

# Uspokajające i przeciwłękowe działanie melatoniny w niektórych przypadkach zaburzeń behawioralnych u psów i kotów\*)

RAFAŁ ZAŃ, ZBIGNIEW ROLIŃSKI, CEZARY KOWALSKI, IWONA ZADRZYŃSKA\*,  
JACEK ANDRYCHIEWICZ\*\*, MACIEJ DUDA\*\*\*, GRZEGORZ OPIELAK\*\*\*\*

Zakład Farmakologii, Katedra Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP,  
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

\*Przychodnia Weterynaryjna, ul. Kosynierów 22, 21-040 Świdnik

\*\*Specjalistyczny Gabinet Weterynaryjny „Ajawet”, ul. Popieluszki 8, 20-052 Lublin

\*\*\*Lecznica dla zwierząt, ul. Ciągłe 3, 26-050 Samsonów

\*\*\*\*Katedra i Zakład Anatomii Człowieka UM, ul. Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin

Zań R., Roliński Z., Kowalski C., Zadrzyńska I., Andrychiewicz J., Duda M., Opielak G.

## Tranquilizing and anxiolytic effect of melatonin in cases of abnormal behavior in cats and dogs

### Summary

Melatonin (MT), a hormone synthesized in the pineal gland, regulates a number of physiological processes in mammals. The range of clinical applications of the synthetic analogue of the hormone in both humans and animals is increasing. This paper, based on our observations, describes the applicability of MT in tablets in various cases of abnormal behavior of cats and dogs. Cases in which the efficacy of MT was confirmed include, among others, the animal's anxiety caused by excessive noise, by being left alone at home, and by transportation. Other disturbances in which the drug can be applied include excessive excitability of cats and dogs in the postoperative period resulting in breaking the stitches or licking fresh surgical wounds, as well as various types of stereotypies, such as the animal chasing its own tail, dermatitis caused by obsessive licking, or aggression towards other animals or the owner. An additional argument in favor of applying MT in cats and dogs is its virtual non-toxicity.

**Keywords:** melatonin, clinical applications, dogs, cats

Melatonina (MT, N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest hormonem syntetyzowanym w szyszynce z tryptofanu. Proces ten zachodzi u wszystkich kręgowców. MT reguluje cały szereg procesów metabolicznych i endokrynalnych oraz odpowiada za wiele zachowań behawioralnych (17, 40). Przyjmuje się, że MT jest hormonem, który reguluje rytm dobowy dzień–noc oraz biorytmy sezonowe, tak istotne u zwierząt. Wykazano również, że MT może być biologicznym modulatorem nastroju, snu, zachowań seksualnych i reprodukcyjnych u zwierząt, procesów immunologicznych oraz może również uczestniczyć w zjawisku starzenia się organizmu (6, 11, 26). Uważa się, że hormon ten niezależnie od swoich funkcji endokrynalnych może wywierać działanie uspokajające, przeciwłękowe, przeciwdrgawkowe i przeciwbólowe (3, 17). MT wywiera działanie poprzez swoje receptory błonowe – MT1 i MT2 sprzężone z białkami regulacyjnymi (białka G) wiążącymi nukleotydy guanylowe oraz jądrowe ROR (RZR) – re-

tinoid orphan receptors (retinoide Z receptors) (7). Za pośrednictwem receptorów błonowych MT wpływa m.in. na czynność nerek, rytm dobowy, indukcję snu i sezonową reprodukcję u zwierząt (43, 44). Natomiast receptory jądrowe uczestniczą m.in. w stymulacji ekspresji genów głównych enzymów antyoksydacyjnych (dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza glutationu, katalaza), w regulacji procesów immunologicznych i różnicowaniu ośrodkowego układu nerwowego (33).

Zainteresowanie MT jako potencjalnym neuromodulatorem wpływającym na niektóre przejawy anormalnego zachowania u zwierząt związane jest oddziaływaniem tego hormonu na niektóre układy neuroprzebieżnikowe, tzn. serotonergiczny, dopaminergiczny i GABA-ergiczny (1, 17, 26). Większość współcześnie używanych leków tłumiących stany emocjonalne działa poprzez oddziaływanie na określone układy neuroprzebieżnikowe (29). Dotychczas wykazano, że MT wywiera antydopaminergiczne działanie i podawanie syntetycznego analogu tego hormonu może modyfikować przejawy anormalnego zachowania (np. stereoty-

\*) Praca naukowa finansowana ze środków na naukę w latach 2009-2012 jako projekt badawczy (projekt nr N N308 386137).

pię) sterowane przez ośrodkowy układ dopaminergiczny (1, 2). Szereg doniesień wskazuje również na rolę układu GABA-ergicznego w hamującym działaniu MT na niektóre postacie anormalnego zachowania (17). Działanie uspokajające i przeciwdrgawkowe MT u dzieci i dorosłych tłumaczy się oddziaływaniem MT na receptory GABA-ergiczne i benzodiazepinowe (16, 17). Niektórzy badacze uważają, że efekt nasenny MT jest podobny do działania pochodnych benzodiazepiny (13). Stwierdzono w badaniach klinicznych, że jednoczesne stosowanie pochodnych benzodiazepiny i MT umożliwia zredukowanie dawki tych leków przeciwlękowych i nasennych, a nawet przerwanie leczenia pochodnymi benzodiazepiny i zastąpienie ich podawaniem samej MT (45). Natomiast biosynteza MT w pinealocytach jest uzależniona od stymulacji noradrenergicznej (9). Przeciętna dzienna produkcja MT u człowieka wynosi 28-30 µg/dzień. Poziom wytwarzania tego hormonu spada u pacjentów z marskością wątroby (12 µg/dzień), w podeszłym wieku (15) i przy sezonowych zmianach pory roku (22). Istnieje szereg przesłanek, że u zwierząt z wiekiem również następuje spadek wytwarzania tego hormonu (24).

### Bezpieczeństwo stosowania MT

Za wyborem MT do stosowania w różnego rodzaju stanach anormalnego zachowania u małych zwierząt przemawia praktyczny brak działań niepożądanych tego leku. Z powodu braku toksyczności nie udało się ustalić 50% dawki śmiertelnej ( $LD_{50}$ ) dla syntetycznego analogu tego hormonu po podaniu doustnym u myszy, ponieważ najwyższa z możliwych technicznie do podania jednorazowego dawka ~ 800 mg/kg m.c. nie powodowała padnięć myszy (5). Przedkliniczne obserwacje na zwierzętach doświadczalnych (szczury, psy, małpy) pozwalają uznać MT za lek bardzo dobrze tolerowany (41). U wszystkich ww. gatunków stosowano parenteralnie i doustnie wielokrotnie wyższe dawki MT niż stosowano doustnie u ludzi przy różnych postaciach zaburzeń snu. U psów w pilotowych badaniach nad działaniem antyoksydacyjnym MT wielokrotne podawanie dawki 5 mg/24 h/psa przez 60 dni nie powodowało żadnych działań niepożądanych (24). Obserwacje prowadzone na ludziach również potwierdzają fakt, że MT charakteryzuje się szerokim marginesem bezpieczeństwa (21). Sporadycznie obserwowano jedynie senność, bóle brzucha i występowanie koszmarów nocnych. Nawet po stosowaniu bardzo wysokich dawek – 6,6 g/24 h przez 35 dni u 11 osób (30) nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych. Ponadto podawanie MT przez 30 dni w dawce 10 mg/24 h/osobę lub 2 mg/24 h i 3 mg/24 h/osobę przez 6 miesięcy nie powodowało istotnych zmian w morfologii krwi, moczu, stężeniach glukozy, bilirubiny, mocznika, kreatyniny, cholesterolu, poziomach trójglicerydów, białka całkowitego, potasu, sodu, wapnia, fosforu, AST, ALT oraz stężeniach hormonów: trójjodotyroniny, tyroksyny, TSH, FSH, LH, kortyzolu i prolaktyny (35, 37). Przedstawione dane z obserwacji przedklinicznych na zwierzętach doświad-

czalnych i klinicznych u ludzi potwierdzają, że stosowanie jednorazowe MT w dużych dawkach lub wielokrotne w dawkach nawet wyższych od przeciętnie stosowanych u człowieka może być całkowicie bezpieczne.

### Niepożądane działania dotychczas stosowanych leków przy anormalnym zachowaniu psów i kotów

W przeciwieństwie do MT dotychczas stosowane w praktyce weterynaryjnej leki uspokajające czy przeciwlękowe mogą wywierać szereg działań niepożądanych. Do używanych w tym celu neuroleptyków fenotiazynowych należą: chlorpromazyna, promazyna, acepromazyna i tiorydazyna. Wszystkie te neuroleptyki przy wydłużonym stosowaniu wywierają działania niepożądane, takie jak zaburzenia sercowo-naczyniowe (głównie nadciśnienie) i zaburzenia ze strony układu pozapiramidowego (ataksja, drżenie mięśni, ruchy niekontrolowane). Tłumienie zachowania agresywnego obserwowane po neuroleptykach jest wynikiem wywołanej sedacji i postępującego otępienia. Obserwowane czasami po neuroleptykach występowanie zachowań agresywnych może nasilać się wraz z częstotliwością ich stosowania oraz w wyniku stosowania wysokich dawek (42). Według niektórych autorów, neuroleptyki fenotiazynowe nie nadają się do stosowania w stanach agresywnych, ponieważ zmieniają one zarówno normalne, jak i anormalne zachowanie zwierząt bez wpływu na mechanizmy powstawania agresywności (29). Szczególnie dużą ostrożność należy zachować przy stosowaniu acepromazyny u agresywnych psów, ponieważ narasta u nich stopień reaktywności na hałas i inne bodźce środowiskowe (29). Ponieważ stopień i czas utrzymywania się uspokojenia po tym neuroleptyku u psów jest zróżnicowany, zwierzęta mogą czasami zachowywać się w sposób nieprzewidywalny.

Stosowane obecnie w praktyce weterynaryjnej pochodne benzodiazepiny to: diazepam, chlordiazepoksyd, klorazepat, lorazepam, alprazolam i klonazepam. Działanie przeciwlękowe tych leków jest następstwem niespecyficznego depresji ośrodkowego układu nerwowego z jednoczesnym zaburzeniem sprawności lokomotorycznej (29). W niskich dawkach pochodne benzodiazepiny działają uspokajająco, osłabiając dzienną aktywność w wyniku tłumienia impulsów pobudzających. W dawkach średnich leki te działają przeciwlękowo i mogą wpływać hamująco na stany emocjonalne w grupach zwierząt. W dawkach wysokich benzodiazepiny działają nasennie. Ataksja i wyraźna sedacja pojawiają się zazwyczaj po dawkach zapewniających efekt przeciwlękowy. Takie działanie wynika z faktu, że te anksjolityki, działając ośrodkowo, obniżają tonus mięśni szkieletowych niezależnie od wywoływania sedacji. Pośrednie metabolity powstające w czasie biotransformacji pochodnych benzodiazepin mają podstawowe znaczenie zarówno w działaniu, jak i efektach toksycznych tych leków. Jak wykazano, leki te są szczególnie toksyczne dla kotów (10, 19), na przykład N-desmetylodiazepam, pośredni metabolit diazepam, u

stanowi główną przyczynę występowania działań niepożądanych. Wynika to faktu, że u tych zwierząt nie zachodzi stosunkowo prosta eliminacja różnych związków w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania – eliminacji zarówno diazepam, jak i jego metabolitu u kotów (zwłaszcza otluszczonych) jest wydłużony, dochodzi do ich kumulacji w organizmie, co prowadzi do ostrej martwicy wątroby (32, 38). Należy również wspomnieć o rozwijaniu się tolerancji po powtarzającym stosowaniu tych leków przeciwłękowych. U kotów np. odnotowano rozwijanie się tolerancji po stosowaniu diazepam (29). Należy również wspomnieć, że benzodiazepiny wywierają ujemny wpływ na zdolność uczenia się, ograniczając np. postępy w szkoleniu psów. Jako przeciwwskazania przy stosowaniu pochodnych benzodiazepiny należy wymienić: zaburzenia równowagi, senność oraz letarg. Wśród leków stosowanych w zaburzeniach behawioralnych u psów i kotów można również wymienić inhibitory monoaminooksydazy (MAO-I) i trójcykliczne leki antydepresyjne (TCA). Z grupy inhibitorów MAO dotychczas praktyczne zastosowanie znajduje selegilina (Deprenyl), stosowana w celu poprawienia aktywności życiowej starych psów (25). Z grupy TCA zastosowanie znalazły: amitryptylina, imipramina, doksepina, trimipramina, klomipramina, desimipramina, nortryptylina i protryptylina. Znajdują one najczęściej zastosowanie w stanach lękowych, zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (np. stałe czyszczenie się i drapanie). U psów obserwuje się najczęściej zaburzenia żołądkowo-jelitowe i uporczywą tachykardię, ustępującą dopiero po odstawieniu TCA. Obserwowano sporadycznie przypadki wystąpienia zapaści, hipertermii oraz drgawek. Istnieją przeciwwskazania do stosowania TCA u zwierząt, u których obserwowano wcześniej zatrzymanie moczu lub silną arytmie. Należy podkreślić, że koty są bardziej wrażliwe na działanie TCA w porównaniu do psów. Inne niespecyficzne leki przeciwłękowe to buspiron i inhibitory wychwytu serotoniny – SSRIs (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i fluoksamina). Buspiron, stosowany u kotów przy znaczeniu moczem, może czasami wywoływać stany dezorientacji i powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe (28). Mogą mieć miejsce również przypadki wystąpienia letargu lub niepokoju, a także stan nadmiernego pragnienia. Przeciwwskazaniem do zastosowania jest cukrzyca. Leki z grupy SSRIs są z pewną przesadą szeroko polecane (np. fluoksetyna – Prozac) do stosowania m.in. w stanach agresywności u psów, stanach lękowych i zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych (np. gonienie za własnym ogonem). Natomiast wadą wszystkich leków zaliczanych do grupy SSRIs jest konieczność stosowania ich wcześniej przez 2-3 tygodnie dla uzyskania stanu stężenia stacjonarnego i długie oczekiwanie na wystąpienie efektu. Stosowane w celu tłumienia agresywności  $\beta$ -bloker I generacji (np. propranolol) nie powodują istotnych zmian w tego rodzaju anormalnym zachowaniu zwierząt. Wszystkie leki z tej grupy mogą powodować umiarkowane spadki ciśnienia krwi, a przy

przedawkowaniu możliwe jest wystąpienie bloku serca. Hydroksyzyna, pochodna difenylometanu, stosowana jest u psów i kotów jako środek o działaniu uspokajającym i anksjolitycznym. Działania niepożądane to działanie uczulające, po większych dawkach występuje niezdolność ruchów.

### Opisane przypadki zastosowania MT u zwierząt

Jak dotychczas wiadomo, MT w medycynie ludzkiej znajduje ugruntowaną badaniami klinicznymi pozycję do zalecania tego leku przy przypadkach zaburzeń snu (20), depresji u dzieci (8), sezonowych zaburzeniach afektywnych u ludzi (23), zaburzeniach psychicznych prowadzących do samookaleczeń (18) oraz przy podróżach z przekraczaniem stref czasowych – jet lag (36). W medycynie weterynaryjnej praktycznie brak jest zaleceń do stosowania MT w stanach zaburzeń behawioralnych w oparciu o dobrze udokumentowane obserwacje kliniczne. Może przyczyną tego jest brak odpowiedniego spopularyzowania wiedzy wśród lekarzy praktyków o efektach tego leku w szeregu stanach emocjonalnych występujących u zwierząt. Dodatkowym wytłumaczeniem tego stanu rzeczy jest to, że syntetyczny analog MT dopuszczony na rynku krajowym dla ludzi w postaci tabletek (a 1 mg, 3 mg, 5 mg, Melatonina – LEK-AM) nie jest wpisany na listę leków dla zwierząt i żadna z firm farmaceutycznych nie prowadzi jego promocji. Dane z piśmiennictwa o zastosowaniu MT w praktyce weterynaryjnej są nieliczne. Dotychczas opisano stosowanie MT w następujących przypadkach klinicznych: wyłysienia u psów (12, 14, 31), czerniacze u psów (melanizm) (34), lęku spowodowanego separacją u czarnego niedźwiedzia po wybudzeniu ze snu zimowego (39), w stanach lęku u psów wywołanego nadmiernym hałasem (4) oraz u kurcząt w stanach stresu wywołanego izolacją (27). Według wstępnych danych, korzystny efekt działania MT w przypadkach stanów lękowych spowodowanych nadmiernym hałasem, izolacją od właściciela lub podróżą uzyskano u około 80% leczonych psów (4).

### Opis przypadków anormalnego zachowania psów, przy których przydatność leczenia przy użyciu MT została wstępnie potwierdzona (4)

1) Objawy lękowe (fobie) u psów związane z nadmiernym hałasem.

Następujące rodzaje nadmiernego hałasu mogą stanowić przyczynę wystąpienia stanów lękowych u psów: fajerwerki, strzały z broni palnej, grzmoty, niskie przeloty samolotów i helikopterów, hałas powodowany przez samochody ciężarowe, a nawet śpiew ptaków (4). Pierwszymi objawami narastania lęku jest nasilone ziajanie i drżenie oraz chęć ucieczki. Inne, często występujące objawy to: skowyczenie, zanieczyszczenie domu lub samochodu (bezwolna defekacja), grzebanie w ziemi lub drapanie dywanu albo podłogi, chowanie się pod meblami bądź w łazience oraz szukanie stałego kontaktu z właścicielem. Czasami niektóre psy stają się agresywne lub nieruchomieją.

2) Niepokój spowodowany pozostawieniem zwierzęcia samego w domu.

U psów dotkniętych tego rodzaju lękiem głównym objawem jest ciągle szczekanie lub skowyczenie przez cały czas nieobecności właściciela. Znane są przypadki, że psy pozostawione w mieszkaniu zanieczyszczają moczem lub kałem rzeczy właściciela.

3) Stany lękowe związane z podróżą samochodem, pociągiem lub podróżą samolotem związaną z przekraczaniem stref czasowych.

Niektóre psy przewożone różnymi środkami transportu wykazują wzmożoną aktywność ruchową, ślinotok, czasami wymioty oraz przyspieszenie oddechów z nasilonym ziajaniem. Tym objawom może towarzyszyć często nietrzymanie moczu. Podawanie MT psom ratowniczym w większości przypadków niwelowało stres towarzyszący podróżom związanym z przekraczaniem stref czasowych, umożliwiając im szybkie podjęcie pracy w miejscu wyznaczonym.

Obserwacje własne nad zastosowaniem MT w stanach lękowych u psów wywołanych nadmiernym hałasem, pozostawieniem zwierzęcia samego w domu i stresem związanym z podróżą oraz inne przypadki zastosowania tego leku

1) Stany lękowe u psów związane z nadmiernym hałasem (burze, puszczenie petard).

Obserwacjami objęto 9 psów rasowych, obojga płci (border collie – 4 lata, 35 kg, lęk związany z wyładowaniami atmosferycznymi; 2 owczarki szkockie – 8 lat, 30 kg i 12 lat, 30 kg; 2 cocker spaniele – 3 lata, 18 kg, 14 lat, 15 kg; bernardyn – 6 lat, 50 kg; owczarek niemiecki – 7 lat, 40 kg; szpic wilczy – 2 lata, 16 kg; seter irlandzki – 8 lat, 30 kg) oraz 10 mieszańców, obojga płci, w przedziale wieku 2-14 lat i masie ciała od 8 kg do 50 kg.

Dawki leku ustalono w zależności od masy ciała zwierząt i wynosiły one 3 mg (zwierzę o m.c. do 20 kg) lub 5 mg/psa (zwierzę powyżej 20 kg m.c.), 2 × dziennie (rano, wieczorem) na przełomie starego i nowego roku lub przed spodziewaną burzą.

Według danych zebranych od właścicieli, psy dotknięte napadami lęku w wyniku nadmiernego hałasu spowodowanego grzmotami lub puszczeniem petard zachowywały się w sposób podobny, w zależności od skali stanu lękowego. Stosunkowo mało zaawansowane objawy lęku to: przyspieszenie oddechów, drżenie ciała, czasami skowyczenie i wzrost ruchliwości. Bardziej nasilone objawy lęku to: chęć ucieczki, grzebanie, defekacja, szukanie bliskości opiekuna, chowanie się, a nawet agresja w stosunku do obcych. Przy dobrze dobranej dawce MT w stosunku do masy ciała i zastosowaniu leku przed powitaniem Nowego Roku, to jest 30 XII wieczorem i 31 XII rano i wieczorem (lub tylko 31 XII 2 × dziennie) u większości obserwowanych psów opiekunowie stwierdzali pełne uspokojenie lub słabszego stopnia uspokojenie z zanikiem najbardziej przykrych dla domowników przejawów anormalnego zachowania. U 5 mieszańców i jednego psa rasowego (szpic wilczy) podawanie MT nie powodowało hamowania objawów lękowych.

2) Anormalne zachowania psów (lęk) związane z pozostawieniem zwierzęcia samego w domu.

Obserwacje przeprowadzono na 6 psach rasowych: 3 spaniele – 13 lat, 15 kg; 4 lata, 18 kg; 5 lat, 21 kg, 2 owczarki niemieckie – 7 lat, 40 kg; 7 lat, 45 kg, oraz rottweiler – 4 lata, 50 kg, a także 8 mieszańcach w przedziale wieku 2-17 lat i o masie ciała 9 do 60 kg.

Dawki leku ustalono w zależności od masy ciała zwierząt i wynosiły one 3 lub 5 mg/psa, 2 × dziennie (rano, wieczorem) przed każdym wyjściem z domu przez okres 10 dni.

U jednego psa (mieszaniec, 5,5 roku, o masie ciała 13 kg) oprócz lęku pojawiały się zaburzenia zachowania w postaci gonienia za własnym ogonem. W tym przypadku lek podawano przez 14 dni w dawce 3 mg/psa, wieczorem. U większości psów objawy lęku (skowyczenie, drapanie, kopanie dołów w ogrodzie, agresywność w stosunku do innych psów) ustępowały lub były wyraźnie słabsze. Również stereotypowe napady – gonienia za własnym ogonem – w trakcie podawania leku przez 14 dni stopniowo ustępowały. U jednego psa mieszańca (2 lata, 28 kg), u którego występował silny stan lękowy (drżenie ciała, długotrwałe skowyczenie, defekacja), podawanie MT przez 7 dni 1 × dziennie, a następnie przez 7 dni 2 × dziennie w dawce 5 mg, nie spowodowało uspokojenia zwierzęcia. Drugi przypadek braku działania przeciwlękowego w badanej grupie dotyczył również psa mieszańca (2,5 roku, 9 kg). Objawy lęku: skowyczenie, niszczenie mebli, drapanie dywanów i podłogi. Dawka MT – 1,5 mg/psa, 1 × dziennie przed wyjściem opiekuna z domu, powodowała tylko częściowe uspokojenie.

3) Stany lękowe związane z podróżą samochodem.

W tej grupie obserwacje zachowania psów objęły 5 psów rasowych: 2 spaniele – 13 lat, 15 kg i 14 lat, 15 kg; owczarek niemiecki – 7 lat, 40 kg; owczarek środkowozajatycki 3 lata, 60 kg; pudel miniaturowy 2 lata, 4 kg oraz 3 mieszańce (2 lata, 28 kg; 6 lat, 20 kg; 5 lat, 17 kg).

Dawkowanie: 1 lub 2 × dziennie 3 mg lub 5 mg MT na 2 godziny przed podróżą. Niższe dawkowanie dające efektywne wyniki zastosowano u pudła miniaturowego (2 × 1,5 mg/psa w dniu podróży).

Z wywiadu wynikało, że większość psów w takcie jazdy wykazywała objawy niepokoju w postaci drżenia ciała, pobudzenia ruchowego, przyspieszenia oddechów, ślinotoku i oddawania moczu. Dodatkowo u dwóch psów obserwowano wymioty, skowyczenie. U czterech psów (2 spaniele, 1 owczarek niemiecki i pudel miniaturowy) działanie leku było wyraźne, objawy niepokoju prawie całkowicie ustąpiły. U psa mieszańca (2 lata, 28 kg) pomimo stosowania MT codziennie przez 2 tygodnie (najpierw przez 7 dni – 1 × dziennie potem 7 dni – 2 × dziennie po 5 mg) nadal występowały objawy niepokoju łącznie z wymiotami i ślinotokiem. Podobnie u drugiego mieszańca (6 lat, 20 kg) dawka MT 2 × 5 mg nie zapewniała poprawy. U owczarka środkowozajatyckiego (3 lata, 60 kg) podanie MT na dwie godziny przed podróżą 2 × 5 mg zapobiegło jedynie

wymiotom przy utrzymujących się innych objawach lękowych (skowyczenie i drapanie).

#### 4) Inne zastosowania MT.

Inne zastosowania dotyczyły jednego przypadku starszej bezsenności i obijania się o meble u cocker spaniela (13 l., 16 kg). MT była podawana przez 3 tygodnie, wieczorem w dawce 3 mg/psa łącznie z piracetamem (Nootropil in tabl. a 0,2). Działanie uspokajającego tego leku sprawdzone zostało również u 6. agresywnych, niespokojnych suk po wykonanym zabiegu kastracji (suki, mieszańce: 5 l., 40 kg; 7 l., 27 kg; 3 l., 35 kg, 8 l., 26 kg; 6 l., 18 kg; 2 l., 16 kg – MT podawano 1 lub 2 × dziennie 5 mg przez 10 dni). U spaniela z bezsennością po 5 dniach nastąpiła poprawa, pies zaczął przesywać całą noc. Podawanie samego piracetamu nie zapewniało takiej poprawy. U 6 agresywnych suk po zabiegu kastracji użyte dawki MT zapewniały lepszą tolerancję na założone kołnierze oraz skutkowały zmniejszoną aktywnością ruchową i wydłużonym okresem snu w ciągu doby. Zdejmowanie kołnierzy i szwów po zagojeniu się ran pooperacyjnych było ułatwione.

### Wstępne obserwacje własne nad możliwościami zastosowania MT u kotów

1) Nadmierna aktywność ruchowa w godzinach nocnych.

Nadmierna aktywność ruchowa u kotów w godzinach nocnych może być bardzo dokuczliwa dla opiekunów. Z wywiadu wynika, że koty z nadmierną aktywnością budzą domowników, zrzucają różne drobne przedmioty na podłogę, drapią meble i dywany, czasami głośno miauczą. Wstępne obserwacje objęły 3 koty: jeden kot perski z raną w okolicy grzbietu (1 rok, 3 kg, MT – 1 mg, 1 × dziennie, wieczorem, przez 7 dni do wygojenia rany); 2 koty domowe (11 miesięcy, 5 kg; 1,5 roku, 4,5 kg, MT podawana była w dawce 1,25 mg łącznie z preparatem Kalm Aid 2,5 ml/zwierzę 1 × dziennie wieczorem). U kota perskiego stwierdzono znaczne uspokojenie i spadek nocnej aktywności. Przyspieszyło to także gojenie się rany. U 11-miesięcznego kota obserwowano uspokojenie i wydłużenie czasu snu. Efektywne działanie nasenne MT obserwowano również u drugiego kota domowego (1,5 roku), u którego w ciągu 3 miesięcy stosowania występowało wydłużenie czasu snu w ciągu doby do 6-8 godzin. Przed leczeniem spał najwyżej 4-5 razy na dobę po około 40 min.

2) Niepokój spowodowany pozostawieniem kota samego w domu.

Niektóre koty pozostawione same w domu wykazują różnego stopnia objawy niepokoju, które mogą skłaniać troskliwych opiekunów do zwrócenia się o pomoc do lekarza. Objawy tego niepokoju według danych z wywiadów to: częste miauczenie, zatrzymanie defekacji lub załatwianie się poza kuwetę, ograniczenie przyjmowania pokarmu, drapanie mebli, wyczekiwanie na powrót opiekuna przy drzwiach mieszkania. Wstępne obserwacje objęły kota syjamskiego (3 lata, 5 kg, MT – 1,5 mg, 1 × dziennie przez 7 dni, potem w miarę potrzeby co 5-7 dni) i kota domowego (1,5 roku, 3 kg,

MT – 1 mg, 1 × dziennie wieczorem). U obydwu kotów stwierdzono uspokojenie się.

3) Przypadek nocnych napadów drgawkowych u kota.

Opisywany przypadek dotyczył kota domowego (3 l., 4 kg), u którego występowanie nocnych napadów drgawkowych było następstwem upadku z dużej wysokości. Wcześniej kot otrzymywał fenobarbital (Luminal) – 15 mg, co 12 godzin. W trakcie leczenia fenobarbitalem napady drgawkowe trwające od 5 do 10 min. występowały na ogół co 2 dni. Po zastosowaniu (MT – 1 mg, 1 × dziennie, wieczorem) obserwowano skrócenie czasu trwania drgawek do 2 min. i wydłużenie okresu między występowaniem kolejnych napadów drgawkowych.

4) Zastosowanie MT u kotek po kastracji.

Zaobserwowano, że podawanie MT u kotek przez 10 dni po kastracji zapewnia potrzebne uspokojenie zwierzęcia, co korzystnie wpływa na przebieg rekonwalescencji oraz łatwiejsze zdjęcie szwów i kołnierza. Obserwacje przeprowadzone na 3 kotkach domowych (1 rok, 2,6 kg; 2,5 roku, 2,2 kg; 4 lata, 1,8 kg) otrzymujących MT – 1 mg, 1 × dziennie przez 10 dni. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych po podawaniu MT.

### Omówienie wyników z obserwacji nad zastosowaniem MT u psów i kotów

Przeprowadzone obserwacje własne nad stosowaniem MT u psów w niektórych przypadkach anormalnego zachowania (lęk wywołany nadmiernym hałasem, lęk spowodowany pozostawieniem psa samego w domu lub występujący w trakcie podróży) potwierdzają wcześniejsze doniesienia dr Aronson (4) o efektywnym działaniu tego leku w przypadkach tego rodzaju stanów emocjonalnych. Należy podkreślić szczególne efektywne działanie MT obserwowane w naszych badaniach u psów z napadami lękowymi wywołanymi nadmiernym hałasem (odgłosy strzałów, petard). Podanie MT w terminie 31 XII (2 × dziennie – rano i wieczorem w dawce 3 lub 5 mg/zwierzę) zapewniało pożądany poziom uspokojenia dla stłumienia większości objawów lęku w czasie nocy sylwestrowej. Nasze wstępne badania potwierdziły również przydatność MT w znoszeniu anormalnych zachowań u psów pozostawionych samotnie w domu (można zalecić wydłużone podawanie przez 10 dni dawek 2 × dziennie 3 lub 5 mg/psa) lub u przewożonych samochodem (zalecane podawanie leku 1 × na 2 godziny przed podróżą lub 2 × w dniu podróży, w dawce 3 lub 5 mg/psa). MT okazała się również pomocna w opanowaniu bezsenności u starszego psa (1 przypadek). Podawanie MT przez 10 dni po zabiegu kastracji u 6 agresywnych suk skutkowało zmniejszeniem ich aktywności ruchowej i objawów agresywności w stosunku do obcych. Całkiem pionierskie okazały się nasze obserwacje nad możliwością zastosowania MT w praktyce weterynaryjnej u kotów. Wstępne próby z MT u kotów wskazują na możliwą przydatność tego leku do: hamowania nadmiernej, nocnej aktywności ruchowej, zapobiegania stanom niepokoju przy pozostawie-

niu zwierzęcia samego w domu (dawka zalecana 1 mg/kota) i ograniczania częstotliwości występowania i czasu trwania nocnych napadów drgawkowych. Stwierdzono również, że MT działając uspokajająco u kotek po kastracji, korzystnie wpływa na proces rekonwalescencji (1 mg/kota przez 10 dni). Podsumowanie wyników z obserwacji własnych nad stosowaniem MT u psów i kotów w różnych przypadkach anormalnego zachowania tych zwierząt pozwala zakładać, że lek ten może być przydatny do tłumienia dokuczliwych dla właściciela zaburzeń behawioralnych. Dodatkowym czynnikiem przemawiającym za wprowadzeniem MT do stosowania u psów i kotów jest brak działania toksycznego tego leku. Dotychczas wykorzystywane w różnych przypadkach anormalnego zachowania zwierząt leki neurotropowe cechują się całym szeregiem działań niepożądanych, co u niektórych zwierząt ogranicza ich zastosowanie w wyniku nie do końca wyjaśnionych przyczyn wyzwalania się stanów lękowych i zaburzeń obsesyjno-kompulsacyjnych u psów i kotów. Takie zaburzenia behawioralne stanowią zawsze trudny do rozwiązania problem kliniczny. Zmusza to lekarzy – praktyków do stosowania, drogą prób i błędów, leków o możliwie różnych mechanizmach działania w celu „trafienia” na skuteczny produkt leczniczy. MT w postaci tabletek jest syntetycznym analogiem naturalnego neurohormonu o odmiennym punkcie uchwytu działania niż inne leki psychotropowe i dzięki temu może stanowić z wyboru jeszcze jeden skuteczny lek w terapii niektórych anormalnych zachowań u tych zwierząt.

### Piśmiennictwo

- Abilio C. V., Vera J. A., Ferreira L. S. M., Duarte C. R. M., Martins C. R., Torres-Leite D., Ribeiro R. de A., Frussa-Filho R.: Effects of melatonin on behavioral dopaminergic supersensitivity. *Life Sciences* 2003, 72, 3003-3015.
- Alexiuk N. A. M., Vriend J. P.: Melatonin reduces dopamine content in the neurointermediate lobe of male Syrian hamsters. *Brain Res. Bull.* 1993, 32, 433-436.
- Ambríz-Tututi M., Rocha-González H. I., Cruz S. L., Granados-Soto V.: Melatonin: A hormone that modulates pain. *Life Sciences*, 2009, 84, 489-498.
- Aronson L.: Animal behavior case of the month. *JAVMA* 1999, 215, 22-24.
- Brachas J., DaCosta F., Spector S.: Acute pharmacology of melatonin. *Nature* 1967, 21, 919-920.
- Brzeziński A.: Melatonin in humans. *New Engl. J. Med.* 1997, 336, 186-195.
- Carlberg C., Wiesenberg I., Schröder M.: Nuclear signaling of melatonin. *Front. Horm. Res.* 1997, 23, 25-35.
- Cavallo A., Holt K. G., Hejari M. S., Richards G. E., Meyer W. J.: Melatonin circadian rhythm in childhood depression. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 1987, 26, 395-399.
- Cavallo A.: The pineal gland in human beings: relevance to pediatrics. *J. Pediatr.* 1993, 123, 843-851.
- Center S. A., Elston T. H., Rowland P. H., Rosen D. K., Reitz B. L., Brunt J. E., Rodan L., House J., Bank S., Lynch L. R., Dring L. A., Levy J. K.: Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1996, 209, 618-625.
- Danilenko K., Putilov A.: Melatonin treatment of winter depression following total sleep deprivation: waking EEG and mood correlates. *Neuropsychopharmacol.* 2005, 30, 1345-1352.
- Diaz S. F., Torres S. M., Nogueira S. A., Gilbert S., Jessen C. R.: The impact of body site, topical melatonin and brushing on hair regrowth after clipping normal Siberian Husky dogs. *Vet. Dermatol.* 2006, 17, 45-50.
- Dollins A. B., Zhdanova I. V., Wurtman R. J.: Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994, 91, 1824-1828.
- Frank L. A., Hnilica K. A., Oliver J. W.: Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (Alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. *Vet. Dermatol.* 2004, 15, 278-284.
- Garfinkel D., Laudon M., Nof D., Zisapel N.: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995, 346, 541-544.
- Golombek D. A., Martini M., Cardinali D.: Melatonin as an anxiolytic in rats: Time-dependency and interaction with the central GABAergic system. *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 237, 231-236.
- Golombek D. A., Pévet P., Cardinali D. P.: Melatonin effects on behavior: possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1996, 20, 403-412.
- Herman B. H.: A possible role of proopiomelanocortin peptides in self-injurious behavior. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1990, 14, S109-139.
- Hughes D., Moreau R., Overall K., van Winkle T.: Acute hepatic necrosis and liver failure associated with benzodiazepine therapy in six cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 1996, 6, 13-20.
- Jan J. E., Espezel H., Appleton R. E.: The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev. Med. Child. Neurol. Suppl.* 1994, 36, 97-107.
- Karasek M., Lewiński A., Reiter R. J.: Melatonina: znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne. *Endokrynol. Pol. – Polish Journal of Endocrinology* 2001, 52, 81-100.
- Lam R., Levitan R.: Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J. Psychiatry Neurosci.* 2000, 25, 469-480.
- Levit A. J., Brown G. M., Kennedy S. H.: Tryptophan treatment and melatonin response in patient with seasonal affective disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991, 11, 74-75.
- Madany J.: Badania nad zaćmą psów ze szczególnym uwzględnieniem stanu antyoksydacyjnego. *Rozprawy naukowe Akademii Rolniczej w Lublinie* 2004.
- Milgram N. W., Ivy G. O., Head E., Murphy M. P., Wu P. H., Ruehl W. W., Yu P. H., Durden D. A., Davis B. A., Paterson I. A.: The effect of L-deprenyl on behavior, cognitive function, and biogenic amines in the dog. *Neurochem. Res.* 1993, 18, 1211-1219.
- Millan M. J., Gobert A., Lejeune F., Dekeyne A., Newman-Tancredi A., Pasteau V., Rivet J. M., Cussac D.: The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 954-964.
- Nelson E., Panksepp J., Ikemoto S.: The effects of melatonin on isolation distress in chickens. *Pharm. Biochem. Behav.* 1994, 327-333.
- Overall K. L.: Animal behavior case of the month: Use of buspirone (BuSpar) to treat spraying associated with intercat aggression. *JAVMA* 1994, 205, 694-696.
- Overall K. L.: Pharmacologic treatments for behavior problems. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1997, 27, 637-665.
- Papavasiliou P. S., Cotzias G. C., Düby S. E., Steck A. J., Bell M., Lawrence W. H.: Melatonin and Parkinsonism. *JAMA* 1972, 221, 88-89.
- Paradis M.: Canine recurrent flank alopecia: treatment with melatonin. *Proceedings Am. Coll. Vet. Derm.* 1995, 11, 49.
- Placidi G. F., Tognoni G., Pacifici G. M., Cassano G. B., Morselli P. L.: Regional distribution of diazepam and its metabolites in the brain of cat after chronic treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 1976, 48, 133-137.
- Reiter R. J., Oh C. S., Fujimori O.: Melatonin. Its intracellular and genomic actions. *Trends Endocrinol. Metab.* 1996, 7, 22-27.
- Rickards D. A.: The therapeutic effect of melatonin on canine melanosis. *J. Invest. Dermatol.* 1965, 44, 13-16.
- Seabra M. L., Bignotto M., Pinto L. R. Jr, Tufik S.: Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J. Pineal Res.* 2000, 29, 193-200.
- Suhner A., Schlagenhaupt P., Johnson R., Tschopp A., Steffen R.: Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. *Chronobiol. Int.* 1998, 15, 655-666.
- Stegrist C., Benedetti C., Orlando A., Belrán J. M., Tuchscher L., Noseda C. M., Brusco L. I., Cardinali D. P.: Lack of changes in serum prolactin, FSH, TSH, and estradiol after melatonin treatment in doses that improve sleep and reduce benzodiazepine consumption in sleep-disturbed, middle-aged, and elderly patients. *J. Pineal Res.* 2001, 30, 34-42.
- Tedesco F. J., Mills L. R.: Diazepam (Valium) hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1982, 27, 470-472.
- Uchida Y., Dodman N. H., DeGhetto D.: Animal behavior case of the month. *JAVMA* 1998, 212, 354-355.
- Vanecek J.: Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol. Rev.* 1998, 78, 687-721.
- Yeleswaram K., McLaughlin L., Knipe J., Schabdach D.: Pharmacokinetics and oral bioavailability of exogenous melatonin in preclinical animal models and clinical implications. *J. Pineal Res.* 1997, 22, 45-51.
- Yudofsky S., Silver J., Schneider S.: Pharmacologic treatment of aggression. *Psychiatry Ann.* 1987, 17, 397-407.
- Zań R., Roliński Z., Kowalski C., Burmańczuk A., Polska B.: Melatonina, jej właściwości biologiczne i możliwe zastosowania kliniczne u ludzi oraz zwierząt. *Życie wet.* 2011, 86, 225-228.
- Zań R., Roliński Z., Kowalski C., Duda M.: Czy melatonina jest niezbędna również dla zwierząt? *Magazyn wet.* 2011, 20, 251-253.
- Zisapel N.: The use of melatonin for the treatment of insomnia. *Biol. Signals Recept.* 1999, 8, 84-89.

Adres autora: dr Rafał Zań, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin; e-mail: rafal.zan@up.lublin.pl