Úloha melatoninu u cirkadiánních poruch

Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.
Neurologická klinika,
1. LF UK a VFN, Praha

Melatonin je hormon tvořený v epifýze během tmavé (noční) periody. Jeho hlavním úkolem je přenos informace o rytmu světla a tmy do celého organismu. Měřením hladiny melatoninu je možno hodnotit cirkadiánní rytmus. Aplikací exogenního melatoninu lze spánek navodit, resp. jeho začátek uspíšit. Je tak možné léčit některé poruchy cirkadiánního rytmu a insomnii.

Cirkadiánní poruchy

Pro dobrý spánek je důležitá shoda doby reálného spánku a vhodné doby pro spánek podle cirkadiánního rytmu. Porucha spánku a bdění tak může vzniknout z nesrovnalostí cirkadiánního rytmu s individuálním reálným načasováním spánku a bdění. Může to být způsobeno změnou časového pásma, změnou režimu (např. směnný režim), ale také abnormitami cirkadiánního rytmu – buď vrozenými, nebo získanými (zpoždění spánku atd.). O poruše mluvíme, jestliže nesrovnalost cirkadiánního rytmu a načasování spánku vyvolává mimo poruchy spánku nebo bdění také zhoršení sociálního, pracovního a jiného výkonu.[1] Podle poslední mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění[1] se mezi cirkadiánní poruchy počítá sedm nosologických jednotek (**tabulka 1**). Úlohu melatoninu u těchto poruch můžeme vidět v trojím světle: 1. melatonin jako součást patofyziologie uvedených chorob, 2. melatonin jako robustní indikátor cirkadiánního rytmu při jeho laboratorním vyšetřování a 3. melatonin jako lék chorob cirkadiánního rytmu. Dále je třeba tyto tři aspekty hledat i u chorob, které primárně nepovažujeme za cirkadiánní poruchy (insomnie, nádorová onemocnění, porucha chování v REM spánku, imunita, duševní nemoci a další).

Melatonin – fyziologie

Melatonin (N-acetyl-5-methoxy-tryptamin) byl izolován právě před 50 lety.[7] Melatonin se tvoří z tryptofanu. Nejdříve vzniká hydroxylací a následnou dekarboxylací serotonin. Ten pak podléhá působení serotonin-N-acetyltransferázy, což je limitující enzym syntézy melatoninu, a posléze hydroxyindol-O-methyl-transferázy. Messengerové RNA kódující tyto enzymy jsou expri-mován s rytmem den/noc v glandula pinealis (šišinka). Syntéza melatoninu je iniciovaná vazbou noradrenalinu na adrenergní β_1-receptory. Následuje aktivace adenylátcyklázy, vzestup cAMP a de novo syntéza serotonin-N-acetyl-transferázy. Zároveň je indukována transkripce supresorů, které noční produkci melatoninu ukončují.

Zpožděná fáze spánku
Předsunutá fáze spánku
Nepravidelný rytmus spánku a bdění
Volně běžící rytmus
Poruchy spánku při změně časových pásem (jet lag)
Poruchy spánku a bdění při směnném režimu
Poruchy cirkadiánního rytmu jiné příčiny (při jiném onemocnění, z léků a návykových látek a podobně)

Tabulka 1:
Cirkadiánní poruchy podle 2. vydání mezinárodní klasifikace poruch a bdění (2005)

Tvorba melatoninu závisí na dostupnosti tryptofanu. Vitamin B_6, 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 hematoencefalickou bariéru. 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.[4]

Rytmus sekrece melatoninu je řízen ze suprachiasmatických jader hypothalamu (SCN) podobně jako ostatní rytmy u savců. Neurony SCN mají vlastní schopnost generovat cirkadiánní rytmus a jsou aktivní při světlé periodě dne. Rytmus generovaný SCN je zpřesňován na 24 hodin vnějšími faktory, z nichž nejdůležitější je střídání světla a tmy. Informace o osvitu je přenášena do SCN přímo ze sítnice.[9,11]

Dráha, kterou je přenášena informace ze SCN do glandula pinealis, vede nejdříve do paraventrikulárních hypothalamických jader, odtud descendentně do krční míchy, kde jsou synapse s pregangliovými buňkami sympatického jádra – ganglion cervicale superius. Neurony z tohoto ganglia projikují do glandula pinealis a působí na její buňky noradrenalinovými synapsemi. Noční sekreci melatoninu potlačují β_1-adrenergní blokátory a α_2-blokátor clonidin. Naopak syntézu melatoninu povzbuzují látky, které zvyšují množství katecholaminů v synaptické štěrbině, jako jsou inhibitory MAO a tricyklická antidepresiva.[4]

U savců jsou plazmatické hladiny melatoninu vysoké během tmavé periody dne a nízké/nulové během světlé periody. Vazba na tmavou/ /noční periodu neznamená, že u všech savců musí být sekrece melatoninu spojená se spánkem jako např. u člověka.

Glandula pinealis není vitálně nezbytná, i pokud chybí, je spánek, resp. cirkadiánní rytmus, přítomen.

Melatonin působí prostřednictvím membránových receptorů MT_1 a MT_2. Oba patří do receptorové skupiny svázané s G-proteinem. Třetí receptor – MT_3 – je enzym (chinon reduktáza 2) a jeho význam není jasný.[5]

Melatonin předává celému organismu informaci, že je noc, a je stabilizátorem biologických rytmů. Prostřednictvím receptorů MT_1 tlumí aktivitu neuronů v SCN. Melatonin posiluje u člověka noční pokles centrální teploty, což facilituje spánek. Pokles centrální teploty je patrně zprostředkován periferní vazodilatací, vyvolanou stimulací melatoninových receptorů v periferních cévách. Trvání noční sekrece melatoninu je v klimatických oblastech mírného a arktického pásu také celotělovým sezonním signálem.

Melatonin je zametač volných radikálů. Moduluje imunitní odpovědi organismu a je pravděpodobně jednou ze spojek mezi neuroendokrinním a imunitním systémem. V současné době se ví, že silný cirkadiánní rytmus (a tedy velký noční sekreční pík melatoninu) má významnou ochrannou úlohu proti nádorovým onemocněním.[4,9]

Poruchy cirkadiánního rytmu

Melatonin v krvi a ve slinách je dobrým markerem cirkadiánního biologického rytmu. Odběry se opakují po hodinách v noci a po dvou hodinách ve dne. Je možné také vyšetřovat z moči metabolit melatoninu 6-sulfatoxymelatonin, jehož hladina má proti plazmatické hladině melatoninu asi dvouhodinové zpoždění. Obvykle se uvádí začátek sekrece melatoninu po setmění (dim light melatonin onset). Dále se udává konec sekrece a plocha pod křivkou.[2,8]

Akrofáze melatoninu je u člověka s normálním cirkadiánním rytmem mezi 3. a 5. hodinou (začátek a konec biologické noci je v zimě a v létě různý). Aplikace melatoninu přibližně v období 6 hodin před začátkem tzv. biologické noci až 4 hodiny po jejím začátku vede k předsunutí biologické noci, doby usínání i k předsunutí endogenního rytmu melatoninu. V těchto indikacích jsou zkušenosti a studie 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 prokázán.[2] Hypnogenní účinek neretardovaného melatoninu začíná asi 2 hodiny po perorálním podání.[13]

Melatonin je podáván s dobrým účinkem u osob, které mají 24hodinový rytmus, jenž je ale posunut do pozdější doby proti konvenčnímu/žádanému načasování (syndrom zpožděné fáze spánku). Úspěšně se 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 hodin, odpovídající spontánnímu rytmu pacemakeru v SCM.[9] Trvalá aplikace melatoninu ve večerní době zajistí u většiny nemocných stabilizaci 24hodinového rytmu a noční načasování spánku.[2]

V případě intolerance směnného režimu jsou zkušenosti s melatoninem rovněž příznivé, ale nemají charakter výsledků dvojitě zaslepených randomizovaných studií. Aplikace melatoninu pomáhá k návratu do správného režimu po nočních směnách. Bylo také úspěšně zkoušeno aplikovat melatonin k indukci odpoledního spánku před noční směnou, což však autor nepovažuje za rozumné.

Melatonin u insomnie

Insomnie není cirkadiánní porucha v pravém slova smyslu, ale nepřítomnost spánku představuje také nepřítomnost nejvýraznějšího projevu cirkadiánního rytmu. Navíc produkce melatoninu s věkem klesá a je nižší u insomniaků, a s narůstajícím věkem klesá i odpovídavost melatoninových receptorů. Podle metanalýzy 17 studií vlivu melatoninu na insomnii 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 neovlivňuje architekturu nočního spánku. Doporučená perorální dávka pro iniciaci spánku je 0,1–0,3 mg v době uléhání. Zdá se, že děti jsou na melatonin citlivější než dospělí.[14] Melatonin 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 nad 55 let s chronickou primární insomnií subjektivní kvalitu spánku, ranní pozornost, latenci usnutí a kvalitu života. Po jeho vysazení nebyly zaznamenány abstinenční příznaky.[6]

Analog melatoninu – ramelteon, specifický agonista receptorů MT_1 a MT_2 – byl nedávno schválen Úřadem pro potraviny a léčiva (Food and Drug Administration – FDA) v USA pro léčení insomnie s poruchou usínání. Zlepšení latence usnutí po ramelteonu je srovnatelné se zlepšením po melatoninu, ale ramelteon podle pacientova subjektivního hodnocení nezlepšoval kvalitu spánku a výkonnost následujícího dne.[10]

Bezpečnost melatoninu

Nebyly provedeny dlouhodobé studie s neretardovanou ani retardovanou formou melatoninu. Jsou však k dispozici údaje o více než 10letém používání melatoninu dospělými bez významných nežádoucích účinků. Nebyl zaznamenán vznik tolerance melatoninu. Existují určité pochybnosti o nezávadnosti podávání melatoninu v nepravidelnou dobu pro možnost rozkolísání cirkadiánního rytmu. Naopak laboratorní zvířata, která dostávala dlouhodobě melatonin v pravidelnou dobu, dosáhla delšího dožití, což lze vysvětlit pevnějším cirkadiánním rytmem, který je pro organismus z mnoha hledisek výhodný.[2,12]

Literatura

1. *American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Wetchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005:1–297.*
2. *Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic.* ***Sleep Med Rev*** *2005;9:25–39.*
3. *Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effect of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis.* ***Sleep Med Rev*** *2005;9:41–50.*
4. *Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin.* ***Sleep Med Rev*** *2005;9:11–24.*
5. *Dubocovich ML. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation.* ***Sleep Med*** *2007;8:S34–S42.*
6. *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.*
7. *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.*
8. *Lewy AJ, Sack RL. The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position.* ***Chronobiol Int*** *1989;6:93–102.*
9. *Nevšímalová S, Illnerová H. Poruchy cirkadiánního rytmu. In: Nevšímalová S, Šonka K, ed. Poruchy spánku a bdění. 2. vyd. Praha: Galén, 2007:191–208.*
10. *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.*
11. *Šonka K, Němcová V, Paul K. Fyziologie spánku. In: Nevšímalová S, Šonka K, ed. Poruchy spánku a bdění. 2. vyd. Praha: Galén, 2007: 27–52.*
12. *Van Someren EJW, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm.* ***Sleep Med Rev*** *2007;11:465–484.*
13. *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.*
14. *Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: Pro.* ***Sleep Med Rev*** *2005;9:51–65.*