

MELATONINO NAUDA VAIKAMS, TURINTIEMS AUTIZMO SPEKTRO SUTRIKIMĄ

Vytautė Bumblauskytė¹, Nojus Jodka¹, Norvilė Jotautaitė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: autizmas, gydymas melatoninu, miego sutrikimai.

Santrauka

Tyrimo tikslas – remiantis literatūros duomenimis, apžvelgti gydymo melatoninu poveikį vaikams, turintiems autizmo spektro sutrikimą. Atlikta literatūros apžvalga, į kurią įtraukta 19 straipsnių, atrinktų iš PubMed duomenų bazės.

Tyrimo rezultatai ir išvados. Nustatyta, kad miego sutrikimai dažniausiai pasireiškia vaikams, turintiems autizmo spektro sutrikimą. Daugiau nei pusei šių vaikų nustatoma mažesnė nei vidutinė kontrolinė melatonino koncentracija. Vaikų, turinčių autizmo spektro sutrikimą, gydymas melatoninu yra efektyvus, turi mažai ir retai pasitaikančių šalutinių reiškinių, o ilgalaikis vartojimo saugumas patvirtintas remiantis duomenimis iki 52 savaičių. Didžiojoje dalyje studijų pastebėta melatonino nauda ne tik miego, bet ir kitų autizmo spektro sutrikimui būdingų simptomų (skausmo, nerimo, jutimo ir virškinamojo trakto) mažinimui.

Įvadas

Autizmo spektro sutrikimo terminas apibūdina socialinio bendravimo trūkumus bei pasikartojantį, neįprastą sensorinį – motorinį elgesį [1]. Pasaulyje maždaug vienas iš 160 vaikų turi autizmo spektro sutrikimą [2]. Ši problema dažniausiai išryškėja per pirmuosius trejus vaiko gyvenimo metus ir paveikia nervų sistemą, augimą bei raidą [3]. Autizmo spektro sutrikimą turintys vaikai skundžiasi virškinamojo trakto, nuotaikos sutrikimais, trikdančiu elgesiu, tačiau miego sutrikimų dažnis siekia iki 80 procentų [4]. Dažniausios problemos yra sunkumas užmigti (apie 40 proc.) bei palaikyti miegą (apie 35 proc.) [5]. Melatoninas – neurohormonas, išskiriamas kankorėžinėje liaukoje, dažnai naudojamas pagerinti miegą vaikams, turintiems autizmo spektro sutrikimą, tačiau yra duomenų, kad jis gali pagerinti ir kitus simptomus [4]. Šioje

literatūros apžvalgoje bus nagrinėjamas melatonino poveikis lengvinti miego sutrikimus bei kitus simptomus vaikams, turintiems autizmo spektro sutrikimą.

Tyrimo tikslas – remiantis prieinamos mokslinės literatūros duomenimis, apžvelgti gydymo melatoninu poveikį vaikams, turintiems autizmo spektro sutrikimą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Naujausios mokslinės literatūros paieška atlikta PubMed duomenų bazėje, pasitelkiant raktažodžius: autizmas, gydymas melatoninu, miego sutrikimai. Iš viso į apžvalgą įtraukta 19 straipsnių anglų kalba.

Tyrimo rezultatai

Miego sutrikimai ir endogeninio melatonino poveikis.

Įrodyta, kad miego sutrikimai apima itin platų problemų spektrą: tai negalėjimas užmigti nustatytu laiku (54 proc.), parasomnija (53 proc.), dėl miego problemų sutrikęs kvėpavimas (25 proc.), sunkus pabudimas ryte (45 proc.), mieguistumas dieną (31 proc.) bei nemiga (56 proc.) [6]. Vaikų nemiga apibūdinama kaip ilgas neužmigimas nakties miegui, trunkantis vidutiniškai daugiau nei 30 minučių ir (arba) dažnas pabudimas ir ilgas neužmigimas naktį, sutrikdantis dienos veiklą [7]. Neabejotina, kad prastas vaikų miegas turi pasekmių: ryškėja nedėmesingumas, hiperaktyvumas, dirglumas, nerimas, depresija, prastėja atmintis, blogėja mokymosi rezultatai [5]. Atliktų studijų metu nustatyta, kad autizmo spektro sutrikimą turinčių vaikų miego laikas yra trumpesnis, užmigimo laikas ilgesnis, o miego efektyvumas sumažėjęs [7].

Miego sutrikimus sukelia daugiaveiksni prielaidos. Hipotezės dėl vidinių nemigos priežasčių apima smegenų bangų organizacinius bei brendimo skirtumus, su cirkadiniu laikotarpiu susijusius genus, susijaudinimą, jutimų sutrikimus bei nenormalią melatonino gamybą [7]. Viena iš pagrindinių melatonino savybių yra cirkadinio ritmo ir miego reguliavimas, gerinant užmigimą [8]. Vaisiaus cirkadinius pokyčius

reguliuoja motinos cirkadiniai ritmai, o melatoninas, pradėjęs reguliuoti kūdikio cirkadinius ritmus 6-8 savaitę, piką pasiekia, kai vaikui yra 3-5 metai [9]. Miegui palaikyti melatonino koncentracija didėja, tamsoje pasiekdama aukščiausią tašką, o veikiant šviesai mažėja, greitindama pabudimą [10]. Nustatyta, kad didelė autizmo spektro sutrikimą turinčių pacientų dalis (65 proc.) turi mažą melatonino kiekį (<50 proc. vidutinės kontrolinės melatonino koncentracijos) [11]. J. Melke ir kt. atliktoje studijoje nustatyta, kad melatonino trūkumą sukelia HIOMT (hidroksiindolo-O-metiltrasferazės, t.y. paskutinio melatonino sintezės etapo fermento) aktyvumo nepakankamumas [11].

Egzogeninis melatoninas gydyti miego sutrikimus.

Miego sutrikimų gydymui pirmiausia rekomenduojama miego higiena ir (arba) elgesio terapija [12], tačiau pacientai, nuolat jaučiantys miego sutrikimus, ieško farmakoterapinių būdų [13]. Atliktos studijos patvirtina trumpalaikio egzogeninio melatonino vartojimo veiksmingumą, siekiant pagerinti vaikų miegą [7]. Įrodyta, kad vaikams, turintiems autizmo spektro sutrikimą, vartojant melatoniną, miego trukmė pailgėja, užmigimo laikas sutrumpėja [12]. R. Gupta ir kt. aprašė tyrimą, kuriame dalyvavę pacientai melatoniną vartojo likus 45 min. iki miego pradžios: 4 tyrimo dalyvių užmigimo laikas sutrumpėjo, o 5 prailgėjo miego trukmė [14]. Kitoje studijoje nustatyta, kad pacientų užmigimo laikas sutrumpėjo vidutiniškai 47 min., o bendroji miego trukmė pailgėjo vidutiniškai 52 minutes [15]. Tiriant šalutinius reiškinius nustatyta, kad jie buvo itin reti, o kai kurie iš jų, tokie kaip mieguistumas dieną, sumažėjęs apetitas, sumažėjęs

budrumas, viduriavimas, buvo dažniau nustatyti *placebo* grupėje [15] (1 lentelė). P. Gringras ir kt. aprašytoje studijoje pacientai vartojo mini pailginto atpalaidavimo melatonino tabletes, kurios taip pat pailgino bendrąją miego trukmę, sutrumpino užmigimo laiką [16]. Nustatyta, kad mieguistumas buvo dažnesnis simptomas vartojant pailginto atpalaidavimo melatonino tabletes, nei *placebo* grupėje [16]. A. Maras ir kt. studijoje nustatyta, kad pailgėjo vaikų miego trukmė, sutrumpėjo užmigimo laikas, sumažėjo prabudimų naktį (>50 proc.), pagerėjo miego kokybė, lyginant su pradine [13]. Nustatyta, kad ilgalaikis (iki 52 sav.) autizmo spektro sutrikimą turinčių vaikų nemigos gydymas pailginto atpalaidavimo melatonino tabletėmis yra veiksmingas ir saugus [13]. Atsižvelgiant į amžių, tiriamųjų vidutinio ūgio, svorio, kūno masės indekso bei brendimo pokyčiai buvo normalūs [5].

Egzogeninio melatonino poveikis kitiems simptomams. Daugėja studijų, teigiančių, kad melatoninas palankiai veikia ne tik miegą, bet ir kitus simptomus, susijusius su autizmo spektro sutrikimu: nerimą, skausmą, jutimo sutrikimus, virškinamojo trakto disfunkciją [4]. Dažniausius virškinamojo trakto sutrikimus, vidurių užkietėjimą, pilvo skausmą ar diskomfortą, GERL, tuštinimosi sunkumus sukelia maitinimosi problemos [18]. Melatoninas pasižymi antioksidacinėmis, uždegimą mažinančiomis savybėmis, turi receptorių visame virškinamajame trakte ir gali moduluoti skrandžio liaukų gleivinės kraujotaką [19]. Jutiminio jautrumo padidėjimas, hiperaktyvumas pasireiškė 56-69 proc. tiriamųjų [4]. Vaikai gali jausti skausmą ar diskomfortą, susijusį su sensorinio apdorojimo sutrikimu, pavyzdžiui, diskomfortą, susijusį su temperatūra, triukšmu ar drabužių tekstūra [4]. Atlikti tyrimai su gyvūnais įrodė, kad melatoninas pasižymi antinociceptiniu poveikiu [4]. Įrodyta, kad melatoninas teigiamai veikia vaikų elgesį, todėl mažėja auklėjimo stresas tėvams [20]. Kitas dažnas sutrikimas yra nerimas. Net 39,6 proc. jaunų asmenų, turinčių autizmo spektro sutrikimą, pažymi bent vieną nerimo sutrikimą [21]. Dažniausiai tai specifinė fobija (29,8 proc.), obsesinis kompulsinis sutrikimas (17,4 proc.), socialinio nerimo sutrikimas (16,6 proc.) [21]. Iki šiol dar nėra patvirtintų tyrimų dėl geriamojo melatonino skyrimo mažinti nerimą vaikams, turintiems autizmo spektro sutrikimą [4]. Melatonino poveikis simptomams, būdingiems autizmo spektro sutrikimą turintiems vaikams, galėtų tapti nauju mokslininkų tyrinėjimo objektu.

Išvados

1. Daugiau nei pusei autizmo spektro sutrikimą turinčių vaikų nustatoma mažesnė nei vidutinė kontrolinė melatonino koncentracija.

1 lentelė. Melatonino poveikio studijos ir jų rezultatai.

*PedPRM – prailginto atpalaidavimo melatonino mini tabletė; *CR – kontroliuojamo atpalaidavimo melatonino tabletė.

Tyrimas	Pacientų skaičius	Pacientų amžius	Dozė (forma)	Efektyvumas	Šalutiniai reiškiniai
R. Gupta ir kt. [14]	9	2 - 11 m.	2,5-5 mg	+	-
F. Giannotti ir kt. [17]	25	2,6 – 9,6 m.	3- 6 mg *CR	+	-
B. Wright ir kt. [15]	17	9 m. (vidutinis)	2-10 mg	+	Melatoninas= placebo
P. Gringras ir kt. [16]	125	2 - 17,5 m.	2- 5 mg *PedPRM	+	Mieguistumas
J. Wirojanaan ir kt. [8]	12	2 - 15,25 m.	3 mg	+	-
A. Maras ir kt. [13]	95	2 – 17,5 m.	2-10 mg *PedPRM	+	Nuovargis (5,3%), nuotaikos svyravimai (3,2 %)

2. Autizmo spektro sutrikimą turinčių vaikų gydymas melatoninu yra efektyvus, gerai toleruojamas ir saugus, gydant miego sutrikimus.

3. Pastebėta, kad melatoninas turi skausmą bei nerimo sutrikimus mažinančių, jutimo ir virškinamojo trakto sutrikimus gerinančių savybių.

Literatūra

- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder. *The Lancet* 2018;392:508-520.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
- Autism. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- Autism Spectrum Disorder in Children. Health Encyclopedia. University of Rochester Medical Center.
<https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=90&ContentID=P02556>
- Gagnon K, Godbout R. Melatonin and Comorbidities in Children with Autism Spectrum Disorder. *Current Developmental Disorders Reports* 2018;5:197.
<https://doi.org/10.1007/s40474-018-0147-0>
- Malow BA, Findling RL, Schroder CM, et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2021;60:252-261.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.12.007>
- Devnani PA, Hegde AU. Autism and sleep disorders. *Journal of Pediatric Neurosciences* 2015;10:304.
<https://doi.org/10.4103/1817-1745.174438>
- Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, et al. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Current Psychiatry Reports* 2017;19.
<https://doi.org/10.1007/s11920-017-0782-x>
- Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, et al. The Efficacy of Melatonin for Sleep Problems in Children with Autism, Fragile X Syndrome, or Autism and Fragile X Syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5:145.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.27443>
- Doyen C, Mighiu D, Kaye K, et al. Melatonin in children with autistic spectrum disorders: recent and practical data. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2011;20:231-239.
<https://doi.org/10.1007/s00787-011-0162-8>
- Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients* 2021;13.
<https://doi.org/10.3390/nu13103480>
- Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry* 2008;13:90-98.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002016>
- Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 2018;32:3-29.
<https://doi.org/10.1177/0269881117741766>
- Maras A, Schroder CM, Malow BA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2018;28:699-710.
<https://doi.org/10.1089/cap.2018.0020>
- Gupta R, Hutchins J. Melatonin: a panacea for desperate parents? (Hype or truth). *Archives of Disease in Childhood* 2005;90:986-987.
<https://doi.org/10.1136/adc.2005.075218>
- Wright B, Sims D, Smart S, et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2011;41:175-184.
<https://doi.org/10.1007/s10803-010-1036-5>
- Gringras P, Nir T, Breddy J, et al. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2017;56:948-957.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.414>
- Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, et al. An open-label study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2006;36:741-752.
<https://doi.org/10.1007/s10803-006-0116-z>
- Holingue C, Newill C, Lee LC, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research* 2018;11:24-36.
<https://doi.org/10.1002/aur.1854>
- Frye RE, Rose S, Slattery J, et al. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2015;26.
<https://doi.org/10.3402/mehd.v26.27458>
- Malow B, Adkins KW, McGrew SG, et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2012;42:1729-1737.
<https://doi.org/10.1007/s10803-011-1418-3>
- van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clinical Child and Family Psychology Review* 2011;14:302-317.
<https://doi.org/10.1007/s10567-011-0097-0>

**THE BENEFITS OF MELATONIN FOR
THE CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM
DISORDERS**

V. Bumblauskytė, N. Jodka, N. Jotautaitė

Keywords: autism, melatonin treatment, sleep disorders.

Summary

The aim of the research was to review the effect of the melatonin treatment for the children with autism spectrum disorders. A literature review of 19 articles selected from PubMed database was performed.

Most of the literatures described that sleep disorders are the most common for children with autism spectrum disorders. More

than a half of the children have lower than mean level of control melatonin concentration. So the treatment of melatonin for children with autism spectrum disorders is effective and has few and rare side effects. Moreover melatonin's safety is checked for used up to 52 weeks. Furthermore our analysed data showed that melatonin is also effective for other disorders: relieving the pain and anxiety, improving sensations and gastrointestinal track symptoms.

Correspondence to: nojus.jodka@gmail.com

Gauta 2022-04-12
