

**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**

**Treatment guidelines for Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders
of the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological
Psychiatry of the Polish Psychiatric Association. Part I. Physiology,
assessment and therapeutic methods**

Adam Wichniak¹, Konrad S. Jankowski², Michał Skalski³,
Krystyna Skwarło-Sońta⁴, Jolanta B. Zawilska⁵, Marcin Żarowski⁶,
Ewa Poradowska¹, Wojciech Jernajczyk⁷

¹ III Klinika Psychiatryczna i Ośrodek Medycyny Snu IPiN w Warszawie

² Wydział Psychologii UW

³ Klinika Psychiatryczna WUM

⁴ Zakład Fizjologii Zwierząt, Wydział Biologii UW

⁵ Zakład Farmakodynamiki UM w Łodzi

⁶ Pracownia Polisomnografii i Badań Snu,

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁷ Zakład Neurofizjologii Klinicznej, Ośrodek Medycyny Snu IPiN w Warszawie

Badanie nie było sponsorowane.

Deklaracja konfliktu interesów:

Adam Wichniak otrzymywał honoraria oraz wsparcie finansowe wyjazdów kongresowych od firm: Angelini, Lekam, Lundbeck i Servier. Michał Skalski otrzymywał honoraria oraz wsparcie finansowe wyjazdów kongresowych od firmy Angelini. Konrad Jankowski, Krystyna Skwarło-Sońta, Jolanta B. Zawilska, Marcin Żarowski oraz Wojciech Jernajczyk deklarują brak konfliktu interesów.

Summary

Majority of the physiological processes in the human organism are rhythmic. The most common are the diurnal changes that repeat roughly every 24 hours, called circadian rhythms. Circadian rhythms disorders have negative influence on human functioning. The aim of this article is to present the current understanding of the circadian rhythms physiological role, with particular emphasis on the circadian rhythm sleep-wake disorders (CRSWD), principles of their diagnosis and chronobiological therapy. The guidelines are based on the review of recommendations from the scientific societies involved in sleep medicine and the clinical experiences of the authors. Researchers participating in the preparation of guidelines were invited by the Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association, based on their significant contributions in circadian rhythm research and/or clinical experience in the treatment of such disorders. Finally, the guidelines were adjusted to the questions and comments given by the members of both Societies. CRSWD have a significant negative impact on human health and functioning. Standard methods used to assess CRSWD are sleep diaries and sleep logs, while the actigraphy, when available, should be also used. The most effective methods of CRSWD treatment are melatonin administration and light therapy. Behavioral interventions are also recommended. A fourteen-day period of sleep-wake rhythm assessment in CRSWD enables accurate diagnosis, adequate selection of chronobiological interventions, and planning adequate diurnal timing of their application. This type of assessment is quite easy, low-cost, and provides valuable indications how to adjust the therapeutic approach to the circadian phase of the particular patient.

Słowa kluczowe: rytm okołodobowy, metody oceny, fizjologia,

Key words: circadian rhythm, assessment, physiology

Wstęp

W dwuczynnikowym modelu regulacji snu rytm okołodobowy, obok procesu homeostatycznego, jest podstawowym mechanizmem wpływającym na długość, jakość i porę snu [1, 2]. Postęp techniczny, powszechne narażenie na sztuczne oświetlenie w godzinach wieczornych i nocnych przy niskiej ekspozycji na światło słoneczne w ciągu dnia, brak aktywności fizycznej, wielogodzinna aktywność umysłowa w ciągu dnia, a często również w okresie bezpośrednio poprzedzającym położenie się do snu, nieregularne pory posiłków, praca zmianowa i/lub nieregularny rytm pracy sprawiają, że zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania (Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders – CRSWD), objawiające się m.in. złą jakością snu i pogorszeniem sprawności psychofizycznej w ciągu dnia, należą do częstych problemów zdrowotnych społeczeństwa krajów rozwiniętych. Jednocześnie wiedza lekarzy oraz świadomość społeczna na temat fizjologicznego znaczenia rytmu okołodobowego i zasad leczenia jego zaburzeń nie są wystarczające. Bardzo często w tych przypadkach stosowane są metody takie jak w leczeniu bezsenności, szczególnie często leki nasenne, których skuteczność w leczeniu CRSWD jest niska.

Cel

Celem artykułu jest przedstawienie zaleceń polskich ekspertów dotyczących zasad rozpoznawania i leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego. Część pierwsza zaleceń

przedstawia aktualny stan wiedzy na temat fizjologii rytmu okołodobowego, zasad jego oceny oraz stosowania chronobiologicznych oddziaływań terapeutycznych. W części drugiej przedstawione zostaną zasady rozpoznawania i leczenia CRSWD [3].

Metoda

Artykuł powstał na podstawie wykładów wygłoszonych w dwóch sesjach oraz dyskusji na spotkaniu roboczym ekspertów, które odbyły się podczas IX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem w Gnieźnie w kwietniu 2016 roku. Przedstawione zalecenia proponowane jako standard leczenia CRSWD w Polsce oparte są na analizie zaleceń opublikowanych przez inne towarzystwa naukowe [4–6], trzecim wydaniu Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu [7] oraz opiniach autorów. Do udziału w panelu ekspertów zaproszone zostały przez Zarządy Towarzystwa i Sekcji osoby posiadające znaczący dorobek naukowy w zakresie badań nad rytmem okołodobowym i/lub wieloletnie doświadczenie kliniczne w leczeniu jego zaburzeń. Dodatkowo na ostateczną formę opublikowanych zaleceń istotny wpływ miały pytania zadawane przez uczestników wymienionego powyżej zjazdu naukowego oraz uwagi nadesłane przez członków Towarzystwa i Sekcji.

Rytm okołodobowy: fizjologia i znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu

Zamieszkiwanie naszej planety przez organizmy żywe, łącznie z człowiekiem, wymagało dostosowania przebiegu procesów fizjologicznych i behawioru do warunków 24-godzinnej doby, będącej konsekwencją ruchu obrotowego Ziemi wokół własnej osi. Nieuchronna sekwencja dnia i nocy wymusiła powstanie mechanizmów adaptacyjnych, które pozwalają przewidywać ich następstwo i odpowiednio przygotowywać organizm do kolejnych wyzwań behawioralnych i metabolicznych. Jest bowiem oczywistością, że często przeciwstawne procesy fizjologiczne, jak ruch i spoczynek lub sen i czwanie, nie mogą odbywać się jednocześnie ani toczyć się zawsze z tą samą intensywnością. To uzasadnia potrzebę istnienia endogennego mechanizmu, generującego i synchronizującego w czasie przebieg większości procesów fizjologicznych człowieka. Mechanizm ten nazwano zegarem biologicznym, a przebiegające pod jego dyktando procesy to rytmy dobowe (i cykle sezonowe) [8–11]. Rytmami dobowymi określamy przebieg zmian nasilenia procesów fizjologicznych w ciągu doby, w których obserwujemy wartości maksymalne i minimalne, powtarzające się w kolejnych dobach z tą samą regularnością. Ponieważ w warunkach braku synchronizatorów zewnętrznych („dawców czasu”, niem. *Zeitgebers*) prawie nigdy nie trwają one dokładnie 24 godziny – nazwano je rytмами okołodobowymi. Źródłem tych regularnych zmian jest centralny zegar biologiczny, który u człowieka występuje w podwzgórzowej części ośrodkowego układu nerwowego, w parzystych strukturach nazwanych jądrami nadskrzyżowaniowymi (*suprachiasmatic nuclei* – SCN) [9]. Dzięki postępowi biologii molekularnej mechanizm leżący u podstaw pracy zegara biologicznego został rozszyfrowany dość dokładnie, co ujawniło jego uniwersalność. Oznacza to, że zasada funkcjonowania zegara mo-

lekularnego u wszystkich organizmów ziemskich jest taka sama, różne są natomiast praktyczne sposoby jego organizacji [12]. Zawsze jednak mechanizm ten polega na rytmicznym włączaniu i wyłączaniu transkrypcji genów szczególnego rodzaju, tzw. genów zegarowych, dzięki czemu kontrolowane przez nie procesy przebiegają w ciągu doby z odpowiednim nasileniem [13]. Aby jednak funkcjonowanie organizmu jako całości przebiegało zgodnie ze zmianami zachodzącymi w otaczającym nas świecie, praca endogenego zegara musi odbywać się pod dyktando tych zmian – mówimy zatem o synchronizacji zegara ze środowiskiem zewnętrznym. Rolę czynników synchronizujących pełnią czytelne sygnały środowiskowe (tzw. dawcy czasu), z których najistotniejszym dla zegara w SCN jest światło, a ściślej następujące po sobie okresy światła i ciemności, czyli dzień i noc. Od nich zależą pory aktywności i spoczynku (snu), które dla człowieka i wielu gatunków zwierząt wyznaczają nocny sen i dzienne czuwanie, podczas gdy nocne gatunki zwierząt w odwrotny sposób zagospodarowują swoją dobę, tj. śpią w dzień, a aktywność ruchową i wszelką inną podejmują w nocy [8].

Zegar SCN jest centralnym (ang. master clock), ale nie jedynym mechanizmem kontrolującym rytmiczny przebieg procesów fizjologicznych, bowiem w większości narządów funkcjonują tzw. zegary peryferyczne, których organizacja molekularna jest podobna. Najlepiej poznane zegary peryferyczne zlokalizowano w wątrobie, tkance tłuszczowej i przewodzie pokarmowym. Dla nich dawcami czasu są: pora pobierania pokarmu, jego ilość i skład, a wysyłane stamtąd sygnały nerwowo-hormonalne kontrolują zarówno podporządkowane procesy, jak i modyfikują zwrotnie pracę zegara centralnego [14]. Jeśli zatem w otoczeniu zaistnieją okoliczności zaburzające pracę zegarów peryferycznych, wpływają one zarazem na zegar centralny [10]. Wynika z tego, że nad homeostazą organizmu czuwa złożony system zegarowy, którego funkcjonowanie w znacznym stopniu zależy od warunków życia, a wszelkie sytuacje desynchronizujące pracę zegarów, np. światło w nocy czy związane z pracą zmianową albo podróżami transkontynentalnymi zmienione pory snu i posiłków, odbijają się niekorzystnie na funkcjonowaniu organizmu, prowadząc m.in. do bezsenności, depresji czy zaburzeń metabolicznych (otyłość, cukrzyca typu II), zaliczanych do tzw. chorób cywilizacyjnych [15].

Do procesów i parametrów fizjologicznych, które w organizmie człowieka wykazują rytmikę okołodobową, należą m.in. sen i czuwanie, temperatura ciała, metabolizm i homeostaza energetyczna, rytm pracy serca, opory naczyń obwodowych i ciśnienie tętnicze krwi, lepkość krwi i aktywność fibrynolityczna osocza, synteza i uwalnianie cytokin prozapalnych oraz hormonów (kortyzolu, melatoniny, prolaktyny, hormonu wzrostu), niezwiązana z pokarmem sekrecja soku żołądkowego, przepływ i objętość wydechowa płuc. Rytm okołodobowe zmieniają się w ciągu życia. U noworodków występują rytmy ultradiurnalne, czyli rytmy snu i aktywności o okresie kilku godzin. W miarę starzenia się zmieniają się dwa podstawowe parametry rytmiki okołodobowej: zmniejsza się amplituda rytmów poszczególnych procesów oraz skraca okres rytmu okołodobowego. W skrajnych przypadkach ludzie w podeszłym wieku mogą utracić rytmikę okołodobową. U osób cierpiących na chorobę Alzheimera postępujący spadek aktywności i liczby neuronów SCN doprowadza do utraty zdolności tej struktury do koordynowania pracy pozostałych zegarów okołodobowych [11].

4	O której godzinie faktycznie poszedłeś/poszłaś spać?							
5	Ile minut minęło zanim zasnąłeś/aś?							
6	O której godzinie ostatecznie obudziłeś/aś się tego dnia?							
7	Czy korzystałeś/aś z pomocy budzika?							
8	O której godzinie wstałeś/aś z łóżka?							
9	Jakość Twojego snu minionej nocy była:	<input type="checkbox"/> Bardzo zła <input type="checkbox"/> Zła <input type="checkbox"/> Przeciętna <input type="checkbox"/> Dobra <input type="checkbox"/> Bardzo dobra	<input type="checkbox"/> Bardzo zła <input type="checkbox"/> Zła <input type="checkbox"/> Przeciętna <input type="checkbox"/> Dobra <input type="checkbox"/> Bardzo dobra	<input type="checkbox"/> Bardzo zła <input type="checkbox"/> Zła <input type="checkbox"/> Przeciętna <input type="checkbox"/> Dobra <input type="checkbox"/> Bardzo dobra	<input type="checkbox"/> Bardzo zła <input type="checkbox"/> Zła <input type="checkbox"/> Przeciętna <input type="checkbox"/> Dobra <input type="checkbox"/> Bardzo dobra	<input type="checkbox"/> Bardzo zła <input type="checkbox"/> Zła <input type="checkbox"/> Przeciętna <input type="checkbox"/> Dobra <input type="checkbox"/> Bardzo dobra	<input type="checkbox"/> Bardzo zła <input type="checkbox"/> Zła <input type="checkbox"/> Przeciętna <input type="checkbox"/> Dobra <input type="checkbox"/> Bardzo dobra	<input type="checkbox"/> Bardzo zła <input type="checkbox"/> Zła <input type="checkbox"/> Przeciętna <input type="checkbox"/> Dobra <input type="checkbox"/> Bardzo dobra
10	Komentarz (opcjonalnie)							

Instrukcja wypełniania chronobiologicznego dziennika snu:

- Dziennik snu powinien być wypełniany każdego dnia, najlepiej w ciągu godziny od wstania z łóżka, kiedy najłatwiej można sobie przypomnieć przebieg snu.
- Należy używać 24-godzinny formatu czasu. Na przykład zamiast godziny 10:30 wieczorem należy wpisać 22:30. Dzięki temu nie będzie wątpliwości, czy sen występował w typowych czy nietypowych godzinach.
- Dziennik może być używany przez osoby o nietypowych godzinach snu – pytania należy wtedy odnieść do głównego (najdłuższego) epizodu snu.

Wyjaśnienie dotyczące poszczególnych pytań:

1. Dzisiejsza data: należy wpisać datę wypełnienia dziennika, czyli datę dnia wstania z łóżka.
2. Czy to Twój dzień wolny?: proszę wpisać „T”, jeśli dzień jest wolny od pracy/szkoły, lub „N”, gdy był to dzień roboczy. Dotyczy dnia po wstaniu z łóżka, czyli określonego datą wpisaną w pytaniu 1.
3. O której godzinie położyłeś/aś się do łóżka? Godzina położenia się do łóżka może nie być tą samą godziną, kiedy faktycznie poszedłeś spać. Niektóre osoby zanim faktycznie pójda spać, leżą w łóżku, np. czytając książkę czy oglądając telewizję. Inni natomiast kładą się do łóżka i od razu starają się zasnąć.
4. O której godzinie faktycznie poszedłeś/poszłaś spać? Godzina, kiedy faktycznie podjąłeś decyzję, żeby zacząć starać się zasnąć. Dla niektórych osób jest to ta sama godzina, kiedy kładą się do łóżka.
5. Ile czasu minęło zanim zasnąłeś/aś? Jest to szacunkowy czas (w minutach), który uważasz że upłynął od momentu, kiedy poszedłeś spać (pytanie 4) do momentu zapadnięcia w sen.

6. O której godzinie ostatecznie obudziłeś/aś się tego dnia? Chodzi o ostateczne wybudzenie ze snu, po którym już nie spałeś, tylko wstałeś z łóżka.
7. Czy korzystałeś/aś z pomocy budzika? Korzystanie z pomocy budzika oznacza, że wybudzenie nastąpiło jako bezpośredni efekt dźwięku budzika lub innej pomocy mającej na celu obudzenie (np. budzenie na telefon, budzenie przez współlokatora itp.). Jeśli ktoś samodzielnie obudził się przed dźwiękiem budzika, to nie skorzystał z jego pomocy (należy wpisać „nie”).
8. O której godzinie wstałeś/aś z łóżka? Godzina wstania z łóżka może być taka sama lub późniejsza niż godzina ostatecznego wybudzenia. Niektóre osoby po ostatecznym obudzeniu się robią jeszcze jakieś rzeczy przed wstaniem, np., czytają książkę czy sprawdzają pocztę elektroniczną.
9. Jakość Twojego snu minionej nocy? Chodzi o Twoją subiektywną ocenę, czy sen był dobry, czy nie.
10. Komentarz (opcjonalnie). Jeśli Twój sen był zaburzony jakimś niecodziennym wydarzeniem (np. choroba, nietypowe odgłosy z zewnątrz, głośne zachowanie sąsiadów), należy zrobić krótki komentarz opisujący, co mogło zaburzyć sen w tej konkretnej dobie.

Najbardziej trafna dla oceny rytmu okołodobowego jest analiza czasu występowania snu, kiedy nie jest on ograniczony zaplanowanym budzeniem, np. w dni wolne od pracy lub szkoły. Dziennik snu powinien być wypełniany raz dziennie, każdego dnia, w ciągu godziny po obudzeniu się, aby zmniejszyć ryzyko zapomnienia przebiegu snu.

Skale oceny chronotypu są metodami samoopisowymi do wypełniania przez pacjenta. Nie dostarczają one tak precyzyjnego opisu funkcjonowania organizmu jak dzienniki snu. Mogą za to zostać użyte do szybkiej (w ciągu 10 minut), wstępnej oceny rytmu okołodobowego (np. gdy pacjent oczekuje na poradę lekarską). Wskazane jest stosowanie skali poranności CSM [20], która jest udoskonaloną wersją popularnego kwestionariusza Horne'a i Östberga – Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) [21]. Obie skale są dostępne w polskiej wersji językowej [19, 22]. Skala poranności składa się z 13 pytań jednokrotnego wyboru; wyższe wartości wyniku ogólnego wskazują na większą poranność, niższe wartości – na wieczorność. Czas samodzielnego wypełnienia przez pacjenta skali poranności nie przekracza 5 minut. Dla precyzyjniejszego opisu rytmu okołodobowego wyniki można analizować w podskalach Porannego Afektu (pytania 3–6, 11, 12) oraz Preferencji Okołodobowych (1, 2, 7–10, 13) [19, 22]. Ocena rytmu okołodobowego może być też oparta na pytaniach zawartych w Monachijskim Kwestionariuszu Chronotypu (Munich Chronotype Questionnaire – MCTQ) [23], który zawiera pytania podobne do tych w dziennikach snu, z tym że dotyczą one typowego tygodnia w ostatnim czasie, a nie jak w przypadku dziennika snu – minionej doby. MCTQ był używany w badaniach na polskich próbach [19] i jest dostępny w polskiej wersji językowej.

Diagnoza zaburzeń rytmu okołodobowego na podstawie dziennika snu i skal oceny chronotypu jest uzasadniona w przypadku stwierdzenia poniższych charakterystycznych cech wzorca snu.

W zespole opóźnionej fazy snu i czuwania:

- 1) stwierdza się znacznie późniejsze godziny wstawania w dni wolne w porównaniu z dniami roboczymi,
- 2) długość snu w dni robocze jest skrócona poniżej 7 godzin i dłuższa niż 8 godzin w dni wolne od pracy,
- 3) latencja snu w dni robocze wynosi powyżej 30 minut lub dłużej, jeśli godzina pójścia spać jest wcześniejsza niż w dni wolne; w dni wolne, w które badany kładzie się do łóżka o preferowanej przez siebie późnej porze, latencja snu mieści się w granicach normy (to jest poniżej 15–30 minut odpowiednio dla osób przed i po 30 r.ż.),
- 4) w skali poranności stwierdza się niski wynik ogólny oraz niskie wyniki w obu jej podskalach.

W zespole przyspieszonej fazy snu i czuwania:

- 1) stwierdza się znacznie wcześniejsze godziny wstawania w stosunku do typowych wartości w grupie wiekowej pacjenta,
- 2) charakterystyczną cechą jest wstawanie o tej samej wczesnej porze, również w sytuacji późniejszego niż zwykle pójścia spać,
- 3) w skali poranności stwierdza się wysokie wartości.

W zaburzeniach z nieregularnym rytmem snu i czuwania prowadzenie dziennika snu wymaga często wsparcia przez opiekuna, ponieważ znaczna część osób z tym zaburzeniem to dzieci z chorobami neurorozwojowymi lub osoby starsze z chorobami neurodegeneracyjnymi. Charakterystyczne jest stwierdzenie kilku epizodów snu w ciągu doby (minimum 3), zamiast jednego głównego. W takich sytuacjach zamiast standardowego dziennika snu w formie tabelarycznej należy zalecić prowadzenia graficznego rejestru snu, w którym badany zaznacza godziny, kiedy spał, kiedy nie mógł zasnąć oraz kiedy drzemał (ryc. 2). Zalecany czas prowadzenia rejestru to co najmniej 14 dni.

W zaburzeniach z nie 24-godzinnym rytmem snu i czuwania (N24SWD) w prowadzeniu rejestru snu najczęściej wskazana jest pomoc innej osoby, ponieważ większość z tych pacjentów to osoby niewidome. W rejestrze snu stwierdza się sukcesywne przesuwanie czasu występowania głównego epizodu snu na godziny późniejsze (w rzadkich przypadkach na wcześniejsze).

Metody oceny rytmu okołodobowego – markery biologiczne

Podstawową biologiczną metodą oceny rytmu okołodobowego jest ocena rytmu spoczynku i aktywności, czyli aktygrafia. Badanie to jest wykonywane za pomocą małych rejestratorów, które zawierają czujnik ruchu i światła, a wyglądem i wielkością podobne są do zegarka i zwykle tak jak zegarek noszone są na nadgarstku ręki niedominującej. Aktygrafia i dzienniki/rejestry snu są zazwyczaj wspólnie używane w diagnozie, co pozwala na obiektywną i subiektywną ocenę snu pacjenta. Poza oceną snu – czasu kładzenia się do łóżka, latencji snu, czasu snu, wydajności snu (stosunek

Imię i Nazwisko:

Przykład:

Data:	0:00	6:00	12:00	18:00	24:00		Uwagi:
..... Pn						
..... Wt						
..... Śr						
..... Cz						
..... Pt						
..... So						
..... Nd						

Rycina 2. Graficzny rejestr snu (adaptacja, za zgodą, dziennika snu stosownego w Ośrodku Medycyny Snu Uniwersytetu w Ratyźbonie)

Instrukcja: rejestr należy wypełnić po każdym epizodzie snu. Oprócz danych dotyczących snu, drzemek lub braku możliwości snu w rejestrze można zaznaczać gwiazdką pory innych czynności, np. przyjęcia leków. W kratkę poprzedzającą z lewej strony pole „Uwagi” należy wpisać subiektywną ocenę jakości głównego epizodu snu w ustalonej z lekarzem skali, np. 1–6. Można to pole wykorzystać również do subiektywnej oceny przez pacjenta innych ważnych parametrów, np. nastroju, nasilenia senności itd.

czasu spędzonego we śnie do czasu spędzonego w łóżku wyrażony w procentach), czasu czuwania wtrąconego, godziny budzenia się rano – aktygrafia umożliwi również ocenę drzemek oraz aktywności fizycznej w ciągu dnia. Aktygrafy z wbudowanym czujnikiem światła umożliwiają ponadto pomiar czasu ekspozycji na światło oraz jego intensywność. Dodatkowo można ocenić parametry rytmu okołodobowego, takie jak amplituda, stabilność i zmienność rytmu [24].

Poza aktygrafią obiektywna ocena rytmu okołodobowego może być dokonana przez pomiar procesów fizjologicznych, których zmienność jest w dużym stopniu regulowana przez zegar biologiczny. Do takich pomiarów zaliczamy oznaczenia: początku wzrostu wydzielania melatoniny w ciemności (dim light melatonin onset – DLMO), dobowych zmian stężenia siarczanu 6-hydroksymelatoniny (6-sulphatoxymelatonin – aMT6s) w moczu oraz dobowego rytmu temperatury głębokiej ciała (core body temperature). Spośród nich najczęściej oznacza się DLMO. Osoba poddawana temu badaniu musi przez cały czas pomiaru przebywać w warunkach bardzo słabego oświetlenia, o natężeniu nieprzekraczającym 10 luksów [25]. Badanie odbywa się zwykle w laboratorium wyposażonym w toaletę, z ustawionym niskim natężeniem światła we wszystkich pomieszczeniach, a godziny pomiarów powinny być dostosowane do wskazań klinicznych i wieku pacjenta. W praktyce u większości pacjentów wystarczające jest pobranie co

godzinę próbki śliny, a badanie rozpoczyna się 6 godzin przed typową godziną kładzenia się do snu, wyznaczoną na podstawie uprzedniej rejestracji dziennikiem/rejestrem snu. Pierwsza próbka śliny pobierana jest po godzinie przebywania pacjenta w ciemnym pomieszczeniu, kolejne w godzinnych odstępach czasowych, a ostatnia w okolicach godziny typowego kładzenia się do snu. Oprócz przestrzegania reżimu niskiego natężenia oświetlenia osoba badana nie może jeść ani pić przez 30 minut przed pobraniem każdej próbki śliny, a po spożyciu pokarmu powinna wypłukać usta wodą. W trakcie pomiaru powinna również unikać aktywności fizycznej. W ostatnio opublikowanej pracy wykazano, że DLMO może być oznaczany również w domu pacjenta z niewielkim spadkiem wiarygodności pomiaru przy odpowiednio zachowanym rygorze badania. Daje to nadzieję na upowszechnienie oznaczeń tego markera biologicznego w diagnostyce CRSWD [26]. Oznaczenia rytmu stężenia aMT6s w moczu oraz dobowego rytmu głębokiej temperatury ciała w praktyce klinicznej są znacznie trudniejsze do wykonania niż pomiar DLMO. Pomiar 6-hydroksymelatoniny polega na pobieraniu próbki moczu co 2 do 8 godzin (nie jest zalecane wybudzanie ze snu) przez 24–48 godzin [27]. Zalecany czas pomiaru rytmu głębokiej temperatury ciała wynosi natomiast 36–40 godzin, w stałych warunkach pomiaru w pracowni badania snu, opisanych jako tzw. stała rutyna (ang. constant routine) [28]. Pomiar standardowo prowadzony jest za pomocą sondy doodbytniczej i nie jest on chętnie wykonywany przez osoby badane ze względu na uciążliwość. Można tego uniknąć, wykorzystując specjalne jednorazowe kapsułki z mikroczipem temperatury, które mogą być połknięte przez osobę badaną, a po kilkudziesięciu godzinach są wydalane z kałem. Chociaż oznaczenia biologicznych markerów nie są powszechnie wykonywane w praktyce klinicznej, w badaniach naukowych są one podstawowym narzędziem oceny rytmu okołodobowego i pozwoliły na jego precyzyjne opisanie na podstawie szeregu mierzalnych parametrów (tab. 1).

Tabela 1. Parametry charakteryzujące rytm okołodobowy

Parametr	Metoda oznaczenia
Czas trwania fazy aktywności (α)	Obliczany na podstawie aktygrafii lub dziennika snu.
Czas trwania fazy spoczynku (ρ)	Obliczany na podstawie aktygrafii lub dziennika snu.
Chronotyp (ψ)	Czas występowania środka snu obliczany na podstawie MCTQ, dziennika snu lub aktygrafii; wynik punktowy w skali CSM lub MEQ.
Synchronizacja wewnętrzna	Przesunięcie czasu wystąpienia punktu środka snu w stosunku do czasu DLMO. Obliczany na podstawie badania DLMO połączonego z danymi z dziennika snu.
Synchronizacja zewnętrzna	Przesunięcie czasu wystąpienia punktu środka snu lub czasu DLMO w stosunku do pory zapadnięcia ciemności.
Okres (τ)	Okres rytmu endogenego ujawniający się w ciągu kolejnych dni pomiaru w warunkach izolacji od środowiska zewnętrznego i wskaźników czasu, w przypadku rytmu snu i czuwania zwykle nieznacznie dłuższy niż 24 godziny.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

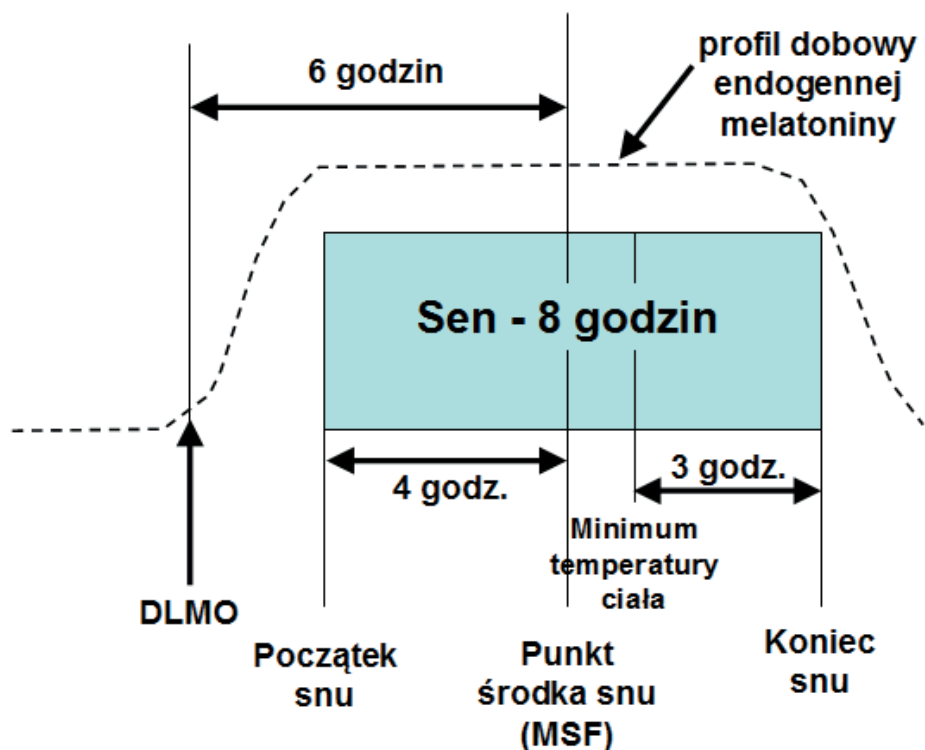
Mezor, akrofaza i nadir rytmu	Mezor – średnia dobową badanego parametru, akrofaza – pora doby z wartością najwyższą (maksimum) badanego parametru, nadir – wartość najniższa (minimum) badanego parametru.
Amplituda rytmu	Różnica między maksimum (lub minimum) a średnią dobową (mezorem) dla rytmów o przebiegu zbliżonym do sinusoidalnego, dla innych rytmów różnica między maksimum i minimum.
Stabilność/zmienność rytmu	Zmiana czasu występowania DLMO w kolejnych dniach lub tygodniach bądź stabilność rytmu aktywności i spoczynku w aktygrafii w ciągu co najmniej 7 kolejnych dni.
Dryft	Przesunięcie (kierunek i wartość) faz rytmu w pomiarach wykonanych w kolejnych dobach.

Metody leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego

Podstawowymi metodami stosowanymi w leczeniu CRSWD jest stosowanie melatoniny, fototerapii i unikanie ekspozycji na światło o zaplanowanych przez lekarza porach doby. Są to metody leczenia o największej skuteczności, ponieważ światło jest głównym czynnikiem synchronizującym rytm okołodobowy. W leczeniu CRSWD stosowane są również interwencje behawioralne wpływające na inne niż zależne od światła wyznaczniki czasu. Polegają one na planowaniu rytmu posiłków, aktywności fizycznej, społecznej i umysłowej oraz pór snu i drzemek. Chociaż zalecenia co do stosowania dodatkowych interwencji behawioralnych w leczeniu CRSWD nie wynikają z prawidłowo metodologicznie przeprowadzonych badań klinicznych [4], są one przeważnie uwzględniane w planie leczenia. Brak przestrzegania reguł behawioralnego leczenia CRSWD w ocenie ekspertów znacznie zmniejsza udowodnioną skuteczność leczenia melatoniną i fototerapią. W leczeniu CRSWD pomocne mogą być również techniki terapii poznawczo-behawioralnej stosowane w leczeniu bezsenności, takie jak technika ograniczenia pór snu, kontroli bodźców, restrukturyzacja poznawcza, techniki relaksacyjne i higiena snu. Taki sposób leczenia, zalecany obecnie jako podstawowa forma terapii bezsenności przewlekłej [29], nie jest jednak skuteczny w leczeniu CRSWD, w których dla osiągnięcia poprawy konieczne są oddziaływania chronoterapeutyczne.

Pory doby, w których powinna być podawana melatonina i/lub stosowana fototerapia, zostały określone na podstawie badań naukowych z oznaczeniami markerów biologicznych rytmu okołodobowego. Badania te wykazały [25, 30], że największe przesunięcie fazy można uzyskać, stosując melatoninę i fototerapię w godzinach opartych na porach występowania DLMO i minimalnej głębokiej temperatury ciała. Zależność siły przesunięcia fazy od czasu i rodzaju interwencji opisuje wykres nazywany krzywą odpowiedzi fazowej (ang. phase response curve).

Jeśli pomiary biologicznych markerów rytmu okołodobowego nie są dostępne, należy kierować się czasem punktu środka snu w dni wolne (mid-sleep on free days – MSF), wyznaczonym na podstawie dziennika lub rejestru snu. DLMO orientacyjnie poprzedza MSF o około 6–7 godzin, minimum głębokiej temperatury ciała występuje natomiast po MSF, około 3 godziny przed typową porą budzenia się ze snu (ryc. 3).



Rycina 3. Schemat orientacyjnego wyznaczania pory DLMO i minimum głębokiej temperatury ciała na podstawie danych z dziennika snu (adaptacja z [30]. Copyright by National Academy of Sciences 2006, użycie niekomercyjne w celach edukacyjnych zgodnie z warunkami otrzymania zgody)

DLMO – początek wzrostu wydzielania melatoniny w ciemności, MSF – czas punktu środka snu w dni wolne

Dodatkowo, jeżeli pacjent nie ma typowego czasu wstawania z łóżka, należy dążyć do jego unormowania i przestrzegania także w dni wolne od tygodniowej rutyny. Najsilniejsze przyspieszenie fazy powoduje melatonina podana co najmniej 10 godzin przed typowym czasem wstawania i fototerapia w ostatnich 2 godzinach typowej pory snu. Najsilniejsze opóźnienie fazy powodują melatonina przyjęta w ostatnich 2 godzinach typowej pory snu oraz fototerapia w pierwszej połowie typowej pory snu.

Melatonina – „hormon ciemności”: zastosowanie w regulacji zaburzeń rytmów okołodobowych

U człowieka, podobnie jak i u innych kręgowców, melatonina jest produkowana głównie w szyszynce, a następnie uwalniana do płynu mózgowo-rdzeniowego i do

krwiobiegu. Wraz z krwią melatonina dociera do tkanek docelowych, gdzie wywiera swoje działania biologiczne za pośrednictwem specyficznych receptorów. Niezależnie od tego, jaki tryb życia prowadzi dany gatunek: nocny, dzienny czy mieszany, szyszynkowa melatonina jest produkowana w rytmie okołodobowym, z wysokimi poziomami w nocy (w ciemności) i niskimi w dzień, stąd nazwa „hormon ciemności”. U człowieka, w standardowych warunkach oświetlenia, początek wydzielania melatoniny zwykle następuje ok. godziny 21.00–22.00, najwyższe stężenie w osoczu (u dorosłego 60–70 pg/ml) hormon ten osiąga między 2.00 a 4.00, a wydzielanie ulega zahamowaniu ok. 7.00–9.00 [31]. Ponieważ zmieniająca się sezonowo długość nocy (czyli ciemności panującej w naturze) wyznacza czas trwania podwyższonej biosyntezy melatoniny szyszynkowej, wydzielana do krwi melatonina jest dla tkanek i narządów źródłem informacji o długości dnia i nocy [32]. Hormon ten pełni zatem rolę „kalendarza”, szczególnie ważną u zwierząt, u których funkcje życiowe zmieniają się zależnie od pory roku. Żyjący w warunkach nieograniczonego dostępu do sztucznych źródeł światła ludzie nie mają możliwości „odmierzenia” pór roku za pomocą zmian długości nocnej syntezy melatoniny w szyszynce. Dlatego „sezonowa” rola melatoniny u człowieka nie została do tej pory wyjaśniona, nie można jednak wykluczyć, że może ona przyczyniać się do występowania sezonowych zmian w fizjologii (masa ciała, apetyt, senność) i funkcjach psychicznych (nastroj, napęd do działania).

U wielu kręgowców melatonina odgrywa ważną rolę w regulacji rytmiki okołodobowej. Chronometraż (przebieg w czasie) okołodobowego rytmu melatoniny jest sterowany przez centralny zegar okołodobowy zlokalizowany w SCN i jest uważany za najbardziej wiarygodny wskaźnik pracy tego zegara. Ze wszystkich znanych rytmów biologicznych rytm melatoniny jest w najmniejszym stopniu modyfikowany przez takie czynniki jak np. aktywność fizyczna, sen, pory posiłków czy stres. Może on jednak być zaburzony przez warunki świetlne otoczenia, a także przez toczący się w organizmie proces zapalny i, w mniejszym stopniu, przez pozycję ciała. Melatonina uczestniczy w synchronizacji rytmów okołodobowych, w tym przede wszystkim rytmu gotowości do snu i rytmu temperatury głębokiej ciała [31]. W sytuacji bardzo niskich osoczowych poziomów melatoniny amplituda rytmu temperatury jest zmniejszona, a jakość snu ulega pogorszeniu. W normalnych warunkach sen rozpoczyna się zwykle 1–2 godziny po rozpoczęciu nocnego wydzielania melatoniny i kończy 1–2 godziny przed jego końcem. Istnieją także dowody, że u człowieka melatonina wpływa na okołodobowe aspekty działania układu krążenia, utrzymania homeostazy glukozy i funkcji układu odpornościowego.

Rytm dobowy syntezy melatoniny ulega stopniowemu spłaszczeniu wraz z wiekiem, zwłaszcza po 55 roku życia. Szczególnie wyraźne zmniejszenie amplitudy rytmu obserwuje się u osób z chorobą Alzheimera, u których nie tylko spada produkcja hormonu w nocy, ale także wzrastają jego poziomy w dzień. Zmiany te pogłębiają się w miarę postępu choroby. Sugeruje się, że zaburzenia dobowej organizacji pewnych funkcji życiowych (m.in. zaburzenia rytmu sen–czuwanie) u osób starszych mogą być powiązane z osłabieniem sygnału melatoninergicznego [33]. Odwrócony rytm melatoniny (wysokie poziomy w dzień, a niskie w nocy), korelujący z zaburzeniami rytmu sen–czuwanie, stwierdzono u osób z zespołem Smith-Magenis [34]. Zaburzenia

zarówno natężenia syntezy, jak i rytmu melatoniny (amplituda, faza, długość cyklu) występują w wyniku działania niektórych leków (np. syntezę hormonu hamują leki β -adrenolityczne, a nasilają leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny), w wyniku ekspozycji na światło w nocy (np. u osób pracujących w nocy), w warunkach jednostajnego w ciągu doby natężenia oświetlenia (np. osoby przebywające na stacjach orbitalnych lub na stacjach polarnych, a także grotolazi), szybkiej zmiany stref czasowych (loty transkontynentalne) [31]. U osób niewidomych, niezdolnych do odbioru światła synchronizującego pracę zegara centralnego, występuje nie 24-godzinny rytm zmian syntezy i poziomów melatoniny [35]. Ponieważ wymienione zaburzenia często pociągają za sobą nieprawidłowości w przebiegu rytmu sen–czuwanie, terapie ukierunkowane na układ melatoninergiczny są wykorzystywane w chronobiologicznym leczeniu zaburzeń snu [4]. Aby były skuteczne, muszą być stosowane o określonej porze dnia. Właściwa pora podania leku jest szczególnie ważna w przypadku leczenia melatoniną o natychmiastowym uwalnianiu, która po podaniu doustnym maksymalne stężenie we krwi osiąga w ciągu 40 minut, a jej okres półtrwania wynosi od 30 do 50 minut [36]. W leczeniu zaburzeń rytmu okołodobowego podawanie melatoniny często łączy się z fototerapią, która wyłącza w odpowiednim momencie biosyntezę endogennego hormonu. Głównymi wskazaniami do stosowania melatoniny są leczenie bezsenności u osób po 55 roku życia i u osób niewidomych oraz leczenie CRSWD. W leczeniu bezsenności korzystniejsze jest stosowanie formy melatoniny o powolnym uwalnianiu w dawce 2 mg po posiłku 1–2 godziny przed snem [6]. W leczeniu zaburzeń rytmu okołodobowego, zdaniem ekspertów, lepsza skuteczność leczenia związana jest ze stosowaniem melatoniny o natychmiastowym uwalnianiu, która szybko osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi w pożądanym przedziale czasowym, powodując przesunięcie i/lub synchronizację okołodobowych rytmów biologicznych. W celach leczniczych należy stosować preparaty o najwyższej jakości, czyli zarejestrowane jako leki dostępne na receptę lub bez recepty. Stosowany zakres dawek melatoniny w badaniach naukowych jest bardzo szeroki, od 0,5 do 10 mg [4]. Zwolennicy niskich dawek wskazują, że dawka melatoniny egzogennej wynosząca 0,5 mg powoduje wzrost stężenia melatoniny w surowicy krwi do wartości zbliżonych do maksymalnych stężeń fizjologicznych. Dawki wyższe, wynoszące 3–5 mg, prowadzą natomiast do stężeń melatoniny w surowicy krwi nawet kilkakrotnie przewyższających stężenia fizjologiczne. Dodatkowo badania eksperymentalne wskazują, że niska dawka melatoniny wynosząca 0,3 mg podana bardzo wcześnie, czyli nawet 6,5 godziny przed DLMO, powoduje tak samo skuteczne przyspieszenie fazy snu jak dawki wysokie [37]. Zwolennicy stosowania wyższych dawek melatoniny wskazują na to, że w praktyce klinicznej trudno oczekiwać, aby pacjent przyjmował melatoninę wcześniej niż 3 godziny przed planowanym czasem snu i od tego momentu unikał ekspozycji na światło. Ponadto pacjenci, ze względu na współistniejące schorzenia somatyczne, neurologiczne i psychiczne, są mniej podatni na interwencje chronoterapeutyczne niż osoby zdrowe. Dodatkowo brak szybkiej skuteczności leczenia często prowadzi do jego wczesnego przerwania. Z tego powodu, biorąc pod uwagę, że melatonina jest lekiem bezpiecznym w stosowaniu, w leczeniu zaburzenia z opóźnioną fazą snu i czuwania (DSWPD), zaburzenia

z nie 24-godzinnym oraz z nieregularnym rytmem snu i czuwania (ISWRD), leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg, podobnie jak wykazano to w randomizowanym badaniu klinicznym [38]. Jest to szczególnie istotne, gdy współistnieją schorzenia neuropsychiatryczne lub gdy nie można liczyć na pełne stosowanie się pacjentów do zaleceń behawioralnych. Dopiero po uzyskaniu i utrwaleniu poprawy, czyli najczęściej po 6–12 tygodniach leczenia, przechodzi się na dawki niższe 0,5–3 mg. W razie konieczności 6–12 tygodniowe cykle stosowania wyższych dawek melatoniny można powtarzać kilkakrotnie w ciągu roku. Należy natomiast unikać wielomiesięcznego stałego podawania wysokich dawek melatoniny ze względu na możliwy jej wpływ na hormony płciowe [39]. Drugą ważną zasadą jest stosowanie melatoniny w wyższych dawkach (nawet do 5–10 mg) tylko wtedy, jeśli jest podawana co najmniej 6 godzin przed MSF. Jeśli pora podania melatoniny nieznacznie wyprzedza MSF lub gdy następuje po nim, np. u osób z ASWPD, w zaburzeniach wywołanych pracą zmianową lub zmianą strefy czasowej, stosowana dawka powinna być niska (0,5–1 mg). Podanie zbyt wysokiej dawki melatoniny o późnej porze powoduje, że jej działanie przedłuża się na drugą połowę snu, a nawet na czas po wybudzeniu się ze snu. Powoduje to opóźnienie, zamiast przyspieszenia, fazy rytmu snu i czuwania, może także pogarszać sprawność psychofizyczną w okresie czuwania. Zasady stosowania melatoniny i fototerapii przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawek i pory stosowania melatoniny oraz fototerapii w zaburzeniach rytmu okołodobowego snu i czuwania

Zaburzenie	Chronoterapia na podstawie badań naukowych	
	Melatonina	Fototerapia
DSWPD	Dawki 0,5–5 mg przed DLMO, w przypadku gdy brak danych o DLMO – co najmniej 6–7 godzin przed MSF (korzystne może być jeszcze wcześniejsze podanie leku, ale w praktyce klinicznej jest to trudne do wyegzekwowania). W pierwszych 6–12 tyg. leczenia korzystne jest stosowanie wyższych dawek, czyli 5 mg, a w zaburzeniach neuropsychiatrycznych nawet do 10 mg/d.	Ekspozycja na światło 2500–10 000 luksów przez 30 minut do 2 godzin w zależności od natężenia światła rano; początek ekspozycji 1–2 godzin przed naturalną porą wybudzania się ze snu. Lepsze efekty daje światło wzbogacone promieniowaniem niebieskim. Unikanie intensywnego (szczególnie wzbogaconego promieniowaniem niebieskim) światła w godzinach wieczornych i nocnych.
ASWPD	Leczenie melatoniną ma znaczenie drugoplanowe. Korzystne może być podanie niskiej dawki 0,5–1 mg po wybudzeniu się ze snu lub stosowanie melatoniny o powolnym uwalnianiu w dawce 2 mg tuż przed położeniem się do snu.	Ekspozycja na światło 2500 luksów przez 2 godziny wieczorem (np. 19.00–21.00); unikanie intensywnego światła w godzinach rannych po wybudzeniu się ze snu.
N24SWD oraz ISWRD	Początkowo 3–10 mg na 1–2 godziny przed położeniem się do snu. Po 6–12 tyg. leczenia przejście na niższe dawki 0,5–3 mg w celu utrwalenia rytmu snu.	Ekspozycja na światło 2500–10 000 luksów przez 30 minut do 2 godzin w zależności od natężenia światła rano (z wyjątkiem pacjentów niewidomych).

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Zaburzenia związane z pracą zmianową	Po powrocie do domu ze zmiany nocnej 0,5–3 mg. W dni wolne od pracy oraz przy przejściu na wcześniejszą zmianę, jeśli są trudności z zaśnięciem, 3–5 mg około 3 godziny przed planowaną porą snu.	Ekspozycja na jasne światło w ciągu pierwszej połowy zmiany nocnej. Na dwie godziny przed zakończeniem zmiany nocnej należy zredukować natężenie oświetlenia miejsca pracy. Po zakończeniu pracy na zmianie nocnej, w czasie powrotu do domu, unikanie ekspozycji na intensywne światło poprzez stosowanie ciemnych okularów przeciwsłonecznych.
Zaburzenia związane z szybką zmianą stref czasowych	LOT NA ZACHÓD	
	Po wylądowaniu 3–5 mg na godzinę przed planowanym zaśnięciem, które powinno nastąpić możliwie jak najpóźniej. Alternatywnie w przypadku zbyt wczesnego wybudzenia się ze snu niska dawka 0,5–1 mg po wybudzeniu się ze snu. Kontynuować przez kilka dni.	Dwa–trzy dni przed podróżą powinno się unikać światła słonecznego w godzinach rannych, jednocześnie zaleca się zwiększoną ekspozycję na jasne światło oraz wykonywanie ćwiczeń fizycznych późnym wieczorem. Po wylądowaniu ekspozycja na intensywne światło rano, natomiast unikanie go wieczorem.
	LOT NA WSCHÓD	
	Przez okres dwóch–trzech dni przed podróżą 3–5 mg co najmniej 3 godziny przed planowanym zaśnięciem. Po wylądowaniu 3–5 mg na godzinę przed planowanym zaśnięciem. Kontynuować przez kilka dni.	Dwa–trzy dni przed podróżą ekspozycja na światło o dużym natężeniu rano po obudzeniu się, natomiast unikanie go wieczorem. Po wylądowaniu unikanie intensywnego światła we wczesnych godzinach rannych. Ekspozycja na światło w późnych godzinach rannych i po południu.

DSWPD – zaburzenie z opóźnioną fazą snu i czuwania (Delayed Sleep-Wake Phase Disorder), ASWPD – zaburzenie z przyspieszoną fazą snu i czuwania (Advanced Sleep-Wake Phase Disorder), N24SWD – zaburzenia z nie-24 godzinnym rytmem snu i czuwania (Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder), ISWRD – zaburzenie z nieregularnym rytmem snu i czuwania (Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder)

Melatonina jest lekiem bezpiecznym, nie obserwuje się w praktyce istotnych klinicznie interakcji melatoniny z innymi lekami [31], choć fluwoksamina, citalopram, omeprazol i lanzoprazol zwiększają stężenie melatoniny we krwi. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym melatoniny stosowanej w leczeniu chronobiologicznych zaburzeń snu jest nasilenie objawów choroby w przypadku stosowania leku o niewłaściwej porze doby. Przyjmowanie wysokiej dawki o późnej porze może powodować uczucie senności i negatywnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Możliwe działania niepożądane melatoniny to bóle i zawroty głowy, nudności, senność. Nie należy przekraczać zalecanych dawek (do 10 mg/d) ze względu na hamujący wpływ melatoniny na wydzielanie hormonów płciowych [39]. Z tego samego powodu wysokie dawki leku (5–10 mg) powinny być

stosowane tylko do krótkotrwałych, maksymalnie kilkunastotygodniowych interwencji. Następnie, szczególnie u osób młodych, należy przechodzić na dawki niskie (0,5–3 mg) i dążyć do zakończenia podawania leku (to ostatnie zalecenie nie dotyczy leczenia bezsenności u osób po 55 r.ż. oraz u osób niewidomych). W przypadku nawrotów CRSWD kilkunastotygodniowe okresy stosowania leku mogą być powtarzane co kilka miesięcy. Stosowanie się pacjentów do zasad leczenia behawioralnego CRSWD powoduje, że przerwy w podaniu melatoniny mogą być zazwyczaj długie, bez konieczności stałego podawania leku.

W Stanach Zjednoczonych Ameryki i w Japonii w leczeniu bezsenności oraz zaburzeń rytmu okołodobowego można stosować agonistów receptorów melatoninowych MT1 i MT2 [40]. Ramelteon (Rozerem; 1–4 mg) jest stosowany w leczeniu zaburzeń zasypiania i podawany 30 min. przed planowanym czasem snu. Tasimelteon (Hetlioz; 20 mg) jest stosowany w leczeniu zaburzeń z nie 24-godzinnym rytmem snu i czuwania u osób niewidomych i podawany 30 min. przed planowanym zaśnięciem. Działania niepożądane obu leków, występujące u około 5% pacjentów, to: senność, zawroty głowy, zmęczenie oraz, rzadko, koszmary nocne. Ponadto w przypadku tasimelteonu opisano wzrost poziomu transaminazy alaninowej (ALT) oraz częstotści infekcji dróg moczowych i górnych dróg oddechowych. Oba leki mogą powodować reakcje alergiczne. Zarejestrowana w Polsce agomelatyna (Valdoxan; 25–50 mg), agonista receptorów melatoninowych MT1 i MT2 oraz antagonist receptorów serotoninowych 5HT2, jest zalecaną metodą leczenia zaburzeń snu w przebiegu depresji [41]. Poza zarejestrowanymi wskazaniami możliwe jest jej użycie w zaburzeniach snu u osób niewidomych. Ze względu na opisane rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby w trakcie stosowania agomelatyny, należy po 3, 6, 12 i 24 tygodniach jej stosowania oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane, monitorować stężenie transaminaz (ALT, AST).

Fototerapia

Fototerapia jest metodą leczenia, w której efekt terapeutyczny związany jest z ekspozycją na jasne światło. Jest ona uznawana za metodę z wyboru w leczeniu choroby afektywnej sezonowej (SAD), a także często stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu okołodobowego [42]. Jasne światło stosowane tuż po obudzeniu się, a jeszcze korzystniej w ostatnich dwóch godzinach snu, powoduje przyspieszenie fazy rytmu okołodobowego, z kolei fototerapia stosowana wieczorem powoduje opóźnienie fazy rytmu okołodobowego. Wpływ światła na rytm okołodobowy jest tym silniejszy, im bardziej pora ekspozycji na światło jest zbliżona do okresu minimalnej temperatury głębokiej ciała, który zwykle występuje około 3 godziny przed typową dla danej osoby porą zakończenia snu [43].

Oprócz pory ekspozycji na światło, innymi parametrami decydującymi o efekcie leczniczym fototerapii jest natężenie światła oraz czas ekspozycji. Dla lamp o natężeniu światła 2500 luksów zalecany czas ekspozycji wynosi przeważnie 2 godziny, dla lamp o natężeniu światła wynoszącym 10 tys. luksów jest to 30 minut. W trakcie leczenia pacjent powinien mieć otwarte oczy (nie musi się jednak wpatrywać w lampę), być

skierowany twarzą w kierunku lampy i znajdować się w zalecanej przez producenta od niej odległości. W praktyce klinicznej pacjenci nie stosują się jednak aż tak ściśle do zaleceń, jak ma to miejsce w trakcie wykonywania badań naukowych. Z tego powodu skuteczność tej metody leczenia w codziennym stosowaniu jest niższa niż wynika to z opublikowanych badań [42].

W leczeniu zalecane jest stosowanie jasnego światła białego. W godzinach porannych zaleca się raczej stosowanie światła o większym natężeniu (najczęściej 10 tys. luksów przez 30 minut), natomiast w godzinach wieczornych częściej stosuje się mniej intensywne światło, wydłużając za to czas ekspozycji (np. 2,5 tys. luksów przez 120 minut). Fototerapię zwykle stosuje się przez 2–4 tygodnie. Badania oceniające skuteczność lamp emitujących wybrane składowe widma światła nie wykazały jednoznacznie, aby lampy o wąskim widmie światła, np. tylko niebieskim, miały korzystniejsze działanie w zaburzeniach snu towarzyszących zaburzeniom nastroju, głównie chorobie afektywnej sezonowej. Dostępne dane wskazują jednak, że do fototerapii w leczeniu CRSWD jest pożądane stosowanie światła wzbogaconego o kolor niebieski. Regulujące rytm okołodobowy światłoczułe komórki siatkówki zawierające melanosynę najsilniej reagują na światło niebieskie o długości fali 480 nm. Badania, w których wykonywano oznaczenia melatoniny, wskazują natomiast, że najsilniej na rytm okołodobowy człowieka wpływa światło o długości fali w przedziale 446–477 nm, z maksimum wynoszącym około 460 nm [44, 45]. W fototerapii należy unikać światła ultrafioletowego, które jest szkodliwe dla oczu i skóry. Należy również ściśle przestrzegać norm odnośnie do natężenia światła niebieskiego, które – choć bardziej skuteczne – jest mniej bezpieczne niż światło białe, co określane jest terminem „blue light hazard”.

Fototerapia jest metodą bezpieczną i przeważnie dobrze tolerowaną. Jako objawy niepożądane, najczęściej o nasileniu łagodnym, opisywano zmęczenie, podrażnienie oczu, zaburzenia widzenia, ból głowy, niepokój, nudności, senność. Jako bardziej poważne działania niepożądane fototerapii w leczeniu zaburzeń nastroju opisywano wystąpienie zmiany fazy z depresyjnej na maniacką i wystąpienie objawów zbliżonych do zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących leki serotoninowe z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI) [46]. Fototerapia jest względnie przeciwwskazana u pacjentów ze schorzeniami narządu wzroku. Należy również pamiętać, że w trakcie jej stosowania najpierw poprawia się napęd, a dopiero później nastrój, co u pacjentów z myślami samobójczymi może zwiększać ryzyko próby samobójczej.

Obok planowania ekspozycji na światło ważne jest również omówienie z pacjentem, w jakich porach doby powinien unikać światła z oświetlenia sztucznego, a zwłaszcza światła emitowanego przez ekrany i monitory. Osoby z DSWPD nie powinny korzystać z urządzeń ekranowych już 3 godziny przed planowaną porą położenia się do snu. W tym okresie nie powinny również przebywać w jasno oświetlonych pomieszczeniach. Pacjenci z ASWPD nie powinni za to zapalać silnego światła elektrycznego po wybudzeniu się ze snu w trakcie nocy. Wszystkim pacjentom z endogennymi CRSWD należy zalecać unikanie oglądania telewizji w nocy.

Podsumowanie

Zaburzenia rytmu okołodobowego snu i czuwania mają istotny wpływ na stan zdrowia i funkcjonowanie człowieka. W zaleceniach przedstawiono proste metody umożliwiające opisanie rytmu okołodobowego pacjenta w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Aby to zrobić, należy zalecić pacjentowi prowadzenie dziennika lub rejestru snu przez okres co najmniej 14 dni. Pozwala to prawidłowo opisać nie tylko rytm snu i czuwania, ale także właściwie wybrać rodzaj i porę stosowania interwencji chronoterapeutycznych. W leczeniu CRSWD udowodnione działanie terapeutyczne ma melatonina i fototerapia. Istotne są również oddziaływania behawioralne, bez których skuteczność leczenia jest znacznie mniejsza. W przypadku leczenia melatoniną kluczowe znaczenie ma właściwa pora podania leku. W DSWPD musi ona o wiele godzin wyprzedzać planowany czas snu. Istotne jest również właściwe dawkowanie melatoniny. U pacjentów z CRSWD korzystne jest przeważnie krótkotrwałe (do 6–12 tygodni) stosowanie wyższych dawek, w zaburzeniach neuropsychiatrycznych nawet do 10 mg/d. Jeśli po tym okresie konieczne jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego melatoniną, należy podjąć próbę znacznego obniżenia jej dawki do 0,5–1 mg/d oraz zakończenia leczenia ze względu na możliwy hamujący wpływ melatoniny na hormony płciowe. Z tego powodu nie należy również przekraczać zalecanych dawek, szczególnie u osób młodych. Spośród wielu dostępnych na rynku preparatów melatoniny, w celach leczniczych należy stosować te najdokładniej kontrolowane pod względem jakości, czyli zarejestrowane jako leki dostępne na receptę lub bez recepty. Fototerapia jest metodą o wysokiej skuteczności w badaniach naukowych i przeważnie niższej skuteczności w codziennej praktyce klinicznej. Należy edukować pacjentów na temat konieczności stosowania leczenia światłem, odpowiednio długo i o tej samej porze każdego dnia przez cały zalecony okres. Pacjent powinien również pamiętać o konieczności przestrzegania właściwego odstępstwa od źródła światła i zawsze siadać na wprost lampy z całą twarzą zwróconą w kierunku źródła światła, lecz bez konieczności wpatrywania się w światło. Leczenie melatoniną i fototerapią powinno być połączone z unikaniem światła w porach doby krytycznych dla regulacji rytmu okołodobowego. Przebywanie w jasno oświetlonych pomieszczeniach, oglądanie telewizji i korzystanie z urządzeń ekranowych w godzinach późnowieczornych i nocnych (w DSWPD) i wczesnoporannych (w ASWPD) są częstymi przyczynami braku skuteczności chronoterapii. Z tego powodu dawki melatoniny stosowane w praktyce klinicznej muszą być przeważnie wyższe, niż wynika to z badań naukowych.

Piśmiennictwo

1. Borbely AA. *A two process model of sleep regulation*. Hum. Neurobiol. 1982; 1(3): 195–204.
2. Szelenberger W. *Dwuczynnikowy model snu Aleksandra Borbely'ego*. Psychiatr. Pol. 1987; 21(6): 490–494.
3. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M. i wsp. *Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania Polskiego Towarzystwa*

Badań nad Snem i Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Część 2. Diagnostyka i leczenie. Psychiatr. Pol. w druku.

4. 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.
5. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B. i wsp. *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.
6. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN. i wsp. *British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders.* J. Psychopharmacol. 2010; 24: 1577–1601.
7. *The international classification of sleep disorders. Third edition (ICSD-3). Circadian rhythm sleep-wake disorders.* Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
8. Challet E. *Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals.* Endocrinology 2007; 148(12): 5648–5655.
9. Sharma VK. *Adaptive significance of circadian clocks.* Chronobiol. Int. 2003; 20(6): 901–919.
10. Skwarło-Sońta K. *Funkcjonowanie zegara biologicznego człowieka w warunkach skażenia światłem.* Prace Studia Geograf. 2014; 53: 129–144.
11. Bollinger T, Schibler U. *Circadian rhythms – from genes to physiology and disease.* Swiss. Med. Wkly 2014; 144: w13984.
12. Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL. i wsp. *Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms.* Nat. Rev. Genet. 2005; 6(7): 544–556.
13. Krzeptowski WD. *Molekularny mechanizm zegara okołodobowego, czyli jak organizmy mierzą czas.* Kosmos 2012; 61(2): 305–318.
14. Froy O. *The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals.* Front Neuroendocrinol. 2007; 28(2–3): 61–71.
15. Stevens RG, Zhu Y. *Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: is that a problem?* Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2015; 370(1667): 1–9. doi: 10.1098/rstb.2014.0120
16. Smolensky MH, Portaluppi F, Manfredini R, Hermida RC, Tiseo R, Sackett-Lundeen LL. i wsp. *Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: cardiac, vascular, and respiratory diseases, conditions, and syndromes.* Sleep Med. Rev. 2015; 21: 3–11.
17. Innominato PF, Roche VP, Palesh OG, Ulusakarya A, Spiegel D, Levi FA. *The circadian timing system in clinical oncology.* Ann. Med. 2014; 46(4): 191–207.
18. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL. i wsp. *The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring.* Sleep 2012; 35(2): 287–302.
19. Jankowski KS. *Composite Scale of Morningness: psychometric properties, validity with Munich ChronoType Questionnaire and age/sex differences in Poland.* Eur. Psychiatry 2015; 30(1): 166–171.
20. Smith CS, Reilly C, Midkiff K. *Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness.* J. Appl. Psychol. 1989; 74(5): 728–738.

21. Horne JA, Östberg O. *A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms*. Int. J. Chronobiol. 1976; 4(2): 97–110.
22. Ciarowska W, Lorenc-Duda A, Andrzejczak D, Wrodycka-Żytowska B, Zawilska JB, Świącicki Ł. *Kwestionariusz "skowronek-sowa" (chronotypu) (MORNINGNESS-EVENINGNESS QUESTIONNAIRE) Wersja samooceny (MEQ-SA)*. <http://www.cet.org/wp-content/uploads/2014/11/MEQ-SA-POL1.pdf>. [dostęp: 23.12.2016].
23. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. *Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes*. J. Biol. Rhythms 2003; 18(1): 80–90.
24. Gonçalves BS, Cavalcanti PR, Tavares GR, Campos TF, Araújo JF. *Nonparametric methods in actigraphy: An update*. Sleep Sci. 2014; 7(3): 158–164.
25. Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W, Srinivasan V, Cardinali DP, Lowe AD. i wsp. *Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2007; 31(1): 1–11.
26. Burgess HJ, Park M, Wyatt JK, Fogg LF. *Home dim light melatonin onsets with measures of compliance in delayed sleep phase disorder*. J. Sleep Res. 2016; 25(3): 314–317.
27. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ. i wsp. *Measuring melatonin in humans*. J. Clin. Sleep Med. 2008; 4(1): 66–69.
28. Duffy JF, Dijk DJ. *Getting through to circadian oscillators: why use constant routines?* J. Biol. Rhythms 2002; 17(1): 4–13.
29. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. *Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians*. Ann. Intern. Med. 2016; 165(2): 125–133.
30. Burgess HJ, Sharkey KM, Eastman CI. *Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers*. Sleep Med. Rev. 2002; 6(5): 407–420.
31. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. *Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms*. Pharmacol. Rep. 2009; 61(3): 383–410.
32. Emens JS, Burgess HJ. *Effect of light and melatonin and other melatonin receptor agonists on human circadian physiology*. Sleep Med. Clin. 2015; 10(4): 435–453.
33. Duffy JF, Zitting KM, Chinoy ED. *Aging and circadian rhythms*. Sleep Med. Clin. 2015; 10: 423–434.
34. Poisson A, Nicolas A, Cochat P, Sanlaville D, Rigard C, de Leersnyder H. i wsp. *Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith-Magenis syndrome*. Orphanet. J. Rare. Dis. 2015; 10: 111.
35. Uchiyama M, Lockley SW. *Non-24-hour sleep-wake rhythm disorder in sighted and blind patients*. Sleep Med. Clin. 2015; 10(4): 495–516.
36. Andersen LP, Werner MU, Rosenkilde MM, Harpsøe NG, Fuglsang H, Rosenberg J. i wsp. *Pharmacokinetics of oral and intravenous melatonin in healthy volunteers*. BMC Pharmacol. Toxicol. 2016; 17: 8.
37. Mundey K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. *Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin*. Sleep 2005; 28(10): 1271–1278.
38. 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(1): 40–48.
39. Luboshitzky R, Lavie P. *Melatonin and sex hormone interrelationships—a review*. J. Pediatr. Endocrinol. Metab 1999; 12(3): 355–362.

40. Williams WP 3rd, McLin DE 3rd, Dressman MA, Neubauer DN. *Comparative review of approved melatonin agonists for the treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders*. *Pharmacotherapy* 2016; 36(9): 1028–1041.
41. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. *Sleep and antidepressant treatment*. *Curr. Pharm. Des* 2012; 18: 5802–5817.
42. van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, Oort FJ. *The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis*. *Sleep Med. Rev.* 2015; 29: 52–62.
43. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. *The circadian basis of winter depression*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006; 103(19): 7414–7419.
44. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E. i wsp. *Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor*. *J. Neurosci.* 2001; 21(16): 6405–6412.
45. Cajochen C, Munch M, Kriebel S, Krauchi K, Steiner R, Oelhafen P. i wsp. *High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(3): 1311–1316.
46. Swiecicki L, Szafranski T. *Side effects after phototherapy implementation in addition to fluoxetine or sertraline treatment: a report of two cases*. *World J. Biol. Psychiatry* 2002; 3(2): 109–111.

Adres: Adam Wichniak
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 23.08.2016
Zrecenzowano: 4.10.2016
Otrzymano po poprawie: 4.11.2016
Przyjęto do druku: 8.11.2016