

# 老年慢性病患者睡眠障碍的治疗措施临床研究

晏亚丽<sup>1</sup>, 汪元浚<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月13日; 发布日期: 2023年6月20日

## 摘要

睡眠障碍发病率日益增长, 由之引起健康隐患和社会功能不良成为受人关注的公共卫生问题。睡眠障碍是常见的慢性疾病, 它可以合并或诱发其他慢性疾病并影响原有疾病的恢复, 会对患者的健康和生活质量产生严重后果。睡眠障碍的治疗同样具有挑战性。本文旨在阐述老年常见慢性疾病, 如心血管疾病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、恶性肿瘤患者的睡眠障碍及治疗策略, 为临床评估老年慢性病患者睡眠变化及治疗提供帮助。

## 关键词

心血管疾病, 糖尿病, COPD, 恶性肿瘤, 睡眠障碍, 治疗

# Clinical Study on Treatment Measures for Sleep Disorders in Elderly Patients with Chronic Diseases

Yali Yan<sup>1</sup>, Yuanjun Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The incidence rate of sleep disorder is increasing day by day, which causes health hazards and poor social function to become a public health problem of concern. Sleep disorders are common chronic diseases that can merge or induce other chronic diseases and affect the recovery of existing diseases, with serious consequences for patients' health and quality of life. The treatment of sleep disorders

is also challenging. The purpose of this article is to describe the sleep disorders and treatment strategies of elderly patients with common chronic diseases, such as diabetes, cardiovascular disease, COPD, and malignant tumors, and to provide help for clinical evaluation of sleep changes and treatment of elderly patients with chronic diseases.

## Keywords

Cardiovascular Disease, Diabetes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Malignancy, Sleep Disorders, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

睡眠障碍是指一段时间内对睡眠的质和量不满意的状况, 睡眠障碍种类很多, 2017年美国睡眠医学学会发布的《睡眠障碍国际分类第3版》将睡眠障碍主要分为七大类, 包括失眠、睡眠相关呼吸障碍、中枢性嗜睡症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍、睡眠异态、睡眠相关运动障碍和其他睡眠障碍。国外研究显示, 老年人睡眠障碍的患病率为20%~44.9%, 国内研究也表明, 26.6%~47.3%的老年人患有睡眠障碍。睡眠障碍不是正常衰老过程的一部分, 但其患病率可能会随着年龄的增长而增加[1]。由于老年人的多种合并症和药物副作用, 管理他们的睡眠障碍可能很困难。然而, 治疗睡眠状况或任何与睡眠困难相关的常见合并症可能会改善他们的生活质量和与睡眠不足相关的后果[2]。不幸的是, 许多老年人使用非处方药来自我管理他们的睡眠状况, 增加了依赖、成瘾和跌倒的风险, 以及认知障碍。对睡眠障碍(包括相关的合并症)进行全面评估和适当管理, 可以防止认知能力下降, 提高老年人的护理质量和医疗保健结果。

## 2. 睡眠障碍与心血管疾病

最近的数据表明睡眠与心血管疾病之间存在关系, 重点是睡眠障碍与心血管病理之间的联系。心血管功能的波动是由相互作用的各种机制介导的, 包括自主神经变化、中枢神经回路、昼夜节律变化、内分泌活动变化和其他机制。

### 2.1. 时间疗法

我们仍然不了解任何改善和调节睡眠的药物或非药物方法是否可以预防和治疗心血管疾病。然而, 对于普通人群的一级预防和二级预防, 应建议健康的睡眠卫生和适当的睡眠持续时间[3]。时间治疗方法被证明是有效的。特别是, 某些药物在生理参数的昼夜节律变化以及药物的药代动力学和药效学特征方面的特定时间会导致其更高的效率。然而, 目前的数据主要集中在对血压的短期影响上, 而关于这种方法对长期预后影响的证据相当缺乏。

### 2.2. 褪黑素

褪黑素补充与心脏代谢变化有关, 包括改善脂质状况和葡萄糖代谢。实验研究表明, 褪黑素可以改善胰岛素抵抗和逆转心血管重塑[4][5]。由于其强大的降压作用, 褪黑素被推荐作为夜间高血压患者的膳食补充剂。

### 2.3. 体育锻炼

体育锻炼, 已知会影响睡眠和生物活性分子的昼夜波动。关于体育锻炼, 反应可能不取决于运动和运动的最长持续时间, 而是取决于与受试者的最大运动能力和运动时间相比的相对强度。

### 2.4. 其他疗法

最近的研究结果表明, 其他方法, 如光疗和改变进食时间表, 都会影响睡眠和生理过程, 包括凝血因子分泌、葡萄糖代谢和血压。神经刺激技术(经颅电刺激和磁刺激; 包括听音乐在内的声刺激等)有助于增强睡眠, 此外, 这种干预措施与自主神经活动的变化、副交感神经张力的增加和皮质醇水平的变化有关[6], 这可能会对心脏代谢产生影响。一些实验技术, 例如腺苷 A2A 受体激动剂也很有前景[7]。尽管结果很有希望, 但这些干预措施对心血管风险和长期预后的影响尚不清楚, 需要进一步研究。

## 3. 睡眠障碍和糖尿病

糖尿病是一个严重的公共卫生问题, 通过增加微血管和大血管并发症、抑郁和死亡的风险, 对一个人的生活质量和健康产生负面影响。老年人常见的 2 型糖尿病发展的一个重要但鲜为人知的危险因素是睡眠障碍。睡眠障碍会对睡眠质量和持续时间产生负面影响, 对糖代谢和体重调节产生不利影响; 因此, 管理和治疗睡眠障碍可以在预防 2 型糖尿病方面发挥重要作用。

### 3.1. 药物治疗

#### 3.1.1. 选择性食欲肽受体拮抗剂

一项研究显示, 选择性食欲肽受体拮抗剂可改善 2 型糖尿病患者( $n = 13$ ) 14 周后的睡眠质量和肥胖相关变量[8]。在另一项针对 75 名 2 型糖尿病和失眠患者的研究中, 右唑匹克隆或艾司唑仑接受 14 天, 两组的睡眠都有所改善, 但右唑匹克隆组只有空腹血糖显著降低。这表明右唑匹克隆对血糖控制有直接影响[9]。

#### 3.1.2. 褪黑激素

褪黑激素一般不推荐用于治疗成人失眠, 一项关于褪黑激素的荟萃分析(也纳入了针对一般人群的研究)发现补充褪黑激素可改善血糖控制[10]。虽然这看起来很有希望, 但褪黑激素在 2 型糖尿病中的确切作用仍然存在争议。研究已经确定了褪黑激素受体 1B 的一种常见变体与褪黑激素存在下的胰岛素分泌受损有关, 这表明褪黑激素可诱导风险等位基因携带者的胰岛素不敏感, 从而产生不良反应。

#### 3.1.3. 多巴胺激动剂

对于不宁腿综合征(RLS), 多巴胺激动剂是一线药物治疗选择[11]。日本的一项小型研究[12]检查了普拉克索对 53 名被诊断为 2 型糖尿病和 RLS 的患者的疗效。RLS 评分在 2 周内下降( $-13.6$  分 [95% CI  $-15.5, -11.7$ ]), HbA<sub>1c</sub> 观察到  $-3.2$  mmol/mol (95% CI  $-4.4, -2.2$ ) ( $-0.29\%$  [95% CI  $-0.4, -0.2$ ])。RLS 的其他药物治疗, 如多巴胺激动剂、阿片类药物、苯二氮卓类药物、抗惊厥药和铁剂治疗, 尚未在 2 型糖尿病中检测其健康结局[13]。

### 3.2. 非药物治疗

#### 3.2.1. 持续气道正压通气和下颌装置持续气道正压通气(CPAP)

持续气道正压通气和下颌装置持续气道正压通气(CPAP)是治疗阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的金标准, 但对 2 型糖尿病患者健康结局的影响并不一致。一项纳入 518 项随机对照试验的 meta 分析, 结果显示 CPAP 并未导致血红蛋白 A (HbA<sub>1c</sub>) [14]、1c 或空腹血糖降低。这些不一致可能由以下因素解释: 疾病状态

较差, 对 HbA 较高的人的影响更深远 1c 水平; 坚持 CPAP 干预的定义存在差异; 或 CPAP 的使用仅限于非快速眼动睡眠占主导地位的上半夜, 而后半段的 REM 睡眠呼吸暂停与血糖控制有不良相关, 总体而言, CPAP 似乎确实对睡眠质量, 血压, 生活质量和抑郁症产生积极影响, 这反过来可以改善 2 型糖尿病管理并预防并发症[15]。

### 3.2.2. 减肥

减肥是 OSA 的另一项重要干预措施。一项研究发现[16], 在减少 OSA 投诉方面, 强化生活方式干预比对照治疗更有效, 即使在 10 年后, 生活方式干预组仍然显示出 OSA 投诉减少, 结果表明, 无论体重减轻是如何诱导的, 体重减轻都可能是 OSA 和 2 型糖尿病的成功治疗方法。

### 3.2.3. 失眠的认知行为疗法和睡眠教育

Kothari 等人[9]进行的一项荟萃分析确定了六项研究, 表明通过匹兹堡睡眠质量指数测量的失眠认知行为疗法(CBT-I)和/或睡眠教育改善了睡眠质量, 并导致不显著的 HbA1c 减少在睡眠障碍或失眠的人群中, 包括一般人群和 2 型糖尿病患者。总体而言, 这些研究表明, CBT-I 和睡眠教育都有助于改善 2 型糖尿病和睡眠障碍患者的睡眠和健康结果[15]。

尽管可用的数据有限, 但对 2 型糖尿病患者进行非药物治疗睡眠障碍似乎对健康结果有积极影响。这需要对上述治疗方法进行更广泛的研究, 以及对睡眠障碍和 2 型糖尿病患者进行其他有前途的非药物干预。关注非药物治疗很重要, 因为前面提到的一些药物选择可能对体重和血糖控制产生负面影响。

## 4. 睡眠障碍和 COPD

睡眠通常会引起呼吸改变, 包括肺力学改变、呼吸驱动力减弱和呼吸肌活动减少[17]。特别是在快速眼动睡眠期间, 这些变化更为明显, 肺泡通气仅基于膈肌, 其次基于胸骨旁肋间肌[18]。因此, 这些紊乱导致肺泡通气不足、低氧血症和高碳酸血症。虽然这种影响是温和的, 并且在正常受试者中很容易补偿, 但在 COPD 患者中, 由于通气 - 灌注不匹配和通气不足的组合, 这可能导致睡眠期间显著的夜间氧饱和度下降。因此, COPD 患者可能会出现频繁的觉醒, 睡眠效率和质量降低, REM 睡眠减少, 夜间缺氧负荷增加, 具有潜在的重大临床后果。

### 4.1. 药物治疗

治疗的第一步是根据当前指南对 COPD 进行最佳的药物治疗。一线吸入药物治疗(长效  $\beta_2$ -拮抗剂和长效毒蕈碱拮抗剂)可以在不改善睡眠质量的情况下改善夜间血氧饱和度[19]。茶碱已显示出夜间氧合和呼吸暂停低通气指数(AHI)的改善, 尽管其使用因副作用而受到限制。还建议中度至重度 COPD 患者进行肺部康复(慢性阻塞性肺病全球倡议 B-D 组)。结构化运动计划不仅改善了 OSA 患者的生活质量、呼吸困难指数、住院率和死亡率, 还改善了睡眠质量、日间嗜睡和 AHI。

### 4.2. 长期氧疗(LTOT)

LTOT 也是一种公认的治疗方法, 可提高 COPD 日间呼吸衰竭患者的生存率[20]。然而, 在孤立的夜间低氧血症中, 补充氧气并不能降低死亡率。此外, 在临界低氧血症和重叠综合征(OS)患者中, 不适当的 LTOT 可能会增加死亡率、住院和急性加重。在 OS 患者中, 睡眠期间的补充氧气治疗只能用于气道正压(PAP)治疗仍有低氧血症的患者, 通过脉搏血氧计(SpO<sub>2</sub>)测量的目标血氧饱和度为 88%~92%。最后, 没有数据比较双层气道正压(BPAP)与补充氧气的 PAP。然而, 在滴定研究中存在的通气不足可能有利于 BPAP 治疗, 而不是补充氧气[19]。

## 5. 睡眠障碍和恶性肿瘤

睡眠和癌症之间存在双向联系；然而，个体睡眠障碍和特定肿瘤之间的具体联系还不太清楚。准确评估癌症患者的睡眠障碍对于改善患者健康、生存率、治疗反应、生活质量、减少并发症十分必要。最近的科学证据表明，睡眠障碍的知识和管理为肿瘤的治疗提供了有利的治疗前景，使靶向疗法能够在毒性较低的肿瘤细胞上发展。

### 5.1. 褪黑素作为化疗和放射治疗的佐剂

鉴于褪黑素在抗肿瘤机制领域的多种作用，近年来已经启动了几项临床试验，以评估这种激素在化疗方案中的作用，从而改善患者对抗肿瘤治疗的反应并降低毒性。据报道，接受放射治疗和褪黑素治疗的患者的治疗反应比仅接受放射治疗的患者更好；也有证据表明褪黑素可以提高化疗的治疗效果减轻局部影响[21]。

### 5.2. 癌症患者睡眠障碍的认知行为治疗(CBT)

CBT 已显示出治疗结果和一些与癌症相关的症状(如疲劳)的改善，以及对乳腺癌[22]和肺癌的长期有益影响，还评估了通过将阿莫达非尼(刺激药物)与 CBT 结合是否可以对睡眠障碍产生更好的治疗反应[23]；然而，结果不佳。即使在没有药物治疗的情况下，CBT 也能提高睡眠质量，这一信息在癌症患者领域非常重要，因为癌症患者通常很难为睡眠障碍或其他并发症(例如焦虑抑郁症状、疼痛或疲劳)开药，因为它们通常对患者耐受性差，或者与现有的其他疗法相比，或者由于存在多器官并发症而仍然没有被给予。

### 5.3. 抗抑郁药治疗癌症患者睡眠障碍

治疗癌症患者睡眠障碍的抗抑郁药在癌症患者中，不仅要治疗睡眠障碍，而且要针对这类患者采取有针对性的具体方法；不幸的是，目前关于使用抗抑郁药治疗癌症患者睡眠障碍的研究很少；只有一项研究显示曲唑酮在治疗失眠和噩梦方面有良好疗效。在过去 10 年中，还没有进行过抗抑郁药治疗癌症患者睡眠障碍的药理试验。然而，对癌症患者进行了一项试验，并报告了普瑞巴林和度洛西汀对生活质量和医源性神经病变的积极影响，但普瑞巴林治疗后失眠症有所改善，耐受性良好[24]。

### 5.4. 癌症患者睡眠呼吸障碍的通气治疗

一本期刊预校样研究表明，长期持续气道正压通气治疗有助于改善免疫反应：治疗六个月后，血管内皮生长因子血清水平下降，这是肿瘤进展和转移的基本因素[25]。一项研究发现，CPAP 治疗可以通过下调参与肿瘤途径的基因来调节与肿瘤过程相关的循环白细胞的转录机制[26]；此外，考虑到先前描述的睡眠与肿瘤之间的共同发病机制以及炎症过程在致癌过程中的参与，治疗癌症患者睡眠呼吸系统疾病的重要性不仅在于降低共病风险和治疗睡眠障碍本身，而且对于最近发现的通气治疗对炎症系统的影响也很重要。一项对 35 项研究的荟萃分析评估了 OSA 患者通气治疗对炎症标志物的影响，强调了全身炎症的减少，尤其是在那些坚持治疗的患者中；特别是慢性通气治疗似乎会导致血清肿瘤坏死因子水平下降[27]。

### 5.5. 新的治疗视角

食欲素：近年来，人们对食欲素的作用进行了一系列研究，在睡眠障碍领域和在肿瘤学领域，发现这种食欲素可能出乎意料地在某些类型的肿瘤的治疗中也发挥了治疗作用[28]。

时间疗法：昼夜节律系统控制各种生物过程，包括免疫功能、细胞周期事件、细胞凋亡和血管生成；一些基因组研究表明，药物的大多数靶基因都受昼夜节律系统控制，该系统也会影响抗癌药物的药代动

力学、功能和毒性[29]。

## 6. 结论

总之, 睡眠对于人体每个器官和系统的健康功能至关重要。睡眠障碍, 如睡眠呼吸障碍、失眠、睡眠碎片和睡眠剥夺, 与人体功能恶化和各种疾病进展有关。将睡眠理解为一个多层面的概念对于更好地预防和治疗老年慢性病很重要。本文综述的一些新的治疗方式有待进一步的临床研究证明, 且对于中医疗法未做介绍, 中西医结合疗法对老年慢性病患者的睡眠障碍的治疗可能发挥更安全、经济、显著的疗效。

## 参考文献

- [1] Jaqua, E.E., Hanna, M., Labib, W., *et al.* (2022) Common Sleep Disorders Affecting Older Adults. *The Permanente Journal*, **27**, 122-132. <https://doi.org/10.7812/TPP/22.114>
- [2] Cross, N.E., Carrier, J., Postuma, R.B., *et al.* (2019) Association between Insomnia Disorder and Cognitive Function in Middle-Aged and Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Sleep*, **42**, zsz114. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz114>
- [3] Arnett, D.K., Blumenthal, R.S., Albert, M.A., *et al.* (2019) 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **140**, e596-e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
- [4] Xu, F., Zhong, J.Y., Lin, X., *et al.* (2020) Melatonin Alleviates Vascular Calcification and Ageing through Exosomal miR-204/miR-211 Cluster in a Paracrine Manner. *Journal of Pineal Research*, **68**, e12631. <https://doi.org/10.1111/jpi.12631>
- [5] Lu, L., Ma, J., Sun, M., *et al.* (2020) Melatonin Ameliorates MI-Induced Cardiac Remodeling and Apoptosis through a JNK/p53-Dependent Mechanism in Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 1535201. <https://doi.org/10.1155/2020/1535201>
- [6] Grimaldi, D., Papalambros, N.A., Reid, K.J., *et al.* (2019) Strengthening Sleep-Autonomic Interaction via Acoustic Enhancement of Slow Oscillations. *Sleep*, **42**, zsz036. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz036>
- [7] Korkutata, M., Saitoh, T., Cherasse, Y., *et al.* (2019) Enhancing Endogenous Adenosine A2A Receptor Signaling Induces Slow-Wave Sleep without Affecting Body Temperature and Cardiovascular Function. *Neuropharmacology*, **144**, 122-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.022>
- [8] Yoshikawa, F., Shigiyama, F., ando, Y., *et al.* (2020) Chronotherapeutic Efficacy of Suvorexant on Sleep Quality and Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes and Insomnia. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **169**, Article ID: 108412. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108412>
- [9] Kothari, V., Cardona, Z., Chirakalwasan, N., *et al.* (2021) Sleep Interventions and Glucose Metabolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine*, **78**, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.11.035>
- [10] Doosti-Irani, A., Ostadmohammadi, V., Mirhosseini, N., *et al.* (2018) The Effects of Melatonin Supplementation on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hormone and Metabolic Research*, **50**, 783-790. <https://doi.org/10.1055/a-0752-8462>
- [11] Aurora, R.N., Kristo, D.A., Bista, S.R., *et al.* (2012) The Treatment of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movement Disorder in Adults—An Update for 2012: Practice Parameters with an Evidence-Based Systematic Review and Meta-Analyses: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep*, **35**, 1039-1062. <https://doi.org/10.5665/sleep.1986>
- [12] Martynowicz, H., Gac, P., Brzecka, A., *et al.* (2019) The Relationship between Sleep Bruxism and Obstructive Sleep Apnea Based on Polysomnographic Findings. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 1653. <https://doi.org/10.3390/jcm8101653>
- [13] Kwatra, V., Khan, M.A., Quadri, S.A., *et al.* (2018) Differential Diagnosis and Treatment of Restless Legs Syndrome: A Literature Review. *Cureus*, **10**, e3297. <https://doi.org/10.7759/cureus.3297>
- [14] Labarca, G., Reyes, T., Jorquera, J., *et al.* (2018) CPAP in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Clinical Respiratory Journal*, **12**, 2361-2368. <https://doi.org/10.1111/crj.12915>
- [15] Schipper, S.B., Van Veen, M.M., Elders, P.J., *et al.* (2021) Sleep Disorders in People with Type 2 Diabetes and Associated Health Outcomes: A Review of the Literature. *Diabetologia*, **64**, 2367-2377.

- <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05541-0>
- [16] Kuna, S., Reboussin, D., Strotmeyer, E., *et al.* (2021) Effects of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity. Ten-Year Results of the Sleep AHEAD Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 221-229. <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2511OC>
- [17] McNicholas, W.T., Hansson, D., Schiza, S., *et al.* (2019) Sleep in Chronic Respiratory Disease: COPD and Hypoventilation Disorders. *European Respiratory Review*, **28**, Article ID: 190064. <https://doi.org/10.1183/16000617.0064-2019>
- [18] Yokoba, M., Hawes, H.G., Kieser, T.M., *et al.* (2016) Parasternal Intercostal and Diaphragm Function during Sleep. *Journal of Applied Physiology*, **121**, 59-65. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00508.2015>
- [19] Suri, T.M. and Suri, J.C. (2021) A Review of Therapies for the Overlap Syndrome of Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *FASEB BioAdvances*, **3**, Article No. 683. <https://doi.org/10.1096/fba.2021-00024>
- [20] Bouloukaki, I., Fanaridis, M., Testelmans, D., *et al.* (2022) Overlaps between Obstructive Sleep Apnoea and Other Respiratory Diseases, Including COPD, Asthma and Interstitial Lung Disease. *Breathe*, **18**, Article ID: 220073. <https://doi.org/10.1183/20734735.0073-2022>
- [21] Farhood, B., Goradel, N.H., Mortezaee, K., *et al.* (2019) Melatonin and Cancer: From the Promotion of Genomic Stability to Use in Cancer Treatment. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5613-5627. <https://doi.org/10.1002/jcp.27391>
- [22] Irwin, M.R. (2018) Innovation in the Treatment of Insomnia in Breast Cancer Survivors. Oxford University Press, Oxford, 799-800. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy006>
- [23] Garland, S.N., Roscoe, J.A., Heckler, C.E., *et al.* (2016) Effects of Armodafinil and Cognitive Behavior Therapy for Insomnia on Sleep Continuity and Daytime Sleepiness in Cancer Survivors. *Sleep Medicine*, **20**, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.12.010>
- [24] Avan, R., Janbabaie, G., Hendouei, N., *et al.* (2018) The Effect of Pregabalin and Duloxetine Treatment on Quality of Life of Breast Cancer Patients with Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, **23**, 52. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_1068\\_17](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1068_17)
- [25] Mogavero, M.P., Delrosso, L.M., Fanfulla, F., *et al.* (2021) Sleep Disorders and Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *Sleep Medicine Reviews*, **56**, Article ID: 101409. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101409>
- [26] Gharib, S.A., Seiger, A.N., Hayes, A.L., *et al.* (2014) Treatment of Obstructive Sleep Apnea Alters Cancer-Associated Transcriptional Signatures in Circulating Leukocytes. *Sleep*, **37**, 709-714. <https://doi.org/10.5665/sleep.3574>
- [27] Lin, C.-C., Liaw, S.-F., Chiu, C.-H., *et al.* (2016) Effects of Nasal CPAP on Exhaled SIRT1 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **228**, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2016.03.001>
- [28] Graybill, N.L. and Weissig, V. (2017) A Review of Orexin's Unprecedented Potential as a Novel, Highly-Specific Treatment for Various Localized and Metastatic Cancers. *SAGE Open Medicine*, **5**, 2050312117735774. <https://doi.org/10.1177/2050312117735774>
- [29] Ozturk, N., Ozturk, D., Halil Kavakli, I., *et al.* (2017) Molecular Aspects of Circadian Pharmacology and Relevance for Cancer Chronotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 2168. <https://doi.org/10.3390/ijms18102168>