

Lara Malec¹, Anja Kokalj Palandačič²

Uporaba melatonina v diagnostiki in zdravljenju demence

The Use of Melatonin in the Diagnostics and Treatment of Dementia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: melatonin, ramelteon, demenca, motnja faze spanja REM

Melatonin je človeku lasten hormon, ki nastaja v češariki in ima neposreden hipnotični ter cirkadiani učinek na spanje, poleg tega pa deluje imunomodulatorno, protivnetno, antioksidativno, antiokscitatorno in verjetno tudi uravnava žilni tonus. Njegovo izločanje je cirkadiano in najvišje med drugo ter tretjo uro ponoči, s starostjo pa razpon nihanja upada. Bolniki z Alzheimerjevo demenco imajo že v predkliničnem stadiju znižano koncentracijo melatonina v serumu in možgansko-hrbtenjačni tekočini, vendar ni povsem jasno, ali gre za vzrok ali posledico degenerativnih procesov. Nekatere raziskave so potrdile pozitiven učinek melatonina na motnje spanja in spoznavne sposobnosti teh bolnikov. Nevroprotektivno deluje tako, da zavira začetno fazo nastajanja za Alzheimerjevo bolezen značilnih zunajceličnih plakov iz amiloida β , na že nastale plake pa nima učinka. Poleg klonazepama je melatonin zdravilo izbora za zdravljenje motnje faze spanja s hitrimi gibi zrkel (angl. *rapid eye movement*, REM) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in demenco z Lewyjevim telesci. V Sloveniji je za zdravljenje nespečnosti pri starejših od 55. leta registriran melatonin s podaljšanim sproščanjem (Circadin®), v ZDA pa tudi njegov sintetični analog ramelteon, ki ima daljšo razpolovno dobo. Večina raziskav je ugotovila le blage stranske učinke, med katerimi je najpogostejša dnevna zaspanost. Zdravili se presnavljata skozi jetra. β -blokatorji zavirajo izločanje melatonina, fluvoksamin in 5-metoksiporsoralen pa povzročata dvig njegove plazemske koncentracije.

ABSTRACT

KEY WORDS: melatonin, ramelteon, dementia, rapid eye movement behavior disorder

Melatonin is a hormone produced by the pineal gland and has a direct hypnotic and circadian effect. It also has immunomodulatory, anti-inflammatory, antioxidant, and anti-excitatory properties, as well as most likely acting as a vascular tone modulator. It is secreted with circadian rhythm, reaching the peak concentration between two and three a.m. The amplitude is lower in older individuals. In Alzheimer's disease, the concentration of melatonin in the serum and cerebrospinal fluid is lower compared to the healthy counterparts even in the preclinical phase of the disease. It is not clear whether that is the cause or

¹ Lara Malec, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana; lara.malec@psih-klinika.si

² Anja Kokalj Palandačič, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana; anja.kokalj@psih-klinika.si

effect of the neurodegenerative process. Several studies have confirmed the positive effect of melatonin on disturbed sleep and cognitive functions in Alzheimer's disease. It exerts neuroprotective effects by inhibiting the initial phase of formation of the deposits of amyloid β , but it has no effect once the plaques are formed. Melatonin is the first line of treatment for rapid eye movement sleep behavior disorder in people with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. In Slovenia, melatonin with extended release (Circadin®) is registered for the treatment of insomnia in patients over 55 years of age. Ramelteon, melatonin's longer-acting synthetic agonist, is registered for use in the United States of America. Most studies have found only mild side effects of melatonin, among which daily sleepiness is the most common. It is metabolized by the liver. β -blockers inhibit its secretion, while fluvoxamine and 5-methoxyorsiporen elevate its plasma concentration.

UVOD

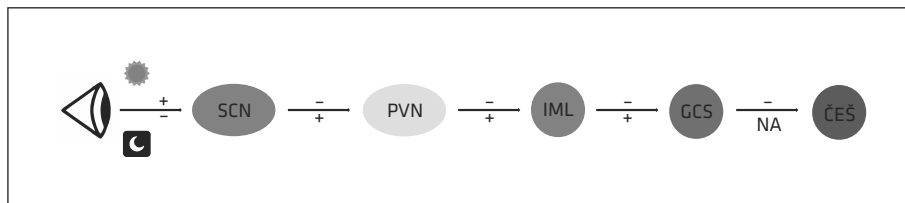
Vedenje in številni fiziološki ter celični procesi večine živih bitij se prilagajajo na okoljske razmere s pomočjo notranje cirkadiane ure, ki vzdržuje približno 24-urni periodični ritem (1). Glavni cirkadiani spodbujevalnik je suprakiazmatično jedro (angl. *suprachiasmatic nucleus*, SCN) v anteriornem hipotalamusu, na cirkadiano fazo pa vplivajo okoljski dejavniki (nem. *Zeitgeber*s), med katerimi je najpomembnejša (sončna) svetloba (2).

Informacija o svetlobi, ki jo zaznajo ganglijske celice mrežnice, potuje po mrežnično-hipotalamičnem traktu do SCN. Od tam gre nitje do paraventricularnega jedra (angl. *paraventricular nucleus*, PVN) in nato v intermediolateralni steber zgornjega prsnega dela hrbtenjače, kjer se preklopi v zgornji vratni ganglij, od koder izvirajo postganglijska simpatična vlakna, ki oživčujejo češariko oz. epifizo (slika 1) (3, 4).

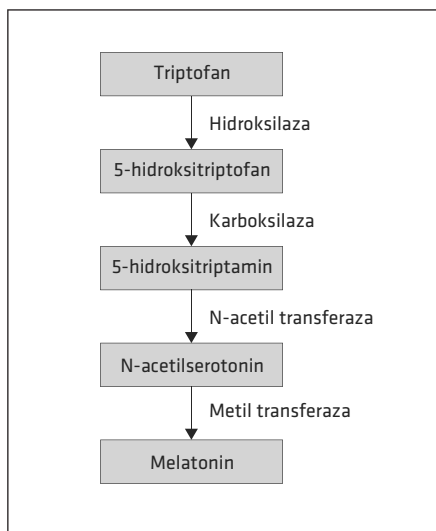
V češariki iz triptofana nastaja hormon melatonin, katerega tvorbo uravnava encim serotoninska N-acetil transferaza (angl. *aralkylamine N-acetyltransferase*, AANAT) (slika 2) (4).

SCN zavira aktivnost PVN. Ponoči, ko je svetlobe malo in je frekvenca proženja živčnih celic SCN nizka, se iz aksonov simpatičnega nitja, ki oživčuje češariko, sprošča noradrenalin (NA). NA preko β -adrenergičnih receptorjev zviša koncentracijo znotrajceličnega cAMP (6). Pinealociti neprestano sintetizirajo AANAT, ki se v odsotnosti NA takoj razgradi, ko pa je raven cAMP povišana, ga od cAMP odvisna protein kinaza A fosforilira in s tem zaščiti pred razgradnjo (7).

Aktivnost AANAT se ponoči poveča od 30- do 70-krat. Melatonin se začne sproščati približno dve uri pred časom, ko smo navajeni iti spat, njegova plazemska kon-



Slika 1. Pot informacije o svetlobi (3). SCN – suprakiazmatično jedro (angl. *suprachiasmatic nucleus*), PVN – paraventricularno jedro (angl. *paraventricular nucleus*), IML – intermediolateralni steber zgornjega prsnega dela hrbtenjače (angl. *intermediolateral nucleus of spinal cord*), GCS – zgornji vratni ganglij (lat. *ganglion cervicale superius*), NA – noradrenalin, ČEŠ – češarika.



Slika 2. Biosinteza melatonina, ki nastaja v češariki iz prekursorja triptofana (5).

centracija pa je najvišja med drugo in tretjo uro ponoči (4). Melatonin je filogenetsko ohranjena molekula, ki jo izločajo vsi vretenčarji. Večina živali ga izloča ponoči, ne glede na to, ali so aktivne podnevi, ponoči ali ob mraku – tolmačenje signala, ki ga posreduje melatonin, torej ne poteka na ravni SCN, ampak naprej v signalni poti (8).

Melatonin se ne shranjuje v češariki, temveč se izloči v krvni obtok in tretji ventrikel, nato pa se hitro presnovi v jetrih. Njegov presnovek 6-sulfatoksimeleatonin (aMT6s) se izloča z urinom. Ima kratko razpolovno dobo, približno 20 do 30 minut (2, 3).

Melatonin ima neposredni (hipnotični) in cirkadiani učinek na spanje (2). Spanec spodbuja prek zaviranja budnosti (8). V SCN se veže na dva membranska receptorja, melatoninski receptor tipa 1 (MT1) in melatoninski receptor tipa 2 (MT2). Preko vezave na receptorje MT1 akutno zavira proženje živčnih celic SCN z aktivacijo mehanizmov, povezanih z receptorji za γ -aminomasleno kislino (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA). Preko delovanja na receptor MT2 pa spremeni fazo cirkadiane

ure. Jutranje dodajanje melatonina povzroči zapoznel nastop večerne zaspanosti, večerno dodajanje pa zgodnejši nastop spanja (8). Gre torej za povratno regulacijo med SCN in melatoninom.

Melatonin nastaja tudi v mrežnici, prebavilih, koži, kostnem mozgu in levkocitih, dobimo pa ga lahko tudi iz hrane (3). V prebavilih je koncentracija melatonina od 10- do 100-krat višja kot v krvi in vsaj 400-krat višja kot v češariki (9).

Poleg učinka na cirkadiani ritem deluje imunomodulatorno, protivnetno, antioksidativno in antiokscitatorno (3). Povezuje se z različnimi znotrajceličnimi beljakovinami (npr. s kalmodulinom), odstranjuje proste radikale in spodbudi antioksidativne encime (2). Protivnetno deluje preko zaviranja vezave jedrskega dejavnika κB (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer*, NF- κB) na DNA, zaviranja ciklooksigenaze-2 (angl. *cyclooxygenase-2*, COX-2) ter izražanja sprožljive sintaze dušikovega oksida (angl. *inducible nitric oxide synthase*, iNOS). Preko utrditve mitohondrijske membrane naj bi ščitil celice pred ishemičnimi spremembami (10).

Pri ženskah v menopavzi motnje spanja so močno pozitivno povezane z vazomotoričnimi simptomi. V žilnem tkivu (predvsem v možganskem krvnem obtoku) se nahajajo značilni melatoninski receptorji, kar morda pomeni, da melatonin tudi uravnava žilni tonus (2).

SPREMEMBE RAVNI MELATONINA PRI STARANJU IN DEMENCI

V vseh starostnih skupinah je sproščanje melatonina cirkadiano, vendar se po 60. letu (po nekaterih raziskavah pa že po 40. letu) razpon nihanja začne zmanjševati. Pri starejših naj bi bila osnovna raven melatonina zvišana (11).

Možni vzroki za spremembe ravni melatonina pri starejših so (2, 11):

- manjša izpostavljenost okoljski svetlobi (izpostavljenost dnevni svetlobi poveča nočno izločanje melatonina),

- starostne spremembe mrežnice in leče (skozi jo prehaja manj svetlobe),
- starostne degenerativne spremembe SCN (nekateri raziskave so ugotovile tudi zmanjšanje razpona nihanja drugih cirkadianih ritmov – osnovne temperature in kortizola, vazopresina, krvnega tlaka, izločanja luteinizirajočega hormona in testosterona itd.),
- zmanjšano število β -adrenergičnih receptorjev v pinealocitih,
- manjša aktivnost encima AANAT (glavni encim, udeležen v sintezi melatonina) in
- večji plazemski očistek melatonina.

Alzheimerjeva bolezen

Motnje spanja naj bi se pojavljale pri do 70 % bolnikov z Alzheimerjevo demenco (angl. *Alzheimer's disease*, AD). Skrajšana je tako faza globokega spanja s počasnimi valovi kot faza spanja s hitrimi gibi zrkla (angl. *rapid eye movement*, REM). Nočni spanec je razdrobljen, podnevi bolniki večkrat dremajo in lahko pride celo do zamenjave dneva in noči. Značilen je tudi pojav zahajajočega sonca (angl. *sundowning*), pri katerem se pojavijo popoldanska oz. večerna razdražljivost, tavanje, motnje pozornosti, mišljenja in čustvovanja (10, 12, 13).

Izločanje melatonina pri teh bolnikih je zmanjšano, obdobje najvišjega izločanja pa je spremenljivo (14). Manni in sodelavci so ugotovili, da naj bi se že pri blagi do zmerni obliki bolezni začel izločati v povprečju eno uro kasneje kot pri zdravih sovrstnikih (15). Že v predkliničnem stadiju AD (stopnja Braak I-II) imajo preiskovanci nižjo koncentracijo melatonina v serumu in možgansko-hrbtnjačni tekočini glede na primerjalne skupine, z napredovanjem bolezni pa se raven melatonina še znižuje. Ying-Hui in sodelavci so pri obdukciji teh bolnikov ugotovili, da imajo glede na primerjalne skupine le eno petino koncentracije melatonina v možgansko-hrbtnjačni tekočini, nosilci apolipoproteina E z genotipom e4/4, ki je dejavnik tveganja

za razvoj AD, pa še manj (11). Ni jasno, ali je pomanjkanje melatonina vzrok ali posledica nevrodegeneracije, vendar bi se ne glede na to raven melatonina lahko uporabljala kot biološki označevalec začetne AD (10, 11).

Nekatere raziskave so pri bolnikih z AD ugotovile zmanjšano prostornino češarike in kalcifikacijo žleze (16). Druge so v češariki teh bolnikov ugotovile izgubo $\beta 1$ -adrenergične receptorske informacijske RNA (angl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA) in spodbujanje izražanja genov za monoamin oksidazo (encim, ki razgrajuje serotonin). Znižana raven melatonina je bila torej posledica motenega noradrenergičnega oživčenja in pomanjkanja serotonina (17).

V hipokampusu bolnikov z AD so ugotovili znižano koncentracijo receptorjev MT2. Več predkliničnih raziskav je ugotovilo, da naj bi melatonin vplival na strukturno plastičnost aksonov hipokampusa (16).

MELATONERGIČNA ZDRAVILA

V Sloveniji sta registrirana melatonin s podaljšanim sproščanjem in agomelatin. Melatonin s podaljšanim sproščanjem (Circadin®) je registriran za kratkotrajno zdravljenje primarne nespečnosti, za katero je značilna slaba kakovost spanca pri bolnikih, starih 55 let ali več. Priporočen dnevni odmerek je 2 mg, eno do dve uri pred spanjem in po hrani.

Agomelatin je agonist melatonina z visoko vezavno sposobnostjo za receptorje MT1. Ima podoben, a dolgotrajnejši učinek na živčne celice SCN kot Circadin®. Deluje tako, da ponovno vzpostavi cirkadiani ritem pri neurejenem vzorcu budnosti in spanja, dodatno pa učinkuje tudi na receptorje 2C za 5-hidroksitriptamin (5-HT_{2C}), zato se uporablja za zdravljenje tesnobno-depresivnih motenj (2, 8). V Sloveniji je registriran za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri odraslih (18).

Za zdravljenje nespečnosti je v ZDA registriran ramelteon v odmerku 8 mg.

Ramelteon je triciklični sintetični analog melatonina, ki se značilno veže na receptorje MT1 in MT2 ter ima zmerno vezavno sposobnost za receptorje 1A za 5-hidroksitriptamin (5-HT_{1A}), ne veže pa se na melatonin vezavne beljakovine, kot sta kalmodulin ali kinon reduktaza 2. Razpolovni čas ramelteona je od ena do dve uri, razpolovni čas njegovega glavnega presnovka, tj. presnovka II (angl. *metabolite II*, M-II), pa od dve do pet ur (3). V primerjavi z melatoninom se bolj vsrka v tkiva in ima visoko vezavno sposobnost za receptorje MT1 in MT2, zaradi česar naj bi bil učinkovitejši pri podaljšanju spanja brez hitrih gibov zrkla (angl. *non-rapid eye movement*, NREM) in zmanjševanju budnosti (8). Je edini hipnotik, pri katerem naj ne bi bilo možnosti za zlorabo in razvoj odvisnosti (2). Nima vezavne sposobnosti za benzodiazepinske receptorje, ne povzroča odtegnitve ali učinka povratne (angl. *rebound*) nespečnosti. Za razliko od benzodiazepinov višanje odmerka ne povzroči nenadzorovane zaspanosti ali splošne anestezije (8).

Po podatkih nekaterih raziskav (Roth in sodelavci, 2006, ter Erman in sodelavci, 2006) njegova učinkovitost ni odvisna od odmerka (primerjava 4, 8, 16 in 32 mg). V raziskavi Yukuhiro in sodelavcev (2004) je imel ramelteon močnejši učinek na sprožitev spanja kot melatonin in zolpidem, ki je nebenzodiazepinski hipnotik, indiciran za kratkotrajno zdravljenje nespečnosti (8, 19).

Melatonin kot zdravilo za nespečnost pri Alzheimerjevi bolezni

Pregledna raziskava Cochrane iz leta 2016 ni ugotovila koristnih ali škodljivih učinkov melatonina na spanje pri bolnikih z zmerno do hudo AD, pri čemer so preverjali celotno trajanje nočnega spanja, učinkovitost spanja, obdobje budnosti ponoči po nastopu spanja, število nočnih prebujanj in razmerje med spanjem podnevi ter ponoči. Prav tako niso ugotovili koristnih ali škod-

ljivih učinkov ramelteona na spanje pri bolnikih z blago do zmerno AD. Dokazi so sicer zaradi nizkega števila sodelujočih in širokih intervalov zaupanja manj zanesljivi (20).

Rezultati raziskav o učinku melatonina na spanec so si pogosto nasprotujoči. Kombinacija melatonina in izpostavljenosti dnevni svetlobi v raziskavi Dowling in sodelavcev ni imela učinka na nočni spanec, ugotovili pa so manj dnevnega spanja, več dnevne aktivnosti in izboljšanje razmerja med spanjem podnevi ter ponoči (21). Nasprotno so Riemersma-van der Lek in sodelavci pri bolnikih, ki so jim dodajali melatonin, ugotavljali hitrejši nastop večernega uspanja, podaljšanje nočnega spanja, daljša obdobja neprekinjenega nočnega spanja in manj razdražljivosti. Izboljšala se je učinkovitost spanja in skrajšalo se je trajanje nočnih prebujanj, učinka pa sta se med raziskavo še povečevala (22).

Singer in sodelavci so pri bolnikih, ki so prejeli melatonin, opazili trend, ki ni bil statistično značilen za daljše trajanje nočnega spanja in manj prebujanja po nastopu spanja. Pri melatoninu s podaljšanim sproščanjem so ugotovili tudi trend za zmanjšanje razmerja spanja podnevi in ponoči, negovalci preiskovancev pa so poročali o subjektivnem izboljšanju kakovosti spanja (23). Zhang in sodelavci so v pregledni raziskavi ugotovili, da je imel melatonin pri bolnikih z AD pozitiven subjektivni, ne pa tudi objektivni učinek na kakovost spanja, ki je bil ocenjen s Pittsburškim vprašalnikom kakovosti spanja (angl. *Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI) (13). Nasprotno so Wade in sodelavci pri bolnikih z blago do zmerno AD, ki so 24 tednov prejeli melatonin s podaljšanim sproščanjem v odmerku 2 mg, ugotovili izrazito učinkovitejši spanec, merjen s PSQI. Razlike so naraščale s trajanjem raziskave in bile opaznejše pri bolnikih, ki so prejeli poročali o nespečnosti (24).

Gehrman in sodelavci so ugotovili, da melatonin v odmerku 8,5 mg ali 1,5 mg

s podaljšanim sproščanjem, ki so ga bolniki prejeli deset dni ob desetih zvečer, v primerjavi s placebom ni izboljšal spanja ali ni omilil razdražljivosti. Kot možen razlog so navedli, da imajo bolniki z napredovalo AD uničen del možganov, ki je prijemališče melatonina, verjetno pa je bilo tudi trajanje raziskave prekratko, da bi se lahko učinek sploh pokazal (25).

Na zdravljenje z melatoninom naj bi se dobro odzvali predvsem tisti bolniki, ki imajo pomanjkanje telesu lastnega hormona (2).

Nevroprotektivni učinek melatonina pri Alzheimerjevi bolezni

Za AD so značilni zunajcelični senilni plaki iz amiloida β ($A\beta$) in znotrajcelične neurofibrilarne pentlje iz hiperfosforilirane beljakovine tau. $A\beta$ aktivira mikroglijo in sproži vnetni odziv, tako da se v češariki povezuje s toličnimi receptorji (angl. *toll-like receptors*, TLR) (16, 17).

Melatonin deluje nevroprotektivno preko zaviranja z $A\beta$ povzročenih poškodb, kot so maščobna peroksidacija, zvišana raven znotrajceličnega kalcija in apoptotične spremembe, poleg tega pa v začetni stopnji zavira nastajanje samih plakov $A\beta$ (26). Zgodnje in dolgotrajno preprečevalno (preventivno) dodajanje melatonina ima antiamiloidni in antioksidativni učinek, ni pa učinkovito, ko se plaki $A\beta$ že nakopičijo (17). Zmanjšana škodljivost $A\beta$ naj bi bila posledica alosteričnega uravnavanja in aktivacije receptorjev GABA-A (10).

Nakopičen $A\beta$ v možganih odstranjuje glimfatični sistem, sestavljen iz obžilnih astrocitov z akvaporinskimi kanalčki (10). Odstranjevanje je najučinkovitejše med spanjem, predvsem v fazi globokega spanja s počasnimi valovi. Očistek je pri motenem spancu zmanjšan, kar lahko vpliva na razvoj in napredovanje AD. Dodajanje melatonina poveča očistek glimfatičnega sistema (12).

Izboljšanje spoznavnih sposobnosti pri Alzheimerjevi bolezni

Pregledna raziskava Cochrane iz leta 2006 ni našla dokazov, da bi melatonin izboljšal upad spoznavnih sposobnosti pri demenci, morebitno učinkovit pa je bil pri blaženju vedenjskih in psihičnih simptomov demence, kot so depresija, tesnoba, apatija, halucinacije, blodnje, razdražljivost, nemir in motnje teka. V omenjenih raziskavah so uporabili melatonin v odmerku 3 mg v obdobju štirih tednov, odmerek 2,5 mg v obdobju šestih tednov in melatonin s podaljšanim sproščanjem v odmerku 2,5 mg v obdobju sedmih tednov, spoznavne sposobnosti pa so preverjali s Kratkim preizkusom spoznavnih sposobnosti (KPSS) (27).

Wade in sodelavci so sicer v zgoraj omenjeni raziskavi pri bolnikih, ki so prejeli melatonin, ugotovili tudi boljše rezultate na KPSS in Lawtonovi lestvici za oceno vsakodnevnih opravil (angl. *Instrumental Activities of Daily Living*, IADL), pri lestvici za oceno spoznavnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo (angl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*, ADAS-Cog) pa niso opazili razlike s placebom (24).

Furio in sodelavci, ki so v 9–18 mesecev trajajočo raziskavo vključili 50 bolnikov z blagim upadom spoznavnih sposobnosti, so pri tistih, ki so pred spanjem prejeli melatonin v odmerku 3–9 mg, ugotavljali boljši rezultat na KPSS, ADAS-Cog in testu Mattis (angl. *Dementia Rating Scale*), presejalnem testu za demenco, ki zajema pet področij: pozornost, iniciacija-perseveracija, konstrukcija, konceptualizacija in spomin (28). Imeli so tudi manj razpoloženjskih simptomov na Beckovem vprašalniku depresivnosti (angl. *Beck Depression Inventory*) in subjektivno boljše urejen vzorec spanja ter budnosti (29).

Delirij

Demenca je glavni dejavnik tveganja za delirij (30). Več raziskav je potrdilo, da pride pri

deliriju do izgube spremenljivosti v ravni melatoninina v plazmi, ki naj bi ostala nespremenjena že tri dni pred postavitvijo diagnoze. Raven presnovka aMT6s v urinu je pri hipoaktivni obliki delirija zvišana, pri hiperaktivni obliki pa znižana. Ángeles-Castellanos in sodelavci so v raziskavi 13 bolnikov, starejših od 65 let, ugotovili, da naj bi imelo dodajanje nizkega odmerka melatoninina varovalen učinek. Ko se že razvije klinična slika delirija, pa ne olajša poteka delirija in ne zmanjša smrtnosti (31). Za zdravljenje delirija naj bi bil učinkovit tudi ramelteon (12).

Motnja faze spanja s hitrimi gibi zrkel

Motnja faze spanja s hitrimi gibi zrkel (angl. *rapid eye movement sleep behavior disorder*, RBD) je stanje, pri katerem pride do izgube atonije in posledično premikanja, brcanja itd. med fazo spanja REM. RBD je sindrom začetnega obdobja Parkinsonove bolezni in demence z Lewyjevim telesci. Zdravili prvega izbora za RBD sta melatonin in klonazepam, ki je benzodiazepin, indiciran tudi za zdravljenje epilepsije (19, 32). Starejši posamezniki melatonin bolj prenašajo in poročajo o manj padcih ter poškodbah v primerjavi s klonazepamom. Možni stranski učinki so prebavne težave, glavobol, zaspanost, utrujenost, motnje ravnotežja in motnje spoznavnih sposobnosti. Začetni odmerek je 3 mg zvečer pred spanjem, ki se ga nato zvišuje po 3 mg do končnega odmerka, 6–18 mg. Pri večini bolnikov je potrebno vseživljenjsko zdravljenje (32).

Mehanizem, po katerem melatonin zmanjša tonično aktivnost med fazo REM, ni čisto jasen. Prva hipoteza pravi, da melatonin povečuje učinek GABA na receptorjih GABA-A na motoričnih živčnih celicah hrbtenjače, druga hipoteza pa temelji na učinku melatoninina za zmanjšanje delovanja kalmomodulina in tako posredno vpliva na citoskelet ter nikotinske receptorje celic skeletnih mišic (33).

Jun in sodelavci (2019) v štiritredenski raziskavi, kjer so bolnikom dajali melatonin s podaljšanim sproščanjem v odmerku 2 mg, sicer niso ugotovili razlike s placebom (34).

NEŽELENI UČINKI

V različnih raziskavah so ugotovili naslednje možne neželene učinke melatoninina (17, 23, 27):

- dnevna zaspanost,
- poslabšanje depresije,
- sprožitev maničnih epizod pri dovtzetnih posameznikih,
- zmanjšana prekrvavitev možganov,
- zmanjšana toleranca za glukozo in zmanjšana občutljivost za inzulin,
- prebavne motnje,
- tromboza,
- menoragija,
- glavobol,
- ototoksičnost,
- večja dovzetnost mrežnice za svetlobo povzročene poškodbe,
- poslabšanje artritisa,
- hiperkinezija,
- občutek nemirnih nog in
- obarvanost okončin.

Raziskav o dolgoročnih posledicah je malo. Dva primera, v katerih je en bolnik več kot deset let z občasnimi tedenskimi premori prejemal melatonin v odmerku 5 mg, drugi pa 14 let dnevno 2–10 mg, nista poročala o stranskih učinkih (35).

Dve raziskavi, v katerih so udeleženci prejemali melatonin šest mesecev oz. 13–24 tednov, nista ugotovili stranskih učinkov. V velikih odmerkih pa naj bi ob dolgotrajnem jemanju povzročal zavoro izločanja spolnih hormonov (36).

V 52 tednov trajajoči dvojno slepi raziskavi, kjer so otroci z motnjami avtističnega spektra in nevrogenetskimi motnjami za lajšanje nespečnosti prejemali melatonin s podaljšanim sproščanjem v odmerku 2, 5 ali 10 mg, niso ugotavljali resnejših neželenih

učinkov, od manj resnih pa so se pojavljali utrujenost in motnje razpoloženja (37).

Vpliv na jetra

Agomelatin morda povzroča hepatitis in jetrno odpoved, zaradi česar je v prvih 24 tednih zdravljenja in ob dvigovanju odmerka potreben reden nadzor jetrnih encimov (37). Za razliko v literaturi ni navedenih podatkov, da bi melatonin lahko imel škodljiv vpliv na jetra – več raziskav navaja celo varovalni učinek. Večina omenjenih raziskav sicer ni prešla v klinično fazo in je bil preučevan učinek melatonina na miših in podganah (38–45).

Gonciarz in sodelavci so v dvojno slepo raziskavo vključili 42 bolnikov z nealkoholnim maščobnim vnetjem jeter, ki so za 12 tednov morali spremeniti svoj življenjski slog, prav tako pa so prejeli melatonin v odmerku 10 mg ali pa placebo. Ugotovili so statistično značilno znižanje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) in gamaglutamil transferaze (GGT) pri tistih, ki so prejeli melatonin. 12 tednov po prenehanju zdravljenja je ostal znižan le GGT, vrednosti ALT in AST pa so se vrnile na izhodiščne (46).

Chojnacki in sodelavci so pri bolnikih s hiperlipidemijo, ki so imeli po zdravljenju z atorvastatinom ali rosuvastatinom zvišano raven jetrnih encimov, ugotovili, da melatonin v odmerku dvakrat po 5 mg dnevno v obdobju štirih tednov statistično značilno zniža ALT, AST, GGT in holesterol v primerjavi s placebo (47).

MEDSEBOJNO DELOVANJE MELATONINA IN DRUGIH ZDRAVIL

Sproščanje NA vpliva na biosintezo melatonina, zato β -blokatorji (npr. propranolol) zavirajo izločanje melatonina (3). Učinek je odvisen od odmerka β -blokatorja (11).

Melatonin se večinoma presnavlja s hidroksilacijo, ki jo katalizira jetrni encim citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*, CYP

1A2, v manjši meri pa pri presnovi sodelujejo tudi encimi CYP2C19, CYP1A1 in CYP1B1. Presnovek 6-hidroksimelatonin se po konjugaciji s sulfatom ali glukuronidom izloči z urinom (48).

Tobak naj bi pospešil presnovo melatonina, kofein pa presnovo zavira. Zaviralca ponovnega privzema serotonina, fluvoksamin in 5-metoksiporalen, ki se uporabljata za zdravljenje luskavice, močno zavirata delovanje CYP1A2 in povzročata dvig plazemske koncentracije melatonina (48). Fluvoksamin je antidepresiv, ki je v ZDA registriran za zdravljenje obsesivno-kompulzivne motnje in socialne tesnobe motnje (19). Ugotovljeno je bilo, da 17α -etiniloestradiol *in vitro* zavira sulfatacijo melatonina, pri terapevtskih odmerkih pa naj ne bi dosegel zadostne plazemske koncentracije, da bi bil učinek opazen tudi *in vivo* (48). Nasprotno pa so v kohortni raziskavi 29 prostovoljcev ugotavljali pomembno zvišanje najvišje plazemske koncentracije melatonina ob sočasnem jemanju oralnih kontraceptivov (49).

Pri diazepamu, tamoksifenu in paracetamolu klinično pomembnih součinkovanj niso ugotovili (48). Melatonin naj bi povečal antiepileptični učinek karbamazepina, vendar nima učinka na njegovo plazemsko koncentracijo (50).

ZAKLJUČEK

Številne raziskave so bile narejene o morebitnem vplivu melatonina na izboljšanje spanja in spoznavnih sposobnosti pri bolnikih z demenco. Raziskave se razlikujejo po številu udeležencev, trajanju ter rezultatih. Glavna težava večine raziskav je premajhno število udeležencev in/ali prekratko trajanje, da bi lahko dovolj zanesljivo sklepali o uporabnosti melatonina, saj obstaja možnost, da uporaba melatonina doseže polni kronobiotski učinek šele po nekaj mesecih. Poleg tega veliko raziskav ni slepih.

Glede na ugotovitve dosedanjih raziskav sklepamo, da je melatonin morda uporaben

za blaženje motenj spanja pri bolnikih z demenco in predstavlja varnejšo izbiro v primerjavi z drugimi hipnotiki, uporabljal pa bi se lahko tudi pri odkrivanju začetne stopnje AD in upočasnitvi napredovanja

blažjega upada spoznavnih sposobnosti. Menimo, da bi bilo morebitno uporabnost treba dodatno ovrednotiti z ustreznimi raziskavami in melatonin uvrstiti v smernice za navedena stanja.

LITERATURA

1. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020; 21 (2): 67–84.
2. Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, et al. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol.* 2005; 40 (12): 911–25.
3. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, et al. Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittelforschung.* 2008; 58 (1): 1–10.
4. Pregelj P, Kores-Plesničar B, Tomori M, et al. *Psihijatrija*. 1. izd. Ljubljana: Psihijatrična klinika; 2013. p. 448.
5. Hossain MF, Uddin MS, Uddin GMS, et al. Melatonin in Alzheimer's disease: A latent endogenous regulator of neurogenesis to mitigate Alzheimer's neuropathology. *Mol Neurobiol.* 2019; 56 (12): 8255–76.
6. Moore RY. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res.* 1996; 73 (1–2): 125–30.
7. Shomerus C, Korf HW. Mechanisms regulating melatonin synthesis in the mammalian pineal organ. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1057: 372–83.
8. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trahkt I, et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: Possible mechanisms of action. *Int J Neurosci.* 2009; 119 (6): 821–46.
9. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: Localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci.* 2002; 47 (10): 2336–48.
10. Cardinali DP. Melatonin: Clinical perspectives in neurodegeneration. *Front Endocrinol.* 2019; 10: 480.
11. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res.* 2005; 38 (3): 145–52.
12. Spinedi E, Cardinali DP. Neuroendocrine-metabolic dysfunction and sleep disturbances in neurodegenerative disorders: Focus on Alzheimer's disease and melatonin. *neuroendocrinology.* 2019; 108 (4): 354–64.
13. Zhang W, Chen XY, Su SW, et al. Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2016; 37 (1): 57–65.
14. Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol.* 2010; 8 (3): 218–27.
15. Manni R, Cremascoli R, Peretti C, et al. Evening melatonin timing secretion in real life conditions in patients with Alzheimer disease of mild to moderate severity. *Sleep Med.* 2019; 63: 122–6.
16. Song J. Pineal gland dysfunction in Alzheimer's disease: Relationship with the immune-pineal axis, sleep disturbance, and neurogenesis. *Mol Neurodegener.* 2019; 14 (1): 28.
17. Lin L, Huang Q-X, Yang S-S, et al. Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (7): 14575–93.
18. Centralna baza zdravil [internet]. Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje. c2021 [citirano 2022 Feb 13]. Dosegljivo na: <http://www.cbz.si/>
19. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide*. 6th ed. Cambridge University Press; 2017.
20. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. c2016 [citirano 2021 Mar 25]; (11). Dosegljivo na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009178.pub3/full>

21. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJW, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56 (2): 239–46.
22. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2008; 299 (22): 2642–55.
23. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep.* 2003; 26 (7): 893–901.
24. Wade AG, Farmer M, Harari G, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: A 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 947–61.
25. Gehrman PR, Connor DJ, Martin JL, et al. Melatonin fails to improve sleep or agitation in a double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009; 17 (2): 166–9.
26. Savaskan E, Olivieri G, Meier F, et al. Increased melatonin 1a-receptor immunoreactivity in the hippocampus of Alzheimer's disease patients. *J Pineal Res.* 2002; 32 (1): 59–62.
27. Jansen SL, Forbes D, Duncan V, et al. Melatonin for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2006 [citirano 2021 Mar 24]; (1). Dosegljivo na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003802.pub3/abstract>
28. Marson DC, Dymek MP, Duke LW, et al. Subscale validity of the Mattis Dementia Rating Scale. *Arch Clin Neuropsychol.* 1997; 12 (3): 269–75.
29. Furio AM, Brusco LI, Cardinali DP. Possible therapeutic value of melatonin in mild cognitive impairment: A retrospective study. *J Pineal Res.* 2007; 43 (4): 404–9.
30. de Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, et al. Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010; 25 (12): 1201–8.
31. Ángeles-Castellanos M, Ramírez-Gonzalez F, Ubaldo-Reyes L, et al. Loss of melatonin daily rhythmicity is associated with delirium development in hospitalized older adults. *Sleep Sci.* 2016; 9 (4): 285–8.
32. Howell M, Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder. *Up To Date* [internet]. [citirano 2021 Mar 28]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/rapid-eye-movement-sleep-behavior-disorder>
33. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4 (1): 19.
34. Jun JS, Kim R, Byun JI, et al. Prolonged-release melatonin in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6 (4): 716–22.
35. Arendt J. Safety of melatonin in long-term use (?). *J Biol Rhythms.* 1997; 12 (6): 673–81.
36. Riha RL. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2018; 24 (6): 543–8.
37. Maras A, Schroder CM, Malow BA, et al. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018; 28 (10): 699–710.
38. Wang H, Wei W, Shen Y-X, et al. Protective effect of melatonin against liver injury in mice induced by *Bacillus Calmette-Guerin* plus lipopolysaccharide. *World J Gastroenterol.* 2004; 10 (18): 2690–6.
39. Guven A, Yavuz O, Cam M, et al. Effects of melatonin on streptozotocin-induced diabetic liver injury in rats. *Acta Histochem.* 2006; 108 (2): 85–93.
40. Vardi N, Iraz M, Öztürk F, et al. Improving effects of melatonin against on the histologic alterations of rat liver in diabetes. *Turk Klin J Med Sci.* 2007; 27 (5): 641–8.
41. Subramanian P, Babu Dakshayani K, Pandi-Perumal SR, et al. 24-hour rhythms in oxidative stress during hepatocarcinogenesis in rats: Effect of melatonin or α -ketoglutarate. *Redox Rep.* 2008; 13 (2): 78–86.
42. Cheshchevik VT, Dremza IK, Lapshina EA, et al. Corrections by melatonin of liver mitochondrial disorders under diabetes and acute intoxication in rats. *Cell Biochem Funct.* 2011; 29 (6): 481–8.
43. Zavodnik IB, Lapshina EA, Cheshchevik VT, et al. Melatonin and succinate reduce rat liver mitochondrial dysfunction in diabetes. *J Physiol Pharmacol.* 2011; 62 (4): 421–7.
44. Shokrzadeh M, Ahmadi A, Naghshvar F, et al. Prophylactic efficacy of melatonin on cyclophosphamide-induced liver toxicity in mice. *Biomed Res Int* [internet]. 2014 [citirano 2021 Nov 14]; 2014: 470425. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25101283/>
45. Moreira AJ, Ordoñez R, Cerski CT, et al. Melatonin activates endoplasmic reticulum stress and apoptosis in rats with diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0144517.

46. Gonciarz M, Gonciarz Z, Bielanski W, et al. The effects of long-term melatonin treatment on plasma liver enzymes levels and plasma concentrations of lipids and melatonin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* 2012; 63 (1): 35–40.
47. Chojnacki C, Błońska A, Chojnacki J. The effects of melatonin on elevated liver enzymes during statin treatment. *Biomed Res Int [internet].* 2017 [citirano 2021 Jun 6]; 2017: 3204504. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630863/>
48. Papagiannidou E, Skene DJ, Ioannides C. Potential drug interactions with melatonin. *Physiol Behav.* 2014; 131: 17–24.
49. Hilli J, Korhonen T, Turpeinen M, et al. The effect of oral contraceptives on the pharmacokinetics of melatonin in healthy subjects with CYP1A2 g.-163C>A polymorphism. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48 (8): 986–94.
50. Yui Kao Fong S, Gao Q, Zuo Z. Interaction of carbamazepine with herbs, dietary supplements, and food: A systematic review. *Evid Based Complement Altern Med ECAM [internet].* 2013 [citirano 2021 Apr 20]; 898261. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3760091/>

Prispelo 10. 7. 2021