

MELATONIN ZNÁME 50 LET. CO O NĚM VÍME A JAK JEJ MŮŽEME POUŽÍT?

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Melatonin je hormon tvořený v epifyze během tmavé (noční) periody. Jeho hlavním úkolem je přenos informace o rytmu světla a tmy do celého organismu. Noční sekrece melatoninu je velmi robustní signál. Měřením hladiny melatoninu lze hodnotit, v jaké fázi 24hodinového rytmu se vyšetřovaný nalézá, a zda nemá poruchu cirkadiánního řízení. Aplikací exogenního melatoninu lze spánek navodit, resp. jeho začátek uspišit. Je tak možné léčit některé poruchy cirkadiánního rytmu a insomnií. Další potenciální využití melatoninu je uvedeno v textu.

Klíčová slova: melatonin, insomnie, cirkadiánní rytmus, syndrom zpožděné fáze spánku, slepota, porucha chování v REM spánku.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(2): 104–108

Seznam zkratk

cAMP – cyklický adenosin monofosfát

FDA – Food and Drug Administration

MAO – monoaminoxidáza

MT1, MT2 a MT3 – melatoninové receptory 1, 2 a 3

PR melatonin – melatonin s řízeným uvolňováním

RNA – ribonukleová kyselina

SCN – nucleus suprachiasmaticus

Úvod

Od izolace melatoninu (13) uběhlo 50 let, které byly poznamenány intenzivním hledáním fyziologického významu a později terapeutického využití melatoninu. Neudálo se toho na tomto poli málo, ale některé souvislosti a možnosti terapeutické aplikace melatoninu čekají na další výzkumy a zkušenosti kliniků.

Fyziologie a patofyziologie sekrece melatoninu

Melatonin (N-acetyl-5methoxy-tryptamin) se tvoří z tryptofanu. Nejříve z tryptofanu vzniká hydroxylací a následnou dekarboxylací serotonin. Ten následně podléhá působení serotonin-N-acetyl transferázy, což je limitující enzym syntézy melatoninu, a posléze hydroxyindol-O metyl transferázy (schéma 1). Messengerové RNA kódující tyto enzymy jsou exprimovány s rytmem den/noc v glandula pinealis. Syntéza melatoninu je iniciovaná vazbou noradrenalinu na adrenergní beta1 receptory. Následuje aktivace adenylát cyklázy, vzestup cAMP a de novo syntéza serotonin-N-acetyl transferázy. Zároveň je indukována transkripce supresorů, které noční produkci melatoninu ukončují. Tvorba melatoninu je závislá na dostupnosti tryptofanu. Vitamin B6, který je koenzymem při dekarboxylaci tryptofanu, může u dětí tvorbu melatoninu stimulovat. Plazmatické hladiny melatoninu mají velkou interindividuální, ale velmi nízkou intraindividuální variabilitu. Melatonin je vysoce rozpustný ve vodě i v tucích a je ze 70% vázán na albumin. Cirkulující melatonin se dostává ke všem tělesným tkáním, protože přestupuje

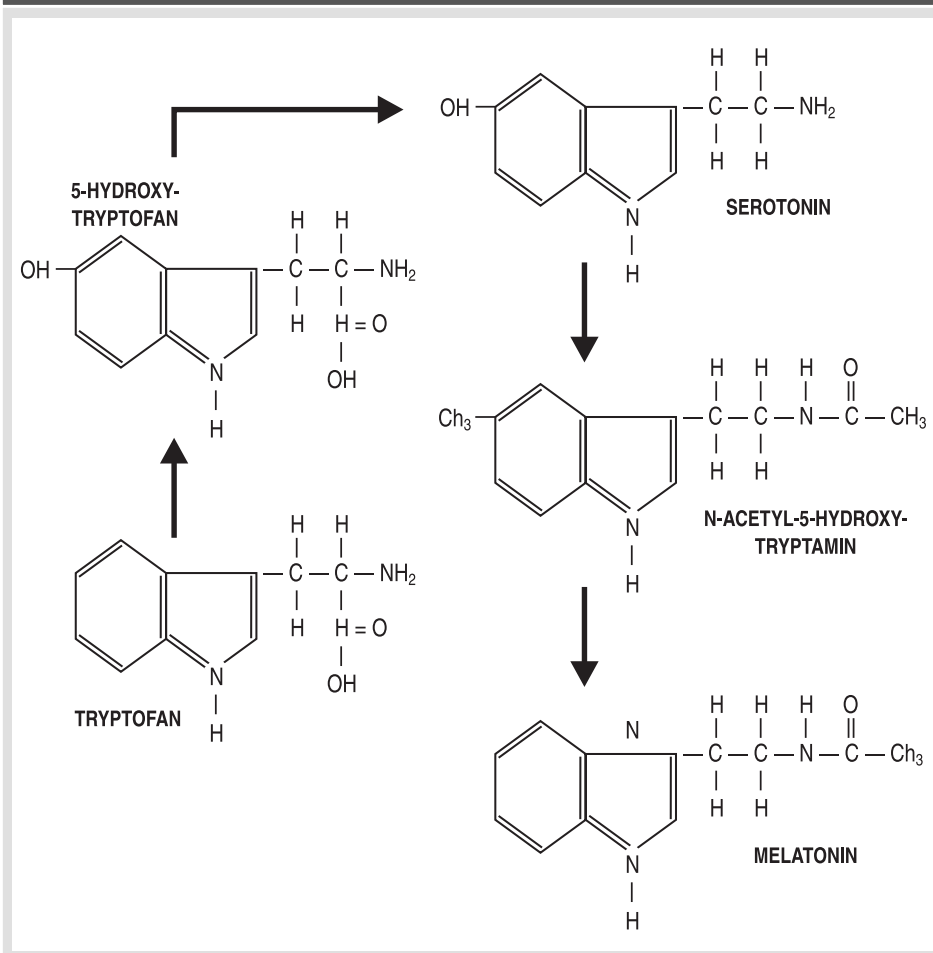
puje hemato-encefalickou bariéru. Podle PET studií po interavenózní aplikaci dosahuje v mozku svého maxima za 6–8 minut. Melatonin je degradován v játrech a jen minimální množství se vyloučí močí v nezměněné formě (6).

Rytmus sekrece melatoninu je jedna z nejobtustnějších cirkadiálních funkcí a je řízena ze suprachiasmatických jader hypotalamu (SCN) podobně jako ostatní rytmy u savců (pití a příjem potravy, spánek a bdění, teplota, kortizol atd.). Neurony SCN mají vlastní schopnost generovat cirkadiánní rytmus a jsou aktivní při světlé periodě dne (v době světla).

Rytmus generovaný SCN je zpřesňován na 24 hodin vnějšími faktory, z nichž je nejdůležitější střídání světla a tmy. Informace o osvětlení je přenášena do SCN retino-hypotalamickým traktem (16, 18).

Dráha, kterou je přenášena informace ze SCN do glandula pinealis, vede nejprve do paraventriculárních hypotalamických jader, odtud descendně do krční míchy, kde jsou synapse s pregangliovými buňkami sympatického ganglion cervicale superius. Neurony z tohoto ganglia projikují do glandula pinealis a působí na její buňky noradrenalinovými synapsami. Noční sekreci melatoninu potlačují beta1

Schéma 1. Tvorba melatoninu



adrenergní blokátory a alfa2 blokátor klonidin. Naopak syntézu melatoninu povzbuzují látky, které zvyšují množství katecholaminů v synaptické štěrbině, jako jsou inhibitory MAO a tricyklická antidepresiva (6). Vysoké léze krční míchy s kvadruplegií vedou k vymizení nočního sekrečního vrcholu melatoninu při zachovaném rytmu sekrece kortizolu (22).

U savců jsou plazmatické hladiny melatoninu vysoké během tmavé periody dne a nízké/nulové během světlé periody. Díky spontánní aktivitě SCN si melatonin udržuje přibližně 24hodinový cyklus i v trvale tmavém prostředí. I mírná expozice světlu v průběhu noci přerušuje sekreci melatoninu. Vazba na tmavou/noční periodu znamená, že u všech savců nemusí být sekrece melatoninu spojená se spánkem jako u člověka.

Klinická pozorování nemocných po odstranění glandula pinealis nezrcadí čistý defekt melatoninu pro možný vliv patologického procesu nebo terapeutického zásahu v okolí pinealis. Glandula pinealis není vitálně nezbytná. Chazot a spol. (5) popsali příznaky vyskytující se při odstranění pinealis – hemikranie nebo periorbitální cefalgie s nebo bez aktivace sympatiku a poruchy vizu. V souvislosti s pinealektomií byly rovněž zaznamenány odpolední spavost, poruchy nálady a konvulze.

Melatonin působí prostřednictvím membránových receptorů MT1 a MT2. Oba patří do receptorové skupiny svázané s G proteinem a funkce těchto receptorů je dosti podrobně zmapovaná. Třetí receptor – MT3 je enzym (chinon reduktáza 2) a jeho význam není jasný (9).

Melatonin předává celému organismu informaci, že je noc a je stabilizátorem biologických rytmů. Prostřednictvím receptorů MT1 tlumí aktivitu neuronů v SCN. Melatonin posiluje noční pokles centrální teploty, což facilituje spánek. Pokles centrální teploty je asi zprostředkován periferní vazodilatací vyvolanou stimulací melatoninových receptorů v periferních cévách. (Rozšíření periferních cév provází všechny terapeutické hypnogenní postupy včetně behaviorálních.) Jsou nepřímé důkazy, že melatonin ovlivňuje rytmus sekrece kortizolu. Délka sekrece melatoninu reflektuje v klimatických oblastech mírného a arktického pásu roční období a je celotělovým sezónním signálem.

Melatonin je silný zametač volných radikálů, silnější než vitamin E. Melatonin přímo likviduje vysoce toxické hydroxylové radikály a ostatní radikály s kyslíkem. Navíc melatonin vykazuje další antioxidační aktivitu – zvyšuje hladiny několika antioxidačních enzymů včetně superoxid dismutázy, glutation peroxidázy a glutation reduktázy a současně inhibuje prooxidační enzym syntetázu oxidu dusnatého. Melatonin je tedy dle výsledků na zvířatech fyziologický antioxidant (6). U lidí je v tomto směru málo dat.

U chronicky dialyzovaných nemocných byl melatoninem potlačen oxidativní stres vyvolaný železem a erythropoetinem podávanými proti anemii (10).

Zdá se, že melatonin významně moduluje imunitní odpovědi organismu a že je pravděpodobně jednou ze spojek mezi neuroendokrinním a imunitním systémem, ale informace u lidí jsou v tomto směru sporé (6).

Melatonin za různých patologických stavů

Tumory oblasti glandula pinealis mají různý melatoninový sekreční profil podle své histologické struktury. Germinomy zcela utlumují sekreci melatoninu, zatímco tumory pineálního parenchymu vedou ke ztrátě cirkadiálního kolísání sekrece melatoninu a vzácně k přehnané sekreci. Změna produkce melatoninu nemá z hlediska tumorů této oblasti diagnostický význam. Změny plazmatické hladiny melatoninu byly pozorovány u hypothalamických tumorů zasahujících do SCN. Ischemické a hemoragické cévní mozkové příhody omezují podle několika pozorování noční sekreci melatoninu.

U fatální familiární insomnie postupně mizí cirkadiální rytmus sekrece melatoninu. U Rettova a Angelmanova syndromu je časté zpoždění sekrece melatoninu, u Smith-Magenisova syndromu je rytmus melatoninu kompletně inverzní. Je s tím spojená inverze spánku, kterou je možno ovlivnit podáváním beta blokátorů ve dne a melatoninu s řízeným uvolňováním večer (6). U Shy Dragerova syndromu, stejně jako u idiopatické ortostatické hypotenze, je zřejmě v souvislosti s poruchou sympatiku sekrece melatoninu omezená nebo zcela chybí (10).

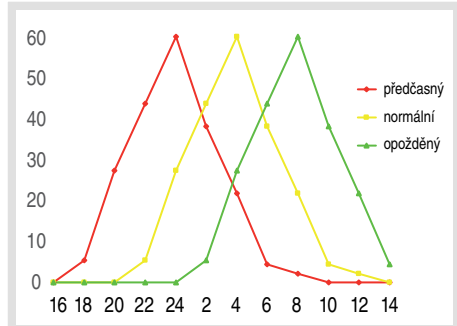
Překvapivě nejednotná data dávají studie, které sledovaly hladiny melatoninu u duševních chorob, jakkoliv chronoterapeutický aspekt léčení deprese je obecně přijímaný (2). Mezi antidepresiva bude zřejmě zařazen agomelatin, látka s velkou afinitou k receptorům MT1, MT2 a MT3, ale také s antagonistickou aktivitou k serotoninovým receptorům 5-HT2C.

Snížené noční hladiny melatoninu byly nalezeny u chronické ischemické choroby srdeční (4) a u akutního infarktu myokardu (8). Večerní dávka melatoninu (2,5 mg) po dobu 3 týdnů snižovala systolický a diastolický krevní tlak u neléčených hypertoniků, což však může být zprostředkovaný efekt (20).

V současné době se ví, že silný cirkadiální rytmus má významnou ochrannou úlohu proti nádorovým onemocněním. Předběžné klinické výsledky naznačují, že adjuvantní aplikace melatoninu při chemoterapii pro onkologická onemocnění podpořila délku přežití i kvalitu života (6, 16).

Melatonin je alternativou léčení poruchy chování v REM spánku – RBD (lékem první volby je klonaze-

Obrázek 1. Teoretický průběh plazmatické hladiny melatoninu. Prostřední křivka schématicky znázorňuje normální průběh s akrofází ve 4 hodiny a začátkem sekrece ve 22 hodin. Biologická noc by v tomto případě byla mezi 22. a 10. hodinou. Levá křivka naznačuje předčasnou fázi vylučování, prostřední křivka normální a pravá křivka opožděnou fázi vylučování. Hladina melatoninu je v pg/ml



pam). Melatonin tlumí při RBD jak snovou, tak motorickou produkci v REM spánku (11).

Poruchy cirkadiálního rytmu

Melatonin v krvi a ve slinách je nepochybně dobrý marker cirkadiálního biologického rytmu. Odběry je třeba opakovat nejdéle po hodinách. Hodnocení ze slin vyžaduje buzení nemocného, ale pokud není nemocný osvětlen, není křivka významně změněna. Je možné také vyšetřovat z moči metabolit melatoninu 6-sulfatoxymelatonin, jehož hladina má proti plazmatické hladině melatoninu asi 2hodinové zpoždění. Jako marker pozice endogenního času se používá začátek sekrece melatoninu po setmění (dim light melatonin onset). Dále se udává konec sekrece a plocha pod křivkou (1, 14). Obrázek 1 schématicky znázorňuje vylučování melatoninu v časovém průběhu.

Akrofáze melatoninu je u člověka s normálním cirkadiálním rytmem mezi 3.–5. hodinou (začátek a konec biologické noci je v zimě a v létě různý). Aplikace melatoninu přibližně v období 6 hodin před začátkem biologické noci až 4 hodiny po jejím začátku vede k předsunutí biologické noci, doby usínání a předsunutí i endogenního rytmu melatoninu. V těchto indikacích jsou zkušenosti a studie převážně s neretardovanou formou melatoninu v perorální suprafyziologické dávce 2–6 mg. Aplikace melatoninu v období sestupné fáze křivky plazmatického melatoninu biologickou noc prodlužuje, ale tento efekt nebyl tak spolehlivě dokázán (1). Hypnogenní účinek neretardovaného melatoninu začíná asi 2 hodiny po perorálním podání (21), proto se melatonin podává přibližně 2 hodiny před dobou žádaného usnutí.

Melatonin se používá s dobrým efektem u osob, které mají 24 hodinový rytmus, který je ale posunut do pozdější doby proti konvenčnímu/žádanému načasování (syndromu zpožděné fáze spánku

(obrázek 1)). Melatonin se podle podobných protokolů s dobrým účinkem používá pro rychlou adaptaci po změně časových pásem.

U zcela slepých lidí se většinou vyvine tzv. volně běžící rytmus, který má periodu lehce delší než 24 hod odpovídající spontánnímu rytmu pacemakeru v SCM (16). Přesto je u některých nevidomých část zrakových funkcí zajišťující potlačení sekrece melatoninu osvětlem zachována (7). Extraokulární vnímání světla nebylo však prokázáno (15). Trvalá aplikace melatoninu ve večerní době u většiny nemocných zajišťuje stabilizaci 24hodinového rytmu a noční načasování spánku (1).

V případě intolerance směnného režimu jsou zkušenosti s melatoninem také příznivé, ale nemají charakter dvojité slepých randomizovaných studií. Aplikace melatoninu pomáhá k návratu do správného režimu po nočních směnách. Také bylo úspěšně zkoušeno aplikovat melatonin k indukci odpoledního spánku před noční směnou.

Melatonin u insomnie

Dle metanalýzy 17 studií melatonin zkrátil latenci usnutí o 4,0 min., zvýšil efektivitu spánku o 2,2% a prodloužil celkové trvání spánku o 12,8 min. (3). Melatonin, použitý jako hypnotikum, působí jiným

způsobem než běžná hypnotika a neovlivňuje architekturu nočního spánku. Produkce melatoninu s věkem podle některých studií klesá a je nižší u insomniaků než u osob, které dobře spí. Druhou možností je klesající funkční odpověď avost melatoninových receptorů s narůstajícím věkem. Doporučená perorální dávka pro iniciaci spánku je 0,1–0,3 mg v době uléhání. Zdá se, že děti jsou na melatonin senzitivnější než dospělí (23). Nová galenická forma melatoninu s prodlouženým uvolňováním (PR-melatonin) navozuje na rozdíl od neretardovaného exogenního melatoninu podobný průběh plazmatické hladiny jako přirozená noční sekrece. PR-melatonin v dávce 2 mg 1–2 hodiny před ulehnutím po dobu 3 týdnů zlepšil u nemocných s chronickou primární insomnií nad 55 let subjektivní kvalitu spánku, ranní pozornost, latenci usnutí a kvalitu života. Po jeho vysazení nebyly zaznamenány abstinenční příznaky (12).

První analog melatoninu – ramelteon (specifický agonista receptorů MT1 a MT2) byl nedávno schválen FDA pro léčení v USA pro léčení insomnie s poruchou usínání. Zlepšení latence usnutí po ramelteonu je srovnatelné se zlepšením po melatoninu, ale ramelteon nezlepšoval kvalitu spánku a výkonnost následujícího dne dle subjektivního hodnocení paci-

entem (17). Další analogy melatoninu jsou ve stadiu zkoušení.

Bezpečnost melatoninu

Nejsou dlouhodobé studie s neretardovanou ani retardovanou formou melatoninu. Jsou ale referenční o více než 10letém používání bez nežádoucích účinků. Nebyl zaznamenán vznik tolerance melatoninu. Existují určité pochybnosti o nezávadnosti podávání melatoninu v nepravidelnou dobu (ad hoc) pro možnost rozkolísání cirkadiálního systému. Naopak laboratorní zvířata, která dostávala dlouhodobě melatonin v pravidelnou dobu, dosáhla delšího dožití, což lze vysvětlit pevnějším cirkadiálním rytmem, který je pro organizmus z mnoha hledisek výhodný (1, 20). Neretardovaný melatonin je v mnoha zemích k dispozici jako potravinový doplněk, proto není databáze nežádoucích účinků, ale obecně je snášení velmi dobré. K nízkým dávkám se vybízí v dětském věku.

Podpořeno grantem MŠMT ME 949.

prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
e-mail: ksonka@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 25–39.
2. Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 509–522.
3. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effect of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 41–50.
4. Brugger P, Markt W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 1408.
5. Chazot G, Claustrat B, Broussolle E, Lapras C. In: Nappi G. Headache and depression: serotonin pathways as a common clue. New York: Raven Press 1991: 299–303.
6. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11–24.
7. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, Klein T, Rizzo JF 3rd. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med* 1995; 332: 6–11.
8. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García MJ, Sanchez J, Marrero F, de Armas-Trujillo D. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction. *J Pineal Res* 2002; 33: 248–252.
9. Dubocovich ML. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med Rev* 2007; 8: S34–S42.
10. Herrera J, Nava M, Romero F, Rodríguez-Iturbe B. Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 750–757.
11. Kunz B, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open labeled pilot study on the possible influence of melatonin in REM-sleep regulation. *Mov Disord* 1999; 14: 507–511.
12. 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.
13. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori N. Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958; 80: 2587.
14. Lewy AJ, Sack RL. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiol Int* 1989; 6: 93–102.
15. Lockley SW, Skene DJ, Thapan K, English J, Ribeiro D, Haimov I, Hampton S, Middleton B, von Schantz M, Arendt J. Extraocular light exposure does not suppress plasma melatonin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3369–3372.
16. Nevšímalová S, Illnerová H. Poruchy cirkadiálního rytmu. In: Nevšímalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. Druhé vydání. Praha: Galén 2007: 191–208.
17. Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee P. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med* 2006; 7: 312–318.
18. Šonka K, Němcová V, Paul K. Fyziologie spánku. In: Nevšímalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. Druhé vydání. Praha: Galén 2007: 27–52.
19. Tetsuo M, Polinski RJ, Markey SP, Kopin IJ. Urinary 6-hydroxymelatonin excretion in patients with orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 607–610.
20. Van Someren EJW, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 465–484.
21. Wesensten NJ, Balkin TJ, Reichardt RM, Kautz MA, Saviolakis GA, Belenky G. Daytime sleep and performance following zolpidem and melatonin cocktail. *Sleep* 2005; 28: 93–103.
22. Zeitler JM, Ayas NT, Shea SA, Brown R, Czeisler CA. Absence of detectable melatonin and preservation of cortisol and thyrotropin rhythms in tetraplegia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2189–2196.
23. Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: *Pro Sleep Med Rev* 2005; 9: 51–65.