

Melatonina w leczeniu zaburzeń snu

Melatonin in the treatment of sleep disorders

mgr farm. Katarzyna Iwanek

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 02.06.2014

Słowa kluczowe: melatonina, zaburzenia snu, rytmy okołodobowe, leczenie.

Streszczenie: Melatonina zwana jest hormonem snu. Odgrywa ona niezwykle ważną rolę w regulacji rytmu okołodobowego. Stężenie melatoniny wzrasta w nocy, a proces jej syntezy hamowany jest przez światło. Zachwianie biologicznego rytmu powoduje niedobór melatoniny, a to z kolei – zaburzenia snu. Obecnie istnieją trzy podstawowe wskazania do stosowania melatoniny: zaburzenia snu, regulacja rytmu sen-czuwanie u osób niewidomych oraz dla osób podróżujących. Dawka powinna być zawsze dobierana indywidualnie do potrzeb pacjenta. Melatonina jest lekiem bezpiecznym, nie wywołuje uzależnienia, jak również nie wykazuje niebezpiecznych działań niepożądanych.

Key words: melatonin, sleep disorders, circadian rhythms, treatment.

Abstract: Melatonin is called a hormone of sleep. It plays an important role in the regulation of circadian rhythm. The concentration/production of melatonin increases at night and the process of its synthesis is inhibited by the light. The disturbance of the biological rhythm causes melatonin deficiency which in turn brings about a sleep disorder. At present there are three basic indications for melatonin use: sleep disorders, regulation of sleep-wake circadian rhythm in the blind and traveling (jet-lag). Dose of melatonin should always be adjusted to the individual needs of the patient. Melatonin is a safe drug, does not cause addiction and serious side effects as well.

Wprowadzenie

Melatonina jako hormon szyszynki została wyizolowana przez Lornera i wsp. w 1958 r. Rozwój badań nad melatoniną rozpoczął się w latach 70. ubiegłego wieku. Melatonina jest ewolucyjnie bardzo starym związkem chemicznym, który powszechnie występuje zarówno u roślin, jak i u zwierząt. Okazało się, że jest ona związkiem o wielu funkcjach i szerokim zakresie działania. Nazywana jest często hormonem snu.

Produkowana jest głównie w pinealocytach szyszynki; proces jej syntezy hamowany jest przez światło.

Od kilku lat melatonina budzi szczególne zainteresowanie, zwłaszcza po publikacjach sugerujących, że bierze ona udział w procesie starzenia się. Melatonina od końca 2000 r.

dostępna jest w Polsce jako lek OTC. W związku z tym istotne jest, by informacje o tym hormonie, szczególnie aktualne wyniki badań klinicznych, były dostępne zarówno dla potencjalnych użytkowników, czyli pacjentów, jak i lekarzy oraz farmaceutów [1,2,6].

Biosynteza i wydzielanie melatoniny

Melatonina syntetyzowana jest z tryptofanu. Aminokwas ten obecny jest w dużych ilościach m.in. w żółtym serze oraz w produktach zbożowych; dobrym źródłem tryptofanu są: mleko kobyce, ogórki, banany, pomidory, buraki.

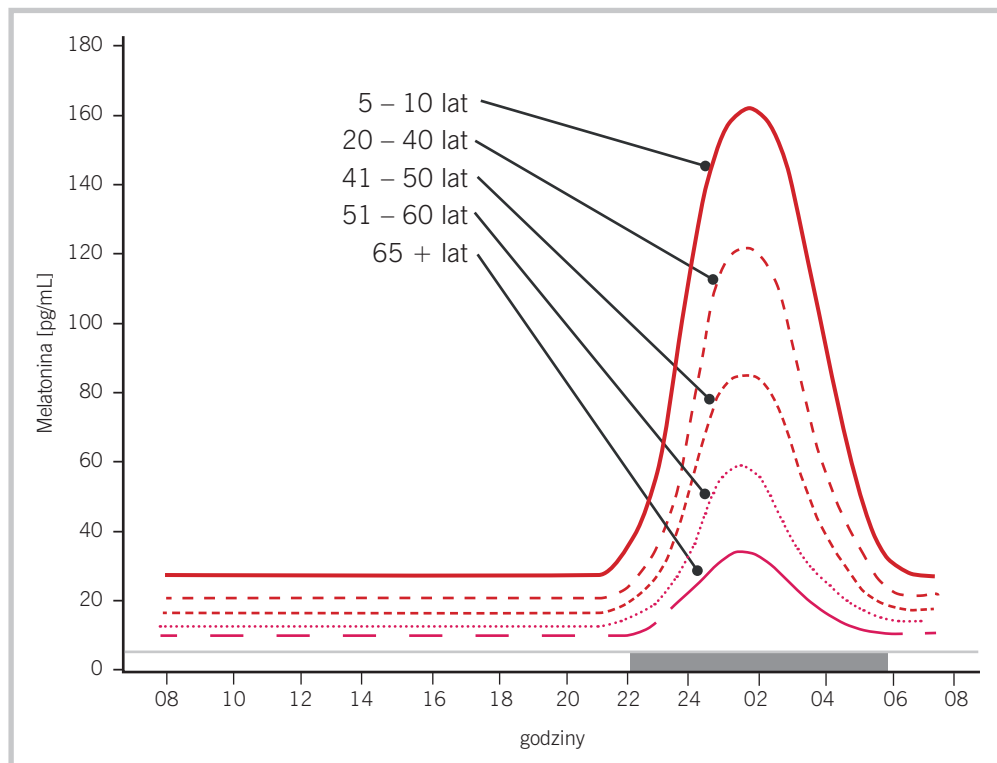
Tryptofan pod wpływem 5-hydroksylazy tryptofanowej ulega hydroksylacji do 5-hydroksytryptofanu, który kolejno jest dekarboksylowany do serotoniny. Następnie dwa enzymy: N-acetylotransferaza serotoniny oraz

transferaza hydroksyindolo-O-metylowa katalizują syntezę melatoniny z serotoniny.

Wydzielanie melatoniny związane jest z cyklem światło/ciemność. Światło dociera do szyszynki skomplikowaną drogą nerwową, która zaczyna się w siatkówce oka i poprzez trakt siatkówkowo-podwzgórzowy, jądra nadskrzyżowaniowe (SCN) i przykomorowe podwzgórza, pęczek przyśrodkowy przodomózgowia, twór siatkowaty i jądro pośrednioboczne rdzenia kręgowego dociera do zwojów szyjnych górnych, które są głównym źródłem unerwienia szyszynki. Następnie włókna zazwojowe tego zwoju uwalniają noradrenalinę, która działa na receptory β -adrenergiczne oraz częściowo na receptory α -adrenergiczne w komórkach szyszynki. Pobudzenie tych receptorów powoduje aktywację cyklicznego AMP, co zwiększa aktywność N-acetylotransferazy serotoniny.

Synteza melatoniny wykazuje charakterystyczny rytm dobowy. W ciągu dnia produkowana jest w niewielkich ilościach, jej sekrecja wzrasta wkrótce po zapadnięciu ciemności, a szczyt osiąga między godziną 2 a 4.

Stężenie melatoniny waha się od 0-20 pg/ml w ciągu dnia do 20-100 pg/ml w nocy. Trzeba jednak zwrócić uwagę, że jej szczytowy poziom jest swoisty dla danego organizmu i ulega zmianom wraz z wiekiem. U młodych osób poziom melatoniny we krwi mieści się w zakresie 54-75 pg/ml, natomiast u osób starszych spada do wartości 18-40 pg/ml. Metabolizowana jest ona w wątrobie i nerkach. Ulega hydroksylacji do 6-hydroksymelatoniny przez cytochrom P450; kolejno ulega sprzężeniu z kwasem siarkowym lub glukuronowym. Melatonina wywiera swoje działanie fizjologiczne przez specyficzne



Ryc. 1. Rytm dobowy melatoniny w różnym wieku (pas ciemny – okres ciemności) [2]

receptory MT1 i MT2. Występowanie tych receptorów stwierdzono zwłaszcza w SCN i przysadce mózgowej, w mniejszym stopniu w siatkówce, korze, hipokampie, jak również w tkankach obwodowych. Te, które są zlokalizowane w SCN odpowiadają głównie za regulację rytmów dobowych, a część guzowata przysadki pośredniczy w oddziaływaniu melatoniny na układ endokryny [1,2,3,4,13].

Wahania dobowe poziomu melatoniny, w tym związane z wiekiem

Wydzielanie melatoniny zmienia się w ciągu życia człowieka. Obecność receptorów dla melatoniny stwierdza się już u płodów, a pierwsze cykle dobowe pojawiają się u niemowląt około 20. tygodnia życia. Potem wytwarzanie hormonu snu zmniejsza się łagodnie do 50. r.ż.; następnie jej poziom spada znacząco szybciej. Uważa się, że jest to spowodowane zmianami morfologicznymi szyszynki. Wraz ze starzeniem się organizmu szyszynka ulega zwapnieniu i zmniejsza się ilość produkowanej melatoniny. Dlatego wiele osób powyżej 80. r.ż. cierpi na zaburzenia snu. U ludzi w podeszłym wieku, cierpiących na bezsenność, stwierdzo-

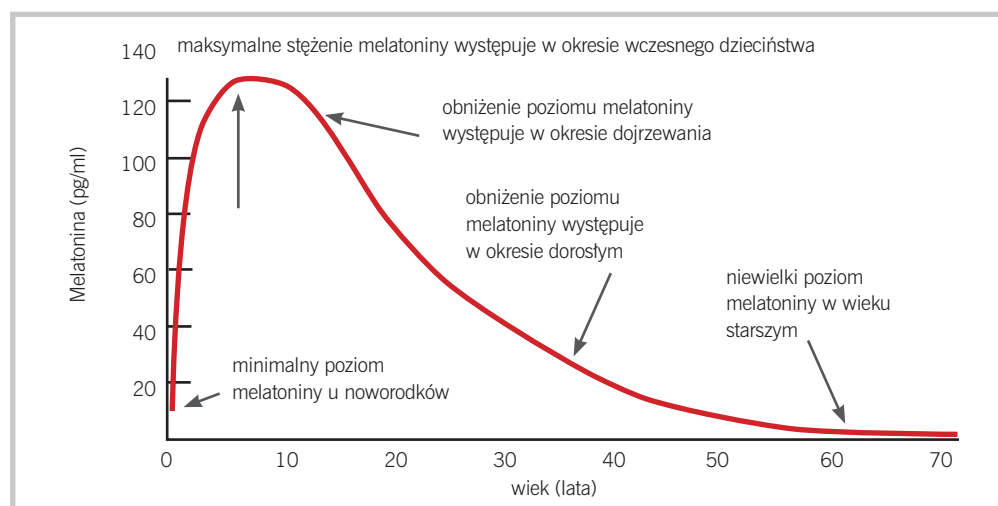
no mniejsze stężenie metabolitu melatoniny w porównaniu z ich równolatkami bez zaburzeń snu [1,13].

Melatonina a rytmy biologiczne

Rytmy biologiczne to cykliczne zmiany procesów fizjologicznych. Wyróżniamy rytm okołodobowy (zależny od obrotu Ziemi wokół własnej osi), rytm okołomiesięczny (zależny od wzajemnego ustawienia Ziemi i Księżyca), rytm sezonowy (zależny od pór roku) oraz rytm wieloletni. Powyższe rytmy są generowane przez endogenne system, nazywany zegarem biologicznym.

W mechanizmach zegara biologicznego szczególną rolę odgrywa jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza, które bierze udział w regulacji wielu rytmów okołodobowych (fizjologicznych, endokrynych, behawioralnych). Rytmy biologiczne opisywane są i oceniane ilościowo na podstawie czterech wartości liczbowych: okres-t, mesor, amplituda, akrofaza.

Wydzielanie melatoniny uważa się za bezpośredni regulator centralnego zegara biologicznego. Przypisuje jej się rolę endogennego synchronizatora, który potrafi stabilizować i/lub wzmacniać wiele rytmów biologicznych (np.



Ryc. 2. Uwalnianie melatoniny w zależności od wieku [1]

sen-czuwanie). Melatonina działa poprzez przesunięcie fazy oraz bezpośrednio ułatwia proces zaśnięcia. Zastosowanie egzogennej melatoniny inicjuje sen. Melatonina o przedłużonym uwalnianiu została wprowadzona do obrotu ze względu na wyniki badań wskazujących, że poprawia ciągłość snu i dzienne funkcjonowanie u osób po 55. r. ż. cierpiących na bezsenność.

Podawanie melatoniny osobom niewidomym poprawia zaburzenia dobowego rytmu snu i czuwania [1,2,4,5,9].

Melatonina a proces starzenia się

Starzenie się organizmu człowieka jest procesem nieuchronnym. Odzwierciedla on sumę wszystkich zmian, które z upływem czasu zachodzą w organizmie. Ponadto prowadzi do osłabienia czynnościowego oraz nasilenia objawów patologicznych. Starzenie się związane jest ze zmianami synchronizacji rytmiki, redukcją amplitudy i skróceniem okresu wielu rytmów.

Istnieją przesłanki pozwalające domniemywać, że między wydzielaniem melatoniny a procesem starzenia się występuje znaczący związek. Po pierwsze, stężenie melatoniny we krwi ulega wyraźnemu obniżeniu wraz z wiekiem. U osób po 70. r. ż. hormon snu występuje w śladowych ilościach i zanika dobowy rytm jego wydzielania. Po drugie, melatonina reguluje rytmy dobowe organizmu, a ich rozregulowanie może prowadzić do powstania chorób wieku podeszłego. Ponadto melatonina jest efektywnym czynnikiem regulującym rytm czuwanie-sen, więc jej niedobór może prowadzić do pogorszenia jakości snu u osób starszych.

Melatonina pobudza również układ immunologiczny. To istotne, ponieważ jego niedomagania są szczególnie charakterystyczne dla osób w podeszłym wieku. Warto również zauważyć fakt, że melatonina jest dobrym przeciwutleniaczem, a jej niedobory w procesie starzenia się mogą mieć związek z powstawaniem chorób związanych

z wiekiem, takich jak choroby nowotworowe, choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona [2,4].

Melatonina w zaburzeniach snu

Sen to stan czynnościowy ośrodkowego układu nerwowego, który pojawia się cyklicznie i przemija w rytmie okołodobowym. Rytm zapadania w sen regulowany jest poprzez natężenie światła oraz bodźce społeczne. Sen dzieli się na dwie fazy. Pierwsza faza to NREM, czyli sen o wolnych ruchach gałek ocznych (sen głęboki, sen wolnofalowy), która trwa 80-110 minut. Druga to faza REM (sen płytki, paradoksalny, w którym występują marzenia sennne), trwająca ok. 15 minut. U osób dorosłych taki cykl pojawia się 4-5-krotnie.

Bezsenność natomiast to zaburzenie snu, które polega na występowaniu snu niezapewniającego właściwego wypoczynku albo na trudnościach w zapoczątkowaniu lub utrzymaniu snu. Bezsenność może być zaburzeniem pierwotnym lub występować jako jeden z objawów licznych chorób somatycznych i zaburzeń psychicznych.

Bezsenność pogarsza jakość życia oraz funkcjonowanie jednostki w społeczeństwie. Osoby cierpiące na tę chorobę często zgłaszają zaburzenia koncentracji i pamięci, a także trudności w wykonywaniu codziennych czynności.

Melatonina uruchamia kaskadę reakcji, które inicjują sen w naszym organizmie. Opisywanych jest wiele czynników, które prowadzą do zachwiania równowagi między snem a czuwaniem; są to m.in.: długo utrzymujący się stres, aktywny tryb życia w nocy, stosowanie sztucznego oświetlenia. Istnieje szereg badań, które wykazują, że melatonina poprawia architekturę snu u osób ze schorzeniami neurodegeneracyjnymi (choroba Alzheimera, choroba Parkinsona). Badania na zwierzętach o podobnej jak u ludzi aktywności dziennej wykazały, że podanie melatoniny w dawce 5 µg/kg i 10 µg/kg w dzień, zwiększało jej stężenie w osoczu do poziomu zbliżonego do

fizjologicznego stężenia melatoniny w nocy. Dawki te indukowały sen już godzinę po podaniu melatoniny. Natomiast badania przedkliniczne wykazały, że melatonina w dawce od 3 do 5 mg/kg nie wywoływała efektu nasennego, w przeciwieństwie do wyższej dawki 10 mg/kg, która podana dootrzewnowo powodowała działanie nasenne potwierdzone analizą EEG.

Wieloośrodkowe badanie z 2007 r. spełniające standardy dobrej praktyki klinicznej wykazało, że przyjmowanie melatoniny w dawce 2 mg przez trzy tygodnie wpłynęło korzystnie na parametry snu u osób powyżej 55. r.ż. ze zdiagnozowaną pierwotną bezsennością. U pacjentów tych melatonina nie powodowała zespołu odstawiennego, nie pogarszała funkcji poznawczych ani nie wpływała na zdolności psychomotoryczne.

Melatonina działa inaczej niż klasyczne leki nasenne (benzodiazepiny). U większości pacjentów skutek jej działania widoczny jest już po tygodniu stosowania. Klasyczne leki nasenne wywołują sen pozbawiony fazy REM, czyli stadia snu z szybkimi ruchami gałek ocznych, odpowiadającego za właściwą regenerację czynności ośrodkowego układu nerwowego. W wielu badaniach wykazano obniżone stężenie nocne melatoniny w surowicy w niektórych zaburzeniach snu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. W badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby bezspornie wykazano skuteczność melatoniny, zwłaszcza w zaburzeniach snu przebiegających z zaburzeniami rytmów dobowych. Melatonina poprawia mechanizmy zegara biologicznego. Badania wykazały związek między deficytem stężenia melatoniny a występowaniem bezsenności. Zaburzenia rytmów biologicznych, m.in. sen-czuwanie, są bardzo charakterystyczne dla osób niewidomych. Podawanie im melatoniny powoduje normalizację tych rytmów [1,2,8,10].

Również u dzieci z zaburzeniami rozwojowymi układu nerwowego częściej niż u dzieci

zdrowych obserwujemy zaburzenia snu (utrudnione zasypianie, częste wybudzenia w nocy, skrócony całkowity czas snu). W 19 szpitalach w Anglii i Walii przeprowadzono badanie z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, szukając odpowiedzi na pytanie, czy melatonina łagodzi, w porównaniu z placebo, zaburzenia snu u dzieci w wieku 3-15 lat z zaburzeniami neurozwojowymi. Po 12 tygodniach podawania melatoniny, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono, że melatonina była lekiem bezpiecznym i nieco wydłużyła całkowity czas snu dzieci. Zasypiały wcześniej, ale jednocześnie wcześniej się budzili.

Istnieją również badania, które potwierdzają skuteczność melatoniny u dzieci z autyzmem, z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, z deficytem uwagi (ADHD) i zaburzeniami uczenia się. U tych dzieci zaleca się stosowanie egzogennej melatoniny w celu poprawy zasypiania i utrzymania ciągłości snu nocnego [7,11].

Dawkowanie melatoniny

W zaburzeniach rytmu dobowego u osób niewidomych:

- 1-6 mg raz dziennie przed snem ok. godziny 21-22.

W zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych:

- loty na wschód – 2 dni przed planowanym wylotem 1-6 mg ok. godziny 19, a następnie przez 4 dni 1-6 mg godzinę przed snem
- loty na zachód – 1-6 mg godzinę przed snem przez 4 dni po przylocie.

W zaburzeniach snu związanych z zaburzeniami rytmu snu i czuwania:

- 1-6 mg godzinę przed snem [12].

Podsumowanie

Badania rytmów biologicznych mają duże znaczenie dla zdrowia i jakości życia. Coraz więcej problemów zdrowotnych wynika z zaburzeń

czynności i synchronizacji rytmów biologicznych, przede wszystkim rytmu okołodobowego. Ponadto wiele rytmów biologicznych ulega wyraźnym zmianom w procesie starzenia się organizmu.

Jednym z rozwiązań powyższych problemów wydaje się stosowanie melatoniny. Uważa się, że działa ona jako endogenne synchronizator, który stabilizuje rytmy biologiczne. Istnieje wiele prac, w których wykazano skuteczność melatoniny u osób z zaburzeniami snu. Wykazano, że ułatwia ona zasypianie i poprawia jakość snu. Podanie melatoniny u osób dotkniętych zespołem opóźnionej fazy snu przyspiesza zasypianie o ok. 2-3 godziny.

Melatonina w Polsce dostępna jest jako lek bez recepty. Należy pamiętać, że jej dawka oraz długość kuracji zawsze powinny być dobierane indywidualnie, w zależności od przyczyny jej stosowania.

Piśmiennictwo:

1. Małgorzata Lehner, Adam Hamed, Adam Płaźnik, *Regulacja rytmów okołodobowych na przykładzie melatoniny o powolnym uwalnianiu*, Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2000, 1, 47-66.
2. Michał Karasek, *Znaczenie kliniczne melatoniny*, Postępy Nauk Medycznych 10, s. 395-398.
3. Karolina Danielczyk, Piotr Dziegiel, *Receptory melatoninowe MT1 oraz ich rola w onkostatycznym działaniu melatoniny*, Postępy Hig Med Dosw., 2009:63, s.425-434.
4. Michał Karasek, *Starzenie się a rytmy biologiczne*, Przegląd Menopauzalny 2006: 3, s. 138-141.
5. Jarosław Woron, Ryszard Korbut, *Wpływ starzenia na rytmy biologiczne człowieka - implikacje terapeutyczne*, Endokrynologia Polska 2005; 6(56):956-959.
6. Irena Seredyn, *Melatonina - lek nasenny XXI wieku?*, Manager Apteki, nr 4(5)/Październik 2006, s.40-41.
7. P. Gringras, C. Gamble, A.P. Jones i wsp., *Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders*, Medycyna Praktyczna Neurologia 2013/06.
8. Janusz Rybakowski, Stanisław Pużyński, Jacek Wciórka: Psychiatria. Podstawy psychiatrii. T.1. Wrocław: Elsevier, Urban&Parner, 2010.
9. S.J. Wilson, D.J. Nutt, C. Alford, S.V. Argyropoulos, D.S. Baldwin, A.N. Bateson, T.C. Britton, C. Crowe, D.-J. Dijk, C.A. Espie, P. Gringras, G. Hajak, C. Idzikowski, A.D. Krystal, J.R. Nash, H. Selsick, A.L. Sharpley, A.G. Wade, *British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders*, Journal of Psychopharmacology, 2010; 24: 1577-1601.
10. T. Roth, G. Hajak i wsp., *Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium*, International Journal of Clinical Practice, 2001; 55: 42-52.
11. Hollway J.A., Aman M.G., *Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature*. Res. Dev. Disabil., 2011; 32 (3): 939-962.
12. http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=1757.
13. Agnieszka Kaźmierczak, Jacek Lewandowski, Mariusz Łapiński: *Czy melatonina nierze udział w regulacji dobowego rytmu ciśnienia tętniczego krwi*, Naciski nierze tętnicze rok 2006, tom10, nr 1.

mgr farm. Katarzyna Iwanek
katarzyna.iwanek82@gmail.com