

Melatonin, jeho klinické účinky a využití v léčbě

Melatonin – spánkový hormon – je vylučován epifyzou (pineální žlázou) a jeho sekrece úzce souvisí s 24hodinovým cyklem, cirkadiánní rytmitivou. Ta je vyvolána setměním a tmou, denní světlo vylučování melatoninu blokuje. Léčebné využití melatoninu je poměrně široké.

Pro řízení cirkadiánního rytmu je nejdůležitější biologický „pacemaker“ v podobě párových suprachiasmatických jader (SCN) uložených v hypothalamu. Tato jádra reagují na zevní podněty, zejména na střídání světla a tmy. Informaci o denní době zprostředkuje retinohypothalamická dráha, spojující sítnici oka s těmito jádry. Autonomní biologický rytmus, vytvářený SCN a označovaný jako „free running“ (volně běžící), je nepatrně pomalejší než astronomický čas a jeho perioda je o něco delší než 24 hodin. Propojením retiny se SCN se „free running“ rytmus přizpůsobí denní době a výsledkem je jeho synchronizace s astronomickým časem. Činnost SCN výrazně zpětnovazebně ovlivňuje rytmická sekrece melatoninu, hlavního hormonu, který spolu se světelnou periodou určuje cirkadiánní rytmus. Střídání biorytmů se týká kromě regulace spánku a bdění i řízení tělesné teploty a různých humorálních funkcí (např. vylučování prolaktinu, růstového hormonu, kortisolu, aldosteronu, reninu aj.) a výkyvů v pozornosti a jiných kognitivních funkcích.

V posledním desetiletí byla objasněna molekulová podstata cirkadiánní rytmicity které jsou zodpovědné i za časové umístění periody spánku a bdělosti – tzv. lidské chronotypy. Mezi nejznámější odchylky od normy patří posun spánkové periody ve smyslu zpožděné fáze spánku (sleep delay) nebo předsunutí fáze spánku (sleep advance). Kritériem těchto poruch je posunutí spánkové fáze o tři a více hodin buď ve smyslu zpoždění, či předsunutí. Určitou variantou normy jsou lidské chronotypy známé jako „sovy“ či „skřivani“.

K cyklické expresi hodinových genů však dochází kromě SCN i v mnoha různých částech mozku a v periferních orgánech, jako jsou srdce, plíce, ledviny, játra a kosterní svaly. Za fyziologických okolností jsou hodiny v SCN určujícím centrálním časem, který koordinuje a synchronizuje všechny hodiny periferní. K oslabení časového systému dochází fyziologicky ve stáří. Důsledkem je fragmentace spánku a amplituda jednotlivých rytmů – např. rytmů tělesné teploty či sekrece melatoninu se zmenšuje. Následkem oslabení centrálního řízení cirkadiánního rytmu může dojít k desynchronizaci s rytmy periferních orgánů. Akcentace periferních rytmů může vést i k aktivaci mitotických projevů a k nádorovému bujení. Bylo prokázáno, že oslabení časového systému může zvyšovat riziko nádorových onemocnění, např. karcinomu prsu. Jedinci se silně vyjádřeným cirkadiánním rytmem mají nižší riziko vzniku metastatických nádorových ložisek.

Melatonin se uplatňuje i v prevenci

Se základními vlastnostmi melatoninu úzce souvisí i jeho léčebné využití. Melatonin byl prvně použit u poruch cirkadiánní rytmicity. Bylo zjištěno, že melatonin společně s intenzivním osvětlením jsou výbornými synchronizátory biologických rytmů. Jeho léčebný efekt se využívá u poruch souvisejících se změnou časových pásem (jet lag syndrom) při transkontinentálních letech, při poruchách spánku vyvolaných směnným provozem a nejčastěji u tzv. syndromu zpožděné fáze usínání, jímž trpí až 7 % mladé populace. Velký význam má jako synchronizátor biologických rytmů u nevidomých, u nichž chybí jeho přímá regu-

lace, řízená vnímáním rytmického střídání světla (dne) a tmy (noci). Druhou skupinou onemocněných, kde se efektu melatoninu využívá, jsou poruchy spánku – insomnie, charakterizované poruchou usínání, udržení spánku nebo předčasným probouzením.



Melatonin je využíván i v psychiatrické praxi (u schizofrenie, poruch nálad, demencí apod.). Studie z poslední doby ukazují, že u deprese je výsledný terapeutický efekt melatoninu tím lepší, čím užší je spojitost mezi depresí a zpožděnou fází spánku.

Psychologické testy prokázaly, že večerní podání melatoninu ovlivňuje příznivě i u zdravých jedinců následující den bdělost a zvyšuje pozornost, zlepšuje proto i psychickou výkonnost. Dalším pozitivním účinkem melatoninu je jeho výrazný antioxidační efekt, a proto může být podáván i preventivně při vzniku civilizačních chorob, zejména kardiovaskulárního ústrojí. Podobný účinek mají i vitamín C, E či selen. Diskutovaným účinkem, zatím převážně na úrovni experimentálních modelů, je ovlivnění prahu bolesti.

Účinek melatoninu na noční spánek je takový, že melatonin podaný v jednorázové dávce před spaním zkracuje dobu usínání, konsoliduje spánek a zlepšuje jeho kvalitu. Ve vyšší dávce (3 až 5 mg) však může potencovat paradoxní (REM) spánek a snižovat procentuální zastoupení hlubokých stadií synchronního (NREM) spánku. Jeho dlouhodobé užívání, zvláště u dětí, může ovlivňovat sekreci růstového hormonu, vylučovaného převážně v nehlubších stadiích NREM spánku, a může tak ovlivnit jejich růstový vývoj. Přes toto riziko je melatonin v současnosti využíván i v dětské praxi, zvláště u některých chromosomálních odchylek (např. syndrom Smith-Magenis), u neurometabolických (střádatvých) onemocnění či neurodegenerativních chorob (např. Rettův syndrom). Je používán i u vývojových poruch chování – u poruch pozornosti s hyperaktivitou (ADHD syndrom) nebo u spektra autistických poruch či u psychomotoricky retardovaných dětí, které trpí poruchami spánku. Melatonin je podáván jako substitute u dětí po operaci nádorů, které destrukovaly oblast hypothalamu, odkud je sekrece melatoninu regulována. Obecně však platí zásada, že indikace podávání melatoninu v dětském věku by měla být vždy zvážena a omezena.

Podávání je téměř bez kontraindikací

Melatonin je jediným hormonem, který je v některých státech volně dostupný jako potravinový doplněk. Jeho ohromnou popularitu způsobila kampaň v USA, která jej označila za „omlazující prostředek“ a způsobila lavinovitě rozšíření jeho užívání dříve, než byly provedeny racionální studie s ověřením jeho toxicity. V současné době jsou již hlavní indikací užívání melatoninu poruchy spánku. Pro krátký poločas rozpadu bývají v zahraničních potravinových doplncích používány vyšší dávky (3 až 5 mg).

Výhodou v ČR registrovaného přípravku Circadin (syntetický melatonin à 2 mg), vázaného na předpis, je zejména jeho povolné a prodloužené uvolňování.

Z uvedeného přehledu vyplývá, že melatonin má širší spektrum indikací než klasické insomnie. Je bezpečně účinný u poruch cirkadiánní rytmicity – zpožděné fáze usínání, jet lag syndromu souvisejícího s prudkým přechodem časového posunu (interkontinentální lety), ev. při poruchách spánku souvisejících se směnným provozem. Z indikace poruchy cirkadiánní rytmicity je bezpečně účinný u populace nevidomých. Jeho efekt byl sledován u primárních i sekundárních (organicky navozených) insomnií. Z primárních insomnií je popisován dobrý účinek melatoninu na poruchy spánku u žen po klimakteriu, často lze zlepšit spánek seniorů. Ve skupině sekundárních insomnií lze melatoninem příznivě ovlivnit spánek u Parkinsonovy choroby a jiných degenerací, Alzheimerovy demence a melatonin je doporučován i v psychiatrických indikacích (schizofrenie, poruchy nálad, poruchy příjmu potravy) či v některých výše uvedených pediatrických indikacích. Zatím diskutabilní je jeho použití pro konsolidaci nočního spánku u epilepsie. Pro zmiňovaný tlumivý účinek na hluboká stadia NREM spánku by mohl být ev. účinný i u parasomnií (náměsíčnost, somnambulismus). V literatuře se objevují zmínky i o efektu melatoninu u pacientů s idiopatickou hypersomnií, kdy exogenní dávka melatoninu pravděpodobně zvýší koncentraci jeho sérové koncentrace a zkrátí interval jeho vylučování.

Podávání melatoninu je prakticky bez kontraindikací (vyjma přecitlivělosti), přesto vyžaduje v některých situacích opatrnost. Vzhledem k nedostatku dat se nedoporučuje jeho podávání těhotným ženám a kojícím matkám. Určitá opatrnost je potřebná u autoimunních onemocnění (v neurologických indikacích např. u roztroušené sklerózy mozkomíšni, myastenie apod.). Neměl by být podáván během dne.

Prof. MUDr. Soňa Nevšimalová, DrSc.,
Neurologická klinika 1. LF UK