

Postępowanie w egzogennych zaburzeniach snu

Management of exogenous sleep disorders

mgr farm. Joanna Krajewska

PDF www.lekwpolsce.pl

Słowa kluczowe: zaburzenia snu, rytm dobowy, praca zmianowa, melatonina.

Streszczenie: Egzogenne zaburzenia snu, np. spowodowane pracą zmianową (*shift work sleep disorders* – SWSD), są efektem rozbieżności między wewnętrznym rytmem snu i czuwania a narzuconymi godzinami pracy. SWSD obniża jakość życia pracowników, zwiększa ryzyko wielu chorób i może wpływać na zdrowie oraz bezpieczeństwo osób trzecich (np. służby porządkowe, kierowcy, pracownicy służby zdrowia). Postępowanie w zaburzeniach snu spowodowanych pracą zmianową obejmuje terapię behawioralną oraz farmakoterapię egzogenną melatoniną.

Keywords: sleep disorders, circadian rhythms, shift work, melatonin.

Abstract: Exogenous sleep disorders (*such as shift work sleep disorders* – SWSD) are a consequence of a mismatch between the work-sleep schedule and the internal circadian rhythms. SWSD impair workers quality of life, increase risk of many diseases and may affect the health and safety of others (e.g., protective services, transportation, healthcare). Management of SWSD includes behavioural therapy and pharmacotherapy with exogenous melatonin.

Wprowadzenie

Egzogenne zaburzenia snu są wynikiem rozbieżności między wewnętrznym rytmem biologicznym a zewnętrznymi wymaganiami dotyczącymi pór snu i czuwania, np. związanymi z wykonywaniem pracy zmianowej (*shift work sleep disorders* – SWSD). O pracy zmianowej mówimy wówczas, gdy jest wykonywana poza standardowymi godzinami, czyli 7:00-18:00. Najczęściej wyróżnia się zmianę poranną, wieczorną i nocną. Według Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu zmiana poranna zaczyna się w godzinach 4:00-7:00 rano, zmiana wieczorna z reguły obejmuje przedział czasowy między 14:00 a półno-

cą, natomiast praca wykonywana między 21:00 a 8:00 to zmiana nocna.

Zaburzenia snu są najczęściej związane z pracą w nocy. Problem ma poważny wymiar społeczny – szacuje się, że w Europie oraz Ameryce Północnej i Południowej pracę zmianową wykonuje ok. 15% pracowników, w tym przedstawiciele zawodów medycznych, policja czy straż pożarna. Nadmierna senność lub obniżenie koncentracji w tym przypadku może mieć wpływ na życie i bezpieczeństwo innych ludzi. Postępowanie w zaburzeniach snu związanych z pracą zmianową jest złożone i obejmuje zarówno terapię behawioralną, jak i leczenie farmakologiczne [1].

Wewnętrzny zegar biologiczny

Różnorodne procesy fizjologiczne w organizmie człowieka, często przeciwstawne, takie jak sen i czuwanie, nie mogą zachodzić jednocześnie lub nieprzerwanie z taką samą intensywnością. Konieczne jest zatem istnienie endogennego mechanizmu synchronizującego i sterującego intensywnością poszczególnych procesów fizjologicznych, nazywanego zegarem biologicznym. Regulowane przez niego funkcje noszą miano rytmów biologicznych (np. dobowych lub sezonowych), charakteryzujących się cyklicznymi zmianami nasilenia, z wartością maksymalną i minimalną, powtarzającymi się w kolejnych cyklach z tą samą regularnością.

Jednym z rytmów biologicznych człowieka jest *rytm snu i czuwania*, będący przykładem rytmu okołodobowego, dostrojonego do rytmu dnia i nocy [2]. Rytm dobowy trwa ok. 24 godz., na które powinno składać się średnio 16 godz. czuwania i 8 godz. snu. Sterowanie tym rytmem odbywa się poprzez światłoczułe komórki nerwowe zlokalizowane na skrzyżowaniu nerwów wzrokowych. Światło pobudza je do wydzielania wielu hormonów regulujących liczne układy i funkcje organizmu, takie jak sen, łaknienie, temperatura ciała, ciśnienie krwi oraz koncentrację. Jednocześnie hamuje ono wytwarzanie melatoniny – podstawowego hormonu, za pośrednictwem którego zegar biologiczny steruje rytmem snu i czuwania [3-5].

Rola melatoniny w regulacji rytmu snu i czuwania

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) to neurohormon syntetyzowany z tryptofanu w pinealocytach szyszynki. Tryptofan ulega najpierw hydroksylacji do 5-hydroksytrypto-

fanu, a potem dekarboksylacji do serotoniny. Następnie dwa enzymy: N-acetylotransferaza serotoniny oraz transferaza hydroksyindolo-O-metylowa katalizują syntezę melatoniny z serotoniny. Ponieważ jej wydzielanie jest stymulowane przez ciemność i hamowane przez światło, umożliwia to zsynchronizowanie rytmu snu i czuwania z rytmem dnia i nocy. Stężenie melatoniny we krwi waha się od 0-20 pg/ml w ciągu dnia do 20-100 pg/ml w nocy. Wykazuje również znaczną zmienność osobniczą i z reguły ulega obniżeniu wraz z wiekiem, od ok. 54-75 pg/ml u osób dorosłych do ok. 18-40 pg/ml u osób starszych. Jest to najprawdopodobniej wynikiem m.in. stopniowego wapnienia szyszynki wraz z wiekiem.

Wydzielana w ciemności melatonina uruchamia kaskadę reakcji inicjujących sen w organizmie. Swój efekt fizjologiczny na organizm człowieka wywiera poprzez receptory MT1 i MT2, obecne m.in. w jądrach nadskrzyżowaniowych (określanych skrótem SCN) i przysadce mózgowej, a także w mniejszych ilościach w siatkówce, korze i hipokampie. Dla regulacji rytmu dobowego najistotniejsza jest rola SCN – to one odbierają dane o natężeniu światła z układu wzrokowego i na tej podstawie regulują zegar biologiczny [6-8].

Zaburzenia dobowego rytmu snu i czuwania

Dzisiejszy styl życia, postęp technologiczny i korzystanie ze sztucznego oświetlenia sprawiły, że u wielu osób rytm snu i czuwania nie pokrywa się z rytmem dnia i nocy. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest zazwyczaj tzw. praca zmianowa, wykraczająca poza standardowe godziny (7:00–18:00). Konieczność pracy na nocne zmiany jest

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}

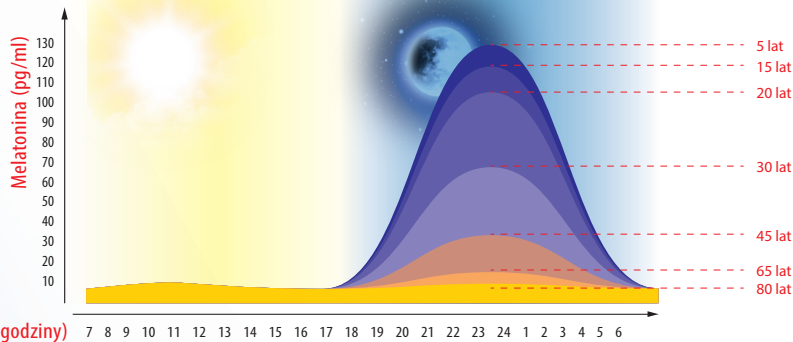
- szybsze zasypianie,
- zdrowy, długi i głęboki sen
- zmniejsza liczbę przebudzeń w nocy
- pomaga w ponownym zasypianiu

BEZPIECZNY, POLSKI LEK O POTWIERDZONEJ SKUTECZNOŚCI⁵



lekam

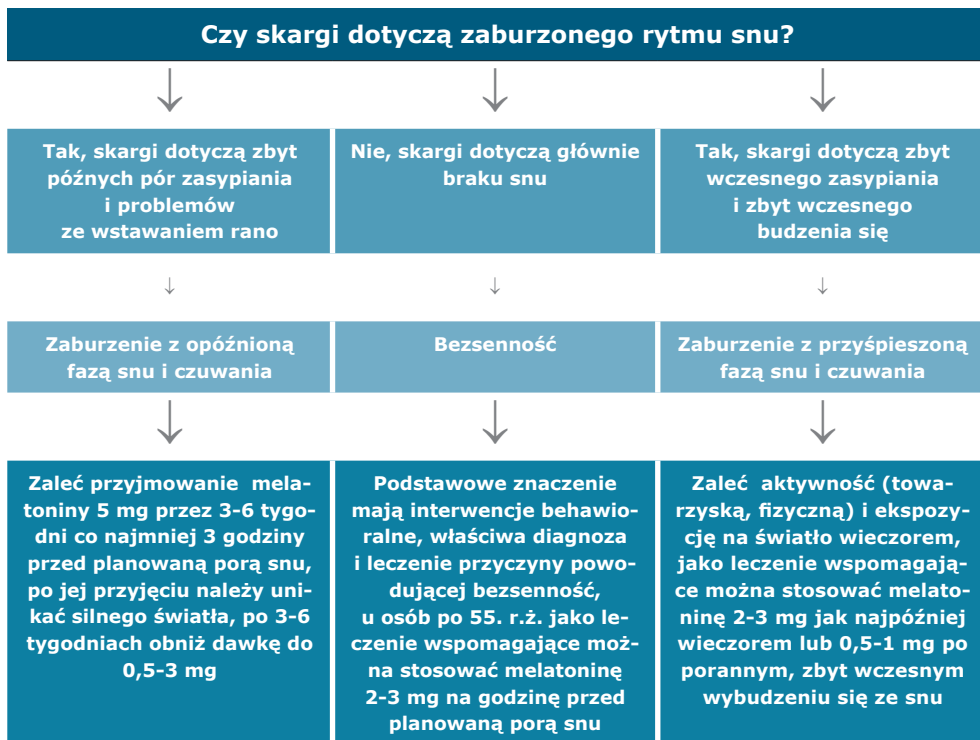
Poziom melatoniny
w zależności
od wieku oraz cyklu
dobowego:⁷



10/20/17/17EM

Melatonina LEK-AM, 1 mg tabletek, Melatonina LEK-AM, 3 mg, Melatonina LEK-AM, tabletki 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 podocy. 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 obejmuje się czasami dopiero po upływie 2 tygodni przyjmowania leku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 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, zaburzeniami hormonalnymi lub padaczką oraz u osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi i z zaburzeniami czynności nerek. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Flukoksaminy zwiększa stężenie w surowicy krwi podwójnie równoległe do stężenia melatoniny, prawdopodobnie poprzez hamowanie jej eliminacji. Należy unikać łączenia tych leków. Stężenie melatoniny zwiększają 5- lub 6- metyloksoprolol, cymetydyna, etozyminy (środki antykrwotoczne i hormonalna terapia zastępcza). Lek metabolizowany przez izoenzym CYP2C19 (citalopram, omeprazol, lanzoprazol) zwiążając metabolizm egzogennie podawanej melatoniny i zwiększając jej biodostępność, prawdopodobnie poprzez hamowanie przemian hormonu do N-acetyloserotoniny. Chinolony mogą prowadzić do wzrostu ekspozycji na melatoninę. Karbamazepina i ryfamycyna mogą powodować zwiększenie redukcji stężenia melatoniny w osoczu. Melatonina może nasilać właściwości uspokajające benzodiazepin i niebenzodiazepin, takich jak zolpidem, zolpidem i zopiklon. Stosowanie melatoniny z tioridazolem prowadzi do nasilonego zamroczenia i w porównaniu do leczenia samą tioridazolem. Stosowanie melatoniny z mirtazapiną – do nasilonego uczucia rozdrażnienia i trudności z wykonywaniem zadań. Palenie papierosów może zmniejszać stężenie melatoniny. **Działania niepożądane:** Nie ma wystarczających badań pozwalających ocenić występowanie i częstotliwość działań niepożądanych melatoniny. W przypadku krótkotrwałego stosowania, przez kilka dni, działania niepożądane są bardzo nieliczne i przemijające. Najczęściej występują: zaburzenia układu nerwowego, senność, bóle głowy, spłatanie (dezorientacja), senność, obniżenie temperatury ciała. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrowska 14 A, 05-170 Zakroczym, tel. +48 (22) 785 27 60, fax +48 (22) 785 27 60 wew. 106. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** MZ nr 1766/7. Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC.

Literatura: 1. Dane IMS Data View YTD11.2015 sprzedaw w opakowaniach wśród preparatów zmelatonina. 2. Boguszewska A, Pasternak M. Melatonina i jej biologiczne znaczenie. Pol. Merk. Lek. 2004;XVII, 100, 523. 3. Pawlikowski M, Karasek M. Poprawa jakości snu po sześciu miesiącach leczenia 3 mg melatoniny. ZHDANOWA 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;25 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 „Na zdrowie”. Dostępne bez recepty” numer 2/2009 (lato 2009) z dnia 04.06.09 oraz za pomoc portalu www.nazdrowie.pl. 7. Certifikat 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 BiznesTrendy w dzienniku Rzeczpospolita oraz redakcję Forum Biznesu w Dzienniku Gazecie Prawnej na podstawie badań przeprowadzonych w IV kwartale 2014 r. na grupie 1013 pełnoletnich respondentów z całej Polski. Opublikowane w dzienniku Rzeczpospolita, styczeń 2015 r. Karasek M, Lewinski S. Clinical significance of melatonin. Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.



Rycina 1. Algorytm stosowania melatoniny w zaburzeniach rytmu okołodobowego snu. Wichniak i wsp. Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem i Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część I: Fizjologia, metody oceny i oddziaływania terapeutyczne. Psychiatria Pol. 2017;65:1-22

częstą przyczyną zaburzeń snu, co wynika przede wszystkim z niewłaściwych pór ekspozycji na światło. Zbyt duża ilość światła w ciągu przeznaczanego na sen dnia hamuje wydzielanie melatoniny, utrudnia zaśnięcie oraz obniża jakość snu. Z kolei w nocy, gdy wymagana jest aktywność i czwanie, ilość światła jest zazwyczaj zbyt mała, co sprzyja wydzielaniu melatoniny i promuje zasypianie. Zbyt mała ilość snu i/lub zła jego jakość obniżają wydajność oraz poziom koncentracji pracownika, co zwiększa ryzyko wypadków i błędów, mogących mieć poważne konsekwencje także dla osób trzecich, szczególnie w przypadku zawodów medycznych oraz innych służb (policja, straż pożarna itp.).

Ponadto z badań epidemiologicznych wiadomo, że przewlekły deficyt dobrej jakości snu może prowadzić do depresji, otyłości, chorób serca, problemów żołądkowo-jelitowych oraz zwiększać ryzyko chorób nowotworowych. Problemów ze snem w żadnym wypadku nie należy zatem bagatelizować [1].

Leczenie zaburzeń snu związanych z pracą zmianową

Skuteczna walka z egzogennymi zaburzeniami snu wymaga najczęściej postępowania dwutorowego, obejmującego terapię behawioralną i ewentualne wspomaganie farmakologiczne. Filarem jest właśnie kory-

gowanie błędnych zachowań i wykształcenie prawidłowych nawyków dotyczących pór snu i czuwania, mających niwelować zaburzenia związane z niewłaściwą ekspozycją na światło. Wspomaganie farmakologiczne obejmuje przede wszystkim podawanie melatoniny.

Terapia behawioralna w pracy zmianowej

Niejednokrotnie pacjenci sami przyczyniają się do zaostrzenia problemów ze snem poprzez szereg niewłaściwych nawyków w czasie nocnej zmiany oraz brak dbałości o właściwą higienę snu. Przez pojęcie to rozumie się określone zachowania i praktyki pacjenta, mające na celu eliminację czynników środowiskowych mogących zakłócać czas przeznaczony na odpoczynek. W pierwszej kolejności należy wystrzegać się picia dużej ilości napojów zawierających kofeinę w godzinach nocnych, nadmiernie długiego snu w ciągu dnia czy też drzemek w nieodpowiednich porach.

Warto również w czasie zmiany nocnej postarać się o przebywanie w dobrze oświetlonym pomieszczeniu (2000 luksów), a pod koniec pracy i w drodze powrotnej do domu o jak najmniejszą ekspozycję na światło, np. poprzez noszenie okularów przeciwsłonecznych.

Jednocześnie większą aktywność fizyczną warto zaplanować w czasie, gdy pożądane jest działanie promieni słonecznych – powoduje ona bowiem przesunięcie fazy snu. Jeśli istnieje możliwość planowania zajęć w czasie pracy, czynności wymagające większego wysiłku należy wykonywać na początku zmiany, a czynności lżejsze (wypełnianie dokumentów) – na końcu.

Kolejnym krokiem do poprawy jakości snu jest zadbanie o odpowiednie dla niego warunki. Istotne jest zapewnienie właściwego zaciemnienia sypialni (np. zasłony zaciemniające) i jej wyciszenia. Pomocne tutaj może być również stosowanie zatyczek do uszu lub generatorów tzw. białego szumu, tłumiących odgłosy ulicy.

Istotna jest także edukacja członków rodziny i właściwe planowanie prac domowych, umożliwiających wypoczynek w ciągu dnia. Niezwykle ważne jest też właściwe rozłożenie czasu i długości drzemek w ciągu dnia. Bezpośrednio po nocnej zmianie zaleca się krótszy sen (4 godz.), uzupełniony drzemką w godzinach popołudniowych. Śniadanie w takiej sytuacji należy przesunąć na koniec snu po pracy. Korzystnie na poziom koncentracji w czasie nocnej zmiany wpływa również krótka drzemka bezpośrednio przed wyjściem do pracy. W dni wolne warto unikać większych niż 2-godzinnych zmian w porach snu w porównaniu do dni roboczych [9,10;1].

Farmakoterapia egzogennych zaburzeń snu

Niektórzy pacjenci poza terapią behawioralną wymagają również leczenia farmakologicznego zaburzeń snu związanych z pracą zmianową. Jej podstawą jest podawanie melatoniny. Melatonina nie tylko przyspiesza zasypianie (poprzez interakcję z układem GABA-ergicznym), ale także poprawia jakość snu, zwiększa stężenie kwasu aminomastłowego i serotoniny w śródmózgowiu i podwzgórzcu oraz wykazuje właściwości antyoksydacyjne.

Po podaniu doustnym wchłania się szybko, a czas półtrwania wynosi zaledwie 3,5-4 godz. Metabolizm melatoniny zachodzi w wą-

trobie, z udziałem izoenzymów CYP1A1, CYP1A2 i prawdopodobnie CYP2C19. Głównym, nieaktywnym metabolitem jest 6-sulfatoksymelatonina. Metabolit ten jest całkowicie wydalany w ciągu 12 godz. od przyjęcia leku, głównie z moczem [10;7;11;8].

Dawkowanie melatoniny w egzogennych zaburzeniach snu

Osobom, które pracują na zmiany nocne, warto zalecić stosowanie melatoniny w niskich dawkach 0,5-3 mg, po powrocie z pracy do domu. Sen nie powinien być zbyt długi (kilka godzin) i przed pójściem do pracy należy następnego dnia udać się na krótką drzemkę. W dni wolne od pracy oraz przy przejściu na poranną zmianę, gdy zachodzi konieczność wcześniejszego zasypiania, należy zastosować dawkę melatoniny 3-5 mg ok. 3 godz. przez planowaną porą snu.

Ekspertki rekomendują także ekspozycję na jasne światło (fototerapia) w ciągu pierwszej połowy zmiany nocnej; na dwie godziny przed zakończeniem zmiany nocnej należy zredukować natężenie oświetlenia miejsca pracy. Po zakończeniu pracy na zmianie nocnej, w czasie powrotu do domu, trzeba unikać ekspozycji na intensywne światło poprzez stosowanie ciemnych okularów przeciwsłonecznych.


Warto wyraźnie podkreślić, że w celach leczniczych należy stosować preparaty o najwyższej jakości, czyli zarejestrowane jako leki dostępne na receptę lub bez recepty (OTC).

Podsumowanie

Egzogenne zaburzenia snu (np. wywołane pracą zmianową) w znaczący sposób pogarszają funkcjonowanie psychospołeczne

i jakość życia pacjenta, obniżają efektywność w pracy oraz zwiększają ryzyko błędów i wypadków.

Kluczowe znaczenie w zwalczaniu tego problemu ma terapia behawioralna, ewentualnie wspomagana farmakoterapią. Kształtowanie prawidłowych nawyków podczas określonych zmian w pracy, właściwe rozplanowanie drzemek i zapewnienie sprzyjającego snu otoczenia jest podstawą leczenia tego typu zaburzeń.

Często jednak (zwłaszcza na początku) konieczna jest również farmakoterapia melatoniną. Hormon ten dzięki dwukierunkowemu działaniu (ułatwianie zasypiania i regulowanie rytmu dobowego) pozwala unormować rytm snu i czuwania. 

Piśmiennictwo:

1. Paradowska E, Szaulińska K, Wierzbicka A, Wichniak A. Praca zmianowa – jak sobie radzą Pacjenci, a co robić powinni?
2. Wichniak i wsp. Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania opracowane przez Polskie Towarzystwo Badań nad Snem i Sekcję Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. *Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST* Nr 61 1-22.
3. Nowicka-Zuchowska A, Zuchowski A. Rola melatoniny w zaburzeniach rytmu dobowego. *Lek w Polsce* 2017;03(310).
4. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *SLEEP* 2005;28(11):1457-1464.
5. Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *SLEEP* 2002(Vol. 25);6.
6. Warowny-Krawczykowska M. Rola melatoniny i wskazania do jej stosowania. *Lek w Polsce* 2016;3-4:12.
7. Iwanek K. Melatonina w leczeniu zaburzeń snu. *Lek w Polsce* 2014;05.
8. Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 108. *AHRQ Publication Number 05-E002-1*, November 2004. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
9. Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007 Aug 15;3(5 Suppl):S7-S10.
10. Roth T, Hajak G, Üstün TB. Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *International Journal of Clinical Practice* 2001;55:42-52.
11. Wichniak A. Jak odzyskać dobrą jakość snu? *Lek w Polsce* 2015;10.
12. Rutter P. *Opieka farmaceutyczna. Objawy, rozpoznanie i leczenie.* str. 145-150. Wrocław : Urban & Partner, 2006.

Oddano do publikacji: 21.05.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

mgr farm. Joanna Krajewska
joanna.krajewska@gmail.com