubmed: [15838186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15838186/).
  46. 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): 1565–1574, doi: [10.1016/j.jagp.2013.12.174](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.12.174), indexed in Pubmed: [24495406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495406/).
  47. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major

- depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012; 26(12): 1033–1049, doi: [10.1007/s40263-012-0010-5](https://doi.org/10.1007/s40263-012-0010-5), indexed in Pubmed: [23192413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23192413/).
48. 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): 1553–1561, doi: [10.1093/sleep/33.11.1553](https://doi.org/10.1093/sleep/33.11.1553), indexed in Pubmed: [21102997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21102997/).
  49. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, et al. 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, doi: [10.1177/0269881116681399](https://doi.org/10.1177/0269881116681399), indexed in Pubmed: [28093029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093029/).
  50. Jilani TN, Gibbons JR, Faizy RM et al. Mirtazapine. [Updated 2021 Aug 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519059/> (1.01.2021).
  51. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004; 6(Suppl 2): 3–7, indexed in Pubmed: [16001094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001094/).
  52. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, et al. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med*. 2016; 22: 13–17, doi: [10.1016/j.sleep.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.003), indexed in Pubmed: [27544830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27544830/).
  53. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med*. 2021; 88(5): 286–294, doi: [10.3949/ccjm.88a.20031](https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20031), indexed in Pubmed: [33941603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941603/).
  54. Lee DO, Buchfuhrer MJ, Garcia-Borreguero D, et al. Efficacy of gabapentin enacarbil in adult patients with severe primary restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2016; 19: 50–56, doi: [10.1016/j.sleep.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.11.002), indexed in Pubmed: [27198947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27198947/).
  55. Liu GJ, Karim MdR, Xu LiLi, 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](https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00316), indexed in Pubmed: [28769860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28769860/).
  56. Fleet JL, Dixon SN, Kuwornu PJ, et al. Gabapentin dose and the 30-day risk of altered mental status in older adults: A retrospective population-based study. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0193134, doi: [10.1371/journal.pone.0193134](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193134), indexed in Pubmed: [29538407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29538407/).
  57. 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): 279–287, doi: [10.2174/1574887116666210201110507](https://doi.org/10.2174/1574887116666210201110507), indexed in Pubmed: [33563173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33563173/).
  58. 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; 27(1): 87–98, doi: [10.1185/03007995.2010.537317](https://doi.org/10.1185/03007995.2010.537317), indexed in Pubmed: [21091391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091391/).
  59. Rhyne DN, Anderson SL. Suvorexant in insomnia: efficacy, safety and place in therapy. *Ther Adv Drug Saf*. 2015; 6(5): 189–195, doi: [10.1177/2042098615595359](https://doi.org/10.1177/2042098615595359), indexed in Pubmed: [26478806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26478806/).
  60. Owen RT. Suvorexant: efficacy and safety profile of a dual orexin receptor antagonist in treating insomnia. *Drugs Today (Barc)*. 2016; 52(1): 29–40, doi: [10.1358/dot.2016.52.1.2439940](https://doi.org/10.1358/dot.2016.52.1.2439940), indexed in Pubmed: [26937493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26937493/).
  61. 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: 239–247, doi: [10.2147/NSS.S76910](https://doi.org/10.2147/NSS.S76910), indexed in Pubmed: [27471419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27471419/).
  62. Youn S, Choi B, Lee S, et al. Sleeping Pill Administration Time and Patient Subjective Satisfaction. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12(1): 57–62, doi: [10.5664/jcsm.5394](https://doi.org/10.5664/jcsm.5394), indexed in Pubmed: [26285113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26285113/).