

# Rola melatoniny w fizjologii człowieka

## The role of melatonin in human physiology

mgr farm. Michał Mańka

PDF [www.lekwpolsce.pl](http://www.lekwpolsce.pl)

**Słowa kluczowe:** melatonina, rytm okołodobowy, zegar biologiczny, sen, zaburzenia snu.

**Streszczenie:** Biosynteza melatoniny w komórkach szyszynki przebiega w rytmie okołodobowym zawiadywanym przez wewnętrzny zegar biologiczny. Po okresie wzmożonej aktywności, w godzinach wieczornych, dochodzi do stopniowego wzrostu produkcji melatoniny. Z każdą kolejną godziną pogłębia się spadek aktywności psychofizycznej i metabolicznej oraz nasila się subiektywne uczucie senności. Chronobiologiczne zaburzenia snu dotyczą dysregulacji rytmu sen-czuwanie. Dzieje się tak np. po szybkiej zmianie stref czasowych i w przebiegu zespołu opóźnionej fazy snu oraz zespołu przyspieszonej fazy snu.

**Keywords:** melatonin, circadian rhythm, body clock, sleep, sleep disorders.

**Abstract:** Melatonin is synthesized in pinealocytes during circadian rhythm which is regulated by the body clock. After daytime activity, in late evening hours, biosynthesis of melatonin grows gradually. Psychomotor and metabolic activity decrease deepens every consecutive hour. Drowsiness progresses as well. Chronobiological sleep disorders are related to the dysregulation of the sleep-wake rhythm. It is observed, for example, after quick change of the time zones as well as in the delayed sleep phase syndrome and advance sleep phase syndrome.

## Wprowadzenie

Szyszynka to nieparzysty gruczoł neuroendokryny. Znajduje się w ścianie trzeciej komory mózgu. Narząd ten odbiera nie tylko informację o warunkach świetlnych środowiska zewnętrznego, ale może otrzymywać również informacje chemiczne, pochodzące zarówno z krwi, jak i z płynu mózgowo-rdzeniowego. Szybki rozwój wiedzy o funkcji szyszynki zaczął się dopiero w latach 60. ubiegłego wieku, kiedy to lekarz Aaron Lerner zidentyfikował melatoninę jako główny produkt aktywności biosyntetycznej szyszynki [5]. Wykazano, że usunięcie tego gruczołu (pinealektomia) prowadzi do zaniku wspomnianego hormonu we krwi. Me-

latonina, zsyntetyzowana w szyszynce, jest szybko, pulsacyjnie uwalniana do krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego.

Biosynteza hormonu w komórkach szyszynki (pinealocytach) przebiega w rytmie okołodobowym (zsynchronizowanym z warunkami oświetlenia) zawiadywanym przez wewnętrzny zegar biologiczny. Ten ostatni zlokalizowany jest w jądrach nadskrzyżowaniowych przedniej części podwzgórza (*suprachiasmatic nuclei*, SCN). Droga nerwowa prowadząca od oka do szyszynki jest bardzo złożona i rozpoczyna się w siatkówce oka: siatkówka → szlak siatkówkowo-podwzgórzowy → SCN → jądro przykomorowe → pokrywa międzymózgowia → jądro pośrednio-boczne

# Melatonina LEK-AM

## Melatoninum

### NR 1 W POLSCE NA SEN<sup>1</sup>

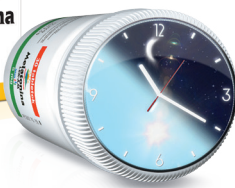
**LECZNICZE DAWKI MELATONINY**

**LECZY NAWET UPORCZYWE ZABURZENIA SNU<sup>2</sup>**

**POPRAWIA JAKOŚĆ SNU AŻ O 60%:<sup>3,4</sup>**

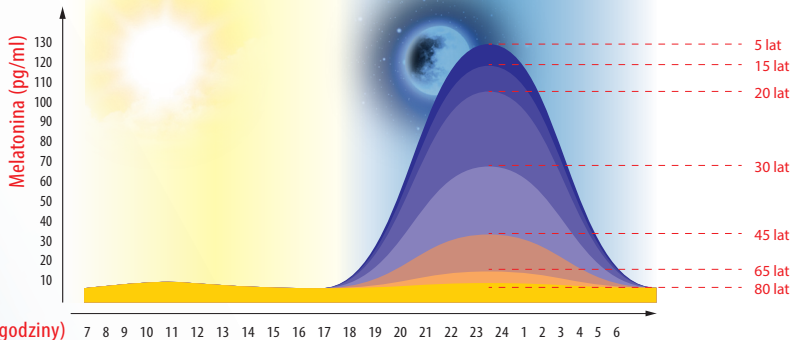
- szybsze zasypianie,
- zdrowy, długi i głęboki sen
- zmniejsza liczbę przebudzeń w nocy
- pomaga w ponownym zasypianiu

**BEZPIECZNY, POLSKI LEK O POTWIERDZONEJ SKUTECZNOŚCI<sup>5</sup>**



**lekam**

Poziom melatoniny  
w zależności  
od wieku oraz cyklu  
dobowego:<sup>7</sup>



BEZ/17/201

**Melatonina LEK-AM, 1 mg, tabletki; Melatonina LEK-AM, 3 mg, tabletki; Melatonina LEK-AM, 5 mg, tabletki. Skład jakościowy i ilościowy:** Jedna tabletkę zawiera 1 mg, 3 mg lub 5 mg melatoniny (Melatoninum). **Wskazania do stosowania:** Melatonina jest wskazana jako środek pomocniczy w leczeniu zaburzeń rytmu snu i czuwania np. związanych ze zmianą stref czasowych lub w związku z pracą zmianową. Lek ułatwia także regulację zaburzeń dobowego rytmu snu i czuwania u pacjentów niewidomych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Doradzi! W zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych 2 mg do 3 mg melatoniny raz na dobę, po zapadnięciu zmroku, rozpoczynając od piątego dnia podróży. Kontynuować leczenie przez 2 do 3 kolejnych dni po zakończeniu podróży. W zaburzeniach rytmu dobowego snu i czuwania związanych np. z pracą zmianową: 1 mg do 5 mg na dobę na godzinę przed snem. W zaburzeniach rytmu dobowego snu i czuwania u osób niewidomych należy przyjmować: od 0,5 mg do 5 mg raz na dobę, około godziny 21:00-22:00. Dawkowanie to dotyczy też długotrwałego przyjmowania leku. Działanie leku w leczeniu długotrwałym zaburzeń rytmu dobowego snu i czuwania obserwowane się czasami dopiero po upływie 2 tygodni przyjmowania leku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Melatoniny nie należy stosować po spożyciu alkoholu oraz w okresie ciąży lub laktacji. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Należy zachować ostrożność podczas stosowania melatoniny u pacjentów z zaburzeniami z zaburzeniami czynności wątroby z powodu braku danych dotyczących stosowania melatoniny w tej grupie oraz ze względu na metabolizm melatoniny w wątrobie, u pacjentów z depresją, a także u osób z zaburzeniami czynności układu immunologicznego, z zaburzeniami hormonalnymi lub padaczką oraz u osób leczonych lekami przeciwdziałającymi z zaburzeniami czynności nerek. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Flukoksamina zwiększa stężenie w surowicy krwi podawanej równoległe do melatoniny, prawdopodobnie poprzez hamowanie jej eliminacji. Należy unikać łączenia tych leków. Stężenie melatoniny zwiększają: 5- $\alpha$ -lub- $\beta$ -metokspolifen, cytrydyna, estrogeny (środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza). Lekii metabolizowane przez enzym CYP2C19 (citalopram, omeprazol, lansoprazol) zwalniają metabolizm egzogennej podawanej melatoniny i zwiększają jej biodostępność, prawdopodobnie poprzez hamowanie przemian hormonu do N-acetylosteroniny. Cholinoi mogą prowadzić do wzrostu stężenia melatoniny. Karbamazepina i ryfamycyna mogą powodować zwiększenie redukcji stężeń melatoniny w osoczu. Melatonina może nasilać właściwości uspokajające benzodiazepin i niebenzodiazepin, takich jak zalepon, zolpidem i zopiklon. Stosowanie melatoniny z tiodaniną prowadzi do nasilonego zamroczenia<sup>6</sup> w porównaniu do leczenia samą tiodaniną. Stosowanie melatoniny z mirtazoliną – do nasilonego uczucia rozluźnienia i trudności z wykoniwaniem zadań. Palenie papierosów może zmniejszać stężenie melatoniny. **Działania niepożądane:** Niele wystarczająco liczne badania porównawcze ocenili występowanie i częstość działań niepożądanych melatoniny. W przypadku krótkotrwałego stosowania, przez kilka dni, działania niepożądane są bardzo nieliczne i przemijające. Najczęściej występują: zaburzenia układu nerwowego: astenia, bóle głowy, splątanie (dezorientacja), senność, obniżenie temperatury ciała. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrzykowska 14A, 05-170 Zakroczym, tel: +48 (22) 785 27 60, fax: +48 (22) 785 27 60 wew. 106. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** MZ n1/17667. Produkt leczniczy wydawany bez recepty lekarskiej – OTC.

**Literatura:** 1. Dane IMS Data View YTD11.2015 sprzedawca w opakowaniach wśród preparatów zmelatonina. 2. Boguszevska A, Pasternak M, Melatonina i jej biologiczne znaczenie. Pol. Merk. Lek. 2004;XVI, 100-523. 3. Pawlikowski M, Karasek M, Poprawa jakości snu po sześciu miesiącach leczenia 3 mg melatoniny. ZHDANOVAV, J et al. Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia. J Clin Endocrinol Metab. October 2001; 86(10):4727-4730. 4. Pawlikowski M, Effects of six months melatonin treatment on sleep quality and serum concentrations of estradiol, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and somatomedin C in elderly women. Neuro Endocrinol Lett. 2002;Pp:23 Suppl 1:17-9. 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Melatonina LEK-AM. 6. Złoty Otis 2009 w kategorii preparaty na zaburzenia snu. Plebiscyt przeprowadzony wśród czytelników magazynu „Na zdrowie”. Dostępne bez recepty” numer 2/2009 (lato 2009) z dnia 04.06.09 oraz za pomocą portalu www.nazdrowie.pl. 7. Certyfikat Consumers Quality Certificate przyznany Instytutowi Farmaceutycznemu Lekam Sp. z o.o. z siedzibą w Zakroczymiu przez Fundację Centrum Badań i Monitorowania Jakości w Rozprawie w dniu 08 marca 2012 r. za strategię zorientowaną na umiarkowanie pozytywnej i wysokiej oraz budowanie wartości marki Melatonina LEK-AM. Dobra Marka 2014/2015 – wyróżnienie dla marki MELATONINA LEK-AM przyznane przez Redakcję Bonnes Trends w dzienniku Rzeczpospolita oraz Redakcję Forum Biznesu w Dzienniku Gazecie Prawnej na podstawie badań przeprowadzonych w IV kwartale 2014 r. na grupie 1013 pełnoletnich respondentów z całej Polski. Opublikowane w dzienniku Rzeczpospolita, 1 stycznia 2015 r. 7. Karasek M, Lewinski S, Clinical significance of melatonin. Zakład Neuroendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

rdzenia kręgowego → zwój szyszynki górny → zazwojowe włókna współczulne → pinealocyty szyszynki. Zazwojowe włókna współczulne kończą się w pobliżu pinealocytów i uwalniają noradrenalinę, która reguluje wytwarzanie melatoniny. Dzieje się to poprzez wiązanie się noradrenaliny (uwolnionej w ciemności) z receptorami beta-1-adrenergicznymi pinealocytów. Następnie dochodzi do aktywacji cykazy adenylanowej, co prowadzi do wzrostu syntezy melatoniny [3,6,8,10].

### Zaburzenia syntezy melatoniny

Zaburzenia syntezy melatoniny występują w wielu schorzeniach, takich jak:

- ślepotą – u części osób całkowicie niewidomych występuje tzw. swobodnie biegnący (ang. *free-running*) rytm melatoniny, którego długość cyklu jest różna;
- marskość wątroby – podwyższone stężenia melatoniny we krwi w wyniku zmniejszonego metabolizmu hormonu;
- niewydolność nerek – wzrost dziennych stężeń melatoniny i siarczanu 6-hydroksymelatoniny;
- zespół Smith-Magenisa (choroba o podłożu genetycznym, charakteryzująca się upośledzeniem umysłowym, dysmorfią twarzy, zaburzeniami psychoneurologicznymi, w tym zaburzeniami snu) – zmieniony rytm wydzielania melatoniny;
- zespół nagłej śmierci noworodków – małe szyszynki, obniżona produkcja hormonu;
- depresja sezonowa – opóźniony rytm melatoniny.

Zmniejszenie nocnej syntezy melatoniny wykazano również u pacjentów przyjmujących niektóre leki, m.in. antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (propranolol, metoprolol, bisoprolol) oraz niesteroidowe

leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy, ibuprofen) [11].

### Farmakokinetyka i farmakodynamika melatoniny

Melatonina syntetyzowana jest z tryptofanu, aminokwasu egzogenego. Substancja ta podczas reakcji hydroksylacji i dekarboksylacji zostaje przekształcona w serotoninę (5-hydroksytryptamina, 5-HT). Wskutek działania enzymów: arylo-alkilo-amino-N-acetylotransferazy serotoninowej (AA-NAT) i transferazy hydroksyindolo-O-metylowej (HIOMT), z serotoniny powstaje melatonina. Aktywność pierwszego z wymienionych enzymów jest regulowana przez noradrenalinę, działającą za pośrednictwem receptorów beta-1-adrenergicznych [2,6,7].

Okres biologicznego półtrwania melatoniny podanej doustnie jest krótki i wynosi od 10 do 60 min. Najwyższe stężenia melatoniny we krwi występują pomiędzy godz. 2 a 4 w nocy. Wydzielona do krwi melatonina metabolizowana jest przede wszystkim w wątrobie. W narządzie tym opisywany hormon podlega hydroksylacji przy udziale monoooksygenaz cytochromowych P450, a następnie jest sulfonowany i wydalany głównie w postaci 6-sulfatoksymelatoniny (aMT6S). Leki, które mają wpływ na aktywność wątrobowego cytochromu P450, a w szczególności izoformy CYP1A2 zaangażowanej w metabolizm melatoniny, mogą w istotny sposób zmieniać stężenie melatoniny we krwi [8,11].

Po okresie wzmożonej aktywności, w godzinach wieczornych, dochodzi do stopniowego wzrostu biosyntezy melatoniny. Z każdą kolejną godziną pogłębia się spadek aktywności psychofizycznej i metabolicznej oraz nasila się subiektywne uczucie senności. Pozwala to

na stwierdzenie faktu, że melatonina pełni rolę sygnału chronobiologicznego informującego organizm o tym, że nadeszła pora na sen.

Melatonina zastosowana wczesnym wieczorem przyspiesza czas zaśnięcia, zmniejsza latencję snu oraz fazy REM snu. Natomiast zażyta o różnych porach dnia, po 2-4 godz. od podania, daje uczucie przejściowej senności i zwiększa skłonność do zasypiania. W przeciwieństwie do klasycznych leków nasennych, pochodnych imidazopirydyn, cyklopirolonu, czy pochodnych benzodiazepiny, melatonina nie wywołuje zaburzeń czynności poznawczych oraz w nieznacznym stopniu wpływa na strukturę snu. Pomimo że w badaniach klinicznych wykazywana jest skuteczność dawek w zakresie 0,5-5 mg, to w praktyce powinny być one wyższe ze względu na przebywanie pacjentów wieczorem w świetle. W warunkach klinicznych pacjent po zażyciu melatoniny przez 3 godz. przebywa już bez dostępu do światła, co w warunkach domowych jest bardzo trudne [4,9].

## Zastosowanie w farmakoterapii

Chronobiologiczne zaburzenia snu dotyczą:

- dysregulacji rytmu sen-czuwanie po szybkiej zmianie stref czasowych (choroba transatlantycka, *jet-lag*) i w przebiegu pracy zmianowej [1];
- zespołu opóźnionej fazy snu (*delayed sleep phase syndrome*, DSPS);
- zespołu przyspieszonej fazy snu (*advanced sleep phase syndrome*, ASPS).

Zgodnie z obowiązującymi aktualnie standardami w farmakoterapii zaburzeń snu i rytmu okołodobowego melatoninę stosuje się w przypadku:

- zespołu opóźnionej fazy snu (DSPS) – melatonina zastosowana pomiędzy godz.

17:00 a 19:00 powoduje szybsze wystąpienie wieczornego zmęczenia i senności, skraca latencję snu oraz przyspiesza godzinę zaśnięcia i wybudzenia się, nie zmieniając całkowitego czasu snu;

- choroby transatlantyckiej – melatonina podana o odpowiedniej porze przyspiesza resynchronizację rytmów biologicznych do nowej strefy czasowej i zmniejsza lub znosi zaburzenia snu; działanie melatoniny jest silniejsze w przypadku lotów na wschód niż lotów na zachód;
- zaburzeń snu u pacjentów geriatrycznych;
- zaburzeń snu u osób niewidomych – dawkowanie melatoniny musi być oparte na rytmie wydzielania endogenego hormonu;
- zaburzeń snu u dzieci upośledzonych umysłowo, w tym w zespole Smith-Magenisa, zespole Retta i chorobie Aspergera [9,11].



### Piśmiennictwo:

1. Warowny-Krawczykowska M, Melatonina, rola i działanie lecznicze, Lek w Polsce, Vol. 26, 2016.
2. Krajewska J, Melatonina w zaburzeniach snu, Lek w Polsce, Vol. 26, 2016.
3. Acuna D., Garcia del Rio C., Garcia-Torres L., Luna J., Osorio C.: Role of pineal gland in kidney-adrenal homeostasis. Horm. Metab. Res., 1984; 16: 589-592.
4. Fischer S., Smolnik R., Herms M., Born J., Fehm H.L.: Melatonin acutely improves the neuroendocrine architecture of sleep in blind individuals. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003; 88: 5315-5320.
5. Juszcak M.: Udział szyszynki oraz melatoniny w regulacji syntezy i uwalniania hormonów części nerwowej przysadki. Endokrynologia Polska, 2004; 55: 206-210.
6. Karasek M.: Szyszynka i melatonina. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa-Łódź, 1997.
7. Lerner A.B., Case J.D., Heinzelman R.U.: Structure of melatonin. J. Am. Chem. Soc. 1959; 81: 6084-6085.
8. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Med Rev. 2005; 9:11-24.
9. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. J Physiol Pharmacol. 2006; 57 (Suppl 5):19-39.
10. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. Experientia. 1993; 49:654-664.
11. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Review: Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. Pharmacol Reports. 2009; 61:383-410.

Oddano do publikacji: 10.03.2017 Copyright® Medyk Sp. z o.o.

mgr farm. Michał Mańka  
mmanka@medyk.com.pl