

*Michał Skalski*

## **MELATONINA W ZABURZENIACH SNU I ZABURZENIACH RYTMU OKOŁODOBOWEGO**

I Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie

### **Wstęp**

Blisko 1/3 ogólnej populacji miewa różnego stopnia kłopoty ze snem. Ten odsetek jest podobny we wszystkich krajach, w których przeprowadzono dotąd badania epidemiologiczne (USA, Włochy, Niemcy, Szwajcaria, Wlk. Brytania, Finlandia, Polska). Najczęściej występującą dolegliwością jest bezsenność.

Inną kategorią objawiającą się problemami ze snem są zaburzenia okołodobowego cyklu snu i czuwania, w których dochodzi do rozchwiania między normalnym wzorcem snu i czuwania, wymuszonym przez otoczenie zewnętrzne, a wewnętrznym – endogennym cyklem okołodobowym. Wynikiem tego jest bezsenność (gdy pacjent próbuje zasnąć, ale nie jest w stanie) lub nadmierna senność (jest śpiący wtedy, gdy powinien czuć).

Prowadzone w ostatnich latach badania wyraźnie pokazują, że te może z pozoru niewinnie wyglądające dolegliwości prowadzą w konsekwencji do bardzo poważnych zaburzeń funkcjonowania biologicznego, psychicznego i społecznego. Zwykle towarzyszy im szereg niespecyficznych objawów takich jak zaburzenia nastroju, pamięci i koncentracji, anhedonia, utrata apetytu, zaburzenia psychomotoryczne. Częstość powikłaniem są urazy spowodowane wypadkami (np. zaśnięcie za kierownicą samochodu). Znacznie może ucierpieć społeczne i rodzinne życie (pacjent żyje innym rytmem niż pozostali domownicy, żyje jakby obok nich).

Duża uciążliwość wiążąca się z problemami ze snem oraz brak skutecznych i jednoznacznie określonych metod terapii, zwykle skłaniają pacjentów do poszukiwań coraz to nowszych metod leczenia. Nic więc dziwnego, że pojawienie się na rynku melatoniny, wzbudziło ogromne zainteresowanie zwłaszcza w tej grupie pacjentów. Duża część pacjentów z zaburzeniami snu zgłaszała się do lekarza wyłącznie celem rozpoczęcia leczenia melatoniną, lub nawet już w trakcie leczenia, rozpoczętego na własną rękę.

## Diagnostyka i leczenie

Melatonina obok fototerapii należy do podstawowych metod stosowanych głównie w leczeniu zaburzeń rytmu okołodobowego. Jeżeli wymaga tego stan pacjenta dodatkowo jako leczenie wspomagające można podawać leki nasenne, przeciwdepresyjne i rzadko leki stymulujące.

Spośród wielu zaburzeń rytmów, najbardziej podatne na leczenie wydają się zespoły wywołane zmianami stref czasowych (*jet-lag*), pracą zmianową, zaburzenia snu związana z: przesunięciami fazy snu (przyspieszeniem lub opóźnieniem), niedowidzeniem, starzeniem i niektórymi zaburzeniami psychicznymi.

1. *Jet-lag* – zespół ten występuje u ludzi którzy w wyniku lotów transkontynentalnych często zmieniają strefy czasowe. W wyniku tych zmian endogenny rytm okołodobowy dobrze dotąd zsynchronizowany z warunkami otoczenia nagle zupełnie nie przystaje do nowych warunków. W trakcie pobytu w nowej strefie czasowej rytm okołodobowy: snu i czuwania, temperatury, wydzielania hormonów (np. kortyzolu i melatoniny) stopniowo, w trakcie kolejnych dni, dopasowuje się do nowych warunków otoczenia, w tempie ok. 1,5 godz. na dobę. Podstawowe dolegliwości pacjenta w okresie adaptacji to trudności w zasypianiu, senność w ciągu dnia, poczucie dyskomfortu psychicznego, spadek sprawności psychofizycznej objawy somatyczne – głównie z przewodu pokarmowego.

Objawy *jet-lag* są łagodniejsze przy lotach na zachód i bardziej nasilone przy lotach na wschód. Leczenie pacjentów z objawami zespołu *jet-lag* nastawione jest na skrócenie i przyspieszenie okresu adaptacji endogennego rytmu okołodobowego do nowych warunków. Stosuje się w tym celu melatoninę w dawkach 3 do 6 mg podawaną w godzinach wieczornych i ewentualnie fototerapię w ciągu dnia. Bardzo istotne dla uzyskania właściwego efektu leczenia jest odpowiednie dobranie dawki i pory podawania leku. Dawka melatoniny uzależniona jest od różnicy w strefach czasowych – przyjmuje się 1 mg melatoniny na 1 godzinę różnicy czasu (w wielu pracach proponuje się jako standardową dawkę – 5 mg, gdy różnica czasu wynosi 8 godzin). Pory i długość podawania leku zależy od kierunku zmiany stref czasowych. Przy lotach na zachód przyjmuje się melatoninę wieczorem czasu lokalnego przed pójściem do łóżka, przez 4 dni (od pierwszego dnia przylotu do nowego miejsca). Przy lotach na wschód leczenie należy rozpocząć 2-3 dni przed planowaną podróżą, przyjmując odpowiednią dawkę melatoniny o godzinie 2.00 według nowej strefy czasowej, i należy je kontynuować przez kolejne 4 dni po podróży przyjmując melatoninę wieczorem przed pójściem do łóżka.

Wiele badań wykazało dobry efekt terapeutyczny melatoniny, polegający głównie na poprawie jakości snu, oraz lepszym funkcjonowaniu i sprawności w ciągu dnia. Wydaje się, że działanie melatoniny polega na szybszym przystosowaniu się samego rytmu snu i czuwania do nowych warunków otoczenia (nie wpływa ona istotnie na pozostałe rytmy (np. temperatury).

2. Praca zmianowa – ze społecznego punktu widzenia jest to bardzo istotny problem. Ocenia się, że w krajach wysoko uprzemysłowionych blisko 30% ludzi pracuje w systemach zmianowych, w tym także w nocy. Praca taka prowadzi często do zupełnej dezorganizacji rytmu okołodobowego, a najwyraźniej odbija się na rytmie snu i czuwania. Sen jest wtedy zwykle podzielony na dwa lub więcej okresów (np. drzemka przed i po pracy). Często występują niespecyficzne objawy dezadaptacji, takie jak złe samopoczucie fizyczne i psychiczne, brak energii, większa podatność na zachorowania. Społeczne i rodzinne życie pacjenta może znacznie ucierpieć z powodu takich częstych zmian cyklu snu. Z nieznanymi dotąd powodów ludzie bardzo różnią się między sobą odpornością na często zmieniające się cykle snu i czuwania. Niektórzy pracują latami w systemie rotacyjnym nie mając żadnych dolegliwości. Generalnie osoby w starszym wieku mają większe trudności w przystosowaniu do częstych zmian cykli. „Nocne sowy” wydają się być lepsze do pracy na nocne zmiany od tych wstających wcześniej rano („skowronki”). Niektóre osoby mają tendencje do wymuszania czuwania w pierwszych godzinach pracy przez picie dużych ilości kawy. Inni próbują wymusić wcześniejszy sen stosując leki nasenne, aż do przyswojenia sobie nowych godzin snu.

Nie ma jak dotąd zbyt wielu danych dotyczących leczenia czy łagodzenia dolegliwości związanych z pracą zmianową. Odpowiednie stosowanie melatoniny razem z fototerapią może ułatwić adaptację pacjenta do zmieniających się rytmów okołodobowych. Przy pracy na nocnej zmianie proponuje się ekspozycję na światło (fototerapię) w pierwszej połowie nocy i podawanie 2 do 5 mg melatoniny rano (około godziny 6-7) po nocnej pracy. Najlepsze efekty terapeutyczne (adaptacyjne) uzyskuje się u osób pracujących na zmiany w rytmie tygodniowym (tzn. 5 dni pracy na zmianie nocnej i 2 dni przerwy). Tak prowadzone leczenie poprawia jakość snu i poziom funkcjonowanie (poziom uwagi).

3. Przyspieszony lub opóźniony typ zaburzeń cyklu snu i czuwania charakteryzuje się przesunięciem o kilka godzin w czasie pory zasypiania i budzenia, w stosunku do potrzeb pacjenta lub tradycyjnie przyjmowanych i społecznie akceptowanych godzin snu. W niektórych przypadkach, okresowo wzorzec snu i czuwania może wydawać się prawidłowy, gdy pacjent wywołuje sen lekami nasennymi, a do wcześniejszego budzenia się zmuszają go warunki otaczające (np. praca). Odstawienie leków i zmiana wymagań otoczenia powodują powrót własnego rytmu. Często efektem nieprzystosowania do zewnętrznych warunków otoczenia lub przystosowywanie się do nich „na siłę” są różne niespecyficzne objawy „rzekomonerwicowe” (nastój depresyjny, anhedonia, utrata apetytu, zaburzenia psychomotoryczne). W młodości cykle okołodobowe dłuższe niż normalne zwiększają podatność na opóźniony typ zaburzeń cykliczności. W starszym wieku krótsze rytmy okołodobowe zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń cyklu o typie przyspieszonym.

Wyniki dotychczasowe badań wykazały, że obniżony poziom melatoniny, lub przesunięcia w czasie maksimum wydzielania melatoniny odgrywa bardzo

istotną rolę w powstawaniu zespołu opóźnionej lub przyspieszonej fazy snu i czuwania. Leczenie przy użyciu melatoniny jest więc niejako leczeniem przyczynowym (usuwającym przyczynę dolegliwości), a nie tylko objawowym (skierowanym na usuwanie objawów choroby).

W leczeniu opóźnionej fazy snu podaje się melatoninę w dawce 2 do 5 mg wieczorem (między 19 a 22, w porze oczekiwanego zaśnięcia) równoległe z fototerapią stosowaną w godzinach porannych. W zespole przyspieszonej fazy zasypiania stosuje się fototerapię w godzinach wieczornych (i ewentualnie melatoninę podawaną rano). Prawidłowo prowadzone leczenie daje bardzo dobre efekty.

Alternatywną metodą leczenia przesuniętej fazy snu jest tzw. chronoterapia – technika polegająca na stopniowym spontanicznym kładzeniu się spać coraz później, w warunkach izolacji od bodźców synchronizujących rytm okołodobowy, aż do osiągnięcia pożądanej pory zasypiania. Wykorzystuje się w tej metodzie naturalną, dłuższą niż 24-godzinna, dobę endogenego zegara biologicznego. Ta metoda leczenia wymaga jednak bardzo starannej izolacji od zewnętrznych bodźców, co jest zwykle trudne do uzyskania w typowych warunkach laboratoryjnych.

4. Cykl okołodobowy inny niż 24-godzinny (tzw. *free running*) występuje często u osób niewidomych, u których brak zewnętrznej synchronizacji fotoperiodyem powoduje okresowo występującą bezsenność w nocy (wtedy gdy wg naturalnego rytmu okołodobowego, dłuższego niż 24-godzinny, pora snu przesunie się z nocy na dzień). Regularne podawanie 5 mg melatoniny w godzinach wieczornych pozwala na ustabilizowanie pory zasypiania o stałej godzinie (mimo braku wpływu na dobowe wahania innych rytmów – temperatury, czy wydzielania kortyzolu).

Czasem podobne dolegliwości mogą także wystąpić u osób bez zaburzeń widzenia. Prawdopodobnie wiąże się to ze zmniejszoną wrażliwością zegara biologicznego na naturalny fotoperiody. Podawanie melatoniny wieczorem i stosowanie fototerapii rano praktycznie w pełni synchronizuje rytm naturalny z rytmem dnia i nocy.

#### 5. Zaburzenia snu i rytmu okołodobowego w procesie starzenia

W wieku 45–60 lat rozpoczyna się okres klimakteryczny, odczuwany głównie przez kobiety, ale nie omijający także mężczyzn. Zmniejszający się poziom hormonów wpływa wyraźnie na samopoczucie fizyczne i psychiczne, powoduje także duże zmiany wzorca snu. Ludzie w tym wieku zwykle wcześniej kładą się spać, śpią krócej, po przespaniu 3 pierwszych godzin często budzą się, nierzadko muszą wstać i zająć się czymś zanim ponownie zasną. W samym przebiegu snu zwykle zupełnie brakuje snu głębokiego, zwiększa się natomiast ilość płytkiego snu. Można powiedzieć, że człowiek długo leży w łóżku nie czuwając, ani też nie śpiąc, a jak już zaśnie, to śpi zdecydowanie płycej. Tak spędzona noc pozostawia rano uczucie zmęczenia, dyskomfortu. Subiektywne uczucie bezsenności można zmniejszyć w paradoksalny sposób – nie zmuszając się „na siłę”

do spania. W późniejszym wieku, po 60 r.ż., zaburzenia snu są jeszcze częstsze. Oprócz wcześniej wymienionych przyczyn biologicznych duży wpływ na rytm snu i czuwania ma zmiana funkcjonowania społecznego. W tym wieku ludzie zwykle przestają pracować, przechodzą na emeryturę, stają się coraz bardziej osamotnieni. Brak perspektyw życiowych, uczucie, że jest się niepotrzebnym, w końcu nuda i samotność powodują wylegiwanie się w łóżku całymi godzinami, brak motywacji do wstawania, częste drzemki w ciągu dnia (mówi się, że doba jest o 24 godziny za długa). W efekcie ludzie tacy są ciągle senni i jednocześnie ciągle niewyspani. Taki tryb życia prowadzi do zupełnej dezorganizacji cyklu snu i czuwania. Opisane zaburzenia snu można zaliczyć do fizjologicznych zmian charakterystycznych dla danej grupy wieku. Oprócz nich mogą wystąpić kłopoty ze snem (czy to pod postacią bezsenności, czy nadmiernej senności), które są spowodowane różnymi chorobami towarzyszącymi. Wszelkie dolegliwości bólowe, podwyższona temperatura ciała spływają sen i utrudniają zasypianie. Cały szereg chorób psychicznych (depresje, nerwice, zaburzenia osobowości) może zaburzać sen. Wiek wpływa także na metabolizm melatoniny, zmniejsza się jej ilość, zmienia się jej wydzielanie.

Podawanie melatoniny u pacjentów geriatrycznych w dawce 2 do 5 mg wieczorem poprawia jakość snu, ułatwia zasypianie i zmniejsza ilość wybudzeń.

6. Badania nad rolą melatoniny w zaburzeniach psychicznych koncentrowały się głównie na zaburzeniach afektywnych (choroba afektywna jedno- i dwubiegunowa, dystymia). Zaburzenia rytmów biologicznych (m.in. dobowe wahania nastroju, zaburzenia snu) należą do objawów osiowych depresji. Większość przeprowadzonych badań wykazała zmniejszenie nocnego wydzielania melatoniny u pacjentów z depresją. Nie wykazano jak dotąd przeciwdepresyjnego działania melatoniny, istnieją dane, że podawanie melatoniny może łagodzić niektóre objawy, zwłaszcza z kręgu zaburzeń snu, związane z depresją.

7. Podejmowano próby leczenia melatoniną pacjentów cierpiących na bezsenność. Trudno w tym wypadku o jakieś jednoznaczne wnioski, gdyż sama bezsenność jest raczej objawem niż samodzielną chorobą i może być wywoływana wieloma czynnikami egzogennymi i endogennymi, psychicznymi i somatycznymi. W niektórych badaniach wykazano, że u pacjentów z bezsennością melatonina może: skracać czas zasypiania, zmniejszać ilość wybudzeń, wydłużać czas snu głębokiego, skracać ilość snu płytkiego (stadium 1), wydłużać całkowity czas snu REM. Co jest ważną cechą melatoniny, to w porównaniu z typowymi lekami nasennymi nie daje ona zaburzeń koncentracji i senności w ciągu dnia.

### **Skuteczność leczenia melatoniną**

W ciągu ostatnich 2 lat do naszej Poradni Zaburzeń Snu coraz częściej zaczęli się zgłaszać pacjenci, którzy sami rozpoczęli leczenie melatoniną. Z powyższych powodów doświadczenia z pierwszego okresu leczenia obejmują

bardzo szeroką gamę pacjentów, w różnym wieku, o rozmaitych rozpoznaniach i z bardzo różnorodną przeszłością dotyczącą wcześniejszego leczenia.

Regularnym obserwacjom, prowadzonym przez dłuższy okres czasu, poddano 45 pacjentów, 23 mężczyzn i 22 kobiety, w wieku od 25 do 87 lat, średni wiek 53 lata. Wspólną cechą w obserwowanej grupie były zaburzenia snu.

Charakterystyka grupy pod względem rozpoznania:

- 32 – przewlekła bezsenność, w tym:
  - 4 – w przebiegu PTSD
  - 3 – z powodu uzależnienie od benzodwiazepin
- (w całej grupie 12 osób uzależnionych od benzodwiazepin)
  - 14 – w przebiegu dystymii, zaburzeń lękowych, nerwicowych
  - 7 – w przebiegu depresji
  - 3 – w przebiegu chorób somatycznych
  - 1 – idiopatyczna
- 10 – zaburzenia rytmu snu i czuwania, w tym:
  - 2 – opóźniony rytm snu i czuwania
  - 8 – nieregularny rytm snu i czuwania, z czego:
    - 2 – w chorobie Alzheimera
    - 1 – niewidoma (*free-running* rytm)
    - 2 – *free-running* rytm
- 2 – depresja i wtórnie zaburzenia snu
- 1 – schizofrenia (z urojeniową interpretacją zaburzeń snu)

Podział rozpoznań wg płci:

- 22 kobiety:
  - 16 – bezsenność
    - 6 – w przebiegu depresji
    - 7 – w przebiegu dystymii, zaburzeń lękowych, nerwicowych
    - 2 – z powodu uzależnienie od benzodwiazepin
    - 1 – w przebiegu choroby somatycznej
  - 4 – nieregularny rytm snu i czuwania
    - 2 – w chorobie Alzheimera
  - 1 – depresja i wtórnie zaburzenia snu
- 23 mężczyzn:
  - 16 – bezsenność
    - 1 – w przebiegu depresji
    - 7 – w przebiegu dystymii, zaburzeń lękowych, nerwicowych
    - 1 – z powodu uzależnienie od benzodwiazepin
    - 2 – w przebiegu choroby somatycznej
  - 4 – w przebiegu PTSD
  - 1 – idiopatyczna

- 2 – opóźniony rytm snu i czuwania
- 3 – nieregularny rytm snu i czuwania
- 1 – depresja i wtórnie zaburzenia snu
- 1 – schizofrenia (z urojeniową interpretacją zaburzeń snu)

### **Efekty podawania melatoniny, w zależności od rozpoznania**

Ze względu, że nie ma jeszcze jakichkolwiek ogólnie zaakceptowanych skal, pozwalających na w miarę obiektywną ocenę efektów terapeutycznych (zwłaszcza przy tak zróżnicowanej grupie i takiej różnorodności rozpoznań), zastosowano własną ocenę przebiegu leczenia. W skali 4-stopniowej (od 0 do 3) głównie oceniano poprawę jakości snu:

- 0 – brak efektu
- 1 – odczuwalny efekt działania melatoniny, ale bez istotniejszej zmiany przebiegu snu (np. łatwiejsze zasypianie, większa senność w nocy itp.)
- 2 – wyraźna poprawa przebiegu i/lub jakości snu
- 3 – całkowite ustąpienie zaburzeń snu

### **Wyniki leczenia**

Zaburzenia rytmu okołodobowego:

- 2 pacjentów z opóźnionym rytmem snu i czuwania – całkowite wyleczenie
- 7 pacjentów z nieregularnym rytmem snu i czuwania – u 2 całkowite wyleczenie, u 5 wyraźna poprawa przebiegu i/lub jakości snu
- 2 pacjentki z chorobą Alzheimera wyraźna poprawa przebiegu i/lub jakości snu

(średnia ocena kuracji 2,29)

Bezsenna pierwotna – 1 pacjent wyraźna poprawa przebiegu i/lub jakości snu  
(ocena kuracji 2)

Przewlekła bezsenność – 28 pacjentów:

- 1 całkowite wyleczenie,
- 6 wyraźna poprawa przebiegu i/lub jakości snu,
- 9 – odczuwalny efekt działania melatoniny,
- 12 – brak efektu

(średnia ocena kuracji 0,85)

1 pacjent ze schizofrenią – brak efektu

2 pacjentów z depresją – wyraźna poprawa przebiegu i/lub jakości snu

Średnie wyniki leczenia w grupie pacjentów z bezsennością w przebiegu:

PTSD (4 osoby)	1,0
uzależnienia (12)	0,5
dystymii (14)	0,66
depresji (7)	0,85
chorób somatycznych (4)	0,5

Podjęto też próbę oceny, czy wcześniejsze leczenie zaburzeń snu (głównie leki nasenne) mogło mieć wpływ na efekt melatoniny:

U pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami rytmu snu i czuwania nie było żadnego związku z wcześniejszym leczeniem.

Wśród pacjentów z bezsennością wydają się, że zarówno wcześniejsze długie leczenie (które często doprowadziło do uzależnienia) i zupełny brak leczenia pogarszały efekty melatoniny:

21 osób wcześniej leczonych intensywnie – średnia ocena kuracji 0,78

8 osób leczonych łagodnie i krótko – średnia ocena kuracji 1,375

5 osób wcześniej nieleczonych – średnia ocena kuracji 0,75.

W obserwowanej grupie pacjentów, w trakcie przyjmowania nie obserwowano żadnych działań ubocznych. Tylko u jednej pacjentki, po drugiej dawce 3 mg melatoniny nasiliły się objawy bezsenności (skarżyła się, że nie mogła spać przez blisko 100 godzin).

## Wnioski

W oparciu o przeprowadzone własne obserwacje stosowania melatoniny przez pacjentów z zaburzeniami snu można stwierdzić, że melatonina jest bezpiecznym środkiem. U pacjentów z zaburzeniami okołodobowego rytmu snu i czuwania jej skuteczność okazała się bardzo duża. Wydaje się też, że mimo wyraźnie mniejszej skuteczności może w niektórych przypadkach być także pomocna w leczeniu pacjentów z objawami przewlekłej bezsenności.

Podsumowując dane z literatury można powiedzieć, że melatonina mimo że jest hormonem znanym od dawna, praktycznie dopiero zaczyna wchodzić jako lek do stosowania w leczeniu zaburzeń snu i rytmu okołodobowego. W pewnych zaburzeniach, np. *jet-lag*, czy opóźniona faza snu, jej skuteczność wydaje się już udowodniona. W innych do pełnej oceny skuteczności terapeutycznej brakuje jeszcze danych.

Równoległe z badaniami dotyczącymi tego, u jakich pacjentów melatonina może być skuteczna, prowadzi się dość intensywne badania nad określeniem najbardziej skutecznej dawki melatoniny. Bardzo wyraźnie widać, jak praktycznie z roku na rok zmniejsza się ilość zalecanej melatoniny, z początkowych 100-250 mg stosowanych w latach 60 i 70-tych, poprzez dawki 50-80 mg stosowane jeszcze na początku lat 90-tych, do dawek 2-5 mg zalecanych w aktualnych podręcznikach z medycyny snu. W ostatnich 2 latach przeprowadzono kolejne badania, które wyraźnie wykazały, że tylko dawki rzędu 0,1-0,3 mg melatoniny



działają fizjologicznie (tzn. podane egzogennie dają poziom zbliżony do fizjologicznych). Wszystkie większe dawki melatoniny mają już działanie farmakologiczne, znacznie większe od fizjologicznego (np. po podaniu 1 mg melatoniny jej poziom jest 10-krotnie wyższy od normalnego). Wydaje się więc, że w dalszej praktyce klinicznej wskazane będzie stosowanie melatoniny w dawkach nie przekraczających 1 mg.

Natomiast dość zgodnie opublikowane dotychczas dane kliniczne pokazują, że melatonina podawana w zalecanych dawkach przez okres kilku dni, czy nawet tygodni, jest dobrze tolerowana przez pacjentów i nie daje w zasadzie żadnych objawów ubocznych.