

Jolanta B. Zawilska

## MELATONINA – HORMON O DZIAŁANIU PRO NASENNYM\*

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Czarnecka

Hasła kluczowe: melatonina, szyszynka, rytmy okołodobowe, chronobiologiczne zaburzenia snu.

Key words: melatonin, pineal gland, circadian rhythms, circadian rhythm sleep disorders.

Głównym źródłem melatoniny u człowieka jest szyszynka, a usunięcie gruczołu (pinealektomia) prowadzi do zaniku hormonu we krwi (1, 2). Melatonina zszyntetyzowana w szyszynce jest szybko, pulsacyjnie uwalniana do krwi i płynu mózgowodzeniowego, skąd jest następnie rozprowadzana do narządów i tkanek całego organizmu. Ponieważ nie jest ona magazynowana w szyszynce, zmiany w osoczowych stężeniach hormonu odzwierciedlają aktywność gruczołu. Ponad 90% krążącej we krwi melatoniny ulega szybkim przekształceniom metabolicznym w wątrobie: hydroksylacji w pozycji 6, po której następuje sprzęganie 6-hydroksymelatoniny z kwasem siarkowym lub, w znacznie mniejszym stopniu, glukuronowym. Powstałe nieaktywne metabolity są wydalane wraz z moczem. Profil wydalania siarczanu 6-hydroksymelatoniny z moczem odzwierciedla zmiany osoczowej melatoniny i jest często wykorzystywany do oceny rytmu hormonu, w szczególności u człowieka (1). Okres biologicznego półtrwania egzogennej melatoniny u człowieka jest krótki i waha się w granicach od 10 do 60 min. (1).

Biosynteza hormonu w szyszynce przebiega w rytmie okołodobowym wytwarzanym przez endogenny zegar biologiczny. Rytm ten jest zsynchronizowany z warunkami oświetlenia środowiska. Nadrzędny zegar biologiczny (ang. *master biological clock*), który wytwarza rytm melatoniny, znajduje się w jądrach nadskrzyżowaniowych przedniej części podwzgórza (ang. *suprachiasmatic nuclei*; SCN). Informacja o warunkach oświetlenia środowiska dociera do szyszynki złożonym szlakiem neuronalnym rozpoczynającym się w siatkówce oka: siatkówka → szlak siatkówkowo-podwzgórzowy → SCN → jądro przykomorowe → przyśrodkowa wiązka przodomózgowia → pokrywa międzymózgowia → jądro pośrednio-boczne rdzenia kręgowego → zwój szyjny górny → zazwojowe włókna współczulne → pinealocyty szyszynki (1, 2). U ludzi, podobnie jak u zwierząt, stężenia melatoniny we krwi (a także ślinie) oraz siarczanu 6-hydroksymelatoniny w moczu zmieniają się rytmicznie w ciągu doby, uzyskując wysokie wartości w nocy, a niskie w dzień. Najwyższe stężenie melatoniny we krwi to 60–70 pg/cm<sup>3</sup>. Stężenie hormonu w ślinie jest około 3-krotnie niższe od stężenia osoczowego. Najniższe dzienne stężenia

\* Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (502-13-770).

melatoniny w obu płynach ustrojowych z reguły nie przekraczają wartości 5 pg/cm<sup>3</sup>. U większości osób najwyższe stężenia melatoniny we krwi występują pomiędzy godz. 2 a 4 w nocy. Parametry rytmu melatoniny (amplituda; godziny, w których dochodzi do wzrostu i spadku syntezy hormonu; godziny, o których występują najwyższe i najniższe poziomy melatoniny) odznaczają się wysoką stabilnością osobniczą („hormonalne linie papilarne”), oraz dużymi różnicami międzypersonicznymi (1, 2).

U zdrowych noworodków, urodzonych o czasie, rytmiczne zmiany stężenia siarczanu 6-hydroksymelatoniny w moczu pojawiają się w 5–12 tygodniu życia, natomiast u wcześniaków znacznie później (3). Najwyższe stężenia melatoniny i jej metabolitu występują najczęściej w wieku ok. 3 lat. Przez pozostały okres dzieciństwa obserwuje się stopniowe zmniejszanie nocnych poziomów melatoniny (łącznie nawet o ok. 80%). Zjawisko to prawdopodobnie wynika z utrzymania produkcji hormonu na tym samym poziomie w okresie dynamicznego wzrostu organizmu (1, 2). Badania przeprowadzone w różnych ośrodkach wykazały, że amplituda rytmu melatoniny osób w podeszłym wieku, w szczególności powyżej 70 roku życia, stopniowo zmniejsza się wraz z wiekiem (1, 2, 4). Zmniejszenie produkcji melatoniny w nocy i towarzyszący mu wzrost syntezy w dzień obserwuje się u pacjentów cierpiących na chorobę *Alzheimer*; zaburzenia te pogłębiają się wraz z rozwojem zmian neuropatologicznych ocenianych w skali *Braaka* (4). Przypuszcza się, że zaburzenia rytmiki dobowej u pacjentów geriatrycznych (przede wszystkim zaburzenia rytmu sen-czuwanie), w tym z chorobą *Alzheimer*, mogą częściowo wynikać z osłabienia sygnału melatoninowego. Za główne przyczyny postępującego wraz z wiekiem spadku produkcji melatoniny uważa się zmiany neurodegeneracyjne w obrębie SCN, zmniejszenie/funkcjonalne osłabienie unerwienia szyszynki przez zazwojowe włókna współczulne oraz niedostateczne oświetlenie wewnątrz pomieszczeń, w których w ciągu dnia przebywają osoby w podeszłym wieku – dotyczy to w szczególności domów spokojnej starości (4, 5).

Zaburzenia natężenia biosyntezy bądź rytmu melatoniny opisano w wielu stanach chorobowych, m. in.:

- oderwaniu szyszynki w wyniku urazów kręgosłupa lub obustronnej sympatektomii na poziomie drugiego zwoju piersiowego – zanik rytmu (1, 6);
- ślepotę – u części osób całkowicie niewidomych występuje tzw. swobodnie biegnący (ang. *free-running*) rytm melatoniny, którego długość cyklu jest różna (zwykle dłuższa) od 24 godz., lub rytmy o fazach przesuniętych w stosunku do rytmów prawidłowych (7);
- marskości wątroby – podwyższone stężenia melatoniny we krwi w wyniku zmniejszonego metabolizmu hormonu (1);
- końcowym stadium niewydolności nerek – wzrost dziennych stężeń melatoniny i siarczanu 6-hydroksymelatoniny (1, 2);
- zespole *Smith-Magenisa* (złożona jednostka chorobowa o podłożu genetycznym, najczęściej spowodowana delecją fragmentu prążka p11.2 chromosomu 17; odznacza się upośledzeniem umysłowym, dysmorfją twarzy, zaburzeniami psychoneurologicznymi, w tym zaburzeniami snu) – odwrócony o 180° rytm melatoniny (8);
- zespole nagłej śmierci noworodków – małe szyszynki, obniżona produkcja hormonu (9).

Sugeruje się, że u części pacjentów cierpiących na depresję zimową występuje opóźniony rytm melatoniny (10). Ponadto, od kilku lat prowadzone są wielośrodkowe badania nad związkiem pomiędzy zaburzeniami rytmu melatoniny a zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór piersi u kobiet pracujących zmianowo (11).

Zmniejszenie nocnej produkcji melatoniny opisano u pacjentów stosujących antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (propranolol, metoprolol i bisoprolol, ale nie karwedilol i nebiwolol) (1, 12), a także u osób biorących niesteroidowe leki przeciwzapalne – aspirynę i ibuprofen (13). Z kolei leki przeciwdepresyjne dezipramina i fluoksetyna podnoszą nocne stężenia melatoniny we krwi i wydłużają okres nasilonej syntezy hormonu (1). Leki, które mają wpływ na aktywność wątrobowego cytochromu P450, a w szczególności izoformy CYP1A2 zaangażowanej w metabolizm hormonu, mogą w istotny sposób zmieniać natężenie sygnału melatoninowego (1, 2).

Okołodobowa rytmika melatoniny jest ściśle powiązana z rytmem temperatury ciała oraz rytmem sen-czuwanie. Najwyższym poziomom melatoniny w ciągu doby towarzyszy z jednej strony najniższa temperatura, a z drugiej – szczyt uczucia zmęczenia i zmęczenia oraz spadek koncentracji i aktywności psychofizycznej (1, 2, 14). Ekspozycja na światło w nocy hamuje biosyntezę melatoniny, podnosi temperaturę ciała, zwiększa pobudzenie, nasila koncentrację i zmniejsza uczucie senności (1, 2). Z kolei melatonina podana w ciągu dnia wywołuje uczucie senności i obniża temperaturę ciała (15).

#### Melatonina: działania pro nasenne i chronobiotyczne

W godzinach wieczornych, po okresie wzmożonej aktywności nazywanym strefą zakazaną dla snu (ang. „*forbiden sleep zone*”), dochodzi do pogłębiającego się uczucia zmęczenia, niskiej aktywności psychofizycznej i metabolicznej oraz nasilenia subiektywnej senności. Mówimy wówczas o otwieraniu się „bram snu”. Zjawisko to zachodzi w tym samym czasie, w którym następuje stopniowy wzrost biosyntezy melatoniny (16). Zgromadzone dane kliniczne wskazują, że melatonina pełni rolę sygnału chronobiologicznego informującego organizm o tym, że nadeszła pora na sen (działanie chrononasenne). Ponadto, zwiększa skłonność do snu i wzbudzenia snu w godzinach wieczornych (działanie soporyficzne; ang. *soporific*). U osób niewidomych ze swobodnie bieżącymi rytmemi okołodobowymi, dzienne drzemki występują wówczas, gdy w wyniku zaburzeń rytmu melatoniny najwyższe poziomy hormonu pojawiają się w ciągu dnia (2, 17).

Melatonina zażyta wczesnym wieczorem przyspiesza czas zaśnięcia, zmniejsza latencję snu i latencję fazy REM snu, a zastosowana o różnych porach dnia daje, po upływie 2–4 godz., uczucie przejściowej senności i zwiększa skłonność do zasypiania (7, 14). W przeciwieństwie do klasycznych leków nasennych, pochodnych benzodiazepiny, melatonina nie wywołuje zaburzeń czynności poznawczych oraz w nieznacznym stopniu wpływa na strukturę snu. Działanie melatoniny zależy nie tylko od dawki (obecnie stosuje się związek w dawkach 0,3–10 mg), ale także od pory dnia. Zakłada się, że melatonina podana 8–13 godz. przed wystąpieniem najniższej temperatury ciała przyspiesza fazy rytmów biologicznych (snu-czuwania, melatoniny, prolaktyny, temperatury ciała), natomiast podana 1–4 godz. po najniższej

temperaturze – opóźnia (2, 7). Oprócz wymienionych działań, w warunkach „rozstrajających” zegar biologiczny (np. praca zmianowa, przebywanie przez dłuższy okres czasu w jednostajnym oświetleniu) melatonina synchronizuje pracę zegara biologicznego do ram 24 godz. (2, 7). U osób niewidomych ze swobodnie biegnącymi rytmami okołodobowymi melatonina stabilizuje rytm sen-czuwanie (i rytm endogennej melatoniny) do 24 godzin, prowadząc do poprawy jakości snu i samopoczucia pacjenta (18, 19). Obecnie uważa się, że u wielu osób niskie dawki melatoniny (0,3–0,5 mg) mogą być bardziej skuteczne od dawek wysokich (2, 18, 19).

### Zastosowanie melatoniny w leczeniu chronobiologicznych zaburzeń snu

Chronobiologiczne zaburzenia snu obejmują: zaburzenia rytmu sen-czuwanie po szybkiej zmianie stref czasowych (choroba trans-atlantycka, *jet-lag*) i w przebiegu pracy zmianowej, zespół opóźnionej fazy snu (ang. *delayed sleep phase syndrome*; DSPS), zespół przyspieszonej fazy snu (ang. *advanced sleep phase syndrome*; ASPS); zaburzenia snu wynikające z długości cyklu dobowego rytmu sen-czuwanie różnej od 24 godz. (ang. *non 24-h sleep-wake disorder*), zaburzenia snu u pacjentów geriatrycznych związane z zaburzeniami rytmiki okołodobowej.

Zgromadzone dotychczas wyniki wskazują na korzystne działanie melatoniny w leczeniu:

- DSPS – melatonina zastosowana pomiędzy godz. 17 a 19 powoduje szybsze wystąpienie wieczornego zmęczenia i senności, skraca latencję snu, oraz przyspiesza godzinę zaśnięcia i wybudzenia się, nie zmieniając całkowitego czasu snu (2, 17).
- Choroby transatlantycznej – podana o odpowiedniej porze przyspiesza resynchronizację rytmów biologicznych do nowej strefy czasowej i zmniejsza (a u niektórych osób nawet znosi) zaburzenia snu. Działanie melatoniny jest silniejsze w przypadku lotów na wschód niż lotów na zachód, a także wówczas gdy przestrzega się zaleceń dotyczących ekspozycji na światło słoneczne i światło sztuczne o dużej intensywności (2, 14, 17).
- Zaburzeń snu u pacjentów geriatrycznych, przede wszystkim wówczas gdy są wynikiem zaburzeń rytmów okołodobowych (20). W ubiegłym roku do krótkotrwałego leczenia bezsenności u osób powyżej 55 roku życia został dopuszczony (Committee for Medicinal Products in Human Use of the European Medicines Agency) preparat melatoniny o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej (Circadin®; 2 mg melatoniny) (21).
- Zaburzeń snu u osób niewidomych – dawkowanie melatoniny musi być oparte o rytm endogennego hormonu (18, 19).
- Zaburzeń snu u dzieci upośledzonych umysłowo, w tym w zespole *Smith-Magenisa*, zespole *Retta* i chorobie *Aspergera* (22).

Do leczenia bezsenności wprowadzono ostatnio ramelteon (Rozerom®) – agonistę receptorów melatoninowych MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub>, który (podobnie jak melatonina) skraca latencję snu oraz nie zaburza koncentracji i funkcji poznawczych (23).

J. B. Zawilska

## MELATONIN – A SLEEP-PROMOTING HORMONE

## PIŚMIENICTWO

1. *Arendt J.*: Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. Chapman and Hall, London, 1995. – 2. *Arendt J.*: Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int.*, 2006; 23: 21-37. – 3. *Kemnaway D.J., Stamp G.E., Goble F.C.*: Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 75: 367-369. – 4. *Wu Y.H., Swaab D.F.*: The human pineal gland and melatonin in ageing and Alzheimer's disease. *J. Pineal Res.*, 2005; 38: 145-152. – 5. *Mishima K., Okawa M., Shimizu T., Hishikawa Y.*: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 129-134. – 6. *Scheer F.A., Zeitzer J.M., Ayas N.T., Brown R., Czeisler C.A., Shea S.A.*: Reduced sleep efficiency in cervical spinal cord injury: association with abolished night time melatonin secretion. *Spinal Cord*, 2006; 44: 78-91. – 7. *Skene D.J., Arendt J.*: Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann. Clin. Biochem.*, 2006; 43: 344-353. – 8. *Zawilska J.B.*: Zespół Smith-Magenisa – zaburzenia psychoneurologiczne. *Post. Psych. Neurol.*, 2006; 15: 165-170. – 9. *Sturner W.Q., Lynch H.J., Deng M.H., Gleason R.E., Wurtman R.J.*: Melatonin concentrations in the sudden infant death syndrome. *Forensic Sci. Int.*, 1990; 45: 171-180. – 10. *Lewy A.J., Rough J.N., Songer J.B., Mishra N., Yuhas K., Emens J.S.*: The phase shift hypothesis for the circadian component of winter depression. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2007; 9: 291-300.
11. *Schernhammer E.S., Hankinson S.E.*: Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005; 97: 1084-1087. – 12. *Stoschitzky K., Sakotnik A., Lercher P., Zweiker R., Maier R., Liebmann P., Lindner W.*: Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999; 55: 111-115. – 13. *Murphy P.J., Myers B.L., Badia P.*: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol. Behav.*, 1996; 5: 133-139. – 14. *Rajaratnam S.M., Middleton B., Stone B.M., Arendt J., Dijk D.J.*: Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *J. Physiol.*, 2004; 561: 339-351. – 15. *Kräuchi K., Cajochen C., Pache M., Flammer J., Wirz-Justice A.*: Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiol. Int.*, 2006; 23: 475-484. – 16. *Lavie P.*: Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. *J. Biol. Rhythms*, 1997; 12: 657-665. – 17. *Arendt J., Skene D.J.*: Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med. Rev.*, 2005; 9: 25-39. – 18. *Skene D.J., Arendt J.*: Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med.*, 2007; 8: 651-655. – 19. *Sack R.L., Brandes R.W., Kendall A.R., Lewy A.J.*: Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 1070-1077. – 20. *Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J., Norrie G., Zhdanova I., Ben-Shushan A., Ford I.*: Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med. Rev.*, 2005; 9: 41-50.
21. *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. *J. Sleep Res.*, 2007; 16: 372-380. – 22. *Jan J.E., Freeman R.D.*: Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2004; 46: 776-782. – 23. *Zammit G., Erman M., Wang-Weigand S., Sainati S., Zhang J., Roth T.*: Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J. Clin. Sleep Med.*, 2007; 3: 495-504.

Adres: 90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1.