

Spadek poziomu endogennej melatoniny a zaburzenia snu u osób starszych

Decline in endogenous melatonin levels and sleep disorders in the elderly

mgr farm. Joanna Krajewska

PDF www.lekwpolisce.pl

Słowa kluczowe: melatonina, starzenie się, osoby starsze, rytm dobowy, zaburzenia snu.

Streszczenie: Melatonina jest endogennym regulatorem snu, którego poziom zmniejsza się wraz z wiekiem, zwiększając ryzyko wystąpienia bezsenności u osób starszych. Niedostateczna ilość lub jakość snu jest czynnikiem ryzyka m.in. upadków, urazów, wypadków komunikacyjnych, chorób układu sercowo-naczyniowego i osłabienia funkcji poznawczych. Postępowanie w bezsenności geriatrycznej obejmuje podawanie egzogennej melatoniny w połączeniu z działaniami niefarmakologicznymi (fototerapia, edukacja w zakresie higieny snu i terapia poznawczo-behawioralna).

Keywords: melatonin, aging, elderly, circadian rhythm, sleep disorders.

Abstract: Melatonin is an endogenous sleep regulator, which plasma level declines with age, increasing the risk of insomnia among the elderly. Inadequate quantity or quality of sleep is a risk factor of, among others, falls, injuries, car accidents, cardiovascular diseases and cognitive decline. Management of geriatric insomnia consists on melatonin replacement therapy combined with non-pharmacological interventions (phototherapy, sleep hygiene education and cognitive-behavioral therapy).

Wprowadzenie

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na wyraźną korelację między starzeniem się a zwiększoną częstością występowania zaburzeń snu. Na różne postacie zaburzeń rytmu snu cierpi ok. 50% populacji osób starszych, skarżących się na zbyt małą ilość lub złą jakość snu, na skutek pojawienia się trudności w zasypianiu, częstym lub przedwczesnym budzeniu się, braku uczucia wyspania mimo odpowiedniej długości snu lub kombinacji tych objawów [1].

W pracy Zeitlhofera i wsp. stwierdzono, że w wieku 14-30 lat zaburzenia rytmu snu i czuwania występowały zaledwie u 13%

populacji, w wieku 31-50 lat już u 22%, natomiast w grupie powyżej 50. r.ż. odsetek ten wynosił aż 41% badanych [2].

Jedną z głównych przyczyn narastania problemu zaburzeń rytmu snu w miarę starzenia się jest stopniowe zmniejszenie poziomu endogennej melatoniny – neurohormonu odpowiedzialnego za synchronizację okresów snu i czuwania z porami nocy i dnia. Rytm dobowy syntezy melatoniny ulega stopniowemu spłaszczeniu wraz z wiekiem, zwłaszcza po 55. r.ż. [14]. Na niedostateczne wydzielanie melatoniny u osób starszych dodatkowo nakładają się również czynniki takie jak: ogólne pogorszenia zdrowia fi-

zycznego i psychicznego, osamotnienie, często żaloba oraz ustanie aktywności zawodowej. Kluczowe znaczenie w postępowaniu w zaburzeniach rytmu snu u osób starszych ma podawanie egzogennej melatoniny, które może być wspomagane przez fototerapię i terapię behawioralną. Skuteczność terapii melatoniną wymaga jednak przyjmowania hormonu o właściwych porach [2].

Melatonina i dobowy rytm snu i czuwania

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest produkowanym w ciemności hormonem szyszynki, odpowiedzialnym przede wszystkim za sygnalizowanie organizmowi pory nocnej i indukowanie snu. Jednak jako cząsteczka łatwo penetrująca, melatonina wywiera także inne efekty fizjologiczne w wielu miejscach organizmu, biorąc udział m.in.: w regulacji ciśnienia krwi, funkcji nerek, modulowaniu procesów odpornościowych, działaniu ochronnym w układzie pokarmowym i metabolizmie kości, zmiataniu wolnych rodników i ochronie antyoksydacyjnej, kontroli tempa metabolizmu, wzrostu nowotworów i wielu innych. Początek wydzielania melatoniny przypada zwykle ok. godz. 21.00-22.00, najwyższe jej stężenie w osoczu (u osoby dorosłej 60-70 pg/ml) obserwowane jest między 2.00 a 4.00 nad ranem, a zahamowanie sekrecji następuje ok. 7.00-9.00.

Sen rozpoczyna się zazwyczaj 1-2 godz. po rozpoczęciu nocnego wydzielania melatoniny i kończy 1-2 godz. przed jego końcem [3,4].

Hamowanie wydzielania melatoniny przez światło i wydzielanie jej w ciemności umożliwia zegarowi biologicznemu synchronizowanie okresów snu i czuwania z okre-

sami nocy i dnia, a więc utrzymywanie tzw. okołodobowego rytmu snu i czuwania. Jest on jednym z wielu rytmów okołodobowych, polegających na cyklicznych zmianach nasilenia procesów fizjologicznych w ciągu doby, w których obserwujemy wartości maksymalne i minimalne, powtarzające się w kolejnych dobach z tą samą regularnością [4].

Związane z wiekiem zmiany w rytmie wydzielania melatoniny

Poziom melatoniny w poszczególnych porach doby zmienia się wraz z wiekiem, co pociąga za sobą zmiany w długości, stabilności oraz proporcjach poszczególnych faz snu (wykres 1).

Obserwuje się przede wszystkim stopniowe spłaszczenie rytmu wydzielania melatoniny i obniżenie jej poziomu od ok. 54-75 pg/ml u osób dorosłych do ok. 18-40 pg/ml u osób starszych. W piątej dekadzie życia skutki tych zmian zaczynają być coraz mocniej odczuwalne. Typowy jest spadek zapotrzebowania na sen, skrócenie jego całkowitego czasu, zmniejszenie ilości cykli NREM/REM z pięciu (łącznie 500-600 min u młodego, zdrowego człowieka) do czterech po 50. r.ż. roku życia, a po 65. r.ż. – do trzech godzin.

Charakterystyczne jest również wydłużenie tzw. czuwania śródsennego, polegającego na spłyceniu snu aż do wybudzenia na końcu każdego cyklu, z 4-5% u pięćdziesięciolatków aż do 15% po 70. r.ż. U ludzi młodych zajmuje ono nie więcej niż kilkadziesiąt sekund i nie jest zapamiętywane. Natomiast u osób starszych potrafi przeciągnąć się do nawet kilkunastu minut i jest pamiętane po przebudzeniu.

Częstym problemem u osób starszych jest także zwiększona liczba krótkich wybudzeń,

Melatonina LEK-AM

KRÓLOWA SNU – NATURALNIE



Numer 1
na sen
w Polsce*

- ★ Jedyny lek z melatoniną
- ★ Leczy zaburzenia rytmu snu
- ★ Nie uzależnia



*IMS/DATA VIEW 12.2017, 13A1C CALM&SLEEP, Sprzedaż wartościowa PLN

www.melatonina.pl

lekam

Melatonina LEK-AM, 1 mg, tabletki, Melatonina LEK-AM, 3 mg, Melatonina LEK-AM, tabletki 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, 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:** Dorosli: W zaburzeniach snu związanych ze zmianą stref czasowych: 2 mg do 3 mg melatoniny raz na dobę, po zapadnięciu zmiroku, rozpoczynając od pierwszego 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 obserwuje 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 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 przeciwwzakrzepowymi i z zaburzeniami doustnie melatoniny. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Fluwoksamina zwiększa stężenie w surowicy krwi podawanej równoległe doustnie melatoniny, prawdopodobnie poprzez hamowanie jej eliminacji. Należy unikać łączenia tych leków. Stężenie melatoniny zwiększają: 5- lub 8- metoksypropolan, cymetydyna, estrojeni (środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza). Leki metabolizowane przez izoenzym CYP2C19 (citalopram, omeprazol, lansoprazol) zwalniają metabolizm egzogennie podawanej melatoniny i zwiększają jej biodostępność, prawdopodobnie poprzez hamowanie przemian hormonu do N-acetyloserotoniny. Chinoliny mogą prowadzić do wzrostu ekspozycji na melatoninę. Karbamazepina i ryfampicyna 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 tiordazyną prowadzi do nasilonego „zamorzenia” w porównaniu do leczenia samą tiordazyną. Stosowanie melatoniny z imipraminą – do nasilonego uczucia rozluźnienia i trudności z wykonywaniem zadań. Palenie papierosów może zmniejszać stężenie melatoniny. **Działania niepożądane:** Nie ma wystarczających badań pozwalających ocenić 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), sedacja, obniżenie temperatury ciała. **Podmiot odpowiedzialny/posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o., ul. Ostrzykówna 14 A, 05-170 Zakroczym, tel: +48 (22) 785 27 60, fax: +48 (22) 785 27 60 wew. 106. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: MZ nr17667. Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza – OTC.

MEL/18/07/01

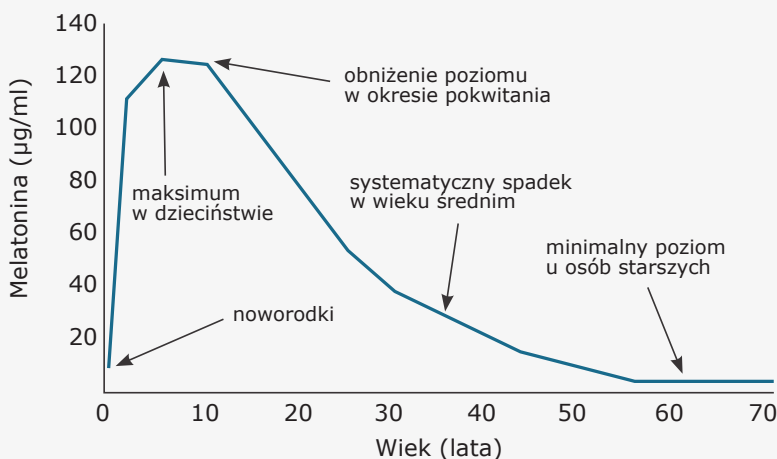
do ok. 15 na godzinę, a u osób mających zaburzenia oddychania podczas snu nawet do ponad 30. Najczęstsze zmiany w rytmie okołodobowym snu i czuwania w miarę starzenia się organizmu obejmują m.in. trudności w odpowiednio szybkim przechodzeniu ze stanu czuwania w sen, częstsze i dłuższe drzemki w ciągu dnia oraz coraz wcześniejsze wstawanie [5;4,6,7]. Zaburzenia rytmu snu i czuwania mogą potęgować ponadto choroby towarzyszące.

U pacjentów z chorobą Alzheimera nie tylko spada produkcja melatoniny w nocy, ale także wzrasta jej poziom w ciągu dnia, przy czym zmiany te pogłębiają się w miarę postępu choroby. Do przyczyn stopniowego osłabiania systemu melatonergicznego wraz z wiekiem zalicza się m.in. wapnienie szyszynki, zaburzoną percepcję światła (zwyrodnienie nerwu wzrokowego lub komórek zwojowych), uszkodzenie jądra nadskrzyżowaniowego oraz czynniki środowiskowe, takie jak zmniejszona ekspozycja pacjentów na światło lub przyjmowanie niektórych leków (np. beta-adrenolityków).

Problemy z snem u osób starszych mogą potęgować ponadto czynniki takie jak: zmiany neurohormonalne (ograniczające ilość snu wolnofalowego, zmniejszenie wydzielania hormonu wzrostu, utrudniające zasypianie wieczorne podwyższenie poziomu kortyzolu czy podwyższenie stężenia interleukiny-6, wpływające na pogorszenie jakości snu i czasu jego trwania), obniżona aktywność fizyczna oraz czynniki środowiskowe (utrata bliskich, żałoba, problemy finansowe itp.) [5;4]. Konsekwencje bezsenności geriatrycznej obejmują m.in. osłabienie odporności, huśtawki emocjonalne (rozdrażnienie, wybuchy gniewu, łatwość irytacji), zwiększoną podatność na choroby układu krążenia i układu pokarmowego, nadwagę, otyłość oraz zwiększone ryzyko spowodowania wypadków komunikacyjnych [8,9,10].

Rozpowszechnienie zaburzeń rytmu snu w populacji geriatrycznej

Zaburzenia rytmu snu u osób starszych są powszechnym zjawiskiem – szacuje się, że dotyczy co najmniej połowy osób starszych



Wykres 1. Zmiany stężenia melatoniny wraz z wiekiem [7]

i narasta z wiekiem. Ponadto w ciągu ostatnich 10 lat na świecie obserwuje się systematyczne zwiększanie częstości występowania zaburzeń snu oraz związany z tym wzrost zużycia leków nasennych. Potwierdzają to m.in. wyniki badania EPESE (*Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*), w którym u 43% badanych z grupy 9 tys. ambulatoryjnych chorych po 65. r.ż. stwierdzono trudności z zaśnięciem lub utrzymaniem snu, przy czym częściej dotyczyły one osób w gorszym ogólnym stanie zdrowia bądź zażywających wiele leków.

Większą skłonność do rozwoju zaburzeń rytmu snu i czuwania zaobserwowano ponadto u kobiet oraz u pacjentów cierpiących na depresję i choroby układu oddechowego (ryzyko wzrastało o aż o 40%). W populacji polskiej wyniki badań nad tymi zaburzeniami są podobne.

W programie badań czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (NATPOL), spośród prawie 2,5 tys. badanych subiektywne trudności ze snem deklarowało aż 50,5% uczestników. Wśród kobiet odsetek ten wyniósł 58,9% i był wyższy niż w grupie mężczyzn (41,4%). Subiektywne zaburzenia snu zadeklarowało 50,9% osób między 60. a 79. r.ż. i aż u 74,8% kobiet.

Wyniki badania NATPOL są zgodne z wcześniejszymi opracowaniami epidemiologicznymi dotyczącymi zaburzeń snu w populacji polskiej [2].

Aktualnie bezsenność uznaje się za problem o złożonej etiologii i patogenezie, na którą składają się czynniki biologiczne, medyczne, środowiskowe i psychologiczne, tworzące wzajemnie powiązane grupy tzw. czynników predysponujących, wyzwa-

lających i utrwalających. Postępujące z wiekiem zmiany charakterystyki snu i zaburzenia rytmu dobowego, płęć żeńska oraz obciążenie rodzinne stanowią przykłady czynników predysponujących do bezsenności. Za czynniki wyzwalające uznaje się z kolei m.in. pogorszenie stanu zdrowia czy politerapię, natomiast za czynniki utrwalające – np. psychosocjalne zmiany towarzyszące starzeniu się, jak izolacja społeczna, samotność, brak aktywności fizycznej, nieodpowiednia higiena snu, konieczność opieki, żałoba [5].

Farmakoterapia zaburzeń rytmu snu i czuwania u osób starszych

Zaburzenia rytmu snu i czuwania u osób starszych są jednym z głównych wskazań do podawania egzogennej melatoniny.

Odpowiednio prowadzona terapia zastępcza melatoniną pozwala zniwelować postępujący z wiekiem spadek własnej produkcji tego hormonu, nie prowadząc jednocześnie do uzależnienia ani pojawienia się działań niepożądanych. Okazało się, że u osób powyżej 65. r.ż. podawanie egzogennej melatoniny skutecznie poprawia jakość snu, a dodatkowo terapia jest bezpieczna i dobrze tolerowana, nawet podczas półrocznego stosowania.

Mechanizm działania egzogennej melatoniny jest całkowicie odmienny zarówno od mechanizmu działania leków nasennych z grupy benzodiazepin, jak i popularnych ziołowych leków OTC i suplementów diety. W przeciwieństwie do klasycznych preparatów nasennych, jedynie doraźnie indukujących sen (dodatkowo zazwyczaj pozbawiony kluczowej dla regeneracji fazy REM), melatonina poza skróceniem czasu zasypia-

nia poprawia także jego jakość. Po podaniu doustnym wchłania się szybko, okres półtrwania wynosi zaledwie 3,5-4 h, a powstałe w wątrobie metabolity są całkowicie wydalone w ciągu 12 h od przyjęcia substancji; właściwa pora podania jest szczególnie istotna.

Aktualnie obowiązujące standardy leczenia zaburzeń rytmu snu i czuwania (2017 r.) rekomendują stałe stosowanie u cierpiących na zaburzenia snu osób powyżej 55. r.ż. melatoniny w wysokich dawkach (5 mg). Tak duże dawki melatoniny należy przyjmować przed północą. W przeciwnym razie jej działanie może przeciągnąć się na drugą połowę snu bądź nawet na czas po przebudzeniu. Ekspertki rekomendują sięganie przede wszystkim po preparaty jednoskładnikowe, najlepiej leki, zawierające odpowiednie dawki melatoniny, co gwarantuje skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Odradza się natomiast sięganie po złożone suplementy diety zawierające w swoim składzie oprócz melatoniny (zwykle w zbyt niskich dawkach) także inne wyciągi oraz substancje uspokajające i nasenne, ze względu na różnice w dawkowaniu melatoniny i pozostałych składników. Należy jednak mieć na uwadze, że poprawa jakości snu w trakcie kuracji melatoniną z reguły następuje stopniowo, a osiągnięcie efektu terapeutycznego wymaga czasu [11;3,12].

Postępowanie wspomagające w leczeniu zaburzeń rytmu snu i czuwania u osób starszych

Skuteczność niwelowania osłabionego sygnału melatonergicznego u osób starszych, poza farmakoterapią zastępczą, wymaga

również zadbania o szeroko pojętą higienę snu, a zatem stosowania szeregu praktyk eliminujących wszelkie czynniki środowiskowe, mogące zakłócać nocny odpoczynek. Zaleca się przede wszystkim wprowadzenie jak największej regularności w porach zasypiania i pobudki (także w dni wolne od pracy) oraz unikanie drzemek w ciągu dnia, mogących zmniejszać zapotrzebowanie na sen w nocy.

Istotne jest ponadto planowanie ekspozycji na światło, aktywności fizycznej i wszelkich zajęć wymagających wysiłku na godziny, które nie poprzedzają bezpośrednio snu. Warto również unikać przekąsek, napojów i preparatów zawierających kofeinę (szczególnie w godzinach popołudniowych i wieczornych), a także zadbać o wyciszenie, zaciemnienie i nieprzeprzewanie sypialni.

Odradza się także sięganie po alkohol, by ułatwić sobie zasypianie – warto pamiętać, że chociaż rzeczywiście ułatwia on zasypianie, to jednak sptyca sen i pogarsza jego jakość [13;9].

Podsumowanie

Podstawową przyczyną narastania problemu zaburzeń rytmu snu wraz z wiekiem (szczególnie widoczne w piątej dekadzie życia) jest stopniowe zmniejszanie syntezy endogennej melatoniny, której wysoki poziom we krwi umożliwia nocny odpoczynek. W miarę starzenia się organizmu obserwuje się najczęściej spadek ogólnego zapotrzebowania na sen, skrócenie jego czasu, zmniejszenie ilości cykli NREM/REM, coraz wcześniejsze pobudki, wydłużenie czasu czuwania śródsennego, trudności w szybkim przechodzeniu ze

stanu czuwania w sen oraz częstsze i dłuższe drzemki w ciągu dnia.

Jednym z elementów postępowania jest podawanie egzogennej melatoniny, w połączeniu z fototerapią i zadbaniem o szerszą pojętą higienę snu. Osiągnięcie celów terapeutycznych wymaga jednak przyjmowania odpowiednich dawek o właściwych porach. © P

Piśmiennictwo:

1. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *Journal of sleep research* 2007;16.4:372-380.
2. Wojtas A, Ciszewski S. Epidemiologia bezsenności. *Psychiatria* 2011;8.3:79-83.
3. Iwanek K. Melatonina w leczeniu zaburzeń snu. *Lek w Polsce* 2014;05:45-50.
4. Wichniak A, Jankowski KS, Skalski M, Skwarło-Sońta K, Zawilska JB, Żarowski M, Poradowska E, Jernajczyk W. Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania. *Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST* Nr 61 1-22.

5. Kańtoch A, Gryglewska B. Bezsenność w starszym wieku – przyczyny i możliwości leczenia niefarmakologicznego. *Gerontologia Polska* 2016:2.
6. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans (http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/11_06_s5/articles/02_article.html).
7. English J. Restoring Deep, Slow Wave Sleep to Enhance Health and Increase Lifespan. *NutritionReview.org* - July 2014;5.
8. Léger D, Guilleminault C, Bader G, Lévy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *SLEEP* 2002(Vol. 25);6.
9. Roth T, Hajak G, Üstün TB. Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *International Journal of Clinical Practice* 2001;55:42-52.
10. DJ, Taylor, KL, Lichstein and al., Durrence HH et. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *SLEEP* 2005;28(11):1457-1464.
11. Wichniak A. Jak odzyskać dobrą jakość snu? *Lek w Polsce* 2015;10:30-32.
12. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, Taylor JA, Shi JP, Leclair OU. Melatonin treatment for age-related insomnia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86.10:4727-4730.
13. Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007 Aug 15;3(5 Suppl):S7-S10.
14. *Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST* Nr 61 1-22. Published ahead of print 20 January 2017.

Oddano do publikacji: 26.02.2018 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

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

Rodzina Zdrowia **Zuramix**



W trosce o drogi moczowe - wystarczy 1 tabletkę dziennie



**EKSTRAKT Z LIŚCI
POKRZYWY**
wspomaga funkcję
wydalnicze nerek



**EKSTRAKT Z ŻURAWINY
WIELKOOWOCOWEJ**
standaryzowany na
proantocyjanidyny (PAC) 50%



WITAMINA C
pomaga w prawidłowym
funkcjonowaniu układu
odpornościowego

Więcej informacji na www.silesianpharma.pl

*Suplementy diety nie mogą być stosowane jako substytut zróżnicowanej diety.

Utrzymywanie prawidłowego stanu zdrowia wymaga zrównoważonego odżywiania i prowadzenia zdrowego trybu życia.