

MELATONINA UTILIZZO DOSAGGIO ED EVIDENZE

Emanuela MALORGIO
Pediatra di famiglia
Esperto in Disturbi del Sonno AIMS

Sant Vincent 01 Dicembre 2018

Aumento dell' Uso della Melatonina in pochi anni

2004-2012 0-17 anni uso della Melatonina raddoppiato

Hypnotic drug use among 0-17 year olds during 2004-2011: A nationwide prescription database study
Hartz et al. Scandinavian Journal of Public Health 40(8) · October 2012

**101\181 (55,8%) hanno prescritto Melatonina 0.5mg-12mg
Meno del 50% dei pediatri conoscono la molecola ed i
prodotti. Meno del 50% si ritiene soddisfatto dei risultati**

Heussler H, Chan P, Price AM, et al. Pharmacological and nonpharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian Paediatric Research Network survey. *Sleep Med* 2013;14:189-9

DIFFICOLTA' DI ADDORMENTAMENTO

e/o

NUMEROSI RISVEGLI NOTTURNI

seguiti da difficoltà di addormentamento



INSONNIA NEL BAMBINO



CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI DEL SONNO ICSD3

1. INSONNIA

2. DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO

3. IPERSONNIE DI ORIGINE CENTRALE

4. DISTURBI DEL RITMO CIRCADIANO

5. PARASONNIE

6. DISTURBI DEL MOVIMENTO IN SONNO

7. VARIANTI FISIOLOGICHE, SINTOMI ISOLATI E PROBLEMI IRRISOLTI

American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders (ICSD), Third Ed, 2014.



INSONNIA riguarda
circa il 30% dei bimbi <3 anni
circa il 15% dei bimbi >3 anni

Mindell JA, Owens JA. A clinical guide to pediatric sleep-diagnosis and management of sleep problems. Second Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010

I disturbi del sonno: il Progetto “Ci piace sognare” Brambilla P et al Barberi S; Bernasconi S; Bona G; Brusoni G; Buongiovanni C; Carotenuto M; Chiappini E; Di Mauro G; Ghiglioni D; Gnechi M; Giussani M; Iughetti L; Maffeis C; Miraglia Del Giudice E; Pasinato A; Picca M; Privitera F; Sticco M; Tamassia G; Venturelli L; Verduci E; Vilella A. Ped Preventiva Sociale Vol 6 110-112 2014

Doria M, Malorgio E., Galimberti L. et al. Progetto Buona Notte. Il Medico Pediatra 2017;58-79



Insonnia Iniziale per Associazione

Insonnia da Inadeguata Definizione del Limite

**Insonnia da Inadeguata Igiene del Sonno
nell' adolescente**

Il sonno in eta l'età evolutiva Bruni O. Angriman M. Medico e Bambino maggi 2015

Mindell JA, Owens JA. A clinical guide to pediatric sleep-diagnosis and management of sleep problems. Second Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Bruni O, Angriman . L'insomnia in età evolutive. Medico e Bambino Maggio 2015

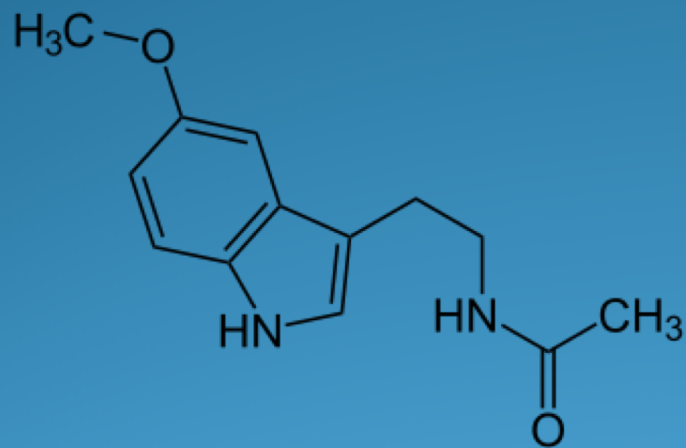
**Riconoscere situazioni parafisiologiche
Trattare le cause organiche sottostanti se presenti**

**Applicare i principi di Igiene del sonno e utilizzare
interventi comportamentali**

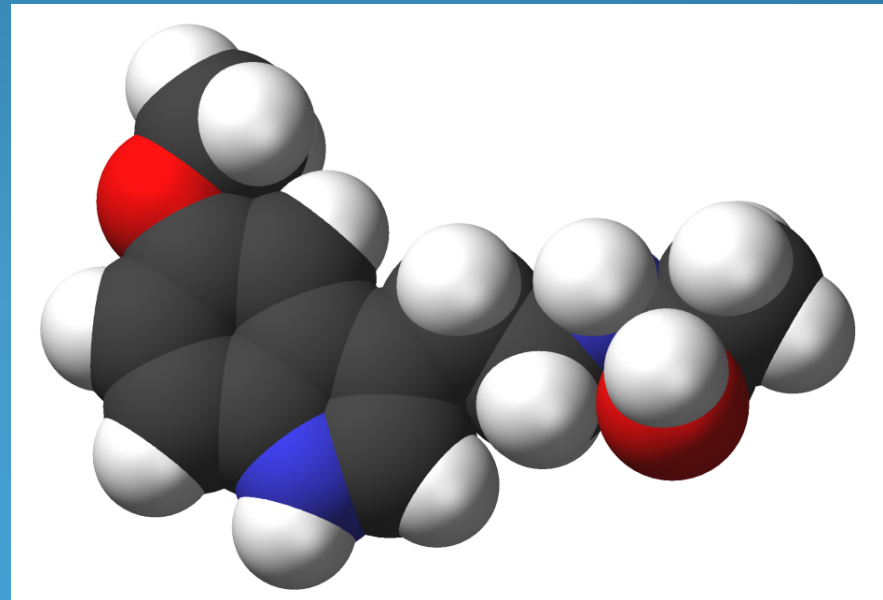
Usare sedativi e\o ipnotici **a breve termine
sempre in associazione con l'igiene del sonno ed
il trattamento comportamentale**

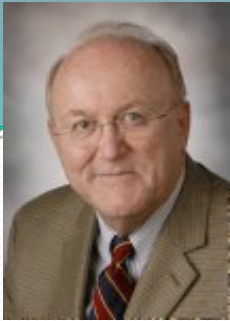
Agente ipnotico e cronobiotico

MELATONINA



N-acetil-5-metossitriptamina





RUSSEL J. REITER

ANTICHISSIMA

UBIQUITARIA

IDENTICA

CIRCADIANA



**1917 Estratto di ghiandola pineale di bovino schiarisce
la pelle delle rane** McCord e AllenJ Exptl Zool, 1917

1958 Isolata nell' urina di topo e coniato il nome
A. B. Lerner

1975 Produzione ritmica della melatonina
H. Lynch et al *Science*, vol. 187, 4172, 1975, 169–71

**1981 Produzione inibita o stimolata dalla luce e dal
buio** A. Lewy



1993: PROPRIETA' ANTIOSSIDANTE

D. X. Tan, Chen, L. D. Poeggeler, B. Manchester, L. C. Reiter, R. J., *Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger*, in *Endocrine J*, vol. 1, 1993, pp. 57-60

1995: PRIMO BREVETTO PER IMPIEGO COME FARMACO NEL TRATTAMENTO DELL' INSONNIA

Accordato a Richard Wurtman - Brevetto USA #5449683

2013: CIRCOLARE MINISTERIALE 27074 24 giugno 2013



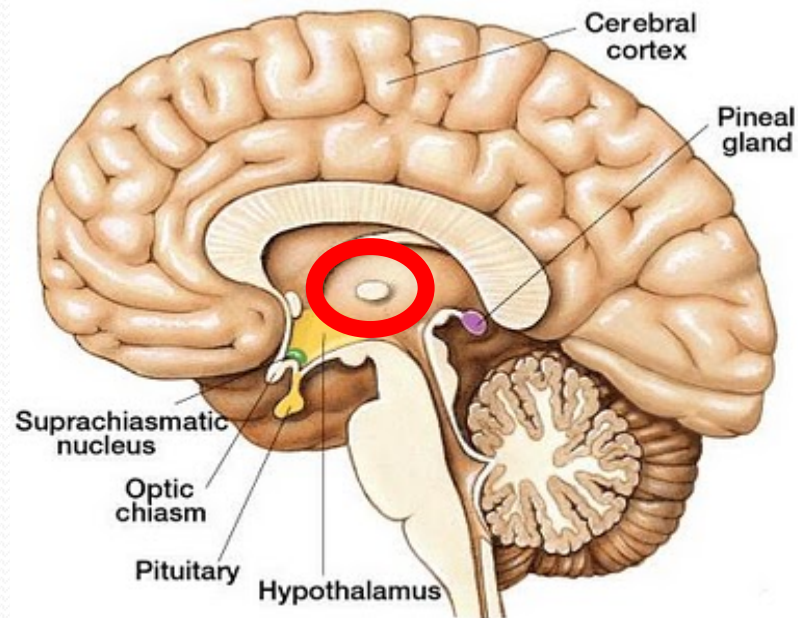
INTEGRATORE ALIMENTARE

fino a 1 mg

FARMACO con registrazione AIFA

oltre a 1 mg

PRODOTTA dalla **GHIANDOLA PINEALE**

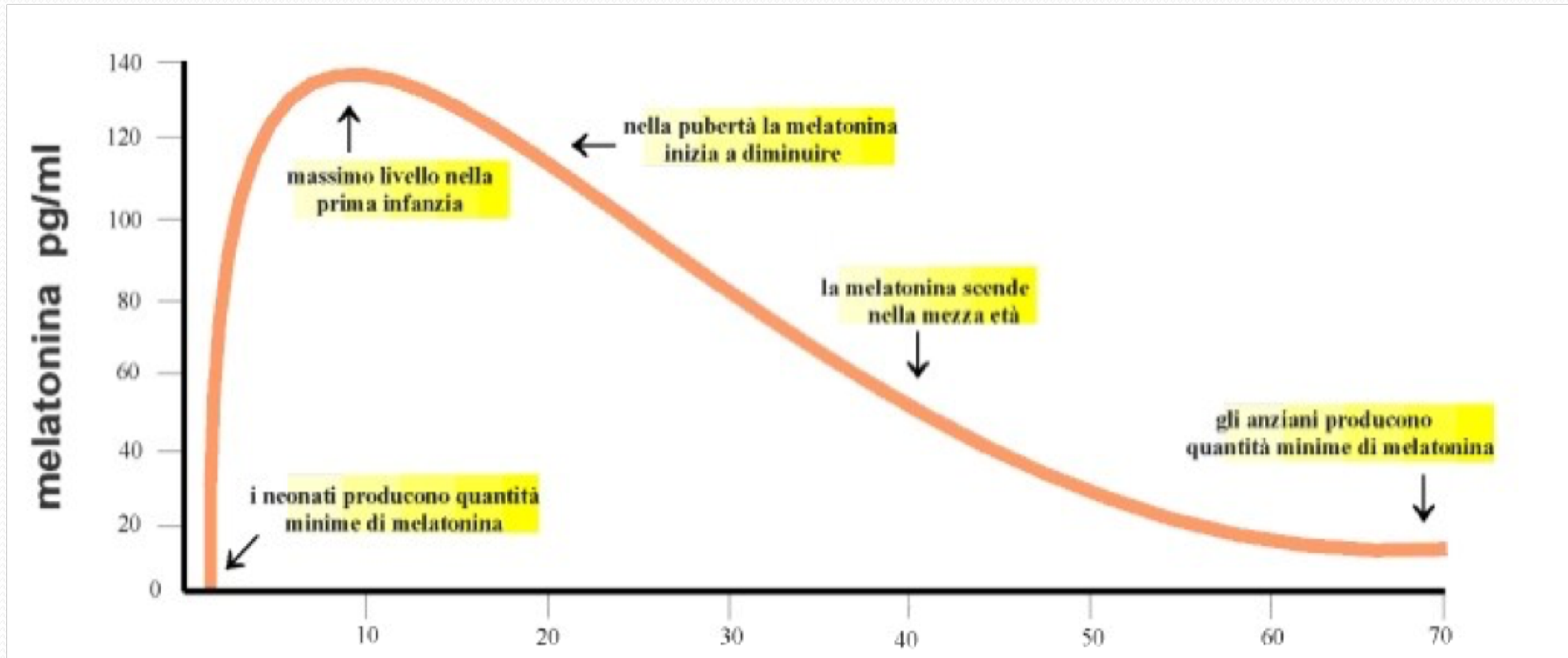


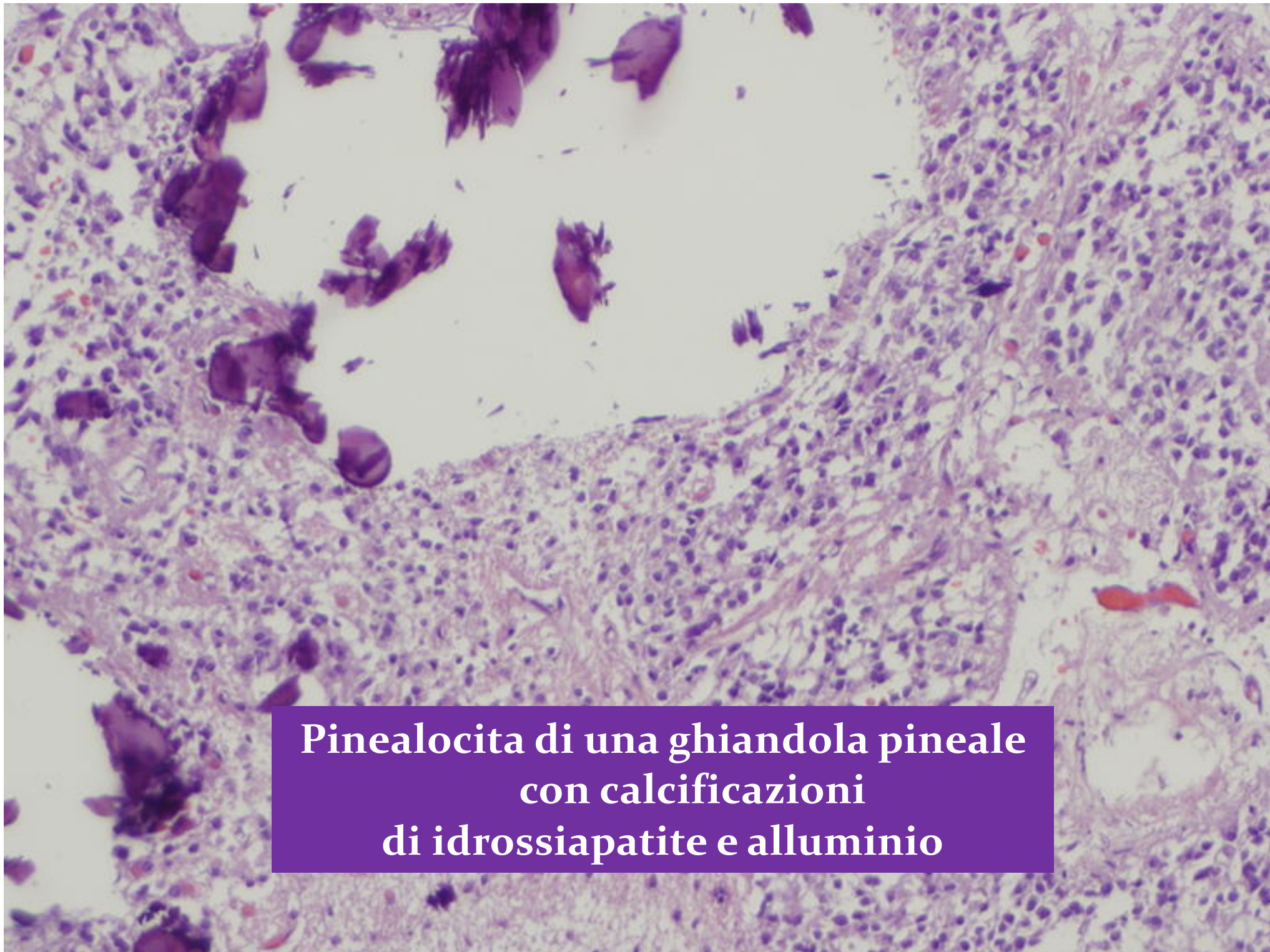
RETINA
MUCOSA INTESTINALE
PIASTRINE
MEGACARIOCITI

Huether, 1992

METABOLIZZATA nel fegato dal citocromo P450
ESCRETA come metaboliti dal rene

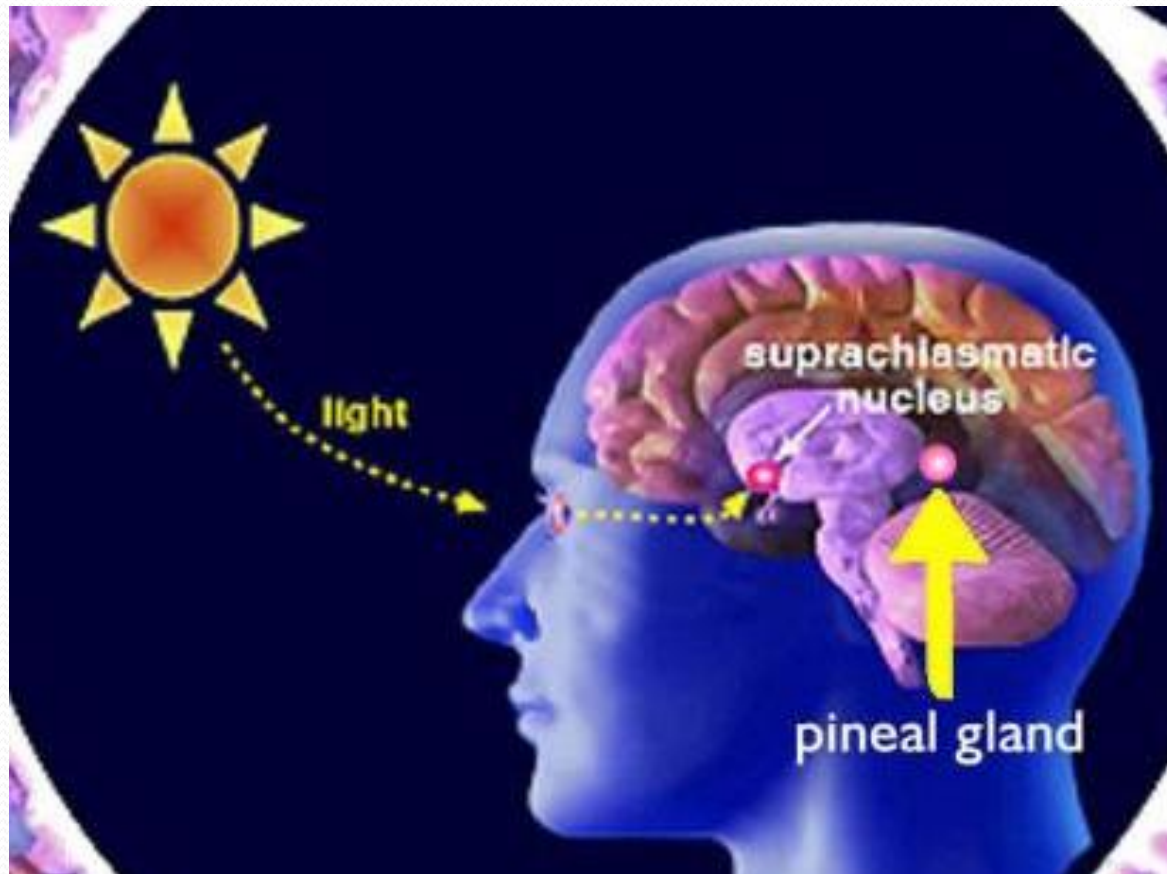
(Tan et al., 2007; Journal of pineal research 42, 28-42)



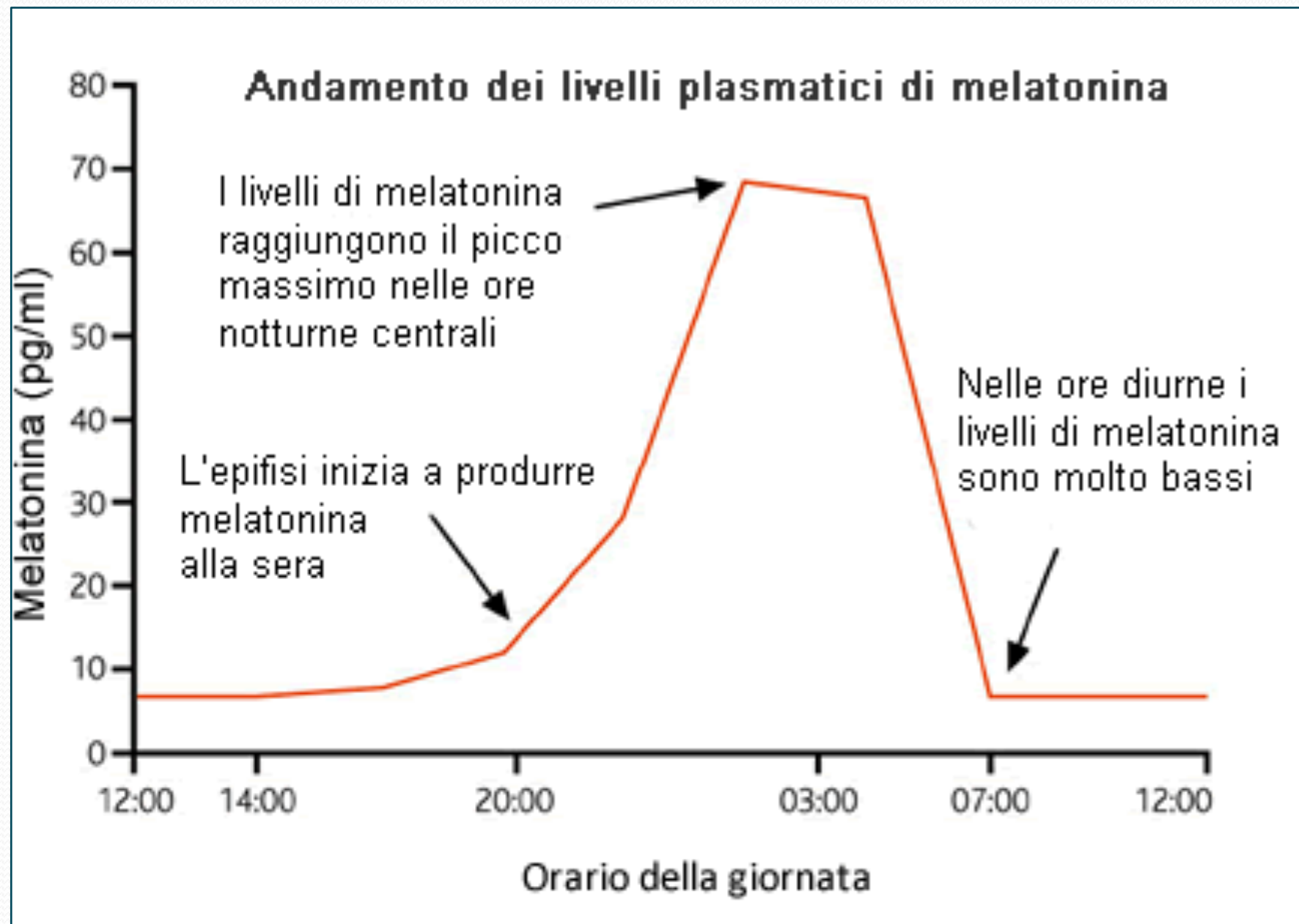


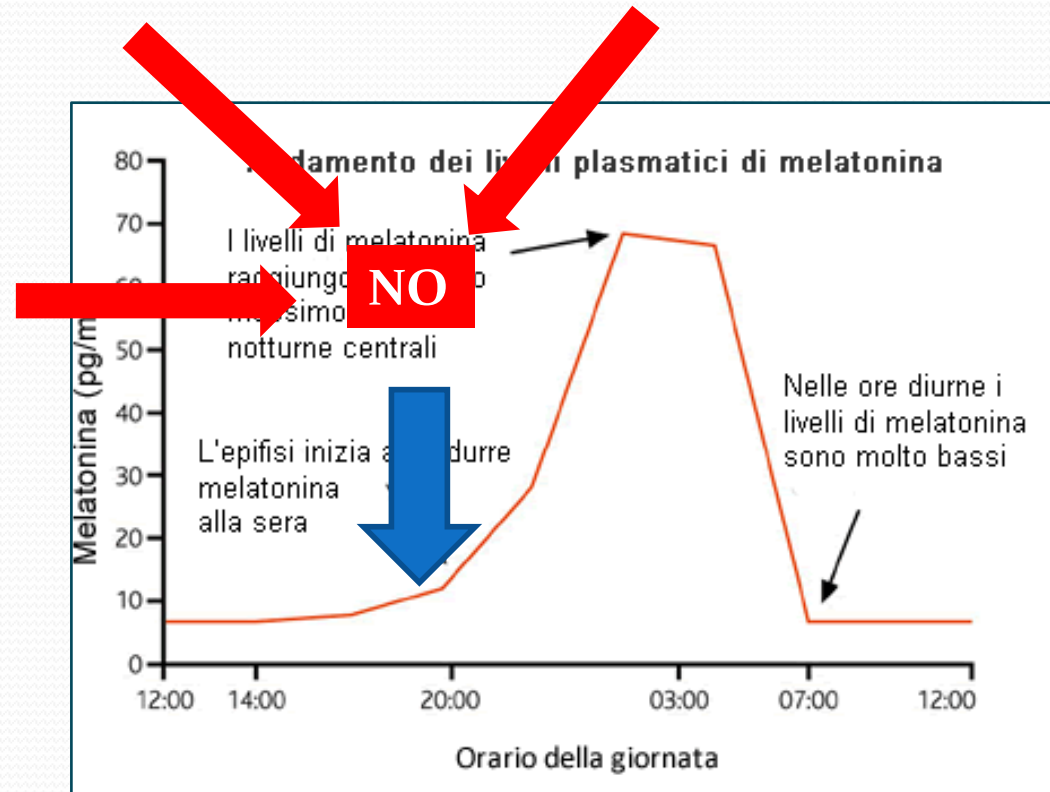
**Pinealocita di una ghiandola pineale
con calcificazioni
di idrossiapatite e alluminio**

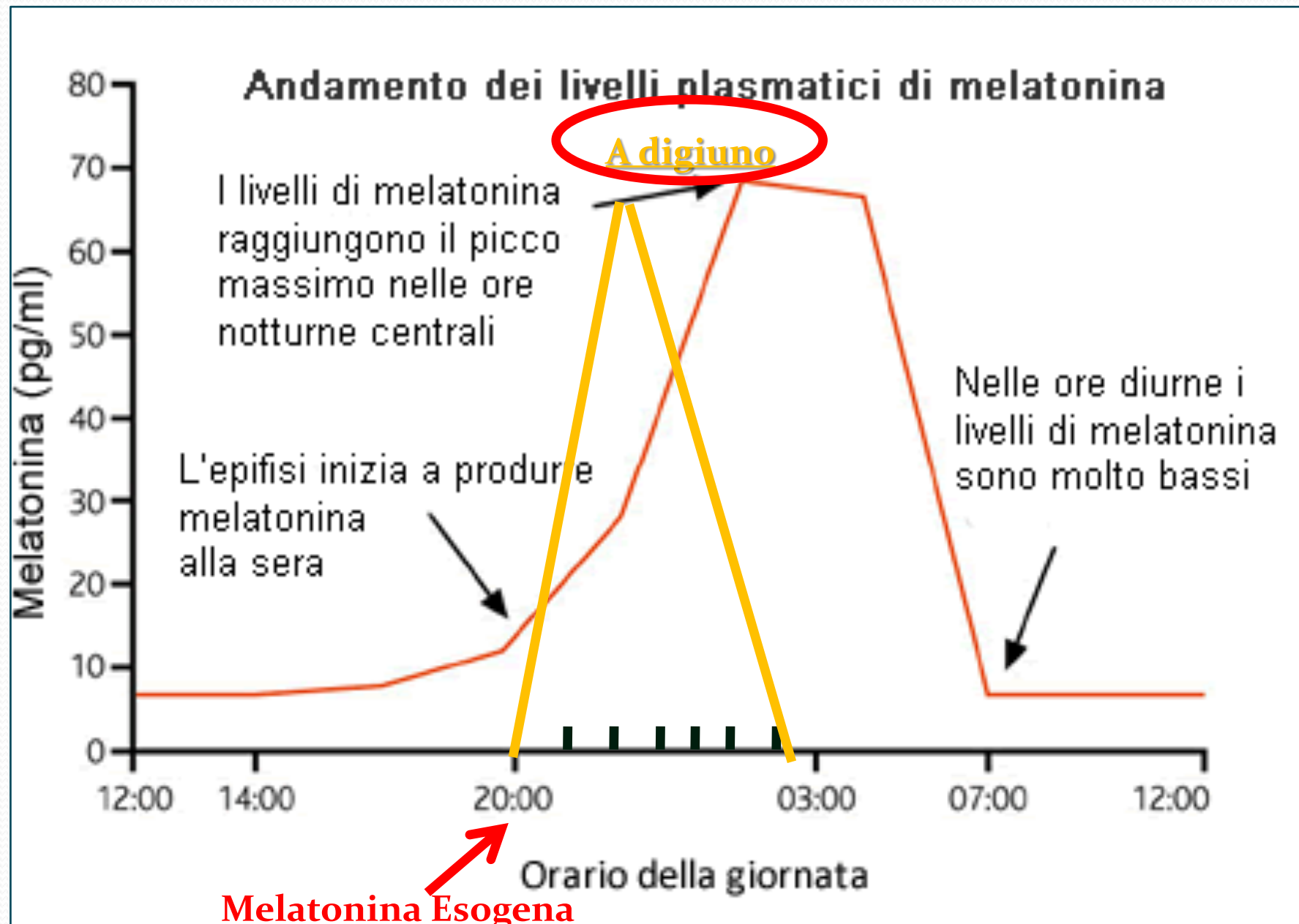
SISTEMA CHE NE INDUCE LA PRODUZIONE



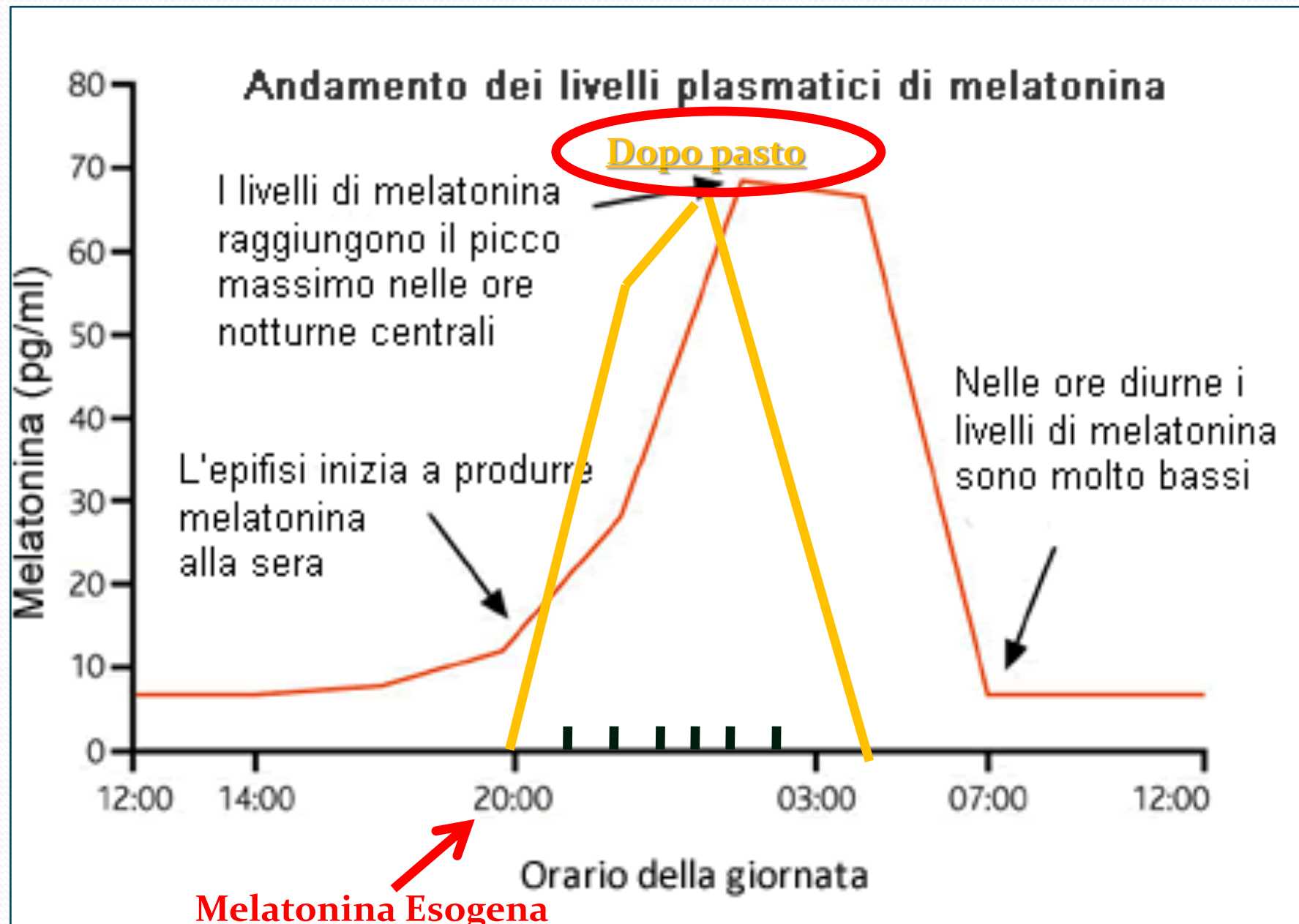
SISTEMA FOTONEUROENDOCRINO







Melatonina Esogena



Melatonina Esogena

BIODISPONIBILITA' BASSA

Effetto di Primo Passaggio 85%

Escrezione Renale Metaboliti 98%

Escrezione Renale Melatonina 2%

Harpsoe NG et al Clinical Pharmacokinetics of melatonin: a systematic review.
Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71 (8): 901-9.

MELATONINA

COME AGISCE

AZIONE ANTIOSSIDANTE

Regola la produzione di Citochine

Elimina radicali liberi (di ossigeno ed azoto)

Aumenta attività degli enzimi antiossidanti
(Superossido-Dismutasi e glutatione-perossidasi)

Riduce attività enzimi proinfiammatori (5-
Lipoossigenasi)

Riduce l' apoptosi cellulare

E. Esposito S. Cuzzocrea, "Antiinflammatory Activity of Melatonin in Central Nervous System" Current Neuropharmacology. Sep 2010; 8(3): 228–24

ML e Neonato Pretermine con Distress respiratorio

E Gitto et al. Effects of Melatonin use on neurological development in newborns with respiratory distress syndrome I J Genetic and Pediatric Immunology Anno III numero 3 - luglio 2011

ML e Neonato Asfittico

Aly H., et al Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia:a randomized controlled pilot study. J Perinatal. 2015;35(3):186-91

Neonato >36 settimane e > 1900 gr

Entro 6 ore dalla nascita

72 ore ipotermia attiva

6 giorni di melatonina per via enterale alla dose di 10 mg

AZIONE ANALGESICA

**Riduce il dolore nell' endometriosi,
nella fibromialgia, nel bruxismo, nell' intestino
irritabile, nella neuropatia e nel post operatorio**

Azevedo de Zanette et al. (2014) Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. BMC Pharmacol Toxicol. 2014

D Golombek "Melatonin Effects on Behavior: Possible Mediation by the Central GABAergic System". Neurosci Biobehav Rev 1996 Autumn;20(3):403-12

Srinivasan V, Lauterbach EC, Ho KY, Acuña-Castroviejo D, Zakaria R, Brzezinski A. Curr Neuropharmacol. 2012 Jun;10(2):167-78

AZIONE ANSIOLITICA - ANTIDEPRESSIVA

La melatonina e un suo analogo denominato agomelatina sono utili nel trattamento della depressione maggiore

Legano lo stesso recettore nel cervello ma con una differente affinità.

Ian B Hickie, del Brain & Mind Research Institute, dell'Università di Sydney
Lancet 2014

AZIONE IPNOINDUCENTE

D Golombek “Melatonin Effects on Behavior: Possible Mediation by the Central GABAergic System”. *Neurosci Biobehav Rev* 1996 Autumn;20(3):403-12

Sletten TL et al 2018 Jun 18;15(6) *PLoS Med*. 2018 Jun 18;15(6):e1002587. doi: 10.1371/journal.pmed.1002587. eCollection 2018 Jun.

Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial.

..

Randomized Controlled Trial of **Melatonin** for **Sleep** Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study

Myers KA, Davey MJ, Ching M, Ellis C, Grinton BE, Roten A, Lightfoot PA, Scheffer IE. *J Clin Sleep Med*. 2018 Oct 15;14(10):1697-1704. doi: 10.5664/jcsm.7376

Esami strumentali in sonno indotto

RMN - ABR- EEG

Ridotta % di fallimento (riduzione di esami ripetuti oltre il 60%:dose dipendente)

Non altera la struttura del sonno

Se paragonata ad Idrato di Cloralio minor durata di sonno e minor effetto coda al risveglio

Pre-treatment with Melamil Tripto[®] induces **sleep** in children undergoing Auditory Brain Response testing.
Della Volpe A ET AL. J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Dec;115:171-174. doi: 10.1016/j.ijporl.2018

Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG

Mahmoud R.A. et al. European Journal of Paediatric Neurology, Vol. 14, Issue 3, p235–238 May 2010

Electroencephalographic (EEG) RECORDING during sleep induced by melatonin

Prpic I et al. European Journal of Paediatric Neurology, Vol. 21, e98 June 2017

Induzione del Sonno in Patologie del Neurosviluppo

ML e Autismo \ADHD

Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations

Oliviero Bruni et al Eur J Paediatr Neurol vol 11 122-123 marzo 2015

Andersen et al. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders.

Journal of Child Neurology, 23, 482-485

ML e disturbi del Neurosviluppo

Practitioner Review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities J of Child Psychology and Psychiatry Bruni et al.



Induzione del Sonno in bambini con insonnia

Sleep disorders during childhood: a practical review.

Ophoff D, Slaats MA, Boudewyns A, Glazemakers I, Van Hoorenbeeck K, Verhulst SL. Eur J Pediatr. 2018 May;177(5):641-648.

**COME USARE
LA
MELATONINA?**



Sempre dopo e/o con

IGIENE DEL SONNO

TERAPIA COMPORTAMENTALE

**Induce il sonno ed il picco ematico a digiuno
dopo 1 ora e dopo il pasto a 3 ore**

Insonnia da difficoltà di addormentamento

INSONNIA DA ASSOCIAZIONE

INSONNIA DA MANCATO LIMITE

**INSONNIA DA ALTERATA IGIENE
NELL' ADOLESCENTE**

Con quale dose ?

Effetto di Primo Passaggio 85%

0.5 -1 mg con possibile graduale aumento

MA.....

Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content Lauren A.E. Erland, MSc; Praveen K. Saxena, PhD J Clin Sleep Med 2017;13(2):275–28

I nostri risultati dimostrano un'elevata variabilità, che va dal
– 83% al + 478%
della concentrazione dichiarata in etichettata

E' stata rilevata la presenza di serotonina in una grande percentuale di supplementi

Table 2—Summary of serotonin content in supplements in which it was detected.

| Product code | Lot | Serotonin present, µg | Standard error, µg | Absolute % difference between lots |
|--------------|-----|-----------------------|--------------------|------------------------------------|
| C-1 | 1 | 7.422 | 0.689 | 1.25 |
| | 2 | 7.33 | 0.496 | |
| E-1 | 1 | 6.462 | 1.028 | 60.90 |
| | 2 | 12.12 | 0.349 | |
| G-3 | 1 | 2.9 | 0.252 | |
| G-5 | 1 | 74.27 | 12.94 | 22.40 |
| | 2 | 59.31 | 1.274 | |
| J-1 | 1 | 36.86 | 0.929 | 113.64 |
| | 2 | 10.15 | 0.724 | |
| N-2 | 1 | 5.158 | 0.404 | 15.26 |
| | 2 | 6.01 | 0.552 | |
| Q-1 | 1 | 3.73 | 0.614 | |
| R-1 | 1 | 1.21 | 0.372 | |

Quando ?

Un ora prima della «finestra del sonno»

GUFI



La sera leoni
al mattino....oni

ALLODOLE



Per quanto tempo ?

Il minor tempo utile

4 settimane

E ora buon uso della melatonina

