

Pharmacotherapy of circadian rhythm sleep-wake disorders

Farmakoterapia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania

Michał Dermanowski¹, Adam Wichniak², Julita Kuczyńska¹,
Alicja Zakrzewska¹, Paweł Mierzejewski¹

ABSTRACT

Circadian rhythm sleep-wake disorders are characterized by an incorrect regulation of sleep and wakefulness, and a lack of synchronization with the 24-hours rhythm. Circadian rhythm sleep-wake disorders are an increasing civilizational problem related to both the aging of the

population, as old people suffer from the deregulation of homeostatic processes, as well as exposure to artificial environmental conditions such as night lighting, reduced exposure to sunlight, and limited physical activity.

The increasing knowledge about the mechanisms regulating the circadian rhythm allows for individualized diagnostics and therapy for people with sleep problems. Our centre specializes in this field by offering innovative diagnostic and therapeutic methods based on objective biological markers, including polysomnography, actigraphy, and the monitoring of melatonin concentrations in saliva.

The aim of this article is to discuss the mechanisms of circadian rhythm regulation, as well as the diagnostic possibilities, and review the drugs available for use in the treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders.

Particular attention is paid to the discussion of chronobiotics: this involves melatonin, which is a natural synchronizer of sleep and wakefulness, as well as synthetic drugs such as Ramelteon, Tasimelteon, Agomelatine, which are agonists of melatonin receptors. Symptomatic treatment also includes sleep-promoting drugs, such as benzodiazepines and non-benzodiazepines (“Z-drugs”), antihistamines and, recently introduced to treatment but not available in Poland, suvorexant, an OX1 and OX2 orexin receptor antagonist.

STRESZCZENIE

Zaburzenia rytmu okołodobowego charakteryzują się nieprawidłową regulacją snu i czuwania, brakiem ich właściwej synchronizacji z rytmem dobowym.



Received 17.07.2018

Accepted 6.08.2018

AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
- 2 III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

KEYWORDS

- melatonin
- insomnia
- hypnotics
- circadian rhythm disorders
- chronobiotics

SŁOWA KLUCZOWE

- bezsenność
- melatonina
- zaburzenia rytmu okołodobowego
- leki nasenne
- chronobiotyki

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Paweł Mierzejewski
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego,
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Poland
email: mierzeje@ipin.edu.pl

Zaburzenia rytmu okołodobowego są problemem cywilizacyjnym związanym zarówno ze starzeniem się społeczeństwa, wraz z wiekiem dochodzi do deregulacji procesów homeostatycznych, jak i ekspozycją na sztuczne warunki środowiskowe, takie jak: oświetlenie nocne, zmniejszona ekspozycja na światło słoneczne, ograniczona aktywność fizyczna.

Coraz większa wiedza na temat mechanizmów regulacji rytmu okołodobowego pozwala na zindywidualizowaną diagnostykę i terapię osób z problemami ze snem. Nasz ośrodek specjalizuje się w tym zakresie, oferując nowatorskie metody diagnostyczno-terapeutyczne oparte na obiektywnych markerach biologicznych, między innymi polisomnografii, aktygrafii, monitorowaniu stężenia melatoniny w ślinie.

Celem artykułu jest przybliżenie mechanizmów regulacji rytmu okołodobowego, a także możliwości diagnostycznych oraz przegląd dostępnych leków stosowanych w leczeniu przyczynowym i objawowym tego zaburzenia.

Szczególną uwagę poświęcono omówieniu zarówno chronobiotyków: melatoniny, która jest naturalnym synchronizatorem rytmu snu i czuwania, jak i leków syntetycznych, takich jak ramelteon, tasimelteon, agomelatyna, będących agonistami receptorów melatoniny. W leczeniu objawowym stosuje się również leki promujące sen, to jest benzodiazepiny i leki niebenzodiazepinowe (*Z-drugs*), leki przeciwhistaminowe, czy niedawno wprowadzony do lecznictwa, ale niedostępny w Polsce suworeksant, antagonistę receptorów oreksynowych OX₁ i OX₂.

Introduction

Sleep and wakefulness are the alternating states that the body is subjected to as part of the circadian cycle. However, with the development of civilization, problems with circadian rhythm, the amount of sleep people are getting and its quality are a growing concern, as these are also linked to an increasing prevalence of insomnia.

Omnipresent artificial light affects the circadian rhythm in a similar way to natural light, with blue light having the strongest influence on the sleep rhythm. Also, as melatonin synthesis decreases with age, older people might experience difficulties with falling asleep at night. In addition, sleep disorders are influenced by factors such as diet and lifestyle, stress, somatic disorders with frequently encountered breathing disorders during sleep, mental illness and medication (Riemann *et al.* 2017).

Our knowledge of the pathophysiology of circadian rhythm disorders is constantly expanding. Numerous genes have been identified as playing a key role in regulating the biological clock, including genes of the PER or CRY families (Ishida *et al.* 1999). Various hormonal and neurotransmitter systems, including melatonin, also contribute to the regulation of the circadian rhythm (Wichniak *et al.* 2017a; Zawilska *et al.* 2009). What we know today of the regulation of the circadian rhythm allows for targeted therapy that can restore balance to neurotransmitter systems and synchronize day- and night circadian rhythms. The treatment includes both pharmacologic and other biological methods such as phototherapy, and behavioural interventions. Some basic principles of maintaining sleep hygiene, regular physical activity and good diet are also crucial (Wichniak *et al.* 2017a, Morgenthaler *et al.* 2006).

Regulation of the circadian rhythm

The circadian rhythm is associated with the evolutionary adaptation of the body to the day-night/light-darkness cycle. Most organisms are appropriately adjusted to the changing light intensity throughout the day; higher order organisms such as mammals use this changeable cycle to vary phases of sleep-wake activity, light being the most important factor regulating the two states. Additionally, the circadian rhythm is regulated by a number of other factors such as an individual's emotional state, level of satiety or external factors such as temperature and noise. The rhythm affects many hormonal systems, e.g. cortisol, growth hormone and thyroid hormones but is also sustained by them.

The internal mechanism regulating the circadian rhythm is commonly referred to as the biological clock. The main centre for the regulation and synchronization of the biological clock is the suprachiasmatic nuclei (SCN) – the bilateral structure of the brain located above the intersection of the optic nerves. The intergeniculate leaflet (IGL), along with the lateral hypothalamus (LH), are responsible for the synchronization of light and non-light stimuli. Light affects the entire body, but retinal ganglion cells containing melanopsin have the main influence on the regulation of the circadian rhythm. These cells respond to light directly: melanopsin changes its spatial conformation under the influence of photons and initiates signal transduction with the G protein. The signal is neuronally transmitted directly to the SCN, following which it gets to the pineal gland via the medial and lateral nucleus of the spinal cord, and then through the posterior neck ganglion (Zawilska *et al.* 2006). As a result, melatonin synthesis is suppressed by inhibiting serotonin N-acetyltransferase (Lewy *et al.* 1980). Consequently melatonin, known as the

hormone of darkness, signals the arrival of the night to the body.

Gamma-aminobutyric acid (GABA) has a significant influence on sleep regulation through its effect on the GABA-A receptor, as do other neurotransmitters such as serotonin, acetylcholine, adenosine, noradrenaline and dopamine (Nowak *et al.* 1998). The orexin protein (hypocretin) is also a very important sleep regulator as it transmits the signal for the need to sleep by summarizing the balance of the energy and emotional state of the organism (Sakurai *et al.* 2010).

Circadian rhythm disorders

The problem of deteriorating sleep quality is commonly known throughout the world. It is estimated that in Europe on average about 10% of the population suffers from chronic insomnia (Riemann *et al.* 2017). According to a study carried out in 1994–1995, 23% of the US population displayed symptoms of insomnia (Ohayon *et al.* 2002), which is a figure close to that found in Poland (Szelenberger and Skalski 1999, Kiejna *et al.* 2003). The percentage is even higher if people who suffer from circadian rhythm sleep disorders are included in the statistics. A more recent Polish study has shown that up to 50.5% of the population (Nowicki *et al.* 2016), including 58.9% of women and 41.4% of men, are affected by sleep disorders.

The symptoms of circadian rhythm sleep-wake disorders may manifest themselves both in the form of excessive daytime drowsiness and night time insomnia. Typically, patients complain of difficulties with falling asleep, being unable to sleep, drowsiness during the day, reduced length and/or quality of sleep, and its irregularity. Sleep is a very important determinant of mental health; troubles with emotion regulation, including lowered mood as well as cognitive disorders, have been found to be secondary to sleep disorders. Among the other factors that also disturb circadian rhythm regulation are somatic diseases, hormonal disorders (e.g. hyperthyroidism), psychoactive substances (alcohol, caffeine) or exposure to light at night (displays, monitors). People over 55 years old are particularly vulnerable to problems with maintaining a normal circadian rhythm, which is associated with a reduced synthesis of melatonin and increased concentration of cortisol.

Diagnosis of circadian rhythm disorders

Insomnia and circadian rhythm sleep-wake disorders are two separate diagnostic categories. The term insomnia stands for a reduced amount of and/or poor sleep quality, whereas sleep-wake disorders are related to sleeping at a time which is wrong or undesirable. There are various

kinds of insomnia, including incidental insomnia lasting up to a few days, short term insomnia up to several weeks' duration and chronic insomnia, lasting over 4 weeks according to ICD-10 or over 3 months according to DSM-5. The underlying cause may be either primary or secondary, e.g. hormonal disorders, somatic illness or mental disorders. Sleep and wakefulness disorders include the Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), the Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), the Non-24-hour Sleep-Wake Disorder (N24SWD), Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD) and also sleep-wake disorders related to shift work, i.e. Shift Work Disorder (SWD), as well as disturbances caused by the switch of the time zone, i.e. Jet Lag Disorder (JLD) (Wichniak *et al.* 2017b).

The diagnosis of sleep-wake rhythm disorders relies mainly on sleep diaries and clinical scales, such as the Morning Evenness Questionnaire (MEQ) (Polish translation by Ciarowska *et al.* 2008), Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ), Composite Scale of Morningness (CSM) (Polish translation: Jankowski 2015). The actigraphic test (measurement of rest/activity cycles) is also used, as is the measurement of deep body temperature as well as other laboratory tests, i.e. the Dim Light Melatonin Onset (DLMO) test measuring melatonin in saliva or the testing of 6-hydroxymelatonin sulphate concentrations in urine and daily changes therein (Auger *et al.* 2006; Wichniak *et al.* 2017a).

The measurement of melatonin concentration and its changes throughout the day enables us to objectively differentiate insomnia from circadian rhythm disorders, as it may be an element of monitoring the treatment of circadian rhythm disorders. It is possible to test for melatonin in saliva in ways which is both non-invasive for patients and convenient for medical personnel. Such tests are also performed in Poland at the Warsaw Institute of Psychiatry and Neurology. Melatonin is marked by the liquid chromatography technique coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The method allows for the determination of the substance concentration at the level of 10–12 grams (picograms) in a millilitre of biological material.

Pharmacotherapy

Due to its moderate efficacy, at most, the pharmacological treatment of sleep disorders should be associated with the observance of the basic principles of sleep hygiene and the use of non-pharmacological therapies. Medication that promotes sleep can cause excessive sedation and a significant worsening of the psychomotor performance the day after use. Another problem with the long-term use of hypnotics (benzodiazepines, non-benzodiazepines) is the development of tolerance to them and the risk of addiction.

Melatonin

Endogenous melatonin is secreted by the pineal gland from serotonin, which is in turn synthesized from tryptophan. There are three so-called cell surface receptors for melatonin, MT1 and MT2, and also MT3 (Dubocovich 2007; Trodjan *et al.* 2017). The receptors are mainly positioned in the SCN, pituitary, hippocampus and cerebellum neurons and also on the retinal cells. Melatonin exhibits the highest affinity for the MT1 receptor (Trodjan *et al.* 2017). The MT3 receptor probably participates in the mechanism of neuron protection against oxidative stress. Melatonin is metabolised in the liver to 6-hydroxymelatonin and 6-sulfotaximelatonin, and metabolites are excreted in the urine (Kovács *et al.* 2000).

Taken orally, melatonin has an extensive first-pass metabolism of up to 85% (Di *et al.* 1997); the half-life is short, from 30 to 50 min. Many preparations available on the market contain melatonin, among them dietary supplements and medicinal products. The recommended effective dose ranges from 0.5 to 5 mg. Melatonin is a safe drug but its long-term use in high doses may lower the level of sex hormones (Luboshitzky and Lavie, 1999), which is why long-term use is not recommended for young people. A typical course of treatment with melatonin in conjunction with behavioural interventions lasts 6–12 weeks (Wichniak *et al.* 2017b). It is, however, advisable to consider longer supplementation periods in patients who are over 55 due to the lowered secretion of melatonin in the population of that age (Luthringer *et al.* 2009; Wilson *et al.* 2010). The prolonged-release and surge-sustained preparations lasting up to 8–10 hours are particularly recommended for patients over 55 in a dose of 2mg (Lemoine *et al.* 2012). The therapeutic effect usually occurs after 2–3 weeks, and the recommended period of use is up to 13 weeks (EMA, 2007a).

The use of melatonin shortens sleep latency and only slightly extends the total sleep time. The drug improves sleep quality (Ferracioli-Oda *et al.* 2013) and increases the share of NREM sleep in the total sleep pattern (Attenburrow *et al.* 1996). The therapeutic effect is dose-dependent (Buscemi *et al.* 2005). Clinical studies of prolonged release melatonin indicate that it is well tolerated by people with diabetes type 2 (Garfinkel *et al.* 2011), hypertension and heart disease (EMA 2007b). Short-term melatonin therapy (approximately 2 weeks) does not affect changes in the secretion of hormones such as cortisol, prolactin, ACTH, TSH, T3, free T4, FSH and sex hormones (Wade *et al.* 2010). Melatonin is safe to use for pregnant women although a doctor should always be consulted (Voiculescu *et al.* 2014). Researchers have not found any negative effects of melatonin on children (Janjua and Goldman 2016). It should be emphasized that melatonin is a chronobiotic and not a hypnotic drug; it shows better effects in the treatment of circadian rhythm disorders than in the treatment of insomnia (Buscemi *et al.* 2005). The

therapeutic effect of melatonin in the treatment of primary insomnia is weaker compared to benzodiazepines, with a lower frequency of side effects (Ferracioli-Oda *et al.* 2013).

Ramelteon

Ramelteon is a selective agonist of melatonin receptors in the SCN. It has high affinity for MT1 and MT2, much higher than the endogenous melatonin. In addition, it has low affinity for the MT3 receptor and has no effect on the GABA-ergic system (Kato *et al.* 2005). The drug is quickly absorbed from the gastrointestinal tract, reaching maximum serum concentration about 45 min after administration (Spadoni *et al.* 2015). It is metabolized in the liver (Karim *et al.* 2006). The recommended dose is 4–16 mg once a day, always at the same time, 30–60 minutes before going to bed for the night. Ramelteon clearly shortens sleep latency (Wang-Weigand *et al.* 2009). The most common side effects are excessive drowsiness and headaches. The percentage of reported adverse reactions to Ramelteon is comparable to the placebo (Spadoni *et al.* 2015). Long-term use does not affect levels of T3, T4, TSH or testosterone hormones (Richardson *et al.* 2009). Ramelteon has been approved by the FDA (Food and Drug Administration, USA). It is not available in Poland or in other EU countries.

Tasimelteon

Similarly to Ramelteon, Tasimelteon is an agonist of the MT1 and MT2 receptors. It shows affinity for the MT1 receptor comparable to melatonin and higher than MT2 receptor (Lavedan *et al.* 2015). It does not affect other receptor systems. Tasimelteon is used to treat such disorders as N24SWD (Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder), particularly in blind people, helping them to synchronize their circadian rhythm. Also like Ramelteon, it is absorbed quickly and has a relatively short half-life (EMA 2015). Tasimelteon increases the total sleep time up to 1.5–2 hours. The most common side effects are headaches and somnolence (Rajaratnam *et al.* 2009). Patients taking Tasimelteon show an increase in alanine aminotransferase in the blood, and suffer from a higher incidence of urinary tract infections (Wichniak *et al.* 2017a).

Agomelatine

Agomelatine, with its melatonin-like structure, is an agonist of the MT1 and MT2 receptors and a 5HT_{2C} receptor antagonist for serotonin. It is used primarily as an antidepressant. One of its main mechanisms of action is the synchronizing effect it has on circadian rhythm (Olié *et al.* 2007), which is why it is particularly recommended for the treatment of sleep rhythm disorders and poor sleep quality in people with depression (Wichniak *et al.* 2012).

Studies show that doses of 25–50 mg/day are well tolerated (Kennedy *et al.* 2006, Olié *et al.* 2007). Due to the slight risk (< 1%) of a significant increase in transaminase levels, it is advisable to test for them before and after 3, 6, 12 and 24 weeks of treatment (EMA 2009). The effect of Agomelatine on sleep architecture includes the reduction of sleep latency and prolongation of NREM sleep (Lopes *et al.* 2007).

Suvorexant

Suvorexant, which is an antagonist of the OX1 and OX2 orexin receptors, is used for the treatment of insomnia, sleep disorders and maintaining sleep (Kunal *et al.* 2015). The endogenous neoreceptor orexin is produced by the lateral hypothalamus and is intended to signal the need to stay awake (Sakurai *et al.* 2010). The half-life of Suvorexant varies between 9 and 13 hours (Sun *et al.* 2013). Suvorexant is a sleep-supporting drug that helps people to fall asleep. Unlike benzodiazepines, it does not change sleep architecture but extends total sleep time and shortens the time of sleep compared to the placebo (Rhyne *et al.* 2015). Suvorexant is not registered for use in the EU but is available in the USA.

Other medication

Benzodiazepines and non-benzodiazepines, the so-called z-drugs, are among the most commonly used drugs for the treatment of insomnia. In Poland, the following benzodiazepines are registered for this purpose: Temazepam, Nitrazepam and Estazolam. Temazepam is the preferred drug due to its average time of action and only moderate addictive potential. (Sateia *et al.* 2017). The group of non-benzodiazepine hypnotics includes

Zolpidem, Zaleplon, Zopiclone and S-zopiclone. Z-drugs, which mainly have the hypnotic effect, are well tolerated and are an alternative to benzodiazepines in the symptomatic treatment of insomnia (Rudolph *et al.* 2011). Benzodiazepine drugs and z-drugs are not effective in the treatment of circadian rhythm disorders but they can be used to relieve the symptoms of insomnia.

Antihistamines are also a commonly used group of hypnotic drugs. They have H1 receptor antagonistic activity (diphenhydramine, doxylamine, promethazine, hydroxyzine). Due to their low specificity, antihistamines are used for the immediate treatment of insomnia episodes.

Summary

Disorders of the circadian sleep-wake rhythm are a separate diagnostic category within sleep disorders. They affect a growing percentage of the population in the developed countries, being associated with a departure from the natural rhythm of life connected to the succession of day and night. Also, being in insufficiently lit rooms during the day, using artificial light in the evening and at night, low physical activity, irregular meals and activity result in more and more people complaining of poor sleep quality. Although typical sleeping pills can alleviate the symptoms of insomnia caused by a disturbed sleep rhythm, they are not the recommended method of treatment. In order to re-synchronize sleep rhythm with other circadian rhythms, a treatment plan should be developed that would include nonpharmacologic, mainly behavioural, interventions combined with drugs which work through melatonin system, such as Melatonin, Eamelteon, Tasimelteon or Agomelatine. ■

Wstęp

Sen i czuwanie to naprzemienne stany, którym podlega organizm w ramach cyklu okołodobowego. Wraz z rozwojem cywilizacji coraz większym problemem są zaburzenia rytmu okołodobowego oraz ilości/jakości snu, co skutkuje zwiększającym się rozpowszechnieniem bezsenności.

Wszechobecne światło sztuczne wpływa na rytm okołodobowy podobnie jak naturalne. Najsilniejszy wpływ na rytm snu ma światło niebieskie. Z wiekiem spada synteza melatoniny, co u starszych osób może objawiać się trudnościami z zasypianiem w porze nocnej. Ponadto na zaburzenia snu mają wpływ takie czynniki, jak: dieta i styl życia, stres, zaburzenia somatyczne (często zaburzenia oddychania podczas snu), choroby psychiczne, przyjmowane leki (Riemann i wsp. 2017).

Wiedza na temat patofizjologii zaburzeń rytmu okołodobowego stale się powiększa. Opisane zostały liczne geny, które odgrywają kluczową rolę w regulacji zegara biologicznego, między innymi geny z rodziny *PER* i *CRY* (Ishida i wsp. 1999). Zdefiniowano również udział różnych układów hormonalnych i neuroprzekaźnikowych w regulacji rytmu okołodobowego, w tym rolę melatoniny (Wichniak i wsp. 2017a; Zawilska i wsp. 2009). Wiedza na temat regulacji rytmu okołodobowego pozwala na celowaną terapię przywracającą równowagę w układach neuroprzekaźnikowych i na przywrócenie synchronizacji do rytmu dobowego dnia i nocy. Leczenie obejmuje zarówno metody farmakologiczne i inne metody biologiczne, takie jak fototerapia, oraz interwencje behawioralne. Kluczowe jest zachowanie podstawowych zasad higieny snu, aktywność fizyczna, dieta (Wichniak i wsp. 2017a; Morgenthaler i wsp. 2006).

Regulacja rytmu okołodobowego

Rytm okołodobowy jest związany z ewolucyjnym przystosowaniem organizmu do cyklu dzień–noc, czyli światło–ciemność. Większość organizmów jest odpowiednio dostosowana do zmieniającego się natężenia światła w ciągu doby; organizmy wyższego rzędu, takie jak na przykład ssaki zmienny cykl wykorzystują na zmienne fazy aktywności: sen–czuwanie. Światło jest najważniejszym czynnikiem regulującym te dwa stany. Poza światłem rytm okołodobowy regulowany jest przez wiele innych czynników (pozaświatlnych), takich jak stan emocjonalny, sytość lub głód, czynniki zewnętrzne, takie jak: temperatura, hałas. Rytm okołodobowy wpływa, ale jest też podtrzymywany przez czynność wielu układów hormonalnych, na przykład kortyzolu, hormonu wzrostu, hormonów tarczycy.

Wewnętrzny mechanizm regulujący rytm okołodobowy powszechnie określa się jako zegar biologiczny. Głównym ośrodkiem regulacji i synchronizacji zegara biologicznego są jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (SCN), dwustronna struktura mózgu, znajdująca się nad skrzyżowaniem nerwów wzrokowych. Za synchronizację bodźców świetlnych i pozaświatlnych odpowiada listek ciała kolankowatego wzgórza (IGL) wraz z bocznym podwzgórzem (LH). Światło oddziałuje na cały organizm, ale główny wpływ na regulację rytmu okołodobowego mają komórki zwojowe siatkówki zawierające melanosynę. Komórki te bezpośrednio reagują na światło: melanosyna pod wpływem fotonów zmienia swoją konformację przestrzenną i w ten sposób zainicjowana jest transdukcja sygnału z udziałem białka G. Sygnał przekazywany jest bezpośrednio drogą neuronalną do SCN. Dalej sygnał trafia do szyszynki szlakiem jądra pośrednio-bocznego rdzenia kręgowego i następnie przez zwój szyjny tylny (Zawilska i wsp. 2006). W wyniku tego dochodzi do supresji syntezy melatoniny przez zahamowanie N-acetylotransferazy serotoniny (Lewy i wsp. 1980). W wyniku tego mechanizmu melatonina, zwana też hormonem ciemności, sygnalizuje organizmowi, że jest noc.

Istotny wpływ na regulację snu ma kwas gamma-aminomasłowy (GABA) przez wpływ na receptor GABA-A, a także inne neuroprzekaźniki, takie jak: serotonina, acetylocholina, adenozylna, noradrenalina, czy dopamina (Nowak i wsp. 1998). Bardzo istotnym regulatorem snu jest również białko oreksyna (hipokretyna), która przekazuje sygnał o potrzebie snu w danym momencie, będący sumarycznym wynikiem stanu energetycznego i emocjonalnego organizmu (Sakurai i wsp. 2010).

Zaburzenia rytmu okołodobowego

Problem pogarszającej się jakości snu jest powszechny na całym świecie. Szacuje się, że w Europie średnio około 10% populacji cierpi na przewlekłą bezsenność

(Riemann i wsp. 2017). Według badań przeprowadzonych w latach 1994–1995 23% populacji USA ma objawy bezsenności (Ohayon i wsp. 2002). Podobny odsetek występuje w Polsce (Szelenberger i Skalski 1999; Kiejna i wsp. 2003). Biorąc dodatkowo pod uwagę osoby cierpiące na zaburzenia rytmu okołodobowego snu, odsetek ten jest większy. Niedawno przeprowadzone badania polskie wykazały, że rozpowszechnienie problemów ze snem dotyczy aż 50,5% populacji (Nowicki i wsp. 2016). Znacznie częściej na trudności ze snem skarżą się kobiety – 58,9 niż mężczyźni – 41,4%. Najczęstszą skargą są trudności z zasypianiem.

Objawy zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania mogą ujawniać się zarówno pod postacią nadmiernej senności w ciągu dnia, jak i bezsenności. Typowo występują trudności w zasypianiu, nieprzesypianie nocy, senność w ciągu dnia, obniżenie długości i/lub jakości snu, nieregularny sen o różnych porach. Sen jest bardzo istotnym czynnikiem warunkującym zdrowie psychiczne, wtórnie do zaburzeń snu często występują między innymi zaburzenia regulacji emocji, w tym obniżenie nastroju, i zaburzenia poznawcze. Do czynników zaburzających regulację rytmu okołodobowego należą choroby somatyczne, zaburzenia hormonalne (np. nadczynność tarczycy); substancje psychoaktywne (często alkohol, kofeina); ekspozycja na światło w porze nocnej (wyświetlacze, monitory). Szczególnie narażone na problemy z zachowaniem prawidłowego rytmu okołodobowego są osoby po 55. roku życia, co jest związane ze zmniejszoną syntezą melatoniny i zwiększonym stężeniem kortyzolu.

Diagnostyka zaburzeń rytmu okołodobowego

Bezsenność i zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania to oddzielne kategorie diagnostyczne. Bezsenność oznacza zmniejszoną ilość i/lub złą jakość snu. Istotą zaburzeń rytmu snu i czuwania jest występowanie snu w niewłaściwym lub niepożądanym przez pacjenta czasie. Wyróżnia się bezsenność przygodną (kilka dni), krótkotrwałą (do kilku tygodni) i przewlekłą (powyżej 4 tygodni wg ICD-10 i powyżej 3 miesięcy wg DSM-5). Przyczyna może być pierwotna i wtórna (np. zaburzenia hormonalne, zaburzenia somatyczne, psychiczne). Zaburzenia rytmu snu i czuwania obejmują: zaburzenie z opóźnioną fazą snu i czuwania (*Delayed Sleep-Wake Phase Disorder*, DSWPD), zaburzenie z przyspieszoną fazą snu i czuwania (*Advanced Sleep-Wake Phase Disorder*, ASWPD), zaburzenie z innym niż 24-godzinny rytmem snu i czuwania (*Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder*, N24SWD), zaburzenie z nieregularnym rytmem snu i czuwania (*Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder*, ISWRD) oraz zaburzenia snu i czuwania związane z pracą zmianową (*Shift Work Disorder*, SWD) lub zmianą strefy czasu, które wynikają z czynników zewnętrznych (*Jet Lag Disorder*, JLD) (Wichniak i wsp. 2017b).

W diagnostyce zaburzeń rytmu snu i czuwania wykorzystuje się głównie dzienniki snu i skale kliniczne, na przykład kwestionariusz chronotypu skowronek-sowa (*morning eveningness questionnaire*, MEQ) (tłumaczenie polskie: Ciarowska i wsp., 2008), monachijski kwestionariusz chronotypu (*Munich Chronotype Questionnaire*, MCTQ), skalę ranność (*composite morningness scale*, CSM) (tłumaczenie polskie: Jankowski, 2015). Zastosowanie ma także badanie aktygraficzne (pomiar aktywności ruchowej przy użyciu aktygrafu), pomiar głębokiej temperatury ciała, a także marketów laboratoryjnych – początek wzrostu wydzielania melatoniny w ciemności (DLMO), który wyznacza się oznaczając melatoninę w ślinie; stężenie siarczanu 6-hydroksymelatoniny w moczu i jego zmiany dobowe (Auger i wsp. 2006; Wichniak i wsp. 2017a).

Pomiar stężenia melatoniny i jej zmian w ciągu doby daje możliwość obiektywnego różnicowania bezsenności z zaburzeniami rytmu okołodobowego oraz może być elementem monitorowania leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego. Możliwe jest oznaczanie melatoniny w ślinie, co jest ułatwieniem dla pacjentów oraz personelu medycznego ze względu na nieinwazyjne pobieranie materiału. Takie oznaczenia są w Polsce wykonywane w Instytucie Psychiatrii i Neurologii. Do oznaczeń melatoniny wykorzystuje się między innymi technikę chromatografii cieczowej sprzężoną z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). Metoda ta pozwala na oznaczanie stężenia substancji na poziomie 10^{-12} grama (pikogramy) w mililitrze materiału biologicznego.

Farmakoterapia

Leczenie farmakologiczne zaburzeń snu, ze względu na co najwyżej umiarkowaną skuteczność, powinno być skojarzone z przestrzeganiem podstawowych zasad higieny snu oraz stosowaniem form terapii nefarmakologicznej. Leki promujące sen mogą powodować nadmierną sedację i istotne pogorszenia sprawności psychomotorycznej dnia następnego. Istotnym problemem przy długotrwałym przyjmowaniu leków nasennych (benzodiazepiny, leki niebenzodiazepinowe) jest rozwój tolerancji i ryzyko uzależnienia.

Melatonina

Endogenna melatonina jest wytwarzana głównie w szyszynce z serotoniny, która z kolei powstaje z tryptofanu. Wyróżnia się trzy tak zwane powierzchniowe receptory melatoniny MT1 i MT2 oraz receptor MT3 (Dubocovich 2007; Trodjan i wsp. 2017). Receptory są zlokalizowane głównie w neuronach SCN, przysadki mózgowej, hipokampu, mózdzku, a także na komórkach siatkówki. Melatonina wykazuje największe powinowactwo do receptora MT1 (Tordjan i wsp. 2017). Receptor MT3 prawdopodobnie bierze udział w mechanizmie ochrony

neuronów przed stresem oksydacyjnym. Melatonina jest metabolizowana w wątrobie do 6-hydroksymelatoniny i 6-sulfotoksymelatoniny, metabolity wydalane są z moczem (Kovács i wsp. 2000). Po przyjęciu doustnym występuje silny efekt pierwszego przejścia, wstępnemu metabolizmowi ulega do 85% wchłoniętej dawki (Di i wsp. 1997). Okres półtrwania jest krótki, wynosi około 30–50 minut. Na rynku dostępnych jest bardzo wiele różnych preparatów zawierających melatoninę, przede wszystkim suplementów diety, ale są także dostępne produkty lecznicze. Zalecana skuteczna dawka waha się od 0,5 do 5 mg. Melatonina jest lekiem bezpiecznym, jednak jej długotrwałe stosowanie w wysokich dawkach może obniżać poziom hormonów płciowych (Luboshitzky i Lavi, 1999) w związku z tym nie zaleca się długotrwałego stosowania u osób młodych. Typowy cykl leczenia melatoniną w połączeniu z interwencjami behawioralnymi trwa 6–12 tygodni (Wichniak i wsp. 2017b). Natomiast u osób po 55. roku życia ze względu na obniżoną produkcję melatoniny, zasadne jest rozważenie dłuższej suplementacji (Luthringer i wsp. 2009; Wilson i wsp. 2010). Dostępne są również preparaty melatoniny o przedłużonym uwalnianiu i przedłużonym działaniu trwającym do 8–10 godzin, które w dawce 2 mg są szczególnie rekomendowane do leczenia bezsenności u osób po 55. roku życia (Lemoine i wsp. 2012). Działanie terapeutyczne nie jest natychmiastowe i najczęściej występuje po upływie 2–3 tygodni. Zaleca się używanie leku przez okres do 13 tygodni (EMA 2007a).

Stosowanie melatoniny skraca latencję snu, ale tylko nieznacznie wydłuża całkowity czas snu. Dodatkowo melatonina poprawia jakość snu (Ferracioli-Oda i wsp. 2013) i zwiększa udział snu NREM w całkowitej strukturze snu (Attenburrow i wsp. 1996). Efekt terapeutyczny jest zależny od dawki (Buscemi i wsp. 2005). Badania kliniczne melatoniny o przedłużonym uwalnianiu wskazują, że jest dobrze tolerowana przez osoby z cukrzycą typu 2 (Garfinkel i wsp. 2011), nadciśnieniem tętniczym i chorobami serca (EMA 2007b). Terapia melatoniną nie wpływa na zmiany wydzielania hormonów, takich jak kortyzol, prolaktyna, ACTH, TSH, T3, wolne T4, FSH i hormony płciowe przy krótkotrwałym stosowaniu (około 2 tygodni) (Wade i wsp. 2010). W przypadku stosowania u kobiet w ciąży melatonina wydaje się bezpiecznym preparatem, jednak stosowanie powinno być zawsze konsultowane z lekarzem (Voiculescu i wsp. 2014). Badania nie wskazują również na negatywne działanie melatoniny u dzieci (Janjua i Goldman 2016). Należy podkreślić, że melatonina jest chronobiotykiem, a nie lekiem nasennym – wykazuje lepsze efekty w leczeniu zaburzeń rytmu okołodobowego niż w leczeniu bezsenności (Buscemi i wsp. 2005). Efekt terapeutyczny melatoniny w leczeniu pierwotnej bezsenności w porównaniu z benzodiazepinami jest słabszy, przy jednocześnie niższej częstotliwości występowania działań niepożądanych (Ferracioli-Oda i wsp. 2013).

Ramelteon

Ramelteon jest selektywnym agonistą receptorów melatoniny w SCN – wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów MT1 i MT2, znacznie wyższe niż endogenna melatonina. Dodatkowo ujawnia słabe powinowactwo do receptora MT3 i nie ma żadnego wpływu na układ GABA-ergiczny (Kato i wsp. 2005). Lek szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po około 45 minutach od podania (Spadoni i wsp. 2015). Jest metabolizowany w wątrobie (Karim i wsp. 2006). Zalecana dawka to 4–16 mg raz dziennie o tej samej porze, 30–60 minut przed planowanym zaśnięciem. Ramelteon wyraźnie skraca latencję snu (Wang-Weigand i wsp. 2009). Najczęstsze działania niepożądane to nadmierna senność i bóle głowy. Odsetek zgłaszanych działań niepożądanych po stosowaniu ramelteonu był porównywalny z placebo (Spadoni i wsp. 2015). Długotrwałe stosowanie nie wpływa na poziom hormonów T3, T4, TSH i testosteronu (Richardson i wsp., 2009). Ramelteon został dopuszczony przez FDA (*Food and Drug Administration*, USA). Nie jest dostępny w Polsce ani w innych krajach Unii Europejskiej.

Tasimelteon

Tasimelteon podobnie jak ramelteon, jest agonistą receptorów MT1 i MT2. Wykazuje porównywalne z melatoniną powinowactwo do receptora MT1 oraz większe do MT2 (Lavedan i wsp. 2015). Nie wpływa na inne układy receptorowe. Jako lek jest stosowany w zaburzeniach typu N24SWD (*Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder*), szczególnie u osób niewidomych, u których pozwala na synchronizację do rytmu dobowego. Podobnie jak ramelteon szybko się wchłania i ma stosunkowo krótki okres półtrwania (EMA 2015). Tasimelteon dawkozależnie wydłuża całkowity czas snu nawet do 1,5–2 godzin. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest ból głowy oraz somnolencja (Rajaratnam i wsp. 2009). U osób przyjmujących tasimelteon obserwuje się wzrost aminotransferazy alaninowej we krwi, zauważono także częstsze występowanie infekcji dróg moczowych (Wichniak i wsp. 2017a).

Agomelatyna

Agomelatyna jest agonistą receptorów MT1 i MT2 oraz antagonistą receptora 5HT_{2c} serotoniny, ma budowę podobną do melatoniny. Stosowana jest przede wszystkim jako lek przeciwdepresyjny. Jednym z jej głównych mechanizmów działania jest synchronizujący wpływ na rytm okołodobowy (Olié i wsp. 2007), z tego powodu jest szczególnie zalecana do leczenia zaburzeń rytmu snu i złej jakości snu u osób z depresją (Wichniak i wsp. 2012).

Badania wskazują, że dawki 25–50 mg/dobę są dobrze tolerowane (Kennedy i wsp. 2006; Olié i wsp. 2007). Ze

względu na niewielkie ryzyko (<1%) znacznego wzrostu stężenia aminotransferaz, wskazane jest ich oznaczenie przed leczeniem oraz po 3, 6, 12 i 24 tygodniach leczenia agomelatyną (EMA 2009). Wpływ agomelatyny na architekturę snu obejmuje skrócenie czasu latencji snu i wydłużenie snu NREM (Lopes i wsp. 2007).

Suworeksant

Do leczenia bezsenności z zaburzeniami zasypiania i utrzymania snu stosuje się suworeksant, który jest antagonistą receptorów oreksynowych OX₁ i OX₂ (Kunal i wsp. 2015). Oreksyna, endogenneuropeptyd, jest produkowana przez boczne podwzgórze i ma za zadanie sygnalizowanie potrzeby pozostania w stanie czuwania (Sakurai i wsp., 2010). Okres półtrwania suworeksantu waha się między 9 a 13 godzin (Sun i wsp. 2013).

Suworeksant jest lekiem podtrzymującym sen i ułatwiającym zasypianie. W odróżnieniu od benzodiazepin nie zmienia architektury snu. Wydłuża całkowity czas snu i skraca czas zaśnięcia w porównaniu z placebo (Rhyne i wsp. 2015). Suworeksant jest dostępny w USA, nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej.

Inne leki

Jednymi z najczęściej stosowanych preparatów do leczenia bezsenności są benzodiazepiny i leki niebenzodiazepinowe, tzw. leki-Z. W Polsce do leczenia bezsenności zarejestrowane są następujące benzodiazepiny: temazepam, nitrazepam i estazolam. W leczeniu bezsenności, ze względu na średni okres działania i umiarkowany potencjał uzależniający, preferowany jest temazepam (Sateia i wsp. 2017). Do grupy niebenzodiazepinowych leków nasennych należą zolpidem, zaleplon, zopiklon, S-zopiklon. Leki-Z wykazują głównie działanie nasenne, są dobrze tolerowane i stanowią alternatywę dla benzodiazepin w leczeniu objawowym bezsenności (Rudolph i wsp. 2011). Leki benzodiazepinowe oraz leki-Z nie są skuteczne w leczeniu zaburzeń rytmu okołodobowego, jednak można je stosować w łagodzeniu objawów bezsenności.

Powszechnie stosowaną grupą leków o działaniu nasennym są leki przeciwhistaminowe, wykazujące działanie antagonistyczne w stosunku do receptora H1 (difenhydramina, doksyamina, prometazyna, hydroksyzyna). Ze względu na mało specyficzne działanie leki przeciwhistaminowe stosuje się w doraźnym leczeniu epizodów bezsenności.

Podsumowanie

Zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania stanowią osobną kategorię diagnostyczną w obrębie zaburzeń snu i dotyczą coraz większego odsetka ludności krajów

rozwinętych. Zwiększająca się częstość ich występowania związana jest z odejściem od naturalnego rytmu życia związanego z następowaniem po sobie dnia i nocy. Przebywanie w niedostatecznie oświetlonych pomieszczeniach w ciągu dnia, korzystanie ze światła sztucznego wieczorem i w nocy, niska aktywność fizyczna, nieregularny rytm aktywności i posiłków powodują, że coraz więcej osób zgłasza się do lekarzy ze skargami na złą

jakość snu. Typowe leki nasenne, choć mogą łagodzić objawy bezsenności powodowane zaburzonym rytmem snu, nie są zalecaną metodą leczenia. W celu ponownego zsynchronizowania rytmu snu z innymi rytmami okołodobowymi należy stosować plan leczenia obejmujący interwencje nefarmakologiczne, głównie behawioralne, oraz leki działające przez układ melatoninowy: melatoninę, ramelteon, tasimelteon lub agomelatynę. ■

This paper was written as part of the statutory activity of IPiN No. 501-38-004-18024. / Praca powstała w ramach tematu statutowego IPiN nr 501-38-004-18024.

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów:

MD – literature review, writing / przegląd publikacji, pisanie pracy; AW – writing, expert consultations / pisanie pracy, konsultacje eksperckie; JK, AZ – literature review, writing / przegląd publikacji, pisanie pracy; PM – nadzór merytoryczny, tworzenie koncepcji.

References / Piśmiennictwo

1. Attenburrow ME, Dowling BA, Sharpley AL, Cowen PJ. Case-control study of evening melatonin concentration in primary insomnia. *BMJ* 1996; 312(7041): 1263-1264.
2. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(10): 1199-1236.
3. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L *et al.* The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20(12): 1151-1158.
4. Ciarowska W, Lorenc-Duda A, Andrzejczak D, Wrodycka-Żytowska B, Zawilska JB, Święcicki Ł (2008). Kwestionariusz "skowronek-sowa" (chronotypu) (MORNINGNESS-EVENINGNESS QUESTIONNAIRE). Wersja samooceny (MEQ-SA). Center of Environmental Therapeutics; <https://cet.org/wp-content/uploads/2018/01/MEQ-SA-POL1.pdf?x41674> (last accesses on 02.07.2018).
5. Di WL, Kadva A, Johnston A, Silman R. Variable bioavailability of oral melatonin. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 1028-1029.
6. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med* 2007; 8(3): 34-42.
7. European Medicines Agency (2007a). Circadin. Summary of product characteristics; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf (last accesses on 02.07.2018).
8. European Medicines Agency (2007b). European public assessment report for Circadin; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000695/WC500026808.pdf (last accesses on 02.07.2018).
9. European Medicines Agency (2009). Valdoxan. Summary of product characteristic; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf (last accessed on 02.07.2018).
10. European Medicines Agency (2015). Hetlioz. Summary of product characteristic; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150703132093/anx_132093_en.pdf (last accesses on 02.07.2018).
11. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013; 8(5): e63773.
12. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, Matas Z, Laudon M, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 307-313.
13. Ishida N, Kaneko M, Allada R. Biological Clocks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(16): 8819-8820.
14. Janjua I, Goldman RD. Sleep-related melatonin use in healthy children. *Can Fam Physician* 2016; 62(4): 315-316.
15. Jankowski KS. Composite Scale of Morningness: psychometric properties, validity with Munich ChronoType Questionnaire and age/sex differences in Poland. *Eur Psychiatry* 2015; 30: 166-171.
16. Karim A, Tolbert D, Cao C. Disposition kinetics and tolerance of escalating single doses of ramelteon, a high-affinity MT1 and MT2 melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(2): 140-148.
17. Kato K, Hirai K, Nishiyama K *et al.* Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology* 2005; 48(2): 301-310.
18. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16(2): 93-100.
19. Kiejna A, Wojtyniak B, Rymaszewska J, Stokwiszewski J. Prevalence of insomnia in Poland - results of the National Health Interview Survey, *Acta Neuropsychiatr* 2003.

20. Kovács J, Brodner W, Kirchlechner V, Arif T, Waldhauser F. Measurement of urinary melatonin: a useful tool for monitoring serum melatonin after its oral administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 666–670.
21. Lavedan C, Forsberg M, Gentile AJ. Tasimelteon: a selective and unique receptor binding profile. *Neuropharmacology* 2015; 91: 142–147.
22. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(6): 895–905.
23. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210(4475): 1267–1269.
24. Lopes MC, Quera-Salva MA, Guilleminault C. Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment Agomelatine. *Sleep Med* 2007; 9(1): 33–41.
25. Luboshitzky R, Lavie P. Melatonin and sex hormone interrelationships – a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12(3): 355–362.
26. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24(5): 239–249.
27. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T *et al.* Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep* 2006; 29(11): 1415–1419.
28. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. *Pharm World Sci* 1998; 20(1): 18–27.
29. Nowicki, Z, Grabowski K, Cubała WJ, Nowicka-Sauer K, Zdrojewski T, Rutkowski M *et al.* Rozpowszechnienie subiektywnej bezsenności w populacji polskiej. *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(1): 165–173.
30. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6(2): 97–111.
31. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10(5): 661–673.
32. Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, Roth T, Scott C, Birznieks G *et al.* Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet* 2009; 373(9662): 482–491.
33. Rhyne DN, Anderson SL. Suvorexant in insomnia: efficacy, safety and place in therapy. *Ther Adv Drug Saf* 2015; 6(5): 189–195.
34. Richardson G, Wang-Weigand S. Effects of long-term exposure to ramelteon, a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24(2): 103–111.
35. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG *et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26(6): 675–700.
36. Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(9): 685–697.
37. Sakurai T, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1200: 149–161.
38. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN. Adverse Effects of Hypnotic Medications. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(6): 839.
39. Spadoni G, Bedini A, Lucarini S, Mor M, Rivara S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of ramelteon: an insomnia therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(7): 1145–1156.
40. Sun H, Kennedy WP, Wilbraham D, Lewis N, Calder N, Li X *et al.* Effects of Suvorexant, an Orexin Receptor Antagonist, on Sleep Parameters as Measured by Polysomnography in Healthy Men. *Sleep* 2013; 36(2): 259–267.
41. Szelenberger W, Skalski M. Epidemiologia zaburzeń snu w Polsce. Doniesienie wstępne. In: Nowicki Z, Szelenberger W (red.) Zaburzenia snu. Diagnostyka i leczenie. Wybrane zagadnienia. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 1999, 57–63.
42. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N *et al.* Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15(3): 434–443.
43. Voiculescu S, Zygoopoulos N, Zahu C, Zagrean A. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life* 2014; 7(4): 488–492.
44. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 2010; 8: 51.
45. Wang-Weigand S, McCue M, Ogrinc F, Mini L. Effects of ramelteon 8 mg on objective sleep latency in adults with chronic insomnia on nights 1 and 2: pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5): 1209–1213.
46. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18(36): 5802–5817.
47. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M *et al.* Treatment guidelines for Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part I. Physiology, assessment and therapeutic methods. *Psychiatr Pol* 2017; 51(5): 793–814.
48. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M *et al.* Treatment guidelines for Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part II. Diagnosis and treatment. *Psychiatr Pol* 2017; 51(5): 815–832.
49. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN *et al.* British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010; 24(11): 1577–1601.
50. Zawilska JB, Lorenc A, Berezińska M, Vivien-Roels B, Pévet P, Skene DJ. Daily oscillation in melatonin synthesis in the Turkey pineal gland and retina: diurnal and circadian rhythms. *Chronobiol Int* 2006; 23(1–2): 341–350.
51. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009; 61(3): 383–410.