

**OUTI SAARENPÄÄ-HEIKKILÄ**  
LT, lastenneurologian ja  
lastentautien erikoislääkäri  
TAYS

**ANNA SOFIA URRILA**  
LT, erikoistutkija,  
nuorisopsykiatrian erikoislääkäri  
THL ja HUS, HYKS  
nuorisopsykiatria

**E. JUULIA PAAVONEN**  
LT, dosentti, VTK, erikoistutkija  
THL ja HUS, lastenpsykiatria

## Melatoniinin käyttö lapsilla ja nuorilla

- Melatoniinin käyttö on viime aikoina yleistynyt lasten ja nuorten vuorokausirytmien häiriöiden ja unettomuuden hoidossa.
- Hoito tulisi suunnitella hoidettavan oma rytmi huomioon ottaen ja siihen tulisi aina liittää myös käyttäytymisterapeuttisia menetelmiä ja unenhuollon tukemista.
- Melatoniinihoidossa tulisi tavoitella fysiologista pitoisuutta vastaavaa, pienintä vaikuttavaa annosta.
- Tutkimustietoa haittavaikutuksista lapsilla ja nuorilla on edelleen vähän.

Melatoniinia käytetään mm. toiminnalliseen (ei-elimellisestä syystä johtuvaan) unettomuuteen, viivästyneeseen unirytmiiin ja pienten lasten nukahtamisvaikeuksiin. Ruotsissa käyttäjien osuuden todettiin 0–19-vuotiaiden ikäluokassa kasvaneen noin 0,1 %:sta 0,7 %:iin vuosina 2006–2013. ADHD-lääkityksen käyttäjillä melatoniinihoito on muita yleisempää ja pojilla yleisempää kuin tytöillä (1). Lääkityksen vuonna 2010 aloittaneista käyttö jatkui vähintään kolme vuotta 5–9-vuotiaista noin puolella ja 15–19-vuotiaista joka kymmenennellä.

Hyvin samansuuntaisia tuloksia saatiin norjalaisessa selvityksessä melatoniinin käytöstä vuosina 2004–2012 (2). Käyttö oli pojilla yleisempää (3,4–11/1 000) kuin tytöillä (1,5–7,7/1 000) ja erityisen yleistä se oli neuropsykiatrisen diagnoosin saaneilla. Suomesta vastaavia tilastoja ei ole käytettävissä.

### Melatoniini edistää fysiologista rauhoittumista ja säätää unirytmiiä.

Melatoniinia on ollut saatavilla ilman reseptiä v. 2013 alusta. Kliinisen kokemuksemme perusteella sen käyttö on välillä varsin liberaalia, ja uniongelmiin lääkkeettömät hoitokeinot näyttävät varsin usein unohtuvan. Melatoniinia käytettäneen myös ilman unihäiriön kunnollista diagnostiikkaa ja etiologian mukaista hoitolinjojen pohdintaa.

#### Melatoniinin fysiologia

Melatoniini (N-asetyyli-5-metoksitryptamiini) on aivojen käpylisäkkeen ja vähäisemmässä määrin myös muiden kudosten (mm. verkko-

kalvon, ruoansulatuskanavan ja immuunijärjestelmän solujen) tuottama ns. pimeähormoni. Eritys alkaa alkuillasta ja on huipussaan n. klo 02–03. Aamuun mennessä pitoisuus vähenee mittaamattoman pieneksi.

Melatoniinin eritystä tahdistaa hypotalamuksessa sijaitsevan suprakiasmaattisen tumakkeen keskuskello. Sen sisäistä rytmiä ohjaa silmien verkkokalvon kautta aistittu valo. Valo voi vähentää eritystä myös yöllä.

Melatoniinia, joka muistuttaa rakenteeltaan serotoniinia, muodostuu käpylisäkkeessä aminohappo tryptofaanista. Se metaboloituu maksassa pääasiassa CYP1A2-entsyymien, mutta osaksi myös CYP1A1:n ja CYP2C19:n, välityksellä. Täsmällistä tietoa elimistön sisäisen kellon rytmistä ja melatoniinipitoisuuden kasvun alkamisajankohdasta (dim light melatonin onset, DLMO) voidaan saada mittaamalla pitoisuus illalla toistuvasti. Menetelmä on kuitenkin työläs ja vain harvoin tarpeen.

Melatoniinin puoliintumisaika on aikuisilla keskimäärin noin 30–40 minuuttia, mutta siinä esiintyy yksilöllistä vaihtelua (30–120 min). CYP1A2-entsyymiä on maksassa alle vuoden ikäisillä vain 20–25 % ja 1–9-vuotiailla 50–55 % sen määrästä aikuisilla (3). Keskosilla melatoniinin puoliintumisaika voi olla jopa 17–21 tuntia (4), mutta 3–8-vuotiailla se on enää 30–45 min eli sama kuin aikuisilla (5).

Melatoniini vaikuttaa MT1- ja MT2-reseptorien kautta, joita on elimistössä laajalti. Keskushermoston lisäksi niitä on mm. lisämunuaisissa, verisuonissa, sydämessä, keuhkoissa, munuaisissa, ohutsuolessa ja lymfosyyteissä. Melatoniinin merkitystä eri kudoksissa ei kuitenkaan vielä tunneta hyvin. Tunnetuin on unta ja valvetta tahdistava sekä nukuttava vaikutus, mutta sillä on myös antioksidatiivisia ja anti-



## KIRJALLISUUTTA

- 1 Furster C, Hallerback MU. The use of melatonin in Swedish children and adolescents – a register-based study according to age, gender, and medication of ADHD. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:877–81.
- 2 Hartz I, Handal M, Tverdal A, Skurtveit S. Paediatric Off-Label Use of Melatonin – A Register Linkage Study between the Norwegian Prescription Database and Patient Register. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:267–73.
- 3 Kennaway DJ. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. *J Paediatr Child Health* 2015;51:584–9.
- 4 Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF, McElroy JC, Middleton B, Arendt J ym. Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:725–33.
- 5 Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW, Carter MD, Goodpaster RL, Wang L ym. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev Disord* 2014;44:2525–35.
- 6 Mirmiran M, Maas YG, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2003;7:321–34.
- 7 Kohyama J. Late nocturnal sleep onset impairs a melatonin shower in young children. *Neuroendocrinology letters* 2002;23:385–6.
- 8 Diethelm K, Libuda L, Bolzenius K, Griefahn B, Buyken AE, Remer T. Longitudinal associations between endogenous melatonin production and reported sleep duration from childhood to early adulthood. *Horm Res Paediatr* 2010;74:390–8.
- 9 Praninskiene R, Dumalakiene I, Kemezys R, Mauricas M, Jucaite A. Diurnal melatonin patterns in children: ready to apply in clinical practice? *Pediatr Neurol* 2012;46:70–6.
- 10 Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Watanabe K, Ando K ym. Associations of endogenous melatonin and sleep-related factors with behavioral problems in preschool Japanese children. *Ann Epidemiol* 2013;23:469–74.
- 11 Leu RM, Beyderman L, Botzolakis EJ, Surdyka K, Wang L, Malow BA. Relation of melatonin to sleep architecture in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2011;41:427–33.
- 12 Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:1824–8.

inflammatorisia ominaisuuksia sekä vaikutuksia insuliini- ja glukoosiaineenvaihduntaan sekä ainakin jyrksijöillä lisääntymiseen.

## Metabolia lapsilla ja nuorilla

Äidin raskaudenaikainen melatoniinieritys vaikuttaa sikiön suprakiasmaattisen tumakkeen toimintaan, mutta on epäselvää, mikä merkitys tällä on lapsen vuorokausirytmien kehitykseen. Vauvan oman melatoniinierityksen tyypillinen vuorokausivaihtelu alkaa näkyä keskimäärin 6–12 viikon iässä, jolloin myös unirytmii alkaa kypsyä ja säännöllistyä (6).

Eritys on varsin voimakasta varhaislapsuudessa. Se lisääntyy aina 3–7-vuotiaaksi, jonka jälkeen se vähenee 25–30 vuoden ikään saakka. Huippupitoisuus syljessä on leikki-ikäisillä keskimäärin 210 pg/ml, mutta pienentyy alakouluikäisissä 130 pg:aan/ml ja murrosiässä 50 pg:aan/ml.

Melatoniinisynteesin tehokkuus vaihtelee suuresti yksilöstä toiseen. Joidenkin tutkimusten mukaan melatoniinin erityksellä voi olla merkitystä lapsen unen laadun kannalta. Esimerkiksi aikaisempi nukahtamisaika (7), lyhyempi unen pituus (8) ja unihäiriöt (9) on liitetty vähäisempään eritykseen, mutta kaikissa tutkimuksissa yhteyksiä ei ole löytynyt (10).

Joissakin tutkimuksissa melatoniinierityksen on havaittu liittyvän unen laatuun autismidiagnoosin saaneilla lapsilla. Esimerkiksi Leu ym. (11) raportoivat, että runsaampi erityksy kytkeytyi syvän unen suurempaan määrään ja vähäisempään päiväväsymykseen. On myös kuvattu yksittäisiä potilastapauksia, joissa autismikirjon lapsen unihäiriöön on todettu liittyvän geneettisiä poikkeavuuksia melatoniinisynteesissä tai melatoniinireseptoreissa.

## Melatoniini lääkkeenä

Melatoniinia pidettiin varhaisten tutkimusten perusteella turvallisena aineena. Kenties siksi sitä alettiin käyttää unihäiriöiden hoidossa huomattavan suurilla, 5–10 mg:n ja jopa 20 mg:n annoksilla. Viime aikoina annosteluun on alettu kiinnittää enemmän huomioita, sillä pienetkin määrät (0,1–0,3 mg) johtavat seerumpitoisuuksiin, jotka vastaavat keskimääräisiä yöllisiä pitoisuuksia (12). Tiedetään, että aamulla otettu melatoniini siirtää unirytmii myöhempään ja aiheuttaa yöheräilyä. Suurina määrinä tai liian myöhään yöllä otettuna melatoniini voikin johtaa iatrogeeniseen unettomuuteen. Pienillä lap-

silla ja osalla aikuisista aamupitoisuudet voivat jäädä suuriksi myös poikkeavan hitaan metabolian vuoksi.

Melatoniini on eri maissa luokiteltu eri tavoin. Esimerkiksi Yhdysvalloissa kaikkia valmisteita vahvuudesta riippumatta pidetään ravintolisinä eikä lääkevalmisteina, kun taas esimerkiksi Australiassa melatoniini vaatii aina lääkereseptin (17).

Suomessa valmisteet, joissa on melatoniinia 2 mg tai enemmän (vuorokausiannos), ovat lääkkeitä. Sen sijaan ilman reseptiä saatavat alle 2 mg:n melatoniinivalmisteet luokitellaan ravintolisiksi, ja niitä voidaan markkinoida terveysväitteillä. Saatavilla on myös pitkävaikutteinen muoto (Circadin), joka on tarkoitettu vähintään 55-vuotiaille potilaille unettomuuden lyhytaikaiseen hoitoon. Sitä ei suositella lapsille tai nuorille, koska tutkimustietoa ei ole.

## Käyttöaiheet

Vaikka melatoniinin vaikutusta lasten ja nuorten unihäiriöihin on tutkittu ainakin 15 vuoden ajan, huolellisesti satunnaistettuja tutkimuksia on yhä melko vähän. Varhaisin näyttö vaikuttavuudesta saatiin potilassarja-tyyppisistä tutkimusasetelmista. Ensimmäisten tapaus-verrokkitutkimusten luotettavuutta rajoittaa se, että tutkimuksiin poimittiin mukaan melko valikoimaton joukko erilaisista unihäiriöstä kärsiviä lapsia.

Melatoniini katsotaan vaikuttavaksi lasten ja nuorten viivästyneen unijakson hoidossa (13–16). Sen ensisijainen käyttöaihe onkin vuorokausirytmien häiriö (viivästynyt tai aikaistunut unijakso), mutta siitä voi olla hyötyä myös unettomuuden hoidossa (14,16,18). Näyttö vaikuttavuudesta primaarisessa unettomuudessa on kuitenkin vielä varsin vähäistä.

Melatoniinia ei tulisi käyttää lapsilla ja nuorilla ilman hoitoon yhdistettävää unenhuoltoa ja vanhempien ohjausta (14). Se ei siis saa olla ensisijainen nukahtamisvaikeuksien hoitokeino, vaan tärkeintä on lapsen tai nuoren johdonmukainen ohjaus säännöllisen rytmien omaksumiseen. Melatoniini voi kuitenkin olla behavioraalisten keinojen tukena hankalissa tilanteissa, jotka ovat tyypillisiä erityisesti nuoruusiässä. Sitä on käytetty myös migreenin hoidossa ja rauhoittamaan lasta EEG:tä otettaessa, mutta näistä käyttötarkoituksista se on osoitettu tehokkaaksi vain jälkimmäisessä (14).

- 13 Jan JE, Bax MC, Owens JA, Ipsioglu OS, Wasdell MB. Neurophysiology of circadian rhythm sleep disorders of children with neurodevelopmental disabilities. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:403–12.
- 14 Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S ym. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:122–33.
- 15 Gradisar M, Crowley SJ. Delayed sleep phase disorder in youth. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:580–5.

## Rytmiä voidaan siirtää myös valohoidolla, liikunnalla ja hyvällä unenhuollolla.

- 16 Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2015;11:1199–236.
- 17 Fimea. Fimea on tarkentanut linjastaan melatoniinivalmisteiden luokittelusta (siteerattu 10.1.2017). [www.fimea.fi/-/fimea-on-tarkentanut-linjastaan-melatoniinivalmisteiden-luokittelusta](http://www.fimea.fi/-/fimea-on-tarkentanut-linjastaan-melatoniinivalmisteiden-luokittelusta)
- 18 Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW ym. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med* 2015;16:637–44.
- 19 Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrovska VR, Lynch HJ. Effects of low oral doses of melatonin, given 2–4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. *Sleep* 1996;19:423–31.
- 20 van den Heuvel CJ, Ferguson SA, Macchi MM, Dawson D. Melatonin as a hypnotic: con. *Sleep Med Rev* 2005;9:71–80.
- 21 Cummings C, Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. *Paediatr Child Health* 2012;17:331–6.
- 22 Bartlett DJ, Biggs SN, Armstrong SM. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options. *Med J Aust* 2013;199:16.

Melatoniinin on esitetty madaltavan kouristuskynnystä, mutta näyttö on ristiriitaista eikä epilepsian katsota olevan vasta-aihe käytölle. Antioksidatiivisten vaikutustensa vuoksi sitä on kokeiltu mm. keskosten asfyksian ehkäisyssä ja hoidossa, mutta selvitykset käytön turvallisuudesta ovat vielä kesken (14).

Melatoniinilla on kaksivaiheinen vaikutus: nukahtamista helpottava välitön (10–60 min) vaikutus ja vuorokausirytmää tahdistava subakuutti vaikutus (19). Sen ei katsota varsinaises-

ti väsyttävän, vaan se edistää nukahtamista edeltävää fysiologista rauhoittumista (quiet wakefulness) (19). Koska melatoniini ei ole sedatoiva, sen nukahtamista helpottava vaikutus kumoutuu helposti, jos vireys lisääntyy esimerkiksi stimuloivan ympäristön vuoksi (20). Pelkkä pystyasentoon nouseminenkin voi kumota väsyttävän vaikutuksen. Vaikutus ei näytä myöskään tulevan esiin, jos melatoniinia otetaan pitoisuuden ollessa jo valmiiksi suuri eli yöaikaan. (20). Näin ollen se ei sovellu esimerkiksi tarvittaessa otettavaksi lääkkeeksi yöheräilyyn hoitoon.

### Melatoniinin vaikuttavuus

Melatoniinin käytöstä lapsilla ja nuorilla on viime aikoina kirjoitettu useita erinomaisia katsauksia (13–15,21,22). Aihe on päivitetty myös unettomuuden Käypä hoito -suositukseen (23). Melatoniini lyhentää nukahtamisviivettä lasten (24,25) ja nuorten unihäiriöissä erityisesti silloin, kun häiriöön liittyy vuorokausirytmien ongelma (viivästynyt unijakso). Vaikuttavuudesta on eniten näyttöä lapsilla, joilla on jokin neuropsykiatrinen häiriö (ADHD, autismikirjon häiriö, kehitysviive tai kehitysvamma) (26–31) ja nuorilla, joilla on ADHD ja/tai viivästynyt unijakso (32,33).

Amerikkalaisessa hoitosuosituksessa todetaan, että yksilöllisesti ajoitetusta melatoniinilääkityksestä näyttää olevan hyötyä viivästyneen unijakson hoidossa sekä perusterveillä että psykiatrisista häiriöistä kärsivillä lapsilla (16). Se lyhentää nukahtamisviivettä keskimäärin 33 min (vaihteluväli 12–44 min). Näytönaste katsotaan melko hyväksi.

Esimerkiksi hollantilaisryhmän kaksoissokkotetussa tutkimuksessa saatiin suuntaa antavaa tutkimusnäyttöä siitä, että melatoniini lyhentää ADHD-lasten nukahtamisviivettä, aikaistaa nukahtamisajankohtaa ja lisää unen kestoja. Tutkittavilla oli DLMO-mittauksen perusteella todettu viivästyneelle unijaksolle tyypillinen viivästynyt melatoniinieritys (28,30).

Autistisilla lapsilla tehtyjä kaksoissokkotutkimuksia käsittelevässä meta-analyysissä (29) todettiin, että melatoniinihoito sekä lyhentää nukahtamisviivettä että pidentää unen kokonaisaikaa. Aineistot olivat kuitenkin hyvin pieniä (yhteensä 57 tutkittavaa).

Toinen systemaattinen katsaus käsitteli yhdeksää kaksoissokkotutkimusta kehitysvammaisten nukahtamisvaikeuksista. Tutkimuksiin osallistui yhteensä 183 lasta (26). Mittausmenetelmät pohjautuivat lähinnä unipäiväkirjoihin, mutta kahdessa tutkimuksessa myös aktigrafiin. Katsauksen mukaan melatoniinihoito lyhensi nukahtamisviivettä, lisäsi kokonaisuniaikaa ja vähensi yllättäen yöheräilyjä, mitä vaikutusta ei lyhytvaikutteisella melatoniinilla pitäisi olla lainkaan.

Vaikuttavuutta on tutkittu myös osana yhdistelmähoitoa sekä autisteilla (34) että normaalisti kehittyneillä lapsilla (32). Cortesin ym. työssä (34), johon osallistui 160 autistista lasta, verrattiin melatoniinilla, kognitiivisella käyttäytymisterapialla ja näiden yhdistelmällä hoidettuja ryhmiä lumeryhmään. Tulos oli, että niin nukahtamisviiveen lyhentämisessä, unen keston lisäämisessä kuin yöheräilyjen vähentämisessäkin sekä melatoniini että terapia yksinään olivat lumetta tehokkaampia, mutta kaikkein tehokain oli niiden yhdistelmä.

Saxvig ym. (32) puolestaan tutkivat neljäkymmentä 16–25-vuotiasta, normaalisti kehittyneitä nuorta asetelmassa, jossa lumehoitoa verrattiin melatoniiniin ja kirkasvalohoitoon sekä erikseen että yhdessä. Kaikki tutkittavat, myös lumeryhmä, saivat tutkimuksen alussa ohjeen aikaistaa vähitellen heräämisaikaansa. Tulos oli, että nukahtamisviive lyheni ja nukahtaminen aikaistui kaikissa ryhmissä. Tutkimusta jatkettiin vielä arpomalla tutkittavat uudestaan yhdistelmähoito- ja lumeryhmään. Tällä kertaa ohjeistuksia ei annettu. Lumeryhmän rytmi palasi ennalleen, mutta yhdistelmähoitoryhmässä rytmi pysyi aikaisempaan. Näyttäisi siis siltä, että jos aiempaan rytmiin motivointi on jatku-

- 23 Partinen M, Huutoniemi A, Kajaste S, Lagerstedt R, Marikkula J, Mäkinen E ym. Update on Current Care Guideline: Insomnia. *Duodecim* 2016;132:277–8.
- 24 Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1286–93.
- 25 Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16:86–92.
- 26 Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, Van Geijlswijk IM, Curfs LM. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:340–9.
- 27 Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:512–9.
- 28 Van der Heijden, K B, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:233–41.
- 29 Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:783–92.
- 30 Hoebert M, van der Heijden, K B, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009;47:1–7.
- 31 Gringras P, Gamble C, Jones AP, Wiggs L, Williamson PR, Sutcliffe A ym. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012;345:e6664.
- 32 Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S, Vedaa O, Nordhus IH, Bjorvatn B. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep. *Chronobiol Int* 2014;31:72–86.
- 33 Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int* 2012;29:1239–48.

vaa, myös pelkkä behavioraalinen neuvonta on tehokasta.

### Sopiva annos ja antotapa

Melatoniniä käytetään yleensä fysiologisilla tai pienillä farmakologisilla annoksilla, jotka tuottavat seerumipitoisuudeksi 50–200 pg/ml. Fysiologinen pitoisuus saavutetaan yleensä 0,1–0,3 mg:n annoksella p.o., ja esimerkiksi 10 mg:n annos johtaa jo noin tuhatkertaisesti normaalin ylittävään seerumipitoisuuteen (12). Suprafysiologisten annosten (1–80 mg) ei ole osoitettu tuovan lisähyötyä nukahtamiseen. Vaikuttaakin siltä, että kun tietty kynnyspitoisuus on saavutettu, vaste ei enää parane annosta kasvattamalla (35).

Annoskokoja ja ottamisajankohtia vertailevia tutkimuksia on kuitenkin vähän. Tutkimuksissa on myös käytetty toisistaan hieman poikkeavia protokollia, joissa erityisesti aloitusannos ja ottamisajankohta vaihtelevat. Joissakin katsauksissa erotetaan eri hoitomalleiksi unettomuuden ja viivästyneen unijakson hoito (14).

Käytännössä hyvä hoitotulos voidaan saavuttaa monella tavalla, ja keskeistä on valita niistä se, johon perheen ja lapsen tai nuoren hoitomyöntyvyys on paras. Pienillä lapsilla tämä yleensä tarkoittaa melatoniniin antamista lähellä tavoiteltavaa nukkumaanmenoaikaa ja rytmin aikaistamista asteittain.

Kliinisessä työssä yleisimmin käytetty annos on aikuisilla ja nuorilla 0,5–5 mg, lapsilla 1–3 mg. Maksimiannos on 3 mg alle 40 kg:n painoisilla ja 5 mg yli 40 kg:n painoisilla lapsilla (14). Mieluiten melatoniniä tulisi ottaa säännöllisesti, useana iltana peräkkäin, ja aina samaan aikaan. Akuutti vaikutus on suurimmillaan 30–60 min kuluttua annoksen ottamisesta. Johdonmukaista annos-vastesuhdetta ei ole havaittu aikuisilla (37) eikä lapsilla (38).

Melatoniniin sirkadiaaninen vaikutus taas riippuu annoksen ottamisajankohdasta ja ilmenee hitaammin (> 3–4 vrk kuluessa) (39). Aamulla otettuna se viivästyttää ja alkuillasta (8 h ennen – 2 h jälkeen DLMO:n) otettuna aikaistaa rytmiä. Erilaisia protokollia vertailevia interventiotutkimuksia ei juuri ole (esim. aikaistuva tai fiksoitu ajankohta).

Vaikka melatonini siirtää vuorokausirytmää eniten, kun se otetaan noin 5 h ennen DLMO:ta (40), sama vaste voidaan käytännössä saavuttaa ottamalla lääke lähellä nukkumaanmenoaikaa

(lähellä DLMO:ta) ja aikaistamalla rytmiä asteittain (39). Tällöin hyödynnetään myös akuutti väsyttävä vaikutus, mikä onkin erityisesti lasten uniongelmiin hoidossa järkevää. Mikäli tavoitteena on korjata rytmiä enemmän kuin tunnilta, ajoitusta tulee siirtää asteittain (iltarutiinien aikaistamisen ohella), koska kerralla voidaan saada aikaan vain suhteellisen vähäisiä, korkeintaan noin tunnin siirtymiä (35). Tarvittaessa rytmin aikaistamiseen täytyy siis varata useita viikkoja.

Suurin hyöty melatoniniinilla saavutetaan, kun sen annostelussa huomioidaan potilaan oma rytmi (14,39). Tavallinen syy hoidon epäonnistumiseen onkin lääkkeenoton väärä ajoitus (41). Jos lapsen tai nuoren unirytmä on kovin epäsäännöllinen, melatoninihoitoa ei tule aloittaa, vaan ensisijaista on tukea perhettä käyttäytymisterapeuttisin keinoin vuorokausirytmien säännöllistämiseksi. Potilaan oma rytmi tulisi selvittää ennen melatoninihoidon aloittamista esimerkiksi unipäiväkirjan tai aktigrafian avulla.

### Yhteis- ja sivuvaikutukset

Melatoniniinilla on interaktiopotentiaalia muiden CYP1A2:n tai CYP2C19:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa. Mielialalääkeistä CYP1A2:n estäjä fluvoksamiini, kuten myös kofeiini ja mahdollisesti teofylliini, voivat kasvattaa melatoniniin plasmapitoisuuksia. Myös CYP2C19:n estäjät, kuten sitalopraami, saattavat vaikuttaa sen metaboliaan (3). Toisaalta melatoniniin on epäilty kasvattavan varfariinin pitoisuuksia (23).

Sivuvaikutuksina on yleisimmin kuvattu päänsärkyä, huimausta, vatsaoireita ja väsymystä. Niitä ei kuitenkaan esiinny enempää kuin lumetta saaneilla (31). Vakavia akutteja sivuvaikutuksia ei tunneta, eikä melatoniniin kehity riippuvuutta. Suurilla annoksilla (esim. 3–5 mg), ja harvoin myös pienemmällä, on kuvattu paradoksaalisia vaikutuksia, kuten vuorokausirytmien häiriöitä tai nukahtamisvaikeutta. Niiden on ehdotettu liittyvän melatoniniin vaikutusmekanismiin elimistössä, esimerkiksi melatoniniinireseptorien desensitisaatioon tai saturoitumiseen (35,39). Tällaisessa tilanteessa annoksen pienentäminen voi auttaa (14).

Tutkimustietoa pitkäaikaisen käytön mahdollisista haitoista lapsilla ja nuorilla on vähän. Vuosiakaan kestävästä käytöstä ei toistaiseksi ole vakuuttavasti osoitettu viiveellä ilmeneviä

- 34 Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700–9.
- 35 Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: pro. *Sleep Med Rev* 2005;9:51–65.
- 36 Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B ym. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007;30:1445–59.
- 37 Stone BM, Turner C, Mills SL, Nicholson AN. Hypnotic activity of melatonin. *Sleep* 2000;23:663–9.
- 38 van Geijlswijk IM, van der Heijden, K B, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;212:379–91.
- 39 Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005;9:25–39.
- 40 Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep* 2005;28:1271–8.
- 41 Keizer H, Smits MG, Duffy JF, Curfs LM. Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2014;18:333–9.
- 42 Carr R, Wadswell MB, Hamilton D, Weiss MD, Freeman RD, Tai J ym. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res* 2007;43:351–9.
- 43 Wilson ME, Gordon TP. Short-day melatonin pattern advances puberty in seasonally breeding rhesus monkeys (*Macaca Mulatta*). *J Reproduction Fertility* 1989;86:435–44.
- 44 Tuomi T, Nagorny CL, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I ym. Increased melatonin signaling is a risk factor for type 2 diabetes. *Cell Metabolism* 2016;23:1067–77.
- 45 Danielsson K, Jansson-Frojmark M, Broman JE, Markstrom A. Light therapy with scheduled rise times in young adults with delayed sleep phase disorder. Therapeutic outcomes and possible predictors. *Behav Sleep Med* 2016;1–15. DOI: 10.1080/15402002.2016.1210150

haittoja (30,38,42). Melatoniinin laajemmat fysiologiset vaikutukset esimerkiksi sokeriaineenvaihduntaan ja puberteettikehitykseen tunnetaan kuitenkin huonosti. Teoreettisesti, eläintutkimusten perusteella pitkäaikainen käyttö voisi vaikuttaa esimerkiksi puberteetin ajoitukseen (43). Tätä ei kuitenkaan tue ainakaan hollantilaisten lasten pitkäaikaisseuranta (38).

Tuoreessa suomalaisessa tutkimuksessa (44) melatoniinin todettiin kasvattavan verensokerin pitoisuutta geneettisesti herkällä tutkittavilla muita enemmän. Melatoniini esti heillä yöllistä insuliinieritystä tavallista voimakkaammin. Kyseisen tutkimuksen perusteella pitkäaikaiskäytön haitat voivat siis osoittautua merkittäviksi.

### Lopuksi

Lasten ja nuorten uniongelmissa tulee turvautua lääkkeisiin vain jos lääkkeettömistä hoitokeinoista ei saada riittävää apua.

Melatoniini on osoittautunut tehokkaaksi hoidoksi viivästyneessä nyritymissä. Tehosta on näyttöä erityisesti niillä, joilla on kehityksellinen neuropsykiatrinen häiriö (ADHD, autismikirjo, kehitysvamma). Tässä ryhmässä uniongelmat ovat usein tavallista vaikeampia ja lääkehoito joudutaan aloittamaan tavallista useammin.

Pitkäaikaiskäyttöä ei suositella riittämättömän tutkimustiedon vuoksi. Siitä on siis syytä pidättäytyä, ellei hyötyjä arvioida haittoja suuremmiksi. Lyhytkestoinen käyttö näyttää turvalliselta. Melatoniinia ei kuitenkaan suositella myöskään tarvittaessa otettavaksi lääkkeeksi, koska tilapäisessä unettomuudessa ensisijaisia ovat lääkkeettömät hoitomuodot.

Melatoniinia käytettäessä tulisi pyrkiä suhteellisen lyhyisiin hoitjaksoihin (esim. 1–3 kk) ja lopettaa hoito, kun vaste vaikuttaa pysyvältä tai jos lääkkeestä ei ole selvää apua. Toisaalta hoidon liian lyhyt kesto näyttää melko helposti johtavan oirekuvan relapsiin (32).

Annoksen on syytä olla pienin mahdollinen, koska suurilla annoksilla ei saavuteta lisähyötyä ja ne mahdollisesti vain pahentavat nukahtamisongelmaa. Varsin usein 0,5–1 mg on riittävä annos, etenkin tahdistettaessa vuorokausirytmä. Nukuttava ominaisuus saavutetaan 1–5 mg:lla.

On erittäin tärkeää, että melatoniinia ei käytetä ainoana hoitona nukahtamisvaikeuksiin. Lääkäriin tulisi aina selvittää tarkkaan oireen syy ja ensisijaisesti antaa unenhuollollisia ja behavioraalaisia hoito-ohjeita sekä myös seurata, että niitä noudatetaan. Lääkitystä fysiologisempina keinoina vuorokausirytmien tahdistamiseksi voidaan pitää mm. oikein ajoitettua valoaltistusta ja liikuntaa (45). Valohoito voi olla rytminsiirrossa yhtä tehokas vaihtoehto kuin melatoniini. ●

### SIDONNAISUUDET

Outi Saarenpää-Heikkilä: Luentopalkkiot (Orion).  
Anna Sofia Urrila: Apurahat (Emil Aaltosen säätiö, Jalmar ja Rauha Ahokkaan säätiö, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö).  
Juulia Paavonen: Konsultointi (Activity Stones), apurahat (Suomen Kulttuurirahasto, Lastentautien tutkimussäätiö).

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english  
Melatonin use in children and adolescents

**OUTI SAARENPÄÄ-HEIKKILÄ**  
M.D., Ph.D., Paediatric Neurologist  
and Paediatrician  
Tampere University Hospital

**ANNA SOFIA URRILA,  
E. JUULIA PAAVONEN**

# Melatonin use in children and adolescents

The use of melatonin for circadian rhythm disorders and insomnia is increasingly common among children and adolescents. Melatonin appears quite effective especially as a treatment for circadian rhythm disorders in this age group. In particular, neuropsychiatric patients who commonly suffer from sleep disorders may benefit from melatonin. Non-pharmacological remedies, such as behavioural interventions and guidance on sleep hygienic measures, should always be considered before prescribing melatonin. It is advisable to always combine melatonin treatment with these non-pharmacological interventions. The individual sleep-wake rhythm of the child/adolescent should be taken into account when planning melatonin treatment. There is no evidence of any advantage of high doses of melatonin, and generally a daily dose of 0.5 mg to 5 mg is sufficient. Higher doses may paradoxically even aggravate sleep problems. Melatonin should be given regularly every evening, but its use should be limited to a few months because the potential long-term adverse effects are still poorly studied.