

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii egzogenną melatoniną u osób starszych

Safety and efficacy of exogenous melatonin therapy in the elderly

mgr farm. Joanna Krajewska

PDF www.lekwpolsce.pl

Słowa kluczowe: melatonina, osoby starsze, zaburzenia zasypiania, zaburzenia utrzymania snu, bezpieczeństwo.

Streszczenie: Poziom endogennej melatoniny zmniejsza się wraz z wiekiem, co zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu snu i czuwania u osób starszych. Podstawą postępowania jest stałe podawanie egzogennej melatoniny w wysokich dawkach, w połączeniu z działaniami niefarmakologicznymi (fototerapia, edukacja w zakresie higieny snu i terapia poznawczo-behawioralna). Farmakoterapia melatoniną uchodzi za bezpieczną, która nie prowadzi do uzależnienia.

Keywords: melatonin, the elderly, insomnia, safety.

Abstract: The level of endogenous melatonin decreases with age, which increases the risk of sleep-wake rhythm disorders in the elderly. Management consists of the administration of exogenous melatonin in high doses, in combination with non-pharmacological treatment (phototherapy, sleep hygiene education and cognitive-behavioral therapy). Pharmacotherapy with melatonin is considered safe and does not lead to addiction.

Wprowadzenie

Wzrost częstości występowania zaburzeń rytmu snu i czuwania wraz z wiekiem jest konsekwencją nakładania się wielu czynników o charakterze endo- i egzogennym. Jedną z głównych endogennych przyczyn narastania problemu jest postępujące z wiekiem wapnienie szyszynki, prowadzące do obniżenia poziomu endogennej melatoniny, odpowiedzialnej za synchronizację okresów snu i czuwania z porami nocy i dnia. Problemy z uzyskaniem odpowiedniej jakości i ilości snu mogą być dodatkowo

pogłębiane w wyniku ogólnego pogorszenia zdrowia fizycznego i psychicznego, uczucia osamotnienia, żałoby oraz ustania aktywności zawodowej.

Szacuje się, że na różne zaburzenia snu cierpi ok. 50% populacji osób starszych, skarżących się na zbyt małą ilość lub złą jakość snu, na skutek pojawienia się trudności w zasypianiu, częstym lub przedwczesnym budzeniu się, braku uczucia wypoczenia mimo odpowiedniej długości snu lub kombinacji tych objawów [1]. Tymczasem w populacji osób w wieku 14-30 lat zabu-

rzenia rytmu snu i czuwania występują za ledwie u 13% osób, w wieku 31-50 lat już u 22%, natomiast w grupie powyżej 50. roku życia odsetek ten wynosił aż 41% badanych [2]. Jednym z elementów postępowania w zaburzeniach rytmu snu w wieku senioralnym na tle zaburzenia wydzielania endogennej melatoniny jest podawanie egzogennej melatoniny, wspomagane przez fototerapię i terapię behawioralną. Dla uzyskania pożądanych wyników leczenia melatoniną konieczne jest jednak długotrwałe przyjmowanie odpowiednich, wysokich dawek hormonu, o właściwych porach doby. Mimo przewlekłego charakteru terapii, leczenie jest bezpieczne, a preparaty z odpowiednimi dawkami melatoniny są dostępne bez recepty [2].

Melatonina a regulacja dobowego rytmu snu i czuwania

Rytm dobowy snu i czuwania jest u człowieka regulowany poprzez synchronizację wydzielania hormonu melatoniny (N-acetylo-5-metoksytryptaminy) z określonymi porami doby. Melatonina jest wytwarzana w pinealocytach szyszynki w ciemności i ma za zadanie sygnalizować organizmowi porę nocną oraz indukować sen. Początek jej wydzielania przypada zwykle między 21.00-22.00 wieczorem, a maksymalne stężenie w osoczu (u dorosłego człowieka 60-70 pg/ml) obserwowane jest zwykle między 2.00 a 4.00 nad ranem. W ciągu dnia impulsy generowane pod wpływem światła w siatkówce oka są przekazywane zegarowi biologicznemu w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza, a następnie trafiają do unerwiających szyszynkę zwojów szyjnych górnych, gdzie powo-

dują zahamowanie uwalniania noradrenaliny i tym samym syntezy oraz uwalniania melatoniny. Zahamowanie sekrecji melatoniny następuje zwykle ok. 7.00-9.00 rano. Sen rozpoczyna się zazwyczaj 1-2 godziny po rozpoczęciu nocnego wydzielania melatoniny i kończy 1-2 godziny przed jego końcem. Właśnie możliwość hamowania syntezy melatoniny przez światło zapewnia zegarowi biologicznemu możliwość synchronizowania okresów snu i czuwania z okresami nocy i dnia, a więc utrzymywanie tzw. okołodobowego rytmu snu i czuwania.

Sama melatonina, jako mała i łatwo penetrująca cząsteczka, wpływa także na szereg innych procesów fizjologicznych w organizmie, biorąc udział m.in. w regulacji ciśnienia krwi, funkcji nerek, modulowaniu procesów odpornościowych, działaniu ochronnym w układzie pokarmowym i metabolizmie kości, zmiataniu wolnych rodników i ochronie antyoksydacyjnej, kontroli tempa metabolizmu, wzrostu nowotworów oraz wielu innych [3,4].

Epidemiologia zaburzeń snu u osób starszych

Z badań epidemiologicznych wiadomo, że zaburzenia dobowego rytmu snu i czuwania narastają wraz z wiekiem i wśród osób starszych są powszechnym zjawiskiem – szacuje się, że problem ten dotyczy co najmniej połowy z nich. Co więcej, w ciągu ostatnich 10 lat na świecie obserwuje się systematyczne zwiększanie częstości występowania zaburzeń snu oraz związany z tym wzrost zażywania leków nasennych. Znalazło to odzwierciedlenie m.in. w wynikach badania EPESE (Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly), w któ-

rym u 43% badanych z grupy 9 tys. ambulatoryjnych chorych po 65. r.ż. stwierdzono trudności z zaśnięciem lub utrzymaniem snu. Zaburzenia te były przy tym częstsze w grupie osób w gorszym ogólnym stanie zdrowia bądź zażywających wiele leków. Na chwilę obecną wydaje się ponadto, że większą skłonność do rozwoju zaburzeń rytmu snu i czuwania wykazują kobiety oraz u pacjentów z depresją i chorobami układu oddechowego (ryzyko wzrastało aż o 40%).

W Polsce uzyskano podobne wyniki – w programie badań czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (NATPOL) spośród prawie 2,5 tys. badanych subiektywnie trudności ze snem deklaroowało aż 50,5% uczestników. Także w tym badaniu odsetek zaburzeń snu wśród kobiet był wyższy (58,9%) niż wśród mężczyzn (41,4%). Subiektywnie zaburzenia snu zadeklarowało 50,9% osób między 60. a 79. r.ż. i aż 74,8% kobiet. Wyniki badania NATPOL potwierdziły wcześniejsze opracowania epidemiologiczne dla populacji polskiej w tym zakresie [2].

Dane z badań epidemiologicznych sprawiły, że zaburzenia snu uznaje się obecnie za jeden z tzw. problemów geriatrycznych, o złożonej etiologii i patogenezie, na którą składają się czynniki biologiczne, medyczne, środowiskowe i psychologiczne, tworzące wzajemnie powiązane grupy tzw. czynników predysponujących, wyzwalających i utrwalających [5].

Charakterystyka zaburzeń rytmu snu i czuwania związanych z wiekiem

Zmiany charakterystyki snu w poszczególnych dekadach życia człowieka pozostają

ściśle skorelowane ze zmianami w poziomie endogennej melatoniny w poszczególnych porach doby. W efekcie obserwujemy zachodzące w ciągu życia człowieka zmiany w długości, stabilności oraz proporcjach poszczególnych faz snu. Typowe jest przede wszystkim stopniowe spłaszczenie rytmu wydzielania melatoniny i obniżenie jej poziomu od ok. 54-75 pg/ml u osób dorosłych do ok. 18-40 pg/ml u osób starszych, co w piątej dekadzie życia zaczyna być już wyraźnie odczuwalne.

Najczęstsze zmiany w rytmie okołodobowym snu i czuwania w miarę starzenia się organizmu obejmują m.in. trudności w odpowiednio szybkim przechodzeniu ze stanu czuwania w sen, częstsze i dłuższe drzemki w ciągu dnia oraz coraz wcześniejsze wstawanie. U większości pacjentów obserwuje się ponadto spadek ogólnego zapotrzebowania na sen, skrócenie jego całkowitego czasu, zmniejszenie ilości cykli NREM/REM z pięciu (łącznie 500-600 min u młodego, zdrowego człowieka) do czterech po 50. r.ż., a po 65. r.ż. – do trzech. Powszechnym problemem jest również wydłużenie tzw. czuwania śródsennego (czyli wybudzania się ze snu na końcu każdego cyklu), z kilkudziesięciu sekund u ludzi młodych (przez co fakt ten z reguły nie jest zapamiętywany) do nawet kilkunastu minut u osób starszych, co jest zapamiętywane. Częstym problemem u osób starszych jest także zwiększona liczba krótkich wybudzeń, do ok. 15 na godzinę, a u osób mających zaburzenia oddychania podczas snu nawet do ponad 30 [5,4,6,7].

Wśród przyczyn stopniowego osłabiania systemu melatonergicznego wraz z wiekiem najczęściej wymienia się wapnienie szyszyn-

Melatonina LEK-AM

KRÓLOWA SNU – NATURALNIE



Numer 1
na sen
w Polsce*

- ★ Jedyny lek z melatoniną
- ★ Leczy zaburzenia rytmu snu
- ★ Nie uzależnia



*IMS/DATA VIEW 12.2017, 13A1C CALM&SLEEP, Sprzedaż wartościowa PLN

www.melatonina.pl

lekam

Melatonina LEK-AM, 1 mg, tabletki, 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, 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 zmiroku, 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. **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 przeciwwzakrzepowymi i z zaburzeniami doustnie melatoniny. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Fluwoksamina zwiększa stężenie w surowicy krwi podawanej równoległe doustnie melatoniny, prawdopodobnie poprzez hamowanie jej eliminacji. Należy unikać łączenia tych leków. Stężenia melatoniny zwiększają: 5- lub 8- metoksypropolan, cymetydyna, estrojeni (środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza). Lek metabolizowany przez izoenzym CYP2C19 (citalopram, omeprazol, lansoprazol) zwalniają metabolizm egzogennie podawanej melatoniny i zwiększają jej biodostępność, prawdopodobnie poprzez hamowanie przemian hormonu do N-acetyloserotoniny. Chinoliny mogą prowadzić do wzrostu ekspozycji na melatoninę. Karbamazepina i ryfampicyna mogą powodować zwiększenie redukcji stężeń melatoniny w osoczu. Melatonina może nasilać właściwości uspokajające benzodiazepin i niebenzodiazepin, takich jak zalepon zolpidem i zopiklon. Stosowanie melatoniny z tiordazyną prowadzi do nasilonego „zamorzenia” w porównaniu do leczenia samą tiordazyną. Stosowanie melatoniny z imipraminą – do nasilonego uczucia rozluźnienia i trudności z wykonywaniem 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 są bardzo nieliczne i przemijające. Najczęściej występują: Zaburzenia układu nerwowego: astenia, bóle głowy, splątanie (dezorientacja), sedacja, obniżenie temperatury ciała. **Podmiot odpowiedzialny/posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrzykównia 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 nr17667. Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC.

MEL/18/07/01

ki, zaburzoną percepcję światła (zwyrodnienie nerwu wzrokowego lub komórek zwojowych), uszkodzenie jądra nadskrzyżowanego oraz zmiany neurohormonalne (np. ograniczające ilość snu wolnofalowego zmniejszenie wydzielania hormonu wzrostu, utrudniające zasypianie wieczorne podwyższenie poziomu kortyzolu czy podwyższenie stężenia interleukiny-6, wpływające na pogorszenie jakości snu i czasu jego trwania). Spośród czynników egzogennych duży wpływ na jakość snu osób starszych mają ponadto czynniki takie jak zmniejszona ekspozycja pacjentów na światło, przyjmowanie niektórych leków (np. beta-adrenolityków), obniżona aktywność fizyczna oraz czynniki socjologiczne, społeczne i ekonomiczne (utrata bliskich, żałoba, problemy finansowe itp.) [5,4].

Konsekwencje zaburzenia snu są poważne i obejmują m.in. osłabienie odporności, huśtawki emocjonalne (rozdrażnienie, wybuchy gniewu, łatwość irytacji), zwiększoną podatność na choroby układu krążenia i układu pokarmowego, nadwagę, otyłość oraz zwiększone ryzyko spowodowania wypadków komunikacyjnych. Zaleca się zatem wdrożenie odpowiedniego postępowania korygującego zaburzenia rytmu snu i czuwania, na które składa się farmakoterapia, foterapia i terapia behawioralna [8,9,10].

Skuteczność terapii melatoniną w zaburzeniach rytmu snu u osób starszych

Ponieważ niedobór endogennej melatoniny jest skorelowany z zaburzeniami snu

u osób starszych, podstawą farmakoterapii jest podawanie egzogennej melatoniny. Uzupełnianie niedoborów tego hormonu nie tylko skraca czas zasypiania, ale także poprawia jakość snu, co decyduje o przewadze tego postępowania nad stosowaniem klasycznych środków nasennych z grupy benzodiazepin oraz popularnych ziołowych leków OTC i suplementów diety, jedynie do-

rażnie indukujących sen (dodatkowo zazwyczaj pozbawiony kluczowej dla regeneracji fazy REM). Farmakokinetyka podawanej doustnie melatoniny sprawia jednak, że kluczowe dla osiągnięcia celów terapeutycznych jest zastosowanie odpowiednio dużych dawek hormonu, o ściśle określonej godzinie – po podaniu doustnym lek wchłania się bowiem szybko, okres półtrwania wynosi zaledwie 3,5-4 h, a powstałe w wątrobie metabolity są całkowicie wydalone w ciągu 12 h od jego przyjęcia.

Według aktualnie obowiązujących standardów leczenia zaburzeń rytmu snu i czuwania (2017 r.) osobom starszym zaleca się permanentne stosowanie wysokich dawek melatoniny (5 mg), nie później niż 6 godzin przed tzw. czasem punktu środka snu. W przeciwnym razie jej działanie może przeciągnąć się na drugą połowę snu bądź nawet na czas po przebudzeniu, co powoduje opóźnienie fazy snu i pogorszenie sprawności psychofizycznej w ciągu dnia. W przypadku gdy istnieje jednak konieczność zażycia melatoniny krócej niż 6 godzin przed środkiem snu, należy stosować mniejsze dawki (1 mg lub 3 mg).

Według aktualnie obowiązujących standardów leczenia zaburzeń rytmu snu i czuwania (2017 r.) osobom starszym zaleca się permanentne stosowanie wysokich dawek melatoniny (5 mg).

Takie dawkowanie melatoniny jest możliwe jedynie w przypadku stosowania preparatów jednoskładnikowych, najlepiej leków zawierających odpowiednie dawki melatoniny. Wykorzystanie w tym celu suplementów diety lub leków OTC, zawierających w swoim składzie oprócz melatoniny także inne wyciągi i substancje uspokajające i nasenne, może być problematyczne, przede wszystkim ze względu na różnice w dawkowaniu melatoniny i pozostałych składników. Dodatkowo zawarte w nich dawki melatoniny (do 1 mg) są zbyt niskie jak na standardy leczenia zaburzeń rytmu dobowego i nie pozwalają na uzyskanie głównego celu terapeutycznego podawania tego hormonu, czyli wskazania organizmowi godzin nocnych (przeznaczonych na sen) i stabilizacji rytmu dobowego.

Decydując się na terapię melatoniną należy ponadto mieć na uwadze, że poprawa jakości snu z reguły następuje stopniowo, a osiągnięcie efektu terapeutycznego wymaga czasu [11,3,12].

Bezpieczeństwo terapii melatoniną w zaburzeniach rytmu snu u osób starszych

Konieczność długotrwałego przyjmowania wysokich dawek melatoniny budzi często wątpliwości pacjentów, tym bardziej gdy jednocześnie stosują także inne leki. W świetle uzyskanych dotąd wyników badań, terapia melatoniną uchodzi jednak za bezpieczną, dobrze tolerowaną, która nie prowadzi do uzależnienia. Osoby starsze mające niższe wyrzuty nocne melatoniny i związane z tym problemy ze snem powinny długotrwanie przyjmować melatoninę 5 mg.

Ekspert w najnowszych standardach (styczeń 2017 r.) leczenia zaburzeń snu rekomendują, że pacjenci powinni przyjmować produkty najwyższej jakości, czyli zarejestrowane jako produkty lecznicze OTC oraz Rp. Suplementy diety nie są wskazane w leczeniu zaburzeń rytmu snu; dodatkowo nie mają wystarczającej ilości melatoniny, a zawarte z nich substancje ziołowe działają tylko wyciszająco i nie mogą przywrócić właściwego poziomu melatoniny.

Najpoważniejszym z obserwowanych działań niepożądanych melatoniny w leczeniu zaburzeń rytmu snu i czuwania było nasilenie problemów ze snem w przypadku przyjęcia leku o niewłaściwej porze. Zbyt późne przyjęcie dużych dawek może spowodować problemy z pobudką i nadmierną senność w ciągu dnia, a także negatywnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Zasada jest więc taka, że dawki 5 mg należy przyjmować przed północą. Im późniejsza pora nocy, tym dawka powinna być niższa. Możliwe działania niepożądane melatoniny obejmują ponadto bóle i zawroty głowy, nudności oraz senność. U osób młodych nie należy stosować długotrwanie wysokich dawek melatoniny (5-10 mg) ze względu na jej hamujący wpływ na wydzielanie hormonów płciowych. To obostrzenie nie dotyczy jednak osób starszych.

W praktyce nie obserwowano również istotnych klinicznie interakcji melatoniny z innymi lekami, choć wiadomo, że fluwoksamina, citalopram, omeprazol i lanzoprazol zwiększają stężenie melatoniny. W świetle obecnej wiedzy długotrwała farmakoterapia egzogenną melatoniną u osób starszych uchodzi za postępowanie bezpieczne [4].

Postępowanie wspomagające w leczeniu zaburzeń rytmu snu i czuwania u osób starszych

Skuteczność farmakoterapii egzogenną melatoniną u osób starszych wymaga również zadbania o szeroko pojętą higienę snu, rozumianą jako eliminacja wszelkich czynników środowiskowych mogących zakłócać nocny odpoczynek. Konieczna jest dbałość o jak największą regularność w porach zasypiania i pobudki (również w dni wolne od pracy), a także unikanie drzemek w ciągu dnia, które mogą zmniejszać zapotrzebowanie na sen w nocy. Ważne jest również odpowiednie planowanie ekspozycji na światło, aktywności fizycznej i wszelkich zajęć wymagających wysiłku na godziny niepoprzedzające bezpośrednio snu, a także unikanie przekąsek, napojów i preparatów zawierających kofeinę w godzinach popołudniowych i wieczornych.

Poza eliminacją czynników zakłócających sen wskazane jest też zadbanie o czynniki środowiskowe promujące sen, takie jak odpowiednie wyciszenie, zaciemnienie i nieprzegrzewanie sypialni. Odradza się również sięgania po alkohol jako środek ułatwiający zasypianie – należy mieć na uwadze, że choć ułatwia on zasypianie, to jednak sypczy sen i pogarsza jego jakość [13,9].

Podsumowanie

Wzrost częstości występowania zaburzeń rytmu snu i czuwania wraz z wiekiem (szczególnie widoczne w piątej dekadzie życia) jest skorelowane ze stopniowym obniżeniem poziomu endogennej melatoniny. W efekcie u osób starszych obserwuje się zazwyczaj spadek ogólnego zapotrzebowania

na sen, skrócenie jego czasu, zmniejszenie ilości cykli NREM/REM, coraz wcześniejsze pobudki, wydłużenie czasu czuwania śródsennego, trudności w szybkim przechodzeniu ze stanu czuwania w sen oraz częstsze i dłuższe drzemki w ciągu dnia. Pacjentom rekomenduje się stałe przyjmowanie wysokich dawek egzogennej melatoniny (5 mg), z jednoczesną fototerapią i wdrożeniem zachowania ułatwiającego zasypianie oraz unikaniem czynników go zakłócających (tzw. higiena snu). Terapia egzogenną melatoniną jest bezpieczna i nie prowadzi do uzależnienia, jednak jej skuteczność jest uzależniona od przyjmowania odpowiednich dawek o właściwych porach. © P

Piśmiennictwo:

1. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *Journal of sleep research* 2007;16.4:372-380.
2. Wojtas A, Ciszewski S. Epidemiologia bezsenności. *Psychiatria* 2011;8.3:79-83.
3. Iwanek K. Melatonina w leczeniu zaburzeń snu. *Lek w Polsce* 2014;5:45-50.
4. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M, Poradowska E, Jernajczyk W. Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania. *Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST Nr 61* 1-22.
5. Kańtoch A, Gryglewska B. Bezsenność w starszym wieku – przyczyny i możliwości leczenia niefarmakologicznego. *Gerontologia Polska* 2016;2:133-141.
6. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans; http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/11_06_s5/articles/02_article.html.
7. English J. Restoring Deep, Slow Wave Sleep to Enhance Health and Increase Lifespan. *NutritionReview.org* - July 5, 2014.
8. Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *SLEEP* 2002;6:625-9.
9. 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.
10. DJ, Taylor, KL, Lichstein and al., Durrence HH et. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *SLEEP* 2005;28(11):1457-1464.
11. Wichniak A. Jak odzyskać dobrą jakość snu? *Lek w Polsce* 2015;10:30-32.
12. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86.10:4727-4730.
13. Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007 Aug 15;3(5 Suppl):S7-S10.

Oddano do publikacji: 03.04.2018 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

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