



# Użyteczność kliniczna agonistów receptorów melatoninowych MT1 i MT2 w terapii zaburzeń snu oraz depresji

Clinical usefulness of melatonin MT1 and MT2 receptor agonists in the treatment of sleep disorders and depression

Sara Hmaidan<sup>1,B-D</sup>, Ewa Gibuła-Tarłowska<sup>2,C,E-F</sup>, Paweł Grochecki<sup>2,E-F</sup>, Ewa Kędzierska<sup>2,A-B,E-F</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Hmaidan S, Gibuła-Tarłowska E, Grochecki P, Kędzierska E. Użyteczność kliniczna agonistów receptorów melatoninowych MT1 i MT2 w terapii zaburzeń snu oraz depresji. Med Og Nauk Zdr. 2022; 28(3): 230–238. doi: 10.26444/monz/152036

## Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Melatonina jest najistotniejszym związkiem produkowanym przez szyszynkę. Jej dobowy cykl wydzielania odpowiada za prawidłowy rytm snu i czuwania. Celem pracy była analiza zastosowania klinicznego melatoniny oraz agonistów receptorów melatoninowych MT1 i MT2 w terapii zaburzeń snu oraz depresji.

**Metody przeglądu.** Przeglądu piśmiennictwa dokonano przez przeszukanie elektronicznych baz danych, takich jak PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, wpisując w języku polskim oraz angielskim słowa kluczowe: „melatonina”, „ramelteon”, „tasimelteon”, „agomelatyna”, „zaburzenia snu”.

**Opis stanu wiedzy.** Działanie melatoniny uwarunkowane jest agonistycznym wpływem na receptory melatoninowe MT1 i MT2. Czynnikiem pobudzającym syntezę tego hormonu jest ciemność, a za regulację wydzielania melatoniny odpowiadają jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (SCN). Pojawienie się zaburzeń produkcji melatoniny jest zjawiskiem obserwowanym najczęściej u osób starszych, niewidomych, podejmujących pracę zmianową lub podróżujących międzykontynentalnie. W leczeniu zaburzeń snu oprócz melatoniny wykorzystuje się również inne leki będące agonistami receptorów MT1 i MT2, takie jak ramelteon, tasimelteon czy agomelatyna. Ostatni z wymienionych środków stosowany jest jednak przede wszystkim jako lek przeciwdepresyjny, ze względu na wykazywanie dodatkowego wpływu antagonistycznego w stosunku do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2C</sub>.

**Podsumowanie.** Nieprawidłowości wydzielania melatoniny mogą prowadzić do zaburzeń snu, jak również innych schorzeń dotyczących całego organizmu. Agoniści receptorów melatoninowych są uznawani za stosunkowo dobrze tolerowane, bezpieczne leki, dzięki czemu można rozważać ich zastosowanie u szerokiego grona pacjentów.

## Słowa kluczowe

agomelatyna, zaburzenia snu, melatonina, ramelteon, tasimelteon

## Abstract

**Introduction and Objective.** Melatonin is the most important compound produced by the pineal gland. Its daily secretion cycle is responsible for the normal rhythm of sleep and wakefulness. The aim of the study was to analyse the clinical application of melatonin and melatonin receptor agonists MT1 and MT2 in the treatment of sleep disorders and depression.

**Review methods.** A literature review was performed by searching electronic databases, such as PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, entering key words ‘melatonin’, ‘ramelteon’, ‘tasimelteon’, ‘sleep disorders’ in Polish and English.

**Brief description of the state of knowledge.** The action of melatonin is determined by its agonistic effect on the melatonin receptors MT1 and MT2. Darkness stimulates the synthesis of this hormone, and the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus (SCN) are responsible for regulation of melatonin secretion. The appearance of melatonin production disorders is a phenomenon observed most frequently in elderly people, the blind, those undertaking shift work or travelling intercontinentally. In addition to melatonin, other MT1 and MT2 receptor agonists such as ramelteon, tasimelteon or agomelatine are used in the treatment of sleep disorders. However, the latter is used primarily as an antidepressant, due to its additional antagonistic effect on serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors.

**Summary.** Abnormalities of melatonin secretion can lead to sleep disorders, as well as other conditions throughout the body. Melatonin receptor agonists are recognised as relatively well tolerated and safe, and their use may be considered in a wide range of patients.

## Key words

melatonin, sleep disorders, ramelteon, agomelatine, tasimelteon

✉ Adres do korespondencji: Sara Hmaidan, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

E-mail: sara.hmaidan@o2.pl

Nadesłano: 9.03.2022; zaakceptowano do publikacji: 11.07.2022; publikacja online: 08.08.2022

## WPROWADZENIE

Melatonina, czyli N-acetylo-5-metoksytryptamina, jest najistotniejszym związkiem wytwarzanym przez szyszynkę. Hormon ten cechuje wielofunkcyjny charakter i szerokie spektrum działania zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. W godzinach wieczornych dochodzi do zmniejszenia aktywności psychofizycznej i metabolicznej oraz do subiektywnego odczucia zmęczenia i senności. Wtedy też poziom melatoniny podwyższa się, co jest sygnałem dla organizmu, że zbliża się pora snu. Podstawowym wskazaniem do stosowania melatoniny są więc zaburzenia snu oraz dolegliwości związane ze zmianą stref czasowych podczas podróży. Dodatkowo nadal trwają badania nad innymi możliwymi sposobami wykorzystania tej substancji. Próbuje się stosować melatoninę w terapii nowotworów, czy też w leczeniu chorób człowieka związanych z zaburzeniami równowagi oksydoredukcyjnej w komórce. Działania te związane są ze zdolnością melatoniny do zmiany wolnych rodników, zmniejszania stresu oksydacyjnego, a także z jej potencjalnym działaniem przeciwzapalnym. Ponadto dzięki najnowszym technikom molekularnym możliwe jest coraz dokładniejsze poznawanie kolejnych funkcji, jakie ten związek chemiczny może pełnić [1–3].

## CEL PRACY

Celem pracy był przegląd piśmiennictwa w zakresie zastosowania klinicznego melatoniny oraz agonistów receptorów melatoninowych MT1 i MT2 w terapii zaburzeń snu i depresji. Dokonano także analizy wpływu melatoniny na fizjologię człowieka, a także jej wytwarzania, sekrecji oraz pełnionych funkcji.

## METODY PRZEGLĄDU

Przełomu piśmiennictwa dokonano przez przeszukanie elektronicznych baz danych, takich jak PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science, wpisując w języku polskim oraz angielskim słowa kluczowe: „melatonina”, „ramelteon”, „tasimelteon”, „agomelatyna” czy „zaburzenia snu”.

## OPIS STANU WIEDZY

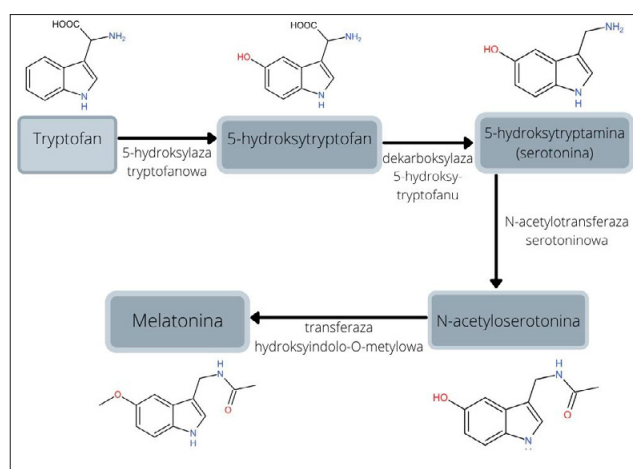
### Początki badań nad melatoniną

Melatonina jest hormonem wydzielanym przez szyszynkę. Gruczoł ten składa się z dwóch typów komórek: pinealocytów, które dominują i produkują zarówno indolaminy, głównie melatoninę, jak i peptydy, takie jak wazotocyna argininowa, oraz komórek neurogleju. Melatonina pierwotnie została wyizolowana z ekstraktów szyszynki bydłowej na podstawie jej zdolności do agregowania barwnika melaniny, a tym samym rozjaśniania koloru skóry żaby. Następnie odkryto, że jest ona obecna u wszystkich kręgowców, rytmicznie wydzielana przez szyszynkę i zaangażowana w regulację rytmów okołodobowych, jak również sezonowych. Rozjaśniający wpływ wyciągów szyszynki na skórę płazów był znany od dawna, jednak dopiero wykrycie melatoniny wskazało, że to właśnie ta cząsteczka jest odpowiedzialna za ten efekt. Działanie rozjaśniające melatoniny jest bardzo silne, gdyż wywiera ona wpływ ok. 100 tys. razy silniejszy

niż noradrenalina (NA), uważana poprzednio za najbardziej aktywny naturalny związek rozjaśniający. Dziś wiadomo, że melatonina jest syntetyzowana w wielu tkankach, zarówno roślin, jak i zwierząt, począwszy od komórek bakterii, pierwotniaków, roślin i bezkręgowców, na kręgowcach kończąc. Również spektrum znanych obecnie efektów działania melatoniny znacznie przekracza pierwotne odkrycia [4–6].

### Melatonina – struktura, synteza i metabolizm

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest indolaminą, której grupy funkcyjne decydują nie tylko o specyficzności wiązania z receptorem, ale także o jej amfifilowości, umożliwiającą cząsteczce wnikanie do dowolnej komórki, kompartmentu lub płynu ustrojowego [5].



Rycina 1. Schemat syntezy melatoniny.  
Źródło: opracowanie własne

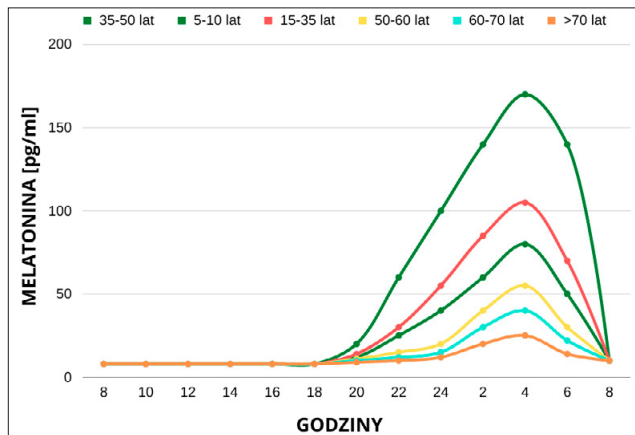
Związkiem wyjściowym do syntezy tego hormonu jest tryptofan, a szyszynka zawiera wszelkie substraty i enzymy potrzebne do zajścia tego procesu. Tryptofan jest pobierany z krwi przez pinealocyty i ulega hydroksylacji do 5-hydroksytryptofanu, a następnie dekarboksylacji do 5-hydroksytryptaminy (serotoniny, 5-HT). Potem serotonina może być acetylowana do N-acetyloserotoniny, a ostatnim etapem syntezy melatoniny jest proces metylacji N-acetyloserotoniny. Głównym narządem wytwarzającym melatoninę jest szyszynka, jednak w niewielkich ilościach hormon ten jest także syntetyzowany w siatkówce, gruczole Hardera i przewodzie pokarmowym. Uważa się, że szyszynka nie magazynuje melatoniny, ponieważ jest ona rozpuszczalna zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach, dzięki czemu łatwo ulega biernej dyfuzji z pinealocytów, a stopień jej wydzielania odpowiada stopniowi syntezy [4, 5].

Istnieje kilka równoległych ścieżek metabolizmu melatoniny, które prowadzą do powstania różnych produktów. Główny szlak metabolizmu zachodzi w wątrobie oraz częściowo w nerkach. Izoenzymy cytochromu P450 albo demetylują melatoninę do N-acetyloserotoniny, albo wytwarzają 6-hydroksymelatoninę, która jest w większości siarczanowana już w OUN. Siarczan 6-hydroksymelatoniny jest głównym metabolitem melatoniny, stanowiącym 90% metabolitów w surowicy i w moczu. W szyszynce i siatkówce melatonina jest deacetylowana do 5-metoksytryptaminy. N1-acetylo-N2-formylo-5-metoksytryptamina powstaje w wyniku rozszczepienia pierścienia pirolu, przez mieloperoksydazę, 2,3-dioksygenazę indolaminy i różne nieenzymatyczne utleniacze. Produkt jej przemiany

– N1-acetylo-5-metoksykynurenamina – działa jako zmiatacz reaktywnych form tlenu i azotu, modulator mitochondrialny, negatywny regulator aktywności cyklooksygenazy-2 oraz neuronalnej i indukowanej syntezy NO. Okazuje się zatem, że nie tylko sama melatonina, ale również jej metabolity wykazują aktywność biologiczną oraz farmakologiczną [4, 5, 7].

### Regulacja syntezy melatoniny

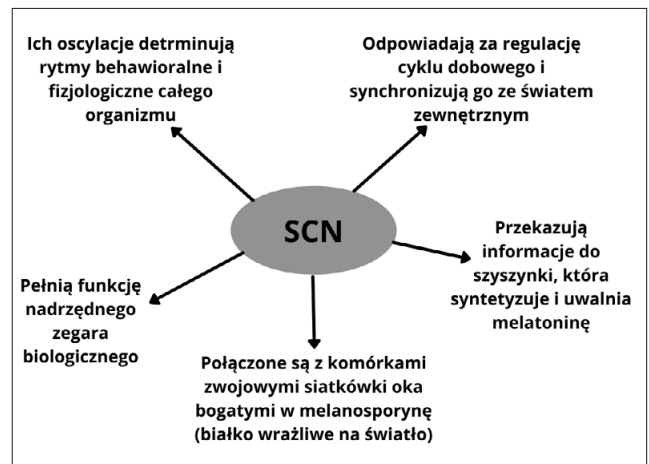
Synteza i wydzielanie melatoniny podlegają rytmicznym dobowym wahaniom regulowanym przez światło. Nocą poziom tego hormonu w surowicy jest wysoki, natomiast obniża się w ciągu dnia.



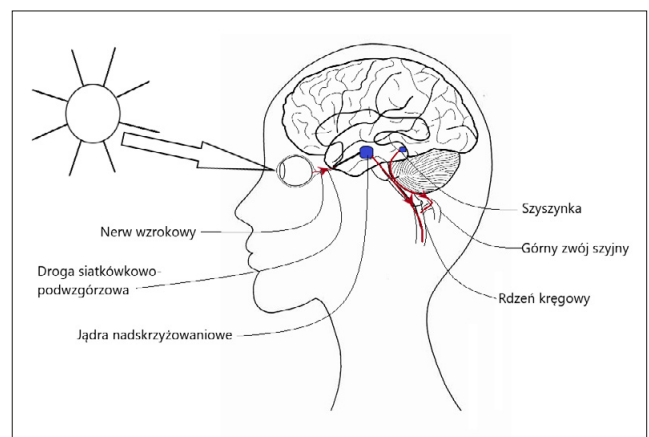
Rycina 2. Wykres dobowego wydzielania melatoniny w zależności od wieku. Źródło: opracowanie własne na podstawie [4]

Wydzielanie melatoniny jest kontrolowane przez endogenne zegary biologiczne, które stanowią jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (ang. *suprachiasmatic nuclei*, SCN). W strukturach tych powstaje bodziec będący sygnałem rozpoczynającym nocny wzrost syntezy melatoniny. Impuls świetlny ulega fotorecepcji i w siatkówce oka zostaje przekształcony w impuls elektryczny, który przez zazwojowe włókna współczulne, wydzielające NA, dociera do szyszynki. NA, łącząc się głównie z receptorami  $\beta$ 1-adrenergicznymi znajdującymi się na błonie pinealocytów, wywołuje wzrost stężenia cAMP. Dochodzi do stymulacji N-acetylotransferazy serotoninowej, kluczowego enzymu w syntezie melatoniny. Podczas fazy ciemnej (skotofazy) neurony SCN wykazują mniejszą aktywność w porównaniu do fazy jasnej (fotofazy), co pobudza zakończenia współczulne szyszynki do wydzielania NA, a w konsekwencji do zwiększonej syntezy melatoniny [8].

Stężenie melatoniny, niezależnie od trybu życia zwierząt (nocny, dzienny czy mieszany), jest zawsze najwyższe nocą. Ilość syntetyzowanej melatoniny zależy od wieku zwierząt – poziom tej substancji w surowicy jest wysoki u osobników młodych i maleje u dorosłych. Stopniowe obniżanie syntezy tego hormonu przez szyszynkę może być związane z redukcją liczby receptorów  $\beta$ -adrenergicznych na błonie komórkowej pinealocytów lub osłabieniem wraz z wiekiem sygnału płynącego z SCN. Pobudzający wpływ na syntezę melatoniny wywierają: wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal peptide*, VIP), opioidy i peptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylogową (ang. *pituitary adenylate cyclase activating peptide*, PACAP). Hamujący wpływ wywierają natomiast: kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), benzodiazepiny, dopamina i peptyd wywołujący sen delta (ang. *delta sleep inducing peptide*, DSIP) [3, 4].



Rycina 3. Znaczenie fizjologiczne jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza, SCN. Źródło: opracowanie własne



Rycina 4. Synteza i wydzielanie melatoniny przez szyszynkę. Źródło: opracowanie własne na podstawie [9]

### Receptory melatoninowe

Melatonina, jak każdy hormon, oddziałuje poprzez specyficzne receptory. Receptory melatoninowe możemy podzielić na dwie kategorie: 1) sprzężone z białkiem G (MT1, MT2) oraz 2) enzymy reduktazy chinonowej (MT3). Receptory MT1 i MT2 zawierają odpowiednio 350 i 362 aminokwasów oraz ich skład wykazuje 55-procentową homologię. Ostatnie odkrycia sugerują, że aktywacja receptorów MT1 bierze udział głównie w regulacji fazy snu o szybkich ruchach gałek ocznych (ang. *rapid eye movement*, REM), podczas gdy MT2 oddziałują przede wszystkim na fazę snu o wolnych ruchach gałek ocznych (ang. *slow eye movement*, SEM). W konsekwencji agoniści bądź częściowi agoniści receptorów MT1 mogą być stosowani w zaburzeniach snu związanych z fazą REM, a MT2 do leczenia zaburzeń snu wynikających z nieprawidłowości fazy SEM. Ponadto receptory MT1 i MT2 mogą tworzyć heterodimery z receptorem serotoninowym 5-HT<sub>2C</sub>. Ma to szczególne znaczenie w zrozumieniu mechanizmu przeciwdepresyjnego agomelatyny. Tworzenie dimerów MT<sub>2</sub>/5-HT<sub>2C</sub> daje większą efektywność działania niż heterodimerów MT<sub>1</sub>/5-HT<sub>2C</sub> oraz homodimerów 5-HT<sub>2C</sub>. Ponadto receptory MT1 oraz MT2 mogą łączyć się z różnymi kaskadami przekazywania sygnału, czego efektem będzie unikalna odpowiedź komórkowa. Wrażliwość receptorów na określone sygnały zmienia się na przestrzeni 24-godzinnego cyklu dobowego. Zależność ta może być modulowana przez



**Tabela 1.** Znaczenie poszczególnych grup receptorów

RECEPTORY	ZNACZENIE
MT1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– w układzie nerwowym występują w SCN, siatkówce, hipokampie i mózdku – regulują rytm okołodobowy, adaptację do światła, przyspieszają osiągnięcie progu pobudliwości przez obniżenie funkcji receptora GABA</li> <li>– w aorcji, lewej komorze serca i naczyniach wieńcowych – wpływają na rozszerzenie naczyń i zmniejszenie siły skurczu</li> <li>– w układzie rozrodczym (mięśniówka gładka, komórki warstwy ziarnistej jajnika) – regulują skurcze macicy, wpływają na wzrost poziomu mRNA receptora hormonu luteinizującego</li> <li>– w nabłonku pęcherzyka żółciowego regulują proces magazynowania oraz uwalniania żółci</li> <li>– w komórkach skóry i komórkach raka stercza – wykazują właściwości antyproliferacyjne</li> <li>– w komórkach układu immunologicznego mają działanie immunostymulujące</li> <li>– aktywacja receptora prowadzi do zahamowania tworzenia cAMP oraz zahamowania kinazy białkowej A</li> <li>– odpowiadają głównie za ekspresję neuronów SCN</li> <li>– posiadają zdolność łączenia się z szeroką gamą białek G, co wyjaśnia różnorodność odpowiedzi nawet na poziomie komórkowym</li> <li>– podczas procesu starzenia i choroby Alzheimerza zmniejsza się ekspresja receptorów MT1 w SCN i korze mózgu</li> </ul>
MT2	<ul style="list-style-type: none"> <li>– w układzie nerwowym występują w siatkówce, hipokampie i mózdku – regulują adaptację do światła, przyspieszają osiągnięcie progu pobudliwości przez obniżenie funkcji receptora GABA</li> <li>– w układzie krwionośnym oraz rozrodczym wykazują takie samo działanie jak receptory MT1</li> <li>– w enterocytach nabłonka dwunastnicy stymulują sekrecję HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></li> <li>– w adipocytach wpływają na obniżenie poziomu insulinozależnego transportera glukozy GLUT4 i absorpcji glukozy</li> <li>– w skórze zlokalizowane są w obrębie prawidłowych i złośliwych melanocytów oraz ekrynnych gruczołów potowych – wykazują działanie antyproliferacyjne</li> <li>– regulują sen, zwłaszcza fazę SEM</li> <li>– poprzez aktywację receptora dochodzi do zahamowania cykazy adenylanowej i zmniejszenia produkcji cAMP</li> <li>– odpowiadają za działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe melatoniny</li> </ul>
MT3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– występują w wątrobie, mózgu, sercu, nerkach, brunatnej tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, płucach, jelitach, jądrach i śledzionie chomika, myszy, psa oraz małpy</li> <li>– zostały wyizolowane z nerki chomika syryjskiego</li> <li>– wykazują 95-procentową homologię z ludzką reduktazą chinonową</li> <li>– w organizmie ludzkim odpowiadają za proces detoksykacji</li> <li>– biorą udział w zapobieganiu stresowi oksydacyjnemu poprzez hamowanie reakcji przenoszenia elektronu chinonów</li> <li>– badany jest ich udział w regulacji ciśnienia śródgałkowego</li> </ul>

Źródło: [9, 11–16]

samą melatoninę, czyli w sposób homologiczny, jak również heterologicznie, wskutek działania innych sygnałów, takich jak światło czy wpływ estrogenu [10–14].

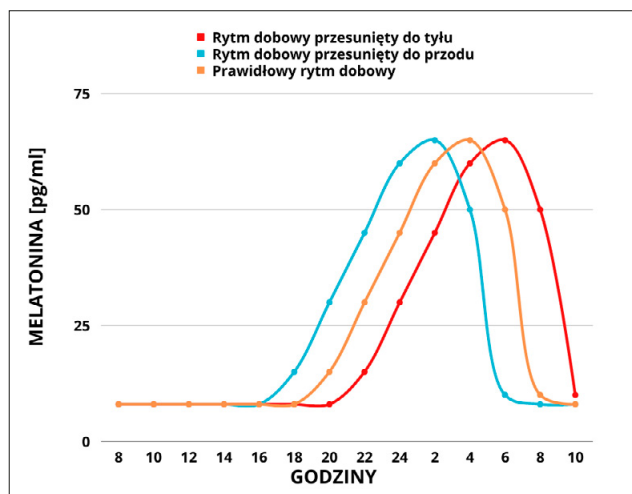
### Zastosowanie melatoniny w zaburzeniach snu

Odmierzaniem czasu w ciągu doby zajmuje się kompleks okołodobowy, w skład którego wchodzi:

- 1) SCN – odpowiedzialny za wytwarzanie rytmu okołodobowego,
- 2) szlaki doprowadzające sygnały środowiskowe do SCN,
- 3) szlaki, którymi następuje przekazywanie rytmicznego sygnału z SCN do struktur efektorowych organizmu.

Na tej podstawie możemy stwierdzić, że SCN mimo niezależności od czynników zewnętrznych nie funkcjonują w pełni samodzielnie. Są bowiem połączone z komórkami siatkówki oka – szlakiem doprowadzającym impulsy – oraz z szyszynką – gruczołem dokrewnym, produkującym melatoninę. Informacja o ciemności biegnie z siatkówki, przez SCN do szyszynki, wpływając na dobowe różnice w produkcji melatoniny. Hormon ten, podobnie jak sygnały świetlne, bierze udział w sterowaniu rytmami okołodobowymi i dostosowywaniu się organizmu do cyklu światła i ciemności. Specyficzną zdolnością szyszynki jest indukowanie snu przez pobudzenie receptorów MT1 i MT2, regulujących aktywność neuronów SCN. Rolę synchronizatorów mogą pełnić także czynniki niezwiązane z bodźcami świetlnymi, np. interakcje społeczne, substancje farmakologiczne czy pokarm. Informacje te docierają do SCN drogami nerwowymi i umożliwiają synchronizację rytmiki organizmu z warunkami środowiska [10, 11].

Zaburzenia pracy zegara biologicznego oraz nieprawidłowości w wydzielaniu melatoniny powodują obniżenie

**Rycina 5.** Wykres przesunięć rytmu dobowego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [4]

sprawności psychofizycznej, zaburzenia trawienia, senność, apatię i depresję. Zmiana fizjologicznych rytmów okołodobowych może stanowić zarówno przyczynę, jak i skutek różnorodnych schorzeń autonomicznych oraz psychicznych. Tylko odpowiednie działanie zegara biologicznego umożliwia nam więc w pełni sprawne funkcjonowanie zgodne z rytmiką środowiska [17].

Podawanie melatoniny o określonych porach może wpłynąć na regulację rytmu okołodobowego i ponowne wprowadzenie właściwego cyklu światło/ciemność. Zaburzenia rytmu biologicznego możemy zauważyć przede wszystkim u osób odbywających podróże międzykontynentalne (tzw. *jet lag*), podejmujących pracę zmianową lub pracę nocną,

ale także u części osób starszych, w niektórych chorobach, takich jak depresja czy nowotwory, oraz u całkowicie niewidomych. U tych osób zaobserwowano swobodnie biegnący rytm melatoniny, którego szczyt występuje niezależnie od cyklu światło–ciemność, co przyczynia się do powstawania zaburzeń snu. U niektórych osób (głównie u osób starszych) możemy spotkać się nie tylko ze zmniejszoną produkcją melatoniny, ale także z jej wytwarzaniem przez szyszynkę w innym rytmie niż to miało miejsce w okresie młodości. Synteza melatoniny rozpoczyna się u tych osób wczesnym wieczorem i kończy zaraz przed świtem [4, 18, 19].

Takie przesunięcie powoduje, iż starsi ludzie często są zmęczeni już o wczesnych porach wieczornych, a budzą się wraz z nastaniem poranka (zespół przyspieszonej fazy snu, ang. *advanced sleep phase syndrome*, ASPS). Z kolei u osób młodych możemy spotkać się niejednokrotnie ze zjawiskiem odwrotnym. Nie odczuwają one senności do późnych godzin wieczornych, zaś rano problem stanowi dla nich wstanie z łóżka. Ich rytm dobowy przesunięty jest do tyłu (zespół opóźnionej fazy snu, ang. *delayed sleep phase syndrome*, DSPS). Podawanie melatoniny może spowodować przesunięcie rytmu okołodobowego – w zależności od czasu jej przyjęcia. Podana o zmierzchu przyspiesza zegar o ok. 45–60 min, zaś o świcie – opóźnia rytm dobowy. Kluczowym warunkiem zwiększenia syntezy melatoniny jest jednak ciemność. Obecnie uznaje się, że melatonina nie stanowi bezpośredniego środka nasennego, lecz jej działanie polega na regulacji zachwianego rytmu zegara dobowego, a także nieznacznym obniżeniu ciśnienia, co sprzyja zasypianiu [4, 18, 20–22].

### Praktyczne wskazówki i zastosowania

Melatonina przyjmowana jest w celu zmniejszenia opóźnienia snu lub wydłużenia snu ok. 30 min przed planowanym zaśnięciem. Stosuje się ją u osób starszych z bezsennością w celu usprawnienia zasypiania, jak również w takich przypadkach jak zespół opóźnionego zasypiania, u pacjentów maniakalnych z bezsennością oraz chorych na fibromialgię. Zastosowanie odnalazła również w leczeniu zaburzeń fazy snu REM (ang. *rapid eye movement sleep behavior disorder*, RBD), należących do tzw. parasomnii snu REM. Jest to grupa zaburzeń, którą charakteryzują gwałtowne, niepożądane objawy ruchowe obecne podczas snu lub wybudzania się, spowodowane okresowym zniesieniem fizjologicznej atonii mięśniowej. Do parasomnii zaliczamy także somnambulizm (sennowłóctwo, lunatyzm), lęki nocne, koszmary senne,

katatrenię (jęk nocny) czy bruksizm (zgrzytanie zębami, patologiczne tarcie zębami żuchwy o zęby szczęki). Podjęto również próby zastosowania melatoniny w leczeniu przewlekłego zaburzenia snu u dzieci, występującego głównie na tle zaburzeń układu nerwowego. Problem z zasypianiem może towarzyszyć np. ślepotcie, głuchocie, niedorozwojowi umysłowemu, autyzmowi, zaburzeniom genetycznym, padaczkę, chorobom zwyrodnieniowym układu nerwowego, a także urazom głowy czy guzom mózgu. Wśród dzieci z rozpoznaniem zespołem nadpobudliwości z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) problemy ze snem dotyczą nawet 50% pacjentów. Randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, potwierdziły, że melatonina jest dobrze tolerowana, bezpieczna oraz niesie korzyści terapeutyczne w leczeniu zaburzeń snu u dzieci chorujących na ADHD. Ponadto w trakcie stosowania melatoniny nie zauważono żadnych znaczących skutków ubocznych, zaś w większości przypadków uzyskano częściową lub całkowitą poprawę. Ze wszystkich tych obserwacji wynika, że melatonina może być pomocna w leczeniu zaburzeń snu, jednak nie należy traktować jej jako typowego leku nasennego [4, 22–25].

### Działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania melatoniny

Na podstawie badań udokumentowano, że egzogenna melatonina jest lekiem bezpiecznym, nawet podawana krótkotrwale w bardzo wysokich dawkach. Posiada ona niską toksyczność, dzięki czemu w USA jest stosowana jako suplement diety. Nie wykazano potencjalnie poważnych działań niepożądanych, a jedynie łagodne, takie jak ból i zawroty głowy, zmęczenie, senność, nudności oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Ich częstość nie różniła się jednak znacząco od częstości ich występowania w grupie przyjmującej placebo. Melatonina – w przeciwieństwie do wielu leków wspomagających zasypianie – nie wpływa na procesy kojarzeniowe oraz funkcje psychomotoryczne. Brak jest jednak nadal wystarczających badań dotyczących bezpieczeństwa jej stosowania u dzieci i młodzieży. Z tego samego powodu nie zaleca się przyjmowania egzogennej melatoniny przez kobiety w ciąży oraz karmiące piersią. Niewiele także wiadomo o skutkach ubocznych długiego przyjmowania melatoniny oraz o jej interakcjach z innymi lekami. Melatonina może wpływać na wydzielanie przez przysadkę prolaktyny. Zażycie dużych ilości melatoniny powoduje samoczynne zwiększenie wydzielania prolaktyny na godzinę po przyjęciu leku.

**Tabela 2.** Pozostałe funkcje kliniczne melatoniny

1.	Obniża temperaturę ciała i mózgu (via ośrodek termoregulacji w podwzgórzu), zmniejszając tym samym metabolizm mózgowy
2.	Wykazuje działanie antyoksydacyjne, oddziałuje na wolne rodniki
3.	Moduluje wydzielanie hormonów, w tym prolaktyny, lutropiny, folitropiny, somatotropiny, tyreoliberyny, adrenokortykotropiny czy glikokortykosteroidów, reguluje funkcje rozrodcze, hamuje popęd płciowy
4.	Ma działanie onkostatyczne oraz antyproliferacyjne, chroni przed chorobami nowotworowymi takimi jak rak sutka, rak gruczołu krokowego, rak odbytnicy oraz rak trzonu macicy
5.	W siatkówce reguluje adaptacyjne reakcje fototropowe do ciemności (wydłużenie czopków i skracanie pręcików)
6.	Dzięki działaniu antywołnorodnikowemu może obniżać ciśnienie krwi i stężenie cholesterolu, a więc zmniejsza ryzyko zawału serca. Porównując nocne stężenie melatoniny u pacjentów z nadciśnieniem lub chorobą naczyń wieńcowych, można zauważyć, że jest ono mniejsze niż u osób zdrowych
7.	Odgrywa rolę w przebiegu niektórych chorób psychicznych: obniżone stężenie melatoniny obserwujemy w przebiegu depresji, okresu depresyjnego w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD), a także u alkoholików, nawet po kilku latach abstynencji. Skłania to do wniosku, że przewlekłe nadużywanie alkoholu może trwale obniżyć zdolność szyszynki do syntezowania melatoniny
8.	Reguluje spożywanie pokarmów

Źródło: [4, 20, 21]

Hierprolaktynemia jest związana z niepłodnością, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, dlatego przyjmowanie melatoniny może stanowić problem [26–29].

### Przyjmowanie melatoniny a inne schorzenia

Melatonina została uznana za substancję bezpieczną i potencjalnie przydatną w leczeniu różnych stanów chorobowych. Terapia tym lekiem może niekiedy wpłynąć w pozytywny sposób na schorzenia współistniejące. W ciągu ostatnich lat dostarczono wiele dowodów wskazujących, iż zmniejszenie poziomu melatoniny stanowi czynnik ryzyka różnych chorób, w tym sercowo-naczyniowych. Niedostateczne nocne wydzielanie melatoniny może mieć związek z występowaniem niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia sercowego, nadciśnienia, miażdżycy czy też niewydolności serca. Badania kliniczne wykazały, że melatonina jest w stanie łagodzić powikłania zawału mięśnia sercowego i zmniejszać jego uszkodzenia wywołane niedokrwieniem, a także przerost komór serca. Podawanie egzogennej melatoniny wywołuje więc działanie ochronne, zapobiegając różnym chorobom serca, a także uszkodzeniom niedokrwiennym innych narządów, w tym mózgu, nerek czy też jelit. Wynikać to może z faktu posiadania przez nią właściwości przeciwzapalnych i przeciwutleniających. Stanowią one także podstawowy mechanizm ochrony przed nefrotoksycznością indukowaną, np. przyjmowanymi lekami. W przebiegu nefrotoksyczności pośredniczy stres oksydacyjny, który przyczynia się do ostrej lub przewlekłej odpowiedzi w komórkach kłębuszków nerkowych. Taka ingerencja może prowadzić zaś do martwicy komórkowej. Oprócz działania na proces zapalny melatonina jest silnym wymiataczem wolnych rodników i induktorem antyoksydacyjnego mechanizmu enzymatycznego.

Kolejnym z działań przypisywanych melatoninie jest obniżanie ciśnienia, co przebadano w nadciśnieniu indukowanym poprzez ciągłą ekspozycję na światło. Takie narażenie jest czynnikiem zwiększającym ciśnienie, poziom stresu oksydacyjnego w lewej komorze serca i w aorcie oraz prowadzącym do przerostu i zwłóknienia lewej komory serca. Także stres oksydacyjny w obrębie nerek i reaktywność naczyń mogą przyczyniać się do nadciśnienia, na które korzystny wpływ ma melatonina. Ostatnie badania wskazują również na powiązanie melatoniny z terapią miażdżycy. Lek ma zmniejszać liczbę i powierzchnię blaszek miażdżycowych oraz przepuszczalność śródbłonna aorty.

Na szczególną uwagę zasługuje jednak stosowanie melatoniny u pacjentów, u których stwierdzone zostały zaburzenia funkcji wątroby lub nerek. Przyczynę stanowi bowiem brak wystarczających danych pozwalających określić bezpieczeństwo w tej grupie pacjentów oraz przebiegający w wątrobie metabolizm melatoniny. Dodatkowo ostrożność należy zachować u pacjentów zmagających się z depresją, padaczką, zaburzeniami czynności nerek, układu immunologicznego, hormonalnego oraz leczonych preparatami przeciwzakrzepowymi. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku, jego toksyczności po wielokrotnym podaniu oraz potencjalnego wpływu na reprodukcję i genotoksyczność ukazują jednak melatoninę jako lek niestanowiący zagrożenia dla człowieka [30–33].

### Leki działające przez receptory MT1 i MT2

Agoniści receptorów melatoninowych są jedną z grup leków stosowanych w terapii bezsenności. W przeciwieństwie do leków działających na receptory GABA-A (benzodiazepiny,

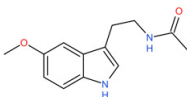
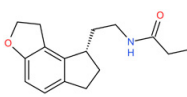
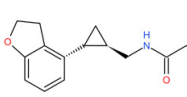
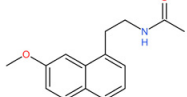
leki z grupy Z) prawdopodobnie w przypadku ich stosowania nie dochodzi do rozwoju tolerancji. Przy podnoszeniu dawki następuje wzrost efektów leczenia. Agoniści receptorów melatoninowych ułatwiają zasypianie słabiej niż agoniści receptora benzodiazepinowego, jednak ich profil bezpieczeństwa jest znacznie lepszy. Wśród agonistów receptorów MT1 i MT2 oprócz melatoniny wyróżniamy: ramelteon, tasimelteon oraz agomelatynę [34, 35].

**Ramelteon** jest wysoce selektywnym agonistą receptorów MT1 i MT2. W porównaniu z melatoniną ma ok. 3 do 5 razy większe powinowactwo do ludzkich receptorów MT1 i MT2 oraz wykazuje w nich 17 razy większą siłę działania, natomiast cechuje go nieistotne, słabe powinowactwo do miejsca wiązania MT3, który nie jest prawdopodobnie zaangażowany w cykl snu i czuwania. Wywołuje sen i jest szczególnie efektywny u pacjentów mających problem z zaśnięciem. Jednocześnie nie uzależnia i nie powoduje efektu z odbicia. Jego stosowanie u pacjentów z przewlekłą bezsennością nie wiąże się z zaburzeniem funkcji poznawczych i psychomotorycznych kolejnego dnia. Dodatkowo nie stwierdzono oznak kumulacji leku po wielokrotnym stosowaniu. Dawki do 20 razy większe niż zalecane w leczeniu bezsenności nie wykazały możliwości przedawkowania u osób z historią nadużywania środków uspokajających. Ramelteon szybko się wchłania po podaniu doustnym, a czas, w którym osiąga maksymalne stężenie we krwi, wynosi 0,75 godziny. Całkowita biodostępność leku wynosi jednak wyłącznie 2%, ze względu na silny efekt pierwszego przejścia. Metabolizm odbywa się za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P450, głównie CYP1A2. Częsteczkę ramelteonu cechuje większa lipofilność niż częsteczkę melatoniny, z czym wiąże się większy wychwyty leku przez tkanki i jego zatrzymanie. Lek wydalany jest z moczem w 84%, a w ok. 4% z kałem. Okres półtrwania ramelteonu w fazie eliminacji wynosi ok. 1,4 godziny. Ramelteon jest lekiem ogólnie dobrze tolerowanym. Do najczęstszych działań niepożądanych zaliczyć możemy bóle głowy, senność, zawroty głowy i zmęczenie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania objawów niepożądanych jest zbliżona do tych odnotowanych w grupie osób, które otrzymywały placebo. Lek nie został jednak dotychczas zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA) i nie jest dostępny w Polsce [39–41].

**Tasimelteon** to agonista receptorów melatoninowych MT1 i MT2, który jako pierwszy został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA), a następnie rok później przez EMA, do leczenia zaburzeń nie 24-godzinne rytmu snu i czuwania. To sieroce schorzenie polega na zaburzeniu snu, który przebiega w rytmie nie 24-godzinnym, a dłuższym np. 26-godzinnym. Osoby nim dotknięte zasypiają każdej nocy później o jedną lub dwie godziny i analogicznie budzą się odpowiednio później. Jeżeli nie mogą regulować sobie samodzielnie godzin pracy, są niewyspane i mają trudności z koncentracją [18]. W porównaniu z melatoniną tasimelteon wykazuje nieco niższe powinowactwo do receptora MT1, a umiarkowanie wyższe powinowactwo do receptora melatoninowego MT2. Nie wpływa na inne układy receptorowe. Lek posiada liniową farmakokinetykę w dawkach od 3 do 300 mg. Wielokrotne podawanie tasimelteonu nie zmienia właściwości farmakokinetycznych związku i nie prowadzi do jego kumulacji w organizmie. Stężenie



**Tabela 3.** Krótka charakterystyka agonistów melatoninowych

Nazwa międzynarodowa	Melatonina	Ramelteon	Tasimelteon	Agomelatyna
Wzór strukturalny				
Nazwa handlowa (USA)	–	Rozerem®	Hetlioz®	Valdoxan®
Nazwa handlowa (EU)	Circadin® Slenyto**	–	Hetlioz®	Valdoxan® Thymanax®
Wskazania do stosowania	Leczenie bezsenności i zaburzeń snu u dorosłych, *leczenie bezsenności u dzieci i młodzieży, u których występują objawy ze spektrum autyzmu lub zespół Smitha-Magenisa	Leczenie bezsenności charakteryzującej się trudnością w zasypianiu	Leczenie zaburzeń innego niż 24-godzinny rytmu snu i czuwania	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u osób dorosłych
Mechanizm działania	Agonista receptorów melatoninowych MT1, MT2, MT3	Wybiórczy agonista receptorów melatoninowych MT1 i MT2	Wybiórczy agonista receptorów melatoninowych MT1 i MT2	Agonista receptorów melatoninowych MT1, MT2 i antagonistą receptorów 5-HT2C
Średni czas do osiągnięcia najwyższego stężenia we krwi	Po spożyciu posiłku 3 godz. od podania leku	45 min	0,5–3 godz.	0,75–1,5 godz.
Okres połowicznej eliminacji	3,5–4 godz.	1–2,6 godz.	1,3 ± 0,4 godz.	1–2 godz.
Wielkość dawki	1 (0,5)–5 mg	8 mg	20 mg	25 mg
Zalecenia lekarskie	1 (0,5)–5 mg raz na dobę, 1–2 godz. przed snem, po posiłku	8 mg, 30 min przed snem	20 mg, 60 min przed snem, codziennie o tej samej porze	25 mg raz na dobę, wieczorem przed snem
Główne działania niepożądane	Drażliwość, nerwowość, ból i zawroty głowy, zmęczenie, senność, nudności, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nietypowe sny	Senność, zawroty głowy, zmęczenie	Ból głowy, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALAT), koszmary senne lub nietypowe sny, infekcje dróg moczowych oraz infekcje górnych dróg oddechowych	Zawroty głowy, nudności, bóle głowy, biegunki, uczucie zmęczenia, zaburzenia funkcji wątroby w postaci wzrostu aktywności aminotransferaz

Źródło: [36–38].

maksymalne lek osiąga po ok. 0,5–3 godzinach po podaniu doustnym na czczo. Zauważono, że po podaniu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu  $C_{max}$  związku jest o 44% niższe, dlatego zaleca się przyjmowanie leku na czczo. W stężeniach terapeutycznych wiąże się w ok. 90% z białkami krwi. Jest intensywnie metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, przede wszystkim przez CYP1A2 i CYP3A4. W porównaniu do tasimelteonu jego główne metabolity wykazują 13-krotnie mniejszą aktywność w stosunku do receptorów melatoninowych. Wydalany jest w 80% z moczem i w 4% z kałem. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi  $1,3 \pm 0,4$  godziny. Najczęstsze działania niepożądane: ból głowy, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALAT), koszmary senne lub nietypowe sny, infekcje dróg moczowych oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Nie odnotowano istotnych klinicznie objawów endokrynologicznych, myśli samobójczych oraz objawów odstawiennych [42–46].

**Agomelatyna** jest analogiem melatoniny. W odróżnieniu od niej wykazuje jednak właściwości przeciwdepresyjne, i to wskazanie sprawia, iż jest szeroko wykorzystywana w leczeniu. Mechanizm działania agomelatyny wiąże się z antagonistycznym wpływem na receptory 5-HT<sub>2C</sub>, a co za tym idzie wzrostem przekąźnictwa noradrenergicznego i dopaminergicznego, a także pobudzeniem receptorów melatoninowych MT1 i MT2, czego skutkiem jest normalizacja zaburzonego u pacjentów depresyjnych cyklu dobowego. Wyniki badań sugerują, że dzięki temu mechanizmowi agomelatyna może dodatkowo działać przeciwłękowo oraz korzystnie wpływać na zachowania seksualne. Wskazania

do jej stosowania obejmują epizody ciężkiej depresji z towarzyszącym lękiem oraz zaburzeniami snu u osób dorosłych. Wpływ leku na zmianę zachowania nie jest znany, ale ze względu na wzrost zachowań samobójczych oraz wykazywanie agresji w stosunku do otoczenia po stosowaniu leków przeciwdepresyjnych nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia. Maksymalne stężenie agomelatyny we krwi zostaje osiągnięte po 0,75 do 1,5 godziny od przyjęcia pojedynczej dawki. Biodostępność leku jest niska i wynosi zaledwie 3–4%, co jest następstwem wysokiego efektu I przejścia. Biodostępność jest jednak dwa razy wyższa u kobiet niż u mężczyzn. Z białkami osocza wiąże się w ok. 90%. Agomelatyna metabolizowana jest głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450, a jej okres półtrwania wynosi odpowiednio 0,2 i 1,4 godziny ze względu na dwufazowy spadek stężenia leku po jednorazowym podaniu. Agomelatyna to lek dobrze tolerowany. Do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczamy zawroty głowy, nudności, bóle głowy, biegunki, uczucie zmęczenia. Mogą również pojawić się zaburzenia funkcji wątroby w postaci wzrostu aktywności aminotransferaz. Ich nasilenie jest jednak zwykle łagodne lub umiarkowane, a pojawiają się przeważnie w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Dobra tolerancja agomelatyny, na poziomie nieróżniącym się od tolerancji w grupie otrzymującej placebo, jest utrzymywana przez co najmniej 10 miesięcy. Zaletami stosowania tego leku w terapii jest stosunkowo szybki efekt działania przeciwdepresyjnego przy jednoczesnym braku wpływu na masę ciała, funkcje seksualne oraz hamującego wpływu na przeżywane emocje. Dodatkowo lek poprawia

sen bez uczucia sedacji i działa przeciwlękowo. Obecnie jest ona zatwierdzona do leczenia dużej depresji przez EMA i dostępna także w Polsce [47–51].

## PODSUMOWANIE

Melatonina jest hormonem wydzielanym przez szyszynkę, wpływającym na regulację rytmu okołodobowego i pozwalającym utrzymać prawidłowy stosunek faz snu i czuwania. Czynnikiem pobudzającym jej wydzielanie jest ciemność. Sen indukuje przez pobudzanie receptorów MT1 i MT2. Jej niedobory prowadzą do zachwiania prawidłowego cyklu snu, zburzeń wydzielania hormonów, schorzeń psychicznych czy chorób układu krążenia. Sama melatonina, jak i agoniści receptorów melatoninowych MT1 i MT2 stosowani w leczeniu są lekami dobrze tolerowanymi i stosunkowo bezpiecznymi dla pacjentów. Z tego powodu mogą być często rozważane w terapii bezsenności, a w przypadku agomelatyny – w leczeniu depresji lub lęku, w szerokim gronie pacjentów.

## PIŚMIENNICTWO

- Winczyk K, Lepa N. Receptory melatoninowe- obecny stan wiedzy. *Endokrynologia Polska*. 2002; 53(3): 365–377
- Zawiłska JB. Melatonina- hormon o działaniu pro nasennym. *Bromat Chem Toksykol*. 2008; 41: 224–228
- Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015; 61(2–3): 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.00>
- Karasek M. Szyszynka i melatonina. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa-Łódź, 1997
- Foster JR. Melatonin in critically ill children. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2016; 5(04): 172–181. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583283>
- Saptadip S. Physiological and pharmacological perspectives of melatonin. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2020; <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1770799>
- Anghel L, Baroiu L, Popazu CR, et al. Benefits and adverse events of melatonin use in the elderly (Review). *Exp Ther Med*. 2022; 23(3): 219. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11142>
- Begemann K, Neumann AM, Oster H. Regulation and function of extra-SCN circadian oscillators in the brain. *Acta Physiologica*. 2020; 229(1): e13446. <https://doi.org/10.1111/apha.13446>
- Doghramji K. Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007; 3(5suppl): S17–S23. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26932>
- Cegiela U, Jawiec W, Pytlík M. Leki Nasenne i Uspokajające. W: *Kompendium Farmakologii* pod. red. W. Jańca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa; 2021. s.102–106
- Crooke A, Guzman-Arangué A, Mediero A, et al. Effect of Melatonin and Analogues on Corneal Wound Healing: Involvement of Mt2 Melatonin Receptor. *Current Eye Research*. 2015; 40(1): 56–65. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.914540>
- Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. Annual review of pharmacology and toxicology. 2016; 56: 361–383. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742>
- Gobbi G, Comai S. Differential function of melatonin MT1 and MT2 Receptors in REM and NREM sleep. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 87. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00087>
- Cecon E, Liu L, Jockers R. Melatonin receptor structures shed new light on melatonin research. *Journal of pineal research*. 2019; 67(4): e12606. <https://doi.org/10.1111/jpi.12606>
- Danielczyk K, Dziągłel P. Receptory melatoninowe MT1 oraz ich rola w onkostatycznym działaniu melatoniny. *Postepy Hig Med Dosw*. (online). 2009; 63: 425–434
- Emet M, Ozcan H, Ozel L, et al. A review of melatonin, its receptors and drugs. *The Eurasian journal of medicine*. 2016; 48(2): 135–141. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.0267>
- Gawęda M. Wpływ bodźców świetlnych i nieświetlnych na zegar biologiczny. *Kosmos*. 2000; 49(1–2): 19–25
- Greveling A, Wenzel AF. Melatonina, nowy cudowny środek? Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 1997
- Emet M, Uzkeser M, Guclu S, et al. Sleep Disorders in Shift Workers in the Emergency Department and Efficacy of Melatonin. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*. 2016; 15(1): 48–53. <https://doi.org/10.5152/eajem.2016.84758>
- Kun X, Cai Hong H, Subramanian P. Melatonin and sleep. *Biological Rhythm Research*. 2019; 50(3): 490–493. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1443554>
- Chrustek A, Olszewska-Słonina D. Melatonin as a powerful antioxidant. *Acta Pharmaceutica*. 2021; 71(3): 335–54. <https://doi.org/10.2478/acph-2021-0027>
- Opie LH, Lecour S. Melatonin has multiorgan effects. *European Heart Journal- Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2016; 2(4): 258–265. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv037>
- Wardas J, Kosmowska B. Zaburzenia fazy snu REM jako wczesny marker choroby Parkinsona. *Kosmos*. 2020; 69(3): 509–521. [https://doi.org/10.36921/kos.2020\\_2687](https://doi.org/10.36921/kos.2020_2687)
- Brzęczek M, Słonka K, Hyla-Klekt L. Melatonina- hormon o plejotropowym działaniu. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2016; 12(2): 127–133
- Gursoy AY, Kiseli M, Caglar GS. Melatonin in aging women. *Climacteric*. 2015; 18(6): 790–796. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1052393>
- Andersen LPH, Gogenur I, Rosenberg J, et al. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig*. 2016; 36: 169–175. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0368-5>
- Arendt J. Melatonin: countering chaotic time cues. *Frontiers in endocrinology*. 2019; 10(391). <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00391>
- Wei S, Smits GM, Tang X, et al. Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine*. 2020; 68: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.017>
- Papagiannidou E, Skene DJ, Ioannides C. Potential drug interactions with melatonin. *Physiology & behavior*. 2014; 131: 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.016>
- Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020; 393: 521–536. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01822-4>
- Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, et al. Is melatonin the cornucopia of the 21st century?. *Antioxidants*. 2020; 9(11): 1088. <https://doi.org/10.3390/antiox9111088>
- Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Current opinion in lipidology*. 2016; 27(4): 408–413. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000314>
- <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9724/characteristic> (dostęp 2022.07.07)
- Awgul S, Uździcki A, Żelazny P, i wsp. Farmakologiczne leczenie bezsenności- obecnie dostępne terapie oraz nowe kierunki badań. *Farm Współ*. 2018; 11: 207–214
- Šonka K, Šoš P, Susta M. Past and present in drug treatment of sleep disorders. *Neuroendocrinology Letters*. 2014; 35(3): 186–197.
- Carocci A, Catalano A, Sinicropi MS. Melatonergic drugs in development. *Clin Pharmacol*. 2014; 6: 127–137 <https://doi.org/10.2147/CPAA.S36600>
- European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (dostęp 2022.02.22)
- Wang YQ, Jiang YJ, Zou MS, et al. Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist: Focus on pathophysiology and treatment. *Behavioural brain research*. 2021; 113724. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113724>
- Simpson D, Curran MP. Ramelteon. *Drugs*. 2008; 68: 1901–1919. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868130-00011>
- Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine*. 2014; 15(4): 385–92. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.788>
- Berezińska M, Lorenc-Duda A, Zawiłska JB. Ramelteon- lek nasenny nowej generacji. *Farm Pol*. 2010; 66(3): 173–178
- Dhillon S, Clarke M. Tasimelteon: First Global Approval. *Drugs*. 2014; 74: 505–511. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0200-1>
- Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, et al. Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2015; 386(10005): 1754–1764. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60031-9)



44. Johnsa DJ, Neville MW. Tasimelteon: a melatonin receptor agonist for non-24-hour sleep-wake disorder. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014; 48(12): 1636–1641. <https://doi.org/10.1177/1060028014550476>
45. Lavedan C, Forsberg M, Gentile AJ. Tasimelteon: a selective and unique receptor binding profile. *Neuropharmacology*. 2015; 91: 142–147. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.12.004>
46. Torres R, Dressman MA, Kramer WG, et al. Absolute bioavailability of tasimelteon. *American Journal of Therapeutics*. 2015; 22(5): 355–360. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000195>
47. Białecka M. Agomelatyna w ocenie farmakologa i neurologa- bezpieczeństwo i zastosowanie kliniczne. *Neuropsychiatria. Przegląd kliniczny*. 2021; 13(1–2): 6–14. <https://doi.org/10.24292/01.NP.1312300621.1>
48. Landowski J. Agomelatyna- oryginalny lek przeciwdepresyjny. *Psychiatria*. 2012; 9(1): 11–20
49. Rybakowski J. Koncepcja melatoninowa patogenezy i leczenia depresji. *Farmakoter Psychiatr Neurol*. 2008; 3: 133–140
50. Cegięła U, Jawiec W, Pytlik M. Leki Przeciwlękowe, Przeciwpsochtyczne i Przeciwdpresyjne. W: *Kompedium Farmakologii pod. red. W. Jańca*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa; 2021. s.52–94
51. Siwek M, Wasik A, Krupa A. Agomelatine– pharmacological properties and use in psychiatric practice. *Psychiatr Psychol Klin*. 2019; 19(2): 188–203. <https://doi.org/10.15557/PiPK.2019.0019>