

Mariusz Siemiński

Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Bezsenność – rozpoznanie i leczenie

Definicja

Bezsenność jest jedną z najczęściej zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości. Przez długi czas była traktowana jako objaw innych chorób, zwłaszcza zaburzeń nastroju, ale postęp wiedzy na temat patomechanizmów i konsekwencji bezsenności doprowadził do wyodrębnienia jej jako oddzielnej jednostki chorobowej.

Trzecia edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (*International Classification of Sleep Disorders – ICSD-III*) zredagowana przez *American Academy of Sleep Medicine* opisuje bezsenność jako sytuację, gdy pacjent ma problemy z inicjacją snu (wydłużona latencja zasypiania), jego utrzymaniem (pojawiające się w nocy wybudzenia ze współwystępującymi trudnościami w ponownym zaśnięciu) lub z przedwczesnymi wybudzeniami. Wynikające z tych objawów skrócenie snu nocnego prowadzi do przynajmniej jednej z następujących konsekwencji: zaburzeń funkcjonowania w ciągu dnia (zmęczenia lub złego samopoczucia), upośledzenia funkcji poznawczych, zaburzeń funkcjonowania społecznego, zaburzeń nastroju, uczucia dziennej senności, problemów behawioralnych, spadku motywacji, częstszego popełniania błędów [1]. Zgłaszane problemy ze snem nie mogą wynikać z braku możliwości lub warunków do spania. Aby

ustalić rozpoznanie, należy także ocenić częstość występowania objawów – zaburzenia snu i ich konsekwencje powinny występować przynajmniej 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące. Obserwowane objawy nie mogą wynikać z innych zaburzeń snu. Należy pamiętać, że bezsenność, poza konsekwencjami opisanymi powyżej, wywiera wielokierunkowy negatywny wpływ na zdrowie pacjenta. U osób z bezsennością stwierdza się podwyższone ryzyko zachorowania na schorzenia układu krążenia, zaburzenia nastroju czy otępienie [2].

Epidemiologia

Dane dotyczące rozpowszechnienia bezsenności często są rozbieżne – wynika to z różnic metodologicznych prowadzonych badań epidemiologicznych, przyjętych definicji bezsenności oraz różnic kulturowych między badanymi populacjami. Badania przeprowadzone w krajach europejskich wykazały, że przewlekła bezsenność występuje u 5,8–19% osób w populacji ogólnej [3]. Przyjmuje się, że istotna klinicznie przewlekła bezsenność dotyka 6–10% populacji ogólnej [4] z zauważalnym wzrostem jej rozpowszechnienia w ciągu ostatnich dekad [5]. Bezsenność istotnie częściej występuje u kobiet i – co szczególnie ważne w kontekście zachodzących w naszym kręgu cywilizacyjnym zmian

demograficznych – osób w wieku podeszłym [6]. Należy przy tym pamiętać, że skrócenie czasu snu nocnego, wydłużenie latencji zasypiania, zmniejszenie udziału ilości snu wolnofalowego i snu REM stanowią element fizjologicznego starzenia się. Z tego powodu, analizując rozpowszechnienie bezsenności w populacji osób starszych oraz stawiając diagnozę bezsenności u takiego pacjenta, należy zachować ostrożność. Częstość występowania bezsenności wzrasta zauważalnie w każdej chorobie przewlekłej, zarówno psychiatrycznej, jak i somatycznej. W niektórych badaniach stwierdzono, że blisko połowa pacjentów zgłaszających się do lekarza rodzinnego ma problemy ze snem, niezależnie od przyczyny poszukiwania pomocy medycznej [7].

Rozpoznanie

Rozpoznanie bezsenności jest diagnozą kliniczną – stawianą przez lekarza na podstawie badania pacjenta, zwłaszcza zebranego wywiadu. Badania dodatkowe bardzo rzadko okazują się przydatne w procesie diagnostycznym bezsenności. Lekarz może po nie sięgnąć jedynie w celu ewentualnego wykluczenia innych jednostek chorobowych mogących odpowiadać za dolegliwości chorego. Należy pamiętać, że nie ustalono żadnego markera bezsenności (biochemicznego, radiologicznego czy neurofizjologicznego), który mógłby ułatwić ustalenie jednoznacznego rozpoznania.

Lekarz rozpozna tylko te choroby, o których pomyśli, dlatego warto wdrożyć zasadę sprawdzania, czy u pacjentów występują zaburzenia snu, niezależnie od głównej skargi czy powodu wizyty u lekarza. Początkiem diagnostyki bezsenności jest proste, rutynowe pytanie o jakość snu („Jak pani/pan śpi?”, „Czy pani/pan wysypia się regularnie?”). Jeżeli na tym etapie pacjent zasygnalizuje występowanie zaburzeń snu, należy pogłębić wywiad, pamiętając cały czas przytoczoną powyżej definicję bezsenności. W pierwszej kolejności należy zweryfikować, czy chory ma problemy z inicjacją snu (wydłużone zasypianie), jego utrzymaniem (wybudzenia śródnocne) lub z przedwczesnymi wybudzeniami. W następnym kroku lekarz powinien zweryfikować, czy skrócony czas snu prowadzi u pacjenta do istotnego pogorszenia funkcjonowania w ciągu dnia (występowanie takich objawów jak: uczucie wzmożonej senności dziennej lub zmęczenia, pogorszenie funkcji poznawczych lub funkcjonowania społecznego, obniżenie nastroju). Kolejne pytania mają na celu sprawdzenie, czy objawy spełniają kryteria czasowe rozpoznania bezsenności: 3 miesiące trwania symptomów pojawiających się co najmniej

3 razy w tygodniu. Niezbędne jest również ustalenie, czy pacjent ma możliwość wysypiania się (np. czy nie pracuje regularnie na nocnych zmianach) i czy ma ku temu sprzyjające warunki (np. komfortową sypialnię). Jednocześnie należy się upewnić, czy styl życia pacjenta nie powoduje deficytu snu (np. nocne *binge watching* treści platform streamingowych lub zaangażowanie w wielogodzinne sesje sieciowych gier komputerowych). Ostatni etap dochodzenia do rozpoznania to wykluczenie innych zaburzeń snu. Wywiad z pacjentem należy poprowadzić w kierunku występowania objawów zakłócających sen, np.: nieprzyjemnych doznań czuciowych w kończynach dolnych pojawiających się w godzinach wieczornych (zespół niespokojnych nóg), intensywnej marzeń sennych z odgrywaniem ich treści (zaburzenia zachowania w fazie snu REM), chrapania bądź zaobserwowanych przez otoczenie przerw w rytmie oddychania (bezdech senny). Dopiero na tym etapie procesu diagnostycznego w przypadku pojawienia się wątpliwości zasadne jest rozważenie przeprowadzenia badań dodatkowych (polisomnografii), jeśli ostatecznego rozpoznania nie uda się ustalić na podstawie badania lekarskiego.

Przydatnym narzędziem diagnostycznym, które nie służy bezpośrednio rozpoznaniu, ale ocenie natężenia bezsenności i monitorowaniu procesu leczenia, jest dzienniczek snu – zeszyt, w którym pacjent zapisuje godzinę położenia się do łóżka, godzinę zaśnięcia i pobudki, czas spędzony w łóżku i czas snu oraz ewentualne objawy zaburzające jego funkcjonowanie w nocy i w ciągu dnia [8]. Prowadzenie dzienniczka snu wymaga dużej skrupulatności i zaangażowania ze strony pacjenta, jednak jeśli te warunki są spełnione, jest on źródłem cennej wiedzy na temat okołodobowego rytmu pacjenta i efektów zastosowanej terapii. Elektronicznym odpowiednikiem dzienniczka snu jest aktygrafia – kilkudniowe zapisywanie aktywności pacjenta przez noszony przez niego akcelerometr. Urządzenie to obiektywnie wskazuje okresy aktywności i spoczynku chorego, a przy rozwiązaniach bardziej zaawansowanych technologicznie może zgromadzić informacje na temat czasu snu i jego faz [9]. Należy jednak pamiętać, że ani badanie polisomnograficzne, ani zapis aktygraficzny nie są niezbędne do rozpoznania bezsenności.

Niefarmakologiczne metody leczenia bezsenności

W przypadku rozpoznania bezsenności przewlekłej metodą leczenia pierwszego rzutu jest interwencja

psychoterapeutyczna – behawioralno-poznawcza terapia bezsenności (*cognitive behavioral therapy for insomnia* – CBT-I). Elementami tego podejścia terapeutycznego są:

- psychoedukacja – przekazanie pacjentowi informacji dotyczących higieny snu, czyli elementów stylu życia i otoczenia wspomagających zdrowy sen. Pacjent jest informowany o konieczności powstrzymania się od używek w godzinach południowych/wieczornych, ograniczenia przyjmowania produktów zawierających kofeinę, usunięcia z sypialni zegarka, wyciszenia i zaciemnienia sypialni [10];
- techniki relaksacyjne – metody pozwalające pacjentowi zredukować napięcie somatyczne, np. poprzez techniki medytacyjne [11];
- interwencje behawioralne:
 - » restrykcja snu (a właściwie czasu spędzonego w łóżku) – ograniczenie czasu, jaki pacjent spędza w łóżku, wyłącznie do czasu, w którym śpi. Początkowo ustala się z pacjentem maksymalny czas, jaki może spędzić w łóżku przy zgaszonym świetle. Wyjściowo ten okres powinien mieścić się w przedziale 4–6 godzin i stopniowo ulegać zwiększaniu bądź zmniejszaniu, tak by wydajność snu (czas snu/czas spędzony w łóżku) wynosiła 85–90%;
 - » kontrola bodźców w celu wytworzenia u pacjenta silnego skojarzenia łóżka/sypialni ze spaniem. Pacjent jest instruowany, aby kłaść się do łóżka tylko wtedy, gdy czuje się senny, oraz wstawał, gdy nie będzie odczuwał senności, aby używał łóżka tylko do spania i aktywności seksualnej, kładł się i wstawał codziennie o tej samej godzinie, wyeliminował drzemki w ciągu dnia [12, 13];
- terapia poznawcza – wyjaśnienie pacjentowi fizjologii snu oraz wyeliminowanie ewentualnych fałszywych przekonań dotyczących bezsenności i jej skutków. Pozwala to na ograniczenie nadmiernego skupienia się chorego na swoich objawach, zredukowanie związanego z tym stresu i w ten sposób stworzenie lepszych warunków przywrócenia prawidłowego rytmu snu i czuwania [14].

Farmakoterapia

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny są stosowane w terapii bezsenności od wielu lat. Ich skuteczność trudno poddaje się ocenie zgodnej z zasadami medycyny opartej na

faktach, gdyż badania, na podstawie których leki te zostały wprowadzone do farmakopei, istotnie odbiegały od aktualnych standardów przeprowadzania badań klinicznych. Niemniej dane zebrane w metaanalizach pozwoliły na sformułowanie przez *European Sleep Research Society* zaleceń mówiących o skuteczności benzodiazepin w krótkotrwałym (krócej niż 4 tygodnie) leczeniu bezsenności [3]. Należy zwrócić uwagę, że europejscy autorzy nie wskazują żadnej konkretnej cząsteczki. Grupa robocza pracująca nad zaleceniami Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu uznała, że dane pozwalające na wyciągnięcie praktycznych wniosków zgromadzono w odniesieniu do dwóch benzodiazepin: triazolamu i temazepamu [15]. Autorzy uważają, że istnieją słabe wskazania do stosowania triazolamu w bezsenności przebiegającej z wydłużoną latencją zasypiania oraz do stosowania temazepamu w bezsenności z wydłużeniem latencji snu i w bezsenności przebiegającej z wybudzeniami śródnocnymi. Benzodiazepiny cechują się wysoką skutecznością w wydłużaniu czasu snu i skracaniu latencji, ale są obciążone istotnymi działaniami niepożądanymi. Po pierwsze, cechują się wysokim ryzykiem powodowania uzależnienia, które zwiększa się już po 2–3 tygodniach regularnego stosowania tych leków. Po drugie, nierzadko pogarszają funkcjonowanie w ciągu dnia, zwłaszcza u osób starszych. Ich stosowanie może prowadzić do nadmiernej senności dziennej, upośledzenia pamięci i wielokierunkowej dysfunkcji poznawczej.

Leki przeciwdepresyjne

W leczeniu przewlekłym bezsenności zastosowanie znajdują leki przeciwdepresyjne charakteryzujące się poza efektem tymoleptycznym istotnym komponentem działania sedatywnego. W badaniach klinicznych z zastosowaniem doksepiny stwierdzono, że lek ten nie skraca latencji zasypiania, natomiast istotnie wydłuża całkowity czas snu, zmniejsza liczbę wybudzeń śródnocnych i prowadzi do poprawy wydajności snu. Z tego względu doksepina jest zalecana w leczeniu bezsenności przebiegającej z wybudzeniami śródnocnymi [16, 17]. Kolejnym lekiem przeciwdepresyjnym stosowanym w terapii bezsenności jest trazodon, który powoduje umiarkowane wydłużenie całkowitego czasu snu i skrócenie czasu wybudzeń pojawiających się po zaśnięciu. W przypadku stosowania trazodonu subiektywna latencja snu ulegała skróceniu [18]. Metaanaliza badań z zastosowaniem tego leku wykazała poprawę subiektywnej jakości snu, która miała niewielkie

odzwierciedlenie w pomiarach obiektywnych – polisomnograficznych [19]. Należy jednak pamiętać, że ilość danych na temat tego leku jest na tyle skąpa, że *American Academy of Sleep Medicine* postanowiła nie uwzględniać go w swoich rekomendacjach [15]. Zalecenia europejskie mówią o skuteczności sedujących leków przeciwdepresyjnych w krótkotrwałej terapii bezsenności, nie wskazując jednak na konkretne cząsteczki [3].

Należy pamiętać, że leki przeciwdepresyjne rozwijają swój pełny efekt terapeutyczny w ciągu 2–3 tygodni leczenia. Z tego względu zasadne jest zastosowanie pomostu w postaci krótko działającego leku z grupy agonistów receptora benzodiazepinowego, na przykład eszopiklonu.

Lekami, które budzą nadzieję na możliwość zastosowania w terapii bezsenności, są agoniści receptora melatoniny, takie jak agomelatyna. Cechują się one niskim potencjałem działań niepożądanych i interakcji lekowych przy spodziewanym pozytywnym wpływie na inicjację i utrzymanie snu.

Melatonina

Lekiem (lub suplementem diety – w zależności od krajowych regulacji na rynku farmaceutycznym) często stosowanym w terapii bezsenności jest melatonina. Należy pamiętać o zasadniczej roli melatoniny – ten produkowany przez szyszynkę neurohormon czuwa nad okołodobowym rytmem funkcjonowania organizmu, dostrajając go do ilości dostępnego światła słonecznego. Nie jest to wyłącznie „hormon snu”. Z tego względu melatonina znajduje zastosowanie w terapii zaburzeń rytmu okołodobowego, takich jak *jet lag*, konsekwencje pracy zmianowej czy zaburzenia snu u osób ociemniałych. Melatonina w pierwotnej bezsenności prowadzi do skrócenia latencji snu, poprawy jego jakości i wydajności. Zaobserwowano również poprawę w zakresie liczby i czasu trwania wybudzeń śródnocnych [20]. Trzeba jednak pamiętać, że efekt terapeutyczny był bardzo niewielki, przy niewątpliwie niskim ryzyku działań niepożądanych. Niezależnie od popularności tej formy terapii ani *European Sleep Research Society*, ani *American Academy of Sleep Medicine* nie wskazały melatoniny jako zalecanej formy farmakoterapii bezsenności [3, 15].

Agoniści receptora benzodiazepinowego

Agoniści receptora benzodiazepinowego (*Z-drugs*: zaleplon, zolpidem, zopiklon, eszopiklon), chociaż są chemicznie odmienne od benzodiazepin, wywierają swoją aktywność poprzez stymulację tego samego

receptora, wzmagając transmisję GABA-ergiczną. Odmienność w porównaniu z benzodiazepinami budowa chemiczna prawdopodobnie stoi za korzystniejszym profilem tych leków – przy porównywalnym lub silniejszym efekcie nasennym *Z-drugs* mają mniejszy potencjał wywoływania tolerancji bądź uzależnienia [21, 22]. Leki z tej grupy prowadzą do skrócenia latencji snu o 5–15 minut w porównaniu z placebo (należy pamiętać, że według *American Academy of Sleep Medicine* klinicznie istotne jest skrócenie czasu zasypiania o 10 minut). W metaanalizie przeprowadzonej przez Sateia i wsp. najsilniejszy wpływ na latencję miał eszopiklon – skrócenie niemal o 15 minut. Drugim efektem stosowania *Z-drugs* jest wydłużenie całkowitego czasu snu, które w przypadku eszopiklonu sięga 57 minut, a w przypadku zolpidemu wynosi niespełna pół godziny. W tej samej metaanalizie stwierdzono, że w ocenie pacjentów przy stosowaniu eszopiklonu dochodziło do dużej lub umiarkowanej poprawy subiektywnej jakości snu. W przypadku pozostałych leków z tej grupy poprawa również była zauważalna i opisywana przez pacjentów jako „umiarkowana” w przypadku zolpidemu [15].

Zalecenia europejskie wskazują całą tę grupę leków jako skuteczną w krótkotrwałej terapii bezsenności [3]. *American Academy of Sleep Medicine* rekomenduje stosowanie eszopiklonu, zaleplonu i zolpidemu w terapii bezsenności z trudnościami w inicjacji snu, natomiast w przypadku bezsenności przebiegającej z wybudzeniami zalecane są eszopiklon i zolpidem [15].

Eszopiklon

W badaniach klinicznych wykazano, że eszopiklon jest lekiem uniwersalnym w krótkotrwałej terapii bezsenności, którego stosowanie powoduje skrócenie latencji snu i wydłużenie całkowitego czasu snu. Co ważne, efekt ten jest zauważalny na modyfikowalnych etapach klasycznego modelu Spielmana opisującego rozwój przewlekłej bezsenności [23]. W modelu tym na czynniki predysponujące (niemodyfikowalne osobnicze cechy osobowości czy aktywności autonomicznego układu nerwowego) nakładają się czynniki prowokujące, a następnie podtrzymujące bezsenność. Czynniki prowokujące, takie jak nagłe zachorowanie lub zmiana miejsca spania, wywołują przygodną, przemijającą bezsenność, która następnie pod wpływem czynników podtrzymujących może się przekształcić w postać przewlekłą [2, 23].

Skuteczne doraźne stosowanie leku nasennego może wyeliminować problem bezsenności w fazie

przemijających zaburzeń snu. Rosenberg i wsp. w modelu przygodnej, przemijającej bezsenności zbadali 436 pacjentów otrzymujących eszopiklon lub placebo. Autorzy stwierdzili, że eszopiklon istotnie redukuje latencję snu oraz liczbę i czas trwania wybudzeń po zaśnięciu, zwiększając jednocześnie efektywność snu. Co bardzo ważne dla codziennego funkcjonowania pacjentów, uczucie senności w ciągu dnia było istotnie mniejsze w grupie otrzymującej lek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [24]. Bezsenność przygodna jest istotna jako pierwsza faza choroby, na której najłatwiej można zatrzymać proces patologiczny, ale to bezsenność przewlekła jest schorzeniem wiążącym się z największym obciążeniem dla chorych i dla systemu opieki zdrowotnej. Krystal i wsp. oceniali skuteczność eszopiklonu w randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, które trwało 6 miesięcy. Uczestnicy badania przyjmowali każdej nocy 3 mg eszopiklonu lub placebo. Analiza jakości snu wykazała, że interwencja terapeutyczna prowadziła do istotnej statystycznie poprawy w zakresie latencji snu, całkowitego czasu snu, liczby i czasu trwania wybudzeń w ciągu nocy. Co więcej, pacjenci przyjmujący eszopiklon uzyskiwali lepsze wyniki w skalach oceniających poziom czuwania i uwagi w ciągu dnia niż otrzymujący placebo. Autorzy nie zaobserwowali w grupie badanych cech rozwoju tolerancji [25]. Ten sam zespół badawczy obserwował pacjentów w przedłużonej o kolejne 6 miesięcy otwartej fazie tego badania, w której pacjenci otrzymujący dotychczas placebo rozpoczęli terapię eszopiklonem. Badacze stwierdzili istotną poprawę snu wśród pacjentów otrzymujących w pierwszej fazie badania placebo oraz utrzymanie korzyści terapeutycznych w grupie chorych od początku leczonych eszopiklonem [26].

Niezależnie od skuteczności eszopiklonu w leczeniu bezsenności przygodnej i przewlekłej lek ten jest skuteczny zarówno w bezsenności z wydłużoną latencją snu, jak i w bezsenności z wybudzeniami w ciągu nocy. Cennych danych na ten temat dostarczają badania z wykorzystaniem polisomnografii. Erman i wsp. porównali wpływ eszopiklonu, zolpidemu i placebo na architekturę snu. Odnotowali, że oba leki skutecznie skracają latencję snu w porównaniu z placebo. Jednocześnie terapia prowadziła do istotnej poprawy wydajności snu: w grupie stosującej zolpidem wydajność snu wynosiła 89%, w grupie leczonej eszopiklonem 93%, natomiast w grupie placebo 86%. W badaniu tym wykazano również, że eszopiklon istotnie redukuje

liczbę i czas trwania wybudzeń śródnocnych, czego nie zaobserwowano w przypadku zolpidemu [27]. Wyniki te potwierdziło badanie kliniczne wykorzystujące polisomnografię do oceny punktów końcowych przeprowadzone przez zespół badaczy z Tokio. Uchimura i wsp. stwierdzili istotną statystycznie poprawę parametrów snu związanych zarówno z zasypianiem, jak i z utrzymaniem snu [28].

Uniwersalność eszopiklonu została potwierdzona w metaanalizie Cochrane, którą przeprowadzili Rösner i wsp. Po analizie danych pochodzących z 13 badań klinicznych, w których uczestniczyło łącznie ponad 2500 pacjentów, autorzy stwierdzili, że eszopiklon istotnie skraca latencję snu oraz czas wybudzeń pojawiających się po zaśnięciu, wydłużając istotnie całkowity czas snu. Metaanaliza wykazała również, że ryzyko wystąpienia objawów odstąpienia lub bezsenności „z odbicia” po przerwaniu terapii jest porównywalne przy stosowaniu eszopiklonu i placebo. Jednocześnie codzienne funkcjonowanie pacjentów przyjmujących eszopiklon było istotnie lepsze w porównaniu z grupą placebo [29]. Bardzo ciekawe wnioski płyną również z opublikowanej niedawno porównawczej metaanalizy sieciowej farmakologicznych interwencji w bezsenności przygotowanej przez De Crescenzo i wsp. Po przeanalizowaniu danych z badań klinicznych autorzy stwierdzili, że eszopiklon jest najskuteczniejszym i najlepiej tolerowanym agonistą receptora benzodiazepinowego [30]. Autorzy tłumaczą to większym powinowactwem eszopiklonu do podtypu alfa-3 benzodiazepinowego receptora GABA w porównaniu z pozostałymi lekami z tej grupy.

Podsumowanie

Bezsenność ze względu na swoje wielokierunkowe negatywne oddziaływanie na zdrowie i jakość życia pacjentów nie może być ignorowana. Konieczne jest jej prawidłowe i wczesne rozpoznanie, podjęcie interwencji nefarmakologicznej, a następnie włączenie leczenia farmakologicznego. Dostępne na rynku leki pozwalają na uzyskanie pozytywnego efektu niezależnie od typu i formy bezsenności. Dokonując wyboru leku, należy się kierować jego skutecznością i bezpieczeństwem. Cennym opracowaniem jest niedawno opublikowana metaanaliza De Crescenzo i wsp., w której porównano cechy leków nasennych. Zwraca uwagę wykazana w niej przewaga leków z grupy niebenzodiazepinowych agonistów receptora GABA nad innymi cząsteczkami, z udowodnioną wyższą skutecznością i bezpieczeństwem eszopiklonu [30].

Piśmiennictwo

1. International classification of sleep disorders. *American Academy of Sleep Medicine* 2014; 383.
2. Siemiński M, Skorupa Ł, Wiśniewska-Skorupa K. Diagnostyka i terapia bezsenności w praktyce ogólnolekarskiej. Część I: Epidemiologia, patomechanizm i diagnostyka bezsenności. *Forum Med Rodz [Internet]* 2018; 12. https://journals.viamedica.pl/forum_medy_cyny_rodzinnej/article/view/59909.
3. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C i wsp. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700.
4. Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP i wsp. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res* 2000; 9: 35-42.
5. Pallesen S, Sivertsen B, Nordhus IH, Bjorvatn B. A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population. *Sleep Med* 2014; 15: 173-179.
6. Hermes E, Rosenheck R. Prevalence, pharmacotherapy and clinical correlates of diagnosed insomnia among Veterans Health Administration service users nationally. *Sleep Med* 2014; 15: 508-514.
7. Bjorvatn B, Meland E, Flo E, Mildestvedt T. High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner. *Fam Pract* 2017; 34: 20-24.
8. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S i wsp. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep* 2012; 35: 287-302.
9. Lichstein KL, Stone KC, Donaldson J i wsp. Actigraphy validation with insomnia. *Sleep* 2006; 29: 232-239.
10. Chung KF, Lee CT, Yeung WF i wsp. Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract* 2018; 35: 365-375.
11. Rusch HL, Rosario M, Levison LM i wsp. The effect of mindfulness meditation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann NY Acad Sci* 2019; 1445: 5-16.
12. Harris J, Lack L, Kemp K i wsp. A randomized controlled trial of intensive sleep retraining (ISR): a brief conditioning treatment for chronic insomnia. *Sleep* 2012; 35: 49-60.
13. Miller CB, Espie CA, Epstein DR i wsp. The evidence base of sleep restriction therapy for treating insomnia disorder. *Sleep Med Rev* 2014; 18: 415-424.
14. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS i wsp. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 191-204.
15. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD i wsp. 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: 307-349.
16. Krystal AD, Lankford A, Durrence HH i wsp. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 2011; 34: 1433-1442.
17. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng THY. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015; 19: 75-83.
18. Roth AJ, McCall WV, Liguori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *J Sleep Res* 2011; 20: 552-558.
19. Yi XY, Ni SF, Ghadami MR i wsp. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2018; 45: 25-32.
20. Auld F, Maschauer EL, Morrison I i wsp. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2017; 34: 10-22.
21. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 227-238.
22. Follés P, Mancuso L, Biggio F i wsp. Changes in GABA(A) receptor gene expression induced by withdrawal of, but not by long-term exposure to, zaleplon or zolpidem. *Neuropharmacology* 2002; 42: 191-198.
23. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10: 541-553.
24. Rosenberg R, Caron J, Roth T, Amato D. An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med* 2005; 6: 15-22.
25. Krystal AD, Walsh JK, Laska E i wsp. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 2003; 26: 793-799.
26. Roth T, Walsh JK, Krystal A i wsp. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2005; 6: 487-495.
27. Erman MK, Zammit G, Rubens R i wsp. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 229-234.
28. Uchimura N, Kamijo A, Kuwahara H i wsp. A randomized placebo-controlled polysomnographic study of eszopiclone in Japanese patients with primary insomnia. *Sleep Med* 2012; 13: 1247-1253.
29. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R i wsp. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD010703.
30. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG i wsp. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2022; 400: 170-184.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Mariusz Siemiński
Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk
e-mail: msiem@wp.pl