

Medycyna komplementarna, holistyczna i integracyjna: melatonina

Larissa Shamseer,
Sunita Vohra, MD, MSc

Pani Shamseer deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu. Dr Vohra ujawniła otrzymywanie wynagrodzenia od Alberta Heritage Foundation for Medical Research i Canadian Institutes of Health Research. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Complementary and Alternative Research and Education (CARE) Program, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Alberta. W imieniu American Academy of Pediatrics Section on Complementary and Integrative Medicine.

Skróty:

ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
AHRQ – Agency for Health Research and Quality
ASD – zaburzenia z kręgu autyzmu
PU – przedział ufności
LH – hormon luteinizujący
NHPD – Natural Health Products Directorate
SOL – latencja snu

Definicja i opis

Melatonina jest syntetyzowana przede wszystkim w szyszynce, choć bywa także wytwarzana w siatkówce i przewodzie pokarmowym. Wspomaga regulację rytmu dobowego, zwłaszcza cykli sen-czuwanie. Te cykle kontroluje jądro nadskrzyżowaniowe, przez które światło i ciemność są przekazywane z siatkówki do szyszynki. Melatonina powstaje z aminokwasu tryptofanu przez serotoninę i liczne dalsze przemiany. Krótko mówiąc, w obecności światła wytwarzanie melatoniny jest zahamowane, a jest ona syntetyzowana w ciemności.

Melatoninę można także stosować jako suplement egzogeny, syntetyzowany chemicznie, identycznie z wytwarzaną endogennie. Health Canada uznaje melatoninę za naturalny produkt zdrowotny, a Food and Drug Administration (FDA) za suplement diety. Egzogeny melatonina z powodu jej udziału w cyklu snu jest szeroko badana.

Dowody skuteczności w zaburzeniach snu

Trudności z zasypianiem i niebudzeniem się ma 15-25% dzieci. Uważa się, że 30 minut to prawidłowy czas zasypiania, czyli latencji snu (sleep onset latency, SOL), co definiuje się jako czas między położeniem się do łóżka a pierwszym stadium snu.¹⁻⁴ Różnica 15 min w SOL jest zwykle traktowana jako klinicznie ważna.⁴

W 2004 r. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) systematycznie dokonywała przeglądu piśmiennictwa dotyczącego stosowania melatoniny w zaburzeniach snu.⁵ Artykuły na temat skuteczności melatoniny w pierwotnych i wtórnych zaburzeniach snu, łącznie z badaniami podgrup dzieci, ukazywały się w kolejnych publikacjach po raporcie AHRQ. Z badań wynika, że melatonina bywa skuteczna w leczeniu niektórych pierwotnych (tab. 1) i wtórnych (tab. 2) zaburzeń snu.

Pierwotne zaburzenia snu

W przeglądzie Buscemiego i wsp.⁶ w 3 podwójnie ślepych randomizowanych i kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oceniano skuteczność melatoniny w pierwotnych zaburzeniach snu.¹²⁻¹⁴ Jedno z badań było opublikowane jedynie w formie streszczenia i nie zawierało danych dających się wyekstrahować.¹² Pozostałe 2 badania wykonano u dzieci w wieku 6-12 lat, cierpiących na idiopatyczne przewlekłe opóźnienie zasypiania (definiowane przez autorów jako zasypianie po godzinie 20:30). Badane dzieci losowo przydzielano do grupy placebo lub szybko uwalniającej się melatoniny podawanej przez 4 tygodnie w dawce 5 mg przed udaniem się na spoczynek. We wcześniejszych badaniach¹⁴ oceniano stosowanie melatoniny o godzinie 18:00 ($n=40$), a w ostatnich¹³ o 19:00 ($n=70$). Melatonina istotnie skracala SOL o 16,7 minuty w porównaniu z placebo (95% przedział ufności [PU] od -29,4 do -4,0). Nie opisano wpływu na inne zmienne snu. W jednym z badań oceniano także stan zdrowia, używając RAND (indeksu ogólnej oceny zdrowia). Stwierdzono istotną poprawę w ogólnym stanie zdrowia w przypadku stosowania melatoniny ($p=0,013$).¹³

Wtórne zaburzenia snu

Wtórnymi zaburzeniami snu są takie, które współistnieją z innymi chorobami, w tym neurologicznymi lub nadużywaniem środków psychoaktywnych.⁷ Metaanaliza 3 badań krzyżowych u 66 badanych wykazała istotną poprawę SOL ze skróceniem o 18,1 min (95% PU od -29,4 do -6,8) dla melatoniny w porównaniu z placebo u dzieci z zaburzeniami rozwojowymi,¹⁵ zespołem Retta¹⁶ oraz stwardnieniem guzowatym.¹⁷ Inny systematyczny przegląd tych samych 3 badań potwierdza wyniki tej analizy.¹ Dalsze badania na dużą skalę byłyby korzystne i pomogły zwiększyć wiarygodność omawianych wyników w zróżnicowanej populacji dzieci.

Od czasu opublikowania wspomnianych przeglądów przez Buscemiego i wsp. oraz Philippsa i wsp. zidentyfikowano co najmniej 5 badań klinicznych z użyciem melatoniny we wtórnych zaburzeniach snu.

TABELA 1. Badania stosowania melatoniny w pierwotnych zaburzeniach snu

Autor i rok	Protokół badań	Populacja	Interwencja/kontrola	Dawka/częstość/czas trwania	Wynik
Buscemi 2005 ⁶	SR	N: 2 RCT, 110 uczestników Wiek: 0-18 lat Stan: idiopatyczne przewlekłe opóźnienie zasypiania	I: szybko uwalniająca się K: Identyczne placebo	5 mg raz na dobę przez 4 tygodnie przed snem	Zmniejszenie SOL o 16,7 min (95% PU -29,4 do -4,0)

PU – przedział ufności, RCT – randomizowane badanie kontrolowane, SOL – latencja snu, SR – przegląd systematyczny

W krzyżowych randomizowanych badaniach kontrolowanych uczestniczyło 32 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku 3,6-26 lat z zaburzeniami rozwojowymi.¹⁸ Dzieciom, z których połowa cierpiała na padaczkę, przez 4 tygodnie podawano 3-9 mg melatoniny (dawkę zwiększano co tydzień o 3 mg w celu poprawienia skuteczności) jednocześnie ze stosowaniem rutynowych leków przeciwpadaczkowych. Nie stwierdzono u dzieci istotnych średnich różnic w skracaniu SOL w grupie melatoniny i placebo ($p=0,28$), choć autorzy wnioskowali skuteczność na podstawie zastosowania niewłaściwych metod statystycznych. Oceniali oni istotność średniej różnicy w SOL między grupami melatoniny i placebo za pomocą testu dla danych jakościowych zamiast ciągłych. SOL jest zmienną ciągłą i jakakolwiek kategoryzacja byłaby arbitralna i nie została określona.

Obiecujące wyniki uzyskano u dzieci z zaburzeniami z kręgu autyzmu (ASD). W badaniach kohortowych, wykonanych przez Andersena i wsp.,¹¹ 107 dzieci w wieku 3-18 lat z ASD otrzymywało melatoninę w dawce 0,75-1 mg, jeśli dziecko było poniżej 6 roku życia, zwiększając ją co 2 tygodnie o 1 mg, aż do dawki 3 mg, lub 1,5, jeśli powyżej 6 roku życia, zwiększając ją do 3 mg po 2 tygodniach, jeśli nie było reakcji. Wszystkie dzieci, u których nie wystąpiła reakcja na mniejsze dawki, otrzymały po 4 tygodniach 6 mg melatoniny. Obserwacja trwała średnio 1,8 roku (SD 1,4). Choć nie kontrolowano swoistych parametrów snu po rozpoczęciu leczenia, 25% rodziców nie zgłaszało problemów ze snem, 60% poprawę snu, 13% brak wpływu na parametry snu, 1% pogorszenie, a u 1% dzieci rodzice nie potrafili określić reakcji na melatoninę. Ogółem melatonina okazała się korzystna, gdy stosowano ją w zaburzeniach snu u dzieci z ASD.

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)

Zaburzenia snu u dzieci z ADHD są powszechne i uciążliwe. W jednym z badań zaburzenia snu odnotowano u 29% dzieci z ADHD, którym długotrwale podawano leki stymulujące, u 19%, u których takich leków nie stosowano, i u 6% niechorujących na ADHD.¹⁹ Bezsennosć stwierdzono u 54-64% dzieci, u których stosowano metylofenidat^{9,20-22}

W otwartych badaniach niekontrolowanych dotyczących melatoniny stosowanej w zaburzeniach snu u dzieci z ADHD dawka 3 mg przed snem istotnie skracala SOL o 135 min w 1 tygodniu ($n=27$) i 16 min w 3 miesiącu ($n=13$) ($p<0,01$).² W krzyżowym randomizowanym badaniu kontrolowanym badano działanie melatoniny w dobowej dawce 5 mg u 23 dzieci (6-14 lat) z ADHD, u których w tym samym czasie stosowano leki pobudzające.⁴ Melatonina wiązała się ze skróceniem SOL o 16 min ($p<0,01$) i średnim wydłużeniem całkowitego czasu snu o 15 min ($p<0,01$).

W randomizowanych badaniach kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą 107 dzieci w wieku 6-12 lat z ADHD, u których nie stosowano leków pobudzających, losowo przydzielano do grupy otrzymującej melatoninę w dobowej dawce 3 mg, jeśli masa ciała dziecka wynosiła mniej niż 40 kg i 6 mg, jeśli masa ciała dziecka wynosiła 40 kg lub więcej oraz do grupy identycznie wyglądającego placebo. Melatoninę i placebo stosowano przez 4 tygodnie.¹⁰ W porównaniu z grupą placebo w grupie melatoniny zaobserwowano skrócenie SOL o 24,3 minuty (95% PU od -36,7 do -11,9; $p<0,001$). Towarzystwo temu wydłużenie snu całkowitego o 33,4 minuty (95% PU 11,8-55,0, $p=0,01$).

Bezpieczeństwo

W Kanadzie i Stanach Zjednoczonych melatonina ogólnie uważana jest za bezpieczną. Systematyczne przeglądy Buscemi i wsp.⁵ wykazały, że krótkotrwale stosowanie egzogennej melatoniny jest dość bezpieczne przez dni i tygodnie, a objawy niepożądane nie występują także przy dość dużych dawkach i różnych postaciach. Bezpieczeństwo długotrwałego stosowania (przez ponad 4 tygodnie) u dzieci nie jest dokładnie zbadane i pozostaje niewyjaśnione.⁵

Wpływ melatoniny na rozrodczość (hormony płciowe) jest niepewny, ze sprzecznymi dowodami jej działania na hormon luteinizujący (LH). Choć z wcześniejszych badań wyciągnięto wnioski, że melatonina ma niewielki wpływ, jeśli go ma, na wydzielanie LH,^{23,24} z wyników co najmniej jednego z ostatnio opublikowanych badań wynika istotne zmniejszenie stężenia LH, które można przypisać stosowaniu melatoniny.²⁵ Wyniki innego badania

sugerują zmniejszenie wydzielania LH, choć nieistotne statystycznie.²⁶ Te pojawiające się doniesienia sugerują zachowanie ostrożności przy stosowaniu melatoniny u dzieci w okresie pokwitania i konieczność konsultowania się z lekarzem przed jej podaniem.

Działania niepożądane

Ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem melatoniny opisano niewiele. Jak wynika z przeglądu Buscemiego i wsp.⁵ częstość występowania działań niepożądanych (ból i zawroty głowy, nudności i senność) ($n=122$) nie była istotnie różna w grupie, w której stosowano melatoninę, i w grupie placebo. W otwartym badaniu przeprowadzonym przez Tjon Pian Gi² niespokojny sen stwierdzono u 1 dziecka. Jedno z 27 dzieci badanych przez Weissa i wsp.⁴ skarżyło się na ciężką migrenę, choć autorzy nie podali, który z badanych leków otrzymywało to dziecko. U dzieci z ASD, u których stosowano melatoninę w dawkach do 6 mg, 3 spośród 107 badanych skarżyło się na senność poranną, przymglenie świadomości lub wzmożone mimowolne oddawanie moczu.¹¹

Za pomocą brytyjskiego kwestionariusza badającego przepisywanie leków przez praktykujących pediatrów uzyskano dane dotyczące działań niepożądanych u 1918 dzieci, u których stosowano melatoninę w dawce 0,5-24 mg.²⁷

Spośród pediatrów 18% zgłosiło działania niepożądane, łącznie z wystąpieniem napadów padaczkowych ($n=2$), wzmożoną aktywnością padaczkową ($n=3$), nadaktywnością ($n=5$), pobudzeniem/zmianami behawioralnymi ($n=6$), pogorszeniem przebiegu snu ($n=6$), koszmarami nocnymi ($n=2$) oraz zaparciami ($n=2$). Ze względu na to, że te działania obserwowano w warunkach niekontrolowanych, nie jest jasne, czy opisane działania niepożądane były przyczynowo związane ze stosowaniem melatoniny. Autorzy nie podali, czy występowanie działań niepożądanych było uzależnione od dawki.

U osób stosujących melatoninę opisano nieliczne przypadki wysypki, ginekomastii i autoimmunologicznego zapalenia wątroby.²⁸ Ponownie należy zwrócić uwagę, że we wszystkich tych przypadkach nie stwierdzono bezpośredniego związku przyczynowego z melatoniną.²⁹

Sześciorgu dzieciom (w wieku od 9 miesięcy do 18 lat) z licznymi zaburzeniami neurologicznymi podawano przed snem 5 mg melatoniny doustnie lub przez zgłąbnyk żołądkowy (nie podano czasu stosowania leku).²¹ Choć melatonina poprawiała parametry snu u wszystkich dzieci, u 4 spośród 6 stwierdzono wzmożoną aktywność padaczkową, która unormowała się po odstawieniu leku. U innych 6 dzieci w wieku 2-15 lat, którym wraz z lekami przeciwpadaczkowymi podawano 3 mg melatoniny

TABELA 2. Badania stosowania melatoniny we wtórnych zaburzeniach snu

Autor/ rok	Protokół badań	Populacja	Interwencja/ kontrola	Dawka/częstość/ czas trwania	Leki stosowane jednocześnie	Wynik
Buscemi 2006 ⁷	SR	n 3 DB CO RCT (66 uczestników) Wiek: 0-18 lat Choroba: wady rozwojowe, zespół Retta, stwardnienie guzowate	I: melatonina K: placebo	2,5- 7,5 mg raz na dobę/ 2-4 tygodnie	Nie podano	Skrócenie SOL: 18,1 min 95% PU: -29,4 do -6,8
Camfield 1996 ⁸	Seria N 1 RCT	Wady rozwojowe	I: melatonina K: placebo	0,5-1,0 mg raz na dobę o 18:00/2-tygodniowe okresy sparowane	Brak danych	
Jan 1996 ⁹	Seria N 1 RCT	Niedobory neurologiczne	I: melatonina K: placebo	2-5 mg przed snem	Nie podano	Nie podano ilościowego zmniejszenia swoistych wyników
van der Heijden 2007 ¹⁰	DB RCT	n 105 Wiek: 6-12 lat Choroba: ADHD	I: melatonina o szybkim uwalnianiu K: placebo	3 mg przy <40 kg, 6 mg przy >40 mg raz na dobę o 19:00 przez 4 tygodnie	Brak danych	Skrócenie SOL o 24,3 min (95% PU: -36,7 do -11,9) Wydlużony czas całkowitego snu o 33,4 min (95% PU: 11,8, 55,0)
Tjon Plan Gi 2003 ²	Otwarte	n=27 Wiek: brak danych Choroba: ADHD	I: melatonina K: brak	3 mg raz na dobę/ 3 miesiące	Metylfenidat	Skrócenie SOL w 1 tyg. o 15-240 min w 3 mies.: 15-64 min
Weiss 2006 ⁴	CO DB RCT	n=23 Wiek: 6,5-14,7 roku Choroba: ADHD	I: melatonina K: placebo 10 dni przed rozpoczęciem badań wszyscy uczestnicy przeszli proces higieny snu	5 mg raz na dobę, 20 min przed snem	67% metyfenidat 30% deksstroamfetamina	Brak istotnego skrócenia SOL: 15,7 (95% PU: 32,1-0,72)
Anderson 2008 ¹¹	Kohorta	n=107 Wiek: 2-18 lat Choroba: ASD	I: melatonina K: brak	0,75-6 mg raz na dobę, 30-60 min przed snem/ średni okres obserwacji 1,8 roku (SD 1,4)	10% bez leków 56% leki przeciwdepresyjne 64% leki przeciwpsychotyczne 45% leki uspokajające-nasenne 34% leki przeciwpadaczkowe 43% leki pobudzające	Brak danych, po rozpoczęciu leczenia 25% badanych podawano problemy ze snem, 60% poprawę snu, 13% brak wpływu na parametry snu, 1% nieokreślone

ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, ASD – zaburzenia z kręgu autyzmu, PU – przedział ufności, CO – badania krzyżowe, DB – badanie z podwójnie ślepa próba, RCT – randomizowane badania kontrolowane, SD – odchylenie standardowe, SR – przegląd systematyczny, SOL – latencja snu.

doustnie 30 min przed snem, nie odnotowano działań niepożądanych przez ponad 3 miesiące stosowania leku.³⁰ Co więcej, u 5 spośród 6 badanych stwierdzono kliniczną poprawę w zakresie aktywności padaczkowej. Sprzeczne wyniki tych badań mogą być skutkiem czynników zakłócających. Korzystne byłoby zbadanie występowania działań niepożądanych w warunkach badań kontrolowanych.

Środki ostrożności/przeciwwskazania

Choć u dzieci wykazano względne bezpieczeństwo melatoniny, jej stosowanie nie jest zalecane bez uprzedniej konsultacji z pracownikami opieki zdrowotnej. Natural Health Products Directorate (NHPD) of Health Canada w związku z potencjalnymi interakcjami zaleca unikanie melatoniny w następujących przypadkach: zaburzeń hormonalnych, cukrzycy, chorób wątroby i nerek, porażenia mózgowego, padaczki, migreny, depresji oraz nadciśnienia tętniczego. Według NHPD melatoniny nie należy także stosować wraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi, uspokajającymi/nasennymi oraz immunosupresyjnymi.

Farmakokinetyka

Melatoninę najczęściej stosuje się doustnie. Jest ona szybko metabolizowana w wątrobie z wyraźnym efektem pierwszego przejścia.^{31,32} Biodostępność po pierwszym przejściu przez wątrobę wynosi 10-56%.³¹ Naturalny okres półtrwania melatoniny wynosi 30-60 min, choć dla niektórych suplementów diety wykazano 4-12 h.³³ Inne drogi podania, np. podjęzykowo lub dożylnie, umożliwiają bezpośrednie przejście melatoniny do krwiobiegu i zwiększają biodostępność.

Podsumowanie

Badania sugerują, że melatonina wydaje się skuteczna w poprawie SOL zarówno w pierwotnych, jak i wtórnych zaburzeniach snu u dzieci. Ogólnie rzecz biorąc, melatonina wydaje się bezpieczna u dzieci, u których brak jest przeciwwskazań, w dawce 0,5-7,5 mg przed udaniem się na spoczynek. Występujące działania niepożądane są rzadkie i łagodne. Zależnie od pożądanego wyniku rodzice i lekarze powinni zdecydować o zastosowaniu określonej postaci leku – o przedłużonym uwalnianiu (zalecanej w celu przedłużenia snu) lub krótko działającej (zalecanej w ułatwianiu zasypiania). Dla każdego chorego należy ocenić korzyści w stosunku do ryzyka, biorąc pod uwagę stan zdrowia dziecka i jednocześnie stosowane leki.

Podziękowania

Autorzy składają podziękowania Malece Ramji za wkład we wcześniejsze szkice artykułu, Connie Winter za pomoc w zbieraniu materiałów oraz Amy Moen za koordynację serii *Pediatrics in Review* w imieniu APP „Section on Complementary and Integrative Medicine”.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 30, No. 6, June 2009, p. 223: Complementary, holistic, and integrative medicine: melatonin, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

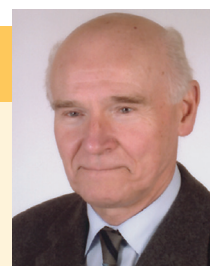
Piśmiennictwo

- 1 Phillips L, Appleton RE. Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46:771-775
- 2 Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, Versteegh FG. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *Eur J Pediatr.* 2003;162:554-555
- 3 Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Freeman RD. Melatonin treatment for delayed sleep onset: ADHDpilot study. Presented at the 50th Anniversary Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. Miami, Fla., October 14-19, 2003
- 4 Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:512-519
- 5 Buscemi N, Vandermeer B, Randya R, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. Evidence Report/Technology Assessment No. 108. Bethesda, Md: AHRQ Publication No. 05-E002-2;2004
- 6 Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A metaanalysis. *J Gen Intern Med.* 2005;20:1151-1158
- 7 Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ.* 2006; 332:385-393
- 8 Camfield P, Gordon K, Dooley J, Camfield C. Melatonin appears ineffective in children with intellectual deficits and fragmented sleep: six „N of 1” trials. *J Child Neurol.* 1996;11:341-343
- 9 Jan JE, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J Pineal Res.* 1996;21:193-199
- 10 van der Heijden K, Smits M, van Someren E, Ridderinkhof K, Gunning W. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:233-241
- 11 Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew SG, Malow BA. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol.* 2008;23:482-485
- 12 Hood EH, Buttross S, Parks B. A placebo-controlled, doubleblind, crossover trial of melatonin in the management of sleep disturbances in children with behavioral disorders [abstract]. *J Invest Med.* 1999;47:14A
- 13 Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42: 1286-1293
- 14 Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol.* 2001; 16:86-92
- 15 Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Child Neurol.* 2001; 16:581-584
- 16 McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40:186-192

- 17 O'Callaghan FJK, Clarke AA, Hancock E, Hunt A, Osborne JP. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:123–126
- 18 Coppola G, Iervolino G, Mastrosimone M, La Torre G, Ruiu F, Pascoto A. Melatonin in wake–sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev.* 2004;26:373–376
- 19 Stein MA. Unravelling sleep problems in treated and untreated children with ADHD. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1999;9:157–168
- 20 Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics.* 1997;100:662–666
- 21 Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet.* 1998;351:1254
- 22 Adesman AR, Morgan AM. Management of stimulant medications in children with ADHD. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46:945–963
- 23 Weinberg U. Melatonin does not suppress the pituitary luteinizing hormone response to luteinizing hormone-releasing hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:161–162
- 24 Terzolo M, Revelli A, Guidetti D, et al. Evening administration of melatonin enhances the pulsatile secretion of prolactin but not of LH and TSH in normally cycling women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39:185–191
- 25 Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol.* 2001;36:297–310
- 26 Kripke DF, Kline LE, Shadan FF, Dawson A, Poceta JS, Elliott JA. Melatonin effects on luteinizing hormone in postmenopausal women: a pilot clinical trial NCT00288262. *BMC Womens Health.* 2006;6:8
- 27 Waldron DL, Bramble D, Gringras P. Melatonin: prescribing practices and adverse events. *Arch Dis Child.* 2005;90:1206–1207
- 28 Hong YG, Riegler JL. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *J Clin Gastroenterol.* 1997;25:376
- 29 Buck ML. The use of melatonin in children with sleep disturbances. *Pediatr Pharmacother.* 2003;9(11):1–4
- 30 Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia.* 2001;42:1208–1210
- 31 Di WL, Kadva A, Johnston A, Silman R. Variable bioavailability of oral melatonin. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1028–1029
- 32 Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. London, United Kingdom: Chapman Hall; 1994
- 33 Hahm H, Kujawa J, Augsburg L. Comparison of melatonin products against USP's nutritional supplements standards and other criteria. *J Am Pharm Assoc.* 1996;39:27–31

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Jacek Grygalewicz,
Klinika Pediatrii CMKP w Warszawie



Melatonina jest endogennym nośnikiem wysłanego rytmicznie sygnału naszego zegara biologicznego. Autorki przedstawionego interesującego artykułu wspominają we wstępie o istnieniu rytmu dobowego, ale w dalszej części opracowania tego tematu szerzej nie omawiają. Ponieważ jest możliwe, że sami podejmiemy kiedyś decyzję o leczeniu melatoniną, musimy mieć świadomość, że jest to odpowiedzialne zadanie: próba zdalnej regulacji zegara biologicznego, którego rytm dobowy został zakłócony. Co i od kiedy wiemy o tym zegarze i jego rytmie? Kluczowe informacje o funkcjonowaniu biologicznego rytmu dobowego u zwierząt uzyskano w latach 70. i 80. XX wieku,¹ kiedy to ostatecznie zlokalizowano w mózgu główny biologiczny zegar dobowy (master circadian clock). Ustalono, że jest to grupa neuronów, wymienionego już przez panie Shamseer i Vohra, jądra nadskrzyżowaniowego, funkcjonujących jak autonomiczny oscylator dobowy, posługujących się GABA jako pierwszorzędowym transmitterem sygnału.¹ Te neurony cyklicznie uwalniają, między innymi, wazopresynę argininową, regulując rytm dobowych zmian temperatury ciała. Wykazano wkrótce, że podstawowy, autonomiczny rytm zegara biologicznego obejmuje przeciętnie 24,1 godziny.¹ Zegar jest regulowany na poziomie molekularnym przez właściwe geny neuronów jądra nadskrzyżowaniowego.

Wiedzę na ten temat znacznie wzbogacano w ciągu kolejnych dwóch dekad, potwierdzając kluczową rolę jądra nadskrzyżowaniowego w dobowej regulacji procesu snu i temperatury ciała u ludzi, jak również w koordynacji szeregu czynności autonomicznych ustroju, w utrzymywaniu zdolności koncentrowania uwagi i prawidłowych funkcji psychomotorycznych. Ustalono, że u zdrowych osób, eksponowanych na cykliczne zmiany: dzień – noc, fizjologiczny rytm 24-godzinny dostosowuje się do otrzymywanych przez neurony jądra nadskrzyżowaniowego sygnałów o zmianie nasilenia światła. Światło jest najsilniejszym, chociaż nie jedynym czynnikiem synchronizującym fazy rytmu dobowego, w tym fazy snu i czuwania. Następne w kolejności są: melatonina, której wydzielaniem steruje jądro nadskrzyżowaniowe oraz aktywność fizyczna.¹

Badania poświęcone roli melatoniny, głównego hormonu szyszynki, prowadzono od końca lat 50. XX w.² Wiedzę gromadzono dość długo, początkowo opierając się na wynikach badań eksperymentalnych, a w ostatnim piętnastoleciu również dzięki coraz częściej prowadzonym obserwacjom klinicznym. Neurotransmitterem regulującym czynność wydzielniczą szyszynki jest noradrenalina, uwalniana w nocy z jądra nadskrzyżowaniowego. Zatem melatonina wydzielana jest (w porze nocnej) zgodnie z rytmem zegara biologicznego i od-

zwierciedla aktywność gruczołu (gotowy hormon nie jest magazynowany w szyszynce).² Stwierdzono, że zegar biologiczny płodu synchronizowany jest przez melatoninę matki przechodzącą przez łożysko. U noworodka funkcję tę przejmują melatonina zawarta w pokarmie naturalnym. Własna melatonina, wytwarzana przez pinealocyty, pojawia się w odpowiednich ilościach od 3-4 miesiąca życia. Rytmiczne wytwarzanie melatoniny osiąga najwyższy poziom w wieku 3-6 lat.² Od tej chwili szczytowe nocne stężenia hormonu stopniowo maleją, aż do wartości występujących u dorosłych. Maksymalne nocne (około godz. 3.00) stężenie melatoniny w osoczu młodych dorosłych osiąga wartość 60 pg/ml, a następnie zmniejsza się stale aż do godzin rannych. W miarę starzenia się ustroju rytm melatoninowy słabnie i może całkowicie zanikać w zaawansowanym wieku. Krążąca melatonina dociera do wszystkich narządów, w tym do mózgu, przekraczając barierę krew-mózg. Jak wiemy z przeczytanego właśnie artykułu, synteza endogennej melatoniny zależy od dostępności tryptofanu. Z innych doniesień ponadto wiadomo, że wytwarzanie melatoniny zapewniają: witamina B₆ (koenzym dekarboksylacji tryptofanu) i kwas foliowy.² Wydzielanie hormonu zwiększa się przy stosowaniu inhibitorów MAO i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a zmniejsza po zastosowaniu antagonistów receptorów α_2 - i β_1 -adrenergicznych.

Najważniejsze fizjologiczne funkcje melatoniny są związane z jej właściwościami jako hormonu, chociaż może ona również wykazywać właściwości autokrynne lub parakrynne. Uzyskano też dowody na udział melatoniny w reakcjach immunologicznych i w procesach reprodukcyjnych.³ Pisano o możliwym działaniu przeciwnowotworowym, związanym z aktywnością antymitotyczną melatoniny.³ Omawiany hormon wykazuje również bezpośrednie działanie antyoksydacyjne. Pełnego zestawu funkcji endogennej melatoniny w fizjologii człowieka prawdopodobnie jeszcze nie zbadano. A ponieważ obecność melatoniny stwierdzono u wszystkich przedstawicieli świata ożywionego (u zwierząt, roślin, bakterii), wyrażono opinię, że jest to jeden z pierwszych związków, jakie pojawiły się na ziemi z zadaniem koordynowania niektórych podstawowych procesów życiowych.²

Znajomość roli, jaką melatonina spełnia w procesie synchronizacji rytmu dobowego snu i czuwania,² stanowi podstawę jej terapeutycznego zastosowania u osób z zaburzeniami snu. Dorosłym podaje się melatoninę z powodu narastającego z wiekiem ograniczenia czynności wydzielniczej szyszynki albo z powodu zaburzeń snu związanych z pracą zmianową, czy też z szybkim

podróżowaniem przez strefy czasowe.⁴ U dzieci coraz częściej podaje się melatoninę w przypadkach rozwojowej niepełnosprawności, której towarzyszą zaburzenia biologicznego rytmu dobowego, odpowiedzialne za częste (do 80% przypadków) dyssomnie. Poza leczeniem dzieci z zaburzeniami z kręgu autyzmu i ADHD, jak w prezentowanym artykule (oraz wspomnianymi: zespołem Retta i stwardnieniem guzowatym) melatoninę również zastosowano, z dobrymi wynikami, u dzieci z zespołem łamliwego chromosomu X.⁴ Zaczęto ją stosować u pacjentów z zespołami Angelmana i Smith-Magenisa oraz u dzieci niedowidzących i ociemniałych,³ u których okazało się możliwe odtworzenie tą drogą fizjologicznego cyklu sen-czuwanie. Po melatoninę sięgnięto również w leczeniu przypadków idiopatycznej insomni, występującej u około 6% dzieci z populacji ogólnej, zwłaszcza u dzieci dojrzewających – w wieku 13-17 lat.⁵ Pomimo stałego rozszerzania wskazań do stosowania melatoniny nie opracowano dotychczas jasnych zasad dawkowania. Jednym z powodów jest osobnicze zróżnicowanie stężeń własnej melatoniny pacjentów. Innym – istniejące różnice w biodostępności stosowanych preparatów. Wiadomo,⁴ że już niewielka dawka: 0,3 mg podana doustnie może zwiększyć stężenie melatoniny w surowicy do fizjologicznej nocnej wartości szczytowej. Zwykle jednak dawki mniejsze niż 1 mg wykazują małą skuteczność.⁴ Natomiast najczęściej stosowane dawki: od 1 do 5 mg – w ciągu jednej godziny mogą zwiększyć stężenie melatoniny blisko 100-krotnie w stosunku do najwyższej wartości fizjologicznej. A podawano już (dorosłym) 25 mg.³ Wypada oczekiwać, że w miarę gromadzenia doświadczeń coraz więcej podejmowanych kuracji melatoniną znajdzie pełne uzasadnienie i każda z nich pozostanie bezpieczna. Jak dotychczas, klinicyści ośmielają: krótki okres półtrwania podanego hormonu (40 minut) i niewielka liczba opisanych, na ogół niegroźnych, reakcji niepożądanych. Amerykańska FDA nie nadzoruje dotychczas stosowania melatoniny.⁵

Piśmiennictwo

1. Zee P, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2007;11(1):59-70.
2. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev.* 2005; 9(1):11-24.
3. Gordon N. The therapeutics of melatonin: a paediatric perspective. *Brain & Development.* 2000;22:213-217.
4. Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, Fragile X syndrome, or autism and Fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5(2):145-150.
5. Owens J, Moturi S. Pharmacologic treatment of pediatric insomnia. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 2009;18:1001-1016.