
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ

REVIEWS AND LECTURES

DOI: 10.12731/wsd-2017-1-131-149

УДК 616.8

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ханнанова А.Н., Быков Ю.В., Беккер Р.А.

Цель исследования: Обзор и обобщение существующих литературных данных о применении мелатонина в терапии различных психических расстройств, формулирование выводов о качестве доказательной базы для его применения, о перспективах его применения в терапии психических расстройств и перспективности дальнейшего его исследования в этом направлении.

Методология проведения работы. Авторами был проведен поиск по публичным базам данных PubMed / MedLine / EmBASE / UpToDate с использованием ключевого слова *melatonin* в конъюнкции с ключевыми словами *cognition, cognitive, mood disorders, affective disorders, insomnia, psychosis, schizophrenia, anxiety disorders*. Найденные результаты подвергались сортировке в соответствии с критериями доказательности (РКИ, открытые проспективные исследования, сообщения серий случаев, единичных случаев, гипотетические предположения о возможной эффективности). Затем проводилось обобщение полученных данных.

Результаты. Полученные нами в результате настоящего обзора литературы данные свидетельствуют о перспективности применения мелатонина в комплексной терапии диссомнических состояний, алкоголизма, тревожных и аффективных расстройств, шизофрении и других психозов, в лечении и профилактике таких побочных эффектов психофармакотерапии, как метаболический синдром, поздние дискинезии, акатизия, инсомния, а также о перспективности дальнейшего исследования мелатонина в этом направлении.

Область применения результатов. Полученные нами результаты заслуживают широкого применения в психиатрии, наркологии и неврологии.

Ключевые слова: мелатонин; циркадианные ритмы; аффективные расстройства; тревожные расстройства; шизофрения; аутизм; акатизия; поздняя дискинезия; побочные эффекты психотропных препаратов.

MELATONIN: PERSPECTIVES IN THERAPY OF DIFFERENT PSYCHIATRIC DISORDERS (A LITERATURE REVIEW)

Hannanova A.N., Bykov Yu.V., Bekker R.A.

Purpose. To review all the existing evidence base regarding the use of melatonin in therapy of different mental diseases, to formulate conclusions on the quality of existing evidence, on melatonin's perspectives in this regard and on the feasibility of future research on its usefulness in psychiatry.

Methodology. We performed a full text search in several publicly accessible biomedical databases, namely PubMed / MedLine / EmBASE / UpToDate, using keyword "melatonin" in conjunction with keywords "cognition", "cognitive", "mood disorders", "affective disorders", "insomnia", "psychosis", "schizophrenia", "anxiety disorders". All results we had found were then analyzed and sorted by the strongness of evidence presented (RCTs, open prospective trials, case series, single cases, untested expert opinions and theoretical hypotheses). Then we made conclusions based on the evidence presented.

Results. Results we have obtained in this literature review show that melatonin can be useful as a component of combination therapy in insomnias, depressions, schizophrenia and other psychoses, anxiety disorders, and can be helpful in prophylactics or treatment of some side effects of psychopharmacotherapy, namely metabolic syndrome, akathisia, tardive dyskinesias, insomnias.

Practical implications. Our results deserve wide clinical application in the field of psychiatry, substance use medicine and neurology.

Keywords: melatonin; circadian rhythms; affective disorders; anxiety disorders; schizophrenia; autism; akathisia; tardive dyskinesia; side effects of psychotropic drugs.

Введение

Гормон мелатонин известен в мире науки уже более 50 лет [Chowdhury I. et al, 2008]. С момента его открытия изучением его функций и эффектов занимались во множестве клиник и лабораторий по всему миру. На сегодняшний день известно множество его функций: регуляция циркадианных и цирканнуальных ритмов, антиоксидантная, противовоспалительная функция, регуляция реакций иммунитета, паракринная регуляция работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов, участие в регуляции работы осей гипоталамус-гипофиз-половые железы, гипоталамус-гипофиз-надпочечники, гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, влияние на обмен серотонина и дофамина в центральной нервной системе (ЦНС), стимуляция транскрипции факторов нейрогенеза и др. [Orie L.H., Lecour S., 2016; Emet M. et al, 2016]. В современной научной базе более 20 000 научных работ посвящено действию экзогенного мелатонина на организм человека и животных.

В клинической медицине на сегодняшний день мелатонин чаще всего используется как снотворное средство и синхронизатор циркадианной ритмики [Orie L.H., Lecour S., 2016; Emet M. et al, 2016]. Однако, учитывая разнообразие эффектов молекулы, вероятно, в ближайшем будущем показания к применению препарата будут значительно шире. Помимо непосредственного влияния мелатонина на активность нейронов мозга и обмен нейротрансмиттеров, в литературе описана связь психических заболеваний с циркадными ритмами и сном [Jones S.G., Benca R.M., 2015]. Известно, что у большинства пациентов с психопатологией наблюдаются бессонница, гиперсомния, синдром отсроченного наступления фаз сна, ночные кошмары и другие диссомнические расстройства [Krystal A.D., 2012]. С другой стороны, расстройства циркадианных ритмов являются фактором риска психических заболеваний, провоцируют рецидивы и считаются одной из причин резистентности к терапии [Asarnow L.D., 2013].

В данном обзоре мы постараемся осветить основную психическую патологию, которая может быть мишенью для терапевтических эффектов мелатонина, с объяснениями возможного лечебного эффекта этого гормона в психиатрии.

Аффективные расстройства

В ряде исследований была продемонстрирована роль дисфункции эпифиза и мелатонинергической системы в развитии депрессивных расстройств, сезонного аффективного расстройства (САР) и биполяр-

ного аффективного расстройства (БАР) [Колесников ДБ и соавт., 2010; Sumegi A., 2010]. Кроме того, показана роль мелатонина в развитии психосоматических заболеваний на фоне депрессивных расстройств [Колесников Д.Б. и соавт., 2010]. Ряд авторов указывают на нарушения суточной ритмики выделения мелатонина, как при депрессивных состояниях, так и при САР и БАР [Etain B., 2012]. Однако данные о характере нарушений в секреции мелатонина при аффективных расстройствах весьма противоречивы. Так, имеется информация о снижении концентрации мелатонина при аффективных расстройствах [Malhotra S. et al, 2004], в том числе при депрессии [Naismith S. et al, 2012]. В то же время имеются и, наоборот, доказательства, что для депрессивных больных характерна как раз повышенная по сравнению с нормой концентрация мелатонина в ночные и ранние утренние часы [Kripke D. et al, 2011]. Некоторые авторы пишут о том, что была установлена корреляция между пониженной ночной концентрацией мелатонина и выраженностью клинической симптоматики по баллам шкалы Гамильтона [Souetre E. et al, 1989]. В других же работах, напротив, высказано мнение, что по содержанию мелатонина в плазме невозможно определить тяжесть депрессии или факт нахождения пациента в ремиссии [Szymanska A., 2001]. Проанализировав столь противоречивые результаты, авторы обзора [Быков ЮВ с соавт., 2013] пришли к выводу, что, учитывая живой интерес к данному нейрогормону, приведение всех фактов в единое соответствие – дело ближайшего будущего.

Данные об эффективности применения мелатонина при депрессии неоднозначны. Многими исследователями продемонстрирована эффективность мелатонина при депрессии [Serfaty M., 2010], в том числе в двойном слепом рандомизированном исследовании [Rahman S. et al, 2010]. Описано значительное улучшение сна и (наиболее вероятно, связанная с этим) более длительная ремиссия у больных маниакально-депрессивным психозом на фоне терапии рамелтеоном (агонист мелатониновых рецепторов, используется как снотворный препарат) [Asarnow L.D., 2013]. В других же работах указывается, что мелатонин был неэффективен при лечении депрессии [Dalton E., 2000; Srinivasan V. et al, 2006] и БАР [Leibenluft E., 1997]. По данным некоторых авторов, мелатонин у единичных пациентов может даже утяжелять течение депрессии [Carman J., 1976].

Эффективные дозировки, указанные авторами в исследованиях, также варьируются от сверхмалых доз мелатонина (0,25–0,3 мг/сут) до сверхвысоких доз (50–100 мг/сут) [Serfaty M., 2010; Rahman S. et al, 2010]. Опубликованы данные, что назначение 5–10 мг/сут мелатонина эффективно

для купирования инсомнических расстройств при депрессии, резистентной к традиционной терапии, но не оказывает значимого влияния на депрессивную симптоматику [Dalton E. et al, 2000]. Также было показано, что добавление к современным антидепрессантам хронобиологических препаратов, таких как мелатонин, может повысить эффективность терапии депрессии [Hirsch-Rodriguez E. et al, 2007; Wirz-Justice A., 1994].

Было показано, что электросудорожная терапия (ЭСТ), используемая при терапии резистентных форм депрессии, достоверно повышает концентрацию мелатонина в крови, что может служить одним из механизмов ее терапевтического эффекта. Во время проведения курса ЭСТ происходит быстрая, нередко с первых дней, нормализация суточных ритмов, нормализация сна и стабилизация вегетативных нарушений, что также может быть связано с изменениями в секреции мелатонина [Chang T. et al, 2011].

Психотические расстройства

Шизофрения и другие расстройства шизофренического спектра

Многие врачи XVII и XVIII вв. связывали эпифиз человека с «сумасшествием», хотя какие-либо упоминания причин этой ассоциации до наших дней не сохранились [Verster G.C., 2009]. Тем не менее, еще в те времена было описано лечение душевнобольных экстрактом шишковидной железы. В свое время Рене Декарт считал эпифиз материальной основой рационального мышления и местом, где соединяются душа и тело. В начале XX века интерес к экстракту из шишковидной железы снова появился в мире психиатрии. Так, было описано несколько случаев купирования вытяжкой из эпифиза острых психозов [Morera-Fumero A.L., 2013].

Позднее, когда молекула мелатонина была открыта и выделена, появились гипотезы о возможном его участии в патогенезе шизофрении, т.к. по своей структуре молекула напоминала галлюциногенные вещества – алкалоиды растения гармалы, гармин и гармалин [Walecka-Kapica E., 2015]. Также было описано, что внутривенное введение мелатонина пациентам в ремиссии шизофрении может вызвать возобновление психотической симптоматики [Verster G.C., 2009]. Кроме того, у некоторых больных шизофренией описаны нарушения сна и снижение секреции мелатонина эпифизом, которые не исчезают после успешного лечения психоза [Verster G.C., 2009]. Однако, есть и другие работы, в которых опровер-

галось это положение, и доказывалась, в частности, связь шизофрении с повышенным уровнем данного гормона [Morega-Fumero A.L., 2013]. Существует мнение о том, что при шизофрении нарушается функция мелатонина поддерживать сон [Asanow L.D., 2013]. Хотя это не является причиной развития заболевания, но может быть одним из звеньев патогенеза.

Несмотря на противоречивые результаты исследований, в психиатрическом научном мире продолжают попытки связать шизофрению с секрецией и метаболизмом мелатонина. Вероятно, для получения более однозначных данных имеет смысл исследовать уровень мелатонина в более «узких» группах пациентов с конкретными стадиями болезни и определенными симптомами. Также следует учитывать образ жизни пациентов, физическую активность и воздействие на них солнечного света, т.к. эти факторы воздействуют на уровень гормона в плазме. Кроме того, антидепрессанты, бензодиазепины и стабилизаторы настроения также изменяют паттерн секреции этого гормона, тогда как в основной массе проводимых исследований этот фактор не учитывается [Morega-Fumero A.L., 2013].

В литературе упоминается связь сниженного уровня мелатонина с шизофренией на фоне атрофии головного мозга, увеличения боковых желудочков, изначального наличия задержки умственного и полового развития, начала заболевания в период пубертата, резистентности к терапии антипсихотиками и подверженности развитию дискинезий. Вероятно, какие-либо из этих признаков могут в перспективе служить показаниями к назначению препаратов мелатонина как составной части комплексной терапии заболевания [Sandyk R., 1990]. В пользу гипотезы о роли снижения уровня мелатонина в патогенезе шизофрении говорит также следующий факт: у больных шизофренией было отмечено снижение уровня глутатиона – известной эндогенной молекулы-антиоксиданта. Считается, что при шизофрении в биохимических процессах преобладают процессы окисления, и многие структуры мозга подвергаются избыточному оксидативному стрессу.

Вероятно, при шизофрении мелатонин, также будучи естественным антиоксидантом, с большей интенсивностью расходуется в организме [Morega-Fumero A.L., 2013]. В экспериментальной модели на крысах, где психотоподобные проявления были индуцированы факторами окислительного стресса, был отмечен терапевтический эффект мелатонина, что может служить подтверждением вышеописанной гипотезы [Ozyurt H., 2014]. В более ранних публикациях также упоминается выраженный

склероз эпифиза, обнаруживаемый у части больных шизофренией при вскрытии [Sandyk R., 1990].

В целом, диагностическому и маркерному значению мелатонина при шизофрении на настоящий момент посвящено большее количество исследований, чем терапевтическим эффектам [Morera-Fumero A.L., 2013].

Делириозные состояния

Делирий – частое послеоперационное осложнение пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, особенно пожилого возраста. С ним зачастую бывает связано повышение послеоперационной смертности, развитие других соматических осложнений и более длительное пребывание пациентов в стационаре [Schenning K.J., Deiner S.G., 2015]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в группе из 300 пациентов старше 65 лет показало, что применение мелатонина снижает частоту развития послеоперационного делирия в достоверно большей степени, чем плацебо, мидазолам и клонидин. Мелатонин применялся в дозировке 5 мг на ночь перед операцией, за 90 мин перед операцией, и в случаях развития делирия еще 2 дня перед операцией. Механизм подобного действия мелатонина нуждается в дальнейшем изучении [Generali J.A., 2013]. Отмечено снижение частоты возникновения делирия у пациентов отделений реанимации, находящихся в критическом состоянии, на фоне приема мелатонина. Авторы исследования связывают эффект со способностью мелатонина улучшать качество сна больных [Bellapart J., 2012].

Тревожные расстройства

Несмотря на то, что бензодиазепины являются наиболее часто применяемыми препаратами для лечения тревоги, длительное использование этой группы препаратов в терапии данной патологии не рекомендуется [Быков Ю.В. с соавт., 2016]. В качестве альтернативы при лечении тревожных расстройств в некоторых случаях может быть использован мелатонин. Так, известно, что анксиолитическое действие мелатонина происходит за счет активации ГАМКергической системы [Marseglia L. et al, 2015] (мелатонин приводит к заметному дозозависимому увеличению концентрации ГАМК в ЦНС). Считается, что это свойство мелатонина, скорее всего, является результатом взаимодействия между ГАМКергической и мелатонинергической системами (в основном за счет влияния на MT_2 рецепторы) [Marseglia L. et al, 2015]. В подтверждение этой гипотезы приводятся данные экспериментов на животных, показывающие, что ме-

латонин и неселективный агонист MT_1/MT_2 рецепторов Вальдоксан обладают выраженной анксиолитической активностью [Comai S., Gobbi G., 2014].

В одном плацебо-контролируемом исследовании [Garfinkel D. et al, 1999] мелатонин назначался пожилым больным с тревожными расстройствами, в дозе 2 мг в течение 6-ти недель. Было показано, что на фоне приема мелатонина принимаемые больными дозы бензодиазепинов оказалось возможным постепенно снизить на 50% от исходных в течение 2-й недели терапии и на 75% в течение 3-й и 4-й недель без возобновления симптомов тревоги. В дальнейшем это позволило достичь на фоне лечения мелатонином полного прекращения приема бензодиазепинов без возобновления симптомов тревоги на 5-й и 6-й неделях лечения, в то время как контрольная группа, получавшая вместо мелатонина плацебо, в большей степени нуждалась в бензодиазепинах и испытывала более выраженные симптомы тревоги к концу исследования.

Также показано, что мелатонин при сравнении с плацебо, эффективен в купировании пост- и послеоперационной тревоги (причем терапевтический эффект был сопоставим по силе со стандартным лечением мидазоломом) [Hansen M.V. et al, 2015].

Паническое расстройство

Данные о содержании мелатонина у больных с паническим расстройством (ПР) и о его возможной терапевтической перспективе противоречивы. Первые исследования мелатонина у больных с ПР показали значительное снижение ночной концентрации мелатонина [Brown R., 1985]. Однако надежность этих результатов была весьма ограничена, так как все пациенты в данном исследовании параллельно получали антидепрессанты [Racchierotti C. et al, 2001]. Между тем известно, что использование антидепрессантов и бензодиазепинов изменяет чувствительность бензодиазепиновых и мелатониновых рецепторов и подавляет ночную секрецию мелатонина [Cowen P., 1985]. В другом исследовании [McIntyre I.M., 1990] был проверен уровень плазменного мелатонина у больных с ПР, но уже находившихся в стадии длительной ремиссии и не получавших дополнительную поддерживающую психофармакотерапию. В этом исследовании было выявлено, что у больных с ПР во второй половине ночи (с 04:00 до 07:00) определялся значительно более высокий уровень мелатонина, чем у здоровых добровольцев. По мнению этих авторов, избыток ночного мелатонина у пациентов с ПР может представлять собой попыт-

ку организма по типу саморегуляции уменьшать состояние тревожности, которая характерна для данного вида больных. В другом исследовании были продемонстрированы нормальные уровни концентрации ночного мелатонина у больных с ПР в период рецидива заболевания при сравнении со здоровыми добровольцами [Bandelow B. et al, 1997].

Обсессивно-компульсивное расстройство

Некоторые исследования выявили снижение дневной и ночной концентрации мелатонина у больных с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) [Monteleone P. et al, 1992]. Показано, что эти изменения достоверно коррелируют с выраженностью клинической симптоматики ОКР, особенно с навязчивыми идеями. Считается, что нарушение выработки мелатонина у больных с ОКР связано с первичной дисфункцией норадренергической системы, что может сопровождаться усилением синтеза кортизола [Pacchierotti C. et al, 2001].

Описана десинхронизация циркадианной ритмики на фоне ОКР, которая была эффективно восстановлена после назначения агомелатина, что дало основание авторам предположить о важной роли биоритмологических нарушений в патогенезе ОКР [da Rocha F.F., Correa H., 2011].

Расстройства пищевого поведения

Мелатонин принимает участие в регуляции пищевого поведения. Дозировано, что булимия часто проявляет сезонный характер [Pacchierotti C. et al, 2001]. Обострение этого заболевания обычно происходит в зимний период (с пиком в декабре) [Blouin A., 1992]. Кроме того, гипертония, неутолимый голод и увеличение веса, которые являются частыми симптомами при булимии, также имеют тенденцию к обострению именно в зимние месяцы, так же, как и при сезонном аффективном расстройстве [Del Medico V.J., 1991]. Есть данные, что уровень мелатонина увеличивается у больных с булимией только в светлое время суток [Wurtman R.J., Wurtman J.J., 1989]. Ночью, как показано, концентрация мелатонина у таких больных нормальная [Mortola J.F. et al, 1993], за исключением пациентов с булимией с коморбидной депрессией, у которых ночной пик мелатонина сглаживается [Kennedy S.H., 1994].

Аутизм и другие нарушения психофизического развития

Нарушения циркадианной ритмики (в особенности цикла «сон-бодрствование») являются достаточно частыми проявлениями при аутизме

[Tordjman S. et al, 2015]. В частности диагностируются: снижение общей продолжительности сна, увеличение времени наступления сна, а также частные ночные и ранние утренние пробуждения [Kotagal S., Broomall E., 2012]. Показана связь между снижением ночной экскрецией мелатонина и увеличением тяжести симптоматики при аутизме, в особенности в социальной коммуникации [Tordjman S. et al, 2013 (a)]. Нарушения выработки мелатонина (снижение концентрации в ночные часы) [Tordjman S. et al, 2013 (b)] диагностировано в различных возрастных группах при аутизме, в препубертате, пубертате и постпубертате [Tordjman S. et al, 2015].

Показано, что назначение экзогенного мелатонина в группе больных с аутизмом, привело в синхронизации циркадианной ритмики и уменьшению основной симптоматики [Tordjman S., 2013].

Мелатонин как корректор побочных эффектов психотропной и электросудорожной терапии

В повседневной психиатрической практике наличие у пациентов вне зависимости от нозологии одновременно психотических, аффективных, инсомнических нарушений обуславливает необходимость назначения препаратов из различных групп. Подобная полипрагмазия нередко является оправданной с точки зрения стабилизации состояния пациента, но увеличивает вероятность развития побочных эффектов препаратов. Гиперпролактинемия и набор веса являются наиболее значимыми для пациентов побочными эффектами, чаще других приводящих к отказу больных от поддерживающего лечения [Горобец Л.Н. с соавт., 2012; Юнилайнен О.А. с соавт., 2013]. Считается, что именно необходимость обеспечения длительной поддерживающей терапии психотропными препаратами (нейролептиками, антидепрессантами, нормотимиками) обосновывает поиск новых подходов как к диагностике, так и к коррекции осложнений антипсихотической терапии в виде нейроэндокринных расстройств и экстрапирамидной симптоматики в повседневной практике врача-психиатра.

В ряде работ было показана роль мелатонина в развитии различных звеньев метаболического синдрома и положительное влияние введения экзогенного мелатонина на ожирение различного генеза, липидный профиль и метаболические процессы. Так, у животных после пинеалэктомии отмечалось нарушение секреции лептина, адипонектина, а также обмена глюкозы, холестерина и триглицеридов, что выражалось в развитии ожи-

рения и инсулинорезистентности [Lima F.B., 1998]. В 2007 году Hussein с коллегами опубликовали работу, посвященную влиянию экзогенного мелатонина на развитие алиментарного ожирения на животной модели. В качестве модели были выбраны кролики, 1/3 из которых получала питание с высоким содержанием жиров. Вторая группа получала такое же питание и препарат мелатонина, а третья (контрольная) получала сбалансированное питание и не получала препарат. Результаты показали, что в группе, получавшей мелатонин, достоверно ниже были: индекс массы тела и количество потребляемой пищи; артериальное давление, частота сердечных сокращений и активность симпатической нервной системы; сывороточные уровни триглицеридов, холестерина и липопротеидов низкой плотности. Уровни липопротеидов высокой плотности и глутатион-пероксидазы были выше, чем в группе животных с аналогичным рационом, не получавших мелатонин. В группе, получавшей мелатонин, были в меньшей степени выражены процессы атерогенеза, что по предположению авторов может быть обусловлено антиоксидантным действием мелатонина. Что касается влияния мелатонина на индекс массы тела и потребление пищи, их снижение авторы связывают с эффектами симпатической нервной системы на белую и бурю жировую ткань [Hussein M.R., 2007].

Е. Walecka-Karica с коллегами (2015) доказали, что снижение секреции мелатонина является частью механизма развития ожирения у женщин в менопаузе, поэтому препараты мелатонина могут быть использованы в лечении ожирения. Ранее также было установлено, что у пациентов, страдающих расстройствами питания (как анорексией, так и гиперфагией), усилена секреция мелатонина в дневное время [Ferrari E., 1989]. Также была показана связь степени снижения ночного уровня мелатонина и степени ожирения у детей с краниофарингиомой [Kim J.H., 2013]. При снижении секреции мелатонина повышается аппетит, что связано как с влиянием мелатонина на другие гормоны, так и с его ингибирующим эффектом на секрецию соляной кислоты и пепсина в желудке и стимулирующим влиянием на секрецию бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке [Lima F.B., 1998].

Кроме того, описано влияние недостаточного сна на процесс липогенеза. При сокращении времени сна испытуемые набрали вес, причем уровни гормонов, отвечающих за аппетит, у них оставались прежними. Физиологическое стремление компенсировать повышенный расход энергии вследствие более длительного бодрствования в итоге приводило к

перееданию; предположительно, пищевое поведение реализовывалось в большей степени не гормональными, а нейрональными механизмами. Таков один из вероятных механизмов ожирения среди пациентов, страдающих расстройствами циркадных ритмов [Markwald R.R., 2013].

Мелатонин оказывал положительное влияние на показатели метаболического синдрома, смоделированного на крысах [Demirtas C.Y., 2015]. Также в 10-недельном двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании прием мелатонина оказывал благоприятное действие на все компоненты метаболического синдрома: окружность талии, уровень триглицеридов, толерантность к глюкозе, показатели систолического и диастолического давления [Goyal A., 2014].

Все перечисленное создает благоприятные предпосылки для назначения мелатонина с целью купирования метаболического синдрома, развивающегося как побочный эффект психотропного лечения. Так, пилотное исследование показало, что добавление мелатонина в качестве сопутствующей терапии пациентам, получающим психотропное лечение, снижает скорость набора веса и имеет положительное влияние на качество ночного сна и выраженность ЭПР [Ханнанова А.Н., Григорьев М.Э., 2015].

Geoffroy P.A. и соавт. (2015) отмечают благоприятное влияние мелатонина на метаболический синдром, особенно у пациентов, получавших лечение антипсихотиками, при добавлении препарата к основной терапии при лечении БАР. В другой работе отмечено положительное влияние мелатонина на увеличение толерантности к глюкозе [Rubio-Sastre P., 2014]. В двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании пациенты с шизофренией и БАР получали мелатонин (5 мг/сут) или плацебо. В подгруппах, получавших мелатонин в течение 8 недель было выявлено статистически значимое снижение АД и набора веса [Moreno J., 2014]. В коротком двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании Modabbernia A. и соавт. (2014) мелатонин в дозе 3 мг/сут был эффективен в качестве профилактики метаболических побочных эффектов при терапии оланзапином у больных с первым эпизодом шизофрении. В подгруппе пациентов, получавших мелатонин в качестве добавочной к оланзапину терапии, через 8 недель отмечался статистически значимое более низкий набор веса, увеличение окружности талии и более низкий уровень триглицеридов, а также более значимое снижение баллов по шкале PANSS.

Акатизия и поздние дискинезии

Еще в 1980-е годы на животных моделях было показано, что после пи-неалэктомии у них чаще развиваются дискинезии, которые усугубляются внутримышечным введением галоперидола. После введения мелатонина эти явления устранялись. Также были опубликованы данные о том, что галоперидол и флуфеназин избирательно накапливаются в эпифизе крыс и ингибируют гидроксиндол-О-метилтрансферазу, фермент конечного этапа синтеза мелатонина. [Sandyk R., 1990]. 3 клинических исследования показали способность мелатонина в высоких дозах (20 мг) снижать проявления поздней дискинезии – побочного эффекта нейролептиков [Morera-Fumero A.L., 2013].

Показано также, что мелатонин эффективен в купировании акатизии на фоне приема антипсихотиков и антидепрессантов, и что при его отмене акатизия может возникнуть вновь [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Заключение

На настоящий момент у мелатонина открыто множество других функций помимо регуляции биологических ритмов. Многие из них до сих пор обсуждаются; к наиболее признанным в мире науки можно отнести антиоксидантную, нейропротекторную и влияние на обмен серотонина и дофамина в ЦНС. Это открывает новые перспективы применения препаратов гормона для терапии различных заболеваний, в том числе психических. Так, в частности, имеются данные об эффективном применении мелатонина для терапии инсомнии при депрессивных и тревожных состояниях, БАР, шизофрении, послеоперационных делириях, а также для лечения нейродегенеративных заболеваний, для уменьшения побочных эффектов психотропной терапии, таких, как ЭПС и акатизия, прибавка массы тела, метаболический синдром, для лечения поздней дискинезии на фоне приема антипсихотиков. Однако имеются и публикации, противоречащие данным результатам. Для окончательного решения о расширении показаний к применению мелатонина требуются дополнительные клинические испытания.

Список литературы / References

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы // Consilium Medicum. http://con-med.ru/upload/iblock/ea/psi_akatisia2.pdf (дата обращения: 13.11.2016).
2. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Григорьев М.Э. Перспективы применения мелатонина при депрессивных расстройствах (обзор литературы) // Consilium medicum. 2013. N 9. С. 90–95.

3. Быков Ю.В., Ханнанова А.Н., Беккер Р.А. Мелатонин и бензодиазепины в лечении инсомнии: за и против (обзор литературы) // В мире научных открытий (V mire nauchnykh otkrytiy). 2016. № 7 (79). С. 60–82.
4. Горобец Л.Н. Диагностика, коррекция и профилактика нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в условиях современной антипсихотической терапии // Теоретические и практические аспекты психонейроэндокринологии (Teoreticheskie i prakticheskie aspekty psikhoneyroendokrinologii). 2012. С. 11–39.
5. Колесников Д.Б., Вознесенская Л.А., Рапопорт С.И. Роль мелатонина в развитии психосоматических заболеваний // Клиническая медицина (Klinicheskaya meditsina). 2010;1(88):5–9.
6. Кочеткова Я.А. Мелатонин и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии (Zhurnal nevrologii i psikiatrii). 2007. №6. С. 79–83.
7. Ханнанова А.Н., Григорьев М.Э. Мелатонин как корректор антипсихотической терапии // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», 23–26 сентября 2015 года, г. Казань (All-Russian scientific-practical conference with international participation «Psychiatry at the Reforms: Problems and Prospects», September 23–26, 2015, Kazan) [Электронный ресурс]: тезисы / Под общей редакцией Н.Г. Незнанова. СПб.: Альфа Астра, 2015. С. 953–954.
8. Юнилайнен О.А., Доровских И.В. Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков // Социальная и клиническая психиатрия (Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya). 2013. Т.23. №1. С. 100–106.
9. Allison K.C., Spaeth A., Hopkins C.M. Sleep and Eating Disorders. Curr Psychiatry Rep. 2016;18(10):92.
10. Asarnow L.D., Soehner A.M., Harvey A.G. Circadian rhythms and psychiatric illness. Current opinion in psychiatry 2013;26:566-71.
11. Bandelow B., Sengos G., Wedeking D., Huether G., Pilz J., Broocks A., Hajak G., Ruther E. Urinary excretion of cortisol, norepinephrine, testosterone, and melatonin in panic disorder. Pharmacopsychiatry 1997; 30: 113–117.
12. Bellapart J., Boots R. Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill. British journal of anaesthesia 2012;108:572-80.
13. Blouin A. Seasonal patterns of Bulimia Nervosa. Am J Psychiatr 1992; 149: 73–81.
14. Brown R. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. Am J Psychiatr 1985;142:811–816.
15. Carman J.S., Post R.M., Buswell R., Goodwin F.K. Negative effects of melatonin on depression. Am J Psychiatry. 1976;133(10):1181-6.

16. Chang T.G., Wang C.H., Chiu N.Y., Hsu W.Y. Application of electroconvulsive therapy in treatment of retinitis pigmentosa comorbid with major depressive disorder and panic disorder. *J ECT*. 2011;27(4):e57-8.
17. Comai S., Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 Jan;39(1):6-21.
18. Cowen P. Plasma melatonin during desmethylimipramine treatment: Evidence for changes in noradrenergic transmission. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 799–805.
19. da Rocha F.F., Correa H. Is circadian rhythm disruption important in obsessive-compulsive disorder (OCD)? A case of successful augmentation with agomelatine for the treatment of OCD. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Jul-Aug;34(4):139-40.
20. Dalton E.J., Rotondi D., Levitan R.D., Kennedy S.H., Brown G.M. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(1):48-52.
21. Del Medico V.J. Seasonal worsening of Bulimia Nervosa (letter). *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1753.
22. Emet M., Ozcan H., Ozel L. et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med*. 2016;48(2):135-41.
23. Etain B., Dumaine A., Bellivier F., Pagan C., Francelle L., Goubran-Botros H., et al. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Human molecular genetics* 2012;21:4030-7.
24. Ferrari E., Foppa S., Bossolo P.A. et al. Melatonin and pituitary-gonadal function in disorders of eating behavior. *Pineal Res*. 1989;7:115–124.
25. Garfinkel D., Zisapel N., Wainstein J., et al. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach. *Arch Intern Med*. 1999;159:2456–60.
26. Generali J.A., Cada D.J. Melatonin: Delirium (Postsurgical). *Hospital Pharmacy* 2013;48:378-9.
27. Geoffroy P.A., Etain B., Franchi J.M. et al. Melatonin and melatonin agonists as adjunctive treatments in bipolar disorders. *Curr Pharm Des*. 2015 Jun 18. [Epub ahead of print].
28. Goyal A., Terry P.D., Superak H.M. et al. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *DiabetolMetabSyndr*. 2014;6:124.
29. Hansen M.V., Halladin N.L., Rosenberg J., et al. Melatonin for pre- and post-operative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD009861.

30. Hirsch-Rodriguez E., Imbesi M., Manev R. et al. The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. *Med Hypotheses*. 2007;69(1):120-4.
31. Hussein M.R., Ahmed O.G., Hassan A.F., Ahmed M.A. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model. *International journal of experimental pathology* 2007;88:19-29.
32. Jones S.G., Benca R.M. Circadian Disruption in Psychiatric Disorders. *Sleep Med Clin*. 2015;10(4):481-93.
33. Kennedy S.H. Melatonin disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eating Disord* 1994;16:257–265.
34. Kotagal S., Broomall E. Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Neurol*. 2012;47(4):242-51.
35. Kripke D.F., Nievergelt C.M., Tranah G.J. et al. Polymorphisms in melatonin synthesis pathways: possible influences on depression. *Journal of circadian rhythms* 2011;9:8.
36. Krystal A.D. Psychiatric disorders and sleep. *Neurol Clin*. 2012;30(4):1389-413.
37. Leibenluft E., Feldman-Naim S., Turner E.H. et al. Effects of exogenous melatonin administration and withdrawal in five patients with rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(9):383-8.
38. Lima F.B., Machado U.F., Bartol I. et al. Am. J. Physiol. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. 1998, 275, E934–E941.
39. Malhotra S., Sawhney G., Pandhi P. The therapeutic potential of melatonin: a review of the science. *MedGenMed*. 2004;6(2):46.
40. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S. et al. Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics. *Int J Mol Sci*. 2015 Jan 6;16(1):1209-20.
41. McIntyre I.M. Plasma concentrations of melatonin in panic disorder. *Am J Psychiatr* 1990; 147: 462–464.
42. Modabbernia A., Heidari P., Soleimani R. et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res*. 2014;53:133-40.
43. Monteleone P., Maj M., Fusco M. et al. Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug-free paranoid schizophrenics. *Schizophr Res*. 1992;7(1):77–84.
44. Morera-Fumero A.L., Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia. *International journal of molecular sciences* 2013;14:9037-50.

45. Mortola J.F., Laughlin G.A., Yen S.S. Melatonin rhythms in woman with anorexia and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1540–1544.
46. Naismith S.L., Hermens D.F., Ip T.K., et al. Circadian profiles in young people during the early stages of affective disorder. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e123.
47. Opie L.H., Lecour S. Melatonin has multiorgan effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):258-65.
48. Pacchierotti C., Iapichino S., Bossini L. et al. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol*. 2001;22(1):18-32.
49. Rahman S.A., Kayumov L., Shapiro C.M. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *SleepMed*. 2010;11(2):131-6.
50. Schenning K.J., Deiner S.G. Postoperative Delirium in the Geriatric Patient. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(3):505-16.
51. Serfaty M.A., Osborne D., Buszewicz M.J. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of treatment as usual plus exogenous slow-release melatonin (6 mg) or placebo for sleep disturbance and depressed mood. *IntClin Psychopharmacol*. 2010;25(3):132-42.
52. Srinivasan V., Smits M., Spence W. et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):138-51.
53. Sumegi A., Somoskovi C. Lights off? Neurobiological and pharmacological aspects of the melatonergic-serotonergic synergism. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2010;12(4):469-75.
54. Szymanska A., Rabe-Jablonska J., Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. *Neuro Endocrinol Lett*. 2001;22(3):192-8.
55. Tordjman S., Anderson G.M., Bellissant E. et al. Day and nighttime excretion of 6-sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(12):1990-7.
56. Tordjman S., Davlantis K.S., Georgieff N. et al. Autism as a disorder of biological and behavioral rhythms: toward new therapeutic perspectives. *Front Pediatr*. 2015;3:1.
57. Tordjman S., Najjar I., Bellissant E. et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):20508-42.
58. Tordjman S., Najjar I., Bellissant E. et al. Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *International journal of molecular sciences* 2013;14:20508-42.

59. Verster G.C. Melatonin and its agonists, circadian rhythms and psychiatry. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2009;12(1):42-6.
60. Walecka-Kapica E., Chojnacki J., Stepień A. et al. Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women. *International journal of molecular sciences* 2015;16:1030-42.
61. Wiechmann A.F., Summers J.A. Circadian rhythms in the eye: The physiological significance of melatonin in ocular tissues. *Progress in Retinal and Eye Research* 2008;27:137-160.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Ханнанова Ангелина Наилевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница имени В.А. Гиляровского» Департамента здравоохранения Москвы
ул. Матросская Тишина, 20, г. Москва, Российская Федерация
a.khannanova@gmail.com

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи
Ставропольский Государственный Медицинский Университет
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, Ставропольский край, Российская Федерация
yubykov@gmail.com

Беккер Роман Александрович, магистр в области компьютерных наук, исследователь в области психофармакотерапии
Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве
а/я 653, Беер-Шева, 8410501, Израиль
rbekker1@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHORS

Hannanova Angelina Nailevna, PhD, Head of the Department
Psychiatric Hospital named after V.A. Gilyarovsky
20, Matrosskaya Tishina Str., Moscow, Russian Federation
a.khannanova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5765-2259
ResearcherID: L-4631-2016

Bykov Yuriy Vitalevich, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology,
Intensive Care and Emergency Medical Care
Stavropol State Medical University
310, Mira Str., Stavropol, Russian Federation
yubykov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4705-3823
ResearcherID: K-1888-2016

Bekker Roman Aleksandrovich, M.Sc., Researcher
Ben-Gurion University of the Negev
P.O.B. 653, Beer-Sheva, 8410501, Israel
rbekker1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0773-3405
ResearcherID: J-7724-2016