

Rola melatoniny w zaburzeniach rytmu dobowego

The role of melatonin in disorders of circadian rhythm

dr n. farm. Anna Nowicka-Zuchowska, mgr Aleksander Zuchowski

Słowa kluczowe: zaburzenia snu, melatonina, rytm dobowy, sen, szyszynka.

Streszczenie: Rytm okołodobowy warunkuje prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Normalne rytmy dobowe są zsynchronizowane z regularnym 24-godzinnym cyklem światła i ciemności. Melatonina to naturalna substancja wytwarzana i wydzielana u człowieka przez szyszynkę. Wydzielana jest w charakterystycznym rytmie dobowym, z niewielkimi ilościami wytwarzanymi w ciągu dnia i wyraźnym wzrostem wydzielania w nocy. Rozregulowanie rytmów okołodobowych i wydzielania melatoniny stanowią wspólny czynnik leżący u podstaw zaburzeń rytmu dobowego. Desynchronizacja rytmów okołodobowych może powodować poważne zaburzenia snu. Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Zaburzeń snu, zaburzenia snu rytmu okołodobowego (CRSD) obejmują zespół opóźnionego i przyspieszonego snu w fazie snu, zaawansowany zespół fazy snu i zaburzenia snu związane z pracą zmianową. W 2017 r. opublikowano najnowsze standardy leczenia zaburzeń snu i czuwania, opracowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem oraz Sekcji Psychiatryczno-Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Rekomendują one w leczeniu tych zaburzeń stosowanie preparatów melatoniny najwyższej jakości – zarejestrowanych jako leki. Leczenie zaburzenia z opóźnioną fazą snu i czuwania (DSWPD), zaburzenia z nie 24-godzinnym oraz z nieregularnym rytmem snu i czuwania (ISWRD) należy rozpoczynać od dawki 5 mg. Dopiero po 6-12 tygodniach leczenia, po uzyskaniu i utrwaleniu poprawy, zmniejsza się dawki do 0,5-3 mg. W razie konieczności 6-12-tygodniowe cykle stosowania wyższych dawek melatoniny można powtarzać kilkakrotnie w ciągu roku.

Keywords: sleep disorders, melatonin, daily rhythm, sleep, circadian rhythms, pineal gland.

Abstract: Circadian rhythm determines the proper functioning of the body. Normal circadian rhythms are synchronized to a regular 24 h environmental light-dark cycle. The endogenous melatonin rhythm exhibits a close association with the endogenous circadian component of the sleep propensity rhythm. Dysregulation of circadian rhythms and melatonin secretion represent the common underlying factor in circadian disorders. Desynchronization of circadian rhythms, as occurs in chronological disorders, can produce severe disturbances in sleep patterns. According to the International Classification of Sleep Disorders, circadian rhythm sleep disorders (CRSDs) include delayed sleep phase syndrome, advanced sleep phase syndrome and shift-work sleep disorder.

In 2017, the standards for the treatment of sleep disorders, recommended by experts from the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association, were published. They recommend treating these disorders with the use of top quality melatonin - registered as a drug. For the treatment of Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), non-24-hour disorders, and Irregular Sleep Wake Rhythm Disorder (ISWRD), therapy should be started at a dose of 5 mg. After 6-12 weeks of treatment the dose may be reduced to 0.5-3 mg. If necessary, 6-12 week cycles of higher doses of melatonin can be repeated several times a year.

Wprowadzenie

Rytm dobowy trwa 24 godz. i w jego skład wchodzi: faza czuwania (ok. 16 godz.) oraz faza snu (8 godz.). Jest on sterowany przez zegar biologiczny składający się ze światłoczułych komórek nerwowych, które znajdują się na skrzyżowaniu nerwów wzrokowych [1]. W wyniku silnej reakcji na światło wydzielają wiele hormonów, które synchronizują i regulują wszystkie układy i czynności organizmu: sen, łaknienie, temperaturę ciała, ciśnienie czy koncentrację. Rytm okołodobowy dostosowuje procesy wewnętrzne do cyklicznie zmieniających się warunków środowiskowych, które są wynikiem ruchu wirowego Ziemi. Zegar biologiczny komunikuje się z organizmem za pomocą melatoniny, hormonu wydzielanego w czasie ciemności.

Konsekwencje rozregulowania rytmu dobowego

Liczne czynniki zewnętrzne zaburzają cykl dobowy. Następujący w ostatnim stuleciu

postęp technologiczny, a przede wszystkim korzystanie ze sztucznego oświetlenia doprowadziły do odejścia od naturalnego rytmu dnia i nocy. Rozregulowanie czasu aktywności oraz snu, praca zmianowa, a także podróże lotnicze związane ze zmianą stref czasowych spowodowały, że dużo osób cierpi na zaburzenia rytmu okołodobowego [2]. Objawiają się one przede wszystkim zaburzeniami snu, które mogą doprowadzić do depresji oraz innych chorób psychicznych, chorób serca, zaburzeń trawiennych i hormonalnych, zmęczenia i problemów z koncentracją oraz złego samopoczucia [3].

Lekarze dysponują licznymi metodami diagnostycznymi do oceny rytmu okołodobowego:

- aktygrafia – pomiar rytmu aktywności i spoczynku za pomocą specjalnych rejestratorów, nieprzerwanie przez 1-2 tygodnie;
- pomiar wieczornego rytmu wydzielania

Tabela 1. Zegar biologiczny człowieka

Godzina	
2:00	najgłębszy sen
4:30	najniższa temperatura ciała
6:45	najszybszy wzrost ciśnienia krwi
7:30	zakończenie wydzielania melatoniny
8:30	przyspieszenie ruchu jelit
9:00	najwyższy poziom wydzielania testosteronu
10:00	najwyższa czujność
14:30	najlepsza koordynacja ruchowa
15:30	najszybszy czas reakcji
17:00	najwyższa wydajność układu krążenia i siły mięśni
18:30	najwyższe ciśnienie krwi
19:00	najwyższa temperatura ciała
21:00	początek wydzielania melatoniny
22:30	spowolnienie ruchu jelit

Tabela 2. Zaburzenia rytmu okołodobowego

Zaburzenie	Kogo dotyczy	Objawy
Zespół opóźnionej fazy snu (<i>delayed sleep phase syndrome</i> – DSPS)	osoby młode, poniżej 30. r.ż.	opóźniona w stosunku do przeciętnej pora snu; może występować w dzieciństwie i nasilać się w okresie dojrzewania
Zespół przyspieszonej fazy snu (<i>advanced sleep phase syndrome</i> – ASPS)	osoby po 60. r.ż.	pora snu zaczyna się przed godziną 21.00, a sen kończy się o 3.00-4.00 w nocy
Rytm wolno biegnący	osoby niewidome lub znajdujące się w izolacji od czynników środowiskowych i interakcji społecznych	pacjent każdego dnia zasypia i budzi się później, zgodnie z jego własnym wewnętrznym rytmem okołodobowym, dłuższym niż 24 godz.

melatoniny (DLMO) – pobieranie wieczorem co godzinę przez 5 kolejnych godz. próbek śliny, w których oznacza się stężenie melatoniny; pozwala to na oznaczenie godziny rozpoczęcia wieczornego wydzielania melatoniny;

- pomiar wewnętrznej temperatury ciała – badanie trwa 36 godz., a badana osoba przebywa w pomieszczeniu o stałej temperaturze.

Rytm okołodobowy można także dokładnie opisać przy użyciu metod, które pacjent może stosować samodzielnie: dzienniczki snu, skale czy kwestionariusze kliniczne [4].

Zaburzenia snu

W czasie prawidłowego snu w organizmie człowieka zachodzi wiele procesów biochemicznych. Sen reguluje szereg kluczowych funkcji organizmu (wpływa na gospodarkę hormonalną, na czynności mózgu). Zaburzenia snu wpływają na sprawność intelektualną w ciągu dnia oraz na samopoczucie,

a w niektórych przypadkach mogą uniemożliwić prowadzenie normalnej aktywności [5].

Zaburzenia snu dotyczą nieprawidłowego czasu jego trwania lub niepożądanych zachowań w jego trakcie. Dane Światowego Stowarzyszenia Medycyny Snu wskazują, że 45% społeczeństwa na całym świecie ma problemy ze snem [6].

Do osób narażonych na problemy z zasypianiem należą:

- pracownicy zmianowi;
- kobiety po menopauzie;
- osoby w podeszłym wieku (charakterystyczny jest krótszy i płytszy sen);
- pacjenci, u których zdiagnozowano zaburzenia depresyjne.

W styczniu 2017 r. zespół ekspertów opublikował najnowsze standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego, które zalecają stosowanie melatoniny, fototerapii, a także unikanie ekspozycji na światło w zaplanowanych porach dnia.

Melatonina

Melatonina (N-acetylo-5-hydroksytryptamina) powstaje z serotoniny i jest hormonem wydzielanym przez szyszynkę. To gruczoł dokrewny, znajdujący się w centralnej części mózgu, który jest naturalnym regulatorem funkcji życiowych organizmu [7]. Przełomowym momentem w historii badań nad szyszynką było wyizolowanie w 1958 r. jej hormonu – melatoniny, dokonane przez zespół profesora Aarona B. Lerner'a z Uniwersytetu Yale [8]. Melatonina jest również wytwarzana w szpiku kostnym, jelitach (gdzie steruje ruchami jelit) oraz siatkówce oczu.

Rola melatoniny w rytmie dobowym

Wydolność szyszynki zmniejsza się z wiekiem, jej praca może być także zakłócona poprzez naruszenie dobowego cyklu organizmu. Każde zaburzenie pracy tego gruczołu oraz rytmów okołodobowych (np. cykl sen-czuwanie, temperatura ciała, wydzielanie hormonów, w tym melatoniny) może dezorganizować strukturę rytmiczną organizmu.

Melatonina reguluje procesy biologiczne zachodzące w organizmie w rytmie dnia i nocy. Zmniejszenie wydzielania melatoniny i jej stężenia we krwi u osób starszych powoduje zaburzenia rytmu okołodobowego, a w konsekwencji pogorszenie stanu zdrowia [9].

Dobowy rytm melatoniny

Stężenie melatoniny we krwi jest ściśle związane z cyklem okołodobowym oraz natężeniem światła. Największe stężenie melatoniny (60-70 pg/ml) obserwuje się między godz. 2 a 4 nad ranem. W ciągu dnia stężenie melatoniny wynosi 5-20 pg/ml,

a jej wydzielanie jest niewielkie i ulega zahamowaniu ok. godz. 7-9 [10].

Wydzielanie melatoniny zależy również od wieku. Rytm dobowy kształtuje się między 21. a 25. tygodniem życia, a szczyt nocnej amplitudy występuje między 4. a 10. r.ż. W czasie pokwitania następuje znaczący spadek, a stężenie melatoniny utrzymuje się na stabilnym poziomie do ok. 45. r.ż. [11]. W wieku podeszłym obserwowany jest wyraźny spadek tego hormonu, a różnice między stężeniem w ciągu dnia i w nocy są niewielkie, co może powodować trudności z zaśnięciem i bezsenność.

Melatonina a zaburzenia snu

Melatonina wpływa na sen w dwojaki sposób: poprawia łatwość zasypiania oraz synchronizuje zegar wewnętrzny. U osób z zaburzeniami snu wydzielanie melatoniny jest znacznie niższe niż u równolatków bez takich zaburzeń.

Wyniki badań przeprowadzonych na różnych grupach potwierdziły skuteczność terapeutyczną melatoniny u osób z zaburzeniami snu [12]. Wykazano, że hormon ten poprawia jakość snu, ułatwia zasypianie, zmniejsza liczbę przebudzeń w nocy oraz pomaga w ponownym zasypianiu. Podanie melatoniny u osób z zespołem opóźnionej fazy snu przyspieszało zasypianie o ok. 2-3 godz. oraz powodowało wcześniejsze budzenie się.

Zastosowanie melatoniny

Nowe standardy rekomendują melatoninę jako jedną z podstawowych metod leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego (wraz z fototerapią i unikaniem ekspozycji na światło). Podawanie melatoniny poprawia adaptację

Melatonina LEK-AM

Melatoninum

NR 1 W POLSCE NA SEN¹

LECZNICZE DAWKI MELATONINY

LECZY NAWET UPORCZYWE ZABURZENIA SNU²

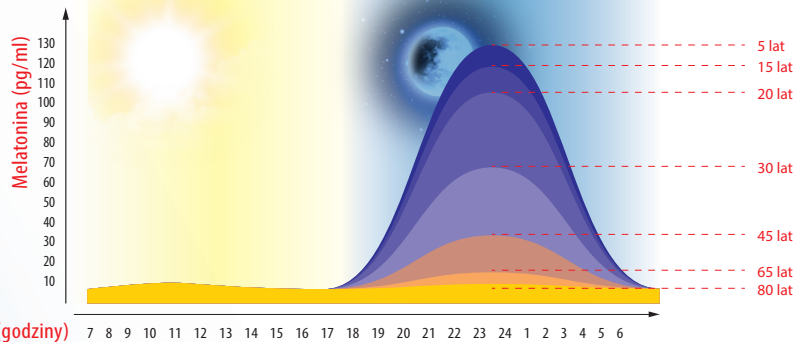
POPRAWIA JAKOŚĆ SNU AŻ O 60%:^{3,4}

- szybsze zasypianie,
- zdrowy, długi i głęboki sen
- zmniejsza liczbę przebudzeń w nocy
- pomaga w ponownym zasypianiu

BEZPIECZNY, POLSKI LEK O POTWIERDZONEJ SKUTECZNOŚCI⁵



Poziom melatoniny
w zależności
od wieku oraz cyklu
dobowego:⁷



MEL/1702/201

Melatonina LEK-AM, 1 mg, tabletki; Melatonina LEK-AM, 3 mg, tabletki; Melatonina LEK-AM, 5 mg, tabletki. Skład jakościowy i ilościowy: Jedna tabletkę zawiera 1 mg, 3 mg lub 5 mg melatoniny (Melatoninum). **Wskazania do stosowania:** Melatonina jest wskazana jako środek pomocniczy w leczeniu zaburzeń rytmu snu i czuwania np. związanych ze zmianą stref czasowych lub w związku z pracą zmianową. Lek ułatwia także regulację zaburzeń dobowego rytmu snu i czuwania u pacjentów niewidomych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorosli: W zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych: 2 mg do 3 mg melatoniny raz na dobę, po zapadnięciu zmroku, rozpoczynając od pierwszego dnia podróży. Kontynuować leczenie przez 2 do 3 kolejnych dni po zakończeniu podróży. W zaburzeniach rytmu dobowego snu i czuwania związanych np. z pracą zmianową: 1 mg do 5 mg na dobę na godzinę przed snem. W zaburzeniach rytmu dobowego snu i czuwania u osób niewidomych należy przyjmować od 0,5 mg do 5 mg raz na dobę, około godziny 21.00-22.00. Dawkowanie to dotyczy też długotrwałego przyjmowania leku. Działanie leku w leczeniu długotrwałych zaburzeń rytmu dobowego snu i czuwania obserwuje się czasami dopiero po upływie 2 tygodni przyjmowania leku. **Przeciwwskazanie:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którekolwiek substancje pomocnicze. Melatoniny nie należy stosować po spożyciu alkoholu oraz w okresie ciąży lub laktacji. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Należy zachować ostrożność podczas stosowania melatoniny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby z powodu braku danych dotyczących stosowania melatoniny w tej grupie oraz ze względu na metabolizm melatoniny w wątrobie, u pacjentów z depresją, a także u osób z zaburzeniami czynności układu immunologicznego, z zaburzeniami hormonalnymi lub padaczką oraz u osób leczonych lekami przeciwdziewczynnymi i z zaburzeniami czynności nerek. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Fluoksamina zwiększa stężenie w surowicy krwi podawanej równoległe do melatoniny, prawdopodobnie poprzez hamowanie jej eliminacji. Należy unikać łączenia tych leków. Stężenie melatoniny zwiększają: 5- lub 6- metoksypolifenyl, cymetydyna, estrogeny (środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza). Lek metabolizowany przez izoenzym CYP2C19 (clozapram, omeprazol, lanzoprazol) zwiążając metabolizm ogólnie poddawanej melatoniny i zwiększając jej biodostępność, prawdopodobnie poprzez hamowanie przemian hormonu do N-acetylosteroniny. Chinolony mogą prowadzić do wzrostu ekspozycji na melatoninę. Karbamazepina i ryfamycyna mogą powodować zwiększenie redukcji stężeń melatoniny w osoczu. Melatonina może nasilać właściwości uspokajające benzodiazepin i niebenzodiazepin, takich jak zalepion, zolpidem i zopiklon. Stosowanie melatoniny z tioridazyną prowadzi do nasilonego „zmaroczenia” w porównaniu do leczenia samą tioridazyną. Stosowanie melatoniny z mirtazapiną – do nasilonego uczucia rozluźnienia i trudności w wykonywaniu zadań. Palenie papierosów może zmniejszać stężenie melatoniny. **Działania niepożądane:** Nie ma wystarczających badań pozwalających ocenić występowanie i częstość działań niepożądanych melatoniny. W przypadku krótkotrwałego stosowania, przez kilka dni, działania niepożądane zdarzało się nieczęsto i przemijające. Najczęściej występują: zaburzenia układu i nerwowego: astenia, bóle głowy, splątanie (dezorientacja), senność, obniżenie temperatury ciała. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostżykównia 14, 05-170 Zakroczym, tel. +48 (22) 785 27 60, fax +48 (22) 785 27 60, www.106. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** MZ nr 17667. Produkt leczniczy wydawany bez recepty lekarza – OTC.

Literatura: 1. Dane IMS Data View YTD 11.2015 sprzedaw w opakowaniach wśród preparatów melatoniny. 2. Boguszewska A, Pasternak, Melatonina i jej biologiczne znaczenie. Pol. Merk. Lek. 2004; KWI, 100, 523. 3. Pawlikowski M, Karasek M., Poprawa jakości snu po sześciu miesiącach leczenia 3 mg melatoniny. ZHDANOVA V, et al. Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. J Clin Endocrinol Metab. October 2001; 86(10):4727-4730. 4. Pawlikowski M, Effects of six months melatonin treatment on sleep quality and serum concentrations of estradiol, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and somatomedin C in elderly women. Neuro Endocrinol Lett. 2002 Apr; 23 Suppl 1:17-9. 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Melatonina LEK-AM. 6. Złoty Otis 2009 w kategorii preparaty na zaburzenia snu. Plebiscyt przeprowadzony wśród czytelników magazynu „Nadzwrocie. Dostępne bez recepty” (numer 2/2009) (lato 2009) z dnia 04.06.09 oraz za pomocą portalu www.nadzwrocie.pl. Certyfikat Consumers Quality Certificate przyznany został Przedsiębiorstwu Farmaceutycznemu Lekam Sp. z o.o. z siedzibą w Zakroczymiu przez Fundację Centrum badań i Monitorowania Jakości w Poznaniu w dniu 08 marca 2012 r. za strategię zorientowaną na umacnianie pozycji rynkowej oraz budowanie wartości marki Melatonina LEK-AM. Dobra Marka 2014/2015 – wyróżnienie dla marki MELATONINA LEK-AM przyznane przez redakcję Biznes Trendy w dzienniku Rzeczpospolita oraz redakcję Forum Biznesu w Dzienniku Gazecie Prawnej na podstawie badań przeprowadzonych w Kwartale 2014; na grupie 1013 pełnoletnich respondentów wcale Polskie Opublikowane w dzienniku Rzeczpospolita, styczeń 2015 r. 7. Karasek M, Lewinski M. Clinical significance of melatonin. Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

do pracy zmianowej oraz łagodzi, a nawet całkowicie niweluje objawy wynikające z szybkiej zmiany stref czasowych (*jet-lag*) [13].

Ostatnie badania wykazały, że melatonina działa silnie antyoksydacyjnie wobec rodników wodorotlenkowych (5-krotnie skuteczniej niż glutation) oraz rodników nadtlenkowych (2-krotnie skuteczniej niż witamina E). Hormon ten jest rozpuszczalny w tłuszczach oraz w wodzie, przez co pełni rolę przeciwutleniacza hydrofilowego oraz hydrofobowego [14].

Osoby z małym stężeniem melatoniny częściej zapadają na nowotwory piersi, prostaty i okrężnicy. Hormon ten, podawany w połączeniu z lekami przeciwnowotworowymi, wzmacnia ich działanie. Melatonina wzmacnia system immunologiczny organizmu [15], obniża ciśnienie krwi i poziom cholesterolu. Ponadto likwiduje niekorzystne działanie kortykosterydów, które mogą uszkadzać mięsień sercowy.

Dawkowanie

Istnieją dwa główne wskazania do używania tego hormonu w terapii: zaburzenia snu (zwłaszcza u osób starszych i w zespole opóźnionej fazy snu) oraz zaburzenia związane z zmianą stref czasowych w czasie podróży międzykontynentalnych (*jet-lag*). Melatoninę stosuje się u osób starszych, aby uzupełnić jej niedobory i poprawić jakość życia. Najnowsze standardy leczenia tych zaburzeń zalecają stosowanie preparatów melatoniny o najwyższej jakości, zarejestrowanych jako leki na receptę lub OTC [16].

Biorąc pod uwagę, że melatonina jest lekiem bezpiecznym w stosowaniu, leczenie zaburzenia z opóźnioną fazą snu i czuwania

(DSWPD), zaburzenia z nie 24-godzinnym oraz z nieregularnym rytmem snu i czuwania (ISWRD) należy rozpoczynać od dawki 5 mg. Dopiero po uzyskaniu i utrwaleniu poprawy, czyli najczęściej po 6-12 tygodniach leczenia, przechodzi się na dawki niższe: 0,5-3 mg. W razie konieczności 6-12-tygodniowe cykle stosowania wyższych dawek melatoniny można powtarzać kilkakrotnie w ciągu roku.

Podsumowanie

Cykl dobowy człowieka jest kontrolowany przez ośrodkowy układ nerwowy. Działanie zegara biologicznego reguluje melatonina produkowana przez szyszynkę.

Melatonina wykazuje charakterystyczny rytm wydzielania: wysokie stężenia u dzieci, a od 30.-40. r.ż. obserwowany jest wyraźny spadek, a po 65.-70. r.ż. prawie zanika rytm dobowy wydzielania melatoniny.

Wyniki prowadzonych badań wskazują, że melatonina hamuje proces starzenia się organizmu, neutralizuje wolne rodniki, pobudza układ odpornościowy, działa antyoksydacyjnie, nasennie, a także ma właściwości przeciwmiażdżycowe. Podanie melatoniny pozwala łagodzić objawy związane ze zmianą czasu w podróżach międzykontynentalnych.

Najnowsze standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego, opublikowane w 2017 r., zalecają stosowanie melatoniny, fototerapii, a także unikanie ekspozycji na światło. Preparaty melatoniny najwyższej jakości, czyli zarejestrowane jako leki, mają największe znaczenie dla ludzi starszych. Melatonina pozwala zminimalizować symptomy *jet-lag*. Jest to ogólnie środek bardzo dobrze tolerowany. Zawsze należy dążyć do wyrównania niedo-

boru tego hormonu i nieprzekraczania jego naturalnego poziomu, aby nie spowodować nadmiernej senności. © P

Piśmiennictwo:

1. Czeisler ChA, and Gooley JJ. Sleep and circadian rhythms in humans. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology. Vol. 72. Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007.
2. Reid KJ, Zee PC. Circadian rhythm disorders. Seminars in neurology. Vol. 29. No. 04. Thieme Medical Publishers 2009.
3. Fahey CZP, Zee PC. Circadian rhythm disorders. Sleep medicine 2008;56-77.
4. Home JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. International journal of chronobiology 1975;4,2:97-110.
5. Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Science 1968;159,3819:1070-1078.
6. Gellis LA, et al. Socioeconomic status and insomnia. Journal of abnormal psychology 2005;114.1:111.
7. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. Chapman and Hall. London 1995; p.1-331.
8. Lerner AB, Case JD, et al. Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. J. Am. Chem. Soc. 1958;80:2587.
9. Karasek M. Szyszynka i melatonina. Wyd. Nauk PWN. Łódź-Warszawa 1997; p. 9-138.
10. Karasek M. Melatonin in human physiology and pathology. In: Columbus F, editor. Frontiers in chronobiology. Nova Science. New York 2006; p. 1-43.
11. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992;75:367-9.
12. Cardinali DP, Brusco LI, et al. Melatonin in sleep disorders and jet-lag. Neuro. Endocrinol. Lett. 2002;23(suppl. 1):9-13.
13. Tan DX, Reiter RJ, et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. Curr. Top. Med. Chem. 2002;2:181-97.
14. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. Curr. Top. Med. Chem. 2002;2:167-79.
15. Arendt J, Deacon S. Treatment of circadian rhythm disorders – melatonin. Chronobiol. Int.1997;14:185-204.
16. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M, et al. W.: Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania opracowane przez Polskie Towarzystwo Badań nad Snem i Sekcję Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Część I. Fizjologia, metody oceny i oddziaływania terapeutyczne. Psychiatr. Pol. 2017;61:1-22.

Oddano do publikacji: 08.05.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

dr n. farm. Anna Nowicka-Zuchowska
nowicka.farmacja@gmail.com
mgr Aleksander Zuchowski
aleksander.zuchowski@gmail.com