

Terapia melatoniną w leczeniu zaburzeń snu

Melatonin in the treatment of sleep disorders

mgr farm. Joanna Krajewska

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 07.09.2016, Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Słowa kluczowe: melatonina, bezsenność, zaburzenia snu, rytm dobowy.

Streszczenie: Melatonina jest kluczowym hormonem odpowiedzialnym za regulację rytmu dobowego. Jej maksymalny poziom w organizmie przypada na godziny nocne, a jej synteza jest hamowana przez światło dzienne. Terapia egzogenną melatoniną jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia zaburzeń snu, szczególnie u osób pracujących na nocne zmiany, podróżujących do innych stref czasowych lub cierpiących na niedostateczne wydzielanie tego hormonu (seniorzy oraz osoby niewidome).

Keywords: melatonin, insomnia, sleep disorders, circadian rhythms.

Abstract: Melatonin is a key hormone involved in the regulation of circadian rhythm. Its blood level increases at night and its synthesis is inhibited by the daylight. Treatment with exogenous melatonin is a safe and effective therapy for sleep disorders, especially for people exposed to circadian rhythm disorders (shift work, jet-lag) and with endogenous melatonin deficiency (blind patients, elderly people).

Wstęp

Bezsenność (*insomnia*) to według najbardziej ogólnej definicji zmniejszona ilość bądź zła jakość snu na skutek pojawienia się trudności w zasypianiu, częstego lub przedwczesnego budzenia się, braku uczucia wyspania mimo odpowiedniej długości snu lub kombinacji tych objawów.

Problem może być związany ze stanami wzmózonego napięcia nerwowego, stresem, zaburzeniami rytmu dobowego bądź też wystąpić jako objaw innych chorób [1,2]. Bezsenność jest aktualnie coraz częściej uznawana za jedną z chorób cywilizacyjnych – według różnych danych ok. 30% populacji cierpi przejściowo na różnego rodzaju zaburzenia snu (m.in. problemy z zasypianiem, zbyt częste lub

zbyt wczesne budzenie się). Ich powstawaniu coraz bardziej sprzyja styl życia, przede wszystkim pośpiech, stres, mała aktywność fizyczna, ekspozycja na sztuczne światło, czy częste zmiany stref czasowych (podróże lotnicze).

Nie bez znaczenia są również czynniki endogenne, związane z zaburzeniami hormonalnymi polegającymi na niedostatecznym wydzielaniu melatoniny. Jest to jedna z najczęstszych przyczyn problemów ze snem wśród osób starszych, niewidomych, odbywających podróże lotnicze do miejsc w innej strefie czasowej, czy też pracujących na nocne zmiany [3].

Synteza i metabolizm endogennej melatoniny

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) to neurohormon pełniący kluczową rolę w re-

gulacji rytmu dobowego, wytwarzany w pinealocytach szyszynki z tryptofanu.

Jej wydzielanie jest stymulowane przez ciemność i hamowane przez światło, co umożliwia zachowanie właściwego rytmu snu i czuwania.

W pierwszym etapie syntezy melatoniny tryptofan ulega hydroksylacji do 5-hydroksytryptofanu, a następnie dekarboksylacji do serotoniny, która pod wpływem N-acetylotransferazy serotoninowej oraz transferazy hydroksyindolo-O-metylowej ulega przekształceniu do melatoniny.

Impulsy świetlne docierają do szyszynki skomplikowaną drogą, biegnącą od siatkówki oka przez trakt siatkówkowo-podwzgórzowy, jądra nadskrzyżowaniowe (SCN) i przykomorowe podwzgórze, pęczek przyśrodkowy przodomózgowia, twór siatkowaty i jądro pośrednioboczne rdzenia kręgowego do zwojów szyjnych górnych, będących głównym unerwieniem szyszynki. Uwalniana z nich noradrenalina stanowi bezpośredni bodziec do uruchomienia szlaku syntezy melatoniny w szyszynce. Rola regulacyjna światła w tym szlaku polega na hamowaniu wysokiej w ciemności aktywności elektrycznej jąder nadskrzyżowaniowych, co zmniejsza uwalnianie noradrenaliny do szyszynki [4].

Stężenie melatoniny we krwi wynosi od 0-20 pg/ml w ciągu dnia do 20-100 pg/ml w nocy. Wykazuje również znaczną zmienność osobniczą i z reguły ulega obniżeniu wraz z wiekiem, od ok. 54-75 pg/ml u osób dorosłych do ok. 18-40 pg/ml u osób starszych. Jest to wynikiem m.in. stopniowego wapnienia szyszynki wraz z wiekiem. Krążąca we krwi melatonina podlega w wątrobie katabolizmowi polegającemu na hydroksylacji w pozycji C6 (powstaje 6-OH melatonina) i następnym sulfonowaniu, i jako 6-sulfatoksymelatonina (aMT6S) jest wydalana z moczem. Metabolizm zachodzi z udziałem izoenzymów CYP1A1, CYP1A2 i prawdopodobnie CYP2C19 [3].

Mechanizm działania endogennej melatoniny

Melatoninę nazywa się czasem „biochemicznym substratem ciemności”, który u każdego z gatunków zwierząt daje informację o porze nocnej, mogącą być jednak odmiennie interpretowaną i stanowiąc sygnał rozpoczęcia pory snu bądź czuwania.

U człowieka cząsteczka melatoniny zaangażowana jest w liczne procesy fizjologiczne. Jako stosunkowo łatwo penetrująca molekula może oddziaływać w praktycznie każdym miejscu organizmu, zarówno przez odpowiednie receptory błonowe (MT1 i MT2) lub jądrowe, jak też bez nich (np. poprzez wiązanie z białkami cytoszkieletu, zmiatanie wolnych rodników).

Receptory błonowe dla melatoniny obecne są m.in. w jądrach nadskrzyżowaniowych (określanych skrótem SCN) i przysadce mózgowej, a także w mniejszych ilościach w siatkówce, korze i hipokampie. Dla regulacji rytmu dobowego najistotniejsza jest rola SCN – to one odbierają dane o natężeniu światła z układu wzrokowego i na tej podstawie regulują zegar biologiczny.

Wśród pozostałych funkcji fizjologicznych melatoniny u ludzi należy wymienić także: udział w regulacji ciśnienia krwi, funkcji nerek, modulowaniu procesów odpornościowych, działanie ochronne w układzie pokarmowym i metabolizmie kości, zmiatanie wolnych rodników i ochronę antyoksydacyjną, kontrolę tempa metabolizmu, wzrostu nowotworów i wiele innych [3,7,8].

Zaburzenia wydzielania endogennej melatoniny

Niedostateczne wydzielanie endogennej melatoniny to niestety powszechny problem w populacji osób starszych, niewidomych, a także wśród ludzi narażonych na zaburzenia rytmu dobowego, np. w związku z wykonywaniem pracy zmianowej albo z podrózami lotniczymi do innych stref czasowych.

Podstawowym objawem niedoboru tego hormonu jest bezsenność. Podjęcie skutecznej walki z bezsennością jest niezwykle istotne, bowiem przewlekłe stany deprywacji snu mogą mieć znacznie poważniejsze konsekwencje niż tylko obniżenie poziomu koncentracji w ciągu dnia i efektywności wykonywanych zadań. Bezsenność może być przyczyną osłabienia odporności, huśtawki emocjonalnej (rozdrażnienie, wybuchy gniewu, łatwość irytacji), większej podatności na choroby układu krążenia i układu pokarmowego, rozwój nadwagi i otyłości, czy wreszcie zwiększonego ryzyka spowodowania wypadków komunikacyjnych [5,4,6].

Najtrafniejszym postępowaniem farmakologicznym w problemach ze snem na tle niedostatecznego wydzielania endogennej melatoniny wydaje się obecnie podawanie jej egzogennej postaci, dostępnej na rynku w postaci leku bez recepty.

Mechanizm działania egzogennej melatoniny

Egzogenna melatonina u osób narażonych na zaburzenia rytmu dobowego działa poprzez mechanizm całkowicie odmienny od klasycznych leków nasennych, zarówno z grupy benzodiazepin, jak i popularnych ziołowych leków OTC. Konwencjonalne środki nasenne jedynie doraźnie indukują sen, dodatkowo zazwyczaj pozbawiony kluczowej dla regeneracji fazy REM. Melatonina natomiast nie tylko przyspiesza zasypianie (poprzez interakcję z układem GABA-ergicznym), ale przede wszystkim poprawia jakość snu. Zwiększa stężenie kwasu aminomastowego i serotoniny w śródmózgowiu i podwzgórzcu oraz wykazuje właściwości antyoksydacyjne.

Po podaniu doustnym wchłania się szybko, a czas półtrwania wynosi zaledwie 3,5-4 godz. Powstałe w wątrobie metabolity są natomiast całkowicie wydalane w ciągu 12 godz. od przyjęcia leku [7,3,8]. Najlepsze wyniki leczenia

bezsenności za pomocą melatoniny uzyskano właśnie wśród osób narażonych na zaburzenia rytmu dobowego, szczególnie w grupie seniorów. Okazało się, że u osób powyżej 65. r.ż. skutecznie poprawia jakość snu, a ponadto jest bezpieczna i dobrze tolerowana, nawet podczas 6-miesięcznej kuracji.

Melatonina może być również skuteczna w leczeniu bezsenności u dzieci i dorosłych z autyzmem, z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej, z deficytem uwagi (ADHD) i zaburzeniami uczenia się, przebiegającymi często z zaburzeniami wydzielania tego hormonu. U tych dzieci zaleca się stosowanie egzogennej melatoniny w celu poprawy zasypiania i utrzymania ciągłości snu nocnego [7,4,9,5,10].

Przebieg terapii melatoniną

Na rynku dostępne bez recepty są tabletki zawierające: 1 mg, 3 mg i 5 mg melatoniny, pozwalające zoptymalizować przebieg leczenia w zależności od przyczyny bezsenności. Najczęściej zaleca się początkowe przyjmowanie na ok. godzinę przed snem 5 mg melatoniny przez okres 2-4 tygodni, a następnie, w razie potrzeby, kontynuowanie terapii z wykorzystaniem dawek 1 mg lub 3 mg, także na godzinę przed snem. W przypadku osób niewidomych można stosować 1-6 mg codziennie, między godziną 21 a 22. Przed dalekimi podróżami samolotowymi na wschód zaleca się rozpocząć leczenie na 2 dni przed planowanym wylotem (1-6 mg ok. godziny 19) i kontynuować je przez kolejne 4 dni. W przypadku lotów na zachód przyjmowanie melatoniny można rozpocząć dopiero w dniu przylotu i kontynuować przez 4 kolejne doby.

W każdym przypadku poprawa jakości snu w trakcie kuracji następuje stopniowo, a osiągnięcie efektu terapeutycznego wymaga czasu. Jak dotąd nie obserwowano jednak objawów niepożądanych ani zestawu odstawienne-

go nawet podczas kilkumiesięcznych kuracji. Preparaty z melatoniną uchodzą za leki bezpieczne. Ponieważ zadaniem melatoniny jest nie tylko doraźne wywołanie snu, lecz przede wszystkim przywrócenie organizmowi właściwego rytmu dobowego, niezwykle istotnym elementem skutecznego leczenia jest nie tylko przestrzeganie schematu dawkowania, ale także zadbanie o właściwą higienę snu [8,7].

Stosując melatoninę, należy wybierać leki, ponieważ rejestracja melatoniny w formie leku gwarantuje ważny stopień czystości substancji i kontrolowany profil jej uwalniania.

Postępowanie wspomagające leczenie melatoniną

Niezależnie od podjętych kroków farmakologicznych skuteczna walka z bezsennością wymaga również szeroko pojętej higieny snu, rozumianej jako szereg określonych praktyk mających na celu eliminację czynników środowiskowych zakłócających nocny odpoczynek. Zaleca się przede wszystkim wprowadzenie jak największej regularności w odniesieniu do godzin zasypiania i pobudki, a także unikanie drzemek w ciągu dnia, mogących zmniejszać zapotrzebowanie na sen w nocy. Warto również ograniczać spożywanie przekąsek, napojów i preparatów zawierających kofeinę (szczególnie w godzinach popołudniowych i wieczornych), a także zadbać o właściwą temperaturę powietrza w sypialni – zbyt nagrzane pomieszczenie negatywnie wpływa na jakość snu. Odradza się też wykonywania ćwiczeń fizycznych bezpośrednio przed snem (działają pobudzająco), wskazana jest natomiast aktywność fizyczna w ciągu dnia. Warto ponadto pamiętać, że choć alkohol spożyty bezpośrednio przed snem ułatwia zasypianie, to jednak sptycza sen i pogarsza jego jakość. Nie jest to zatem właściwa metoda walki z bezsennością [1,4].

Podsumowanie

Podawanie egzogennej melatoniny jest terapią z wyboru w przypadku bezsenności wynikającej z zaburzeń rytmu dobowego, związanych np. z pracą zmianową, podróżami lotniczymi do innych stref czasowych czy też niedostatecznym wydzielaniem endogennej melatoniny (osoby niewidome i seniorzy).

Hormon ten, dzięki dwukierunkowemu działaniu (ułatwianie zasypiania i regulowanie rytmu dobowego), pozwala unormować rytm snu i czuwania, nie wywołując przy tym działań niepożądanych typowych dla klasycznych leków nasennych (zespół odstawienny, zła jakość snu), nawet podczas kilkumiesięcznej terapii.

Aby leczenie melatoniną było skuteczne, oprócz stosowania odpowiednich dawek przez z reguły dłuższy okres, istotne jest także jednoczesne przestrzeganie zasad higieny snu. Kluczowe znaczenie ma zadbanie o zminimalizowanie ekspozycji na czynniki mogące zaburzać rytm dobowy.

Niezależnie od przyczyny bezsenność należy traktować jako poważne zaburzenie, w istotny sposób pogarszające funkcjonowanie psychospołeczne pacjenta i jakość jego życia. © P

Piśmiennictwo:

- Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007 Aug 15; 3(5 Suppl): S7–S10.
- Rutter P. Opieka farmaceutyczna. Objawy, rozpoznanie i leczenie. str. 145-150. Wrocław: Urban & Partner, 2006.
- Warowny-Krawczykowska M. Rola melatoniny i wskazania do jej stosowania. *Lek w Polsce.*
- Iwanek K. Melatonina w leczeniu zaburzeń snu. *Lek w Polsce VOL 24 NR 05'14 (277).*
- Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for Treatment of Sleep Disorders. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 108. AHRQ Publication Number 05-E002-1, November 2004. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
- Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *SLEEP*. Vol. 25, No. 6, 2002.
- Roth T, Hajak G, Üstün TB. Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *The International Journal of Clinical Practice*, 2001; 55: 42-52.
- DJ, Taylor, KL, Lichstein and al., Durrence HH et. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *SLEEP* 2005;28(11): 1457-1464.
- Wichniak A. Jak odzyskać dobrą jakość snu? *Lek w Polsce VOL 25 NR 10'15 (293).*
- Bilski B, Perz S, Perz K. Czy egzogenna melatonina może być skuteczną w profilaktyce i leczeniu zaburzeń związanych z pracą zmianową i nocną? *Medycyna Pracy*, 2005;56(3):257–261.

mgr farm. Joanna Krajewska
joanna.krajewska@gmail.com