*Bartosz Bilski*[1]
*Stanisław Perz*[2]
*Katarzyna Perz*[3]

# CZY EGZOGENNA MELATONINA MOŻE BYĆ SKUTECZNA W PROFILAKTYCE I LECZENIU ZABURZEŃ ZWIĄZANYCH Z PRACĄ ZMIANOWĄ I NOCNĄ?

## DOES EXOGENOUS MELATONIN PROVE TO BE EFFECTIVE IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF PATHOLOGIES ASSOCIATED WITH SHIFT AND NIGHT WORK?

[1] Z Katedry Profilaktyki Zdrowotnej
[2] Z Katedry Medycyny Ratunkowej i Katastrof
[3] Z Katedry Optometrii i Biologii Układu Wzrokowego
Akademii Medycznej im. *K. Marcinkowskiego* w Poznaniu

**Streszczenie**
W publikacji przedstawiono aktualne dane dotyczące wartości suplementacji egzogennej melatoniny u pracowników pracujących w systemie pracy zmianowej i nocnej. W przypadku badań nad skutecznością terapii melatoninowej w zaburzeniach snu, związanych z pracą zmianową, nie zawsze obserwowano dobry efekt. Wydaje się, że pozytywne skutki suplementacji egzogennej melatoniny w populacji pracowników zmianowych wymagają szerszych analiz w odniesieniu do poszczególnych zaburzeń funkcji fizjologicznych przez taki system pracy bezpośrednio powodowanych (zaburzenia snu, miesiączkowania, uszkodzenie błony śluzowej żołądka), jak i sugerowanych skutków odległych. Istotne wydaje się ponadto określenie wskazań i czynników warunkujących skuteczność tego typu postępowania u pracowników pracujących w nocy i na zmiany. Wydaje się, że istotne mogą być zindywidualizowane badania nad określonymi, indywidualnymi cechami organizmu pracownika, które mogą wpływać na tolerancję pracy zmianowej i mogą być może stanowić czynnik warunkujący wrażliwość na działanie egzogennej melatoniny. Med. Pr., 2005;56(3):257–261

Słowa kluczowe: melatonina, praca zmianowa, praca nocna

**Abstract**
The current data concerning the efficacy of exogenous melatonin treatment, especially with respect to night-shift workers, are presented. Therapy of sleep disorders experienced by night-shift workers is not always successful. To assess the results of melatonin therapy in shift workers, it is essential to perform extensive analyses of numerous physiological functions that may be affected by this work system as well as of possible late health effects in this group of workers. It is also necessary to establish indications and conditions for this kind of therapy. We may suspect that both night-shift work tolerance and efficacy of melatonin therapy are different in individual workers, and thus the choice of therapy should be based on a thorough examination of each worker's psycho-somatic conditions. Med Pr 2005;56(3):257–261

Key words: melatonin, shift work, night work

Adres autorów: Smoluchowskiego 11, 60-179 Poznań, e-mail: e-mail: bilski@amp.edu.pl
Nadesłano: 7.12.2004
Zatwierdzono: 29.03.2005
© 2005, Instytut Medycyny Pracy im. prof. *J. Nofera* w Łodzi

## WSTĘP

Szacuje się, że w obecnych czasach zatrudnienie w systemie pracy zmianowej obejmuje około 1/5 populacji pracujących. W wieku dwudziestym nastąpił niezwykle dynamiczny wzrost liczebności populacji pracującej w tym systemie. Przykładowo według Międzynarodowego Biura Pracy (ILO – rok 1978) populacja pracowników pracujących w taki sposób wzrosła o 100% w ćwierćwieczu między latami 1950 a 1974.

## FIZJOLOGICZNE DZIAŁANIA MELATONINY

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina)- źródłem tej substancji w organizmie człowieka są przede wszystkim: szyszynka oraz komórki APUD przewodu pokarmowego. Wyizolowana została ona z szyszynki wołowej w połowie XX w. (1,2). Melatoninie przypisuje się wiele funkcji fizjologicznych, zaś drogi jej działania wydają się bardzo złożone:

a) stanowi ona typowy hormon wydzielany do krwi i działający poprzez receptory,

b) wykazuje ponadto działanie parakrynne i autokrynne,

c) pewna część melatoniny wydzielana jest bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego (3).

Wśród istotnych zaburzeń związanych z pracą zmianową, na które wpływać może podawanie egzogennej melatoniny, mogą być zaburzenia snu. Endogenna melatonina reguluje dobowy rytm snu i czuwania poprzez

wpływ na jądro nadskrzyżowaniowe w obrębie podwzgórza (3–5). Głównym czynnikiem warunkującym wydzielanie endogennej melatoniny jest ekspozycja na światło, przy czym jej synteza zachodzi przede wszystkim w czasie, gdy do siatkówki ono nie dociera. Światło, nawet w małym natężeniu, silnie hamuje produkcję i wydzielanie melatoniny przez szyszynkę (6–8). Stężenie melatoniny decyduje o fazie rytmu okołodobowego, warunkując powtarzanie się rytmów biologicznych, zgodnych ze zmianami dnia i nocy. Dla dnia charakterystyczne jest niskie wydzielanie tego hormonu przez szyszynkę (1/8–1/6 nocnego stężenia maksymalnego). Jego fizjologiczne stężenie we krwi charakterystycznie zaczyna się zwiększać między godzinami 19. i 22. osiągając maksimum między godzinami 1. a 3. w nocy. Melatonina poza wpływem na aktywność sen–czuwanie wykazuje między innymi działanie przeciwnowotworowe, antyoksydacyjne oraz miejscowe, zmniejszające patologie przewodu pokarmowego (9–14). Wykazano przykładowo podwyższone ryzyko raka piersi i jelita grubego u kobiet pracujących w systemie zmianowym (15,16). Zapewne zaburzenia rytmów biologicznych i zachowań związanych z odżywianiem wpływają na charakterystyczne patologie ze strony przewodu pokarmowego u pracujących w nocy i na zmiany – w badaniach doświadczalnych wykazano, że miejscowe podawanie melatoniny działa profilaktycznie na owrzodzenia żołądka (17). Melatonina wytwarzana w przewodzie pokarmowym stanowi znaczny odsetek ilości tej substancji krążącej w organizmie po posiłku oraz po podaniu tryptofanu. Melatonina wpływa na funkcję i regenerację nabłonka przewodu pokarmowego, wpływa na układ immunologiczny jelita oraz zmniejsza napięcie jego mięśniówki. Być może również to okołodobowe zaburzenia stężenia melatoniny przekładają się na tak charakterystyczne zaburzenia miesiączkowania i owulacji kobiet pracujących w tym systemie (18). Stwierdzono bowiem, że bardzo charakterystyczne są regularne wahania jej stężenia we krwi kobiet, związane z cyklem miesięcznym. Największe jej stężenie występuje bowiem podczas krwawienia, a najmniejsze podczas jajeczkowania (19).

## ZABURZENIA SNU W PRACY ZMIANOWEJ I NOCNEJ

Stwierdzono, że pracownicy po zmianie nocnej statystycznie śpią krócej o 2 godziny, niekiedy skracają ten czas nawet o 4 godziny (20). Wykazano, że sen w porze dziennej posiada inną strukturę (21). U pracowników zmianowych, pracujących w nocy, występują problemy z zasypianiem w dzień, po zakończeniu pracy, jednocześnie podczas pracy nocnej osoby te odczuwają znużenie i senność. Sen w dzień, po powrocie z nocnej zmiany, przypada na najmniej korzystną porę (m.in. wzrost temperatury ciała, tzw. zakazana strefa snu – ang. forbidden sleep zone – związaną z najniższą skłonnością do snu oraz wpływ tzw. synchronizatora społecznego). Dla pory dziennej charakterystyczne jest skrócenie czasu trwania snu lub jego dzielenie na dwie części. Po przyjściu do domu pracownik stara się możliwie szybko pójść spać, a kolejnym, charakterystycznym okresem dla snu jest pora poobiednia.

Przy takiej różnorodności potencjalnych działań melatoniny niezwykle cenna wydaje się analiza, które z zaburzanych przez pracę zmianową i nocną funkcji organizmu mogłaby ograniczyć suplementacja egzogennej melatoniny?

Działanie nasenne melatoniny opisywane jest już od lat sześćdziesiątych dwudziestego wieku (22). Istotna obok takiego działania jest jej mała toksyczność. Wyniki niektórych badań sugerują, że egzogenna melatonina wykazuje działanie nasenne wówczas, gdy poziomy we krwi melatoniny endogennej są niskie (pora dzienna) (23). Melatonina w stężeniach od 0,1–240 mg wpływa na subiektywną ocenę jakości snu w dzień i senności w tym czasie (20, 24,25), a także wydłuża czas drzemki popołudniowej. Melatonina w dawkach od 0,3–5 mg wydłuża całkowity czas snu w porze dziennej. W dość skąpej ilości analiz badano z użyciem polisomnografii wpływ melatoniny na sen w porze dziennej (26). W dwóch badaniach oceniano wpływ melatoniny na czterogodzinne drzemki w dzień. Stwierdzono, że melatonina zmniejszała czas zasypiania i zwiększała efektywność snu (26). Zmiany w badaniu elektroencefalograficznym pod wpływem doustnego podania 5 mg melatoniny około godziny 13. po powstrzymaniu się od snu w porze nocnej mają podobny charakter do powodowanych przez benzodiazepiny (27). Stwierdzono, że suplementacja egzogennej melatoniny wpływa na czas i jakość drzemki popołudniowej (28). W badaniu grupy policjantów pracujących przez siedem dni w godzinach nocnych stwierdzono, że dawka 5 mg przyspieszała zasypianie w dzień i zwiększała czujność w godzinach porannych. Niestety, szybkość zdolności pamięciowe, i efektywność sprostania obciążeniu umysłowemu spadały po podaniu tego środka. W tym pojedynczym badaniu wykazano więc poprawę w odniesieniu do pojawiania się stanów sen–czuwanie natomiast dalszych analiz wymaga wpływ melatoniny na zachowa-

nie i możliwości umysłowe (29). W innych badaniach u pracowników nocnych nie stwierdzono pozytywnego efektu podawania 6 mg melatoniny na szybkość zasypiania oraz długość i jakość snu. Podejmowano próby podawania melatoniny rano, po zakończeniu pracy, oczekując łatwiejszego zasypiania, lepszego wypoczynku i w związku z tym mniejszych problemów z adaptacją do pracy nocnej. W jednym z badań stosowano również ograniczanie ekspozycji na światło po zakończeniu pracy w nocy (ciemne okulary) (30). W innych badaniach uzyskano niewielki efekt w odniesieniu do ułatwienia zasypiania w ciągu dnia, jednakże nie stwierdzono lepszej adaptacji do pracy w nocy u osób leczonych melatoniną lub melatoniną i ograniczaniem ekspozycji na światło (30,31). W pojedynczych badaniach stwierdzono, że melatonina często korzystnie wpływa na sen dzienny po pierwszej przepracowanej nocy, natomiast przy kolejnych pojawiać się może efekt tolerancji. Nie uzyskano oczekiwanych efektów podczas prób stosowania melatoniny i fototerapii u chorych z zespołem przewlekłego zmęczenia (32).

Podkreślić należy, że w przypadku zaburzeń snu najlepsze wyniki jednak uzyskiwano w jego wrodzonych zaburzeniach (zespół Rett) oraz w ograniczaniu związanych z obserwowanym u osób starszych zmniejszeniem wydzielania melatoniny. W przypadku badań nad skutecznością terapii melatoninowej zaburzeń snu związanych z pracą zmianową lub przemieszczaniem się pomiędzy strefami czasowymi nie zawsze obserwowano korzystny efekt.

Najczęściej zalecanym przez podręczniki farmakologii schematem dawkowania melatoniny w celu ograniczenia skutków pracy zmianowej jest podawanie jej w dawce między 1 a 6 mg na jedną godzinę przed snem (33). Ważne jest, że na efekty należy poczekać nawet ponad 2 tygodnie.

Dobre efekty obserwuje się natomiast stosując melatoninę u osób podróżujących w celu ułatwienia dostosowania własnego rytmu biologicznego do strefy czasowej, w której aktualnie przebywają. W przypadku najmniej korzystnej dla organizmu zmiany stref czasowych – czyli przy locie na wschód – najczęściej zaleca się następujące dawkowanie tego środka:

- 2 dni przed zmianą stref czasowych około godziny 19-stej dawka 1–6 mg,
- po zmianie strefy – przez 4 dni na godzinę przed snem ta sama dawka.

W przypadku lotu w kierunku zachodnim – przez 4 dni po przylocie na godzinę przed snem dawka 1–6 mg.

Egzogenna melatonina jest to lek stosunkowo dobrze tolerowany, objawy niepożądane występują rzadko (bóle głowy, senność, splątanie, obniżenie temperatury ciała, koszmary senne). Przeciwwskazania obejmują: nadwrażliwość na lek, choroby wątroby (miejsce metabolizmu melatoniny), stan po spożyciu alkoholu. Nie zaleca się także stosowania melatoniny u dzieci, kobiet w ciąży i karmiących piersią (33). Melatonina z reguły stosowana jest w formie doustnej (tabletki), jednakże prowadzi się badania nad jej zastosowaniem w formie transdermalnej (plastry) (34).

Interesujący z punktu widzenia praktycznego może być hamujący wpływ β-adrenolityków na wydzielanie melatoniny, co jest związane z działaniem noradrenaliny (przez wiązanie z receptorem β-adrenergicznym komórek szyszynki), jako jednego z neurotransmiterów pobudzających wydzielanie melatoniny (3).

O ile leczenie melatoniną nie budzi zasadniczych wątpliwości u osób z wrodzonymi zaburzeniami snu, u podróżujących, czy też jako leczenie wspomagające w onkologii, to zastosowanie melatoniny u pracowników zmianowych zmusza do pewnych refleksji. Z jednej strony możemy uzyskać złagodzenie dolegliwości związanych z zaburzeniem rytmu snu i czuwania (chociaż jak wspomniano efekty nie są rewelacyjne). Atrakcyjne wydaje się też odniesienie do badań dotyczących ochronnej roli melatoniny przed procesem kancerogenezy oraz jej korzystny wpływ na układ immunologiczny. Powinniśmy zadać sobie pytanie, czy leczenie farmakologiczne to wszystko, co możemy zaoferować osobom pracującym w systemie zmianowym? Zdaniem autorów w tej grupie pacjentów w pierwszej kolejności powinniśmy położyć nacisk na szeroko rozumianą profilaktykę pierwotną, polegającą na ograniczeniu pracy w nocy do niezbędnego minimum, zapewnieniu pracownikom zmianowym dostatecznie długiego okresu wypoczynku po zakończeniu pracy w nocy, właściwą organizację pracy nocnej, podawanie ciepłych posiłków o tej porze (bardzo rzadka sytuacja na przykład w placówkach służby zdrowia) oraz zdecydowanemu ograniczeniu pracy zmianowej u starszych wiekiem pracowników. Istotne są w tym kontekście uwarunkowania prawne, regulujące pracę zmianową oraz aspekty ekonomiczne – wobec niskich zarobków. W wielu dziedzinach, dla zwiększenia dochodów, pracownicy (polska służba zdrowia!) są gotowi podejmować dodatkowe obowiązki, zwłaszcza w ramach dyżurów nocnych (czasem w kilku niezależnych zakładach pracy), pełnionych niezależnie od pracy w pełnym wymiarze czasu. Stwarza to poważne zagrożenie dla zdrowia psychofizycznego pracowników, ale

również, w zależności od rodzaju pracy, może powodować zagrożenie dla innych osób (kierowcy przekraczający dopuszczalne normy czasu pracy, lekarze dyżurujący bez należytego wypoczynku). W takich sytuacjach raczej trudno spodziewać się sukcesów leczenia farmakologicznego.

Wydaje się, że pozytywne skutki suplementacji egzogennej melatoniny w populacji pracowników zmianowych wymagają szerszych analiz w odniesieniu do poszczególnych zaburzeń funkcji fizjologicznych przez taki system pracy bezpośrednio powodowanych (zaburzenia snu, miesiączkowania, uszkodzenie błony śluzowej żołądka), jak i sugerowanych skutków odległych. Istotne wydaje się ponadto określenie wskazań i czynników warunkujących skuteczność tego typu postępowania u pracowników pracujących w nocy i na zmiany. Wydaje się, że istotne mogą być zindywidualizowane badania nad określonymi, indywidualnymi cechami organizmu pracownika, które mogą wpływać na tolerancję pracy zmianowej i mogą, być może, stanowić czynnik warunkujący wrażliwość na działanie egzogennej melatoniny.

## PIŚMIENNICTWO


1. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y.: Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. J. Am. Chem. Soc., 1958;80:2587
2. Lerner A.B., Case J.D., Heinzelmann R.V.: Structure of melatonin. J. Am. Chem. Soc., 1959;81:6084–6085
3. Reiter R.J.: Melatonin: clinical relevance. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol., 2003;17(2):273–285
4. Bochenek A., Reicher M., Łasiński W. [red.]: Anatomia człowieka. T. IV. Ośrodkowy układ nerwowy. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1993
5. Turek F.W., Gillette M.U.: Melatonin, sleep and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. Sleep Med., 2004;5(6):523–532
6. Reiter R.J.: The mammalian pineal gland as an end organ of the visual system. W: Wettenberg L. [red.]. Light and Biological Rhythms in Man. Pergamon Press, Oxford1993, ss. 145–150
7. Anisimov V.N.: The role of pineal gland in breast cancer development. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 200346(3):221–234
8. Glickman G., Levin R., Brainard G.C.: Ocular input for human melatonin regulation: relevance to breast cancer. Neuroendocrinol. Lett., 2002;Supl. 2:17–22
9. Tan D.X., Chen L.D., Poeggler B.: Melatonin: a patent, endogenous hydroxyl radical scavenger. Endocr. J. 1993;1:57–63
10. Bubenik G.A., Blask D.E., Brown G.M.: Prospects of the clinical utilization of melatonin. Biol. Signals Recept., 1998;7(4):195–219
11. Lissoni P., Chilelli M., Villa S.: Five years survival in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. J. Pineal Res., 2003;35(1):12–15
12. Lissoni P., Vaghi M., Ardizzoia A.: A phase II study of chemoneuroimmunotherapy with platinum, subcutaneous low-dose interleukin-2 and the pineal neurohormone melatonin (P.I.M.) as a second-line therapy in metastatic melanoma patients progressing on dacarbazine plus interferon-alpha. In Vivo, 2002;16(2):93–96
13. Yuan L., Collins A.R., Dai J.: MT(1) melatonin receptor overexpression enhances the growth suppresive effect of melatonin in human breast cancer cells. Mol. Cell. Endocrinol., 2002;192(1–2):147–156
14. Siu S.W., Lau K.W., Tam P.C., Shiu S.Y.: Melatonin and prostate cancer cell proliferation: interplay with castration, epidermal growth factor, and androgen sensitivity. Prostate, 2002;52(2):106-122
15. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E., Willett W.C., Hunter D.J., Kawachi I. i wsp.: Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. J. Natl. Cancer Inst., 2003;95(11):825–828
16. Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E., Willett W.C., Hunter D.J., Kawachi I. i wsp.: Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. J. Natl. Cancer Inst., 2001;93(20):1563–1568
17. Brzozowska I.: Rola melatoniny w leczeniu doświadczalnych wrzodów żołądka [praca doktorska]. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2001
18. Uehata T., Sasakawa M.: The fatigue and maternity disturbances of night workwomen. J. Hum. Ergol., 1982;11:465–474
19. Wetterberg L., Arendt J., Paunier L., Sizonenko P., Donsellar W., Heyden T.: Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1976; 42(1):185–188
20. Akerstedt T.: Work schedules and sleep. Experientia, 1984;40:417–422
21. Dahlgren K.: Adjustment of circadian rhythms and EEG sleep functions to day and night sleep among permanent nightworkers and rotating shiftworkers. Psychopsysiology, 1981;18:381–391
22. Lerner A.B., Case J.D.: Intersociety symposium on new and neglected hormones: melatonin. Federation Proceedings, 1960;19:590–592
23. Dawson D., Encel N.: Melatonin and sleep in humans. J. Pineal Res., 1993;15:1–12
24. Dinges D.F., Pack F., Williams K.: Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. Sleep, 1997;20:267–277
25. French J., Hudges R., Whitmore J., Neville K., Strollo P., Reiter R.J.: Diurnal melatonin induced effect on oral temperature and subjective fatigue. Sleep Res., 1993;22:83.
26. Hughes R.J., Badia P.: Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. Sleep, 1997;20:124–131
27. Dijk D.J., Roth C., Landolt H.P.: Melatonin effect on daytime sleep in men: suppresion of EEG low frequency activity and enhancement of spindle frequency activity. Neurosci. Lett., 1995;201:13–16
28. Nave R., Peled R., Lavie P.: Melatonin improves evening napping. Eur. J. Pharmacol., 1995;275:213–216

29. Folkard S., Monk T.H.: Hours of Work: Temporal factors in work-scheduling. John Wiley&Sons Ltd., New York 1985
30. Yoon I.Y., Song B.G.: Role of morning melatonin administration and attenuation of sunlight exposure in improving adaptation of night-shift workers. Chronobiol. Int., 2002;19(5):903–913
31. Sharkey K.M., Fogg L.F., Eastman C.I.: Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. J. Sleep Res., 2001;10(3):181–192
32. Williams G., Waterhouse J., Mugarza J.: Therapy of circadian rhythm disorders in chronic fatigue syndrome: no symptomatic improvement with melatonin or phototerapy. Eur. J. Clin. Invest., 2002;32(11):831–837
33. Pharmindex. Brevier 2/2004. Medimedia, Warszawa 2004
34. Andega S., Kanikkannan N., Singh M.: Comparison of the effect of fatty alcohols on the permeation of melatonin between porcine and human skin. J. Control Release, 2001;77(1–2):17–25