

ROMAN LECHOWSKI, PRZEMYSŁAW DZIEKAN, KOUROU DEMBELE

Melatonina w leczeniu rogowacenia ciemnego u jamników

Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Wydziału Weterynaryjnego SGGW, ul. Grochowska 272, 03-849 Warszawa

Lechowski R., Dziekan P., Dembele K.

Treatment of acanthosis nigricans in dachshunds with melatonin

Summary

The purpose of the research was to investigate the efficacy of the treatment of acanthosis nigricans in dachshunds with orally administered melatonin. The studies were performed on 32 dogs aged from 14 months to 7 years. The animals were divided into 2 groups: I – 21 dogs aged up to 2 years with a juvenile form of the disease, and II – 11 dogs over 2 years old with symptoms of acanthosis nigricans. Melatonin was given orally at a dose of 3 mg per dog daily for 7 days and subsequently twice a week at the same dose for the next 9 weeks. A clinical examination was performed after 5 and 10 weeks of the treatment. The results obtained showed that in the dogs with acanthosis nigricans younger than 2-years of age administration of melatonin was associated with significant clinical improvement. In older dogs this treatment was not effective. No side effects were noted during treatment.

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest hormonem wydzielanym przez szyszynkę. Syntetyzowana jest w wyniku pobudzenia receptorów beta adrenergicznych z tryptofanu. Pośrednimi metabolitami są 5-hydroktryptofan, serotonina i N-acetyloserotonina (cyt. 2). Wydzielanie melatoniny przez szyszynkę regulowane jest przez cAMP oraz wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia (17). Również sama melatonina wpływa na poziom wapnia w surowicy (11). Niektóre metabolity kwasu arachidonowego pobudzają wytwarzanie melatoniny. Najważniejszą rolę przypisuje się prostaglandynie PGE₂, która działając na receptory pre- i postsynaptyczne zwiększa syntezę N-acetylotransferazy serotoninowej, a przez to melatoniny (cyt. 2).

Struktura biochemiczna melatoniny znana jest od 1959 r. (12), lecz dopiero w ostatnim okresie zainteresowanie tym związkiem jako ewentualnym lekiem bardzo wzrosło. Wiąże się to z licznymi doniesieniami na temat skuteczności jego działania w leczeniu bezsenności, regulacji cyklu płciowego, działaniu immunomodulacyjnym (12) i antyoksydacyjnym (13). Wykazano, że melatonina znajduje się także w algach (1, 6). Stężenie melatoniny w organizmie zmienia się zarówno w rytmie dobowym jak i rocznym. U krów najwyższe stężenia wykazano zarówno w nocy jak i w dzień w marcu (4), zaś u psów rytm dobowy jest podobny jak u człowieka (15).

Wykazano, że u owiec melatonina powoduje zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, liczby hematokrytowej, obniżenie poziomu jonów potasowych oraz wzrost stężenia jonów sodowych i białka całkowitego (5). Wiele badań przeprowadzono nad wpływem melatoniny na stan okrywy włosowej i skóry (3, 16, 18).

Wykazano, że oddziałuje ona na mieszki włosowe w różnicowaniu sezonowym okrywy włosowej u jeleni (16). U lisów i szopów melatonina wpływa na przyspieszenie usuwania dojrzałych włosów i zwiększony porost włosa podszyciowego (3), przy czym najwyraźniej zmiany te są widoczne w miesiącach letnich (18). Istnieją doniesienia o korzystnym działaniu melatoniny w leczeniu dermatozy brzegów małżowin usznych u psów (cyt. 7).

Melatonina znalazła również zastosowanie w leczeniu rogowacenia ciemnego u jamników (10). Związek ten podawany był pozajelitowo, przy czym autorzy nie różnicowali stadiów choroby oraz nie precyzowali okresu leczenia. Ponieważ pozajelitowe stosowanie melatoniny wiąże się ze zwiększonym stresem jak również dostępność preparatu jest bardzo ograniczona, postanowiono sprawdzić, czy forma do stosowania doustnego może znaleźć zastosowanie w leczeniu rogowacenia ciemnego u psów oraz określić minimalny okres jego stosowania.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 32 psów rasy jamnik krótkowłosa (14 samic i 18 samców) w wieku od 14 miesięcy do 7 lat. U wszystkich zwierząt występowały kliniczne objawy rogowacenia ciemnego pod postacią przebarwień skóry na kolor grafitowy, zgrubienie przekraczające trzykrotnie grubość fałdu skóry okolicznych tkanek oraz różnego stopnia zliszajowacenie, niejednokrotnie z cechami głębszego uszkodzenia i wtórnych zakażeń objawiających się cechami zapalenia powierzchownej warstwy skóry.

Zwierzęta podzielono na 2 grupy w zależności od wieku: grupa I: 21 psów w wieku do 2 lat z objawami tzw. rogowacenia młodzieńczego, grupa II: 11 psów w wieku



Ryc. 1. Jamnik z objawami rogowacenia ciemnego młodzieńczego (grupa I) przed leczeniem

biała ($12,3 \pm 2,11$ mm). Obserwowano cechy zliszajowacenia bez uchwytnych klinicznie uszkodzeń (ryc. 1).

W grupie II zmiany zlokalizowane były w dołach pachowych, przebarwienia przechodziły także na okolice mostkową i klatkę piersiową. Objawy przebarwień i zgrubienia skóry występowały również w okolicach pachwinowych (ryc. 2). Średnica zmian wynosiła $92,4 \pm 33,2$ mm. W miejscu zmian grubość fałdu skóry wynosiła $16,93 \pm 2,74$. Skóra wykazywała cechy zliszajowacenia z charakterystycznymi pęknięciami i cechami odczynu zapalnego. W dwóch przypadkach występowało dodatkowo przebarwienie skóry brzucha, uszu oraz znaczne przerzedzenia włosa i świąd. W obu przypadkach w badaniu mikologicznym stwierdzono występowanie grzybów z rodzaju *Malassezia sp.* Wszystkie psy w tej grupie były uprzednio leczone ogólnie (glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, leki tyreostatyczne) oraz miejscowo (maści zawierające glikokortykosteroidy, antybiotyki i środki przeciwgrzybicze oraz keratolityczne) ze zmiennym skutkiem.

Zastosowany do badań preparat melatoniny (Melatonin, Shiff Products, USA) podawano doustnie w dawce 3 mg na psa dziennie przez pierwszy tydzień, a następnie 2 razy w tygodniu przez 9 tygodni. Oceny klinicznej dokonywano po 5 oraz 10 tygodniach podawania leku, uwzględniając stan skóry, naskórka, okrywy włosowej, wielkość zmian, grubość fałdu skóry w dole pachowym w milimetrach. Brano także pod uwagę informacje uzyskane od właściciela o stanie ogólnym zwierząt podczas leczenia (apetyt, pragnienie, żywotność), ze szczególnym uwzględnieniem tolerancji leku (wymioty, biegunka, skórne odczyny alergiczne itp.).

Podczas stosowania melatoniny nie podawano psom innych leków ani nie stosowano leczenia miejscowego.

powyżej 2 lat z objawami rogowacenia wieku dojrzałego, u których zmiany skórne utrzymywały się średnio od około 2 lat.

W grupie I zmiany zlokalizowane były w okolicach dołów pachowych i charakteryzowały się przebarwieniami na obszarze o średnicy $56,8 \pm 23,2$ mm, skóra była zgru-

Wyniki liczbowe poddano analizie statystycznej przy użyciu analizy wariancji, zaś dane jakościowo-ilościowe testem χ^2 przyjmując poziom istotności 0,05.

Wyniki i omówienie

Ocena skuteczności leczenia preparatem melatoniny dokonana po 5 tygodniach stosowania wykazała, że jedynie w grupie I całkowite cofnięcie się zmian uzyskano u 5 zwierząt (23,8%), znaczną poprawę u 11 (52,4%) oraz brak efektów u 5 zwierząt (23,8%). W grupie II wyniki kształtowały się odpowiednio 1 (9%), 3 (27,3%) oraz 8 (72,7%). Końcowe efekty stosowania melatoniny oceniane po 10 tygodniach leczenia przedstawiono w tab. 1.

W grupie I średnica przebarwień uległa zmniejszeniu do $15,8 \pm 2,1$ mm, skóra stała się gładka i aksamitna o grubości na całym obszarze takiej samej jak skóra niezmienniona (tab. 2). Powierzchnia skóry wykazywała prawidłową wilgotność, nie stwierdzono cech zliszajowacenia, złuszczenia (ryc. 3). W 2 przypadkach mimo przejściowej poprawy po 5 tygodniach stosowania melatoniny zmiany ponownie nasiliły się i uznano leczenie za nieskuteczne.

W grupie II w 3 przypadkach stwierdzono całkowite ustąpienie zmian barwnikowych, lecz skóra wykazywała jeszcze cechy zaczerwienienia i zgrubienia. W 2 przypadkach po 5 tygodniach stosowania leku uzyskano ograniczenie rozległości zmian do 30 mm oraz korzystne zmiany powierzchni skóry pod postacią wygładzenia, ustąpienia zliszajowacenia i stanu zapalnego. Fałd skóry objętej zmianami był jednak 2 krotnie grubszy od okolicznej niezmiennionej skóry (tab. 2). U zwierząt tych zalecono kontynuowanie leczenia w dawce podtrzymującej przez następne 5 tygodni.

Tab. 1. Wyniki leczenia rogowacenia ciemnego u jamników doustnym preparatem melatoniny oceniane po 10 tygodniach

Badana grupa	Całkowite wyleczenie	Znaczna poprawa	Brak efektów leczenia
I (n = 21)	16 (76,2%)	3 (14,3%)	2 (9,5%)
II (n = 11)	3 (27,3%)*	2 (18,2%)	6 (54,5%)*
Razem (n = 32)	19 (61,3%)	5 (15,6%)	8 (25%)

Objaśnienie: * $p \leq 0,05$.

Tab. 2. Grubość fałdu skóry (mm) u psów otrzymujących melatoninę

Badana grupa	Przed leczeniem	5 tygodni	10 tygodni
I (n = 21)	$12,34 \pm 2,11$	$7,42 \pm 1,82^*$	$3,41 \pm 0,83^*$
II (n = 11)	$16,93 \pm 2,74$	$14,92 \pm 1,28$	$7,31 \pm 2,01^*$

Objaśnienie: *istotność różnic między grubością fałdu skóry przed podjęciem leczenia oraz po 5 i 10 tygodniach $p \leq 0,05$.

W 8 przypadkach, w tym 1, u którego występowało zakażenie *Malassezia*, zmiany nie uległy cofnięciu doszło natomiast do rozprzestrzenienia się przebarwień i dalszej utraty włosa. Leczenie melatoniną przerwano po 5 tygodniach ze względu na brak efektów. Na uwagę zasługuje fakt, że psy w obydwu grupach podczas przyjmowania melatoniny nie wykazywały żadnych objawów ubocznych zaś w opinii właścicieli były żywsze, miały lepszą kondycję, temperament zrównoważony i wykazywały lepszy apetyt.

Mechanizm działania melatoniny polega na hamowaniu wydzielania MSH (melanocyte stimulating hormone) i jest podobny do efektu uzyskiwanego po zastosowaniu glikokortykosteroidów (cyt. 10). Z tego względu jej zastosowanie w leczeniu rogowacenia ciemnego u psów było przedmiotem badań Mullera i wsp. (10), przy czym autorzy ci ograniczyli się jedynie do stosowania preparatu pozajelitowo w dawce 2 mg/psa. W niniejszych badaniach wybór postaci leku do stosowania doustnego wiązał się przede wszystkim z wygodą jego stosowania oraz dostępnością. Zastosowana dawka (3 mg/psa) była o 50% wyższa od dotychczas zalecanej. Wynikało to z mniejszej biodostępności leku po podaniu doustnym w tak małej dawce. Yeleswarm i wsp. (19) wykazali, że melatonina podawana doustnie w dawce 10 mg/kg m.c. wchłania się w 100%, ale już w dawce 1 mg/kg m.c. jej biodostępność obniża się do 16,9%. Z kolei Kennaway i wsp. (9) stwierdzili, że u owiec i kóz dostępność melatoniny zastosowanej doustnie i pozajelitowo jest zbliżona. Uzyskane wyniki kliniczne przy stosowaniu preparatu doustnego w kontekście danych literaturowych (8, 19) mogą wskazywać na podobne efekty u psów.

Ocena kliniczna dokonana po 5 tygodniach stosowania melatoniny wskazała, że całkowite wyleczenie w grupie I uzyskano jedynie w 5, a w grupie II w 1 przypadku. Wskazuje to na fakt, że okres ten przy stosowaniu doustnym melatoniny jest za krótki. Ostateczne wyniki postępowania oceniane po 10 tygodniach stosowania leku (tab. 1) wskazują, że jest to minimalny okres podawania preparatu w celu uzyskania korzystnych zmian. Dotyczy to w szczególności zwierząt z rogowacieniem młodzieńczym (ryc. 3).

Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie melatoniny u zwierząt do 2 roku życia przynosi wyraźne korzystne efekty kliniczne. U zwierząt starszych, u których zmiany skórne mają najczęściej charakter prze-



Ryc. 2. Jamnik z objawami rogowacenia ciemnego utrzymującym się od ponad 2 lat. W tym przypadku zastosowanie melatoniny nie przyniosło żadnych efektów klinicznych



Ryc. 3. Jamnik przedstawiony na ryc. 1 po 10 tygodniach otrzymywania melatoniny

rostowy działanie leku w zastosowanej dawce i okresie jest ograniczone. Nie wykazano niekorzystnego działania melatoniny na stan ogólny zwierząt po 10 tygodniowym stosowaniu jak również nie zaobserwowano różnic w działaniu preparatu u samców i samic. Biorąc pod uwagę ograniczoną biodostępność leku w tak małej dawce po podaniu doustnym (19) wskazane jest określenie klinicznego działania melatoniny w tej grupie zwierząt w dawce wielokrotnie wyższej.

Piśmiennictwo

- Balzer I., Hardeland R.: *Botanica Acta*, 109, 180, 1996.
- Bidzińska B., Szymczak J., Tupikowska G., Milewicz A.: *Pol. Tyg. Lek.* 47, 1026, 1992.
- Blomsedt L., Valtonen M., Polonen I., Jalkanen L.: *Finsk Palastideskrift* 22, 158, 1988.
- Borghesse A., Barile V. L., Terzano G. M., Pilla A. M., Parmeggiani A.: *Proc. 4th World Buffalo Congr.*, Sao Paulo, Brasil, 3, 528, 1994.
- Durotoye L. A., Rodway R. G.: *Vet. Arch.* 66, 87, 1996.
- Fuhrberg B., Balzer I., Hardeland R., Werner A., Luning K.: *Planta*, 1, 125, 1996.
- Greek J. S.: *Vet. Med.* 91, 1021, 1996.
- Guillaume D., Rio N., Toutain P. L.: *Am. J. Physiol.*, 268, 1236, 1995.
- Kennaway D. J., Seamark R. F.: *Aust. J. Biol. Sci.* 33, 349, 1980.
- Muller G. H., Kirk R. W., Scott D. W.: *Small Animal Dermatology*, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1989.
- Pablos M. I., Perezgallardo L., Agapito M. T., Recio J. M.: *Comp. Biochem. Physiol.* 112, 339, 1995.
- Pfitzer S., Boll M.: *Ernährungs – Umsch.*, 43, 398, 1996.
- Reiter R. J., Chen L. D., Poeggeler B. H., Barlowalden E., Sewerynek E., Melchiorri D.: *Antioxidants Health Dis.* 3, 513, 1996.
- Robinson J. I., Aitken R. P., Atkinson T., Wallace J. M., McNeilly A. S.: *J. Reprod. Fert.* 107, 17, 1996.
- Saaf J., Watterberg L., Backstrom M., Sundwak A.: *J. Neurol. Trans.* 49, 281, 1980.
- Thornton M. J., Kato S., Hibberts N. A., Brinklow B. R., Ludon A. S. L., Randal V. A.: *J. Exp. Zool.*, 6, 452, 1996.
- Tsouza T., Dryer S. E.: *Nature*, 6587, 165, 1996.
- Xiao Y., Forsberg M., Laitinen J. T., Valtonen M.: *J. Reprod. Fert.* 105, 9, 1995.
- Yeleswarm K., McLaughlin L. G., Knipe J. O., Schabdach D.: *J. Pineal Res.* 22, 45, 1997.

Adres autora: dr hab. Roman Lechowski, ul. Rosy Bailly 13 m. 16, 01-494 Warszawa