

Dobrou noc, dobré ráno, dobrý den ...

Melatonin – nová perspektiva v léčbě nespavosti

Soubor přednášek ze satelitního symposia dne 12. června 2008



VII. Sjezd Psychiatrické  
společnosti ČLS JEP  
Špindlerův mlýn 2008





# Úvod

Prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.  
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Dobrou noc  
Dobré ráno  
Dobrý den ...

Melatonin - nová perspektiva v léčbě nespavosti

VII. Sjezd Psychiatrické společnosti ČLS JEP  
Špindlerův mlýn 12. června 2008

Prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc., Praha

PROGRAM SYMPOSIA

- **Časový systém lidského organismu a role melatoninu**  
Prof. RNDr. Helena Illnerová, DrSc.
- **Melatonin a jeho využití v neurologii**  
Prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.
- **Melatonin a jeho využití v psychiatrii**  
Doc. MUDr. Ján Praško, Ph.D.

Melatonin

- Ovlivnění spánku  
– zkrácení latence usnutí, zlepšení jeho kvality
- Efekt následujícího dne  
– zkrácení reakčního času, ↑ pozornosti, bdělosti

## Circadin® - základní informace

- Účinná látka: melatonin 2 mg
- Léková forma: tableta s prodlouženým uvolňováním
- Balení: 21 tablet
- Způsob užívání: 1 – 2 hodiny před spaním užít 1 tabletu, po jídle
- V ČR registrován pro použití v léčbě primární insomnie u pacientů  $\geq 55$



## Circadin® - klinické uplatnění

- Zlepšuje kvalitu spánku
- Zlepšuje ranní bdělost
- Zlepšuje denní výkonnost
  
- Má vynikající snášenlivost na úrovni placeba
- Nevede k závislosti



## Další možnosti klinického uplatnění melatoninu

- **Poruchy spánku**
  - synchronizátor biorytmů
- **Ovlivnění imunitního systému**
- **Antioxidační účinky**
  - prevence chorob stáří a civilizačních chorob
  - ovlivnění délky života?
  - zpomaluje stárnutí?
- **Ovlivnění prahu bolesti**



## Další diskutované klinické využití melatoninu

- Prevence kardiovaskulárních onemocnění?
- Posílení imunitního systému?
  - nepodávat u roztroušené sklerózy, myasthnie a jiných autoimunitních chorob!
- Prevence nádorových onemocnění?
- Oční lékařství?
  - prevence katarakty
- Kožní lékařství?
- Léčba bolesti?



# Časový systém lidského organismu a role melatoninu

Prof. RNDr. Helena Illnerová, DrSc.  
Fyziologický ústav AVČR, v.v.i., Praha

Lidský organismus, obdobně jako ostatní živé organismy, vykazuje cyklické změny ve svých funkcích. K nejdůležitějším cyklickým změnám patří rytmy cirkadiánní, tj. zhruba denní, které jsou koordinovány biologickými hodinami uloženými ve dvou suprachiasmatických jádrech (SCN) hypothalamu. Mezi rytmy cirkadiánní řadíme např. rytmus v spánku-bdění, v tělesné teplotě, v tvorbě a uvolňování hormonů, aktivitě enzymů či v zapínání a vypínání různých genů. Biologické hodiny jsou synchronizovány s 24-hodinovým dnem převážně světlou periodou dne. Jejich podstatou je systém negativních a pozitivních transkripčně-translačních smyček hodinových genů. Hodinové geny a stovky dalších genů nejsou zapínány rytmicky jen v SCN v mozku, ale i v periferních orgánech. Mluvíme o celém časovém systému organismu koordinovaném

z SCN. K tomuto systému patří i epifyza a její hormon melatonin. Vysoce citlivé receptory pro melatonin se vyskytují ve více místech mozku a různých orgánů, ale jedna z nejvyšších hustot těchto receptorů se nachází právě v SCN. Melatonin v tělních tekutinách udává čas: je-li vysoký, má organismus svou subjektivní noc. V přírodě délka melatoninového signálu udává délku dne, tj. roční období. U člověka melatonin nastavuje biologické hodiny, zlepšuje kvalitu spánku pravděpodobně spřáhováním více oscilujících subpopulací neuronů v SCN, snižuje tělesnou teplotu, posiluje časový systém, potlačuje invazivnost nádorových buněk mamy a ve farmakologických dávkách působí jako antioxidant. Modulující účinek melatoninu však bude mít zřejmě ještě širší záběr.

## Tělo jako časový systém a role melatoninu

Prof. RNDr. Helena Illnerová, DrSc., Praha



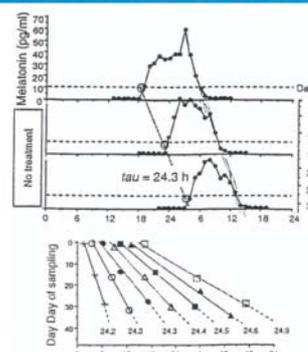
## Čas v organismu

- Čas lineární
- Čas cyklický:
  - rytmy ultradiánní
  - cirkadiánní
  - infradiánní



## Rytmy cirkadiánní

- Ve spánku a bdění
- V tělesné teplotě
- Ve výkonu
- V tvorbě a uvolňování hormonů
- V aktivitách enzymů
- Ve složení tělních tekutin
- V zapínání a vypínání genů



## Subjektivní den – subjektivní noc

- Na počátku subjektivní noci:
  - vzrůstá ospalost
  - vzrůstá tvorba a uvolňování melatoninu
  - klesá tělesná teplota
- Před koncem subjektivní noci:
  - vzrůstá tvorba a uvolňování kortisolu
  - klesá tvorba a uvolňování melatoninu
  - vzrůstá tělesná teplota



## Synchronizace (nastavení) cirkadiánních rytů

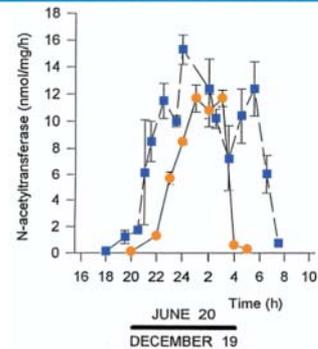
- Synchronizátory:
  - světlo
  - melatonin
  - fyzická aktivita



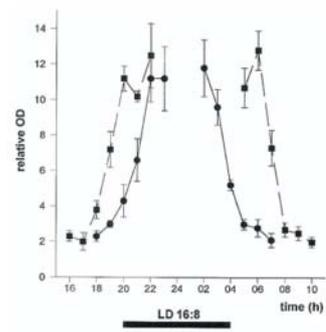
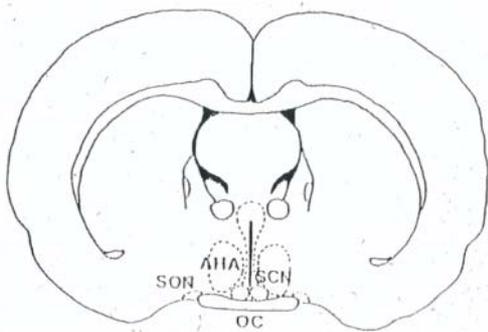
## Synchronizace světlem

- Světlo v první polovině noci zpožďuje fázi cirkadiálních rytmů.
- Světlo ve druhé polovině noci způsobuje předběhnutí fáze cirkadiálních rytmů.
- Světlo během subjektivního dne nemění fázi rytmů.





## Molekulový hodinový stroj

- **Hodinové geny savců:**
  - Per1, Per2, Cry1, Cry2, Bmal1, Clock, CK1E,
  - Rev-erb alpha, Rora
- **Geny hodinami řízené:**
  - stovky; např. AVP, dbp, apod.
- **Systém pozitivních a negativních transkripčně-translačních smyček**

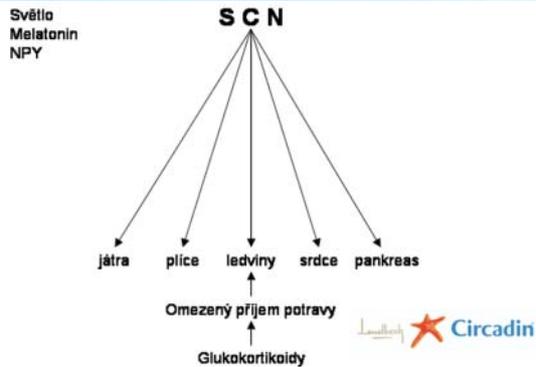
 

## Geneticky podmíněné chronotypy

- Skřivánci
- Sovy
- Rozmezí mezi skřivánky a sovami

## Hierarchie cirkadiálního systému



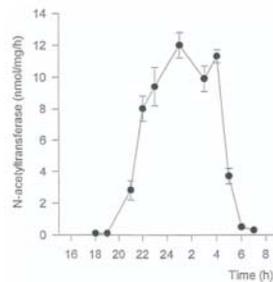
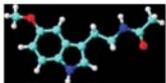
## Vztah mezi cirkadiálními hodinami a různými funkcemi

- Hodiny buněčného dělení
- Nádorové bujení
- Metabolická aktivita

*Lundbeck* Circadin

### THE PINEAL GLAND:

SEROTONIN  
N-ACETYLTRANSFERASE  
N-ACETYL-SEROTONIN  
HYDROXYINDOL-O-METHYL  
TRANSFERASE  
MELATONIN



*Lundbeck* Circadin

## Působení melatoninu I

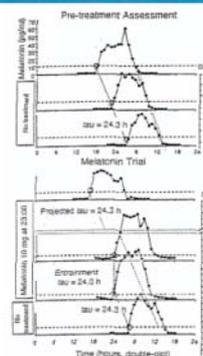
- Receptory:
  - MT 150-200 pM
  - MT2 160-300 pM
- Uložení:
  - SCN, pars tuberalis (PT), arterie,
  - retina, hypothalamus,
  - hippocampus, adipocyty, atd

*Lundbeck* Circadin

## Působení melatoninu II

- Udává čas
- Udává délku dne
- Nastavuje hodiny v SCN
- Posiluje časový systém
- Krátí dobu latence před usnutím
- Zlepšuje kvalitu spánku
- Spřahuje subpopulace oscilujících buněk v SCN
- Roztahuje cévky
- Potlačuje invazivnost nádorových buněk mamy
- Ovlivňuje paměť (?), návykovost (?)
- Antioxidant ??

*Lundbeck* Circadin



*Lundbeck* Circadin

## Před spaním

J. V. Sládek

Už vyšel bílý měsíček  
a ztichla celá zem,  
a na tisíce hvězdiček  
hle, bdí nad jejím snem.

A já jdu nyní spát též  
tak šťastně, vesele –  
a celou noc mne ochraňtež,  
vy, boží andělé!

**A možná také melatonin?**





# Melatonin a jeho využití v neurologii

Prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Melatonin je využíván v neurologii nejen u primárních poruch spánku, a to zejména u poruch cirkadiálního rytmu (např. u zpožděné fáze spánku, nepravidelného rytmu, či tzv. volně běžícího – free running rytmu), ale i u řady insomnií u starších jedinců, i u žen středního věku, zejména v období perimenopauzy. K indikacím patří i insomnie a poruchy cirkadiálního rytmu u dětí, zvláště jsou-li spojeny s psychomotorickou retardací, některými chromozomálními odchylkami, či neurometabolickými a neurodegenerativními poruchami CNS. V těchto případech jsou až v 80 % přidruženy ke klinické symptomatologii poruchy spánku, často s dominujícím rozpadem cirkadiálního rytmu. Mezi indikace dětského věku patří i poruchy spánku u ADHD. Efekt léčby

melatoninu lze s výhodou využít u všech strukturálních lézí hypotalamické krajiny, které jsou provázeny sekundárními poruchami spánku při expanzivních procesech, nebo cévních mozkových příhodách. Výhodou podání melatoninu je nejen příznivé ovlivnění spánkových parametrů, ale i pozitivní efekt následujícího dne se zlepšením pozornosti a bdělosti. Tento účinek je využíván i u řady degenerativních onemocnění, zvláště u Parkinsonovy choroby. K prioritním indikacím podávání melatoninu patří i demence, zejména Alzheimerova typu. Melatonin působí příznivě jak na fázový posun spánku, který patří často k dominujícím projevům onemocnění, tak i na konsolidaci nočního spánku.

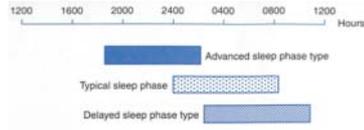
## Melatonin a jeho využití v neurologii

Prof. MUDr. Soňa Nevšlmalová, DrSc., Praha



## Poruchy cirkadiánního rytmu - primární dysfunkce časového pacemakeru

- syndrom zpožděné fáze spánku
- syndrom předsunuté fáze spánku
- stabilní rytmus odlišný od 24h rytmu
- nepravidelný 24h rytmus



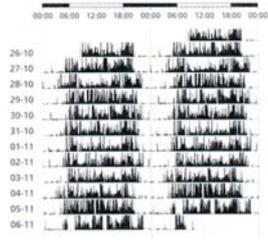

## Objektivní vyšetřovací testy

- **aktigrafické monitorování**
  - délka vyšetření 1-2 týdny
- **vyšetření hormonů s cirkadiánní rytmitou**
  - melatonin, kortizol 24-h profil (sliny, plazma, moč)
- **měření teploty v konečnicku**
  - nejlépe současně s aktigrafii či polysomnografií



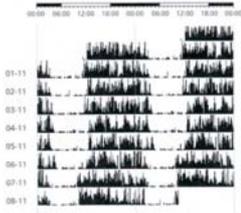
## Zpožděná fáze spánku

- usínání v pozdně noční až časně ranní době
- probouzení v pozdně dopoledních až poledních hodinách
- případné projevy spánkové opilosti
- normální hypnogram s výjimkou čas. posunu
- léčba melatoninem – velmi dobrý efekt



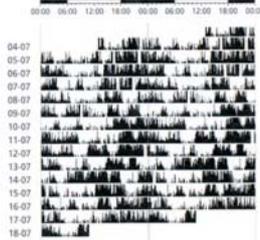

## Předsunutá fáze spánku

- usínání v pozdně odpoledních či časně večerních hodinách
- probouzení v nočních hodinách
- normální hypnogram s výjimkou čas. posunu
- možnost podání melatoninu v ranních či dopoledních hodinách



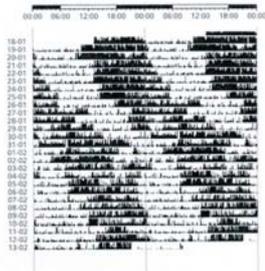

## Nepravidelný 24h rytmus

- regres k infantilnímu typu
- fragmentace spánku do kratších časových úseků
- noční insomnie s agitovaností až agresivitou
- nadměrná denní spavost
- večerní podání melatoninu vhodné




## Stabilní rytmus odlišný od 24h cyklu

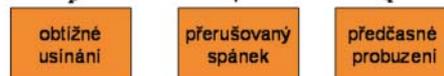
- zpravidla delší cyklus (free running rytmus)
- převládající obraz desynchronizace denního rytmu
- typické postižení u slepců
- léčba melatoninem plně indikována



Lundbeck Circadin

## Insomnie – nespavost

nekvalitní, neosvěžující spánek

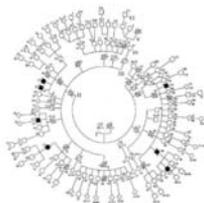


- Důsledkem: denní únava až ospalost, poruchy koncentrace, paměti, zvýšená tenze, úrazovost, podrážděnost, změny nálady, snížená motivace, somatické obtíže (bolesti hlavy, žaludku, střevní obtíže)
- Výskyt: až u 30% nespavost v anamnéze, u 5-10% obtíže trvalé, zhoršující kvalitu života

Lundbeck Circadin

## Insomnie a melatonin

- zkracuje latenci usnutí, ↓ fragmentaci a ↑ efektivitu spánku, prodlužuje jeho délku
- využití
  - u jedinců staršího věku
  - u žen středního věku (perimenopauza)
  - u dětí (psychomotor. retardace, neurometabol. a degenerativní onemocnění CNS, ADHD)
  - familiární fatální insomnie

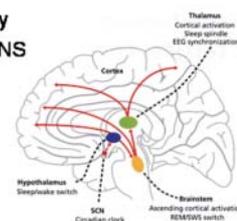


Lundbeck Circadin

## Sekundární poruchy spánku a využití léčby melatoninem

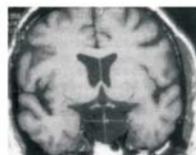
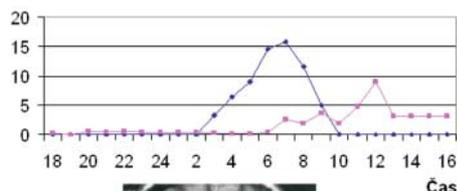
Postižení hypotalamické krajiny u různých strukturálních lézí CNS

- expanzivní procesy
- zánětlivá onemocnění
- cévní mozkové příhody
- degenerativní onemocnění
- demence různé etiologie
- neurometabolické poruchy
- chromozomální aberace



Lundbeck Circadin

## Porucha spánku a vylučování melatoninu - patologie CNS



Lundbeck Circadin

## Porucha chování v REM spánku – první projev neurodegenerativního procesu

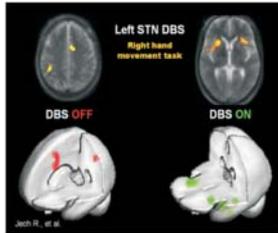
- REM parasomnie, ztráta svalové tonie v REM spánku přítomnost tonické či zvýšené fázické EMG aktivity (svalstvo brady, končetin)
- klinickým korelátem – neklidný noční spánek, živé sny, sněním navozené abnormální chování (motor. neklid, agitovanost, agresivita, častá zranění)



Lundbeck Circadin

## Poruchy spánku u Parkinsonovy choroby

- Charakteristické změny:
  - ↓ efektivity spánku,
  - ↑ bdělosti
  - ↓ hlubokých stádií NREM spánku (3+4)
  - ↓ % výskytu REM spánku
  - ↑ REM poruchy chování
  - ↑ periodických pohybů končetin
- Hluboká mozková stimulace zlepšuje parametry spánku. Využití efektu melatoninu?



Circadin

## Syndrom neklidných nohou (RLS) a možnosti léčby melatoninem

- charakteristické rysy – senzorické projevy nutící k motorickému neklidu končetin a PLMs – výrazně ovlivňovány cirkadiálním rytmem
- maximum projevů – večerní a noční hodiny
- přítomnost PLMs koreluje s nejnižší teplotní křivkou
- etiopatogeneza: dopaminergní systém a metabolismus železa řízeny cirkadiálním rytmem



Circadin

## Demence a melatonin

Typ demence	Porucha spánku	Efekt léčby
Alzheimerova choroba	zpožděná fáze usínání	léčba světlem, melatonin, vit. B12
Fronto-temporalní (Pickova) demence	předsunutá fáze	léčba světlem, melatonin
Vaskulární demence (multiinfarktová)	cirkadiální dysrytmie	léčba světlem, melatonin

Circadin

## Epilepsie, cirkadiální rytmus a možnosti využití melatoninu

- Cirkadiální rytmus výrazně ovlivňuje výskyt klinických záchvatů
  - Epileptické záchvaty se vyskytují v určité denní či noční dobu - záchvaty se aktivují spánkem či probuzením ze spánku:
    - noční frontální epilepsie, benigní parciální epilepie v dětství, juvenilní myoklonická epilepsie
  - Denní vzorec záchvatů se liší rozdílnou patofyziologií (meziální temporalní epilepsie v odpoledních hodinách)
  - Záchvaty u zvířecích modelů modifikují endogenní cirkadiální rytmus
- Klinické záchvaty výrazně ovlivňují časový cirkadiální systém

Circadin

## Poruchy spánku a využití melatoninu u chromozomálních aberací (1)

- Downova choroba
- Fragilní X – chromozom
- Prader – Williho syndrom
- Smith – Magenisův syndrom
- Norrieho choroba
- Moebiusův syndrom



Circadin

## Poruchy spánku a využití melatoninu u chromozomálních aberací (2)

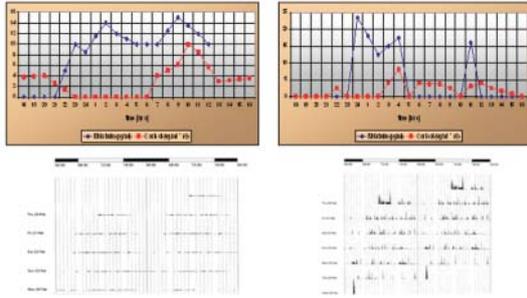
- Rettův syndrom
  - mutace MECP2 genu
  - dědičnost X – vázaná dominantní
  - Stereotypní mycí pohyby rukou postupná deteriorace motor. i psych funkci
  - Nepravidelný rytmus spánku a bdění s regresí do infantilního stádia (včetně mikrostruktury spánku)



Circadin

## Neurometabolické poruchy v dětství a melatonin

Poruchy cirkadiánního rytmu – v pozdní fázi onemocnění  
Neuronální ceroid lipofuscinóza – pozdně infantilní forma



## Závěr - melatonin a neurologické choroby

- organické procesy CNS (cévní, nádory, traumata)
- vrozené anomálie včetně chromozom. odchylek
- neurodegenerativní a metabolická onemocnění
  - dětského věku
  - Parkinsonova nemoc
  - demence různé etiologie
  - syndrom neklidných nohou
- poruchy spánku (insomnie, narkolepsie, idiopatická hypersomnie)
- prionová onemocnění (fatální familiární insomnie)
- epilepsie vázané na noční spánek

Lamellarly  Circadin

## THE ART OF SLEEP

Sophie de Sirey and Philippe Meyer



Lamellarly  Circadin



# Melatonin a jeho využití v psychiatrii

Doc. MUDr. Ján Praško, Ph.D.

3. Lékařská fakulta UK, Psychiatrické centrum, Praha

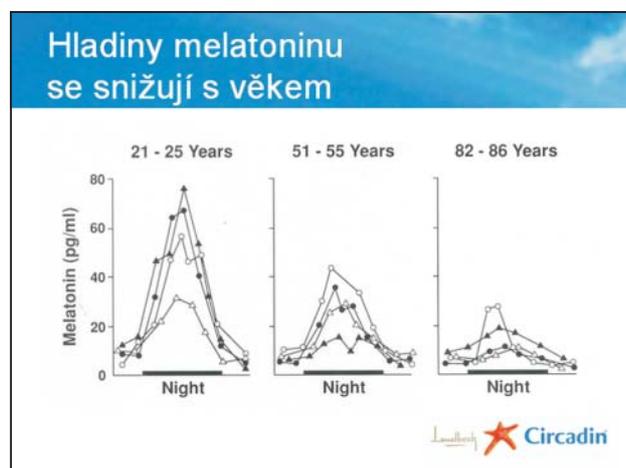
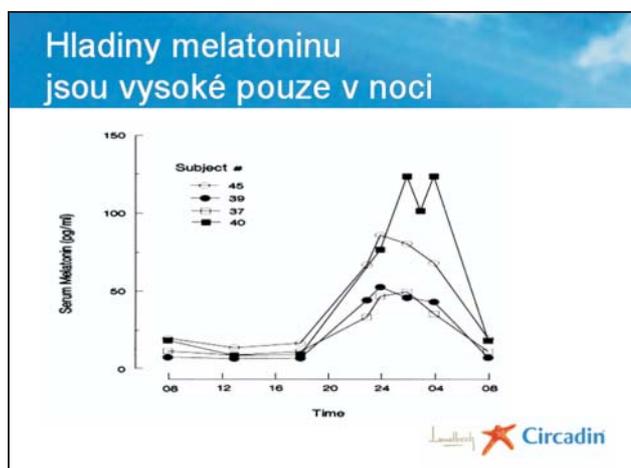
Melatonin a jeho využití v psychiatrii

Doc. MUDr. Ján Praško Pavlov, Ph.D., Praha



### Melatonin

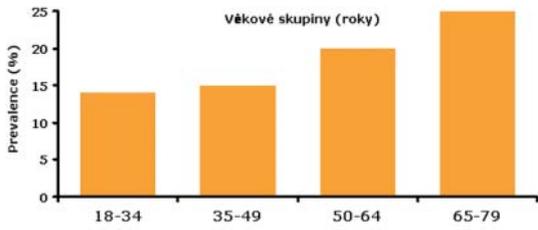
- Pravděpodobně hlavní mediátor cirkadiánní rytmicity
- Mírný hypnogenní účinek související s úpravou cirkadiánních rytmů, dále vysvětlovaný také navozením poklesu teploty
- Vliv na imunitní systém
- Pokles ve stáří – častější insomnie



# MELATONIN A NESPAVOST




## Prevalence insomnie podle věkových skupin



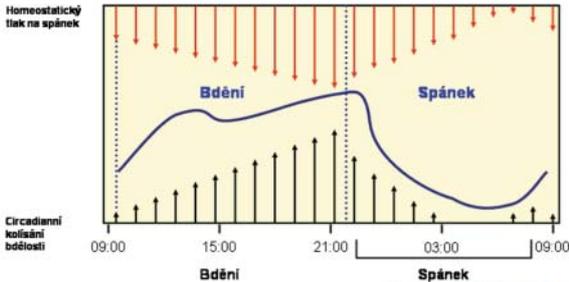
Věkové skupiny (roky)	Prevalence (%)
18-34	14
35-49	15
50-64	20
65-79	25

- Prevalence nespavosti je vysoká u seniorské populace pro vysoké spojení s dalšími nemocemi v pozdním věku

Mellinger GD et al. Arch Gen Psychiatry. 1985;42:225-232.  
Kryger M et al. Geriatrics. 2004;59:24-26, 29-30.



## „Protilehlý proces“ spánkové regulace



Adaptováno z Moore RY. Current Perspectives in Chronobiology, Vol 3, 2004. [http://www.medicape.com/sleepprogram/0510\\_jnt](http://www.medicape.com/sleepprogram/0510_jnt)



## Chronická nespavost: definice

- Chronická nespavost vs. akutní nespavost**
  - Akutní nespavost se může objevit u každého v různém čase
  - U chronické nespavosti se definice liší: délka může být od 30 dnů – 6 měsíců
- Chronická nespavost je často spojena s dalšími nepříjemnými stavy, jako jsou:**
  - Poruchy nálady
  - Potíže s koncentrací a pamětí
  - Některá kardiovaskulární, plicní a gastrointestinální onemocnění

NIH Statement. Sleep. 2005;28:1049-1057.



## Důsledky nespavosti v populaci I

- Chronická nespavost je spojena se:**
  - Zvýšenými absencemi v práci
  - Zvýšeným funkčním postižením
  - Zvýšeným počtem dnů pracovní neschopnosti pro nemoc
  - Nehodami a úrazy
  - Poruchami paměti

Simon G, VonKoff M. Am J Psychiatry. 1997;154:1417-1423.  
Roth T. J Clin Psychiatry. 2004;65(suppl 8):9-12.  
Avidan AV et al. Am Geriatr Soc. 2005;53:955-962.



## Důsledky nespavosti v populaci II

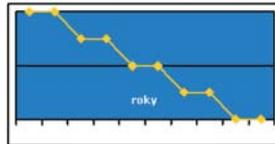
- Chronická nespavost je spojena s:**
  - Narušením psychomotorického výkonu
  - Celkově horším zdravím
  - Zvýšením prahu bolesti
  - Zvýšeným využíváním zdravotní péče
  - Rizikem rozvoje depresivní poruchy

Simon G, VonKoff M. Am J Psychiatry. 1997;154:1417-1423.  
Roth T. J Clin Psychiatry. 2004;65(suppl 8):9-12.  
Avidan AV et al. Am Geriatr Soc. 2005;53:955-962.



## Nespavost a kvalita života

- Lidé s chronickou nespavostí si stěžují na horší kvalitu života (QoL) než lidé s dobrým spánkem. Čím závažnější je insomnie, tím horší je QoL
- Insomnie narušuje QoL progresivně a dlouhodobě (v průběhu několika let), nikoliv jen krátkodobě



Léger D et al. *Psychosom Med.* 2001;63:149-55.

## Chronická nespavost: projevy

Poruchy spánku se mohou skládat z 1 až 3 projevů:



NIH Statement. *Sleep.* 2005;28:1049-1057.

Circadin

## Chronická nespavost: léčebné možnosti



NIH Statement. *Sleep.* 2005;28:1049-1057.

Circadin

## Vliv melatoninu na spánek

Melatonin ovlivňuje spánek dvěma způsoby:

- Nepřímý vliv přes posilování cirkadiálních rytmů
- Přímý hypnotický účinek

Circadin

## Melatonin u insomnie – osoby nad 55 let (Lemoine et al. 2007)

- 3 týdenní podávání melatoninu s prodlouženým uvolňováním proti placebu:
  - 170 pacientů starších 55 let s primární insomnií
- Podávání melatoninu na rozdíl od placeba:
  - Významné zlepšení kvality spánku
  - Zlepšení ranní bdělosti
  - Po ukončení léčby se neobjevil syndrom z vysazení

Circadin

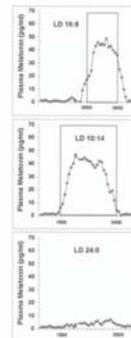
## Melatonin u insomnie – osoby nad 55 let (Lemoine et al. 2007)

- dvojité slepé placebem kontrolovaná studie
  - 354 pacientů starších 55 let
  - Melatonin s prodlouženým uvolňováním (2 mg) 2 hodiny před spaním vs. placebo
  - Dvoutýdenní jednoduše zaslepené část s placebem
- 3 týdenní podávání – melatonin oproti placebu:
  - Zlepšení kvality spánku
  - Dosažení vyšší ranní bdělosti
  - Zkrácení spánkové latence
  - Zlepšení kvality života

Circadin

## MELATONIN A SEZÓNŇNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHA



Dlouhé dny jsou spojeny s relativně menší produkcí melatoninu

Krátké dny jsou spojeny s relativně větší produkcí melatoninu

Konstantní světlo potlačuje melatoninový rytmus

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie u sub-SAD a SAD (Leppämäki et al. 2003)

- 58 dospělých - různý stupeň sezónních změn v náladě a chování
  - 2 mg melatoninu s prodlouženým efektem nebo placebo před plánovaným časem spánku
  - 3 týdny
- Melatonin ve srovnání s placebem - významné zlepšení:
  - Kvalita spánku
  - Vitalita
  - Atypické příznaky
  - Somatické příznaky kvality života

## MELATONIN A JET LAG

## První studie s přelety přes časová pásma

- Arendtová et al. (1986)
  - Let San Francisco – Londýn (8 časových pásem)
  - 5 mg melatoninu 3 dny před odletem (v čase spánku v destinaci), v den odletu a 2 dny po přeletu
  - Vymizení jet-lag syndromu
- Arendtova a Aldhous (1988)
  - 52 osob cestujících z Londýna do Austrálie a zpět
  - 5 mg melatoninu bylo účinnějších než placebo

## Hodnocení posádek

- Petrie et al. (1989)
  - Melatonin u posádek létajících mezi Aucklandem na Novém Zélandu a Londýnem (12 časových zón)
  - Po melatoninu udávaly posádky významně menší potíže
- Comperatore et al. (1996)
  - Melatonin 10 mg - vliv na kognitivní funkce u posádek cestujících z centrální části USA na Střední východ
  - Kognitivní testy 4 dny před odletem
  - Po přeletu denně 4 dny
  - Po melatoninu - předstih času usínání i vstávání
  - Délka spánku se zvýšila
  - Významně méně chyb v kognitivních testech než na placebo

### Dvojitě slepé srovnání melatoninu, zopiclonu a placebo (Paul et al. 2004)

- **Melatonin (2 mg prodloužený účinek), zopiclon (5 mg), placebo - urychlení časného cirkadiálního spánku**
  - 30 osob - posádky vojenských letadel, které přelétávaly z Kanady do Bosny k podpoře kontingentu
  - Aktigrafické hodnocení
- **Melatonin i zopiclon:**
  - Rychlejší usínání
  - Delší spánek
  - Méně nočních probouzení
  - Mezi melatoninem a zopiclonem nebyl rozdíl

 Circadin

### MELATONIN A NESPAVOST PŘI SCHIZOFRENII

 Circadin

### Insomnie u stabilizované schizofrenie (Suresh et al. 2007)

Nízké hladiny melatoninu byly také zjištěny u pacientů se schizofrenií

- **Randomizace 40 stabilizovaných schizofrenních pacientů trpících iniciální insomnií**
  - Flexibilní dávkování melatoninu (3 – 12 mg na noc) nebo placebo
  - 15 dnů za dvojitě slepých podmínek
- **Melatonin ve srovnání s placebem:**
  - Významné zlepšení kvality a hloubky nočního spánku
  - Snížení počtu nočních probouzení
  - Zvýšení délky spánku
  - Bez ranní otupělosti
  - Subjektivně také zkrátil dobu usínání, zlepšil náladu i denní fungování

 Circadin

### MELATONIN A NEKLID A NESPAVOST PŘI DEMENCI

 Circadin

### Melatonin u Alzheimerovy demence (Asayama et al. 2003)

- **Účinek melatoninu na rytmus spánek-bdění, kognitivní a nekognitivní funkce**
  - Dvojitě slepá studie
  - 20 pacientů s Alzheimerovou demencí
  - Melatonin nebo placebo dostávali každý den ve 20:30 po dobu 4 týdnů
  - Spánek a aktivita - aktigraf týden před a týden po podávání léků
- **Melatonin vedl k významnému:**
  - Prodloužení spánku
  - Snížení aktivity v noci, i když aktivita během dne nebyla změněná
  - Došlo ke zlepšení kognitivních i nekognitivních funkcí hodnocených v ADAS
  - Nebyl nalezen rozdíl proti placebo v MMSE

 Circadin

Přidání melatoninu k fototerapii v léčbě cirkadiálních poruch u Alzheimerovy demence (Dowling et al. 2008) I

- **Dva pečovatelské domy v San Francisku, 50 institucionalizovaných pacientů s Alzheimerovou chorobou:**
  - 1 hodina ranní expozice jasnému světlu od pondělí do pátku po dobu 10 týdnů a 5 mg melatoninu (n=16) nebo placebo (n=17) večer
  - Kontrolní osoby (n=17) dostávaly ráno jen běžné denní světlo
  - Spánkové parametry, denní doba spánku, denní aktivita a poměr denního a nočního spánku a parametry odpočinku aktivity byly měřeny aktigrafy

 Circadin

Přidání melatoninu k fototerapii v léčbě cirkadiálních poruch u Alzheimerovy demence (Dowling et al. 2008) II

#### ▪ Melatonin a jasné světlo:

- Významné zlepšení v denní somnolenci a snížení denního spánku a zvýšení denní aktivity a zlepšení v poměru spánku ve dne ku noci
- Významné zvýšení amplitudy rytmu odpočinek – aktivita a citění se dobře
- Ranní světlo samotné nezlepší noční spánek ani denní bdělost ani úroveň aktivity
- Po přidání melatoninu ve večerních hodinách k tomu dochází

## MELATONIN A VYSAZOVÁNÍ HYPNOTIK

Vysazování benzodiazepinových hypnotik a melatonin (Garfinkel et al. 1999)

- Melatonin s prodlouženým uvolňováním na vysazení benzodiazepinů.
  - 8týdenní dvojitě slepá studie
  - 26 uživatelů benzodiazepinů
  - 2 mg melatoninu s prodlouženým uvolňováním nebo placebo
  - Povzbuzování, aby snížili dávku benzodiazepinů na spaní o 50% druhý týden a o 25% 3. a 4. týden a úplně je vysadili 5. a 6. týden
- Denní hodnocení kvality spánku a dávek benzodiazepinů
  - V 6. týdnu ti, kteří dostávali melatonin snížili dávku benzodiazepinů na 11% zatímco skupina na placebo užívala 49% dávky
  - U skupiny s melatoninem se navíc zlepšila kvalita spánku

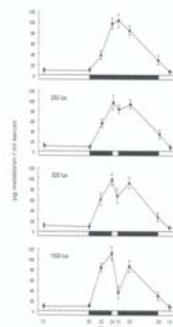
## MELATONIN A DALŠÍ PORUCHY SPÁNKU

Léčba dalších spánkových cirkadiálních poruch

#### ▪ Melatonin nebo jasné bílé světlo byly účinné u následujících poruch:

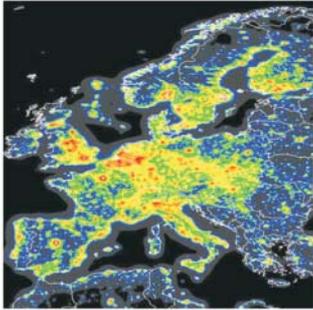
- Syndrom opožděné spánkové fáze  
Dahlitz et al. 1991,  
Tzischinsky et al. 1993, Oldani et al. 1994
- Periodická spánková porucha u nevidoucích
- Spánkové poruchy u dětí s poškozením mozku  
Palm et al. 1991, Jan et al. 1994, 1996
- Melatonin jako hypnotikum u rezistentních depresí  
Dalton et al. 2000
- Tělesně nemocní se spánkovými problémy  
Andrade et al. 2001  



Potlačení melatoninu v noci je závislé na intenzitě světla

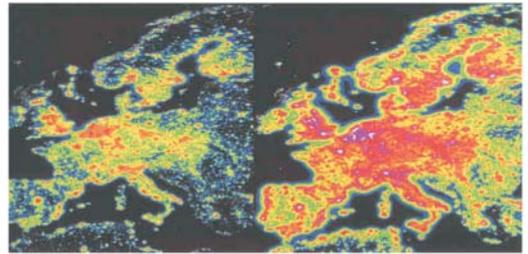
 

## Světelnost oblohy v Evropě



Landlight  Circadin

## Světelnost noční oblohy v Evropě 1998 a 2025



Landlight  Circadin



# Zkrácená informace o přípravku

## Circadin<sup>®</sup> 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

**SLOŽENÍ:** Melatoninum 2 mg.

**KLINICKÉ ÚDAJE:** Terapeutické indikace: Monoterapie ke krátkodobé léčbě primární nespavosti charakterizované špatnou kvalitou spánku u pacientů ve věku 55 let a vyšším. Dávkování a způsob podání: Perorální podání. Tablety je zapotřebí polykat celé. Doporučená dávka je 2 mg jednou denně, 1 až 2 hodiny před ulehnutím na lůžko a po jídle. Tato léčba má trvat tři týdny. Renální insuficience: Vliv renální insuficience jakéhokoliv stupně na farmakokinetiku melatoninu nebyl studován, je zapotřebí zachovávat opatrnost. Porucha funkce jater: S použitím Circadinu u pacientů s poškozením jater nejsou žádné zkušenosti, používání Circadinu se u pacientů s poškozením jater nedoporučuje. Kontraindikace: Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Circadin<sup>®</sup> může způsobit ospalost. Proto je zapotřebí používat tento přípravek opatrně, pokud je pravděpodobné, že účinky ospalosti budou souviset s ohrožením bezpečnosti. Tento léčivý přípravek se nedoporučuje vzhledem k nedostatku zkušeností u pacientů s autoimunitním onemocněním. Nemají ho užívat pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktózy, s Lappovou deficiencí laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Fluvoxamin zvyšuje koncentraci melatoninu, kombinace není vhodná. Alkohol snižuje účinnost Circadinu na spánek, a proto by se neměl společně s Circadinem požívat. Circadin<sup>®</sup> může podporovat sedativní vlastnosti benzodiazepinů a nebenzodiazepinových hypnotik, jako jsou například zaleplon, zolpidem a zopiklon. Nežádoucí účinky: Časté nežádoucí účinky v klinických studiích zahrnovaly bolest hlavy, fa-

ryngitidu, bolest v zádech a astenii, a to jak ve skupině s Circadinem, tak i s placebem.

**FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Melatonin je spojován s řízením cirkadiálního rytmu a synchronizace s cyklem světlo-tma. Je rovněž spojován s hypnotickým účinkem a zvyšuje sklon ke spánku. Kvůli úloze melatoninu v regulaci spánku a cirkadiálního rytmu a poklesu endogenní produkce melatoninu v souvislosti s věkem může melatonin efektivně zlepšovat kvalitu spánku u pacientů s primární nespavostí zejména ve věku nad 55 let.

**FARMACEUTICKÉ ÚDAJE:** Seznam pomocných látek: methakrylátový kopolymer typ RS PM, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, monohydrát laktózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, magnesium-stearát. Doba použitelnosti: 5 let. Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Balení: Balení obsahuje jeden blistrový strip obsahující 21 tablet.

### **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:**

Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, 6 Fortuna Court, Calleva Park, Aldermaston, Berkshire RG7 8UB, Velká Británie, e-mail: neurim@neurim.com.

**REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/392/001.

**DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 29/6/2007.

**DATUM REVIZE TEXTU:** 29/6/2007. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen zdravotními pojišťovnami. Souhrn údajů o přípravku je dostupný na [www.lundbeck.cz](http://www.lundbeck.cz).





## PROGRAM SYMPOSIA

- 1 Tělo jako časový systém a role melatoninu**  
Prof. RNDr. Helena Illnerová, DrSc.
- 2 Melatonin a jeho využití v neurologii**  
Prof. MUDr. Soňa Nevšímalová, DrSc.
- 3 Melatonin a jeho využití v psychiatrii**  
Doc. MUDr. Ján Praško, Ph.D.

Lundbeck Česká republika, s. r. o.  
Bozděchova 7, 150 00 Praha 5  
tel.: 225 275 600-2  
fax: 225 275 666  
e-mail: [lundbeck@lundbeck.cz](mailto:lundbeck@lundbeck.cz)  
[www.lundbeck.cz](http://www.lundbeck.cz)

