

Izabela Grabska-Kobyłecka, Dariusz Nowak

Sen, bezsenność i jej leczenie – krótki przegląd aktualnej wiedzy ze szczególnym uwzględnieniem ziołolecznictwa

Sleep, insomnia and its treatment – a brief review of current knowledge on the subject with a special attention to herbal medicine

Zakład Fizjologii Klinicznej Międzywydziałowej Katedry Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Dariusz Nowak
Adres do korespondencji: Zakład Fizjologii Klinicznej Międzywydziałowej Katedry Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Mazowiecka 6/8, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 272 56 56, e-mail: izabela.grabska-kobylecka@umed.lodz.pl

Department of Clinical Physiology at the Interfaculty Department of Experimental and Clinical Physiology, Medical University of Łódź, Poland. Head of the Department: Professor Dariusz Nowak, MD, PhD
Correspondence: Department of Clinical Physiology at the Interfaculty Department of Experimental and Clinical Physiology, Medical University of Łódź, Mazowiecka 6/8, 92-216 Łódź, Poland, tel.: +48 42 272 56 56, e-mail: izabela.grabska-kobylecka@umed.lodz.pl

Streszczenie

Sen wypełnia jedną trzecią ludzkiego życia. Od jego jakości i długości zależą funkcjonowanie w ciągu dnia, nastrój, koncentracja, spostrzegawczość i w dużej mierze stan zdrowia. Na bezsenność cierpi około 10% ludności na świecie. Może to być bezsenność przygodna, czyli trwająca kilka dni, krótkotrwała, trwająca do miesiąca, lub przewlekła – utrzymująca się ponad miesiąc. Ludzie reagują zaburzeniami snu na stres. Ostry i przewlekły stres staje się często przyczyną bezsenności. U osób, które odczuwają stres, obserwuje się zwiększone napięcie mięśniowe, przyspieszoną pracę serca i podwyższone ciśnienie krwi, powodujące problemy z zaśnięciem. Aby utrzymująca się ponad 2 tygodnie bezsenność nie przekształciła się w przewlekłą, należy wdrożyć leczenie farmakologiczne i – jak zawsze w sytuacji zaburzeń snu – zapoznać pacjenta z kwestią higieny snu. Lek nasenny, ze względu na ryzyko uzależnienia, może być przyjmowany nie dłużej niż 2 (agoniści receptora benzodiazepinowego) do 4 tygodni (benzodiazepiny). W leczeniu bezsenności przewlekłej leki te można stosować nie częściej niż 2–3 razy w tygodniu lub 10 razy w miesiącu. Lekami wspomagającymi mogą być preparaty zawierające magnez, wapń, L-tryptofan, melatoninę i witaminę B₆. Z ziół udowodnione efekty terapeutyczne wywołują kozłek lekarski i chmiel oraz melisa lekarska. Ostatnio coraz więcej mówi się też o nasennym działaniu wiśni pospolitej. Skuteczność innych używanych w leczeniu bezsenności roślin jest wątpliwa. Efektywne wydają się natomiast: terapia poznawczo-behawioralna, medytacja uważności, akupresura, akupunktura i tai chi. W walce ze stresem, a pośrednio więc i z bezsennością, pomocne są też joga i masaż relaksacyjny.

Słowa kluczowe: sen, bezsenność, stres, leki ziołowe

Abstract

Sleep accounts for one third of human life. Its quality and duration affect our daily functioning, mood, concentration, perception and, to a large extent, the condition of our health. Approximately 10% of the world population suffer from insomnia. This can be incidental insomnia, i.e. lasting a few days, short-term insomnia, i.e. lasting up to a month, or chronic insomnia, which lasts over a month. People react to stress with insomnia. Acute and chronic stress often cause insomnia. Individuals who experience stress often have increased muscle tone, heart rate and blood pressure, which cause problems with falling asleep. In order to prevent insomnia lasting over 2 weeks from becoming a chronic condition, pharmacological treatment should be introduced and, as always in the case of sleep disturbances, the patient should be familiarised with the issue of sleep hygiene. Sleep medicines can be taken no longer than 2 weeks (benzodiazepine receptor agonists) or 4 weeks (benzodiazepines) due to the risk of dependency. In the treatment of insomnia such medicines can be taken only 2–3 times a week or 10 times a month. Preparations containing magnesium, calcium, L-tryptophan, melatonin and vitamin B₆ can be used as support medication. Among herbs valerian, hop and lemon balm have confirmed therapeutic properties. Recently the soporific effect of tart cherry has been increasingly discussed. The efficacy of other plants used to treat insomnia is questionable. What seems effective, on the other hand, is cognitive-behavioural therapy, mindfulness meditation, acupressure, acupuncture and tai chi. Yoga and relaxing massage are also helpful in combating stress and therefore indirectly insomnia as well.

Key words: sleep, insomnia, stress, herbal medicines

Sen zajmuje jedną trzecią ludzkiego życia i stanowi jego niezbędny element⁽¹⁾. Ludzie często nie zdają sobie sprawy, że dobry sen ma istotne znaczenie dla zdrowia⁽²⁾. Jak ważny jest on dla organizmu, udowodniono w badaniach, w których całkowicie pozbawiono snu szczury. Wszystkie zmarły po 2–3 tygodniach bezsenności⁽³⁾. Każdy człowiek ma indywidualne zapotrzebowanie na sen, które zmienia się z wiekiem. U dorosłych przeciętnie wynosi ono od 6 do 8–9 godzin na dobę. Niedobór snu prowadzi do poczucia zmęczenia, ogranicza zdolności poznawcze, utrudnia koncentrację i zapamiętywanie^(3,4). Zarówno niedobór (mniej niż 6 godzin), jak i nadmiar (powyżej 9 godzin) snu związane są z ryzykiem przedwczesnej śmierci oraz chorób psychicznych i somatycznych⁽⁴⁾. Istotne znaczenie ma również jakość snu⁽⁵⁾.

Prawidłowy, pozwalający na zregenerowanie organizmu sen składa się z dwóch powtarzających się naprzemiennie faz: snu NREM (*non-rapid eye movement*) i REM (*rapid eye movement*). Ten ostatni, nazywany również snem paradoksalnym, charakteryzuje się szybkimi ruchami gałek ocznych, wzrostem aktywności mózgu i częstotliwości fali mózgowych. Marzenia sennie występują przede wszystkim w tej fazie. Natomiast NREM cechują wolne ruchy gałek ocznych i zwolnienie częstotliwości fali mózgowych w miarę pogłębiania się snu. Głęboki sen wolnofalowy jest dla organizmu najbardziej regenerujący⁽⁵⁾. W tej fazie również pojawiają się marzenia sennie, ale są mniej żywe i trudne do odtworzenia⁽²⁾. Po zaśnięciu aktywność mózgu maleje, a sen płytki przechodzi w głęboki – zmniejszają się wówczas częstość pracy serca i częstość oddechów, ciśnienie tętnicze krwi oraz napięcie mięśniowe. Następują po sobie kolejno cztery stadia snu NREM. Pod koniec tej fazy często dochodzi do zmiany pozycji ciała i zanim rozpocznie się stadium 5. – sen REM – mogą na krótko powrócić stadia 1. i 2., czyli okresy płytkiego snu NREM. Może też dojść do przebudzenia⁽¹⁾. W fazie REM aktywności bioelektryczna i metaboliczna mózgu nie różnią się od okresu czuwania⁽²⁾. Pięć faz łącznie trwa 70–120 minut, średnio 90 minut, i stanowi jeden cykl. Takich cykli w czasie snu jest kilka. W każdym kolejnym zmniejsza się długość snu głębokiego i wydłuża faza REM.

Poczucie dobrego snu zależy jednak nie tylko od jego przebiegu, ale również od tzw. okresu latencji, czyli czasu, który upłynął od momentu położenia się do zaśnięcia⁽²⁾. Problemy z zasypianiem są najczęściej występującym objawem bezsenności, a sama bezsenność istotnym problemem współczesnej cywilizacji i jedną z najczęściej zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości⁽¹⁾. Według definicji bezsenność to subiektywnie odczuwana zła jakość snu, która wyraźnie pogarsza funkcjonowanie w ciągu dnia i trwa odpowiednio długo. Rozpoznaje się ją, gdy pacjent oprócz zakłócenia przebiegu snu zgłasza również zmęczenie oraz wyraźne pogorszenie samopoczucia psychicznego i funkcjonowania społecznego. Objawy powinny trwać przynajmniej trzy noce w tygodniu⁽²⁾. Osoby cierpiące na bezsenność zgłaszają nie tylko problemy z zaśnięciem, ale także trudności w utrzymaniu ciągłości snu, zbyt wczesne budzenie się oraz

Sleep accounts for one third of human life and constitutes its indispensable part⁽¹⁾. People often are not aware of the fact that good sleep has a significant influence on health⁽²⁾. The importance of sleep for the body was proven in studies in which rats were completely deprived of sleep. All of them died 2–3 weeks of sleep deprivation⁽³⁾. Every person has an individual demand for sleep, which changes with age. In adults it is on average between 6 and 8–9 hours a day. Sleep deficit leads to a sense of fatigue, limited cognitive abilities as well as difficulty concentrating and remembering^(3,4). Both sleep deficit (sleep lasting less than 6 hours) and excessive sleep (over 9 hours) are associated with the risk of premature death and mental and somatic diseases⁽⁴⁾. The quality of sleep is also an important factor⁽⁵⁾.

Normal sleep which allows for the regeneration of the body consists of two alternating phases: NREM (non-rapid eye movement) and REM (rapid eye movement). The latter, which is also called paradoxical sleep, is characterised by rapid eye movement, increased cerebral activity and frequency of brain waves. Dreams occur mainly in this phase. The NREM phase, on the other hand, is characterised by slow eye movement and decreased frequency of brain waves as sleep becomes deeper. Deep, slow-wave sleep is the most regenerative form of sleep for the body⁽⁵⁾. Dreams occur also in this phase, but they are less lively and are difficult to reconstruct⁽²⁾. After falling asleep the brain activity decreases and shallow sleep becomes deep sleep: heart and breathing rate, arterial blood pressure and muscle tone decrease. Four NREM sleep stages appear one after another. Towards the end of this phase people often change their body position before stage 5 – REM sleep – appears. Stages 1 and 2, i.e. shallow NREM sleep can briefly reoccur. A person can also wake up at this point⁽¹⁾. In the REM phase the bioelectric and metabolic activity of the brain do not differ from the period of wakefulness⁽²⁾. The five stages last 70–120 minutes, 90 minutes on average, and constitute one cycle. A few such cycles occur during sleep. In every consecutive cycle deep sleep is shorter and the REM phase is longer.

However, the sense of having a good sleep depends not only on the course of sleep but also on the so-called period of latency, or time which passes from lying down in bed to falling asleep⁽²⁾. Difficulty falling asleep is the most common symptom of insomnia, which is an important problem of contemporary civilisation and one of the most frequent complaints reported by patients⁽¹⁾. Insomnia is defined as subjectively poor quality of sleep, which significantly disrupts daily functioning and lasts sufficiently long. Insomnia is diagnosed when a patient complains not only of disturbed course of sleep, but also of fatigue and clearly worse mental state and social functioning. The symptoms should last at least three nights during the week⁽²⁾. People suffering from insomnia complain not only of problems falling asleep, but also of difficulty maintaining continuity of sleep, waking up too early and the lack of sense of regeneration after waking up. These symptoms can be incidental (lasting

brak poczucia regeneracji po obudzeniu. Objawy te mogą pojawiać się przygodnie (przez kilka dni), krótkotrwale (do miesiąca) lub przewlekłe (przez ponad miesiąc)⁽²⁾. Efektem bezsenności są oprócz poczucia zmęczenia: brak energii do działania, drażliwość, spadek koncentracji, obniżenie nastroju, poczucie lęku, bóle mięśniowe⁽¹⁾.

Niejednokrotnie trudno jest uchwycić konkretną przyczynę problemu, jednak w wielu przypadkach dokładne zebranie wywiadu od pacjenta ujawnia okoliczności sprzyjające trudnościom w zasypianiu. Należą do nich przede wszystkim ostry lub przewlekły stres psychospołeczny oraz zaburzenia lękowe i choroby somatyczne, których objawy, takie jak ból, gorączka, kaszel, świąd, nykturia, zakłócają przebieg snu. Częstość występowania bezsenności wzrasta z wiekiem. Powyżej 65. roku życia aż 40–80% osób ma różnego typu zaburzenia snu, a bezsenność rozpoznaje się u około 10% ludności na świecie^(6–9). Do 40. roku życia choruje na nią mniej więcej tyle samo kobiet i mężczyzn. U starszych osób problemy ze snem ma dwa razy więcej kobiet niż mężczyzn. Płeć jest więc, podobnie jak starszy wiek, istotnym czynnikiem predysponującym do wystąpienia choroby. Zdecydowanie częściej na bezsenność skarżą się kobiety samotne w porównaniu z mężatkami i osobami żyjącymi wspólnie z partnerem. Wśród mężczyzn istotnie częściej chorują bezrobotni w porównaniu z grupą aktywnych zawodowo⁽¹⁾. Wykazano też obciążenie rodzinne⁽²⁾. U większości pacjentów zgłaszających problemy ze snem nie stwierdza się jednak ani psychicznego, ani somatycznego podłoża bezsenności – mówi się wtedy o tzw. bezsenności psychofizjologicznej, którą ostatecznie rozpoznaje się u około 30% chorych z przewlekłymi zaburzeniami snu^(1,2).

Pewne okoliczności, które nie sprzyjają dobremu snu, trudno wyeliminować z codziennego życia, tak jak wspomniany już ostry lub przewlekły stres. Sprzyjają mu przeciążenie pracą, utrata pracy, stres szkolny, okres przygotowań do egzaminów, żaloba, hospitalizacja, rozstanie z partnerem. Ludzie żyjący w stresie nie umieją „wyłączyć” negatywnych myśli, kładąc się spać – analizują nierozwiązane sprawy, próbując jednocześnie zasnąć. Niektóre osoby nie są tego świadome; wydaje im się, że nie myślą o swoich problemach, jednak występują u nich zwiększone napięcie mięśniowe, przyspieszona praca serca, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, co zdecydowanie wydłuża czas latencji snu. Krótkotrwała bezsenność wynikająca ze stresu może przekształcić się w przewlekłą, mimo że czynnik spustowy już minął. Pamięć o problemach ze snem, lęk przed kładzeniem się do łóżka i trudnościami z zaśnięciem, złe samopoczucie związane z niewyspaniem, próby wymuszania snu, nadmierne koncentrowanie się na zasypianiu, sięganie po alkohol, nadużywanie leków nasennych przyczyniają się do długotrwałych zaburzeń snu, wymagających pomocy specjalisty.

Tylko część osób dotkniętych bezsennością zgłasza swój problem lekarzowi. Pozostałe próbują radzić sobie z nim samodzielnie. Tylko 1/3 pacjentów z zaburzeniami snu przychodzących w tej sprawie do specjalisty otrzymuje odpowiednią pomoc. Dla lekarza praktyka oczywiste powinno

for a few days), short-term (lasting up to a month) or chronic (lasting over a month)⁽²⁾. Insomnia results in, apart from fatigue, lack of energy, irritability, poor concentration, low mood, the sense of anxiety and muscle pain⁽¹⁾.

Often it is difficult to capture a concrete cause of the problem, but in many cases taking a thorough history of the patient reveals circumstances that contribute to difficulties falling asleep. These mainly include acute or chronic psychosocial stress as well as anxiety and somatic disorders, whose symptoms such as pain, fever, cough, pruritus and nocturia disturb the course of sleep. The prevalence of insomnia increases with age. Over 65 years of age as many as 40–80% individuals experience various kinds of sleep disturbances and approximately 10% of the world population is diagnosed with insomnia^(6–9). Up to 40 years of age a roughly equal number of women and men suffer from insomnia. In the elderly population twice as many women as men have problems with sleep. Therefore, gender, similarly to old age, is a significant factor predisposing to the disease. Single women complain of insomnia considerably more frequently than married women or women living with their partners. Among men unemployed individuals are affected significantly more frequently than those professionally active⁽¹⁾. It has also been demonstrated that insomnia is a familial disease⁽²⁾. However, in the majority of patients who report sleep problems no psychological or somatic cause of insomnia is found; such cases are called psychophysiological insomnia, which is ultimately diagnosed in approximately 30% of patients with chronic sleep disturbances^(1,2). Some factors which are not conducive to good sleep cannot be easily eliminated from everyday life, such as the already mentioned acute or chronic stress. Excessive workload, job loss, school stress, exam preparation period, mourning, hospital stay or the end of relationship with a partner contribute to such stress. People living in stress cannot “switch off” negative thoughts when they go to sleep. They analyse unresolved problems while trying to fall asleep at the same time. Some individuals are not aware of this – they believe that they are not thinking about their problems, but they experience increased muscle tone, heart rate and arterial blood pressure, which significantly prolong the period of sleep latency. Short-term insomnia resulting from stress can transform into chronic insomnia, despite the fact that the trigger factor has already disappeared. The memory of sleep problems, fear of going to bed and having difficulty falling asleep, poor physical and mental state associated with insufficient amount of sleep, attempts at forcing sleep, excessive concentration on falling asleep, drinking alcohol and abusing sleep medication contribute to long-term sleep disturbances requiring specialist intervention.

Only some individuals affected by insomnia report this problem to their doctor. Other people try to cope with it by themselves. Only 1/3 of patients with sleep disturbances seeking specialist help receive appropriate support. For a practising doctor it should be obvious that the patient should be familiarised with the wider issue of sleep

być zwrócenie uwagi chorego na szeroko pojętą higienę snu. Najważniejsze zasady, niestety często bagatelizowane przez ludzi cierpiących na bezsenność, to właściwa pora kładzenia się spać, nieobjadanie się wieczorem, rezygnacja z kawy i dużej ilości innych płynów przed snem, unikanie aktywizujących, emocjonalnych zajęć wieczorem, wygodne łóżko, temperatura w sypialni poniżej 24°C, a najlepiej około 20°C, nieoglądanie telewizji tuż przed snem. Od stosowania tych reguł w dużej mierze zależy dobry sen, nawet u tych osób, które nie mają problemów z zasypianiem. Jeżeli trudności ze snem trwają dłużej niż 2 tygodnie i mają wpływ na funkcjonowanie w ciągu dnia, należy niezwłocznie rozpocząć leczenie. W przypadku bezsenności przygodnej lub krótkotrwałej często wystarczy wyedukować pacjenta w kwestii higieny snu i włączyć odpowiedni lek nasenny, maksymalnie na 2–4 tygodnie. W przypadku bezsenności trwającej ponad miesiąc, czyli przewlekłej, leczenie farmakologiczne powinno stanowić tylko krótkotrwałe uzupełnienie procesu terapeutycznego, może bowiem uzależniać. Podstawę terapii stanowią prawidłowa higiena snu, ograniczenie przebywania w łóżku tylko do czasu zasypiania i snu, unikanie snu w ciągu dnia, a także terapia poznawczo-behawioralna (*cognitive behavioural therapy*, CBT), która przynosi istotne skrócenie czasu latencji snu, wydłużenie czasu snu, poprawę jego jakości i – co się z tym wiąże – zmniejszenie liczby oraz skrócenie czasu trwania nocnych przebudzeń. Ogranicza ona ponadto częstość stosowania leków nasennych i poprawia nastrój w ciągu dnia. Korzyści te utrzymują się po 3 miesiącach od zakończenia terapii, a nawet ulegają dalszej poprawie^(2,10–12). Według niektórych źródeł dobre efekty przynosi też praktyka medytacji uważności, działając przede wszystkim poprzez redukcję stresu^(13,14).

Jeśli natomiast lekarz decyduje się na farmakologiczne leczenie przewlekłej bezsenności, powinien pamiętać, że uzależnienie od benzodiazepin (BZD) rozwija się już po kilku tygodniach stosowania, a od agonistów receptora benzodiazepinowego (BzRA), czyli leków nasennych nowej generacji – nawet po 2 tygodniach. Przewlekłe stosowanie leków z obydwu grup powinno się więc ograniczać do przyjmowania doraźnego, nie częściej niż 2–3 razy w tygodniu lub 10 razy w miesiącu⁽²⁾. Leki nowej generacji są przy tym zdecydowanie skuteczniejsze w leczeniu bezsenności niż benzodiazepiny. Jako środki wspomagające leczenie bezsenności stosuje się też często leki antyhistaminowe, niskie dawki leków przeciwdepresyjnych, leki ziołowe i zawierające melatoninę. Chociaż nie ma zbyt wielu badań potwierdzających skuteczność leków pochodzenia naturalnego w walce z bezsennością i udokumentowano tylko niewielkie ich działanie wspomagające zasypianie i dobry sen, często świetnie działają one jako placebo. Poza tym część z nich działa uspokajająco, relaksująco i zmniejsza napięcie mięśniowe, redukując stres, będący, jak już wspomniano, istotną przyczyną bezsenności⁽¹⁵⁾. Objawy stresu łagodzą też preparaty zawierające **magnez**, będący agonistą kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i naturalnym antagonistą kwasu N-metylo-D-asparaginowego – aktywatora

higieny. The most important principles, unfortunately often underappreciated by people suffering from insomnia, include the right time of going to bed, avoiding eating too much in the evening and drinking coffee and large amounts of fluids before sleep, avoiding stimulating, emotional activities in the evening, having a comfortable bed, keeping bedroom temperature below 24°C, at 20°C at best, and avoiding watching television immediately before sleep. Applying these principles determine good sleep to a large extent, even in those individuals who do not have problems falling asleep. If sleep problems last longer than 2 weeks and affect daily functioning, treatment should be immediately introduced. In the case of incidental or short-term insomnia it is often sufficient to educate the patient on sleep hygiene and introduce appropriate sleep medication for a maximum of 2–4 weeks. In the case of insomnia lasting over a month, i.e. chronic insomnia, pharmacotherapy should only be a short-term complementary element of the therapeutic process, since it can be addictive. The basic elements of therapy are appropriate sleep hygiene, limiting the time of staying in bed to falling asleep and sleeping, avoiding sleep during the day as well as cognitive behavioural therapy (CBT), which significantly reduces the period of latency, increases the duration of sleep, improves the quality of sleep and consequently reduces the number and duration of nighttime awakenings. CBT also limits the frequency of using sleep medicines and improves mood during the day. These benefits last more than 3 months after the end of therapy and the patient's condition can improve even further^(2,10–12). According to some sources mindfulness meditation also brings good effects by mainly reducing stress^(13,14).

If, on the other hand, the doctor decides to treat chronic insomnia pharmacologically, they should bear in mind that benzodiazepine (BZD) addiction develops already after a few weeks of use and addiction to benzodiazepine receptor agonists (BzRA), i.e. new generation sleep medicines, can develop already after 2 weeks. Longer use of medicines from both groups should therefore be limited to use as needed, not more than 2–3 times a week or 10 times a month⁽²⁾. In addition, new generation medicines are significantly more effective in the treatment of insomnia than benzodiazepines. Medicines supporting the treatment of insomnia also include antihistamines, low doses of antidepressants, herbal medicines and medicines containing melatonin. Although there are not many studies confirming the efficacy of natural medicines in the treatment of insomnia and only a small positive effect on falling asleep and the quality of sleep has been documented, they often work very well as placebo. Apart from that, some of them have a sedative and relaxing effect and decrease muscle tone, thus reducing stress, which is, as already indicated, an important factor contributing to insomnia⁽¹⁵⁾. Symptoms of stress can also be alleviated by preparations containing **magnesium**, which is a gamma-aminobutyric acid (GABA) agonist and a natural antagonist of the N-methyl-D-aspartic acid, which is a neuronal activator of the NMDA receptor.

neuronalnego receptora NMDA. Receptor ten przewodzi kationy sodu, potasu i wapnia. Magnez hamuje uwalnianie amin katecholowych w synapsach nerwowych i zmniejsza pobudliwość układu nerwowego. Suplementacja tym pierwiastkiem (500 mg dziennie, przez 8 tygodni) poprawia zarówno subiektywne, jak i obiektywne parametry snu, m.in. takie jak czas latencji snu, długość snu i jego efektywność, stężenie reniny, melatoniny i kortyzolu w osoczu⁽¹⁶⁾. Ponieważ **wapń** wspomaga wchłanianie magnezu oraz podobnie jak **potas** bierze udział w powstawaniu potencjałów czynnościowych w komórkach i przewodzeniu impulsów nerwowych, niedobór tych dwóch makroelementów również może mieć pośrednie znaczenie w patogenezie bezsenności. Wymienione pierwiastki wchodzi w skład wielu sprzedawanych bez recepty leków nasennych, takich jak **L-tryptofan**, który jest egzogennym aminokwasem niezbędnym do biosyntezy melatoniny i serotoniny. Leki nasenne zawierają też **witaminę B₆**, która jest jedyną witaminą mającą znaczenie w leczeniu bezsenności, jej niedobór zwiększa bowiem podatność organizmu na stres. Nie wykazano natomiast, aby preparaty multiwitaminowe wspomagały leczenie bezsenności; co więcej, istnieją przesłanki, że mogą one przyczynić się do powstawania problemów ze snem na skutek interakcji pomiędzy kilkoma witaminami przyjmowanymi jednocześnie. Może to też jednak wynikać ze zwykłej koincydencji, gdyż w grupie osób przyjmujących preparaty multiwitaminowe istotną część mogą stanowić ludzie cierpiący na bezsenność, lęki, depresję, którzy zdecydowanie częściej sięgają po suplementy diety⁽¹⁷⁾. Nie udowodniono natomiast, aby którakolwiek witamina przyjmowana pojedynczo powodowała zaburzenia snu. Związek przyjmowania preparatów multiwitaminowych z bezsennością analizowano w grupie 772 mieszkańców stanu Tennessee w USA. Choć nie znaleziono związku przyczynowo-skutkowego, to wyników tej pracy nie należy bagatelizować, zaobserwowany problem skłania bowiem do dalszych badań i analiz⁽¹⁷⁾. Jednocześnie przepisywanie preparatów multiwitaminowych jako wspomagających leczenie bezsenności w świetle istniejących doniesień wydaje się bezpodstawne. Głównymi składnikami większości sprzedawanych bez recepty środków nasennych są ekstrakty ziołowe. W piśmiennictwie najwięcej pozytywnych opinii dotyczących skuteczności mają preparaty zawierające wyciąg z kozłka lekarskiego (*Valeriana officinalis*) i chmielu (*Humulus lupulus* L.). **Kozłek lekarski** używany jest jako lek działający nasennie już od ponad 1000 lat. Zawiera m.in. argininę, glutaminę, alaninę i kwas gamma-aminomasłowy (GABA). Jego działanie nasenne prawdopodobnie wiąże się ze wzrostem aktywności transmisji GABA-ergiczej i efektem serotonergicznym przez wiązanie z receptorami serotoninowymi 5-HT_{5a}⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Uważa się, że kozłek działa także na receptory adenozynowe i wspomaga działanie melatoniny⁽¹⁸⁾. Inhalacja olejków eterycznych uzyskanych z korzeni kozłka skraca czas latencji snu i wydłuża całkowity czas odpoczynku nocnego⁽²¹⁾. Poza tym „waleriana” zmniejsza stres^(18,22), dzięki czemu ułatwia zasypianie. Tradycyjne zastosowanie

This receptor transmits sodium, potassium and calcium cations. Magnesium inhibits the release of catecholamines in the nerve synapses and decreases the excitability of the nervous system. Magnesium supplementation (500 mg a day for 8 weeks) improves both the subjective and objective parameters of sleep such as, among others, the period of latency, the duration of sleep and its efficacy as well as plasma concentration of renin, melatonin and cortisol⁽¹⁶⁾. Since **calcium** supports the absorption of magnesium and similarly to **potassium** takes part in the generation of action potentials in cells and in the transmission of nerve impulses, a deficiency in these two macroelements can have an indirectly contribute to the pathogenesis of insomnia. The elements mentioned are included in many over-the-counter sleep preparations such as **L-tryptophan**, which is an exogenous amino acid essential for the biosynthesis of melatonin and serotonin. Sleep medicines also contain **vitamin B₆**, which is the only vitamin important for the treatment of insomnia, since its deficiency increases susceptibility to stress. Multivitamin preparations have not been demonstrated to support the treatment of insomnia; moreover, there is some indication that they may contribute to the development of sleep problems due to the interaction between a few vitamins taken at the same time. This, however, may result from a simple coincidence, since the group of people taking multivitamin preparations may to a significant extent be composed of individuals suffering from insomnia, anxiety and depression, who take dietary supplements much more often than the general population⁽¹⁷⁾. No vitamin taken alone has been proven to cause sleep disturbances. The relationship between taking vitamin supplements and insomnia was analysed on a group of 772 inhabitants of the state of Tennessee in the USA. Although no causal relationship has been found, the results of the study should not be underestimated, since the problem observed gives reasons for further research and analysis⁽¹⁷⁾. At the same time prescribing multivitamin preparations to support the treatment of insomnia seems ungrounded in the light of existing reports.

The main ingredients of over-the-counter sleep medicines are herbal extracts. In the literature preparations containing valerian (*Valeriana officinalis*) and hop (*Humulus lupulus* L.) extracts have the biggest number of positive opinions as to their efficacy. **Valerian** has already been used as a sleep-inducing medicine for over 1000 years. It contains, among other substances, glutamine, alanine and gamma-aminobutyric acid (GABA). The sleep inducing effect of valerian is probably associated with the increase of GABAergic transmission activity and serotonergic effect through binding with serotonin receptors 5-HT_{5a}⁽¹⁸⁻²⁰⁾. It is thought that valerian also affects adenosine receptors and supports the activity of melatonin⁽¹⁸⁾. Inhaling essential oils obtained from the roots of valerian shortens the period of sleep latency and prolongs the total duration of night rest⁽²¹⁾. In addition, valerian reduces stress^(18,22), which facilitates falling asleep. The traditional use of **hop** as a sleep-inducing agent is based on the observation of hop pickers who experienced

chmielu jako środka nasennego pochodzi z obserwacji nadmiernej senności i zmęczenia u jego zbieraczy⁽²³⁾. Preparaty zawierające ekstrakt chmielu cieszą się dużą popularnością, chociaż badań potwierdzających jego działanie sedatywne jest znacznie mniej niż w przypadku kozłka lekarskiego, a wyniki są sprzeczne^(24–27). Właściwości nasenne mają prawdopodobnie substancje goryczkowe, czyli tzw. żywica chmielowa, a dokładnie zawarte w niej kwasy alfa i beta oraz olej^(24,25). Spośród innych roślin mających niewielkie działanie sedatywne wymienia się też **melisę lekarską** (*Melissa officinalis*), która *in vitro* hamuje GABA-transaminazę i monoaminooksydazę w mózgu szczurów^(18,28). Wykorzystywana jest w ziołolecznictwie od ponad 2000 lat i ma potencjalnie niewielkie działanie uspokajające oraz wspomagające zasypianie i spokojny sen. Jej stosowanie opiera się bardziej na tradycji niż na istotnym udokumentowanym działaniu. Z kolei **rumianek pospolity** (*Matricaria recutita* L.) jest jednym z najstarszych ziół w dziejach ludzkości i chyba najbezpieczniejszym używanym w medycynie, m.in. jako środek ściągający, rozkurczowy, przeciwzapalny, uspokajający i nasenny^(18,29). Uważa się, że uspokajające i nasenne właściwości ma zarówno herbata z kwiatów rumianku, jak i wdychany olejek eteryczny. Wodny ekstrakt używany bywa w leczeniu napadów hysterii, koszmarów nocnych, bezsenności i nadpobudliwości⁽²⁹⁾. Działanie nasenne jest prawdopodobnie związane z obecnością apigeniny – flawonoidu, który wiąże się z receptorami benzodiazepinowymi w mózgu^(30,31). W badaniu przeprowadzonym w grupie 34 dorosłych pacjentów cierpiących na przewlekłą bezsenność, przyjmujących 270 mg preparatu z rumianku 2 razy dziennie lub placebo, nie stwierdzono pomiędzy dwiema podgrupami istotnych statystycznie różnic w całkowitym czasie snu, efektywności snu, czasie latencji snu ani liczbie przebudzeń w ciągu nocy⁽³²⁾. Oprócz zgodnej z tradycją wiary w uspokajające i nasenne działanie rumianku potrzebne są kolejne badania, które pozwolą rzeczowo potwierdzić lub odrzucić teorię dotyczącą tych właściwości. Wśród roślin, którym w piśmiennictwie próbowano przypisywać właściwości nasenne, znalazła się także **męczennica cieliasta** (*Passiflora incarnata*), mająca powinowactwo do układu GABA-ergicznego, działająca raczej uspokajająco niż nasennie. Niemniej istnieje zbyt mało badań klinicznych potwierdzających jednoznacznie jej skuteczność⁽¹⁸⁾. Pozytywnie na poprawę nastroju i stres działają również dostępny w rejonie wysp Pacyfiku i w USA pieprz metystynowy – kawa-kawa (*Piper methysticum*), a także różeniec górski (*Rhodiola rosea*) oraz łagodnie uspokajająco dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), tarczycza bocznokwiatowa (*Scutellaria lateriflora*) i wąkrota azjatycka (*Centella asiatica*). Jednak żadna z tych roślin nie okazała się pomocna w leczeniu bezsenności. Oprócz kozłka lekarskiego, chmielu i ewentualnie melisy lekarskiej pozostałe zioła nie mają więc dobrze udokumentowanego efektywnego działania w leczeniu zaburzeń snu. Ich skuteczność wydaje się więc wątpliwa. W ostatnich latach pojawiły się publikacje mówiące o nasennym działaniu soku z **wiśni pospolitej** (*Prunus*

excessive drowsiness and fatigue⁽²³⁾. Preparations containing hop extract are very popular, although there significantly fewer studies confirming its sedative effect than for valerian and the results are contradictory^(24–27). Sleep-inducing effects are probably caused by bitter substances, i.e. the so-called hop resin, or more precisely, by its ingredients: alpha and beta acids as well as oil^(24,25). Other plants with a small sedative effect include **lemon balm** (*Melissa officinalis*), which inhibits GABA-transaminase and monoamine oxidase *in vitro* in the rat brain^(18,28). It has been used in herbal medicine for over 2000 years and has a potentially small sedative effect and facilitates falling asleep and promotes good sleep to a small extent. Its use is based more on tradition than significant, documented effect. **Wild chamomile** (*Matricaria recutita* L.) is one of the oldest herbs in the history of mankind and probably the safest one used in medicine as an astringent, antispasmodic, anti-inflammatory, sedative and soporific agent, among other effects^(18,29). It is thought that both chamomile flowers infusion and chamomile essential oil inhaled have sedative and soporific properties. Water-based chamomile extract is sometimes used in the treatment of hysteria, nightmares, insomnia and hyperactivity⁽²⁹⁾. The soporific effect is probably associated with the presence of apigenin – a flavonoid which binds to benzodiazepine receptors in the brain^(30,31). In a study conducted on a group of 34 adult patients suffering from chronic insomnia who received 270 mg of chamomile preparation twice a day or placebo, no statistically significant differences were found between the two subgroups in terms of the total duration of sleep, sleep efficacy, period of sleep latency and the number of night-time awakenings⁽³²⁾. Apart from the tradition-based belief in the sedative and soporific effect of chamomile more studies are necessary to either factually confirm or reject the theory on these properties. The plants to which some researchers have tried to attribute soporific properties also include **purple passionflower** (*Passiflora incarnata*), which has affinity to the GABAergic system. Its activity is more sedative than soporific in nature. However, there are too few clinical trials which unambiguously confirm its efficacy⁽¹⁸⁾. Plants which also have a mood-enhancing and stress-reducing effect include kava-kava (*Piper methysticum*), which is available in the area of Pacific islands and in the USA, and rose root (*Rhodiola rosea*). Plants with a mild sedative effect include St. John's wort (*Hypericum perforatum*), blue skullcap (*Scutellaria lateriflora*) and Asiatic pennywort (*Centella asiatica*). However, none of these plants have turned out to be helpful in the treatment of insomnia. Therefore, apart from valerian, hop and possibly lemon balm other herbs do not have a well-documented positive effect on the treatment of sleep disturbances. Their efficacy thus seems questionable.

Over the recent years publications on the sleep-inducing effect of **tart cherry** juice (*Prunus cerasus*) have appeared^(33,34). Tart cherry fruit contain polyphenols such as ellagic acid, chlorogenic acid, caffeic acid, flavonoids – quercetin, catechin, epicatechin, anthocyanines⁽³⁴⁾ and melatonin⁽³³⁾.

cerasus)^(33,34). Owoce wiśni zawierają polifenole, takie jak kwas elagowy, chlorogenowy, kawowy, flawonoidy – m.in. kwercetynę, katechinę, epikatechinę i antocyjany⁽³⁴⁾ oraz melatoninę⁽³³⁾. Tę ostatnią wykryto również w czerwonych winogronach, czerwonym winie, czerwonej papryce i pomidorach^(35–37). Prawdopodobnie to właśnie melatonina odpowiedzialna była za umiarkowaną poprawę parametrów snu ochotników pijących regularnie sok z wiśni w badaniu przeprowadzonym w stanie Nowy Jork w USA. Osoby, które w randomizowanej próbie trafiły na sok, rzadziej przebudzały się po zaśnięciu (*wake after sleep onset*, WASO) i uzyskały mniej punktów w *Skali nasilenia bezsenności* (*Insomnia Severity Index*, ISI) w porównaniu z grupą pijącą placebo⁽³³⁾.

Syntetyczna **melatonina** jest lekiem stosowanym powszechnie jako środek wspomagający w przypadkach zaburzeń rytmu snu i czuwania związanych ze zmianą stref czasowych lub w związku z pracą zmianową, a także w zaburzeniach rytmu dobowego snu i czuwania u pacjentów niewidomych. W łagodnych zaburzeniach snu daje dobre efekty. Natomiast melatonina o przedłużonym uwalnianiu zarejestrowana jest dla pacjentów od 55. roku życia w monoterapii krótkotrwałego leczenia pierwotnej bezsenności i snu charakteryzującego się niską jakością. Lek ten może być stosowany bez przerwy nawet do 3 miesięcy. Znacząco skraca czas latencji snu i poprawia jego jakość; czyni go bardziej regenerującym, poprawiając tym samym jakość życia w ciągu dnia⁽³⁸⁾. Bardzo obiecująca w leczeniu zaburzeń snu, choć jeszcze słabo rozpowszechniona w Polsce, jest grupa leków będących **agonistami receptorów melatoninowych** (MT): ramelteon, tasimelteon i agomelatyna⁽³⁸⁾, która zarejestrowana jest w Polsce do leczenia dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Oprócz leków recepturowych, preparatów zawierających magnez, wapń, potas, witaminę B₆, L-tryptofan, melatoninę czy ekstrakty ziołowe w terapii bezsenności stosuje się też leczenie uzupełniające i medycynę alternatywną. Poza wspomnianą już medytacją uważności i terapią poznawczo-behawioralną, mającymi udokumentowaną skuteczność w leczeniu zaburzeń snu^(13,14), pacjenci sięgają po akupunkturę, akupresurę, jogę, tai chi, masaże relaksujące, aromaterapię i homeopatię⁽³⁹⁾. Część z tych praktyk, np. joga czy masaż, pomaga w walce ze stresem i być może dzięki temu wspomaga zasypianie i zdrowy sen. Aromaterapia z użyciem kozłka lekarskiego ma potwierdzone w badaniach naukowych niewielkie działanie nasenne⁽²¹⁾. Natomiast akupresura, tai chi, joga i w nieco mniejszym stopniu akupunktura to techniki o udowodnionej skuteczności w leczeniu bezsenności, których efekty wydają się lepsze niż w przypadku stosowania leków ziołowych⁽³⁹⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Melatonin was also found in red grapes, red wine, red pepper and tomatoes^(35–37). Probably it is melatonin that was responsible for the moderate improvement of sleep parameters of volunteers who drank cherry juice in a study conducted in New York State in the USA. Individuals who were assigned to the juice drinking group in a randomized trial woke up after falling asleep less frequently (*wake after sleep onset*, WASO) and scored lower on the *Insomnia Severity Index* (ISI) compared with the placebo drinking group⁽³³⁾.

Synthetic **melatonin** is a medicine commonly used as a support medicine in the case of disturbances of sleep and wakefulness rhythm associated with changing time zones or shift work as well as the disturbances of diurnal rhythm of sleep and wakefulness in patients with blindness. It brings good effects in mild sleep disturbances. Long-release melatonin is registered for use in patients from 55 years of age onwards in the monotherapy included in the short-term treatment of primary insomnia and low-quality sleep. This medicine can be used continuously even up to 3 months. The period of sleep latency is significantly reduced and the quality of sleep is improved, which makes sleep more regenerative, thus improving the quality of life during the day⁽³⁸⁾. A very promising group of medicines for the treatment of sleep disturbances, although not very common in Poland, are **melatonin receptor agonists** (MT): ramelteon, tasimelteon and agomelatine⁽³⁸⁾. Agomelatine is registered in Poland for the treatment of major episodes of depression in adults. Apart from compounded medicines such as preparations containing magnesium, calcium, potassium, vitamin B₆, L-tryptophan, melatonin or herbal extracts, supplementary treatment and alternative medicine are also used in the treatment insomnia. Apart from the already mentioned mindfulness meditation and cognitive behavioural therapy, which have a documented efficacy in the treatment of sleep disturbances^(13,14), acupuncture, acupressure, yoga, tai chi, relaxing massages, aromatherapy and homeopathy are also used by patients⁽³⁹⁾. Some of these practices, e.g. yoga and massage, help combat stress and probably in this way facilitate falling asleep and promote good sleep. Aromatherapy with the use of valerian has a small sleep-inducing effect confirmed in research studies⁽²¹⁾. Acupressure, tai chi, yoga and to a lesser extent acupuncture, on the other hand, have a confirmed efficacy in the treatment of insomnia, which seems to be higher than in the case of herbal medicines⁽³⁹⁾.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Piśmiennictwo/References

1. Volk S: Zaburzenia snu i jak z nimi walczyć. Springer PWN, Warszawa 1996.
2. Skalski M: Zaburzenia snu w codziennej praktyce. Medical Tribune Polska, Warszawa 2012.
3. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA *et al.*: Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. 1989. *Sleep* 2002; 25: 68–87.
4. Zieliński J, Pływaczewski R, Bednarek M: Zaburzenia oddychania w czasie snu. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
5. Laffont F: Odzyskać sen. Wydawnictwo W.A.B., Warszawa 1996.
6. Ohayon MM: Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 97–111.
7. Morin CM, LeBlanc M, Daley M *et al.*: Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med* 2006; 7: 123–130.
8. Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G *et al.*: Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS). *Sleep* 2011; 34: 997–1011.
9. Pigeon WR, Bishop TM, Marcus JA: Advances in the management of insomnia. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 48.
10. Ho FY, Chung KF, Yeung WF *et al.*: Self-help cognitive-behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2014. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.06.010.
11. Koffel EA, Koffel JB, Gehrman PR: A meta-analysis of group cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep Med Rev* 2014. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.05.001.
12. Jernelöv S, Lekander M, Blom K *et al.*: Efficacy of a behavioral self-help treatment with or without therapist guidance for comorbid and primary insomnia – a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 5.
13. Ong JC, Manber R, Segal Z *et al.*: A randomized controlled trial of mindfulness meditation for chronic insomnia. *Sleep* 2014; 37: 1553–1563.
14. Hubbling A, Reilly-Spong M, Kreitzer M *et al.*: How mindfulness changed my sleep: focus groups with chronic insomnia patients. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 50.
15. Drake CL, Pillai V, Roth T: Stress and sleep reactivity: a prospective investigations of the stress-diathesis model of insomnia. *Sleep* 2014; 37: 1295–1304.
16. Abbasi B, Kimiagar M, Sadeghniai K *et al.*: The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci* 2012; 17: 1161–1169.
17. Lichstein KL, Payne KL, Soeffing JP *et al.*: Vitamins and sleep: an exploratory study. *Sleep Med* 2007; 9: 27–32.
18. Baek JH, Nierenberg AA, Kinrys G: Clinical applications of herbal medicines for anxiety and insomnia; targeting patients with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48: 705–715.
19. Lacher SK, Mayer R, Sichert K *et al.*: Interaction of valerian extracts of different polarity with adenosine receptors: identification of isovaltrate as an inverse agonist at A₁ receptors. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 248–258.
20. Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF *et al.*: Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor *in vitro*. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 138: 191–197.
21. Komori T, Matsumoto T, Motomura E *et al.*: The sleep-enhancing effect of valerian inhalation and sleep-shortening effect of lemon inhalation. *Chem Senses* 2006; 31: 731–737.
22. Kohnen R, Oswald WD: The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 447–448.
23. Zanolli P, Zavatti M: Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol* 2008; 116: 383–396.
24. Zanolli P, Rivasi M, Zavatti F *et al.*: New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol* 2005; 102: 102–106.
25. Schiller H, Forster A, Vonhoff C *et al.*: Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts. *Phytomedicine* 2006; 13: 535–541.
26. Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR: The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with emphasis on estrogenic properties. *Phytomedicine* 2006; 13: 119–131.
27. Cornu C, Remontet L, Noel-Baron F *et al.*: A dietary supplement to improve the quality of sleep: a randomized placebo controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2010; 10: 29.
28. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I *et al.*: Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 841–860.
29. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S: Chamomile: a herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Rep* 2010; 3: 895–901.
30. Avallone R, Zanolli P, Corsi L *et al.*: Benzodiazepine compounds and GABA in flower heads of *Matricaria chamomilla*. *Phytother Res* 1996; 10: 177–179.
31. Avallone R, Zanolli P, Pula G *et al.*: Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 1387–1394.
32. Zick SM, Wright BD, Sen A *et al.*: Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: a randomized placebo-controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 78.
33. Pigeon WR, Carr M, Gorman C *et al.*: Effect of a tart cherry juice beverage on the sleep of older adults with insomnia: a pilot study. *J Med Food* 2010; 13: 579–583.
34. Howatson G, Bell PG, Tallent J *et al.*: Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality. *Eur J Nutr* 2012; 51: 909–916.
35. Riga P, Medina S, García-Flores LA *et al.*: Melatonin content of pepper and tomato fruits: effects of cultivar and solar radiation. *Food Chem* 2014; 156: 347–352.
36. Vitalini S, Gardana C, Simonetti P *et al.*: Melatonin, melatonin isomers and stilbenes in Italian traditional grape products and their antiradical capacity. *J Pineal Res* 2013; 54: 322–333.
37. Vitalini S, Gardana C, Zanzotto A *et al.*: The presence of melatonin in grapevine (*Vitis vinifera* L.) berry tissues. *J Pineal Res* 2011; 51: 331–337.
38. Laudon M, Frydman-Marom A: Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 15924–15950.
39. Sarris J, Byrne GJ: A systematic review of insomnia and complementary medicine. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 99–106.