

Zastosowanie melatoniny w endogennych zaburzeniach rytmu snu i czuwania

Melatonin in management of endogenous sleep-wake rhythm disorders

mgr farm. Joanna Krajewska

PDF www.lekwpolisce.pl

Słowa kluczowe: melatonina, rytm dobowy, zaburzenia rytmu snu i czuwania, bezsenność.

Streszczenie: Melatonina to hormon szyszynki odpowiedzialny za synchronizowanie pór snu i czuwania z warunkami zewnętrznymi (dzień i noc). Zaburzenia wydzielania melatoniny prowadzą do licznych, endogennych zaburzeń dobowego rytmu snu i czuwania (opóźniona, przyspieszona lub nieregularna faza snu i czuwania, problemy z zasypianiem, rytm nie-24-godzinny). Postępowanie obejmuje podawanie egzogennej melatoniny, fototerapię i wdrożenie zasad higieny snu.

Keywords: melatonin, circadian rhythms, sleep-wake rhythm disorders, sleep disorders, insomnia.

Abstract: Melatonin is a pineal gland hormone, responsible for the synchronization of sleep-wake rhythm with external conditions (day and night). Melatonin release disorders lead to different, endogenous sleep-wake rhythm disorders (advanced, delayed, irregular or non-24-hour sleep phase, difficulty falling asleep). Management consists of exogenous melatonin treatment, phototherapy and incorporation of proper sleep hygiene practices.

Wprowadzenie

Wyształcenie dobowego rytmu snu i czuwania jest konsekwencją ruchu obrotowego ziemi i związanego z nim cyklicznego następowania po sobie okresów światła (dnia) i ciemności (nocy). Z rytmu nocy i dnia wynika z kolei konieczność dostosowania intensywności przebiegu poszczególnych procesów fizjologicznych do zmieniających się warunków otoczenia i wyboru określonej pory aktywności. Niezbędne stało się również wyształcenie endogennego mechanizmu, synchronizującego przebieg procesów metabolicznych z warunkami zewnętrznymi.

Mechanizm ten nazywany jest zegarem biologicznym, przebiegające pod jego dyktando procesy – rytмами dobowymi, a regulujące go czynniki środowiskowe (światło) – dawcami czasu.

U człowieka (oraz u innych gatunków zwierząt) substancją umożliwiającą zegarowi biologicznemu sterowanie procesami metabolicznymi jest wydzielany w ciemności hormon szyszynki, czyli melatonina. Współczesny styl życia (pośpiech, stres, niska aktywność fizyczna, ekspozycja na sztuczne światło, praca zmianowa, podróże lotnicze ze zmianą stref czasowych) sprzyja rozwojowi różnorodnych zaburzeń ryt-

mu snu i czuwania (endo- i egzogennych), skutkujących pojawieniem się różnych form bezsenności. Postępowanie powinno być dostosowane do typu zaburzenia. Obejmuje ono zarówno fototerapię, jak i podawanie egzogennej melatoniny oraz terapię behawioralną [1].

Synteza i przemiany melatoniny

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest wytwarzaną w pinealocytach szyszynki neurohormonem, którego syntezę stymuluje ciemność, a hamuje światło. Substratem wyjściowym jest tryptofan, ulegający w pierwszym etapie hydroksylacji do 5-hydroksytryptofanu, a następnie dekarboksylacji do serotoniny, która pod wpływem N-acetylotransferazy serotoninowej oraz transferazy hydroksyindolo-O-metylowej ulega przekształceniu w melatoninę. Światło (docierające do szyszynki od siatkówki oka przez trakt siatkówkowo-podwzgórzowy, jądra nadskrzyżowaniowe – SCN i przykomorowe podwzgórze, pęczek przyśrodkowy przodomózgowia, twór siatkowaty i jądro pośrednioboczne rdzenia kręgowego) hamuje syntezę melatoniny poprzez hamowanie wysokiej w ciemności aktywności elektrycznej jąder nadskrzyżowaniowych i zmniejszenie uwalniania noradrenaliny do szyszynki [2].

Wytworzona w szyszynce melatonina jest uwalniana do płynu mózgowo-rdzeniowego, a następnie do krwiobiegu. Krążąca we krwi melatonina jest później katabolizowana w wątrobie, poprzez hydroksylowanie w pozycji C6 (powstaje 6-OH melatonina), a następnie sulfonowanie do 6-sulfatoksymelatoniny, wydalanej wraz z moczem. Metabolizm zachodzi z udziałem

izoenzymów CYP1A1, CYP1A2 i prawdopodobnie CYP2C19.

Fizjologicznie stężenie melatoniny we krwi waha się od 0-20 pg/ml w ciągu dnia do 20-100 pg/ml w nocy i cechuje się znaczną zmiennością osobniczą. Typowy jest spadek poziomu melatoniny wraz z wiekiem, od ok. 54-75 pg/ml u osób dorosłych do ok. 18-40 pg/ml u osób starszych. Wynika to prawdopodobnie ze postępującego z wiekiem wapnienia szyszynki [3,4].

Fizjologiczna rola melatoniny

Podstawowym zadaniem melatoniny jest przekazywanie informacji z zegara biologicznego o porze nocnej, którą organizm człowieka interpretuje jako porę snu i odpoczynku. Cząsteczka melatoniny to wyjątkowo łatwo penetrująca molekula, dzięki czemu hormon ten może oddziaływać w praktycznie każdym miejscu organizmu, zarówno przez odpowiednie receptory błonowe (MT1 i MT2), jądrowe, jak też poprzez bezpośrednie wiązanie z białkami cytoszkieletu. Receptory błonowe melatoniny występują m.in. w jądrach nadskrzyżowaniowych (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. Inne funkcje fizjologiczne melatoniny to m.in.: udział w regulacji ciśnienia krwi, funkcji nerek, modulowanie procesów odpornościowych, działanie ochronne w układzie pokarmowym i metabolizmie kości, zmiatanie wolnych rodników i ochrona antyoksydacyjna, kontrola

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 zasypanie,
 - zdrowy, długi i głęboki sen
 - zmniejsza liczbę przebudzeń w nocy
 - pomaga w ponownym zasypaniu
- ✔ Wysoki profil bezpieczeństwa



**POLSKI
PRODUKT
LECZNICZY**

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: Dorośli: 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 długotrwałym zaburzeń rytmu dobowego snu i czuwania obserwuje się czasami dopiero po upływie 2 tygodni przyjmowania leku. Sposób podawania: Do stosowania dobowego. 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, z zaburzeniami hormonalnymi lub padaczką oraz u osób leczonych lekami przeciwwskrzepnymi i z zaburzeniami czynności nerek. Działania niepożądane: Nie ma wystarczających badań pozwalających ocenić występowanie i częstość działań niepożądanych melatoniny. W przypadku krótkotrwałego stosowania, przez kilka dni, działania niepożądane są bardzo niekiedy przemiennie. Najczęściej występują: Zaburzenia układu nerwowego: astenia, bóle głowy, spłątanie (dezorientacja), senność, obniżenie temperatury ciała. Razdziej: Zwiększenie liczby napadów padaczkowych u dzieci z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego i padaczką. Zaburzenia serca: tachykardia. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka, pokrzywka, wysypka. Zaburzenia endokrynologiczne: ginekomastia. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrowska 14A, 05-170 Zakroczym, Tel: (+48)22 785 27 60, fax: (+48)22 785 27 60 wew. 106. Melatonina LEK-AM, 1 mg - pozwolenie nr 8848, Melatonina LEK-AM, 3 mg - pozwolenie nr 8849, Melatonina LEK-AM, 5 mg - pozwolenie nr 8317.

Literatura: 1. Dane IMS Data View YTD(07/2017) sprzedaw w opakowaniach wśród preparatów z melatoniną. 2. Boguszevska A, Pasternak. Melatonina i jej biologiczne znaczenie. Pol. Merk. Lek. 2004 XVIII, 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. 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. 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 Trends 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, stycznia 2015 r. Produkt Roku 2017 Nagroda przyznana przez „Apteka Media” Sp. z o.o. w ramach publikacji „Świat Farmacji” na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród polskich farmaceutów.

tempa metabolizmu, wzrostu nowotworów [3,2,5,4].

Przyczyny endogenne i konsekwencje zaburzeń wydzielania melatoniny

Do zaburzeń w wydzielaniu endogennej melatoniny dochodzi w wyniku działania licznych czynników wewnętrznych. Dobowe amplitudy stężenia melatoniny we krwi ulegają zazwyczaj spłaszczeniu wraz z wiekiem i z reguły stają się odczuwalne po 55. r.ż. Różnego rodzaju zaburzenia wydzielania tego hormonu typowe są ponadto dla wielu jednostek chorobowych, m.in. choroby Alzheimera (zbyt niski poziom w nocy i zbyt wysoki w ciągu dnia) czy zespołu Smith-Magenis (odwrócony rytm – wysoki poziom w dzień i niski w nocy) oraz w oczywisty sposób dla osób niewidomych, pozbawionych regulacyjnego oddziaływania światła słonecznego [1].

Konsekwencją zaburzeń rytmu wydzielania melatoniny są różnego rodzaju zaburzenia rytmu snu i czuwania. Wyróżnia się m.in. zaburzenia z opóźnioną lub przyspieszoną fazą snu i czuwania, zaburzenia zasypiania, nie-24-godzinny lub nieregularny rytm snu i czuwania.

Niezależnie od przyczyny i postaci zaburzeń wydzielania melatoniny nie należy lekceważyć. Ich konsekwencje obejmują nie tylko obniżenie poziomu koncentracji w ciągu dnia i efektywności wykonywanych zadań. Mogą być również przyczyną osłabienia odporności, huśtawki emocjonalnej (rozdrażnienie, wybuchy gniewu, łatwość irytacji), większej podatności na choroby układu krążenia i układu pokarmowego, rozwoju nadwagi i otyłości czy wreszcie zwiększonego ryzyka spowodowania wypadków komunikacyjnych [6,7,8]. Postępowanie w tych

zaburzeniach obejmuje podawanie egzogennej melatoniny, fototerapię i wdrożenie właściwej higieny snu. Dawkowanie melatoniny w poszczególnych zaburzeniach rytmu snu i czuwania przedstawia tab. 1.

Opóźniona faza snu i czuwania

Najczęstszym endogennym zaburzeniem rytmu snu i czuwania jest tzw. opóźniona faza snu i czuwania (*delayed sleep phase syndrome* – DSPS), objawiająca się zbyt późnym zasypianiem (zwykle ok. godz. 2:00), z zachowaniem prawidłowej długości snu bez porannej pobudki. Szacuje się, że problem ten dotyczy ok. 7% pacjentów zgłaszających się po poradę w związku z bezsennością, przy czym przeważają wśród nich pacjenci młodzi (poniżej 30. r.ż.), najczęściej po rozpoczęciu pracy zawodowej wymagającej wczesnych pobudek. Postępowanie wymaga przede wszystkim zadbania o właściwą higienę snu (m.in. unikania wysiłku fizycznego, oglądania telewizji oraz korzystania z komputera i telefonu komórkowego w godzinach wieczornych, a także przestrzegania wstawania o wczesnych godzinach również w dni wolne od pracy). Dodatkowo zaleca się **przyjmowanie melatoniny w dawce 5 mg na 3 godz. przed snem przez okres ok. 3-6 tygodni. Następnie dawkę można obniżyć do 0,5-1 mg.** Terapia pozwala przesunąć fazę snu na godziny ułatwiające społeczne funkcjonowanie u większości pacjentów. Objawy zespołu opóźnionej fazy snu z reguły ustępują też wraz z wiekiem [9].

Przyspieszona faza snu i czuwania

U osób po 60. r.ż. powszechniejszym problemem jest przeciwstawny zespół przyspieszonej fazy snu (*advanced sleep phase syndro-*

Tabela 1. Algorytm leczenia zaburzeń rytmu snu [1]

Zaburzenia snu					
Endogenne zaburzenia snu				Bezsennosc	
Co zgłasza pacjent?	1. Pacjent zgłasza zaburzenia zasypiania i trudności z obudzeniem się rano? (pora snu jest zbyt późna)	2. Pacjent zgłasza problem ze zbyt wczesnym zasypianiem i zbyt wczesnym porannym wybudzeniem ze snu? (pora snu jest zbyt wczesna)	3. Pacjent zgłasza, że ma zmienną porę snu? (niepowiązaną z pracą zmianową)		4. Pacjent zgłasza zaburzenia zasypiania bez lub z zaburzeniami utrzymania snu? (pora snu jest właściwa)
			Pora snu powoli się przesuwa na godziny późniejsze (najczęstsza sytuacja) lub wcześniejsze (rzadko) – osoby niewidome	Brak jest stałego rytmu snu	
Prawdopodobna diagnoza	Zaburzenie z opóźnioną fazą snu i czuwania	Zaburzenie z przyspieszoną fazą snu i czuwania	Zaburzenie z nie-24-godzinnym rytmem snu i czuwania	Zaburzenie z nieregularnym rytmem snu i czuwania	Bezsennosc z zaburzeniami zasypiania
Cel leczenia	Przesunięcie pory snu na godziny wcześniejsze	Przesunięcie pory snu na godziny późniejsze	Ułatwienie zasypiania, stabilizacja snu o wyznaczonej porze		Skrócenie czasu zasypiania
Leczenie	Leczenie melatoniną jest podstawową formą leczenia: należy zalecić przyjmowanie melatoniny 5 mg przez 3-6 tygodni co najmniej 3 godziny przed planowaną porą snu, po jej przyjęciu należy unikać silnego światła oraz światła niebieskiego, po 3-6 tygodniach należy obniżyć dawkę na 3-0,5 mg.	Leczenie melatoniną odgrywa rolę drugoplanową: korzystne może być podanie niskiej dawki 1-0,5 mg po porannym zbyt wczesnym wybudzeniu się ze snu. Należy unikać silnego światła i światła niebieskiego w ciągu nocy oraz w ciągu pierwszej godziny po wybudzeniu się ze snu.	Leczenie melatoniną jest elementem złożonego planu leczenia obejmującego m.in. zaplanowanie rytmu posiłków i aktywności fizycznej. Należy zalecić przyjmowanie melatoniny 10-3 mg na 1-2 godziny przed położeniem się do snu, po 6-12 tyg. leczenia należy przejść na niższe dawki 3-0,5 mg w celu stabilizacji rytmu snu.		Leczenie melatoniną jest leczeniem uzupełniającym. Podstawową formą leczenia przewlekłej bezsennosci jest terapia poznawczo-behawioralna. Należy zalecić przyjmowanie melatoniny 3-2 mg przez 3-6 tygodni na 1 godzinę przed planowaną porą snu, po jej przyjęciu należy unikać silnego światła oraz światła niebieskiego, po 3-6 tygodniach obniżyć dawkę na 3-0,5 mg. W przypadku osób w wieku powyżej 55. r.ż. korzystne może być zastosowanie wyższej dawki 5-3 mg. W razie nawracania zaburzeń snu u osób w tym wieku konieczny może być dłuższy niż 6-12 tygodni okres leczenia.

me – ASPS), związany ze zbyt wczesnym zasypianiem i wybudzaniem się ze snu nad ranem. Powodem zgłaszania się pacjentów z tą dolegliwością po poradę są najczęściej ich bliscy, cierpiący z powodu zakłócania snu przez wczesne pobudki chorego. W tym przypadku terapia melatoniną ma znaczenie drugorzędne – pomocne może być **zażywanie małych dawek (0,5-1 mg) po porannym wybudzeniu się**. Zaleca się natomiast przede wszystkim planowanie różnego rodzaju zajęć na godziny wieczorne oraz ekspozycję na światło pod koniec dnia [1,9].

Bezsennaść z zaburzeniami zasypiania

Zdarza się, że pacjenci skarżą się na problemy z zaśnięciem mimo właściwej pory rozpoczęcia nocnego odpoczynku. Taka bezsennaść z zaburzeniami zasypiania może przebiegać z lub bez dalszych problemów z utrzymaniem snu. Podstawowym celem leczenia jest skrócenie czasu zasypiania, w celu zapewnienia odpowiedniej ilości snu. W przypadku osób w wieku powyżej 55. r.ż., u których następuje duży fizjologiczny spadek melatoniny, warto zaczynać stosowanie wyższej dawki **melatoniny egzogennej 5-3 mg**. W razie nawracania zaburzeń snu u osób w tym wieku konieczny może być dłuższy niż 6-12 tygodni okres leczenia. U pacjentów młodszych należy zalecić przyjmowanie melatoniny 3-2 mg przez 3-6 tygodni na 1 godzinę przed planowaną porą snu; po jej przyjęciu trzeba unikać silnego światła i światła niebieskiego. Po 3-6 tygodniach należy obniżyć dawkę na 3-0,5 mg. Istotnym elementem jest jednak zadbanie o właściwą higienę snu i eliminowanie wszelkich czynników mogących opóźnić zasypianie (eks-

pozycja na światło, wieczorny wysiłek fizyczny, napoje z kofeiną, oglądanie telewizji, korzystanie z komputera itd.) [10,11,1].

Nie-24-godzinny i nieregularny rytm snu i czuwania

Do rzadszych, endogennych zaburzeń snu zalicza się również tzw. rytm wolno biegnący (nie-24-godzinny), dotyczący przede wszystkim pacjentów niewidomych, pozbawionych regulacyjnego wpływu światła. Osoby takie zazwyczaj zasypiają i budzą się zgodnie z wewnętrznym zegarem biologicznym, wyznaczającym rytm dłuższy niż 24 godziny. Leczenie jest złożone i polega przede wszystkim na ekspozycji na inne, zewnętrzne wyznaczniki czasu oraz przyjmowanie melatoniny w dawkach 3-10 mg na 1-2 godz. przed snem przez 6-12 tygodni, a następnie na obniżeniu dawek do 0,5-3 mg. Podobne zalecenia stosuje się u pacjentów z nieregularnym rytmem snu i czuwania, niezwiązanym z pracą zmianową [1,9].

Efekt terapeutyczny egzogennej melatoniny

Mechanizm działania egzogennej melatoniny zdecydowanie różni się zarówno od leków nasennych z grupy benzodiazepin, jak i popularnych, ziołowych leków OTC i suplementów diety. Klasyczne środki nasenne jedynie doraźnie indukują sen (zazwyczaj pozbawiony kluczowej dla regeneracji fazy REM), podczas gdy melatonina przede wszystkim poprawia jego jakość oraz przyspiesza zasypianie poprzez interakcję z układem GABA-ergicznym.

Podana doustnie szybko wchłania się i prowadzi do zwiększenia stężenia kwasu aminomastłowego oraz serotoniny w śród-

mózgowiu i podwzgórz, wykazując ponadto działanie antyoksydacyjne. Poprawa jakości snu w trakcie kuracji melatoniną zawsze następuje stopniowo, a osiągnięcie efektu terapeutycznego wymaga czasu. Sama kuracja jest jednak bezpieczna, jak dotąd nie obserwowano jednak objawów niepożądanych ani zespołu odstawiennego nawet podczas kilkumiesięcznych terapii [2,3,5].

Podsumowanie

Zaburzenia dobowego rytmu snu i czuwania mogą mieć charakter endogenny lub egzogeny, zawsze pozostają jednak w ścisłym związku z zaburzeniami w syntezie i wydzielaniu melatoniny.

Wśród zaburzeń endogennych wyróżnia się zaburzenia z opóźnioną lub przyspieszoną fazą snu i czuwania, problemy z zasypianiem oraz nie-24-godzinny lub nieregularny rytm snu i czuwania.

Najczęstsze zewnętrzne czynniki wpływające destabilizująco na rytm snu i czuwania to praca zmianowa i podróże lotnicze do innych stref czasowych.

Dokładne określenie typu zaburzenia jest niezwykle istotne ze względu na zna-

częce różnice w postępowaniu w każdym z nich. Kluczowe znaczenie ma dobranie właściwej dawki i pory podania egzogennej melatoniny oraz zoptymalizowanie długości i pory ekspozycji na światło.

Istotne jest ponadto wdrożenie zasad higieny snu i wykształcenie nawyków pozwalających unormować pory snu i czuwania. © P

Piśmiennictwo:

1. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M, et al. 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. Psychiatr. Pol. Online first nr 61, 1-22.
2. Iwanek K. Melatonina w leczeniu zaburzeń snu. Lek w Polsce 2014;05.
3. Warowny-Krawczykowska M. Rola melatoniny i wskazania do jej stosowania. Lek w Polsce.2016;3-4.
4. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougerou C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. Curr Neuropharmacol. 2017 Apr;15(3):434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115. Review.
5. 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.
6. Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. SLEEP 2002(Vol. 25);6.
7. 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.
8. Taylor DJ, Lichstein KL, et al. Durrence HH et. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. SLEEP 2005;28(11):1457-1464.
9. Wichniak A. Zaburzenia rytmu okołodobowego. <https://psychiatria.mp.pl/bezsenność/71289,zaburzenia-rytmu-okolodobowego>. Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji. Oddano do publikacji: 02.10.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

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

DEZODORANT SuperDeo

z krystalicznej skały

... Dla **niej** i dla **niego!**

ŚWIETNIE }

pielęgnuje Cię podczas TRENINGU
oraz odświeża przy codziennych

{ czynnościach!

- ✓ Wystarcza na rok
- ✓ Testowany dermatologicznie
- ✓ Bezzapachowy

