

Właściwości przeciwbólowe melatoniny oraz jej możliwości terapeutycznego zastosowania w zespołach bólowych*)

RAFAŁ SEBASTIAN ZAŃ, ZBIGNIEW ROLIŃSKI,
CEZARY JACEK KOWALSKI, ARTUR BURMAŃCZUK

Zakład Farmakologii, Katedra Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Otrzymano 19.07.2013

Zaakceptowano 16.10.2013

Zań R. S., Roliński Z., Kowalski C. J., Burmańczuk A.

Analgesic properties of melatonin and its possible therapeutic application in pain syndromes

Summary

The aim of this paper was to analyze the role of melatonin (MLT) in acute and chronic pain states, and to describe the profile of melatonin as a potential analgesic. Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is the main pineal neurohormone involved in many physiological and endocrine functions, as well as in behavioral states in humans and animals. One may mention functions such as the regulation of circadian rhythm, sleep, mood, processes of reproduction, immune response, and aging. The distribution of MLT receptors in the spinal cord and in many other regions of the brain associated with receiving pain impulses, indirectly confirms the possible involvement of indoleamine in the phenomenon of pain. In clinical studies, MLT has been shown to have analgesic benefits in patients with acute and chronic pain (migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome). In preliminary studies, it has also been suggested that MLT may have potent analgesic and anxiolytic properties in the perioperative period.

Keywords: melatonin, pain syndrome, antinociceptive effect, animals

Zwalczanie bólu stanowi jedno z zasadniczych zadań współczesnych badań naukowych, praktyk medycznych i weterynaryjnych. Ból jest zwiastunem zagrożenia uszkodzenia tkanek albo ich uszkodzenia przez wewnętrzne czynniki patologiczne (np. proces zapalny, nowotwory) lub pochodzące ze środowiska zewnętrznego (np. mechaniczne, termiczne, chemiczne). Zmiany patologiczne w tkankach są wyzwalane pod wpływem różnych przekaźników, powstających w uszkodzonych komórkach. Należą do nich substancja P (SP), kininy, prostaglandyny, jony potasowe, które pobudzają receptory bólu, czyli tak zwane nocyceptory. Z receptorów bólu impulsy przenoszone są przez nerwy czuciowe do rogów tylnych rdzenia kręgowego przy udziale SP, a następnie do wzgórza i dalej do kory mózgu. Po drodze do wzgórza ze szlaków rdzeniowo-wzgórzowych odchodzą gałązki boczne do neuronów tworzących siatkowatego (*formatio reticularis*), których pobudzenie przez bodźce bólowe objawia się zmianami w niektórych czynnościach autonomicznego układu nerwowego (AUN). Zmiany te obejmują m.in. rozszerzenie źrenicy, silne pocenie, zaburzenia

w układzie krążenia. Czasami dochodzi do wzrostu napięcia mięśni szkieletowych (przykurcze) w okolicy uszkodzonych tkanek, w wyniku pobudzenia zstępującego szlaku siatkowo-rdzeniowego. Krótkotrwałe reakcje bólowe stanowią pewien sygnał alarmowy dla organizmu, jednak długotrwałe ich utrzymywanie się prowadzi do niebezpiecznych dla życia objawów, aż do wstrząsu włącznie. Klasyfikacja rodzaju bólu jest prowadzona na różnych płaszczyznach. Rozróżnienie umiarkowanego i ciężkiego stanu bólowego jest sprawą istotną z klinicznego punktu widzenia, ale nie przybliża nas do poznania całej patologii bólu. Rozgraniczenie stanu ostrego i przewlekłego bólu upoważnia do założenia, że oba te stany mogą być wywoływane na drodze innych mechanizmów. Również należy rozgraniczyć pochodzenie bólu wyzwalanego na drodze bodźca nocyceptywnego (bólowego) w wyniku aktywacji obwodowych receptorów bólowych stymulowanych przez impulsy z uszkodzonych tkanek od bólu neuropatycznego, wynikającego z uszkodzenia obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego. Dotychczas powszechnie stosowane środki przeciwbólowe – morfina, jej syntetyczne analogi (opioidy) czy niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – stosunkowo skutecznie

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

znoszą stany bólowe różnego pochodzenia, jednak jednocześnie odznaczają się całym szeregiem działań niepożądanych. Morfina i jej syntetyczne analogi powodują zaparcia, wymioty, dezorientację, zaburzenia snu i osłabienie czynności oddechowych (35). Ponadto długotrwałe stosowanie morfiny i jej analogów oprócz zjawiska tolerancji prowadzi do powstawania uzależnienia. Wszystkie NLPZ zarówno u ludzi, jak i zwłaszcza u zwierząt mięsożernych wywierają wiele działań niepożądanych, najczęściej związanych z początkowym odcinkiem przewodu pokarmowego w postaci owrzodzeń, czasami perforacji. Mogą również występować inne niepożądane objawy, takie jak: wymioty, biegunki, depresja OUN i układu krążenia, niekorzystny wpływ na narządy krwiotwórcze, wątrobę i nerki (17). Tak szeroki zakres wysoce szkodliwych działań niepożądanych występujących przy stosowaniu opioidów i NLPZ wskazuje na potrzebę poszukiwania nowych analgetyków o zredukowanych działaniach niepożądanych lub środków ograniczających takie działania (np. antagoniści obwodowych receptorów opioidowych) (55).

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina, MLT) to szyszynkowy neurohormon posiadający wiele funkcji fizjologicznych i endokrynych oraz odpowiadający za różne stany behawioralne u ludzi i wszystkich przedstawicieli świata zwierzęcego. Można tu wymienić takie funkcje, jak: regulacja cyklu dobowego, snu, nastroju, procesów rozrodu, odpowiedzi immunologicznej i zjawiska starzenia się (7, 16, 49). Rozmieszczenie receptorów MLT w rdzeniu kręgowym i wielu innych regionach mózgu związanych z odbiorem impulsów bólowych pośrednio potwierdza możliwy udział tej indoloaminy w zjawisku bólu (46, 53). W kolejnych badaniach zarówno eksperymentalnych, jak i klinicznych wykazano, że MLT odznacza się działaniem przeciwbólowym (15, 58).

Badania eksperymentalne

MLT powoduje istotne osłabienie reakcji bólowych w modelach eksperymentalnych wywoływanych za pomocą różnych szkodliwych bodźców. Pierwsze doniesienia na temat działania antynocyceptywnego MLT opublikowano w 1969 r. (29). Następnie w testach na myszach i szczurach wykazano zmienną wrażliwość na bodźce bólowe w zależności od dobowego cyklu świetlnego. W godzinach nocnych, gdy poziom MLT jest wysoki, testowane gryzonie słabiej reagowały na bodźce nocyceptywne i były bardziej wrażliwe na działanie morfiny (26, 41). W kolejnych badaniach stwierdzono, że różnice w progu wrażliwości na ból występujące nocą zanikają po usunięciu szyszynki, a jednocześnie „test gorącej płytki” wykazał antynocyceptywne działanie egzogennej MLT (22). Wreszcie stwierdzono, że zniesienie odczuwania bólu u myszy po podaniu MLT jest blokowane przez nalokson, antagonistę receptorów opioidowych. Na tej podstawie po raz pierwszy wysunięto

hipotezę o powiązaniu działania MLT z receptorami opioidowymi (22).

Testy stymulujące ostry ból

Stymulacja elektryczna. Działanie przeciwbólowe MLT wykazano w testach na szczurach (szczypty Wistar i Sprague-Dawley), u których wywoływano ból przy użyciu bodźców elektrycznych drażniących ogon (jednocześnie podawano MLT dootrzewnowo w dawce 0,5 oraz 1 mg/kg) lub nerw łokciowy (jednocześnie podawano MLT podoponowo w dawce 10, 30 i 90 µg). Działanie przeciwbólowe MLT po podaniu dootrzewnowym utrzymywało się przez 210 min. (14), a po podaniu podoponowym przez 30 min. (32).

Stymulacja termiczna. W testach na myszach stymulowanych przy użyciu bodźców termicznych wykazano, że podanie dootrzewnowe MLT w dawce 1, 5 lub 25 mg/kg („test gorącej wody” – drażnienie ogona) oraz w dawce 5, 10 lub 50 mg/kg („test gorącej płytki”) zapewniało zniesienie odczuwania bólu w zależności od testu i dawki w przeciągu 70-90 min. (22, 23). Również w badaniach na szczurach („test gorącej wody”) wykazano antynocyceptywne działanie MLT, utrzymujące się przez 100 min. po jej podaniu *i.p.* w dawce 30, 60 i 120 mg/kg (61).

Stymulacja mechaniczna. U szczurów ze stanem bólowym wywołanym przez mechaniczny ucisk ogona, po dożylnym podaniu MLT (w dawce 45 mg/kg) uzyskano istotny efekt przeciwbólowy utrzymujący się przez 40 min. (31).

Stymulacja środkami chemicznymi. Model stymulacji bólu przy użyciu środków chemicznych u gryzoni (myszy, szczury) przypomina reakcję na te środki u człowieka, kiedy w pierwszej fazie pojawia się ból, a w drugiej rozwija się stan zapalny. Stwierdzono, że efekt przeciwbólowy MLT w tych testach był zależny od dawki. Podanie MLT *i.p.* w dawce 0,1, 5 i 20 mg/kg u myszy przed środkiem wywołującym reakcję bólową („test formalinowy”) nie skutkowało wystąpieniem efektu przeciwbólowego, jednak podanie u tego gatunku wyższych dawek MLT – 25, 50 lub 100 mg/kg wywoływało w sposób zależny od dawki działanie antynocyceptywne (39). W „teście formalinowym” na myszach wykazano również, że MLT nasila antynocyceptywne działanie diazepam oraz morfiny (33). W innym teście („model arthritis”) u szczura, podanie MLT *i.p.* i *i.c.v.* hamowało powstawanie wtórnego obrzęku i reakcji na ból (57). W innych modelowych testach bólowych u myszy (wstrzyknięcie lipopolisacharydów (LPS)), podanie MLT przed i po LPS powodowało nie tylko osłabienie reakcji bólowej, ale redukowało również powstawanie zapalnego obrzęku (38). Stwierdzono także, że MLT u szczurów, w teście z modelowym zapaleniem opłucnej po podaniu karagenu, blokowała uwalnianie prostaglandyn (13).

Ból neuropatyczny. W modelach eksperymentalnych u gryzoni wykazano, że MLT redukuje ból pochodzenia neuropatycznego. Stwierdzono, że

substancja ta redukuje natężenie bólu wywołanego u myszy w wyniku częściowego podwiązania nerwu kulszowego, a ten antynocencyptywny efekt jest znoszony podaniem antagonisty receptorów opioidowych – naloksonu (48). Analogiczny antynocencyptywny efekt MLT stwierdzono u szczurów z podwiązanymi gałązkami nerwów rdzeniowych (2). Takie działanie MLT było znoszone u szczurów zarówno podaniem niespecyficznego antagonisty receptorów opioidowych (naltreksonu), jak i podaniem antagonistów receptora MT_2 – MLT (luzindolu i 4P-PD0T) (2). W kolejnych badaniach wykazano, że MLT odwraca hiperalgezę u szczurów z modelową cukrzycą, a K-185, selektywny antagonist receptoru MT_2 – MLT blokuje te efekty, stosownie do wielkości dawki (3).

Badania kliniczne

Badania kliniczne u ludzi

Badania nad zastosowaniem MLT w chronicznych stanach bólowych u ludzi są stopniowo poszerzane. Dotychczas w chronicznych stanach bólowych testowano MLT u pacjentów z fibromialgią (FM), z zespołem jelita drażliwego (*Irritable Bowel Syndrome* (IBS)) oraz z śródmięszkowym zapaleniem pęcherza i z migreną (56).

Fibromialgia. FM cechuje się silnym bólem mięśni, bolesnością uciskową i obezwładniającym zmęczeniem (28). Ocena terapeutyczna MLT u pacjentów z FM opierała się na poziomie redukcowania ww. 3 objawów. W pilotowych badaniach na 21 pacjentkach z fibromialgią MLT stosowana była przez 4 tygodnie, w dawce 3 mg/dzień, na 30 min. przed snem. Uzyskano istotną poprawę jakości snu oraz istotne obniżenie progu bólowego w porównaniu do stanu przed leczeniem i nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych (9). W kolejnych badaniach przeprowadzonych w układzie podwójnej ślepej próby na 101 pacjentkach z FM testowano podawanie MLT łącznie z fluoksetyną (lek stosowany w depresji i stanach lękowych) w 4 grupach: gr. A – fluoksetyna 20 mg/dzień, gr. B – 5 mg MLT/dzień, gr. C – fluoksetyna 20 mg/dzień i MLT 3 mg/dzień i gr. D – fluoksetyna 20 mg/dzień i MLT 5 mg/dzień. MLT w dawce 5 mg/dzień istotnie redukowała ból, objawy depresji, ograniczała stan zmęczenia i sztywność kończyn oraz wpływała korzystnie na parametry snu. Kombinacja MLT z fluoksetyną powodowała istotną redukcję stanów lękowych i zmęczenia oraz osłabiała objawy depresji. Wszystkie wymienione wyżej układy doświadczalne istotnie redukowały natężenie bólu w porównaniu do stanu przed rozpoczęciem terapii (20).

Zespół jelita drażliwego. Zespół IBS opisywany jest jako choroba z następującymi objawami: ból brzucha, wzdęcia, zaparcia lub biegunki oraz zaburzenia snu. W badaniach klinicznych te właśnie objawy były brane pod uwagę przy diagnozowaniu pacjentów i ocenie działania MLT (25, 44). Opisane badania z MLT zostały przeprowadzone w 3 grupach losowo dobranych

pacjentów (40, 42 i 18 osób), otrzymujących badany lek (3 mg/dzień) lub placebo. W pierwszej grupie 40 pacjentów porównywano w układzie podwójnej ślepej próby działanie MLT, podawanej przez 14 dni, w parze z placebo. Stwierdzono ograniczenie występowania bólu brzucha po 2 tygodniach od początku stosowania MLT (44). W kolejnych badaniach na 42 pacjentach, z zastosowaniem podwójnej ślepej próby w układzie krzyżowym, u pacjentów z IBS porównywano działanie MLT podawanej przez 8 tygodni w odniesieniu do placebo. Dla wykluczenia ewentualnych efektów badanego leku po 8 tygodniach stosowania MLT, a przed wprowadzeniem placebo wprowadzano 4-tygodniową przerwę. Po 8 tygodniach podawania MLT uzyskano wyraźną redukcję objawów chorobowych (25). W trzeciej grupie w wyniku przeprowadzonych obserwacji na 18 dobranych losowo pacjentach z IBS, w układzie podwójnej ślepej próby z MLT i placebo, również stwierdzono poprawę stanu zdrowia chorych (42). Podczas wszystkich trzech etapów badań nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych. Mechanizm działania MLT w IBS nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. W dalszych badaniach stwierdzono, że poziom MLT w przewodzie pokarmowym jest czterystukrotnie wyższy niż w szyszynce, co może świadczyć o istotnym znaczeniu tego neurohormonu w fizjologii i patologii żołądka i jelit (21, 40). MLT aktywuje również układ odpornościowy oraz hamuje uwalnianie mediatorów stanów zapalnych, co zmniejsza ryzyko powstawania owrzodzeń błony śluzowej przewodu pokarmowego (30). Stwierdzono także, że u pacjentów z IBS poziom MLT w ślinie jest istotnie niższy ($P < 0,001$) w porównaniu do poziomu występującego u zdrowych osobników (25).

Migrena. Jest to napadowy, nawracający, zwykle jednostronny ból głowy, przebiegający z zaburzeniami neurologicznymi oraz zaburzeniami snu. Prowadzone badania miały na celu wykazanie powiązań pomiędzy poziomem wydzielania MLT nocą a napadami migreny (6, 10, 27). W badaniach przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów (220 osób, w tym 146 dotkniętych napadami migreny i 74 grupy kontrolnej), w grupie pacjentów z migreną stwierdzono istotnie niższe stężenia 6-sulfatoksymelatoniny (głównego metabolitu MLT) w moczu w porównaniu do grupy kontrolnej (27). W badaniach klinicznych przeprowadzonych na 34 pacjentach próbowano ustalić profilaktyczne działanie MLT wobec napadów migreny (36). MLT stosowano zapobiegawczo przez 12 tygodni, w dawce 3 mg/dzień na 30 min. przed snem. U 32 pacjentów, którzy uczestniczyli w całym cyklu badań, MLT powodowała ograniczenie częstotliwości występowania napadów bólu, jego intensywności oraz czasu trwania. Redukcję częstotliwości występowania napadów bólowych stwierdzono również u kobiet w czasie menstruacji (36). W innych badaniach, w których stosowano MLT przez 8 tygodni, w dawce 2 mg/dzień na 1 godz. przed snem, nie stwierdzono w porównaniu do

placebo prewencyjnego działania tego neurohormonu w napadach bólu głowy (1). W świetle tych dwóch odmiennych wyników badań można zakładać, że działanie prewencyjne MLT przy migrenie jest zależne od dawki. W posumowaniu autorzy zajmujący się tym zagadnieniem uważają, że zachodzi patofizjologiczna współzależność pomiędzy zaburzeniami wydzielania MLT i migreną (6, 27), a ponadto MLT może redukować częstotliwość występowania napadów bólu oraz jego intensywność (10, 36).

Zaburzenia czynnościowe układu ruchowego narządu żucia (Temporomandibular disorders (TMD)). TMD charakteryzuje się przede wszystkim bólem w okolicy żuchwy, skroni, policzków, wokół małżowiny usznej lub wnętrza ucha oraz bolesną reakcją przy omacywaniu mięśni w tej części głowy. Ostatnio stwierdzono również, że MLT ogranicza odczuwanie bólu w dysfunkcji układu ruchowego narządu żucia (52). W badaniach wykonanych na losowo wybranych 32 pacjentkach, w układzie podwójnej ślepej próby i dwóch grup równoległych (po 16 osób w każdej grupie) z użyciem placebo lub MLT (w dawce 5 mg/dzień stosowanej przez 4 tygodnie), stwierdzono istotne obniżenie badanych parametrów bólu towarzyszących TMD (52).

Badania kliniczne na psach i kotach

Obserwacje prowadzono na sukach i kotkach poddanych zabiegowi kastracji. U 6 agresywnych suk po zabiegu kastracji użyte dawki MLT (5 mg 1-2 × dziennie przez 10 dni) zapewniały zmniejszenie reakcji na ból pooperacyjny (brak wokalizacji przy badaniu palpacyjnym) oraz tolerancję na założone kołnierze, a także powodowały wydłużony okres snu w ciągu doby. Ponadto zdejmowanie kołnierzy i szwów po zagojeniu się ran pooperacyjnych było ułatwione.

Zaobserwowano również, że podawanie MLT (w dawce 1 mg/dzień przez 10 dni) u kotek w okresie pooperacyjnym zapewniało ograniczenie reakcji na bodźce bólowe i powodowało uspokojenie zwierząt. Wpływało to również korzystnie na przebieg rekonwalescencji i łatwiejsze zdjęcie szwów i kołnierza. W trakcie stosowania MLT nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych po zastosowaniu MLT (obserwacje własne).

W innych badaniach przeprowadzonych na 16 dorosłych psach rasy beagle stwierdzono, że podanie MLT po ekstrakcji zębów w wyraźny sposób ograniczało stan zapalny i bolesność tkanek okolicy żębodołu (12).

Mechanizm działania

Aktywacja receptorów MT. W wielu modelach eksperymentalnych stwierdzono, że błonowe receptory melatoninowe MT₁ i MT₂ odgrywają istotną rolę w działaniu antynocyceptywnym (60) i przeciwzapalnym tego neurohormonu (54). Współdziałanie MLT przez receptory błonowe z różnymi typami białek G (np. Gi) prowadzi do hamowania aktywności cy-

klazy adenylanowej, powodując obniżenie poziomu wewnątrzkomórkowego cAMP. Jednocześnie dochodzi do aktywacji fosfolipazy C i wzrostu poziomu wewnątrzkomórkowego wapnia (34, 45, 49). Należy zwrócić uwagę, że oddziaływanie na białka Gi, prowadzące do obniżenia wewnątrzkomórkowego cAMP, może zachodzić w następstwie pobudzenia receptorów melatoninowych, jak i opioidowych. Pobudzenie błonowych receptorów melatoninowych (MT₁) i opioidowych (μ i δ) powoduje również aktywację (otwarcie) niektórych typów kanałów K⁺, wywołując hiperpolaryzację błony neuronu i zmniejszenie częstotliwości przewodzenia impulsów (5, 50). Na podstawie licznych obserwacji, dotyczących działania naloksonu (antagonista receptora μ), który odwraca antynocyceptywne działanie MLT, wysunięto założenie o istnieniu mechanizmu sprzężenia zwrotnego pomiędzy endogennymi opioidami a neurohormonem szyszynki (24). Współdziałanie pomiędzy MLT a endogennym układem opioidowym nie jest w pełni wyjaśnione, chociaż szereg obserwacji wskazuje na możliwość istnienia takiego oddziaływania. Na przykład, u wielu gatunków zwierząt stwierdzono występowanie opioidergicznych włókien nerwowych oraz receptorów opioidowych w szyszynce (11, 18, 43). Wykazano również, że MLT uczestniczy w uwalnianiu endorfin w ośrodkowym układzie nerwowym, a podanie agonistów receptorów opioidowych (μ i δ) powodowało wzrost poziomu tego neurohormonu w szyszynce u szczurów (8, 59). W innych badaniach stwierdzono, że szyszynkowe komórki po podaniu MLT uwalniają β -endorfiny (43). Ci sami autorzy na podstawie dalszych badań uważają, że nie występuje powinowactwo agonistów receptorów MLT do receptorów opioidowych, a zatem ten neurohormon szyszynki nie współdziała bezpośrednio z receptorami opioidowymi (43). Jednak obserwacje u pozbawionych szyszynki myszy dowiodły znacznie słabszego działania antynocyceptywnego morfiny, co pozwala założyć, że działanie przeciwbólowe MLT jest uwarunkowane aktywacją receptorów opioidowych (22). W „teście formalinowym” u myszy stwierdzono, że działanie antynocyceptywne MLT jest także uwarunkowane aktywacją kanałów K⁺ (19), przy czym otwarcie tych kanałów może następować w wyniku pobudzenia receptorów MT jak i opioidowych (5, 49). MLT podobnie jak opioidy aktywuje (zamyka) również zależne od napięcia kanały Ca²⁺ (49). Kanały wapniowe mają istotne znaczenie dla utrzymania neuronalnej wrażliwości przy wyzwalaniu i utrzymywaniu się stanu zapalnego, związanego z bólem neuropatycznym (51). Zgodnie z szeregiem doniesień MLT hamuje uwalnianie Ca²⁺ z wewnątrzkomórkowych magazynów w tkankach nerwowych, jak również hamuje wpływ jonów Ca²⁺ przez napięciowo zależne kanały w innych tkankach (37, 49). Błonowe receptory MT i receptory opioidowe współdziałają z białkami Gi, co pozwala zakładać, że oddziaływanie MLT na napięciowo zależne kanały jonowe będzie podobne do efektów, jakie wywierają

na nie egzogenne leki opioidowe (4, 47), potrzebne są jednak dalsze badania dla potwierdzenia dotychczasowych obserwacji.

Podsumowanie

W oparciu o wyniki z badań eksperymentalnych przeprowadzonych na licznych modelach oceny reakcji na ból można przyjąć, że MLT odznacza się antynocyceptywnym działaniem zależnym od dawki. Wiarygodność tych obserwacji wynika z faktu, że efekt przeciwbólowy uzyskiwano niezależnie od czynników wywołujących ból, tj. elektrycznych, termicznych, mechanicznych i chemicznych. Ponadto, działanie antynocyceptywne MLT stwierdzano niezależnie od drogi podania jej syntetycznego analogu, tj. podoponowo (*i.t.*), dokomorowo (*i.c.v.*), podskórnie (*s.c.*), dożylnie (*i.v.*) oraz dootrzewnowo (*i.p.*). Badania kliniczne na ludziach objęły dotychczas przypadki związane z chronicznym występowaniem bólu, w takich zespołach, jak: FM, IBS, migrena i TMD. W większości przypadków obserwacje kliniczne prowadzone były na losowo dobranych pacjentach, z zastosowaniem podwójnej ślepej próby i par równoległych lub krzyżowych z placebo. Wyraźne ograniczenie występowania bólu stwierdzano we wszystkich analizowanych zespołach chorobowych. Również w badaniach klinicznych przeprowadzonych na psach i kotach, w których zwierzęta poddane były zabiegowi kastracji, oprócz uspokojenia wykazano znaczne ograniczenie typowych reakcji na ból towarzyszący stanom pooperacyjnym. Wszystkie badania kliniczne zarówno w medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej powinny być nadal prowadzone dla uzyskania dalszych danych o możliwościach stosowania MLT jako alternatywnego środka przeciwbólowego.

Piśmiennictwo

- Alstadhaug K. B., Odeh F., Salvesen R., Bekkelund S. I.: Prophylaxis of migraine with melatonin: A randomized controlled trial. *Neurology* 2010, 75, 1527-1532.
- Ambriz-Tututi M., Grandos-Soto V.: Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT₂ and opioid receptors. *Pain* 2007, 132, 273-280.
- Arreola-Espino R., Urquiza-Marín H., Ambriz-Tututi M., Araiza-Saldaña C. I., Caram-Salas N. L., Rocha-González H. I., Mixcoatl-Zecuatl T., Grandos-Soto V.: Melatonin reduces formalin-induced nociception and tactile allodynia in diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2007, 577, 203-210.
- Ayar A., Duncan J. M., Ozcan M., Kelestimur H.: Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neurosci. Lett.* 2001, 313, 73-77.
- Browning C., Beresford I., Fraser N., Giles H.: Pharmacological characterization of human recombinant melatonin MT1 and MT2 receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2000, 129, 877-886.
- Brun J., Claustrat B., Saddinger P., Chazot G.: Nocturnal melatonin excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks associated with menses Cephalalgia 1995, 15, 136-139.
- Brzeziński A.: Melatonin in humans. *New Eng. J. Med.* 1997, 336, 187-195.
- Chuchuen U., Ebadi M., Govitrapong P.: The stimulatory effect of mu- and delta-opioid receptors on bovine pinealocyte melatonin synthesis. *J. Pineal Res.* 2004, 37, 223-229.
- Citera G., Arias M. A., Maldonado-Cocco J. A., Lázaro M. A., Rosemffet M. G., Brusco L. I., Scheines E. J., Cardinali D. P.: The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: A pilot study. *Clin. Rheumatol.* 2000, 19, 9-13.
- Claustrat B., Brun J., Geoffriau M., Zaidan R., Mallo C., Chazot G.: Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia* 1997, 17, 511-517.
- Coto-Montes A., Masson-Pevet M., Pevet P., Moller M.: The presence of opioidergic pinealocytes in the pineal gland of the European hamster (*Cricetus cricetus*): an immunocytochemical study. *Cell Tissue Res.* 1994, 278, 483-491.
- Cutando A., Arana C., Gomes-Moreno G., Escames G., Lopez A.: Local application of melatonin into alveolar socket of Beagle dogs reduces tooth removal – induced oxidative stress. *J. Periodontol.* 2007, 78, 576-583.
- Cuzzocrea S., Costantino G., Mazzon E., Caputi A. P.: Regulation of prostaglandin production in carrageenan-induced pleurisy by melatonin. *J. Pineal Res.* 1999, 27, 9-14.
- El-Shenawy S. M., Abdel-Salam O. M. E., Baiuomy A. R., El-Batran S., Arbid M. S.: Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacol. Res.* 2002, 46, 235-243.
- Gagnier J. J.: The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types. *Altern. Med. Rev.* 2001, 6, 383-389.
- Gall C. von, Stehle J., Weaver D.: Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res.* 2002, 309, 151-162.
- García-Rodríguez L. A., Jick H.: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994, 343, 769-772.
- Govitrapong P., Sawlom S., Ebadi M.: The presence of delta and mu-, but not kappa or ORL1 receptors in bovine pinealocytes. *Brain Res.* 2002, 951, 23-30.
- Hernández-Pacheco A., Araiza-Saldaña C. I., Grandos-Soto V., Mixcoatl-Zecuatl T.: Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K+ channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, 596, 70-76.
- Hussain S. A., Al-Khalifa I. I., Jasim N. A., Gorial F. I.: Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J. Pineal Res.* 2011, 50, 267-271.
- Konturek S. J., Konturek P. C., Brzozowski T., Bubenik G. A.: Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007, 58 (Suppl. 6), 23-52.
- Lakin M. L., Miller C. H., Stott M. L., Winters W. D.: Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. *Life Sci.* 1981, 29, 2543-2551.
- Li S. R., Wang T., Wang R., Dai X., Chen Q., Li R. D.: Melatonin enhances antinociceptive effects of δ-, but not μ-opioid agonist in mice. *Brain Res.* 2005, 1043, 132-138.
- Lissoni P., Esposti D., Mauri R., Resentini M., Moravito F., Fumagali P., Santagostino A., Delitala G., Fraschini F.: A clinical study on the relationship between the pineal gland and the opioid system. *J. Neural Transm.* 1986, 65, 63-73.
- Lu W. Z., Gwee K. A., Moochhalla S., Ho K. Y.: Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: A double-blind placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, 22, 927-934.
- Lutsch E. F., Morris R. W.: Light reversal of a morphine-induced analgesia susceptibility rhythm in mice. *Experientia* 1971, 27, 420-421.
- Masruha M. R., de Souza Vieira D. S., Minett T. S. C., Cipolla-Neto J., Zukerman E., Vilanova L. C. P., Peres M. F. P.: Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. *J. Headache Pain* 2008, 9, 221-224.
- Mease P.: Fibromyalgia syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J. Rheumatol.* 2005, 32 (Suppl. 75), 6-21.
- Morris R. W., Lutsch E. F.: Daily susceptibility rhythm to morphine analgesia. *J. Pharm. Sci.* 1969, 58, 374-376.
- Mozaffari S., Rahimi R., Abdollahi M.: Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: A systematic review. *Curr. Pharm. Des.* 2010, 16, 3646-3655.
- Naguib M., Hammond D. L., Schmid P. G., Baker M. T., Cutkomp J., Queral L., Smith T.: Pharmacological effects of intravenous melatonin: Comparative studies with thiopental and propofol. *Br. J. Anaesth.* 2003, 90, 504-507.
- Nosedá R., Hernández A., Valladares L., Mondaca M., Laurido C., Soto-Moyano R.: Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent. *Neurosci. Lett.* 2004, 360, 41-44.
- Pang C. S., Tsang S. F., Yang J. C.: Effects of melatonin, morphine and diazepam on formalin-induced nociception in mice. *Life Sci.* 2001, 68, 943-951.
- Pang S. F., Wan Q., Brown G. M.: Melatonin receptors in the spinal cord. *Biol. Signals* 1997, 6, 272-283.
- Pasternak G. W.: When it comes to opiates, just say NO. *J. Clin. Invest.* 2007, 117, 3185-3187.

36. *Peres M. F. P., Zukerman E., Da Cunha Tanuri F., Moreira F. R., Cipolla-Neto J.*: Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004, 63, 757.
37. *Prada C., Udin S. B.*: Melatonin decreases calcium levels in retinorectal axons of *Xenopus laevis* by indirect activation of group III metabotropic glutamate receptors. *Brain Res.* 2005, 1053, 67-76.
38. *Raghavendra V., Agrewala J. N., Kulkarni S. K.*: Melatonin reversal of lipopolysaccharides-induced thermal and behavioral hyperalgesia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 395, 15-21.
39. *Ray M., Mediratta P. K., Mahajan P., Sharma K. K.*: Evaluation of the role of melatonin in formalin-induced pain response in mice. *Indian J. Med. Sci.* 2004, 58, 122-130.
40. *Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C., Gitto E., Fuentes-Broto L.*: Gastrointestinal tract and melatonin: reducing pathophysiology. *Gastroenterol. Polska* 2010, 17, 213-218.
41. *Rosenfeld J. P., Rice P. E.*: Diurnal rhythms in nociceptive thresholds of rats. *Physiol. Behav.* 1979, 23, 419-420.
42. *Saha L., Malhotra S., Rana S., Bhasin D., Pandhi P.*: A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007, 41, 29-32.
43. *Shavali S., Begonia H., Govitrapong P., Sawlom S., Ajjimaporn A., Klongpanichapak S., Ebadi M.*: Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain Res. Bull.* 2005, 64, 471-478.
44. *Song G. H., Leng P. H., Gwee K. A., Moochhala S. M., Ho K. Y.*: Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005, 54, 1402-1407.
45. *Stankov B., Biella G., Panara C., Lucini V., Capsoni S., Fauteck J., Cozzi B., Fraschini F.*: Melatonin signal transduction and mechanism of action in the central nervous system: using the rabbit cortex as a model. *Endocrinology* 1992, 130, 2152-2159.
46. *Stankov B., Cozzi B., Lucini V., Capsoni S., Fauteck J., Fumagalli P.*: Localization and characterization of melatonin binding sites in the brain of rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) by autoradiography and in vitro ligand-receptor binding. *Neurosci. Lett.* 1991, 131, 68-72.
47. *Top M. Van Den, Buijs R. M., Ruijter J. M., Delagrande P., Spanswick D., Hermes L. H.*: Melatonin generates an outward potassium current in rat suprachiasmatic nucleus neurons in vitro independent of their circadian rhythm. *Neuroscience* 2001, 107, 99-108.
48. *Ulugol A., Dokmeci D., Guray G., Sapolyo N., Ozyigit F., Tamer M.*: Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: Possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sci.* 2006, 78, 1592-1597.
49. *Vanecek J.*: Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol. Rev.* 1998, 78, 687-721.
50. *Vanecek J., Vollrath L.*: Melatonin inhibits cyclic AMP and cyclic GMP accumulation in the rat pituitary. *Brain Res.* 1989, 505, 157-159.
51. *Vanegas H., Schaible H.*: Effects of antagonists to high-threshold calcium channels upon spinal mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2000, 85, 9-18.
52. *Vidor L. P., Torres I., Custodio de Souza I. C., Fregni F., Caumo W.*: Analgesic and Sedative Effects of Melatonin in Temporomandibular Disorders: A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study. *J. Pain Symptom Manage.* 2012, (in press)
53. *Vitte P. A., Harthe C., Lestage P., Claustrat B., Bobillier P.*: Plasma, cerebrospinal fluid, and brain distribution of ¹⁴C-melatonin in rat: a biochemical and autoradiographic study. *J. Pineal Res.* 1988, 5, 437-453.
54. *Wang T., Li S. R., Dai X., Peng Y., Chen Q., Wang R.*: Effects of melatonin on orphanin FQ/nociceptin-induced hyperalgesia in mice. *Brain Res.* 2006, 1085, 43-48.
55. *Wolf B. G., Weese J. L., Ludwig K. A., Delaney C. P., Stamos M. J., Michelassi F., Du W., Techner L.*: Postoperative Ileus-Related Morbidity Profile in Patients Treated with Alvimopan after Bowel Resection. *J. Am. Coll. Surg.* 2007, 204, 609-616.
56. *Woolf C. J.*: Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann. Intern. Med.* 2004, 140, 441-451.
57. *Xu S., Wei W., Shen Y., Hao J., Ding C.*: Studies on the antiinflammatory, immunoregulatory, and analgesic actions of melatonin. *Drug Dev. Res.* 1996, 39, 167-173.
58. *Yousaf F., Seet E., Venkatraghavan L., Abrishami A., Chung F.*: Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: A qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology* 2010, 113, 968-976.
59. *Yu C. X., Wu G. C., Xu S. F., Chen C. H.*: Effect of melatonin on release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray. *Sheng Li Xue Bao* 2000, 52, 207-210.
60. *Yu C. X., Zhu C. B., Xu S. F., Cao X. D., Wu G. C.*: Selective MT2 melatonin receptor antagonist blocks melatonin-induced antinociception in rats. *Neurosci. Lett.* 2000, 282, 161-164.
61. *Yu C. X., Zhu C.-B., Xu S. F., Cao X. D., Wu G. C.*: The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 403, 49-53.

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