



Клиническое применение мелатонина в терапии расстройств сна

А.В. Захаров, к.м.н., Е.В. Хивинцева, к.м.н.

Адрес для переписки: Александр Владимирович Захаров, zakharov1977@mail.ru

Для цитирования: Захаров А.В., Хивинцева Е.В. Клиническое применение мелатонина в терапии расстройств сна // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 42–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-42-47

Расстройства сна влияют на циркадианный ритм «сон – бодрствование», приводя к социальной и профессиональной дезадаптации. Несмотря на большой выбор лекарственных препаратов, предназначенных для коррекции данных состояний, не всегда удается достичь удовлетворительного результата от их применения. Кроме того, при употреблении некоторых из них, в частности бензодиазепинов, антидепрессантов, антигистаминных препаратов, может сформироваться зависимость, а при прекращении их приема – синдром отмены. В статье представлен обзор современных терапевтических возможностей использования препаратов мелатонина при различных нарушениях сна. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – эндогенный гормон, вырабатываемый шишковидной железой, воздействует на внутрисуточную, сезонную ритмику и цикл «сон – бодрствование». Исследования продемонстрировали способность мелатонина синхронизировать циркадианные ритмы, снижать латентность медленного сна, увеличивать продолжительность сна и улучшать его субъективное качество. На данный момент назначение препаратов мелатонина входит в число самых распространенных методов коррекции внутрисуточных ритмов и некоторых видов инсомнии.

Ключевые слова: сон, мелатонин, инсомния, цикл «сон – бодрствование»

Введение

Сон имеет фундаментальное значение для психического и физического здоровья человека.

Недостаток сна – серьезный фактор риска ожирения, диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и депрессии.

Расстройства сна включают в себя гиперсомнии, инсомнии (сопровождающиеся трудностью засыпания и поддержания сна, а также ранним пробуждением), нарушение циркадианного ритма, парасомнии, соннозависимые дыхательные расстройства. Нарушения сна приводят к возникновению сонливости, негативно влияют на способность выполнять повседневные и профессиональные задачи, связанные с концентрацией, переключением внимания, пространственным восприятием, ухудшают качество жизни. Кроме того, они оказывают значительную финансовую нагрузку на систему здравоохранения, затрудняют лечение основных соматических заболеваний [1].

В терапии расстройств сна применяются барбитураты, бензодиазепины, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, анксиолитики. Их прием может сопровождаться большим количеством побочных реакций, например избыточной дневной сонливостью, снижением концентрации и переключения внимания, ухудшением кратковременной памяти. В отдельных случаях при длительной терапии может сформироваться зависимость, а при ее отмене – феномен



рикошета. Все это в совокупности обуславливает актуальность поиска новых фармацевтических подходов для уменьшения количества и выраженности побочных реакций при сохранении должного уровня эффективности лечения.

К средствам, эффективным при определенных расстройствах сна и обладающим минимальным побочным действием при длительном приеме, относятся препараты мелатонина. Мелатонин – гормон, который в основном вырабатывается шишковидной железой с пиком активности в ночное время. Колебание его концентрации совпадает с циркадианным ритмом. Препараты на основе мелатонина хорошо переносятся пациентами всех возрастов, не вызывая зависимости [2–4]. Действие мелатонина реализуется за счет мембранных рецепторов MT1 и MT2, оказывающих модулирующее влияние на архитектуру сна. Активация рецептора MT2 увеличивает продолжительность медленноволнового сна, а MT1 – вызывает снижение длительности медленноволнового сна [5, 6].

Мелатонин в лечении инсомнии

Среди расстройств сна наиболее распространены инсомнии, которые характеризуются в первую очередь трудностью инициации и поддержания сна, что в результате приводит к низкому качеству дневной активности. Причиной этого патологического состояния могут быть разнообразные эндогенные и экзогенные факторы. По результатам анкетирования, у пациентов с инсомнией выше значения индекса тяжести инсомнии (более 7 баллов), Питтсбургского индекса качества сна (более 5 баллов), а также результат по шкале депрессии Бека (10 и более баллов – по меньшей мере минимальные признаки депрессивного состояния). Люди, страдающие хронической инсомнией, как правило, более предрасположены к психиатрическим расстройствам, в первую очередь тревожно-депрессивным.

Инсомнии встречаются в общей популяции с частотой 4–6% [1, 7, 8]. С возрастом распространенность инсомнии возрастает, что, по некоторым данным, связано с инволюционным снижением уровня секреции мелатонина [9]. Архитектура сна начинает меняться уже в зрелом возрасте, причем изначально наблюдается сокращение продолжительности медленного сна.

Основными целями лечения инсомнии считаются повышение качества сна, увеличение его продолжительности, а также улучшение дневной активности. В качестве полисомнографических маркеров для объективизации эффективности терапии используются время бодрствования после начала сна (Wake Time After Sleep Onset – WASO), латентность сна (Sleep Onset Latency – SOL), количество пробуждений и эффективность сна. Несмотря на это, проведение полисомнографического исследования при инсомнии необязательно. Однако без него нельзя обойтись при подозрении на вторичный генез инсомнии и для исключения других расстройств сна. Долгосрочные эффекты терапии инсомнии позволяют оценить такой объективный метод, как ведение дневника сна (уровень рекомендации ИВ, основанный на консенсусе экспертов).

Американская академия медицины сна в рекомендациях 2008 г. в качестве средств лечения первичной инсомнии (психофизиологической, идиопатической и парадоксальной форм) указывает бензодиазепины и агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон (в России не зарегистрирован). При этом четких предписаний относительно того, с какой группы препаратов начинать терапию, нет. Для ослабления выраженности побочных действий бензодиазепинов допустимо их совместное применение с мелатонином. Показано, что агонисты мелатониновых рецепторов, по мнению пациентов, улучшают качество ночного сна, что подтверждается объективными дан-

ными (полисомнографическим исследованием). При этом достигаются основные критерии эффективности лечения инсомнии: снижение WASO и SOL не менее чем на 30 минут, уменьшение частоты пробуждений, увеличение продолжительности сна (более шести часов), повышение эффективности сна (отношение времени сна ко времени записи) до 80% и более [10, 11]. Однако с учетом короткого периода полувыведения мелатонина и агонистов мелатониновых рецепторов (таких как рамелтеон) основное направление применения данных препаратов – терапия пресомнических расстройств [11].

В рекомендациях Европейского общества исследователей сна 2017 г., подготовленных на основании метаанализа 109 исследований (n = 13 969) за период с 2005 по 2016 г., указывается на неоднозначную эффективность мелатонина и агонистов мелатониновых рецепторов при инсомнии. По результатам отдельных исследований достигались полисомнографические критерии эффективности терапии: снижение латентности сна, увеличение общего времени сна и его эффективности [12, 13]. В ряде исследований даже отмечено уменьшение количества ночных пробуждений, что демонстрирует эффективность мелатонина при интрасомнических расстройствах. Зависимости клинического эффекта от дозы не выявлено, но сделан вывод о высоком профиле безопасности мелатонина.

Мелатонин одобрен в Европе для лечения первичной инсомнии у взрослых старше 55 лет [14]. Многочисленные клинические исследования показали его эффективность при нарушениях засыпания у пациентов разных возрастных групп, в том числе детей с расстройствами аутистического спектра [15] и подростков, страдающих депрессией [16]. Кроме того, мелатонин продемонстрировал эффективность у детей с дефицитом внимания и гиперактивностью [17, 18] и лиц, получавших



бета-блокаторы по поводу гипертонической болезни [19].

Таким образом, в основных клинических рекомендациях отмечается, что мелатонин при инсомнии положительно влияет как на субъективное восприятие качества ночного сна, так и на его объективные характеристики. Мелатонин эффективен при длительной терапии инсомнии, связанной преимущественно с трудностью засыпания и низким качеством ночного сна, у пациентов старше 55 лет (высокий уровень доказательности).

Одним из препаратов мелатонина, доступных в России, является Меларитм® (АО «ФП «Оболенское»). Он выпускается в дозировке 1,5 и 3 мг по 12 и 24 таблетки в упаковке и продается без рецепта. Препарат Меларитм® показан в качестве снотворного средства или адаптогена для нормализации биологических ритмов.

Мелатонин в лечении осложнений соннозависимых дыхательных расстройств

Одна из областей применения мелатонина – использование для снижения выраженности осложнений, вызванных нарушением дыхания во время сна: обструктивного и центрального апноэ, гиповентиляции, связанной со сном, и связанной со сном гипоксией. Многочисленные исследования на биологических моделях демонстрируют положительное влияние мелатонина на разворачивающийся патофизиологический каскад изменений в организме при соннозависимом дыхательном расстройстве. Так, мелатонин препятствует наращиванию концентрации глюкозы, которое происходит в периоды апноэ [20]. Модуляция мелатонином активности аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы уменьшает прогрессирование гипертрофии сердечной мышцы. Мелатонин также ингибирует экспрессию воспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6 и циклооксигеназы 2 [21]. Кроме того, мелатонин способст-

вует снижению выраженности Ca^{2+} -обусловленного нарушения сократительной функции миокарда, снижая проявления эндотелиальной дисфункции.

Использование мелатонина в качестве профилактического средства позволяет предотвратить возникающее на фоне обструктивного апноэ ремоделирование сердца вследствие развивающейся гипоксии [22]. Влияние на сердечно-сосудистую систему реализуется за счет свойства мелатонина и агонистов мелатониновых рецепторов ингибировать рецепторы брадикинина B_2 , а также димеризацию ангиотензинпревращающего фермента I, улучшая терапевтический контроль артериального давления [23]. Другой путь реализации эффектов мелатонина – стабилизующее воздействие на рецепторы ангиотензина II и димеры ангиотензинпревращающего фермента и рецепторы брадикинина B_2 , что ведет к увеличению выработки оксида азота эндотелиальными клетками, улучшая перфузию тканей. Активация MT_1 -рецептора способствует вазоконстрикции, а MT_2 -рецептора – вазодилатации.

Таким образом, мелатонин может применяться в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии, которые могут быть как следствием соннозависимых дыхательных расстройств, так и коморбидными с ними состояниями. Данные эффекты мелатонина при соннозависимых дыхательных расстройствах обнаружены в результате немногочисленных исследований, поэтому пока не отмечены высоким уровнем рекомендаций.

Мелатонин в лечении гиперсомний

Гиперсомнии, в частности нарколепсия первого и второго типов, а также идиопатическая гиперсомния – заболевания, которые проявляются в основном избыточной дневной сонливостью. На данный момент для лечения этих состояний одобре-

ны Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) и используются за рубежом метилфенидат, модафинил, оксибат натрия и питолизан. Метилфенидат, будучи аналогом амфетамина, блокирует транспорт дофамина и норадреналина, повышая их концентрацию. Его прием сопровождается довольно большим количеством побочных эффектов. Модафинил лучше переносится, но может вызывать психологическую зависимость [24]. Оксибат натрия и питолизан достаточно хорошо переносятся. В данный момент проходит регистрация новых показаний для применения питолизана – лечение нарколепсии первого и второго типов с шестилетнего возраста. Мелатонин может влиять на выраженность гиперсомнии опосредованно за счет положительного воздействия на архитектуру ночного сна, которое реализуется путем увеличения представленности парадоксального сна.

Описаны положительные эффекты лечения мелатонином у пациентов с гиперсомнией при болезни Паркинсона: препарат замедлял потерю дофаминпродуцирующих нейронов и способствовал подавлению транспорта дофамина [25]. Предполагается, что одна из причин чрезмерной дневной сонливости при болезни Паркинсона – уменьшение концентрации мелатонина [26]. Таким пациентам рекомендуется принимать мелатонин в средней суточной дозе 3 мг (средняя курсовая доза – 72 мг) [27].

Использование мелатонина у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями имеет перспективы, поскольку на биологических моделях был получен ряд интересных эффектов. Так, мелатонин, свободно проникающий через гематоэнцефалический барьер, активировал нейротрофический фактор мозга и циклооксигеназу 10, подавляя уровни фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 10 в плазме. В экспе-



Применение мелатонина и его агонистов при различных видах расстройства цикла «сон – бодрствование»

Вид расстройства (синдром)	Эффективность	Уровень доказательности
Синдром задержки фазы сна Синдром опережающей фазы сна	Рекомендован для взрослых с депрессией или без нее. Рекомендован для детей и подростков с сопутствующей психиатрической патологией или без нее	Низкий
	Рекомендован для детей и подростков с сопутствующей психиатрической патологией или без нее	Умеренный
Не-24-часовой цикл «сон – бодрствование»	Рекомендован для слепых взрослых	Низкий
Нерегулярный цикл «сон – бодрствование»	Не рекомендован для пожилых с деменцией. Рекомендован для детей и подростков с неврологической патологией	Умеренный

риментах продемонстрировано снижение количества апоптотических клеток, индуцированных фенилгидразином, что подтверждает роль мелатонина в нейропротекции и защите от апоптоза при окислительном повреждении нейронов [28].

Мелатонин в лечении расстройств цикла «сон – бодрствование»

Циркадианные нарушения цикла сна и бодрствования связаны с разобщением синхронизации эндогенного циркадианного ритма и воздействием внешней среды. Среди них можно отметить синдромы задержки и опережающей фазы сна, синдром смены часовых поясов, нерегулярный цикл «сон – бодрствование», не-24-часовой цикл «сон – бодрствование» и расстройство цикла «сон – бодрствование», обусловленное сменным графиком работы.

Циркадианный ритм регулируется мелатонином, причем сама выработка мелатонина зависит от внешних факторов, важнейшим из которых является свет. Он активирует ганглионарные клетки сетчатки, содержащие светочувствительный пигмент меланопсин. Внешние воздействия с избыточной активацией сигнальных систем, реализующихся через возбуждение супрахиазмальных ядер, обусловлены современным образом жизни человека, в частности использованием электронных

устройств. Подобная избыточная активация может приводить к затруднению инициации сна и уменьшению его продолжительности [29].

В качестве одного из основных механизмов возникновения задержки фаз сна служит снижение секреции мелатонина [30]. Отмечается положительное модулирующее влияние мелатонина на циркадианный ритм «сон – бодрствование» и эффективность сна [31]. В отдельных исследованиях пациенты с задержкой и опережающей фазой сна в сочетании с синдромом гиперактивности и дефицитом внимания принимали мелатонин в дозе 10 мг в течение четырех и более лет, причем на фоне терапии не было зафиксировано серьезных нежелательных явлений. Терапия мелатонином в дозе 3 мг для лечения расстройств цикла «сон – бодрствование» у детей не показала в отдаленном периоде нарушений в половом развитии. Однако данные исследования единичны и не имеют достаточного уровня доказательности [32].

В таблице представлены сведения об эффективности применения мелатонина и его агонистов при различных формах расстройства цикла «сон – бодрствование» [32]. Согласно рекомендациям по терапии данных состояний, мелатонин и его агонисты имеют достаточный уровень доказательности при синдроме задержки и опережающей

фазы сна и синдроме нерегулярного цикла «сон – бодрствование». О том, в каких дозах назначать мелатонин, единого мнения нет, поскольку в исследованиях, на основании которых сформированы рекомендации, доза препаратов варьировалась от 0,3 до 10 мг.

Только для лечения синдрома не-24-часового цикла «сон – бодрствование» в 2014 г. FDA был одобрен агонист мелатонина (тасимелтеон).

Так называемые состояния нарушения цикла «сон – бодрствования», в частности джетлаг, возникающий при смене часовых поясов во время авиаперелета в восточном направлении, достаточно хорошо поддаются коррекции с помощью экзогенного мелатонина. При этом мелатонин положительно влияет на латентность и продолжительность сна. Агонисты мелатонина рамелтеон и тасимелтеон разрешены FDA для терапии синдрома смены часовых поясов, они эффективно ускоряют адаптацию к новому часовому поясу.

Мелатонин в лечении парасомний

Парасомнии – нежелательные физические или психологические феномены, которые формируются, как правило, в определенные стадии сна и проявляются различными симптомами, в том числе могут становиться причиной вторичной инсомнии. Достаточно часто парасомнии, особенно те, которые

Неврология



сопровождаются двигательными проявлениями, могут приводить к травмам различной степени выраженности, формированию психологических проблем или социальной дезадаптации [32, 33]. Наиболее ярко проявляется расстройство поведения в фазу быстрого сна. В терапии данной формы парасомнии с успехом используется клоназепам. Но его прием связан с многочисленными побочными действиями, типичными для бензодиазепинов, особенно если речь идет о пациентах пожилого возраста или больных с соннозависимым дыхательным расстройством. Фармакологической альтернативой клоназепаму может стать мелатонин, который способствует уменьшению выраженности двигательной активности во время парасомнического эпизода, что позволяет снизить частоту и тяжесть травм. По результатам многочисленных исследований,

прием мелатонина в дозе 3–15 мг приводил к значительной редукции парадоксального сна без атии, а также выраженности двигательных проявлений расстройства поведения в фазу быстрого сна [34]. Благоприятный профиль безопасности делает применение мелатонина более привлекательным по сравнению с клоназепамом, особенно у людей пожилого возраста [35]. Американская академия медицины сна рекомендует использовать мелатонин (уровень доказательности В – относительно эффективен), но не указывает дозу, поскольку в исследованиях, на основании которых принималось решение о включении мелатонина в руководство, его назначали в дозах от 8 до 12 мг [36].

Заключение

Роль мелатонина в терапии инсомнии и расстройств цикла «сон – бодрствование» в настоя-

щее время активно обсуждается. Немногочисленные клинические исследования демонстрируют положительные эффекты мелатонина в лечении нарушений сна, в частности гиперсомнии и парасомнии. Отмечается положительный эффект применения препаратов мелатонина для коррекции патофизиологического каскада, возникающего вследствие гипоксии на фоне соннозависимых дыхательных расстройств. Многочисленные клинические эффекты мелатонина обусловлены его универсальным модулирующим влиянием на физиологические процессы в организме и некоторыми общими чертами патогенеза таких патологических состояний, как инсомния и нарушение циркадианных ритмов. *

Работа выполнена
при поддержке
АО «ФП «Оболенское».

Литература

1. Amihäesei I.C., Mungiu O.C. Main neuroendocrine features and therapy in primary sleep troubles // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2012. Vol. 116. № 3. P. 862–866.
2. Geoffroy P.A., Etain B., Franchi J.A. et al. Melatonin and melatonin agonists as adjunctive treatments in bipolar disorder // Curr. Pharm. Des. 2015. Vol. 21. № 23. P. 3352–3358.
3. Galley H.F., Lowes D.A., Allen L. et al. Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis // J. Pineal Res. 2014. Vol. 56. № 4. P. 427–438.
4. Chang Y.S., Lin M.H., Lee J.H. et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial // JAMA Pediatr. 2016. Vol. 170. № 1. P. 35–42.
5. Ochoa-Sanchez R., Comai S., Spadoni G. et al. Melatonin, selective and non-selective MT1/MT2 receptors agonists: differential effects on the 24-h vigilance states // Neurosci. Lett. 2014. Vol. 561. P. 156–161.
6. Ochoa-Sanchez R., Comai S., Lacoste B. et al. Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand // J. Neurosci. 2011. Vol. 31. № 50. P. 18439–18452.
7. Zhang B., Wing Y.K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis // Sleep. 2006. Vol. 29. № 1. P. 85–93.
8. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. № 2. С. 41–51.
9. Takaesu Y., Futenma K., Kobayashi M. et al. A preliminary study on the relationships between diurnal melatonin secretion profile and sleep variables in patients emergently admitted to the coronary care unit // Chronobiol. Int. 2015. Vol. 32. № 6. P. 875–879.
10. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // J. Clin. Sleep Med. 2008. Vol. 4. № 5. P. 487–504.
11. Erman M., Seiden D., Zammit G. et al. An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia // Sleep Med. 2006. Vol. 7. № 1. P. 17–24.
12. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J. et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis // Sleep Med. Rev. 2005. Vol. 9. № 1. P. 41–50.
13. Zakharov A.V., Khivintseva E.V., Pyatin V.F. et al. Melatonin – known and novel areas of clinical application // Neurosci. Behav. Physiol. 2019. Vol. 49. № 1. P. 60–63.
14. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. № 11. P. 1577–1601.
15. Goldman S.E., Adkins K.W., Calcutt M.W. et al. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep // J. Autism Dev. Disord. 2014. Vol. 44. № 10. P. 2525–2535.
16. Bartlett D.J., Biggs S.N., Armstrong S.M. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options // Med. J. Aust. 2013. Vol. 199. № 8. P. 16–20.
17. Shechter A., Lesperance P., Ng Ying Kin N.M., Boivin D.B. Nocturnal polysomnographic sleep across the menstrual



- cycle in premenstrual dysphoric disorder // *Sleep Med.* 2012. Vol. 13. № 8. P. 1071–1078.
18. *Holvoet E., Gabriëls L.* Disturbed sleep in children with ADHD: is there a place for melatonin as a treatment option? // *Tijdschr. Psychiatr.* 2013. Vol. 55. № 5. P. 349–357.
 19. *Scheer F.A., Morris C.J., Garcia J.I. et al.* Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial // *Sleep.* 2012. Vol. 35. № 10. P. 1395–1402.
 20. *Kaminski R.S., Martinez D., Fagundes M. et al.* Melatonin prevents hyperglycemia in a model of sleep apnea // *Arch. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 59. № 1. P. 66–70.
 21. *Xie S., Deng Y., Pan Y.Y. et al.* Melatonin protects against chronic intermittent hypoxia-induced cardiac hypertrophy by modulating autophagy through the 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. Vol. 464. № 4. P. 975–981.
 22. *Yeung H.M., Hung M.W., Lau C.F., Fung M.L.* Cardio-protective effects of melatonin against myocardial injuries induced by chronic intermittent hypoxia in rats // *J. Pineal Res.* 2015. Vol. 58. № 1. P. 12–25.
 23. *Sabatini R.A., Guimarães P.B., Fernandes L. et al.* ACE activity is modulated by kinin B2 receptor // *Hypertension.* 2008. Vol. 51. № 3. P. 689–695.
 24. *Roth T., Schwartz J.R., Hirshkowitz M. et al.* Evaluation of the safety of modafinil for treatment of excessive sleepiness // *J. Clin. Sleep Med.* 2007. Vol. 3. № 6. P. 595–602.
 25. *Lin C.H., Huang J.Y., Ching C.H., Chuang J.I.* Melatonin reduces the neuronal loss, downregulation of dopamine transporter, and upregulation of D2 receptor in rotenone-induced parkinsonian rats // *J. Pineal Res.* 2008. Vol. 44. № 2. P. 205–213.
 26. *Videnovic A., Noble C., Reid K.J. et al.* Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease // *JAMA Neurol.* 2014. Vol. 71. № 4. P. 463–469.
 27. *Левин О.С.* Стандарты лечения болезни Паркинсона // *Лечащий врач.* 2007. № 9. С. 78–80.
 28. *Pazar A., Kolgazi M., Memisoglu A. et al.* The neuroprotective and anti-apoptotic effects of melatonin on hemolytic hyperbilirubinemia-induced oxidative brain damage // *J. Pineal Res.* 2016. Vol. 60. № 1. P. 74–83.
 29. *Kyba C.C., Kantermann T.* Does ambient light at night reduce total melatonin production? // *Hormones (Athens).* 2016. Vol. 15. № 1. P. 142–143.
 30. *Micic G., Lovato N., Gradisar M. et al.* Nocturnal melatonin profiles in patients with delayed sleep-wake phase disorder and control sleepers // *J. Biol. Rhythms.* 2015. Vol. 30. № 5. P. 437–448.
 31. *Leonardo-Mendonca R.C., Martinez-Nicolas A., de Teresa Galván C. et al.* The benefits of four weeks of melatonin treatment on circadian patterns in resistance-trained athletes // *Chronobiol. Int.* 2015. Vol. 32. № 8. P. 1125–1134.
 32. *Auger R.R., Burgess H.J., Emens J.S. et al.* 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.* Vol. 11. № 10. P. 1199–1236.
 33. *Захаров А.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А., Хивинцева Е.В.* Парасомнии, связанные с нарушением пробуждения из медленного сна: механизм возникновения, нейрофизиологические особенности // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. Т. 119. № 4-2. С. 50–55.
 34. *Kunz D., Mahlberg R.* A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder // *J. Sleep Res.* 2010. Vol. 19. № 4. P. 591–596.
 35. *McGrane I.R., Leung J.G., St. Louis E., Boeve B.F.* Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence // *Sleep Med.* 2015. Vol. 16. № 1. P. 19–26.
 36. *Aurora R.N., Zak R.S., Maganti R.K. et al.* Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD) // *J. Clin. Sleep Med.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 85–95.

Clinical Use of Melatonin in the Treatment of Sleep Disorders

A.V. Zakharov, PhD, E.V. Khivintseva, PhD

Samara State Medical University

Contact person: Alexandr V. Zakharov, zakharov1977@mail.ru

Sleep disturbance is a group of conditions that affect the circadian rhythm of sleep-wakefulness, frequently manifested by social and occupational maladaptation. Presently, despite the large selection of drugs whose main effect is the therapy of these conditions, it is not always possible to achieve a satisfactory result from their use. Benzodiazepines, antidepressants, antihistamines can cause addiction or rebound effect. The purpose of this paper is to review the various therapeutic options for using melatonin in different sleep disorders. Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is an endogenous hormone produced by the pineal body. It has an effect on intraday, seasonal rhythm, the sleep-wake cycle. Research of the effects of melatonin demonstrate its ability to synchronize circadian rhythms, accelerate the onset of slow sleep, increase the duration of sleep and improve its quality. Presently, melatonin is one of the correction methods of intraday rhythm disorders, some types of insomnia.

Key words: *sleep, melatonin, insomnia, sleep-wakefulness cycle*

Неврология