

Leczenie farmakologiczne zaburzeń snu w chorobie Alzheimera

Pharmacologic treatment of sleep disturbances in Alzheimer disease

Marcin Kopka

Centrum Medyczne NeuroProtect, Warszawa

Psychiatria Spersonalizowana 2023; 2(2-3): 76–81

DOI: <https://doi.org/10.5114/psychs.2023.131535>

Streszczenie

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD) jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym charakteryzującym się odkładaniem β -amyloidu oraz splątków neurofibrylarnych z białka tau. Szacuje się, że zaburzenia snu występują nawet u 66% osób z AD. Najczęstszymi skargami są bezsenność, fragmentacja snu oraz nadmierna senność w ciągu dnia. Zaburzenia snu mają negatywny wpływ na funkcje poznawcze chorych, zwiększając ryzyko progresji AD oraz często są istotnym czynnikiem przy podejmowaniu decyzji o umieszczeniu pacjenta domu opieki. W leczeniu farmakologicznym zaburzeń snu u pacjentów z AD stosuje się: melatoninę, benzodiazepiny, agonistów receptora niebenzodiazepinowego, leki przeciwdepresyjne oraz podwójnych antagonistów receptora oreksyny. Wyniki badań sugerują, że jest mało prawdopodobne, aby melatonina była skuteczna w leczeniu zaburzeń snu u osób z otępieniem o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Konieczne są badania na większych grupach, aby móc wyciągnąć ostateczne wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka, jednak z dostępnych danych wynika, że trazodon stosowany w małej dawce (50 mg) może poprawiać sen w tej populacji. Podwójni antagoniści receptora oreksyny mogą prawdopodobnie korzystnie wpływać na sen u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną AD. Leczenie zaburzeń snu u osób w starszym wieku pozostaje wyzwaniem dla klinicystów z uwagi na ograniczoną ilość danych. Stosowanie niektórych leków, takich jak benzodiazepiny, może prowadzić do zwiększenia ryzyka upadków, uzależnienia, a nawet mieć negatywny wpływ na funkcje poznawcze.

Słowa kluczowe: leczenie, choroba Alzheimera, sen, trazodon.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by the deposition of amyloid- β and neurofibrillary tau tangles. It is estimated that sleep disturbances affects even 66% patients with AD. The most common complaints are insomnia, sleep fragmentation and excessive daytime sleepiness. Sleep problems have negative impact on cognitive function of patients, increase risk of progression of AD and are significant factor in decisions to admit a person with dementia to institutional care. The pharmacological treatment options for sleep disturbances in patients with AD insomnia include benzodiazepines, tricyclic antidepressants, melatonin agonists and dual orexin receptor antagonists. The results of studies suggest that melatonin is unlikely to be of effective in treatment of sleep disturbances in patients with moderate-to-severe dementia. Although a larger trial is needed to be able to draw a more definitive conclusion on the balance of risks and benefits available evidence suggest that a low dose (50 mg) of trazodone improves sleep in this population. Dual orexin receptor antagonists may probably improve some aspects of sleep in people with mild-to-moderate AD. The treatment of sleep disturbances in elderly patient remains a challenge due to limited evidence. Moreover some of the drugs such as benzodiazepines may increase the risk of falls, drug dependence or even cognitive impairment.

Key words: therapeutics, Alzheimer disease, sleep, trazodone.

Autor do korespondencji:

dr n. med. Marcin Kopka, Centrum Medyczne NeuroProtect, ul. Kludyń 16C, 01-684 Warszawa, e-mail: mkopka@neuroprotect.pl

Wstęp

Choroba Alzheimerza (*Alzheimer's disease* – AD) jest postępującym schorzeniem neurodegeneracyjnym charakteryzującym odkładaniem się białek β -amyloidu oraz tau, co z czasem prowadzi do zaniku neuronów oraz wystąpienia zaburzeń poznawczych [1]. Jeśli złoży patologicznych białek są zlokalizowane w obszarach kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania rytmów okołodobowych (w tym w jądrze nadskrzyżowaniowym – *suprachiasmatic nucleus*) może dojść do zaburzeń snu [2]. Szacowana częstość ich występowania u osób z AD różni się w zależności od ich nasilenia oraz stosowanej metody, ale może wynosić nawet 66% [3]. Zaburzenia rytmów okołodobowych w AD charakteryzują się między innymi obniżoną jakością snu, zwiększeniem fragmentacji snu i liczby wybudzeń, skróceniem całkowitego czasu trwania snu oraz nadmierną sennością w ciągu dnia [4]. Zaburzenia snu mają negatywny wpływ na funkcje poznawcze oraz zwiększają ryzyko progresji AD [5, 6]. Ponadto warto podkreślić, że stanowią obciążenie dla opiekunów chorych, u których często rozpoznawana jest depresja [7, 8]. Z powodu zaburzeń rytmu okołodobowego chorzy nierzadko są umieszczani w domach opieki [9, 10].

Zgodnie z rekomendacjami leczenie zaburzeń snu w AD należy rozpoczynać od postępowania pozafarmakologicznego [11]. Ma ono ograniczoną skuteczność i z powodu braku jednoznacznych dowodów nie może być rekomendowane do stosowania na szerszą skalę [12].

Celem niniejszego artykułu poglądowego jest przegląd leków stosowanych w terapii zaburzeń snu u osób z AD.

Melatonina

Istnieją teoretyczne podstawy przemawiające za stosowaniem melatoniny w leczeniu zaburzeń snu związanych z demencją [13, 14]. Melatonina to hormon produkowany przez szyszynkę, którego wydzielanie jest stymulowane w ciemności i hamowane przez światło [15]. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że jest ona zaangażowana w regulację i kontrolę rytmów okołodobowych u ludzi [16, 17]. Ponadto aktywność melatoniny u chorych z otępieniem jest zmniejszona [18]. W Stanach Zjednoczonych melatonina jest zarejestrowana jako suplement, a w Europie jako lek do krótkotrwałego (poniżej 13 tygodni) leczenia bezsenności u dorosłych powyżej 55 lat, pomimo dowodów na jej umiarkowaną skuteczność [19].

Wpływ melatoniny na zaburzenia snu w AD oceniano w kilku randomizowanych badaniach kontrolowanych [20–24]. Nie odnotowano jej korzystnego oddziaływania na czas i jakość snu oraz liczbę wybudzeń w badaniu na małej grupie 25 chorych z otępieniem oraz współistniejącymi zaburzeniami snu [21]. W innym badaniu u 31 chorych z łagodnym i umiarkowanym nasileniem AD wykazano po 8 tygodniach poprawę jakości snu ocenianą za pomocą kwestionariusza *Pittsburg Sleep Quality Index* (PSQI), jednak różnice między przyjmującymi melatoninę (w dawce 5 mg dziennie) a placebo nie były istotne [22]. W wielośrodkowym badaniu na grupie 151 chorych po 8 tygodniach odnotowano trend wydłużania się czasu snu (ocena za pomocą aktyigrafii) u pacjentów leczonych melatoniną (zarówno w dawce 10 mg o natychmiastowym uwalnianiu, jak i 2,5 mg o przedłużonym uwalnianiu) w porównaniu z placebo, ale różnica nie była istotna statystycznie [23]. W trwającym 6 miesięcy wielośrodkowym badaniu na grupie 80 chorych z łagodną i umiarkowaną AD wykazano korzystny wpływ na funkcje poznawcze oraz parametry snu w grupie stosującej melatoninę (w dawce 2 mg na dobę) w terapii dodanej do inhibitorów cholinesterazy w porównaniu z placebo [24]. Wynik w skali *Mini Mental State Examination* (MMSE) znacznie się pogorszył w grupie placebo w porównaniu z grupą leczoną ($p = 0,044$). Podobnie znacząco klinicznie i statystycznie poprawę odnotowano w aktywnościach dnia codziennego ocenianych w skali *Instrumental Activities of Daily Living* (AIDL) ($p = 0,004$). Nie zaobserwowano natomiast różnic między badanymi grupami w skali *AD Assessment Scale – Cognition* (ADAS-Cog). Korzyści z terapii były wyraźniejsze u chorych ze współistniejącą bezsennością (definiowaną w pracy jako wynik > 6 w skali PSQI). Stwierdzono ją jedynie u 13 badanych. Chociaż konieczne jest potwierdzenie wyników w badaniach na większych grupach, to zdaniem autorów mogą one wskazywać na istotną rolę snu w procesach zapamiętywania [24].

Zgodnie z wynikami przeglądu bazy Cochrane opublikowanego w 2020 r. na podstawie czterech randomizowanych badań kontrolowanych z placebo (obejmujących łącznie 222 uczestników) nie wykazano korzystnego działania melatoniny u chorych z umiarkowaną i zaawansowaną AD [25].

Benzodiazepiny

Zgodnie z zaleceniami dobrej praktyki klinicznej benzodiazepiny powinny być stosowane przez ogra-

niczony czas (do kilku tygodni), jednak wielu chorych przyjmuje je przez lata [26]. Długotrwała terapia benzodiazepinami zwiększa ryzyko upadków, uzależnienia i wystąpienia zespołów z odstawienia [27]. U chorych z otępieniem przyjmujących benzodiazepiny ryzyko upadków jest większe niż u przyjmujących leki przeciwdepresyjne oraz przeciwpsychotyczne [28].

Szacuje się, że odsetek chorych na AD przyjmujących benzodiazepiny wynosi 8,5–20% [29]. Dane z domów pomocy w Belgii sugerują, że przekracza nawet 50% [30]. Wyniki niektórych badań kohortowych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia AD przy długotrwałym stosowaniu benzodiazepin [31], natomiast inne sugerują ich działanie neuroprotektyjne [32]. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego benzodiazepiny nie powinny być stosowane u osób z AD [29]. Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne nie rekomenduje stosowania benzodiazepin ani niebenzodiazepin u chorych w starszym wieku [33].

Leki przeciwdepresyjne

W terapii zaburzeń snu (również u chorych z otępieniem) stosowane są niektóre leki przeciwdepresyjne, takie jak trazodon, mitrazapina czy mianseryna.

Trazodon jest uważany za lek o wielokierunkowym mechanizmie działania w zależności od stosowanej dawki [34]. Jego skuteczność w leczeniu zaburzeń snu w AD oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym na grupie 30 chorych z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem otępienia [35]. Po 2 tygodniach terapii w grupie leczonej wykazano wydłużenie całkowitego czasu snu o 42,5 minuty (o 8,5%) w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto u co najmniej 60% leczonych trazodonem i 33% przyjmujących placebo wydłużył się on o co najmniej 30 minut. Chociaż obserwowano trend zmniejszania liczby wybudzeń, to różnice między badanymi grupami nie były istotne. Ogólnie leczenie trazodonem było dobrze tolerowane. Objawy uboczne miały charakter przemijający i małe nasilenie, co było zgodne z innymi badaniami. Ponadto nie wykazano negatywnego wpływu trazodonu na nadmierną senność w ciągu dnia oraz funkcje poznawcze [35].

W retrospektywnym, otwartym badaniu oceniającym skuteczność mianseryny (stosowanej w dawce 30 mg na dobę) u 10 z 16 chorych z otępieniem i zaburzeniami snu wykazano poprawę jakości snu ocenianą za pomocą *Neuropsychiatric Inventory* [36, 37].

Wyniki retrospektywnego badania sugerowały skuteczność mirtazapiny, ale nie potwierdziło tego randomizowane badanie kontrolowane [38]. Chociaż mitrazapina podawana w dawce 15 mg na dobę

wydłużyła w porównaniu z placebo czas trwania nocnego snu o 55 minut, to nie było istotnej różnicy między badanymi grupami. Wskazywano, że przyczyną mogła być mała liczebność badanej grupy (24 chorych z AD i zaburzeniami snu). Do badania włączono liczną grupę, ale u części chorych nie uzyskano wiarygodnych danych z aktyigrafii [38].

Inhibitory oreksyny

W 1998 r. dwóch badaczy niezależnie od siebie odkryło tę samą cząsteczkę. Nazwali ją hipokretyna oraz oreksyna (nazwa używana obecnie) [39, 40]. Wczesne przesłanki wskazujące na kluczową rolę oreksyny w utrzymaniu czuwania pochodziły z badań na myszach pozbawionych genu niezbędnego do produkcji oreksyny oraz psach z mutacjami w obrębie receptora oreksyny, które miały objawy przypominające narkolepsję u ludzi [41, 42]. Wysoki poziom oreksyny jest wiązany zarówno z zaburzeniami snu, jak i zaburzeniami poznawczymi u osób z AD [43]. Skuteczne może być stosowanie podwójnych antagonistów receptora oreksyny (*dual orexin receptor antagonists* – DORA) [44].

Jednym z nich jest lemboreksant, zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie oraz Japonii w leczeniu bezsenności u osób dorosłych [45]. Przydatność lemboreksantu potwierdzono w wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu drugiej fazy [46]. Włączono do niego 62 osoby z AD o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, które randomizowano do grup leczonych lemboreksantem (w jednorazowych dawkach dobowych: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg lub 15 mg) lub placebo. Po miesiącu terapii stwierdzono poprawę parametrów aktyigrafii wskazujących na większe zróżnicowanie między aktywnością chorych w dzień i w nocy w grupie leczonej wszystkimi dawkami lemboreksantu w porównaniu z placebo. Poprawa była istotna statystycznie dla dawek 5 mg i 15 mg ($p < 0,05$). Nie odnotowano poważnych objawów ubocznych ani pogorszenia funkcji poznawczych (oceniane za pomocą MMSE i ADAS-Cog) [46].

Drugim lekiem z grupy DORA, którego przydatność potwierdzono w leczeniu zaburzeń snu u osób z AD, jest suworeksant. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 285 pacjentów było leczonych suworeksantem, a 142 przyjmowało placebo. Po miesiącu suworeksant istotnie w porównaniu z placebo wydłużył czas trwania nocnego snu (o 73 minuty vs o 45 minut, $p < 0,01$) [47]. Ponadto odsetki chorych, u których wydłużył się on o co najmniej 50 minut, w grupach leczonej i placebo wynosiły odpowied-

nio 62% vs 45% ($p = 0,002$). Najczęstszym objawem ubocznym była senność następnego dnia po przyjęciu leku (4,2% w grupie leczonej vs 1,4% w grupie kontrolnej). Miała ona zwykle nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i rzadko była przyczyną przerwania terapii [47]. Było to zgodne z opublikowanymi wcześniej wynikami badań oceniających suvoreksant u chorych z bezsennością, również w starszym wieku [48–50].

Zdaniem badaczy wyższa dawka suvoreksantu (40 mg dla pacjentów poniżej 65 lat, 30 mg powyżej) była bezpieczna i dobrze tolerowana, jednak *Food and Drug Administration* (FDA) zaaprobowała stosowanie tego leku w dawkach niższych (10–20 mg) w leczeniu bezsenności u osób dorosłych [51].

Podsumowanie

Leczenie zaburzeń snu u osób z AD pozostaje wyzwaniem dla klinicystów. Stosowanie niektórych leków może prowadzić do zwiększenia ryzyka upadków, uzależnienia, a nawet mieć negatywny wpływ na funkcje poznawcze.

Na podstawie przeglądu 9 badań w bazie Cochrane nie potwierdzono skuteczności melatoniny (w dawkach do 10 mg) w leczeniu zaburzeń snu w AD [25]. Niektóre dane wskazują na skuteczność trazodonu (w niskich dawkach – do 50 mg) oraz antagonistów oreksyny, jednak przed wyciągnięciem ostatecznych wniosków konieczne jest przeprowadzenie badań na dużych grupach [25]. Dotychczas nie przeprowadzono badań *head-to-head* porównujących skuteczność i bezpieczeństwo trazodonu i DORA.

Zgodnie z obowiązującymi polskimi rekomendacjami lekami pierwszego wyboru w leczeniu zaburzeń snu w otępieniu alzheimerowskim są: melatonina (10 mg na dobę), trazodon (25–150 mg na dobę) oraz mirtazapina (15–30 mg na dobę) [52]. Pomimo skuteczności w leczeniu zaburzeń snu u osób w starszym wieku należy stosować je z zachowaniem ostrożności.

Coraz więcej danych z literatury wskazuje na dwukierunkową zależność między zmianami patologicznymi a zaburzeniami snu w AD [53]. Można mieć nadzieję, że poprzez efektywne leczenie zaburzeń snu możemy korzystnie wpływać na spowolnienie progresji choroby.

Piśmiennictwo

- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL i wsp. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 795-804.
- Van Erum J, Van Dam D, De Deyn P. Sleep and Alzheimer's disease: a pivotal role for the suprachiasmatic nucleus. *Sleep Med Rev*. 2018; 40: 17-27.
- Guarnieri B, Adorni F, Musicco M i wsp. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33: 50-58.
- Lim M, Gerstner J, Holtzman D. The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: what do we know? *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4: 351-362.
- Lee JH, Bliwise DL, Ansari FP i wsp. Daytime sleepiness and functional impairment in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 620-626.
- Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2001; 15: 777-796.
- Donaldson C, Tarrrier N, Burns A. Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 248-256.
- Ownby RL, Peruyera G, Acevedo A i wsp. Subtypes of sleep problems in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 148-156.
- Shub D, Darvishi R, Kunik ME. Non-pharmacologic treatment of insomnia in persons with dementia. *Geriatrics* 2009; 64: 22-26.
- Hope T, Keene J, Gedling K i wsp. Predictors of institutionalization for people with dementia living at home with a carer. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 682-690.
- National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. www.nice.org.uk/guidance/ng97 (dostęp: 5 November 2020).
- Wilfling D, Calo S, Dichter MN i wsp. Non-pharmacological interventions for sleep disturbances in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 1: CD011881.
- Arendt J. Melatonin: a new probe in psychiatric investigation? *Br J Psychiatry* 1989; 155: 585-590.
- McGaffigan S, Bliwise DL. The treatment of sundowning: a selective review of pharmacological and nonpharmacological studies. *Drugs Aging* 1997; 10: 10-17.
- Tordjman S, Chokron S, Delorme R i wsp. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 434-443.

16. Lewy AJ, Sack RL, Blood ML i wsp. Melatonin marks circadian period position and resets the endogenous circadian pacemaker in humans. *Ciba Foundation Symposium* 1995; 183: 303-317; discussion 317-321
17. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR i wsp. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 200; 343: 1070-1077.
18. Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V i wsp. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol* 2005; 40: 911-925
19. Papillon-Ferland L, Mallet L. Should melatonin be used as a sleeping aid for elderly people? *Can J Hosp Pharm* 2019; 72: 327-330.
20. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ i wsp. Melatonin and bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Soc* 2008; 56: 239-246.
21. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J i wsp. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 1120-1127.
22. Morales-Delgado R, Camara-Lemarroy CR, Salina-Martinez R i wsp. A randomized placebo-controlled trial evaluating the effect of melatonin on sleep quality in patients with mild-moderate dementia. *Eur Geriatr Med* 2018; 9: 449-454.
23. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J i wsp. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003; 26: 893-901.
24. Wade AG, Farmer M, Harari H i wsp. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 947-961.
25. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11: CD009178.
26. American Geriatrics Society. Beers Criteria Update Expert American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-631.
27. Voyer P, Roussel ME, Berbiche D i wsp. Effectively detect dependence on benzodiazepines among community dwelling seniors by asking only two questions. *Ment Health Nurs* 2010; 17: 328-334.
28. Sterke CS, van Beeck EF, van der Velde N i wsp. New insights: dose-response relationship between psychotropic drugs and falls: a study in nursing home residents with dementia. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 947-955.
29. Defrancesco M, Marksteiner J, Fleischhacker WW i wsp. Use of benzodiazepines in Alzheimer's disease: a systematic review of literature. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18: pyv055.
30. Bourgeois J, Elseviers MM, Azermai M i wsp. Benzodiazepine use in Belgian nursing homes: a closer look into indications and dosages. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 833-844.
31. Cheng HT, Lin FJ, Erickson SR i wsp. The association between the use of zolpidem and the risk of Alzheimer's disease among older people. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 2488-2495.
32. Biétry FA, Pfeil AM, Reich O i wsp. Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer's disease: a case-control study based on Swiss claims data. *CNS Drugs* 2017; 31: 245-251.
33. American Geriatrics Society. Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 674-694.
34. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14: 536-546
35. Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL i wsp. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind and placebo controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 1565-1574.
36. Cummings JL, Mega M, Gray K i wsp. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
37. Camargos EF, Oliveira LF, Boaventura TD i wsp. Mianserin for the treatment of sleep disorders in patients with dementia: a retrospective open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 576-578.
38. Scoralick FM, Louzada LL, Quintas JL i wsp. Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics* 2017; 17: 89-96.
39. DeLecea L, Kilduff TS, Peyron C i wsp. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322-327.
40. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M i wsp. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
41. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM i wsp. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-451.
42. Lin L, Faraco J, Li R i wsp. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-376.
43. Liguori C, Nuccitelli M, Izzi F i wsp. Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2016; 40: 120-126.
44. Duncan MJ, Farlow H, Tirumalaraju C i wsp. Effects of the dual orexin receptor antagonist DORA-22 on sleep in 5XFAD mice. *Alzheimers Dement* 2019; 5: 70-80.
45. Dayvigo (lemborexant) tablets [package insert]. Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, 2019.
46. Moline M, Thein S, Bsharat M i wsp. Safety and efficacy of lemborexant in patients with irregular sleep-wake rhythm disorder and Alzheimer's disease dementia: results from a phase 2 randomized clinical trial. *J Prev Alzheimers Dis* 2021; 8: 7-18.

47. Herring WJ, Ceesay P, Snyder E i wsp. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimers Dement* 2020; 16: 541-551
48. Herring WJ, Connor KM, Snyder E i wsp. Suvorexant in elderly patients with insomnia: pooled analyses of data from phase III randomized controlled clinical trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017; 25: 791-802.
49. Michelson D, Snyder E, Paradis E i wsp. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 13: 461-471.
50. Herring WJ, Snyder E, Budd K i wsp. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology* 2012; 79: 2265-2274.
51. U.S. Food and Drug Administration (2014): FDA presentations for the May 22, 2013 meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Peripheraland-CentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/ucm346581.htm> (dostęp: 1 May 2014).
52. Parnowski T, Szczudlik A, Sobow T i wsp. Zaburzenia neuropsychiczne w otepieniach. Uaktualnione zasady terapii. Mediadore, Warszawa 2018.
53. Van Egroo M, Nargutas J, Chylinski D i wsp. Sleep-wake regulation and the hallmarks of the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Sleep* 2019; 42: zsz017.