

## Melatonin in the treatment of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders – the principles of choosing the right time and dose of administration

*Melatonina w leczeniu zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania – zasady wyboru właściwej pory przyjęcia i dawki*

Adam Wichniak<sup>1</sup>, Aleksandra Wierzbicka<sup>2</sup>, Katarzyna Gustavsson<sup>2</sup>,  
Joanna Szmyd<sup>1</sup>, Wojciech Jernajczyk<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim.** Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders (CRSWD) are a common group of sleep disorders. The aim of

this article is to present the principles for treatment of CRSWD with melatonin.

**Methods.** Review of data from randomised, placebo-controlled clinical trials.

**Results.** The main indication for the use of melatonin is a treatment of Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD). Melatonin is also recommended for the treatment of Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder and Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder. However, in the treatment of Advanced Sleep-Wake Phase Disorder melatonin plays a secondary role. The therapeutic effect of melatonin primarily depends on the appropriate time of its administration. In DSWPD it should be administered even 6–8 hours before the scheduled sleep time. The available data does not indicate that the melatonin's therapeutic effect is strongly correlated with the used dose and the recommended doses fall within a wide range of 0.5 to 10 mg. However, usually higher doses, e.g. 5 mg, are beneficial in the first 3–6 weeks of treatment. In neuropsychiatric disorders in children, dosage even up to 10 mg is recommended. Melatonin is also an effective form for relieving symptoms of exogenous CRSWD: shift work disorder and jet lag disorder. Prolonged-release formulation of melatonin in a 2 mg dose is registered for the treatment of insomnia patients aged 55 years and older.

**Conclusions.** Treatment of CRSWD is based primarily on chronotherapeutic interventions. They include phototherapy, light avoidance, melatonin treatment and



Received 2.09.2018

Accepted 14.10.2018

### AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 III Klinika Psychiatryczna i Ośrodek Medycyny Snu, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
- 2 Ośrodek Medycyny Snu, Zakład Neurofizjologii Klinicznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### KEYWORDS

- melatonin
- circadian rhythm sleep-wake disorders
- treatment

### SŁOWA KLUCZOWE

- melatonina
- zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania
- leczenie

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Adam Wichniak

III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii  
ul. Sobieskiego 9, 02-956 Warszawa, Poland  
tel. +48 22 45 82 556, fax: +48 22 842 40 87  
email: [wichniak@ipin.edu.pl](mailto:wichniak@ipin.edu.pl)

behavioural interventions that influence, among other things, the rhythm of meals, physical and social activity.

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy.** Zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania (CRSWD) są częstą grupą zaburzeń snu. Celem artykułu jest przedstawienie zasad stosowania melatoniny w leczeniu CRSWD.

**Materiał i metody.** Przegląd wyników z randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych.

**Wyniki.** Podstawowym wskazaniem do stosowania melatoniny jest leczenie zaburzenia z opóźnioną fazą snu i czuwania (DSWPD). Jest ona również zalecana w leczeniu zaburzenia z nieregularnym rytmem snu i czuwania i zaburzenia z innym niż 24-godzinnym rytmem snu i czuwania. Natomiast w leczeniu zaburzenia z przyspieszoną fazą snu i czuwania leczenie melatoniną odgrywa rolę drugoplanową. Efekt terapeutyczny melatoniny zależy przede wszystkim od właściwej pory

jej podania. W leczeniu DSWPD korzystne może być jej podanie nawet 6–8 godzin przez planowaną porą snu. Choć dostępne dane nie wskazują na zależność efektu terapeutycznego od wielkości dawki, a zalecana dawka mieści się w szerokim zakresie 0,5–10 mg, w pierwszych 3–6 tygodniach leczenia korzystne jest stosowanie wyższych dawek, czyli 5 mg, a w zaburzeniach neuropsychiatrycznych u dzieci nawet do 10 mg. Melatonina jest także skuteczną formą łagodzenia objawów egzogennych CRSWD: zaburzeń snu i czuwania związanych z pracą zmianową lub ze zmianą strefy czasu. Melatonina o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg jest zarejestrowana do leczenia bezsenności u osób w wieku od 55. roku życia.

**Wnioski.** Podstawową rolę w leczeniu CRSWD odrywają interwencje chronoterapeutyczne. Zaliczamy do nich fototerapię i unikanie światła, leczenie melatoniną oraz interwencje behawioralne wpływające m.in. na rytm posiłków, wysiłku fizycznego, aktywności społecznej.

#### Introduction

Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders (CRSWD) are a group of sleep disorders characterised by the occurrence of a mismatch between one's own endogenous circadian rhythm of sleep and wakefulness and times of sleep and wakefulness desired or required by environmental or social factors. If such a state results from disrupted functioning of the biological clock, it is considered a case of an endogenous disorder. These kinds of disorders include Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD) and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). Another cause of sleep and wakefulness disorders is the need to adapt one's own sleep rhythm to external factors, such as shift work (Shift Work Sleep Disorder, SWSD) or time zone change (Jet Lag Disorder, JLD). Exogenous disturbances in sleep and wakefulness can also be lifestyle related, e.g. they may be caused by irregular sleep time connected to night-time use of computers, electronic devices, and television. The consequences of CRSWD include insomnia and excessive sleepiness during the day, whereas both can occur at the same time; clinically significant suffering or functional impairment in one of the areas important for the patient including mental, physical, social, occupational and educational areas (American Academy of Sleep Medicine., 2014; Auger *et al.* 2015; Wichniak *et al.* 2017b). CRSWD have a negative impact on general health, e.g. they are a risk factor for obesity and metabolic disorders, hypertension, diseases, endocrine disorders, cardiovascular and gastrointestinal diseases (Wichniak *et al.* 2017a).

The training of doctors on the principles of CRSWD treatment is even less adequate than in the case of other sleep disorders, such as insomnia, sleep-related breathing disorders, restless legs syndrome or narcolepsy, which is surprising considering how common a disorder CRSWD is. The most prevalent endogenous sleep and wakefulness disorder is DSWPD, which occurs in 7–16% of young people, whereas 10% of patients reporting to a doctor due to chronic insomnia have in fact a disorder of this type. It is estimated that about 1% of middle-aged and elderly people suffer from ASWPD. N24SWD often occurs in blind people. According to various authors, it is present in 40–70% of visually impaired. Irregular sleep and wakefulness rhythm (ISWRD) usually occurs in people with organic CNS damage (typically in Alzheimer's disease) and in children with neurodevelopmental disorders (Auger *et al.* 2015, Wichniak *et al.* 2017a, Wichniak *et al.* 2017b). Almost 20% of economically active people in European countries engage in shift work, defined as any type of work that interrupts the typical hours of sleep (11 p.m.–6 a.m.). According to the Central Statistical Office of Poland, the number of people working at night in Poland exceeds 1 million people and constitutes about 7.5% of the total number of people who work in Poland. It is estimated that up to 40% of these people experience sleep and wakefulness disorders related to shift work (SWSD). The prevalence of SWSD in the general population is estimated at 2–5%. The occurrence of sleep disorders and other physiological consequences is also a natural consequence of air travel related time zone change (American Academy of Sleep Medicine, 2014, Auger *et al.* 2015, Wichniak *et al.* 2017b).

Taking into account the abovementioned epidemiological data on the prevalence of CRSWD and their negative impact on health connected not only to sleep and wakefulness disruption, but also metabolic, hormonal, cardiovascular and digestive disorders as well as reduction of immunity, it is necessary to educate specialist doctors with regard to effective methods of treatment of this group of sleep disorders, i.e. chronotherapeutic methods. These include phototherapy, light avoidance, melatonin treatment and behavioural interventions including changing the rhythm of meals, physical activity and social interactions. When used at the right time, with the right intensity and at the right dose, chronotherapeutic methods enable the doctor to normalise patients' sleep and wakefulness rhythm (Auger *et al.* 2015, Wichniak *et al.* 2017b).

The objective of this paper is to summarise current knowledge on the principles of melatonin treatment of CRSDW, basing on data from randomised, placebo-controlled clinical trials.

### Physiological rhythm of melatonin secretion

Melatonin is produced and secreted by pinealocytes contained in the pineal gland. The initial compound in melatonin synthesis is tryptophan, an exogenous amino acid, which cannot be synthesised in the human body and thus must be supplied with food. Tryptophan is converted into 5-hydroxytryptophan by a hydroxylase enzyme and then into 5-hydroxytryptamine (serotonin) by a 5-hydroxytryptophan decarboxylase enzyme. Further synthesis is based on N-acetylation resulting from serotonin N-acetyltransferase enzyme, the activity of which is subject to circadian fluctuations. N-acetylserotonin converted from serotonin is O-methylated with 5-hydroxyindole-O-methyltransferase, in which reaction 5-methoxy-N-acetyltryptamine, i.e. melatonin, is produced (Zawilska *et al.* 2009). In humans, under standard lighting conditions, the onset of melatonin secretion usually occurs between 9 p.m. and 10 p.m. The hormone reaches its peak plasma concentration between 2 a.m. and 4 a.m. and its secretion is inhibited around 7 a.m. and 9 a.m. Under normal conditions, sleep usually begins 1–2 hours after the beginning of nightly melatonin secretion and ends 1–2 hours before its end (Wichniak *et al.* 2017a; Zawilska *et al.* 2009). The factors that significantly reduce melatonin secretion is older age and night and evening light exposure, especially blue light having wavelengths from 460 to 480 nm (Brainard *et al.* 2001). In children, the maximum plasma concentration of melatonin significantly exceeds the typical values found in adults (60–70 pg/ml). At the age of 1–3 years, it can amount to about 250 pg/ml, while at the age of 8–15 years, it approximates 120 pg/ml. In elderly people over 50 years of age, the maximum serum concentration of

melatonin is very low, typically about 20 pg/ml (Waldhauser *et al.* 1988). Other factors affecting the synthesis and secretion of melatonin include taking medications, e.g. beta-adrenolitics, which are commonly used in the treatment of cardiovascular diseases. On the other hand, antidepressants from the group of serotonin reuptake inhibitors increase melatonin synthesis (Stoschitzky *et al.* 1999, Wichniak *et al.* 2017a).

### General principles of melatonin treatment

Melatonin is a chronobiotic hormone, i.e. its main effect is a strong impact on sleep rhythm and other circadian rhythms. High concentration of melatonin signals to the body that it is night, while low concentration indicates that it is a day. Melatonin also has a mild sleep promoting GABAergic effect. The higher the dose of the drug, the stronger the sleep-inducing effect of melatonin is, often starting to occur at doses above 5–10 mg. Exogenous melatonin has a short half-life of 30–60 minutes and the peak serum concentration occurs within 20 minutes of its ingestion. For this reason, the key factor determining the effectiveness of melatonin treatment for sleep disorders is the appropriate time of administration of the drug. The most serious side effect of melatonin used in the treatment of sleep rhythm disorders is the intensification of the disease symptoms in case of using the drug at a wrong time of day (Wichniak *et al.* 2017a). Administration of exogenous melatonin in late afternoon or early evening before the physiological dim light melatonin onset (DLMO) shifts the sleep time to earlier hours, i.e. advances the sleep phase. Administration of melatonin in the second half of the night causes a delay of the sleep phase, i.e. postpones sleep onset to later hours.

In addition to the time of administration, the pharmaceutical form of the drug also plays an important role. In the treatment of sleep rhythm disorders, it is more beneficial to use immediate-release melatonin, which quickly reaches high concentrations at the desired time of the day, effectively regulating the sleep rhythm. With regard to the second registered indication for melatonin, both immediate-release melatonin and prolonged-release melatonin (this pharmaceutical form of melatonin, registered under the name Circadin, has currently a limited availability in Poland) may be used to treat insomnia in people over 55 years of age. The use of prolonged-release melatonin is more beneficial if sleep problems are accompanied by sleep maintenance disorders (Wichniak *et al.* 2017b).

Melatonin treatment should be combined with behavioural interventions, such as planning the rhythm of exposure to sunlight and bright indoor light, light avoidance times, meal rhythm, physical activity, work, rest and social interaction. Examples of behavioural recommendations for patients with delayed and advanced Sleep-Wake Phase Disorders are presented in Table 1.

**Table 1** Examples of behavioural recommendations for patients with delayed and advanced Sleep-Wake Phase Disorders

Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD)	Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD)
<p>Always get up at the same time in the morning, also on days off from school and work.</p> <p>If possible, the bedroom windows should face eastward, the bed should be positioned towards the windows, which should be left uncovered so that early in the morning as much light as possible reaches the eyes.</p> <p>The beginning of the day should be “active,” i.e. you should take a cool shower, have a hearty and warm breakfast or have a hot drink with your breakfast, go outside into the sunlight as soon as possible or stay in brightly lit rooms, meet another person or start studying/working.</p> <p>In the morning, stay as long as possible outside or in brightly lit rooms to maximise the amount of light reaching the eyes. On sunny days, it is advisable not to use sunglasses in the morning. They should be used in the evening instead.</p> <p>In the case of a sedentary lifestyle, physical exercise or walking should be performed regularly for at least 30 minutes every day, preferably in the morning; if that is not possible, no later than until 6 p.m. On days off from work and school, it is advisable to plan sport activities for the morning.</p> <p>Avoid staying in brightly lit rooms in the evening. In order to read in the evening, use a gentle source of light coming from behind your head. Warm yellow light is preferred.</p> <p>In the evening, you should avoid working at the computer, watching movies at the computer and using devices with a screen. Watching TV while keeping a long distance from the TV set in a room other than a bedroom is acceptable but not in the last hour before bedtime.</p> <p>Three hours before bedtime, refrain from intense physical and mental activity (including searching for interesting content on the Internet) as well as the consumption of stimulating substances (nicotine) and drinks (e.g. tea, coffee, cola), which should be limited starting from six hours before bedtime.</p> <p>Dinner should be eaten no later than three hours before bedtime.</p>	<p>Avoid exposure to sunlight and staying in brightly lit rooms early in the morning.</p> <p>Keep windows tightly covered overnight so that the morning light does not wake you up.</p> <p>If you wake up too early at night, avoid using a TV set, computer and other devices with a screen.</p> <p>In the afternoon, it is advisable to wear sunglasses.</p> <p>Exposure to light and staying in brightly lit rooms in the evening is recommended.</p> <p>Social and mental activity should be shifted from morning to the afternoon and the evening.</p> <p>It is worth to plan meetings with family and friends as well as phone calls for the evening.</p> <p>Physical exercise should be performed in the evening.</p>

Properly planned rhythm of the day, times of exposure to light and time of melatonin intake contribute to the effectiveness of melatonin treatment. Under correct behavioural conditions, low doses of the medication (0.5–1 mg) may be sufficient to achieve the desired therapeutic effect, where concentration of melatonin in blood serum only slightly exceeds physiological values.

In everyday clinical practice, however, patient cooperation in treatment is never at 100%. In addition, comorbidities and taking other medications may negatively influence the effects of treatment. For this reason, the range of melatonin doses used to treat CRSWD is not strictly defined and spreads from 0.5 mg to 10 mg. In the case of the latter dose, serum melatonin concentrations many times exceed those occurring physiologically (Arendt and Skene, 2005). However, such a state is often necessary for the success of treatment, e.g. in children with neurodevelopmental or genetic disorders in case of inadequate social interactions and unsuitable daily rhythm (Wichniak *et al.* 2017b).

The general rule of dosage selection is that the less the patient follows behavioural recommendations and the

more other factors negatively affecting sleep rhythm occur (comorbidity, medications), the higher is the dosage that needs to be used. In order to shift the sleep rhythm to earlier hours, high doses (5–10 mg) should be administered only in the evening, at least a few hours before the onset of sleep. In the second half of the night, in order to shift the sleep period to later hours of the night and the day (in case of shift work), low doses (1–3 mg) should be used. Immediate-release melatonin administered at bedtime at a dose of 2–3 mg will have a positive effect mainly on falling asleep; however, it will not change the rhythm of sleep. In the case of concomitant sleep maintenance disorders, prolonged-release melatonin at 2 mg or a higher dose (5 mg) of immediate-release melatonin is necessary for the melatonin serum levels to remain high throughout the second half of the night.

The most common mistake in melatonin treatment aimed at advancing the sleep phase (shifting sleep onset to earlier hours) is the administration of high doses of melatonin too late or administering melatonin after midnight, when the patient goes to bed late on days free from school or work. In such a situation, high levels of

melatonin still remain in serum in the morning, which may have the opposite effect from the one intended, as it might intensify the need of sleep in the morning and before noon.

The recommended melatonin treatment period for sleep and wakefulness disorders is 3–6 weeks with the possibility of extension to 12 weeks. In case of recurrence of sleep rhythm disorders, treatment cycles aimed at synchronising the circadian rhythm can be repeated. In the treatment of insomnia occurring in patients older than 55 years, it may be beneficial to administer melatonin for a prolonged period, which is possible as it is not an addictive drug. In clinical practice, the treatment usually starts with higher doses (3–10 mg). After 3–6 weeks, there is a shift to lower doses (0.5–3 mg). Lowering the dose is a precautionary measure taken due to insufficient data and clinical trials on long-term use of a high dose treatment. Melatonin is a neurohormone which, in addition to influencing the rhythm of vigilance and sleep, can affect other functions of the body, e.g. the rhythm of sex hormones secretion. Elevated serum melatonin levels can theoretically disrupt these functions, especially if high doses are administered for a prolonged time. For this reason, long-term treatment with higher doses of melatonin should be avoided in young people. In people aged 55 years or older, if sleep disorders are recurrent and a treatment period longer than 6–12 weeks is necessary, the dose of melatonin and length of the treatment period should be established individually. Although melatonin in doses higher than 0.5 mg is registered in Poland as an over-the-counter drug, it is advisable to consult a doctor before taking up a long-term high dose melatonin treatment.

### Advanced Sleep-Wake Phase Disorder

Advanced Sleep-Wake Phase Disorder is characterised by significant advancement (early hours) of the main sleep period in relation to the desired time. Due to their tendency of falling asleep and waking up too early, whether it is chronic or recurrent, patients complain about their difficulties in keeping awake until the desired or required time in the evening and about their difficulties in staying asleep until the desired or required time in the morning. The aim of the treatment is to delay the beginning of the main sleep period. To achieve this, it is advisable for the patient to keep active until late in the evening and to avoid light in case of waking up early in the morning (e.g. older people commonly turn television on when they wake up at night). The recommended treatment method is evening light treatment (Auger *et al.* 2015, Wichniak *et al.* 2017b), while melatonin treatment should be employed as a secondary measure. Physiological tests of the melatonin phase response curve (Burgess *et al.* 2010) indicate that it may be beneficial

to take a low dose (0.5–1 mg) in the second half of the night in case of waking up too early or to administer prolonged action melatonin (2 mg) as late as possible, just before bedtime. However, there exist no data that would unambiguously confirm this (Auger *et al.* 2015, Sack *et al.* 2007, Wichniak *et al.* 2017a).

### Delayed Sleep-Wake Phase Disorder

Delayed Sleep-Wake Phase Disorder is the primary indication for melatonin use. This disorder is characterised by a significant delay of the main period of sleep compared to the desired or required times of going to sleep and waking up, manifested by chronic or recurrent difficulties in falling asleep or waking up at the desired or required time. The use of melatonin in the treatment of DSWPD can be considered a procedure of choice (Auger *et al.* 2015; Sack *et al.* 2007, Wichniak *et al.* 2017b). Updated recommendations of the American Academy of Sleep Medicine (Auger *et al.* 2015) refer to three methodologically correct studies in adults and three studies in children and adolescents, which confirm the efficacy of melatonin in this indication. After the issuance of these recommendations, another study was published (Table 2) (van Maanen *et al.* 2017).

Kayumov *et al.* (2001) evaluated the efficacy of a 4-week melatonin treatment with a dose of 5 mg administered between 7 p.m. and 9 p.m. in a group of 22 patients with DSWPD in a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover clinical trial. Sleep was evaluated with the use of polysomnography. In case of imposing a standard sleep period (12 a.m.–8 a.m.), melatonin treatment resulted in shortened sleep latency without significant extension of sleep time (in the case of placebo, reduction of sleep time was observed) and reduction of sleepiness and fatigue during the day.

Munday *et al.* (2005) assessed the efficacy of a 4-week melatonin treatment at two doses of 0.3 mg and 3 mg administered 1.5 to 6.5 hours before DLMO in a group of 13 patients with DSWPD in a double-blind, placebo-controlled, parallel clinical trial. Sleep was evaluated with the use of actigraphy. It was found that both doses of melatonin caused comparable advancement of the period. The earlier the time of taking the drug, the stronger this effect was. The effect of melatonin treatment on latency, length, and efficiency of sleep was not statistically significant.

Rahman *et al.* (2010) assessed the efficacy of a 4-week treatment with 5 mg of melatonin administered between 7 p.m. and 9 p.m. in 8 patients with DSWPD and depressive symptoms and 12 patients with DSPD without depressive symptoms in a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover clinical trial. Sleep was evaluated with the use of polysomnography. It was found that in both groups, melatonin shortened sleep latency and

**Table 2** Randomised clinical trials assessing the efficacy of Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD) melatonin treatment

Examination	Number of persons examined, dose, time of administration of melatonin and duration of the treatment.	Methods of the assessment	Statistically significant results
Kayumov <i>et al.</i> , 2001	22 5 mg, 7 p.m. 9 p.m., 4 weeks	PSG	Reduction of sleep latency by 23.1 minutes and prolongation of sleep time by 22.3 minutes compared to placebo
Munday <i>et al.</i> , 2005	13, 0.3 mg or 3 mg, 1.5– 6.5 hours before DLMO, 4 weeks	Actigraphy, DLMO	Advancement of DLMO by 1 hour 25 minutes compared to pre-treatment and 55 minutes compared to placebo
Rahman <i>et al.</i> , 2010	12, 5 mg, 7 p.m.–9 p.m., 4 weeks	PSG, MT6S	Reduction of sleep latency by 37.7 minutes and prolongation of sleep time by 56.3 minutes compared to placebo
van Geijlswijk <i>et al.</i> , 2010	72 children aged 6–12 0.05 or 0.1 or 0.15 mg/kg, 5.30 p.m.–7.30 p.m., 1.5–2 hours before the designated time of sleep, 1 week	Actigraphy DLMO	Advancement of DLMO at doses 0.1 and 0.15 mg/kg by around 1 hour 31 minutes, advancement of sleep phase for all 3 doses by around 50 minutes, reduction of latency of sleep for all 3 doses by around 35 minutes compared to placebo
Smits <i>et al.</i> , 2001	40 children aged 6–12 5 mg, 6 p.m., 4 weeks	Actigraphy, DLMO	Sleep phase advancement by 57 minutes and prolongation of sleep time by 29 minutes compared to placebo
van der Heijden <i>et al.</i> , 2007	105 children aged 6–12 3 or 6 mg depending on body weight, 7 p.m., 4 weeks	Actigraphy DLMO	Advancement of DLMO by 44 minutes, advancement of sleep phase by 27 minutes, reduction of sleep latency by 21 minutes, prolongation of sleep time by 19.8 minutes and improvement of sleep efficiency by 2.6% during melatonin treatment compared to pre-treatment. Delay of DLMO by 13 minutes, delay of sleep phase by 10 minutes, prolongation of sleep latency by 3 minutes, reduction of sleep time by 13 minutes, reduction of sleep efficiency by 2.1% during placebo application.
van Maanen <i>et al.</i> , 2017	84 children aged 7–12, 3 mg 7 p.m., for 3–4 weeks	Actigraphy, DLMO	Reduction of sleep latency by 22.8 minutes, prolongation of sleep time by 24 minutes, improvement of sleep efficiency by 0.86%, improvement of the wake time after sleep onset by 14 minutes compared to placebo

PSG – polysomnography, DLMO – dim light melatonin onset, MT6S – 6-sulfatoxymelatonin

prolonged total sleep time under the conditions of the imposed typical sleep period (12 a.m.–8 a.m.). Additionally, in the group of patients with depressive symptoms, a decrease in the severity of those symptoms was observed.

Van Geijlswijk *et al.* (2010) evaluated the efficacy of a one-week treatment with melatonin administered at a dose of 0.05 mg per kg, 0.1 mg per kg or 0.15 mg per kg between 5.30 p.m. and 7.30 p.m. in 72 children with DSWPD aged 6–12 years in a randomised double-blind placebo-controlled parallel clinical trial. Sleep was evaluated with the use of actigraphy. The effects of melatonin treatment were a significant advancement of the sleep phase and a reduction of sleep latency. The earlier the time of melatonin administration, the greater was its efficacy; however, there was no influence of the medication dose on the potency of the treatment.

Smits *et al.* (2001) evaluated the efficacy of a 4-week treatment with melatonin at a dose of 5 mg at 6 p.m. in a group of 40 children aged 6 to 12 years in a double-blind, placebo-controlled, randomised parallel clinical trial. In the study, sleep was evaluated with the use of actigraphy. It was found that melatonin treatment significantly advances the sleep phase, i.e. leads to earlier bedtime, earlier time of falling asleep and extends the time of sleep.

Van der Heijden *et al.* (2007) evaluated the efficacy of a 4-week treatment with melatonin at a dose of 3 mg (at

body weight < 40 kg) or 6 mg (at body weight > 40 kg) at 7 p.m. in 105 children aged 6–12 years with DSWPD and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a randomised double-blind, placebo-controlled, parallel clinical trial. Sleep was evaluated with the use of actigraphy. It was found that melatonin treatment significantly advances the sleep phase, shortens sleep latency, prolongs sleep time, increases sleep efficiency, and reduces difficulties with falling asleep. However, the improvement in sleep quality was not found to be accompanied by favourable changes in the evaluation of behavioural patterns and attention deficits.

Van Maanen *et al.* (2017) evaluated the efficacy of a 3–4 weeks treatment with melatonin administered at 7 p.m. compared to placebo and phototherapy (500 nm wavelength blue-green light of 8000 lux intensity for 30 minutes, between 6 a.m. and 8 a.m.) in a group of 84 children aged 7 to 12 years in a randomised parallel clinical trial. Compared to placebo, both melatonin and phototherapy shorten sleep latency measured with the use of sleep diaries and advance the sleep phase (melatonin advances it more efficiently than phototherapy). Only melatonin treatment advanced DLMO, prolonged the total sleep time and shortened sleep latency measured with the use of actigraphy. The effect of melatonin treatment on sleep continuity measured with the use of

actigraphy was not clear. The treatment improved sleep efficiency, however, the duration of the wake time after sleep onset increased.

Based on the abovementioned studies and standards of CRSWD treatment published by other scientific associations (Auger *et al.* 2015, Morgenthaler *et al.* 2007, Wilson *et al.* 2010), Polish standards recommended to administer melatonin before DLMO in the treatment of DSWPD. If there is no data on DLMO, it was recommended to administer melatonin at least 6–7 hours before mid-sleep time on free days (MSF), indicating at the same time that it may be beneficial to administer the drug even earlier, however, this is hard to enforce in clinical practice. Although available scientific data do not indicate that the therapeutic effect depends on the dose of melatonin and the recommended dose is within a wide range of 0.3–6 mg, it was found that in the first 6–12 weeks of treatment, higher doses of 5 mg are beneficial and in neuropsychiatric disorders in children even up to 10 mg might be used (Table 3) (Wichniak *et al.* 2017a; Wichniak *et al.* 2017b).

### Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder

In case of Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder, the patients or their guardians report a chronic or recurring

pattern of irregular periods of sleep and wakefulness during the day, manifested by insomnia occurring in the planned period of sleep (usually at night), excessive sleepiness (naps) during the day or both (American Academy of Sleep Medicine 2014, Wichniak *et al.* 2017b).

Melatonin treatment of patients with ISWRD was assessed in one randomised study in children with neurological diseases and in one study in older patients with dementia (Table 4).

Wright *et al.* (2011) evaluated the efficacy of a 3-month melatonin treatment with an initial dose of 2 mg and a maximum dose of 10 mg administered 30–40 minutes before the scheduled time of sleep in a group of 22 children aged 4–16 years with autism spectrum disorders in a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover clinical trial. During melatonin treatment, significantly shortened sleep latency and prolongation of sleep time were observed.

Serfaty *et al.* (2002) assessed the efficacy of a two-week treatment with prolonged-release melatonin with the dose of 6 mg taken at bedtime in 44 patients with dementia in a double-blind, placebo-controlled, randomised crossover clinical trial. The study protocol was completed by 25 out of 44 patients. During the melatonin treatment, no significant improvement in sleep quality was observed and no excessive sedation or morning residual drug symptoms were observed.

**Table 3** Algorithm of melatonin use in the treatment of sleep disorders

	Problems with falling asleep/Bad sleep quality	Endogenous sleep disorders		
What does the patient report?	Problems with falling asleep without or with problems with staying asleep (right bedtime)	Problems with falling asleep and difficulties with waking up in the morning (bedtime is too late)	Problems with early sleep onset and too early morning hours of waking up (bedtime is too late)	Irregular sleep and wakefulness rhythm
Probable diagnosis	Onset insomnia and/or maintenance insomnia	Delayed Sleep-Wake Phase Disorder	Advanced Sleep-Wake Phase Disorder	Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder, Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder
Purpose of the treatment	Reduction of falling asleep time, improvement of sleep quality	Postponing sleep onset to earlier hours.	Postponing sleep onset to later hours.	Standardisation and stabilisation of the circadian rhythm to the 24-hour rhythm
Treatment with melatonin	In may be beneficial for people aged 55 and over to use prolonged-release melatonin at a dose of 2 mg or immediate-release melatonin at a dose of 5 mg 1 hour before bedtime in the treatment of problems with falling asleep or at bedtime in the case of poor sleep quality without problems with falling asleep. A longer treatment period than 6–12 weeks may be necessary in case of recurrence of sleep disorders, however, the dose should be reduced to 1–3 mg.	Melatonin at a dose of 5 mg for 3–6 weeks at least 3 hours before bedtime. After 3–6 weeks the dose should be reduced to 1–3 mg	Treatment with melatonin plays a secondary role. It maybe beneficial to administer a low dose of 1 – 0.5 mg after waking up too early in the morning or to administer a prolonged-release melatonin at a dose of 2 mg as late as possible in the evening.	Melatonin at an initial dose of 3–10 mg administered 1–2 hours before bedtime. After 6–12 weeks of treatment, lower doses of 0.5–3 mg should be administered in order to stabilise the sleep rhythm.

**Table 4** Randomised clinical trials assessing the efficacy of melatonin treatment for Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder and Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder

Examination	Number of persons examined, dose, time of administration of melatonin and duration of the treatment.	Methods of the assessment	Statistically significant results
Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (IRSWD)			
Wright <i>et al.</i> , 2011	22 children with autism aged 3–16 initial dose 2mg, maximum 10 mg, 30–40 minutes before the planned time of sleep, 3 months	Sleep diaries	Reduction of sleep latency by 47 minutes and prolongation of sleep time by 52 minutes compared to placebo
Serfaty <i>et al.</i> , 2002	44 patients with dementia aged over 65 6 mg of prolonged-released melatonin, at bedtime, 2 weeks	Actigraphy	no significant effect of melatonin compared to placebo
Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD)			
Lockley <i>et al.</i> , 2000	7 blind people 5 mg, at 9 p.m., 35–71 days	MT6S and cortisol in urine rhythm of deep body temperature	synchronisation of the circadian rhythm in 4 out of 7 patients
Sack <i>et al.</i> , 2000	7 blind people 10 mg, an hours before the planned time of sleep, for 3–9 weeks	PSG determination of melatonin in blood serum	Synchronisation of the circadian rhythm in 6 out of 7 patients. Improvement of sleep efficiency by 16.7% and reduction of wake time after sleep onset by 77.5 minutes compared to placebo
Hack <i>et al.</i> , 2003	10 blind people 0.5 mg, 9 p.m., 26–81 days	cortisol and MT6S Sleep diaries	synchronisation of the circadian rhythm in 7 out of 10 patients Reduction of wake time after sleep onset by 13 minutes, prolongation of sleep time by 39 minutes, acceleration of waking up in the morning by 15 minutes, reduction of number and duration of naps during the day compared to placebo.

PSG – polysomnography, MT6S – 6-sulfatoxymelatonin

In its position statement, the American Academy of Sleep Medicine indicates melatonin as a recommended method of IRSWD treatment in children and adolescents with neurological disorders. However, its use in dementia patients was not recommended, indicating that sleep medication is strongly contraindicated in this group of patients (Auger *et al.* 2015). Polish recommendations suggest the possibility of treating IRSWD with melatonin at an initial dose of 3–10 mg administered 1–2 hours before bedtime. After 6–12 weeks of treatment, lower doses of 0.5–3 mg should be administered in order to stabilise the sleep rhythm (Wichniak *et al.* 2017b).

### Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder

Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder is characterised by the occurrence of insomnia, excessive sleepiness during the day or both. The problems are intertwined with asymptomatic periods, which results from the lack of synchronisation between the endogenous sleep rhythm and the 24-hour light-dark cycle.

The efficacy of melatonin treatment in patients with N24SWD was assessed mainly in blind people, for whom it is the recommended treatment method (Auger *et al.* 2015, Wichniak *et al.* 2017b). In the case of sighted people with N24SWD, there is no data that would justify the issuance of such a recommendation (Auger *et al.* 2015). Melatonin treatment in patients with N24SWD should be commenced after their sleep phase shifts to the desired time.

Lockley *et al.* (2000) treated 5 blind patients for a period of 5 to 10 weeks with melatonin at a dose of 5 mg administered at 9 p.m. in a single-blind crossover trial. Two other patients received exclusively a melatonin treatment. Synchronisation of circadian rhythm to the 24-hour rhythm, which was evaluated by measuring the concentration of 6-sulfatoxymelatonin in urine and cortisol in saliva, was achieved in 4 out of 7 patients.

Sack *et al.* (2000) assessed the efficacy of melatonin in the treatment of 7 blind patients with N24SWD. Melatonin was administered at a dose of 10 mg approximately one hour before the preferred time of sleep onset in a placebo-controlled, randomised crossover clinical trial. A high melatonin dose of 10 mg was chosen on the



basis of an earlier study by the authors, in which a 5 mg dose of melatonin administered for 3 weeks at 10 p.m. was found not to have been sufficiently effective (Sack *et al.* 1991). Treatment with a dose of 10 mg continued for 3–9 weeks. Synchronisation of the circadian rhythm to the 24-hour rhythm was assessed by testing the concentration of melatonin in blood samples taken every hour for one day and was obtained in 6 out of 7 patients. Synchronisation of the circadian rhythm was associated with improvement of sleep efficiency and decrease of wake time after sleep onset, which was evaluated by means of polysomnographic examination. After the termination of melatonin treatment, the occurrence of non-24-hour rhythm was observed again. For this reason, in an additional analysis of 3 patients, three months after the termination of the previous treatment, the circadian rhythm was again synchronised to 24 hours by administering melatonin at a dose of 10 mg, after which the dose of melatonin was gradually reduced to 0.5 mg over the next 3 months. Despite the gradual decrease of the dose of melatonin, after the treatment was terminated, a return to a non-24-hour sleep rhythm was observed in the patients. The results of this study indicate that it is advisable to consider long-term use of melatonin in blind people with sleep disorders.

Hack *et al.* (2003) evaluated treatment with melatonin administered for 26–81 days at a dose of 0.5 mg at 9 p.m. in a group of 10 blind patients with N24SWD in a randomised single-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. The circadian rhythm was evaluated by measuring the secretion of cortisol and 6-sulfatoxymelatonin in urine. Synchronisation of the circadian rhythm to the 24-hour rhythm was achieved in 7 out of 10 patients. During melatonin treatment, sleep period at night was prolonged and the number and duration of naps during the day were reduced.

Polish recommendations for treating N24SWD with melatonin, as in the case of IRSWD, indicate the possibility of treating N24SWD with melatonin at an initial dose of 3–10 mg administered 1–2 hours before bedtime. After 6–12 weeks of treatment, lower doses of 0.5–3 mg should be administered in order to stabilise the sleep rhythm (Wichniak *et al.* 2017b).

### Shift Work Sleep Disorder

Sleep and wakefulness disorders associated with shift work are defined as insomnia and/or excessive sleepiness accompanied by a reduction in total sleep time caused by repeated need to work at hours that coincide with normal sleeping time.

The effectiveness of various therapeutic interventions in the treatment of SWSD was assessed in 2014 by the Cochrane Consortium (Liira *et al.* 2014). The analysis included 10 studies evaluating the effectiveness of

melatonin treatment. The range of doses used was wide – from 1 to 10 mg, while the most common doses were 3 and 5 mg. In 7 out of 10 evaluated studies, melatonin was found to be effective as a sleep prolonging measure in SWSD, both in the case of daytime sleep after a night shift and in the case of night sleep.

Polish standards of SWSD treatment recommend administering melatonin at a dose of 0.5–3 mg after returning home from a night shift. However, if difficulties occur with falling asleep on days off from work and when switching to an earlier shift, it is recommended for melatonin to be administered at the dose of 3–5 mg about 3 hours before the planned time of sleep (Wichniak *et al.* 2017a, Wichniak *et al.* 2017b). American Academy of Sleep Medicine Standards of 2007 (Morgenthaler *et al.* 2007) recommended the use of melatonin to improve sleep during the day after a night shift at a dose of 1.8–3 mg.

### Jet Lag Disorder

Diagnosis of a Jet Lag Disorder is justified if the following criteria are met: (1) insomnia and/or excessive sleepiness occurs accompanied by a reduction in total sleep time due to air travel and a change of at least two time zones; (2) the sleep and wakefulness disorder is accompanied by functional deterioration, general malaise or somatic symptoms (e.g. gastrointestinal disorders) lasting at least 1–2 days after the journey; (3) the sleep disorder cannot be explained by other factors, e.g. lack of sleep before and during travel, taking psychoactive substances during travel (alcohol, medications).

Suhner *et al.* (2001) evaluated the efficacy of a 5 mg melatonin treatment compared to 10 mg of zolpidem, combined treatment with 5 mg of melatonin and 10 mg of zolpidem and placebo in the reduction of JLD symptoms in 137 volunteers in a double-blind, randomised parallel clinical trial. The medications were administered during eastward air travel (from the USA to Switzerland) and for the following 4 days after landing, at bedtime. Sleep and mental well-being were assessed with the use of sleep diaries and clinical scales. It was found that compared to placebo, both zolpidem and melatonin significantly reduce JLD symptoms. The effect of zolpidem was stronger than the effect of melatonin, especially in the case of sleep during the flight; however, it was associated with an increased incidence of adverse effects, such as nausea, vomiting, memory problems and somnambulism-like behaviour.

In an earlier study, the same authors (Suhner *et al.* 1998) tried to find out what dosage and pharmaceutical form of melatonin is most effective in the treatment of JLD symptoms. The study involved 320 volunteers, who received immediate-release melatonin at a dose of 0.5 mg, immediate-release melatonin at a dose of 5 mg, prolonged-release melatonin at a dose of 2 mg or placebo treatment. The medication was administered at bedtime

for 4 days after an eastward air travel with a change of 6–8 time zones. Both immediate-release melatonin doses were more effective than the prolonged-release melatonin. The dose of 0.5 mg was almost as effective as the 5 mg dose except for the sleep-inducing effect. The 5 mg dose of immediate-release melatonin significantly improved subjective sleep quality and shortened sleep latency.

In the prevention and treatment of JLD, the following patterns of melatonin administration were recommended in Polish standards. For eastward air travel, melatonin should be taken at a dose of 3–5 mg at least 3 hours before the travel and at least 3 hours before planned bedtime. After landing, it should be administered for several days at a dose of 3–5 mg one hour before planned bedtime. When travelling westward, melatonin should be taken at a dose of 3–5 mg an hour before the planned bedtime, which should be as late as possible, and for several following days. Additionally, in case of waking up too early, melatonin can be taken at a low dose of 0.5–1 mg (Wichniak *et al.* 2017a).

### Insomnia in persons older than 55 years

Melatonin at a dose of 2 mg in a prolonged-release form was registered in 2007 by the European Medicines Agency (EMA) for short-term treatment of insomnia in persons aged 55 or more. The recommended time of taking the medicine is 1–2 hours before the planned bedtime. The efficacy of melatonin in this indication was demonstrated in three randomised clinical trials (Wade *et al.* 2008, Luthringer *et al.* 2009, Lemoine *et al.* 2007) based on a similar protocol. The treatment lasted 3 weeks. Subjective assessment of sleep and wakefulness quality during the day was carried out using the Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, while objective assessment of sleep using polysomnography was carried out only in one of the studies (Luthringer *et al.* 2009). The study showed that prolonged-release melatonin treatment of insomnia in people aged 55 and more not only improves subjective satisfaction with the quality of sleep, but also leads to a reduction in sleep latency time by 9 minutes when compared with the effects of placebo administration. Compared to placebo, there were no significant differences in terms of improved sleep efficiency and reduced wake time after sleep onset.

Currently, in statements of experts and some scientific associations, prolonged-release melatonin may be considered as one of the primary pharmacological interventions in the treatment of insomnia in individuals aged

55 years or more, with the possibility of prolonging the treatment even up to 3 months due to the favourable tolerance profile of melatonin, which significantly exceeds other sleep-inducing medications (Lemoine *et al.* 2007, Wilson *et al.* 2010). In clinical practice, even longer periods of melatonin administration are allowed. In other age groups, however, is not recommended for the treatment of insomnia (Riemann *et al.* 2017, Sateia *et al.* 2017).

Where prolonged-release melatonin cannot be administered, clinical experience showed that it is possible to use immediate-release melatonin. However, it should be administered later, within 1 hour before going to sleep. Due to the short half-life of this form of melatonin in sleep maintenance disorders, it is advisable to use a higher dose of 5 mg so that a high concentration of the drug is maintained in the second half of the night.

### Conclusions

The main aim of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders treatment is to synchronise deregulated circadian rhythms, including not only sleep but also many other physiological processes. This is possible with the use of chronotherapeutic interventions. Although sleep medications commonly used in Poland to treat CRSWD may alleviate symptoms, they are not an effective form of treatment. Melatonin is a primary basic pharmacological method of Delayed Sleep-Wake Phase Disorder treatment. It is also recommended for the treatment of Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder, Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder, Shift Work Sleep Disorder and Jet Lag Disorder. In the treatment of Advanced Sleep-Wake Phase Disorder, melatonin treatment is assessed to be insufficiently effective. Behavioural interventions and evening light treatment provide greater benefits.

In order to achieve the expected therapeutic effect, the most important factor is the time of taking the medication. Although available scientific data do not indicate that the therapeutic effect depends on the dose and the recommended dose of melatonin is within a wide range of 0.5–10 mg, in the first 6 weeks of treatment, higher doses of 5 mg are beneficial and in children with neuropsychiatric disorders even up to 10 mg per day might be used.

Melatonin treatment should be complemented by behavioural interventions and it is particularly important to inform the patient about the need to avoid exposure to light after taking the medication. ■

### Wstęp

Zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania (CRSWD, *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders*)

stanowią grupę zaburzeń snu, których podstawową cechą jest brak zgodności między własnym, czyli endogennym rytmem okołodobowym snu i czuwania, a porami snu i czuwania pożądanymi lub wymaganymi

przez czynniki środowiskowe lub społeczne. Występowanie takiego stanu może wynikać z zakłóconej pracy zegara biologicznego i wtedy mówimy o zaburzeniach endogennych. Zaliczamy tu: zaburzenie z opóźnioną fazą snu i czuwania (DSWPD, *Delayed Sleep-Wake Phase Disorder*), zaburzenie z przyspieszoną fazą snu i czuwania (ASWPD, *Advanced Sleep-Wake Phase Disorder*), zaburzenie z innym niż 24-godzinny rytm snu i czuwania (N24SWD, *Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder*), zaburzenie z nieregularnym rytmem snu i czuwania (ISWRD, *Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder*). Inną przyczyną zaburzeń rytmu snu i czuwania jest konieczność dostosowywania własnego rytmu snu do czynników zewnętrznych, np. pracy zmianowej (SWD, *Shift Work Disorder*) lub podróży ze zmianą strefy czasu (JLD, *Jet Lag Disorder*). Egzogenne zaburzenia rytmu snu i czuwania mogą być także powodowane niewłaściwym stylem życia, np. nieregularnymi porami snu wynikającymi z nocnego korzystania z komputera, urządzeń elektronicznych i telewizji. Konsekwencją CRSWD jest występowanie bezsenności, nadmiernej senności w ciągu dnia lub obu powyższych stanów oraz istotne klinicznie cierpienie lub pogorszenie funkcjonowania psychicznego, fizycznego, społecznego, zawodowego, edukacyjnego lub w innych ważnych dla pacjenta obszarach (American Academy of Sleep Medicine 2014, Auger i wsp. 2015, Wichniak i wsp. 2017b). CRSWD mają też negatywny wpływ na ogólny stan zdrowia, np. są czynnikiem ryzyka otyłości i zaburzeń metabolicznych, nadciśnienia tętniczego i schorzeń układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń endokrynologicznych, schorzeń układu pokarmowego (Wichniak i wsp. 2017a).

Szkolenie lekarzy z zasad leczenia CRSWD jest jeszcze uboższe niż w przypadku innych zaburzeń snu, np. bezsenności, zaburzeń oddychania w czasie snu, zespołu niespokojnych nóg, czy też narkolepsji. Jest to trudne do wytłumaczenia, ponieważ CRSWD należą do częstych zaburzeń snu. DSWPD, które jest najczęstszym endogennym zaburzeniem rytmu snu i czuwania, występuje u 7–16% osób młodych, a 10% pacjentów zgłaszających się do lekarza z powodu przewlekłej bezsenności ma w rzeczywistości zaburzenie tego typu. Szacunkowo z powodu ASWPD cierpi około 1% osób w średnim i starszym wieku. N24SWD jest zaburzeniem rytmu snu typowym dla osób niewidomych, według różnych autorów obecne jest u 40–70% tych osób. Nieregularny rytm snu i czuwania (ISWRD) zwykle występuje u osób z organicznym uszkodzeniem OUN (typowo w chorobie Alzheimera) oraz u dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi (Auger i wsp. 2015, Wichniak i wsp. 2017a, Wichniak i wsp. 2017b). Praca zmianowa definiowana jako każdy rodzaj pracy naruszający typowe godziny snu (23.00–6.00) w krajach europejskich dotyczy już blisko 20% czynnych zawodowo osób. Według danych GUS liczba osób pracujących w Polsce w nocy przekracza milion osób i stanowi około 7,5% ogółu osób pracujących.

Szacunkowo do 40% z tych osób doświadcza zaburzeń snu i czuwania związanych z pracą zmianową (SWD). Rozpowszechnienie SWD w populacji ogólnej szacuje się na 2 do 5%. Pojawienie się zaburzeń snu oraz innych następstw fizjologicznych jest także naturalną konsekwencją podróży lotniczych ze zmianą wielu stref czasu (American Academy of Sleep Medicine, 2014, Auger i wsp. 2015, Wichniak i wsp. 2017b).

Biorąc pod uwagę powyższe dane epidemiologiczne na temat rozpowszechnienia CRSWD oraz ich negatywny wpływ na stan zdrowia poprzez powodowanie nie tylko zaburzeń snu i czuwania, ale też zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, schorzeń układu krążenia i pokarmowego, obniżenie odporności immunologicznej, konieczne jest wskazywanie lekarzom specjalistom skutecznych metod leczenia tej grupy zaburzeń snu, czyli metod chronoterapeutycznych. Zaliczamy do nich fototerapię i unikanie światła, leczenie melatoniną oraz interwencje behawioralne wpływające na rytm posiłków, wysiłku fizycznego, aktywności społecznej. Umożliwiają one normalizowanie rytmu snu i czuwania pacjenta, jeśli są stosowane o właściwej porze i z właściwą intensywnością/we właściwej dawce (Auger i wsp. 2015, Wichniak i wsp. 2017b).

Celem artykułu jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat zasad stosowania melatoniny w leczeniu CRSWD oparte na danych z randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych.

### Fizjologiczny rytm wydzielania melatoniny

Melatonina jest produkowana i wydzielana przez znajdujące się w szyszynce pinealocyty. Związkiem wyjściowym w drodze syntezy melatoniny jest tryptofan, aminokwas egzogeny, który nie może być syntetyzowany w organizmie człowieka i musi być dostarczany z pożywieniem. Tryptofan pod wpływem enzymu hydroksylazy ulega przekształceniu w 5-hydroksytryptofan, następnie pod wpływem enzymu dekarboksylazy 5-hydroksytryptofanowej w 5-hydroksytryptaminę (serotoninę). Dalsza synteza polega na N-acetylowaniu pod wpływem enzymu N-acetylotransferazy serotoninowej, którego aktywność podlega wahaniom okołodobowym. Powstała z serotoniny N-acetyloserotonina, ulega O-metylowaniu z udziałem 5-hydroksyindolo-O-metylotransferazy z wytworzeniem 5-metoksy-N-acetylotryptaminy, czyli melatoniny (Zawilska i wsp. 2009). U człowieka, w standardowych warunkach oświetlenia, początek wydzielania melatoniny zwykle następuje około godziny 21.00–22.00, najwyższe stężenie w osoczu hormon ten osiąga między 2.00 a 4.00, a jego wydzielanie ulega zahamowaniu około 7.00–9.00. W normalnych warunkach sen rozpoczyna się zwykle 1–2 godziny po rozpoczęciu nocnego wydzielania melatoniny i kończy 1–2 godziny przed jego końcem (Wichniak i wsp. 2017a,

Zawilska i wsp. 2009). Czynnikiem istotnie zmniejszającymi wydzielanie melatoniny są wieczorna i nocna ekspozycja na światło, szczególnie światło niebieskie o długości fali od 460 do 480 nm (Brainard i wsp. 2001) oraz starszy wiek. U dzieci maksymalne stężenie melatoniny w osoczu znacznie przewyższa typowe wartości stwierdzane u osób dorosłych (60–70 pg/ml). W wieku 1–3 lat wynosi ono około 250 pg/ml, a w wieku 8–15 lat 120 pg/ml. U osób starszych, w wieku powyżej 50 lat, maksymalne stężenie melatoniny w surowicy krwi jest bardzo niskie i wynosi typowo około 20 pg/ml (Waldhauser i wsp. 1988). Spośród innych czynników wpływających na syntezę i wydzielanie melatoniny warto wymienić negatywny wpływ niektórych leków, np. powszechnie stosowanych w leczeniu chorób układu krążenia beta-adrenolityków. Z kolei leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny zwiększają syntezę melatoniny (Stoschitzky i wsp. 1999, Wichniak i wsp. 2017a).

### Ogólne zasady leczenia melatoniną

Melatonina jest hormonem chronobiotycznym, tzn. głównym efektem jej działania jest silny wpływ na rytm snu i inne rytmy okołodobowe. Wysokie stężenie melatoniny wskazuje organizmowi, że jest noc, niskie, że jest dzień. Melatonina wywiera również łagodne działanie GABA-ergiczne, promujące sen. Ten „nasenny efekt” melatoniny jest tym silniejszy, im wyższa jest dawka leku, często pojawia się dopiero przy dawkach powyżej 5–10 mg. Melatonina egzogenna ma krótki okres półtrwania wynoszący 30–60 minut, a stężenie maksymalne w surowicy krwi występuje już w ciągu 20 minut od jej przyjęcia. Z tego powodu kluczowym czynnikiem warunkującym skuteczność leczenia melatoniną zaburzeń rytmu snu jest właściwa pora podania leku. Z kolei najpoważniejszym działaniem niepożądanym melatoniny stosowanej w leczeniu zaburzeń rytmu snu jest nasilenie objawów choroby w przypadku stosowania leku o niewłaściwej porze doby (Wichniak i wsp. 2017a). Podanie melatoniny egzogennej późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem przed fizjologicznym początkiem wzrostu wydzielania melatoniny w ciemności (*dim light melatonin onset*, DLMO) przesunęła porę snu na godziny wcześniejsze, czyli przyspiesza fazę snu. Podanie melatoniny w drugiej połowie nocy powoduje opóźnienie fazy snu, czyli przesunięcie pory snu na godziny późniejsze.

Poza porą podania istotną rolę odgrywa również postać farmaceutyczna leku. W leczeniu zaburzeń rytmu snu korzystniejsze jest stosowanie melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu, która szybko osiąga wysokie stężenie o pożądanej porze doby, skutecznie wpływając na rytm snu. W drugim zarejestrowanym wskazaniu do stosowania melatoniny, w leczeniu bezsenności u osób

po 55. roku życia, mogą być stosowane zarówno melatonina o natychmiastowym uwalnianiu, jak i melatonina o przedłużonym uwalnianiu (ta postać farmaceutyczna melatoniny, zarejestrowana pod nazwą Circadin, jest obecnie trudno dostępna w Polsce). Stosowanie melatoniny o przedłużonym uwalnianiu jest korzystniejsze, jeśli problemom z zasypianiem towarzyszą również zaburzenia utrzymania snu (Wichniak i wsp. 2017b).

Leczenie melatoniną powinno być połączone z oddziaływaniami behawioralnymi, zaplanowaniem rytmu przebywania na zewnątrz w świetle słonecznym lub w jasno oświetlonych pomieszczeniach, pór unikania światła, rytmu posiłków, aktywności fizycznej, pracy, spoczynku i interakcji społecznych. Przykładowe zalecenia behawioralne dla pacjentów z zaburzeniami z opóźnioną i przyspieszoną fazą snu i czuwania przedstawiono w tabeli 1.

Właściwie zaplanowany rytm dnia, ekspozycji na światło oraz pory przyjęcia melatoniny powodują, że skuteczność leczenia melatoniną jest znacznie większa i do osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego wystarczające mogą być niskie dawki leku (0,5–1 mg), po przyjęciu których stężenie melatoniny w surowicy krwi tylko nieznacznie przekracza wartości fizjologiczne.

W codziennej praktyce klinicznej współpraca pacjentów w leczeniu nigdy nie jest jednak pełna. Dodatkowo schorzenia współistniejące i przyjmowane leki mogą negatywnie wpływać na efekty leczenia. Z tego powodu rozpiętość dawek melatoniny stosowanych w leczeniu CRSWD nie jest ściśle wyznaczona i zawiera się w szerokim przedziale od 0,5 do 10 mg, w której to dawce uzyskiwane stężenia melatoniny w surowicy krwi wielokrotnie przekraczają te występujące fizjologicznie (Arendt i Skene 2005). Jest to jednak często konieczne, aby osiągnąć sukcesu leczenia np. u dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi lub uwarunkowanymi genetycznie w przypadku braku właściwych interakcji społecznych i rytmu dnia (Wichniak i wsp. 2017b).

Ogólna zasada wyboru dawki jest taka, że im mniej pacjent stosuje się do zaleceń behawioralnych i im więcej jest innych czynników negatywnie wpływających na rytm snu (współchorobowość, leki), tym stosowana dawka leku musi być wyższa. W celu przesunięcia rytmu snu na wcześniejsze godziny wysokie dawki (5–10 mg) powinny być stosowane tylko wieczorem, co najmniej kilka godzin przed rozpoczęciem snu. W drugiej połowie nocy, w celu przesunięcia pory snu na godziny późniejsze i w ciągu dnia (w przypadku pracy zmianowej) należy stosować niskie dawki (1–3 mg). Melatonina o natychmiastowym uwalnianiu podawana w porze kładzenia się do snu w dawce 2–3 mg wpływać będzie korzystnie głównie na zasypianie, nie będzie jednak zmieniać rytmu snu. W przypadku towarzyszących zaburzeń utrzymania snu konieczne jest natomiast podanie melatoniny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg lub wyższej dawki (5 mg) melatoniny

**Tabela 1** Przykładowe zalecenia behawioralne dla pacjentów z zaburzeniami z opóźnioną i przyspieszoną fazą snu i czuwania

Zaburzenie z opóźnioną fazą snu i czuwania (DSWPD)	Zaburzenie z przyspieszoną fazą snu i czuwania (ASWPD)
<p>Rano zawsze należy wstawać o tej samej porze, również w dni wolne od nauki i pracy,</p> <p>Jeśli to możliwe, sypialnia powinna być usytuowana od wschodu, łóżko usytuowane tak, aby twarz była skierowana w kierunku okien, a okna pozostawione odsłonięte na noc. Tak, aby rano jak najwcześniej i jak najwięcej światła docierało do oczu.</p> <p>Początek dnia powinien być „aktywny”, tzn. należy wziąć chłodny prysznic, zjeść obfite i ciepłe śniadanie lub wypić do śniadania gorący napój, jak najszybciej wyjść na światło słoneczne lub przebywać w jasno oświetlonych pomieszczeniach, jak najprędzej należy dążyć do spotkania z inną osobą lub podjęcia nauki/pracy.</p> <p>W godzinach przedpołudniowych należy jak najwięcej czasu spędzać na zewnątrz lub w jasno oświetlonych pomieszczeniach, aby zmaksymalizować ilość światła docierającą do oczu. W dni słoneczne warto we wczesnych godzinach zrezygnować z okularów przeciwsłonecznych. Należy ich używać wieczorem.</p> <p>Jeśli tryb życia jest siedzący, należy regularnie ćwiczyć fizycznie lub codziennie maszerować przez co najmniej 30 minut, najlepiej w godzinach przedpołudniowych, jeśli jest to niemożliwe nie później niż do godziny 18. W dni wolne od pracy i nauki zajęcia sportowe warto zaplanować w godzinach przedpołudniowych.</p> <p>Wieczorem należy unikać przebywania w jasno oświetlonych pomieszczeniach. Do czytania wieczorem należy stosować łagodne źródło światła padające zza głowy. Preferowane jest światło ciepłe, o barwie żółtej.</p> <p>Wieczorem należy unikać pracy przy komputerze, oglądania filmów z komputera, korzystania z urządzeń z ekranem. Oglądanie telewizji z dużej odległości i nie w sypialni jest dopuszczalne, ale nie w ciągu ostatniej godziny przed snem.</p> <p>Trzy godziny przed snem należy powstrzymać się od intensywnej aktywności fizycznej oraz obciążającej aktywności umysłowej (w tym wyszukiwanie ciekawych treści w Internecie) oraz spożywania pobudzających substancji (nikotyna) i napojów (np. herbata, kawa, cola), które należy ograniczać już na sześć godzin przed snem.</p> <p>Kolację należy zjeść najpóźniej trzy godziny przed snem.</p>	<p>Należy unikać ekspozycji na światło słoneczne i przebywania w jasno oświetlonych pomieszczeniach wcześniej rano.</p> <p>Należy szczególnie zasłaniać okna na noc, aby światło poranka nie wybudzało.</p> <p>W razie zbyt wczesnego wybudzenia się ze snu w nocy należy unikać korzystania z telewizora, komputera i innych urządzeń z ekranem.</p> <p>W godzinach przedpołudniowych warto nosić mocno przyciemniane okulary przeciwsłoneczne.</p> <p>Wskazana jest ekspozycja na światło i przebywanie w jasno oświetlonych pomieszczeniach w godzinach wieczornych.</p> <p>Aktywność społeczną i umysłową należy przesuwac z godzin porannych na godziny popołudniowe i wieczorne.</p> <p>Wieczorem warto planować spotkania z rodziną, znajomymi lub umawiać się na rozmowy telefoniczne.</p> <p>Należy ćwiczyć fizycznie wieczorem.</p>

o natychmiastowym uwalnianiu, tak aby wysokie stężenie melatoniny w surowicy krwi utrzymywało się również w drugiej połowie nocy.

Najczęściej popełnianym błędem w trakcie leczenia melatoniną jest podawanie w celu przyspieszenia fazy snu (przesunięcia pory snu na godziny wcześniejsze) wysokiej dawki zbyt późno lub przyjmowanie melatoniny po północy w przypadku późnego kładzenia się do snu w dni wolne od szkoły/pracy. Powoduje to, że wysokie stężenie melatoniny utrzymuje się w surowicy krwi również w godzinach porannych, co zamiast pożądanego efektu może dawać skutek przeciwny, nasilać potrzebę snu w godzinach porannych i przedpołudniowych.

Zalecany okres leczenia melatoniną w zaburzeniach rytmu snu i czuwania to 3–6 tygodni z możliwością przedłużenia do 12 tygodni. W przypadku nawracania zaburzeń rytmu snu cykle leczenia synchronizujące rytm okołodobowy można powtarzać. W leczeniu bezsenności po 55. roku życia korzystne może być dłuższe podawanie melatoniny. Jest to możliwe, ponieważ nie jest ona lekiem uzależniającym. W praktyce klinicznej leczenie

przeważnie rozpoczyna się od wyższych dawek (3–10 mg), następnie po 3–6 tygodniach przechodzi się na dawki niższe (0,5–3 mg). Takie postępowanie wynika z ostrożności, braku danych z badań klinicznych na temat długotrwałego stosowania takiego leczenia. Melatonina jest neurohormonem, który poza wpływem na rytm czuwania-sen może oddziaływać na inne funkcje organizmu, np. rytm wydzielania hormonów płciowych. Jej podwyższone stężenie w surowicy krwi może teoretycznie powodować zaburzenie tych innych funkcji, zwłaszcza gdyby wysokie dawki byłyby przyjmowane przez długi czas. Z tego powodu długotrwałego leczenia melatoniną w wyższych dawkach powinno się raczej unikać u osób młodych. W razie nawracania zaburzeń snu u osób w wieku od 55. roku życia, jeśli konieczny jest dłuższy niż 6–12 tygodni okres leczenia, dawkę melatoniny i długość jej podawania należy ustalić indywidualnie. Mimo że melatonina w dawce wyższej niż 0,5 mg jest zarejestrowana w Polsce jako lek dostępny bez recepty zasadne jest, aby decyzja o długotrwałym stosowaniu melatoniny w wysokiej dawce była podejmowana przez lekarza.

### Zaburzenie z przyspieszoną fazą snu i czuwania

W zaburzeniu z przyspieszoną fazą snu i czuwania (ASWPD) obecne jest znaczne przyspieszenie (przedwczesne godziny) pory głównego okresu snu w stosunku do pory pożądaney. Wczesne godziny zasypiania i budzenia się, występujące przewlekłe lub nawracająco, objawiają się skargami pacjenta na trudności z utrzymaniem wieczorem czuwania do pożądaney lub wymaganej godziny wraz z trudnościami z utrzymaniem snu rano do pożądaney lub wymaganej godziny. Celem leczenia jest opóźnienie początku snu. Aby to osiągnąć, wskazane jest utrzymywanie aktywności do późnych godzin wieczornych oraz unikanie światła po wczesnym wybudzeniu porannym (np. dość powszechnego włączania przez osoby starsze telewizora w przypadku wybudzeń w nocy). Zlecaną metodą leczenia jest wieczorna fototerapia (Auger i wsp. 2015, Wichniak i wsp. 2017b), leczenie melatoniną odgrywa rolę drugoplanową. Wiedza z badań fizjologicznych na temat krzywej odpowiedzi fazowej na melatoninę (Burgess i wsp. 2010) wskazuje, że korzystne może być podanie niskiej dawki (0,5–1 mg) w drugiej połowie nocy – w przypadku zbyt wczesnego wybudzenia się lub melatoniny o przedłużonym działaniu (2 mg) jak najpóźniej i tuż przed położeniem się do snu. Brak jest jednak danych, które by to jednoznacznie

potwierdzały (Auger i wsp. 2015, Sack i wsp. 2007, Wichniak i wsp. 2017a).

### Zaburzenie z opóźnioną fazą snu i czuwania

Zaburzenie z opóźnioną fazą snu i czuwania (DSWPD, *delayed sleep – wake phase disorder*) jest podstawowym wskazaniem do stosowania melatoniny. Zaburzenie to cechuje znaczne opóźnienie pory głównego okresu snu w stosunku do pożądaney lub wymaganej pory kładzenia się do snu i budzenia się, objawiające się występującymi przewlekłe lub nawracająco trudnościami w zasypianiu lub wybudzaniu się o pożądaney lub wymaganej godzinie. Stosowanie melatoniny w leczeniu DSWPD można uznać za postępowanie z wyboru (Auger i wsp. 2015, Sack i wsp. 2007, Wichniak i wsp. 2017b). Zaktualizowane zalecenia Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu (Auger i wsp. 2015) wskazują na trzy prawidłowo wykonane metodologicznie badania u osób dorosłych i trzy badania u dzieci i młodzieży, które potwierdzają skuteczność melatoniny w tym wskazaniu, kolejne badanie opublikowano po wydaniu tych zaleceń (tabela 2) (van Maanen i wsp. 2017).

Kayumov i wsp. (Kayumov i wsp. 2001) ocenili skuteczność 4-tygodniowego leczenia melatoniną w dawce 5 mg podawanej między godziną 19.00 a 21.00

**Tabela 2** Randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia melatoniną zaburzenia z opóźnioną fazą snu i czuwania (DSWPD)

Badanie	Liczba zbadanych osób, dawka, pora podania melatoniny i czas leczenia	Metody oceny	Wyniki istotne statystycznie
Kayumov i wsp., 2001	22, 5 mg, 19.00–21.00, 4 tygodnie	PSG	Skrócenie latencji snu o 23,1 minuty i wydłużenie czasu snu o 22,3 minuty w porównaniu z placebo
Munday i wsp., 2005	13, 0,3 mg lub 3 mg, od 1,5 do 6,5 godz. przed DLMO, 4 tygodnie	Aktygrafia, DLMO	Przyspieszenie DLMO o 1,25 godziny w porównaniu z okresem sprzed leczenia i o 55 minut w porównaniu z placebo
Rahman i wsp., 2010	12, 5 mg, 19.00–21.00, 4 tygodnie	PSG, MT6S	Skrócenie latencji snu o 37,7 minuty i wydłużenie całkowitego czasu snu o 56,3 minuty w porównaniu z placebo
van Geijlswijk i wsp., 2010	72 dzieci w wieku 6–12 lat, 0,05 lub 0,1 lub 0,15 mg/kg, 17.30–19.30, 1,5–2 godz. przez wyznaczoną porą położenia się do snu, 1 tydzień	Aktygrafia, DLMO	Przyspieszenie DLMO przy dawkach 0,1 i 0,15 mg/kg o około 1,31 godziny, przyspieszenie fazy snu dla wszystkich 3 dawek o około 50 minut, skrócenie latencji snu dla wszystkich trzech dawek o około 35 minut w porównaniu z placebo
Smits i wsp., 2001	40 dzieci w wieku 6–12 lat, 5 mg, 18.00, 4 tygodnie	Aktygrafia, DLMO	Przyspieszenie fazy snu o 57 minut, wydłużenie czasu snu o 29 minut w porównaniu z placebo
van der Heijden i wsp., 2007	105 dzieci w wieku 6–12 lat, 3 lub 6 mg w zależności od masy ciała, 19.00, 4 tygodnie	Aktygrafia, DLMO	Przyspieszenie DLMO o 44 minuty, przyspieszenie fazy snu o 27 minut, skrócenie latencji snu o 21 minut, wydłużenie czasu snu o 19,8 minut i poprawa wydajności snu o 2,6% w trakcie leczenia melatoniną w porównaniu z okresem sprzed leczenia, w trakcie stosowania placebo opóźnienie DLMO o 13 minut, opóźnienia fazy snu o 10 minut, wydłużenie latencji snu o 3 minuty, skrócenie czasu snu o 13 minut, zmniejszenie wydajności snu o 2,1%
van Maanen i wsp., 2017	84 dzieci w wieku 7–12 lat, 3 mg, 19.00, przez 3–4 tygodnie	Aktygrafia, DLMO	Skrócenie latencji snu o 22,8 minuty, wydłużenie czasu snu o 24 minuty, poprawa wydajności snu o 0,86%, zwiększenie czasu czuwania wtrąconego o 14 minuty w porównaniu z placebo

PSG – polisomnografia, DLMO – początek wzrostu wydzielania melatoniny w ciemności, MT6S – 6-sulfatoksymelatonina

w porównaniu z placebo w grupie 22 pacjentów z DSWPD w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym w układzie naprzemiennym. Sen oceniany był za pomocą polisomnografii. Leczenie melatoniną w sytuacji narzucenia typowej dla snu pory (0.00–8.00) powodowało skrócenie latencji snu, bez istotnego wydłużenia czasu snu (w przypadku placebo obserwowano skrócenie czasu snu), oraz zmniejszenie uczucia senności i zmęczenia w ciągu dnia.

Mundey i wsp. (Mundey i wsp. 2005) ocenili skuteczność 4-tygodniowego leczenia melatoniną w dwóch dawkach 0,3 mg i 3 mg podawanych 1,5 do 6,5 godzin przed DLMO w porównaniu z placebo w grupie 13 osób z DSWPD w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym w układzie równoległym. Sen oceniany był za pomocą aktygrafii. Stwierdzono, że obie dawki melatoniny powodowały porównywalne przyspieszenie fazy snu. Efekt ten był tym silniejszy, im wcześniejsza była pora przyjęcia leku. Wpływ leczenia melatoniną na latencję, długość i wydajność snu nie był istotny statystycznie.

Rahman i wsp. (2010) ocenili skuteczność 4-tygodniowego leczenia melatoniną w dawce 5 mg podawanej między 19.00 a 21.00 w grupie 8 pacjentów z DSWPD i objawami depresyjnymi oraz 12 pacjentów z DSPD bez objawów depresyjnych w porównaniu z placebo w podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu klinicznym w układzie naprzemiennym. Sen oceniany był za pomocą polisomnografii. Stwierdzono, że melatonina w obu grupach skraca latencję snu, wydłuża całkowity czas snu w warunkach narzuconej typowej pory snu (0.00–8.00). Dodatkowo w grupie pacjentów z objawami depresyjnymi stwierdzono zmniejszenie ich nasilenia.

Van Geijlswijk i wsp. (2010) ocenili skuteczność jednodobowego leczenia melatoniną podawanej w dawce 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, lub 0,15 mg/kg między godziną 17.30 a 19.30 w grupie 72 dzieci z DSWPD w wieku od 6. do 12. roku życia w porównaniu z placebo w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym w układzie równoległym. Sen oceniany był za pomocą aktygrafii. Leczenie melatoniną powodowało istotne przyspieszenie fazy snu oraz skrócenie latencji snu. Siła działania melatoniny była tym większa, im wcześniejsza była pora podania leku, nie stwierdzono natomiast wpływu dawki leku na efekty leczenia.

Smits i wsp. (Smits i wsp. 2001) ocenili skuteczność 4-tygodniowego leczenia melatoniną podawanej w dawce 5 mg o godzinie 18.00 w grupie 40 dzieci w wieku 6 do 12 lat w porównaniu z placebo w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym w układzie równoległym. Sen w badaniu oceniany był za pomocą aktygrafii. Stwierdzono, że leczenie melatoniną istotnie przyspiesza fazę snu w postaci wcześniejszego kładzenia się do snu i wcześniejszej pory rozpoczęcia snu oraz wydłuża czasu snu.

Van der Heijden i wsp. (2007) ocenili skuteczność 4-tygodniowego leczenia melatoniną, podawanej w dawce

3 mg (przy masie ciała < 40 kg) lub 6 mg (przy masie ciała > 40 kg) o godzinie 19.00 w grupie 105 dzieci w wieku 6–12 lat z DSWPD i zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), w porównaniu z placebo w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym w układzie równoległym. Sen oceniany był za pomocą aktygrafii. Stwierdzono, że leczenie melatoniną istotnie przyspiesza fazę snu, skraca latencję snu, wydłuża czas snu, zwiększa wydajność snu, zmniejsza trudności z zasypianiem. Nie stwierdzono jednak, aby poprawie jakości snu towarzyszyły korzystne zmiany w skalach oceny wzorca zachowania i deficytów uwagi.

Van Maanen i wsp. (2017) ocenili skuteczność leczenia melatoniną w dawce 3 mg podawanej przez 3–4 tygodnie o godzinie 19.00 w porównaniu z placebo i fototerapią (światło o barwie niebiesko-zielonej o długości fali 500 nm, intensywność 8000 luksów, przez 30 minut, między godziną 6.00 a 8.00 rano), w grupie 84 dzieci w wieku od 7 do 12 lat w randomizowanym badaniu klinicznym w układzie równoległym. Stwierdzono, że w porównaniu z placebo zarówno melatonina, jak i fototerapia skracają mierzoną za pomocą dzienników snu latencję snu, przyspieszają fazę snu (melatonina silniej niż fototerapia). Tylko leczenie melatoniną przyspieszało DLMO i wydłużało całkowity czas snu oraz skracało latencję snu w ocenie badaniem aktygraficznym. Wpływ leczenia melatoniną na ciągłość snu w ocenie aktyografią nie był jednoznaczny, poprawie uległa wydajność snu, ale wzrósł czas czuwania wtrąconego.

Opierając się na wynikach powyższych badań oraz standardach leczenia CRSWD opublikowanych przez inne Towarzystwa Naukowe (Auger i wsp. 2015, Morgenthaler i wsp. 2007, Wilson i wsp. 2010) – w polskich standardach zalecono w leczeniu DSWPD przyjmowanie melatoniny przed DLMO. W przypadku, gdy brak jest danych o DLMO, co najmniej 6–7 godzin przed czasem punktu środka snu w dni wolne (MSF, *mid-sleep on free days*), wskazując jednocześnie, że korzystne może być jeszcze wcześniejsze podanie leku, ale w praktyce klinicznej jest to trudne do wyegzekwowania. Choć dostępne dane z badań naukowych nie wskazują na zależność efektu terapeutycznego od wielkości dawki melatoniny, a zalecana dawka mieści się w szerokim zakresie 0,3–6 mg, wskazano, że w pierwszych 6–12 tygodniach leczenia korzystne jest stosowanie wyższych dawek, czyli 5 mg, a w zaburzeniach neuropsychiatrycznych u dzieci nawet do 10 mg (tabela 3) (Wichniak i wsp. 2017a, Wichniak i wsp. 2017b).

### Zaburzenie z nieregularnym rytmem snu i czuwania

W zaburzeniu z nieregularnym rytmem snu i czuwania pacjent lub opiekun zgłaszają przewlekły lub nawracający wzór nieregularnych okresów snu i czuwania w ciągu doby, objawiający się bezsennością podczas planowanego okresu snu (zwykle w nocy), nadmierną sennością (drzemkami)

**Tabela 3** Algorytm stosowania melatoniny w leczeniu zaburzeń rytmu snu

	Zaburzenia zasypiania/zła jakość snu	Endogenne zaburzenia rytmu snu		
Co zgłasza pacjent?	Zaburzenia zasypiania bez lub z zaburzeniami utrzymania snu (pora snu jest właściwa)	Zaburzenia zasypiania i trudności z obudzeniem się rano (pora snu jest zbyt późna)	Problemy ze zbyt wczesnym zasypianiem i zbyt wczesnym porannym wybudzeniem ze snu (pora snu jest zbyt wczesna)	Nieregularny rytm snu i czuwania (brak typowej pory snu)
Prawdopodobna diagnoza	Bezsенność z zaburzeniami zasypiania i/lub utrzymania snu	Zaburzenie z opóźnioną fazą snu i czuwania	Zaburzenie z przyspieszoną fazą snu i czuwania	Zaburzenie z nieregularnym rytmem snu i czuwania. Zaburzenie z innym niż 24-godzinnym rytmem snu i czuwania
Cel leczenia	Skrócenie czasu zasypiania, poprawa jakości snu	Przesunięcie pory snu na godziny wcześniejsze	Przesunięcie pory snu na godziny późniejsze	Normalizacja i stabilizacja rytmu snu do rytmu 24-godzinnego
Leczenie melatoniną	U osób w wieku od 55. roku życia korzystne może być zastosowanie melatoniny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg lub melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 mg: w leczeniu zaburzeń zasypiania 1 godzinę przed planowanym zaśnięciem; w przypadku złej jakości snu bez zaburzeń zasypiania w porze kładzenia się do snu. W razie nawracania zaburzeń snu konieczny może być dłuższy niż 6–12 tygodni okres leczenia, należy jednak wówczas obniżyć dawkę do 1–3 mg	Melatonina w dawce 5 mg przez 3–6 tygodni co najmniej 3 godziny przed planowaną porą snu. Po 3–6 tygodniach należy obniżyć dawkę na 1–3 mg	Leczenie melatoniną odgrywa drugorzędą rolę. Korzystne może być podanie niskiej dawki 1–0,5 mg po porannym zbyt wczesnym wybudzeniu się ze snu lub podanie melatoniny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg jak najpóźniej wieczorem	Melatonina w dawce początkowo 3–10 mg na 1–2 godziny przed położeniem się do snu. Po 6–12 tygodniach leczenia należy przejść na niższe dawki 0,5–3 mg w celu utrwalenia rytmu snu.

w ciągu dnia lub obydwoma stanami (American Academy of Sleep Medicine 2014, Wichniak i wsp. 2017b).

Leczenie melatoniną osób z ISWRD oceniono w jednym randomizowanym badaniu u dzieci z chorobami neurologicznymi oraz w jednym badaniu u starszych pacjentów z otępieniem (tabela 4).

Wright i wsp. (2011) ocenili skuteczność 3-miesięcznego leczenia melatoniną w dawce początkowej 2 mg i maksymalnej 10 mg podawanej 30–40 minut przed planowaną porą położenia się do snu w grupie 22 dzieci w wieku 4–16 lat z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, w porównaniu z placebo w podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu klinicznym w układzie naprzemiennym. Stwierdzono istotne skrócenie latencji snu oraz wydłużenie czasu snu w trakcie leczenia melatoniną.

Serfaty i wsp. (2002) ocenili skuteczność 2-tygodniowego leczenia melatoniną o przedłużonym uwalnianiu w dawce 6 mg podawaną w porze kładzenia się do łóżka u 44 chorych na otępienie w porównaniu z placebo w podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu klinicznym w układzie naprzemiennym. Protokół badania ukończyło 25 z 44 chorych. W trakcie leczenia melatoniną nie stwierdzono istotnej poprawy jakości snu, nie obserwowano także nadmiernej sedacji oraz porannych polekowych objawów rezydualnych.

W stanowisku Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu melatonina jest wskazana jako zalecana metoda leczenia IRSWD u dzieci i młodzieży z zaburzeniami neurologicznymi. Nie zalecono jednak jej stosowania u chorych na otępienie, jednocześnie wskazując, że leki nasenne są zdecydowanie przeciwwskazane w tej grupie pacjentów (Auger i wsp. 2015). W polskich zaleceniach wskazano na możliwość leczenia IRSWD melatoniną w dawce początkowo 3–10 mg na 1–2 godziny przed położeniem się do snu. Po 6–12 tygodniach leczenia należy przejść na niższe dawki 0,5–3 mg w celu utrwalenia rytmu snu (Wichniak i wsp. 2017b).

#### Zaburzenie z innym niż 24-godzinnym rytmem snu i czuwania

Zaburzenie z innym niż 24-godzinnym rytmem snu i czuwania cechuje występowanie bezsenności, nadmiernej senności w ciągu dnia (lub obu), które przeplatają się z okresami bezobjawowymi, co wynika z braku synchronizacji między endogennym rytmem okołodobowym a 24-godzinnym cyklem światła-ciemności.

Skuteczność leczenia melatoniną osób z N24SWD oceniano głównie w grupach osób niewidomych, dla



**Tabela 4** Randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia melatoniną zaburzenia z nieregularnym rytmem snu i czuwania oraz zaburzenia z innym niż 24 godzinny rytm snu i czuwania

Badanie	Liczba zbadanych osób/dawka, pora podania melatoniny i czas leczenia	Metody oceny	Wyniki istotne statystycznie
Zaburzeniu z nieregularnym rytmem snu i czuwania (IRSWD)			
Wright i wsp., 2011	22 dzieci z autyzmem w wieku 3–16 lat, dawka początkowa 2 mg, maksymalna 10 mg, 30-40 minut przed planowaną porą snu, 3 miesiące	Dzienniki snu	Skrócenie latencji snu o 47 minut, wydłużenie czasu snu 52 minuty w porównaniu z placebo
Serfaty i wsp., 2002	44 chorych na otępienie w wieku powyżej 65 lat, 6 mg melatoniny o powolnym uwalnianiu, w porze kładzenia się do snu, 2 tygodnie	Aktygrafia	Brak istotnego efektu melatoniny w porównaniu z placebo
Zaburzenie z innym niż 24 godzinnym rytmem snu i czuwania (N24SWD)			
Lockley i wsp., 2000	7 niewidomych osób, 5 mg, o 21.00, przez 35–71 dni	MT6S i kortyzol w moczu Rytm głębokiej temperatury ciała	Zsynchronizowanie rytmu u 4 z 7 pacjentów
Sack i wsp., 2000	7 niewidomych osób, 10 mg, godzinę przed zaplanowaną porą snu, przez 3 do 9 tygodni	PSG Oznaczenia melatoniny w surowicy krwi	Zsynchronizowanie rytmu snu u 6 z 7 pacjentów Poprawa wydajności snu o 16,7% i skrócenie czasu wtrąconego o 77,5 minut w porównaniu ze stosowaniem placebo
Hack i wsp., 2003	10 niewidomych pacjentów, 0,5 mg, 21.00, 26–81 dni	Kortyzol i MT6S dzienniki snu	Zsynchronizowanie rytmu u 7 z 10 pacjentów Skrócenie czasu czuwania wtrąconego o 13 minut, wydłużenie czasu snu o 39 minut, przyspieszenie wybudzenia porannego ze snu o 15 minut, zmniejszenie liczby i czasu trwania drzemek w ciągu dnia w porównaniu z leczeniem placebo

PSG – polisomnografia, MT6S – 6-sulfatoksymelatonina

których jest to zalecana metoda leczenia (Auger i wsp. 2015, Wichniak i wsp. 2017b). W przypadku osób widzących z N24SWD brak jest danych dla wydania takiego zalecenia (Auger i wsp. 2015). Leczenie melatoniną u osób z N24SWD należy rozpoczynać po zrównaniu się ich fazy snu z pożądaną przez pacjentów porą snu.

Lockley i wsp. (2000) przez okres od 5 do 10 tygodni prowadzili leczenie melatoniną w dawce 5 mg podawanej o godzinie 21.00 w porównaniu z placebo u 5 niewidomych osób w pojedynczo zaślepionym badaniu w układzie naprzemiennym. Dwóch kolejnych pacjentów otrzymało tylko leczenie melatoniną. Zsynchronizowanie rytmu okołodobowego do 24-godzinnego uzyskano u 4 z 7 pacjentów, co oceniano przez pomiar stężenia 6-sulfatoksymelatoniny w moczu i kortyzolu w ślinie.

Sack i wsp. (2000) ocenili skuteczność melatoniny w leczeniu 7 niewidomych pacjentów z N24SWD podawanej w dawce 10 mg około godzinę przed preferowaną porą położenia się do snu w randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym w układzie naprzemiennym. Wysoką dawkę melatoniny (10 mg) wybrano opierając się na wcześniejszym badaniu autorów, w którym nie stwierdzano wystarczającej skuteczności melatoniny w dawce 5 mg podawanej przez 3 tygodnie o godzinie 22.00 (Sack i wsp. 1991). Leczenie dawką 10 mg

było kontynuowane przez 3–9 tygodni. Zsynchronizowanie rytmu okołodobowego do 24-godzinnego, co oceniano przez oznaczenia stężenia melatoniny w próbkach krwi pobieranych przez jedną dobę co godzinę, uzyskano u 6 z 7 pacjentów. Zsynchronizowanie rytmu powiązane było z poprawą wydajności snu i zmniejszeniem czuwania wtrąconego, co oceniano przez wykonanie badania polisomnograficznego. Po zakończeniu leczenia melatoniną ponownie obserwowano wystąpienie rytmu nie-24-godzinnego. Z tego powodu w dodatkowej analizie u 3 pacjentów trzy miesiące po zakończeniu poprzedniego leczenia ponownie zsynchronizowano rytm okołodobowy do 24 godzin, stosując melatoninę w dawce 10 mg, po czym dawkę melatoniny stopniowo zmniejszono w ciągu kolejnych 3 miesięcy do dawki 0,5 mg. Mimo stopniowego zmniejszenia dawki melatoniny po zakończeniu jej podawania ponownie obserwowano powrót pacjentów do nie-24-godzinnego rytmu snu. Wyniki tego badania wskazują na celowość rozważenia długotrwałego stosowania melatoniny u osób niewidomych z zaburzeniami rytmu snu.

Hack i wsp. (2003) ocenili leczenie melatoniną, stosowane przez 26–81 dni w dawce 0,5 mg podawanej o godzinie 21.00 w grupie 10 niewidomych pacjentów z N24SWD w porównaniu z placebo w randomizowanym

pojedynczo zaślepionym badaniu klinicznym w układzie naprzemiennym. Rytm okołodobowy był oceniany przez pomiar wydzielania kortyzolu i 6-sulfatoksymelatoniny w moczu. Zsynchronizowanie rytmu snu do 24-godzinnego osiągnięto u 7 z 10 pacjentów. W czasie leczenia melatoniną obserwowano również wydłużenie czasu snu nocnego oraz zmniejszenie liczby i skrócenie czasu trwania drzemek w ciągu dnia.

W polskich zaleceniach na temat leczenia melatoniną N24SWD podobnie jak w przypadku IRSWD wskazano na możliwość stosowania melatoniny w dawce początkowo 3–10 mg na 1–2 godziny przed położeniem się do snu. Po 6–12 tygodniach leczenia należy przejść na niższe dawki 0,5–3 mg w celu utrwalenia rytmu snu (Wichniak i wsp. 2017b).

### Zaburzenie snu i czuwania związane z pracą zmianową

Zaburzenia snu i czuwania związane z pracą zmianową definiowane są jako występowanie bezsenności i/lub nadmiernej senności z towarzyszącym skróceniem całkowitego czasu snu, powodowane powtarzającą się koniecznością pracy w godzinach, które pokrywają się z czasem przeznaczanym zwykle na sen.

Skuteczność różnych interwencji terapeutycznych w leczeniu SWD została oceniona w 2014 roku przez konsorcjum Cochrane (Liira i wsp. 2014). W analizie uwzględniono 10 badań oceniających skuteczność leczenia melatoniną. Zakres stosowanych dawek był szeroki, od 1 do 10 mg, a najczęściej stosowane dawki to 3 i 5 mg. W 7 z 10 ocenianych badań stwierdzono skuteczność melatoniny jako interwencji wydłużającej czas snu w SWD zarówno po nocnej zmianie w ciągu dnia, jak i snu nocnego.

W polskich standardach leczenia SWD zalecono stosowanie melatoniny po powrocie do domu ze zmiany nocnej w dawce 0,5–3 mg, natomiast w dni wolne od pracy oraz przy przejściu na wcześniejszą zmianę, jeśli są trudności z zaśnięciem, w dawce 3–5 mg około 3 godziny przed planowaną porą snu (Wichniak i wsp. 2017a, Wichniak i wsp. 2017b). Standardy Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu z 2007 roku (Morgenthaler i wsp. 2007) zalecały stosowanie melatoniny w celu poprawy snu w trakcie dnia po nocnej zmianie w dawce 1,8–3 mg.

### Zaburzenie snu i czuwania związane ze zmianą strefy czasu

Rozpoznanie zaburzeń snu i czuwania związane ze zmianą strefy czasu jest uzasadnione, jeśli spełnione są następujące kryteria: 1) występuje bezsenność i/lub nadmierna senność, którym towarzyszy skrócenie całkowitego czasu snu, spowodowane podróżą lotniczą

i zmianą co najmniej dwóch stref czasu; 2) zaburzeniom snu i czuwania towarzyszy pogorszenie funkcjonowania, ogólne złe samopoczucie lub objawy somatyczne (np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe) przez co najmniej 1–2 dni po podróży; 3) zaburzeń snu nie można wyjaśnić innymi czynnikami, np. niedoborem snu przed i w trakcie podróży, przyjmowaniem substancji psychoaktywnych w podróży (alkoholu, leków).

Suhner i wsp. (2001) ocenili skuteczność melatoniny w dawce 5 mg w porównaniu z zolpidemem w dawce 10 mg, skojarzonej terapii melatonina 5 mg/zolpidem 10 mg oraz placebo w zmniejszaniu objawów JLD w grupie 137 ochotników w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym w układzie równoległym. Leki podawano w trakcie podróży lotniczej w kierunku wschodnim (z USA do Szwajcarii) oraz przez kolejne 4 dni po wylądowaniu w porze kładzenia się do snu. Sen i samopoczucie psychiczne oceniano za pomocą dzienników snu i skal klinicznych. Stwierdzono, że w porównaniu z placebo zarówno zolpidem, jak i melatonina istotnie zmniejszają objawy JLD. Działanie zolpidemu było skuteczniejsze niż melatoniny, szczególnie w czasie snu podczas podróży lotniczej, jednak miało to związek ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych: nudności, wymiotów, zaburzeń pamięci i zachowań zbliżonych do somnambulizmu.

We wcześniejszym badaniu ta sama grupa autorów (Suhner i wsp. 1998) poszukiwała odpowiedzi na pytanie, jaka dawka i postać farmaceutyczna melatoniny są najbardziej korzystne w leczeniu objawów JLD. W badaniu wzięło udział 320 ochotników, którzy otrzymali leczenie melatoniną o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 0,5 mg, melatoniną o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 mg, melatoniną o powolnym uwalnianiu w dawce 2 mg lub placebo. Leki były podawane w porze kładzenia się do snu przez 4 dni po podróży lotniczej w kierunku wschodnim ze zmianą 6–8 stref czasu. Obie dawki melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu były bardziej skuteczne niż melatonina o powolnym uwalnianiu. Dawka 0,5 mg była prawie tak samo skuteczna jak dawka 5 mg z wyjątkiem „efektu nasennego”. Dawka 5 mg melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu istotnie poprawiała subiektywną jakość snu oraz skracając latencję snu.

W zapobieganiu i leczeniu JLD w polskich standardach zalecono następujące schematy przyjmowania melatoniny. W trakcie podróży lotniczych w kierunku wschodnim melatoninę należy przyjmować przez dwa–trzy dni przed podróżą w dawce 3–5 mg co najmniej 3 godziny przed planowanym zaśnięciem, po wylądowaniu zaś w dawce 3–5 mg na godzinę przed planowanym zaśnięciem i kontynuować terapię przez kilka dni. W trakcie podróży lotniczych w kierunku zachodnim melatoninę należy zacząć przyjmować po wylądowaniu w dawce 3–5 mg na godzinę przed planowanym zaśnięciem, które powinno nastąpić możliwie jak najpóźniej i kontynuować przez kilka dni. Dodatkowo w przypadku zbyt wczesnego wybudzenia

się ze snu można przyjąć melatoninę w niskiej dawce 0,5–1 mg (Wichniak i wsp. 2017a).

### Bezsennaść u osób po 55. roku życia

Melatonina w dawce 2 mg i w formie o przedłużonym uwalnianiu została zarejestrowana w 2007 roku przez Europejską Agencję Leków (EMA) do krótkotrwałego leczenia bezsennaści u osób od 55. roku życia. Zalecana pora przyjmowania leku to 1–2 godziny przed planowaną porą snu. Skuteczność melatoniny w tym wskazaniu wykazano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych (Wade i wsp. 2008, Luthringer i wsp. 2009, Lemoine i wsp. 2007) opartych na zbliżonym protokole. Leczenie prowadzono przez 3 tygodnie. Subiektywna ocena jakości snu i czuwania w ciągu dnia wykonywana była za pomocą Kwestionariusza Oceny Snu Leeds, obiektywna ocena snu z użyciem polisomnografii została wykonana tylko w jednym badaniu (Luthringer i wsp. 2009). Wykazano w nim, że leczenie bezsennaści u osób w wieku od 55. roku życia melatoniną o przedłużonym działaniu nie tylko poprawia subiektywne zadowolenie z jakości snu, ale też prowadzi do skrócenia latencji snu, o 9 minut większego niż w przypadku podania placebo. Nie zarejestrowano istotnych różnic w porównaniu z placebo w zakresie poprawy wydajności snu oraz skrócenia czasu czuwania wtrąconego.

Aktualnie w opiniach ekspertów oraz części towarzystw naukowych melatonina o przedłużonym uwalnianiu ze względu na korzystny profil tolerancji znacznie przewyższający leki nasenne może być rozważana jako jedna z podstawowych interwencji farmakologicznych w leczeniu bezsennaści u osób od 55. roku życia, z możliwością przedłużenia leczenia nawet do 3 miesięcy (Lemoine i Zisapel, 2012, Wilson i wsp. 2010). W praktyce klinicznej często stosowane jest jeszcze dłuższe podawanie tego leku. W innych grupach wiekowych stosowane melatoniny w celu leczenia bezsennaści nie jest jednak zalecane (Riemann i wsp. 2017, Sateia i wsp. 2017).

W przypadku braku możliwości zastosowania melatoniny o przedłużonym uwalnianiu, doświadczenie

kliniczne wskazuje także na możliwość użycia melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu. Powinna być ona jednak przyjęta później, w ciągu 1 godziny przed położeniem się do snu. Ze względu na krótki okres półtrwania tej formy melatoniny w zaburzeniach utrzymania snu zasadne wydaje się również użycie wyższej dawki, czyli 5 mg, aby wyższe stężenie leku utrzymywało się również w drugiej połowie nocy.

### Podsumowanie

Podstawowym celem leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania jest zsynchronizowanie rozregulowanych rytmów biologicznych, nie tylko snu, ale też wielu innych procesów fizjologicznych. Jest to możliwe w wyniku stosowania w leczeniu interwencji chronoterapeutycznych. Powszechnie stosowane w Polsce w leczeniu CRSWD leki nasenne, choć mogą łagodzić objawy, nie są skuteczną formą leczenia. Melatonina jest podstawową farmakologiczną metodą leczenia zaburzenia z opóźnioną fazą snu i czuwania, jest ona zalecana także w leczeniu zaburzenia z nieregularnym rytmem snu i czuwania, zaburzenia z innym niż 24 godzinny rytmem snu i czuwania, zaburzeń snu i czuwania związanych z pracą zmianową i zmianą strefy czasu. W leczeniu zaburzenia z przyspieszoną fazą snu i czuwania leczenie melatoniną oceniane jest niewystarczająco skuteczne, większe korzyści dają interwencje behawioralne i wieczorna fototerapia.

W celu osiągnięcia właściwego efektu terapeutycznego kluczowa jest przede wszystkim właściwa pora przyjęcia leku. Choć dostępne dane z badań naukowych nie wskazują na zależność efektu terapeutycznego od wielkości dawki, a zalecana dawka melatoniny mieści się w szerokim zakresie 0,5–10 mg, w pierwszych 6 tygodniach leczenia korzystne jest stosowanie wyższych dawek, czyli 5 mg, a w zaburzeniach neuropsychiatrycznych u dzieci nawet do 10 mg/dobę.

Leczenie melatoniną powinno być uzupełniane interwencjami behawioralnymi, szczególnie istotne jest poinformowanie pacjenta o konieczności unikania ekspozycji na światło po jej przyjęciu. ■

Conflict of interest was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

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.

The authors received remuneration from LEK-AM, the producer of Melatonina LEKAM, for lectures, training and scientific consultations as well as financial support for travelling to congresses and scientific projects. / Autorzy otrzymywali honoraria za wykłady, szkolenia i konsultacje naukowe oraz wsparcie finansowe wyjazdów kongresowych i projektów naukowych od firmy LEK-AM producenta Melatoniny LEKAM. All the authors have participated in the writing of the paper, have read the final version of the paper and agree with the opinions contained therein. / Wszyscy autorzy uczestniczyli

w napisaniu pracy, zapoznali się z jej ostateczną wersją i zgadzają się z zawartymi w niej poglądami.

## References / Piśmiennictwo

- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3). Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL. 2014.
- Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 25–39.
- 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: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 1199–1236.
- Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E *et al.* Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 2001; 21: 6405–6412.
- Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3325–3331.
- Hack LM, Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects. *J Biol Rhythms* 2003; 18: 420–429.
- Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med* 2001; 63: 40–48.
- 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. *J Sleep Res* 2007; 16: 372–380.
- Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 895–905.
- Liira J, Verbeek JH, Costa G, Driscoll TR, Sallinen M, Isotalo LK *et al.* Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD009776.
- Lockley SW, Skene DJ, James K, Thapan K, Wright J, Arendt J. Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *J Endocrinol* 2000; 164: R1–R6.
- 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: 239–249.
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B *et al.* Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007; 30: 1445–1459.
- Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep* 2005; 28: 1271–1278.
- Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Med* 2010; 11: 131–136.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc GL, Ellis JG *et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675–700.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV *et al.* Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007; 30: 1484–1501.
- Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000; 343: 1070–1077.
- Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Stevenson J, Keith LD. Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms* 1991; 6: 249–261.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307–349.
- Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 1120–1127.
- Smits MG, Nagtegaal EE, van der HJ, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001; 16: 86–92.
- Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P *et al.* Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 111–115.
- Suhner A, Schlagenhauf P, Hofer I, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med* 2001; 72: 638–646.
- Suhner A, Schlagenhauf P, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. *Chronobiol Int* 1998; 15: 655–666.
- van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 233–241.
- van Geijlswijk I, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 212: 379–391.
- van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, van der Heijden KB, Oort FJ. Effects of Melatonin and Bright Light Treatment in Childhood Chronic Sleep Onset Insomnia With Late Melatonin Onset: A Randomized Controlled Study. *Sleep* 2017; 40.
- Wade A, Zisapel N, Lemoine P. Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia: targeting quality of sleep and morning alertness. *Aging Health* 2008; 4: 11–21.
- Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M *et al.* Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 648–652.
- Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M *et al.* Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania opracowane przez Polskie Towarzystwo Badań nad Snem i Sekcję Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część I:

- Fizjologia, metody oceny i oddziaływania terapeutyczne. *Psychiatr Pol* 2017a; 51: 793–813.
32. 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 Badan nad Snem i Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2: diagnoza i leczenie. *Psychiatr Pol* 2017b; 51: 815–832.
33. 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: 1577–1601.
34. Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, rson-Day B, Allgar V *et al.* Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 2011; 41: 175–184.
35. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 383–410.