

Прохорова С.В., Максимова Т.Н.

Кафедра психиатрии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Опыт применения пролонгированного мелатонина для терапии нарушений сна при депрессии

Проанализированы данные литературы, посвященной роли мелатонина в регуляции циркадианных ритмов и нарушений сна в популяции и у пациентов с психическими заболеваниями. Причиной инсомнии может быть расстройство циркадианных ритмов в результате снижения с возрастом выработки эндогенных гормонов, отвечающих за качество и длительность сна, одним из которых является мелатонин.

Мелатонин пролонгированного действия является синтетическим аналогом эндогенного гормона эпифиза человека мелатонина. По данным клинических исследований, основными доказанными клиническими эффектами пролонгированного мелатонина в дозе 2 мг, являются снижение латентности ко сну, улучшение качества сна и отсутствие сонливости днем. Препарат не вызывает зависимости при длительном применении и «симптома рикошета» (усиление симптомов бессонницы), положительно влияет на когнитивные функции, снижает ночное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией.

Приведено клиническое наблюдение пациентки, страдающей рекуррентным депрессивным расстройством, в котором пролонгированный мелатонин в дозе 2 мг, продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в комплексной терапии нарушений сна в структуре депрессии.

Ключевые слова: инсомния; депрессия; циркадианные ритмы; пролонгированный мелатонин.

Контакты: Светлана Владимировна Прохорова; mvasvetlana@yandex.ru

Для ссылки: Прохорова СВ, Максимова ТН. Опыт применения пролонгированного мелатонина для терапии нарушений сна при депрессии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(3):46–50.

Experience with sustained-release melatonin for the treatment of sleep disorders in depression

Prokhorova S.V., Maksimova T.N.

*Department of Psychiatry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048*

The data available in the literature on the role of melatonin in the regulation of circadian rhythms and sleep disorders in the population and in patients with mental diseases are analyzed. The cause of insomnia may be circadian rhythm disorders due to the age-related decline in the elaboration of the endogenous hormones that are responsible for the quality and duration of sleep, one of which is melatonin.

Sustained-release melatonin is a synthetic analogue of the endogenous human pineal hormone melatonin. According to clinical findings, the main proven clinical effects of sustained-release melatonin 2 mg are a reduction in the latency of sleep, improvement of its quality, and lack of daytime sleepiness. The drug causes no dependence on its long use and rebound symptoms (increased insomnia symptoms), positively affects cognitive functions, and lowers nocturnal blood pressure in hypertensive patients.

The paper describes a clinical case of a female patient with recurrent depressive disorder, in whom sustained-release melatonin 2 mg has demonstrated high efficacy and good tolerability in the combination therapy of sleep disorders in the pattern of depression.

Keywords: insomnia; depression; circadian rhythms; sustained-release melatonin.

Contact: Svetlana Vladimirovna Prokhorova; mvasvetlana@yandex.ru

For reference: Prokhorova SV, Maksimova TN. Experience with sustained-release melatonin for the treatment of sleep disorders in depression. *Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks.* 2015;7(3):46–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-46-50>

Подавляющее большинство физиологических процессов организма подвержены так называемым циркадианным (суточным) колебаниям. Сон и бодрствование — основные состояния человека, повторяющиеся каждые сутки. Нарушения сна сказываются на дневном функционировании организма, поскольку определенные стадии и фазы сна обеспечивают восстановительную функцию, переработку и сохранение в памяти полученной в период бодрствования информации, оптимизацию функций внутренних органов [1, 2]. Наиболее частым расстройством цикла

«сон — бодрствование» является инсомния (или диссомния). В Международной классификации расстройств сна (2005) она определяется как состояние затрудненного начала сна с прерывистым поверхностным сном и/или преждевременным пробуждением, нередко сочетающееся с дневной слабостью, разбитостью, сниженной работоспособностью и сонливостью [3].

В практике врача любой специальности есть пациенты с жалобами на нарушения сна. Эпизодическая инсомния (бессонница) встречается у половины, а хроническая —

у 10–20% взрослого населения [4]. Инсомния коррелирует с наличием хронических болезней, особенно таких, как артериальная гипертензия [5], заболевания костно-мышечной системы, сахарный диабет [4], полиартрит [6]. Бессонница чаще наблюдается у женщин, особенно в период менопаузы [4]. Идентифицированы многие факторы риска нарушений сна. Среди них выделяют демографические (увеличение возраста, женский пол и др.), социальные (смена работы и безработица, отсутствие семьи и др.), клинические (соматические и психические заболевания) [4]. Хотя факторы риска инсомнии хорошо изучены, механизм их влияния на сон не всегда понятен. Расстройства сна — диагностический критерий многих психических заболеваний невротического и психотического уровня (неврозов, постстрессового и генерализованного тревожного расстройств, маниакально-депрессивного психоза, шизофрении, болезней зависимости и др.) [7, 8]. Очень часто инсомния является одним из проявлений депрессии. По данным W.V. McCall и соавт. [9], 93% пациентов с депрессией жалуются на нарушения сна. Инсомнические расстройства при депрессии разнообразны и зависят от природы и тяжести депрессивного состояния. При психогенных депрессиях указывается на преобладание в структуре инсомнии нарушений засыпания с компенсаторным удлинением утреннего сна, в то время как при эндогенных депрессиях чаще регистрируются частые ночные и окончательные ранние пробуждения [10].

Терапевтическая тактика при инсомнии традиционно заключается в двух подходах: этиологическом и симптоматическом. Этиологический подход предполагает устранение причин нарушений сна, т. е. лечение заболеваний, вызвавших бессонницу, или немедикаментозное воздействие на внешние (не связанные с заболеванием) факторы или «обстоятельства», оказывающие негативное влияние на цикл «сон — бодрствование» и процесс сна. Симптоматический подход подразумевает непосредственное влияние на качество (продолжительность и структуру) сна без воздействия на этиологические факторы. На практике обычно используют оба подхода, особенно при терапии бессонницы в рамках психических заболеваний.

Для коррекции инсомнии в условиях клинической практики назначают лекарственные средства различных клинико-фармакологических групп: седативные препараты растительного происхождения, транквилизаторы со снотворным эффектом, барбитураты, седативные нейролептики и антидепрессанты [11–13]. Однако их применение часто сопряжено с рядом серьезных недостатков: невысокой эффективностью, плохой переносимостью, небезопасностью, низким качеством терапевтического сотрудничества (комплаенса).

В последнее время наряду с традиционными методами коррекции инсомнии все большую популярность приобретает использование нового поколения снотворных — мелатонинергических средств. По-видимому, такая терапия имеет как симптоматическую, так и патогенетическую и даже этиотропную направленность. Считается, что важным патогенетическим фактором развития инсомнии, является снижение выработки эндогенных гормонов, определяющих длительность и качество сна. Одним из таких гор-

монов является мелатонин — естественный регулятор цикла «сон — бодрствование» [14, 15], вырабатываемый эпифизом, сетчаткой и кишечником. Мелатонин образно называют «гормоном ночи», «Дракула-гормоном» или «биохимическим аналогом темноты». Мелатонин также оказывает антидепрессивное действие, обладает противотревожным, иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектом, улучшает когнитивные способности и влияет на продолжительность жизни [15]. Принципиально важной является циркадианная (суточная) периодичность выработки мелатонина. Синтез мелатонина эффективно происходит только с наступлением темноты и замедляется в светлую фазу суток — факт впервые показанный R. Wurtman в 1960 г. На образование мелатонина влияет ряд внешних и внутренних факторов. Среди внешних факторов особенно значимым надо признать длину фотопериода, поскольку величина секреции мелатонина находится в обратных отношениях с продолжительностью светового дня. Спустя несколько суток после инверсии светового режима извращается и суточная динамика выработки мелатонина. Повреждение любого звена пути регуляции синтеза гормона (эпифиз, сетчатка) приводит к снижению секреции мелатонина, распаду циркадианного ритма на отдельные ультрадианные составляющие. Из эндогенных факторов существенное значение имеют характер гормональной активности, особенно состояние гонад, и возраст. Вследствие возрастной инволюции эпифиза наблюдается прогрессивное снижение амплитуды и величины секреции гормона на протяжении суток. Существует четкая корреляция между возрастным снижением уровня мелатонина и возрастным увеличением частоты распространенности инсомнии в общей популяции, что подтверждено крупными когортными исследованиями [16, 17]. Именно возрастная особенность выработки эндогенного мелатонина послужила основанием для создания препарата мелатонина длительного высвобождения для лечения первичных нарушений сна.

В настоящее время известно несколько лекарственных средств, влияющих на мелатонинергическую систему и используемых для коррекции инсомнии. В 2012 г. в России появился новый препарат мелатонина пролонгированного действия циркадин*. Мелатонин пролонгированного действия является синтетическим аналогом эндогенного гормона эпифиза человека и эквивалентен молекуле человеческого мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин) [18]. Благодаря особенностям строения оболочки таблетки в организме создается и поддерживается в течение продолжительного времени концентрация мелатонина, достаточная для обеспечения физиологической структуры ночного сна. Пиковые концентрации пролонгированного мелатонина в плазме определяются в среднем через 2,5–2,6 ч после приема и затем сохраняются в течение 3,5–4 ч, тем самым поддерживается необходимая концентрация препарата в течение ночи [19]. Впервые циркадин как снотворный препарат для лечения первичной бессонницы с низким качеством сна у пациентов старше 55 лет был зарегистрирован в 2007 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [20]. С регистрацией циркадина начала формиро-

*Зарегистрированное название «Циркадин» (Circadin — Prolonged-release melatonin). Владелец регистрационного удостоверения «Neurim Pharmaceuticals» (Израиль), производитель SwissCo Services (Швейцария), дистрибьюцией на территории России занимается французская компания Ipsen.

ваться новая группа лекарственных средств, обладающих снотворными свойствами, — агонистов рецепторов мелатонина. Препараты этой группы в отличие от традиционных снотворных, влияющих на ГАМК-рецепторы, взаимодействуют с различными типами мелатониновых рецепторов в головном мозге [21]. По данным многочисленных клинических исследований, основными доказанными клиническими эффектами пролонгированного мелатонина (циркадина) в дозе 2 мг являются снижение латентности ко сну, улучшение качества сна и поведенческой работоспособности на следующее утро, а также улучшение качества жизни у пациентов старше 55 лет с инсомнией. Важно, что препарат обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится в указанных дозах [22]. Кроме того, пролонгированный мелатонин улучшает сон, а также обладает равной эффективностью с традиционными снотворными (зопиклон, залеплон), однако не вызывает зависимости при длительном применении и «синдрома рикошета» (усиление симптомов бессонницы) после отмены терапии. Одновременно терапия пролонгированным мелатонином в отличие от лечения снотворными-транквилизаторами положительно влияет на когнитивные функции и не вызывает утренней сонливости. Интересно, что в метаанализе, посвященном действию пролонгированного мелатонина (циркадин) на ночное артериальное давление (АД) у пациентов с ночной артериальной гипертензией, получавших стандартную антигипертензивную терапию, подчеркнуто, что только пролонгированный мелатонин (в отличие от мелатонина быстрого высвобождения) в дозе от 2 до 5 мг достоверно снижал АД ночью и тем самым улучшал контроль ночной гипертензии [23]. В целом пролонгированный мелатонин зарекомендовал себя как эффективный препарат для коррекции инсомнии у разных групп пациентов, в том числе с коморбидной соматической и психической патологией. Таким образом, пролонгированный мелатонин может рассматриваться в качестве препарата выбора при коррекции инсомнии в комплексной терапии различных заболеваний, ассоциированных с нарушением циркадианных ритмов. Это утверждение еще раз подтверждается приведенным ниже клиническим наблюдением.

Больная Н., 1965 года рождения, предъявляет жалобы на расстройства сна. Анамнез жизни (со слов больной и по данным медицинской документации): из родственников никто к психиатрам не обращался. Живет с матерью 92 лет. Мать по характеру всегда была властной, строгой. Отца не помнит, он был старше матери на 20 лет, умер от инфаркта, когда пациентке было 2 года. Есть сестра, старше на 8 лет, психически здорова. Больная родилась в срок, от нормально протекавшей беременности. Раннее развитие без особенностей. До школы перенесла паротит, ветряную оспу, корь. Простудными заболеваниями болела редко. Воспитывалась дома бабушкой со стороны матери, детские дошкольные учреждения не посещала. В школу пошла в 7 лет. В детском коллективе адаптировалась не сразу, была застенчивой, неуверенной в себе, огорчалась по поводу своей внешности, долго привыкала к новым людям, стеснялась первой подойти, обратиться в вопросе. Училась хорошо, на «четыре» и «пять». Быстро усваивала учебный материал, но если ее вызывали к доске, волновалась и ничего не могла сказать из-за стеснительности и неуверенности в себе. Казалась себе нескладной и боялась, что над

ней будут смеяться. Дружила с двумя одноклассниками. Окончила музыкальную школу. Мать строго ее контролировала, не пускала гулять одну на улицу, поэтому после уроков обычно сидела дома, много читала. Закончила экономико-статистический институт. После окончания института и до настоящего времени работала экономистом на одном и том же предприятии. Работу выполняла очень тщательно, много раз перепроверяла все документы. Сотрудники относились к ней с большим уважением и признательностью за то, что она всем старалась помочь. Легко обижалась на самые невинные замечания, но старалась не показывать этого окружающим, избегала конфликтов, считала правильным промолчать, быстро забывала обиды. Живя вдвоем с матерью, всегда тревожилась за ее здоровье, боялась, что с ней может что-то случиться. Личная жизнь не сложилась. Восемь лет была в близких отношениях с женатым мужчиной, потом отношения прекратились по его инициативе. Тяжело переживала разрыв, около 3 мес настроение было снижено. Работала в это время через силу, приходила домой и сразу ложилась, много плакала, подолгу не могла заснуть из-за неприятных мыслей, осуждала себя, пыталась понять, что она делала не так. Постепенно настроение улучшилось, поняла, что «даже лучше, что рассталась, исчезла неопределенность, нет пустых надежд, что он оставит семью и уйдет к ней, нет переживаний», но после этого избегала отношений с мужчинами, «чтобы в другой раз не было опять так больно». Старалась дружить с такими же одинокими женщинами, как она. В свободное время ходила с подругами на концерты, в театры, ездила на экскурсии, любила принимать дома гостей, старалась вкусно накормить их. Помогала сестре растить сына. К мальчику была очень привязана, «вкладывала в него всю душу». В последующем очень привязалась к его дочке.

Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, установились сразу, по 5 дней, обильные, безболезненные через 28 дней; беременностей не было; в настоящий момент менопауза.

Анамнез заболевания (со слов больной и по данным медицинской документации): считает себя больной с тех пор, как племянник развелся с женой и та запретила видеться с девочкой (ее внучатой племянницей), а потом увезла ее за границу. Резко снизилось настроение, не могла заснуть, так как все время думала, что можно сделать, утром с трудом вставала на работу, не могла сосредоточиться, появилась головная боль. Каждый вечер повышалось АД до 150/100 мм рт. ст.

В сентябре 2013 г. обратилась на амбулаторный консультативный прием в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на периодическое повышение АД до 150/100 мм рт. ст., головную боль, снижение работоспособности, трудности с засыпанием.

Была назначена терапия: мексидол 5,0 внутримышечно в течение 2 нед, энап 5 мг/сут, миртазапин 30 мг на ночь. Через 2 нед АД нормализовалось, улучшился сон, постепенно улучшилось настроение. Через 1 мес отметила увеличение массы тела на 10 кг, по этой причине самостоятельно прекратила прием миртазапина. После отмены миртазапина вновь ухудшился сон, иногда «всю ночь лежала и смотрела на часы», но бывали дни, когда удавалось выспаться. С работой справлялась, спокойней относилась к сложившейся семейной ситуации. Около 6 мес чувствовала себя достаточно хорошо. Лекарства не принимала. Много работала, в свободное время встречалась с подругами, ходила в театры и на концерты, занима-

лась здоровьем матери. Постепенно, начиная с февраля 2014 г., все реже просыпалась отдохнувшей, снизилось настроение, ухудшилась работоспособность, периодически повышалась АД. Свое состояние связывала с отсутствием сна. Много читала медицинской литературы. В голове крутились мысли о том, что плохой сон может привести к развитию серьезного заболевания. Обратилась к врачу. Заключение терапевта: артериальная гипертензия I степени. Была проконсультирована неврологом и назначена магнитно-резонансная томография (МРТ). При МРТ (23 апреля 2014 г.) определялась картина очаговых изменений головного мозга сосудистого характера; для уточнения диагноза и назначения лечения рекомендована консультация психиатра.

Впервые обратилась на амбулаторный прием в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова в апреле 2014 г. Психическое состояние (при первичном обращении): выражение лица тревожное, страдальческое. Сразу начинает активно жаловаться на отсутствие сна, снижение настроения и работоспособности, ощущение постоянного внутреннего беспокойства. Говорит, что вечером никак не может заснуть и это приводит ее в отчаяние, потому что всем известно, как вредно не спать, и из-за этого у нее даже может случиться инсульт. Говорит быстро, подробно описывает, как она всю ночь лежит и смотрит на часы. Спрашивает, может ли она от этого умереть. Рассказывает, что на работе всегда была «как огонь», а теперь весь день хочется спать и трудно сосредоточиться. Настойчиво просит помочь ей.

Диагностирован депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами. F 32.11.

Назначен пароксетин в дозе 20 мг утром, феназепам 1 мг на ночь. На фоне терапии появились жалобы на сердцебиение, приступы потливости, тошноту. Когда принимала феназепам, засыпала, но днем чувствовала сонливость. Старалась не принимать феназепам, так как боялась развития зависимости. Через 2 нед настроение улучшилось, но засыпала по-прежнему с трудом. Через 1 мес после начала лечения поехала отдыхать в Турцию, продолжала принимать лекарства. Считала, что и там как следует не высыпается, спит меньше, чем нужно. Но настроение было хорошим, связывала это с тем, что не надо ходить на работу, можно гулять, плавать в море. После возвращения с отдыха перестала принимать пароксетин, считала, что настроение «и так хорошее». Приступила к работе, но по-прежнему была убеждена, что спит недостаточно. Так продолжалось около 4 мес, до октября, когда состояние вновь стало ухудшаться: с трудом справлялась с работой, в свободное время выписывала из интернета фрагменты статей о влиянии недосыпания на здоровье. После работы приходила домой, готовила еду для матери, но сама не притрагивалась, есть не хотелось, похудела за месяц на 10 кг. Часто в голову лезли мысли, что может умереть от заболевания, вызванного недостатком сна, тогда начинала плакать, представляя картины своего умирания, раздумывала, кто будет без нее ухаживать за матерью. Было ощущение, что совсем нет сна. Ночью вставала и часами бродила по квартире или даже тихонько выходила и гуляла на улице возле дома, иногда больше часа, приходила и все равно не могла заснуть. Вновь обратилась к психиатру.

Психическое состояние (при повторном обращении в ноябре): выглядит старше своих лет, лицо страдальческое, говорит тихо, периодически на глазах появляются слезы. Жалуется на отсутствие сна. Уверена, что уже месяц не

спит совсем. Сообщает, что измучилась. Опасается, что ее «организм на пределе», уверена, что очень скоро у нее возникнет онкологическое заболевание или инсульт. Отмечает, что ее иногда бросает то в жар, то в холод. Периодически повышается АД до 150/100 мм рт. ст. Считает, что с работой и домашним хозяйством справляется нормально. Говорит, что «делает все автоматически», ничего не радуется, потому что в голове постоянно крутятся мысли о нарушениях сна. Постоянно прислушивается к работе своего организма. Сообщает, что похудела, есть ничего не хочется. С обидой отвечает, что никогда не было суицидальных мыслей. Ей надо ухаживать за матерью, помочь родным. Категорически отказывается от госпитализации.

Диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство. F 33.11.

Был назначен амитриптилин в дозе 75 мг с постепенным ее повышением до 300 мг/сут (100 мг 3 раза в день).

Динамика состояния: через 2 мес улучшилось настроение, уменьшилась тревога, повысилась работоспособность, сон по-прежнему считала недостаточным. Отмечала на фоне лечения появление запоров, сухости во рту, чрезмерное повышение аппетита, нарушение зрения.

В январе 2015 г. в связи с улучшением состояния доза амитриптилина была уменьшена до 75 мг/сут. К терапии добавлен препарат циркадин (пролонгированный мелатонин) в дозе 2 мг на ночь.

Динамика состояния: через 1 нед после присоединения к терапии пролонгированного мелатонина почувствовала улучшение состояния, стабилизировалось АД, исчезло ощущение приходящего жара и холода. Через 2 нед появились дни, когда чувствовала, что выспалась. Днем была хорошая работоспособность. Отметила, что на многие ситуации на работе реагирует спокойнее. Через 1 мес приема пролонгированного мелатонина, почувствовала, что сон нормализовался. Утром легко вставала, днем была активной и бодрой.

Консультация в апреле: выражение лица спокойное, строение ровное. Говорит, что наконец-то поняла, что такое хороший сон. Жалоб не высказывает. Однако опасается, что сон может вновь ухудшиться. Сообщает, что активно проводит свободное время — общается с подругами, катается на велосипеде, возобновила занятия фитнесом.

Комментарий

Представленное клиническое наблюдение интересно с точки зрения эффективности пролонгированного мелатонина в комплексной терапии депрессии. Пациентка перенесла три депрессивных приступа, по поводу которых лечилась антидепрессантами. Часто прекращала самостоятельно прием поддерживающей терапии из-за побочных эффектов препаратов. На фоне терапии очередного приступа депрессии симптоматика редуцировалась, но оставались нарушения сна (чувство отсутствия сна, недостаточности сна, утренняя сонливость) и фиксация на этом. Невозможно с полной уверенностью утверждать, были ли эти нарушения связаны с депрессией или коморбидны ей. В любом случае пролонгированный мелатонин оказался эффективным и не вызвал побочных эффектов. Пациентка отмечала улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, уменьшение уровня тревожности. Улучшение состояния может быть связано не только с нормализацией структуры сна благодаря влиянию пролонгированного мелатонина на

циркадианные ритмы, но и с его благоприятным воздействием на вегетативную симптоматику, а также стабилизацией АД в ночное время.

Представляется важным, что пациентка находилась в климактерическом периоде. В последние годы препараты мелатонина с успехом применяются при прогрессивном снижении ночных пиков этого гормона, ассоциированных с развитием менопаузы. У женщин с климактерическим синдромом назначение препаратов мелатонина в виде монотерапии или в комбинации с гормональными препаратами

приводит к субъективному улучшению настроения, повышению работоспособности и ощущению психологического комфорта [24].

Таким образом, анализ данных литературы и представленное клиническое наблюдение свидетельствуют о целесообразности применения пролонгированного мелатонина (в дозе 2 мг/сут) для коррекции инсомнии в комплексной терапии депрессивных расстройств. Учитывая хорошую переносимость и безопасность, препарат можно назначать амбулаторно на длительный срок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин ЯИ. Клиническая сомнология: проблемы и решения. Неврологический журнал. 2004;9(4):4-13. [Levin YaI. Clinical somnology: problems and solutions. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;9(4):4-13. (In Russ.)].
2. Тювина НА, Шукина ЕП, Изотова ЕА. Расстройства сна при психических заболеваниях и их коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):105-11. [Tuvina NA, Shchukina EP, Izotova EA. Sleep disorders in mental diseases and their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):105-11. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-372>
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
4. Zammit GK. The prevalence, morbidities, and treatments of insomnia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007 Feb;6(1):3-16.
5. Schwartz S, McDowell Anderson W, Cole SR, et al. Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *J Psychosom Res*. 1999 Oct;47(4):313-33.
6. Abad VC, Sarinas P, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev*. 2008 Jun;12(3):211-28. doi: 10.1016/j.smr.2007.09.001.
7. 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 Oct 15;4(5):487-504.
8. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*. 1996 Mar 15;39(6):411-8.
9. McCall WV, Reboussin BA, Cohen W. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res*. 2000 Mar;9(1):43-8.
10. Левин ЯИ. Депрессия и сон. Лечащий врач. 2008;(8):29-32. [Levin YaI. Depression and sleeping. *Lechashchii vrach*. 2008;(8):29-32. (In Russ.)].
11. Шацберг АФ, Коул Джо, ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 608 с. [Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 608 p.]
12. Данилов ДС. Алпразолам: возможности использования на современном этапе развития фармакотерапии психических расстройств. Томск: Иван Федоров; 2013. 56 с. [Danilov DS. *Alprazolam: vozmozhnosti ispol'zovaniya na sovremennoy etape razvitiya farmakoterapii psikhicheskikh rasstroystv*. Tomsk: Ivan Fedorov; 2013. 56 p.]
13. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика; 2006. 1648 с. [Clinical pharmacology by Goodman and Gilman. Moscow: Praktika; 2006. 1648 p.]
14. Анисимов ВН. Мелатонин и его место в современной медицине. Русский Медицинский Журнал. 2006;14(4):269-73. [Anisimov VN. Melatonin and its place in modern medicine. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2006;14(4):269-73. (In Russ.)].
15. Арушанян ЭБ. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности. Русский Медицинский Журнал. 2005;13(26):1755-60. [Arushanyan EB. The hormone of the pineal gland melatonin and its therapeutic potential. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(26):1755-60. (In Russ.)].
16. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Mar;66(3):648-52.
17. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry*. 1989 Feb 1;25(3):305-19.
18. Circadin® 2 mg prolonged-release tablets. Summary of product characteristics. 2008. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000695/human-med_000701.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true
19. Circadin: European Medicines Agency Public Assessment Reports for Circadin. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm
20. European Medicines Agency. Circadin: Product Information (SPC). www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf
21. Szabadi E. Drugs for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Jun;61(6):761-6.
22. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2005 Dec;20(12):1151-8.
23. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:307-13. doi: 10.2147/DMSO.S23904. Epub 2011 Aug 2.
24. Мальцева ЛИ, Гафарова ЕА. Роль мелатонина в развитии климактерического синдрома у женщин и возможности применения мелатонина в лечении симптомов патологического климакса. Русский медицинский журнал. 2007;(4):266-99. [Mal'tseva LI, Gafarova EA. The role of melatonin in the development of climacteric syndrome in women and the possible application of melatonin in the treatment of pathological symptoms of menopause. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;(4):266-99. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.