

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ЯКІСТЬ СНУ (огляд літератури)

Темірова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

Христич К.П. <https://orcid.org/0009-0009-5907-565X>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*lfitsner@gmail.com*

**Актуальність.** Безсоння є поширеним та серйозним розладом, що впливає на фізичне й психічне здоров'я людини. Особливий вплив на якість сну виявляється в умовах війни. Лікування хронічного безсоння включає когнітивно-поведінкову терапію та медикаментозні засоби, такі як мелатонін, який регулює цикл сон-неспанья та має нейропротекторні властивості. Зростання застосування мелатоніну підкреслює важливість систематизації даних щодо його ефективності та безпеки.

**Ціль:** провести систематичний огляд літератури з метою оцінки доказової бази щодо впливу мелатоніну на якість сну. Зокрема, встановити клінічну ефективність та безпеку мелатоніну при лікуванні безсоння та інших розладів сну, проаналізувати його вплив на різні показники сну та виявити потенційні небажані ефекти.

**Матеріали та методи.** Систематичний огляд включав 43 клінічні та рандомізовані контрольовані дослідження, відібрані з 1353 джерел, опублікованих у 2021-2024 роках. Аналізувалися дослідження, що вивчали використання мелатоніну в різних дозах та формах для покращення якості сну. Основна увага приділялася клінічній ефективності, безпеці та можливим небажаним ефектам мелатоніну.

**Результати.** Результати аналізу клінічних досліджень свідчать, що мелатонін є перспективним засобом у покращенні якості сну у літніх людей, жінок у перименопаузі, дітей з аутизмом, пацієнтів з хворобою Альцгеймера та інших клінічних станах. В більшості досліджень мелатонін сприяв поліпшенню сну, зменшенню нічних пробуджень та покращенню загальної якості життя. Мелатонін виявився безпечним для використання у різних вікових групах та клінічних станах. Найчастішими небажаними ефектами були головний біль, сонливість та незначні шлунково-кишкові симптоми. Дослідження не виявили серйозних небажаних реакцій при тривалому застосуванні мелатоніну у різних дозах.

Хоча мелатонін показав ефективність у багатьох випадках, деякі дослідження виявили відсутність значущого покращення якості сну або інших симптомів у певних групах пацієнтів, таких як жінки з безсонням, пацієнти з біполярним розладом та після ортопедичних операцій.

**Висновок.** Важливими є подальші дослідження для визначення оптимальних доз і умов застосування мелатоніну у пацієнтів з безсонням.

**Ключові слова:** мелатонін, сон, безсоння, клінічні дослідження, небажані реакції, ефективність

**Актуальність.** Сон є важливою складовою загального здоров'я людини. Разом з тим, безсоння є одним з найбільш розповсюджених та серйозних розладів серед дорослого населення [1]. За оцінками, 30% світової популяції страждають від одного або більше симптомів безсоння [2]. Розлади сну є одним з найбільш часто зазначених симптомів жінок в період менопаузи [3]. Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на поширеність безсоння, про що свідчить зростання його частоти приблизно до

55% населення протягом цього періоду [4]. Окрім того, повномасштабне військове вторгнення суттєво вплинуло на якість сну населення. За результатами опитування 103 респондентів, 67% українців, що проживають в умовах війни, повідомили про порушення сну різного ступеня тяжкості. Виявлено пряму залежність між розладами сну та підвищенням рівня тривоги [5]. Безсоння впливає як на фізичне, так і на психічне здоров'я. Хронічне безсоння пов'язане з підвищеним ризиком артеріальної

гіпертензії, інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2 типу, та ожиріння. Крім того, безсоння пов'язане з вищим ризиком психічних розладів, збільшує ризик рецидиву депресії та є значним фактором ризику суїциду. Хронічне безсоння також сприяє зниженню якості життя та збільшенню витрат на охорону здоров'я [2, 6].

Клінічні рекомендації з лікування хронічного безсоння у дорослих передбачають першочергове застосування когнітивно-поведінкової терапії, рамелтеону, Z-препаратів (золпідем, зопіклон, залеплон та ін.), докsepіну та подвійних антагоністів рецепторів орексину, залежно від симптомів, включаючи труднощі з засинанням і підтриманням сну [7]. Мелатонін є основним гормоном, який бере участь у контролі циклу сон-неспанья. У шишкоподібній залозі ссавців біосинтез мелатоніну регулюється світловим і темрявим циклом через вплив супрахіазматичного ядра, яке виконує функцію координатора циркадних ритмів організму [8]. В наших попередніх дослідженнях встановлено нейропротекторні властивості мелатоніну при експериментальному цукровому діабеті [9]. Мелатонін може застосовуватися перорально та є перспективним засобом для лікування проблем зі сном, таких як безсоння, парасомнія та розлади, пов'язані з циркадними ритмами [10]. Збільшення застосування мелатоніну в клінічній практиці для лікування різних порушень сну підкреслює необхідність систематизації даних про його ефективність та безпечність.

**Ціль:** провести систематичний огляд літератури з метою оцінки доказової бази щодо впливу мелатоніну на якість сну. Зокрема, встановити клінічну ефективність та безпеку мелатоніну при лікуванні безсоння та інших розладів сну, проаналізувати його вплив на різні показники сну та виявити потенційні небажані ефекти.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Систематичний огляд базується на даних досліджень, опублікованих у період з 2021 по 2024 рік. Пошук джерел літератури здійснено за ключовими словами: мелатонін, інсомнія, розлади сну за допомогою відкритої медичної

бази PubMed. На першому етапі було відібрано 1353 джерел, з яких для статті було відібрано 43 клінічні та рандомізовані контрольовані дослідження. Дослідження включалися до аналізу, якщо вони були науковими статтями, що представляли оригінальні дослідження, написані англійською мовою, та вимірювали мелатонін як кінцеву точку. Оцінювалися результати досліджень, що включали використання мелатоніну в різних дозах і формах (миттєвого вивільнення та пролонгованого вивільнення) для покращення якості сну та лікування різних клінічних станів. Ключовими критеріями були клінічна ефективність, безпека та небажані ефекти.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З віком відбуваються значні зміни у структурі та якості сну, що може мати суттєві наслідки для здоров'я, когнітивних функцій та загальної якості життя літніх людей [11]. Покращення сну є критично важливим аспектом для підтримки цих функцій. Ефективність та безпека застосування мелатоніну для нормалізації сну у пацієнтів літнього віку активно вивчається. У рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні, в якому брали участь 24 здорових людей літнього віку (середній вік  $64.2 \pm 6.3$  роки) оцінювалося використання мелатоніну у дозі 0,3 мг та 5 мг протягом двох тижнів. Було встановлено, що доза 0,3 мг мелатоніну сприяла покращенню ефективності сну, переважно завдяки впливу на денний сон. Доза 5 мг значно підвищила ефективність як вдень, так і вночі, головним чином за рахунок збільшення тривалості сну на стадії 2 непарадоксального сну та незначного скорочення пробуджень [12]. В іншому дослідженні було оцінено вплив застосування таблеток мелатоніну швидкого вивільнення (5 мг на добу протягом 4 тижнів) на активність електроенцефалографії під час швидкої фази сну у пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Застосування препарату сприяло покращенню архітектури сну та збільшенню тривалості глибокого сну [13]. На основі проведених досліджень, мелатонін може бути корисним засобом для покращен-

ня якості сну та його структури у літніх пацієнтів, зокрема тих, хто страждає на хворобу Альцгеймера, що відкриває перспективи для подальших досліджень та розробки нових терапевтичних підходів.

Порушення сну є одним із найпоширеніших та найбільш виснажливих симптомів, який відзначають жінки під час перехідного періоду до менопаузи. У дослідженні Zhang et al. було встановлено, що застосування мелатоніну у жінок у період перименопаузи протягом 4 тижнів (з одним тижнем перерви) сприяло зменшенню рівня лютиїнізуючого та фолікулстимулюючого гормонів порівняно з контрольною групою. Автори дослідження зазначають, що мелатонін є ефективним лікарським засобом для полегшення симптомів клімаксу, покращення сну, настрою та якості життя у жінок у перименопаузі без значних небажаних ефектів [14]. Разом з тим, в іншому дослідженні за участю 39 жінок віком від 55 до 75 років встановлено, що застосування мелатоніну у дозі 10 мг протягом 12 тижнів не спричинило серйозних небажаних ефектів, одна не призвело до значного покращення якості сну за індексом якості сну Піттсбурга порівняно з плацебо [15]. Leerasiri et al. продемонстрували, що застосування 2 мг мелатоніну має суттєвий позитивний ефект на показники, пов'язані з ніктурією у жінок. Зокрема, прийом препарату сприяв статистично значущому збільшенню медіанної тривалості першого безперервного сну [1,0 години (другий квартиль: -0,3; четвертий квартиль: 4,5) порівняно з 0,0 години (другий квартиль: -3,0; четвертий квартиль: 2,3);  $p < 0,001$ ]. Крім того, було відзначено покращення оцінок за опитувальником якості життя при ніктурії, зокрема в підшкалі «сон/енергія» ( $p=0,019$ ) та загальному балі ( $p=0,016$ ) [16]. Результати досліджень демонструють, що мелатонін виявляється перспективним засобом для полегшення симптомів, пов'язаних з менопаузою та ніктурією. Хоча застосування високих доз мелатоніну не завжди призводить до значних покращень якості сну. Для повнішого розуміння ефективності і безпеки мелатоніну, необхідні додаткові дослідження з більшими вибірками і різними дозуваннями.

Дослідження застосування мелатоніну у жінок було проведено в інших клінічних випробуваннях. Зокрема, в рандомізованому, плацебо-контрольованому, подвійному сліпому клінічному дослідженні з участю 79 пацієнок з раком молочної залози, які проходили променеву терапію, оцінювалась ефективність мелатоніну у дозі 20 мг. Лікування розпочиналося з ночі перед початком радіотерапії і тривало до 2 тижнів після завершення лікування. Результати показали, що мелатонін добре переносився, причому найбільш поширеними побічними ефектами були головний біль, сонливість і болі в животі. Однак, мелатонін не виявився ефективним у запобіганні або суттєвому покращенні втоми, нормалізації сну, апетиту та інших симптомів у пацієнок з ранніми стадіями раку молочної залози, які проходили радіотерапію [17]. Kim et al. не виявили значних позитивних ефектів мелатоніну на жорсткість артерій або інсулінорезистентність у здорових жінок з безсонням [18].

У трьох клінічних дослідженнях оцінювалась ефективність мелатоніну у нічних працівників. У одному з таких досліджень, що включало 24 працівників нічної зміни (середній вік  $36,6 \pm 11,5$  років), застосування таблеток пролонгованої форми мелатоніну у дозі 2 мг протягом 12 тижнів призвело до значного покращення якості сну, яка на початку дослідження була суттєво порушена у цих працівників порівняно з особами, які не працюють в нічну зміну ( $p < 0,001$ ). Проте, цей вплив не супроводжувався значними змінами в інсулінорезистентності [19]. У двох інших дослідженнях вивчалось застосування мелатоніну у медичних сестер, які працювали в нічну зміну. Marqueze et al. виявили, що екзогенний мелатонін в дозі 3 мг знижує циркадний десинхроноз у медичних сестер. Крім того, у осіб з високим циркадним порушенням, зокрема серед ранкових типів, використання мелатоніну сприяло зниженню індексу маси тіла без змін у споживанні калорій [20]. Тоді Nogueira et al. не знайшли значних змін у метаболічних показниках після 12 тижнів прийому 3 мг мелатоніну у медичних сестер з надмірною масою тіла [21].

Активно вивчається застосування мелато-

ніну у дітей. Зокрема, вісім клінічних досліджень присвячені оцінці впливу мелатоніну на показники сну у дітей. У дослідженні за участю 60 здорових дітей (віком від 7 до 12 років), які мали безсоння, застосування мелатоніну у дозі 3 мг протягом 4 тижнів показало свою ефективність в покращенні різних аспектів сну. Зокрема, мелатонін значно покращував ініціювання та підтримання сну, зменшував затримку початку сну, збільшував тривалість сну, знижував тривожність перед сном, зменшував кількість нічних пробуджень, парасомній та підвищував щоденну продуктивність. Водночас, мелатонін не виявився ефективним у подоланні опору перед сном і порушень дихання під час сну. Препарат не викликав значних побічних ефектів [22]. У дослідженні Малов et al. тривале застосування таблеток пролонгованого вивільнення мелатоніну у дозах 2 мг, 5 мг та 10 мг для лікування дітей з розладом аутистичного спектра сприяло покращенню якості сну. Використання мелатоніну було безпечним. Найбільш частими небажаними реакціями, пов'язаними з лікуванням, були втома (6,3%), сонливість (6,3%) та перепади настрою (4,2%) [23]. Ефективність та безпечність використання мелатоніну у дітей з розладом аутистичного спектра також було доведено в дослідженні Hayashi et al. Так, застосування препарату у дітей сприяло значному скороченню часу на засинання порівняно з групою плацебо ( $p < 0,0001$ ) [24]. У дослідженні Sun et al. використання мелатоніну (3 мг протягом 2 тижнів) у немовлят із синдромом епілептичних спазмів, які отримували адренкортикотропний гормон, сприяло покращенню якості сну, скороченню часу на засинання та підвищенню рівня мелатоніну в крові. Крім того, було виявлено, що це безпечний варіант лікування [25]. Вивчається застосування мелатоніну (3 мг та 10 мг) у дітей з постконтузійними симптомами після легких травм голови. За результатами вторинного аналізу рандомізованого контрольованого дослідження, зменшення постконтузійних симптомів спостерігалось у всіх групах з найбільш вираженим ефектом у групі, що отримувала мелатоніну 3 мг. Тривалість сну збільшилася у групах мелатоніну 3 мг

(на 43 хвилини) і 10 мг (на 55 хвилин) порівняно з плацебо. Було виявлено також поліпшення ефективності сну в групі, що отримували мелатонін 10 мг. Депресивні симптоми значно зменшилися при прийомі мелатоніну 3 мг, але не в групі 10 мг, порівняно з плацебо [26].

В окремих дослідженнях вивчається використання мелатоніну перед проведенням електроенцефалографії (ЕЕГ) у дітей. У дослідженні Bonucelli et al. використання ліпосомального мелатоніну (у дозі 3 мг для дітей від 1 до 3 років, 5 мг для дітей 4-6 років) протягом 4 тижнів сприяло значному покращенню показників сну порівняно з групою плацебо. Аналіз ЕЕГ виявив зменшення часу засинання і збільшення тривалості сну у дітей, які отримували мелатонін. Було також відзначено покращення якості сну, зокрема збільшення частки глибоких стадій сну. Автори дослідження зазначають, що регулярне використання ліпосомального мелатоніну може покращити клінічну практику в нейрофізіології, допомагаючи зменшити процедурний стрес у батьків і дітей, збільшити шанси запису сну під час ЕЕГ та зменшити кількість невдалих, невдалих записів [27]. Yilmaz et al. показали, що мелатонін у дозі 3 мг може бути ефективною та безпечною альтернативою хлоралгідрату для покращення якості сну під час запису ЕЕГ у дітей [28]. В іншому дослідженні було встановлено, що мелатонін за ефективністю та безпекою не поступається триклофосу. Автори дослідження відзначають, що мелатонін можна безпечно використовувати для індукції сну під час проведення ЕЕГ у дітей [29]. Результати досліджень свідчать про те, що мелатонін є перспективним засобом для підготовки дітей до проведення ЕЕГ, забезпечуючи більш комфортний та ефективний процес дослідження.

Вивчається ефективність застосування мелатоніну у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Згідно з результатами дослідження Hadi et al., використання мелатоніну 3 мг/добу протягом 4 тижнів сприяло покращенню індексу якості сну, що оцінювалося за допомогою шкали Піттсбурга. Важливо відзначити, що мелатонін не викликав небажаних ефектів у досліджуваних пацієнтів [30]. В іншому дослідженні вивча-

лася ефективність застосування мелатоніну у дозі 0,5 мг/добу у пацієнтів з синдромом дефіциту уваги та гіперактивності. За результатами дослідження мелатонін не впливав на зміну часу сну, не покращував загальну якість сну та не сприяв зміцненню ритмів активності та неспання [31]. Дослідження, проведене Mehramiri et al., довело ефективність використання препарату у пацієнтів з епізодами мігрені. Було встановлено, що застосування мелатоніну в дозі 3 мг протягом 8 тижнів значно зменшує частоту та інтенсивність мігренозних нападів у порівнянні з плацебо. Крім того, мелатонін сприяє покращенню якості сну та зменшенню потреби в анальгетиках [32].

У двох клінічних дослідженнях доведено ефективність мелатоніну у комплексній терапії епілепсії [33, 34]. У дослідженні Verma et al. взяли участь 88 пацієнтів з епілепсією, які додатково до вальпроєвої кислоти отримували меланін у дозі 3 мг. Результати дослідження показали, що додаткове застосування мелатоніну сприяло значному покращенню індексу якості сну за Піттсбурзькою шкалою. Крім того, було відзначено зниження частоти та тяжкості нападів, а також досягнення квищого відсотка пацієнтів без нападів у порівнянні з контрольною групою [33]. Однак, у дослідженні Quested et al. не було виявлено ефективності застосування мелатоніну в дозі 10 мг для лікування біполярного розладу. Результати дослідження свідчать про те, що мелатонін у вказаній дозі не забезпечує значущих клінічних переваг у пацієнтів з біполярним розладом, що потребує подальшого вивчення для визначення потенційних варіантів дозування та терапевтичних режимів [35].

Swanson et al. дослідили ефективність використання мелатоніну у дорослих з розладом затримки фаз сну. Результати дослідження показали, що низька доза екзогенного мелатоніну у поєднанні з вечірнім приглушеним світлом та плануванням часу в ліжку ефективно зміщувала циркадну фазу вперед [36]. В іншому дослідженні мелатонін був безпечнішим, але мав вищий профіль безпеки порівняно з альтернативними терапіями, проте його ефективність у лікуванні ізольованого розладу поведінки під час швидкої фази сну є меншою [37].

Два дослідження оцінювали вплив мелатоніну на якість сну у пацієнтів після ортопедичних операцій. Перше дослідження, проведене Tanner et al., включало 84 пацієнтів з ортопедичними травмами та оперативним лікуванням переломів, які отримували 5 мг мелатоніну перед сном протягом 4 тижнів. Незважаючи на покращення Піттсбурзького індексу якості сну на 3,3 бала ( $p < 0,001$ ), суттєвої різниці між групами мелатоніну та плацебо не було виявлено. Лікування мелатоніном також не вплинуло на використання опіоїдів, суб'єктивну якість сну, біль або якість життя [38]. Друге дослідження, проведене Clarkson et al., включало 118 пацієнтів, які перенесли первинну тотальну артропластику тазостегнового або колінного суглоба. Пацієнти отримували 6 мг мелатоніну протягом 6 тижнів. Незважаючи на те, що якість сну залишалася низькою як через 2, так і через 6 тижнів після операції, значних відмінностей між групами мелатоніну та плацебо не було виявлено. Таким чином, екзогенний мелатонін не показав помітного впливу на якість сну у пацієнтів після артропластики суглобів [39].

Viana et al. провели подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю 39 пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, які отримували 3 мг мелатоніну протягом 12 тижнів. Дослідження показало значне покращення пройденої дистанції у 6-хвилинному тесті ходьби, стану здоров'я та якості життя у групі мелатоніну порівняно з групою плацебо ( $p < 0,01$ ) [40]. Mousavi et al. провели клінічне дослідження за участю 96 пацієнтів з COVID-19, які отримували 3 мг мелатоніну за годину до сну протягом одного тижня. На 7-й день дослідження не було виявлено суттєвих відмінностей у симптомах, але середні оцінки за анкетною оцінкою сну Лідса були значно вищими ( $p < 0,001$ ), а насичення крові киснем було значно краще в групі мелатоніну ( $p = 0,003$ ) [41]. Результати досліджень свідчать, що мелатонін може суттєво покращити якість сну, функціональну здатність, стан здоров'я та насичення крові киснем у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень та COVID-19, коли використовується у поєднанні зі стандартним лікуванням.

Результати нещодавнього рандомізованого, подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного Faghih et al. вказують на потенціал мелатоніну як ефективного засобу лікування для пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК). У дослідженні взяли участь 136 пацієнтів (середній вік  $39.9 \pm 14.6$  роки), які протягом 8 тижнів приймали 6 мг мелатоніну на добу. Отримані дані свідчать про значне покращення загальних симптомів СПК в обох групах пацієнтів – як у тих, хто мав проблеми зі сном, так і тих, хто спав добре. Зменшилася інтенсивність та частота болю в животі, здуття живота, покращилася якість дефекації та загальне самопочуття. Особливо виражений ефект мелатоніну спостерігався у пацієнтів із порушеннями сну. У цій групі значно покращилися всі параметри сну, включаючи його якість, тривалість та ефективність. Крім того, у значної кількості пацієнтів, які приймали мелатонін, покращилася загальна якість життя [42]. Результати дослідження дозволяють зробити висновок, що мелатонін може бути ефективним додатковим засобом у лікуванні СПК, як у пацієнтів із порушеннями сну, так і без них.

Дослідження Grima et al. продемонструвало, що мелатонін може ефективно покращувати якість сну у пацієнтів, які перенесли черепно-мозкову травму, особливо у тих, хто мав найбільш виражені розлади сну до початку лікування. Цей ефект спостерігався незалежно від часу, що минуло після травми та інших супутніх факторів [43]. Тоді як дослідження Yousef et al. продемонструвало високу ефективність мелатоніну в покращенні якості життя пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Вчені виявили, що регулярний прийом мелатоніну не лише нормалізував сон, знизивши рівень тривоги та депресії, а й позитивно вплинув на біохімічні показники крові, такі як рівень кальцію та ліпопротеїнів низької щільності. Важливою перевагою мелатоніну є його високий профіль безпеки та добра переносимість пацієнтами. Таким чином, результати цього дослідження відкривають нові перспективи в лікуванні розладів сну та покращенні загального стану здоров'я пацієнтів на гемодіалізі [44].

Дослідження Onyeakazi et al. вивчало ефективність мелатоніну у покращенні сну у пацієнтів із хронічним болем. Хоча тривале шести-тижневе лікування мелатоніном не призвело до значних змін у загальній картині порушень сну, вчені виявили, що протягом перших трьох тижнів лікування спостерігалися покращення таких показників, як латентність сну, загальна якість сну та вплив болю на сон. Ці результати свідчать про те, що мелатонін може мати короткостроковий позитивний вплив на деякі аспекти сну у пацієнтів із хронічним болем. Важливо зазначити, що мелатонін не вплинув на інтенсивність самого болю, але покращивши якість сну, що є важливим аспектом лікування хронічного болю. Крім того, лікування мелатоніном добре переносилося пацієнтами та не викликало значних небажаних реакцій [45]. Lubas et al. досліджували ефективність мелатоніну в покращенні нейрокогнітивних функцій та якості сну у пацієнтів, які в дитинстві мали онкологічні захворювання. Хоча загалом мелатонін не продемонстрував значного впливу на нейрокогнітивні функції, автори виявили цікаву закономірність: у підгрупі пацієнтів із ізольованими нейрокогнітивними порушеннями мелатонін сприяв покращенню візуально-моторної швидкості та невербального мислення. Крім того, у пацієнтів з ізольованими порушеннями сну мелатонін покращив здатність перемикаати увагу та збільшив тривалість сну [46]. Ці результати свідчать про те, що мелатонін може мати певний терапевтичний потенціал для покращення специфічних когнітивних функцій та якості сну у пацієнтів, які мали в дитинстві онкологічні захворювання.

Вивчається застосування мелатоніну у спорті. В подвійно-сліпому, рандомізоване контрольоване дослідженні було встановлено, що 6 мг мелатоніну можуть бути використані студентами-спортсменами для покращення рівноваги, психомоторної та фізичної працездатності після недостатнього сну [47].

Дослідження Ait Abdellah et al. порівняло ефективність двох форм мелатоніну – таблеток пролонгованої дії та сублінгвального спрею миттєвої дії. Результати показали, що спрей забезпечує швидкий і високий рівень мелатоніну

в крові, що може бути корисним для людей, які страждають на затримку засинання або часте пробудження вночі. З іншого боку, таблетки пролонгованої дії забезпечують більш тривалий ефект, що робить їх більш придатними для лікування загального безсоння. Обидві форми мелатоніну добре переносились учасниками дослідження [48]. Pachimsawat et al. провели дослідження з кросоверним дизайном за участю 64 здорових волонтерів. Учасники приймали 2 мг мелатоніну з пролонгованим вивільненням о 20:00 одноразово перед дослідженням. Мелатонін покращив час настання сну на 7 хвилин 4 секунди ( $p=0,037$ ) та збільшив загальний час сну на 24 хвилини ( $p=0,006$ ). Учасники з початково поганою якістю сну більше реагували на мелатонін і повідомляли про більшу задоволеність сном ( $p=0,017$ ). Мелатонін також підвищував рівень кортизолу в слині при пробудженні ( $p=0,023$ ) та мав тенденцію до зниження рівня альфа-амілази, хоча ця різниця не була статистично значущою. Рівень мелатоніну в слині був значно підвищений о 21:00 і залишався підвищеним до 10:00 наступного дня ( $p<0,001$ ). Одноразова доза мелатоніну позитивно впливає на якість сну, полегшуючи засинання і подовжуючи загальний час сну, а також впливає на рівні кортизолу і альфа-амілази, що свідчить про складні взаємодії між мелатоніном і біомаркерами гіпофізарно-наднирничкової осі та симпатичної нервової системи [49]. Інше дослідження, в якому взяли участь 18 здорових волонтерів показало, що мелатонін з пролонгованим вивільненням (1,98 мг) ефективно індукуює сон та підтримує його протягом тривалої години порівняно з звичайними таблетками мелатоніну [50]. Результати іншого дослідження демонструють, що мелатонін з пролонгованим вивільненням має потенціал для ефективного регулювання рівнів мелатоніну в організмі. Ці дані відкривають нові перспективи для розробки більш ефективних стратегій лікування розладів сну та інших порушень, пов'язаних із циркадними ритмами [51].

## ВИСНОВКИ

Мелатонін показав значні позитивні результати у покращенні якості сну у літніх людей, жінок у перименопаузі, дітей з аутизмом, пацієнтів з хворобою Альцгеймера та інших клінічних станах. В більшості досліджень мелатонін сприяв поліпшенню сну, зменшенню нічних пробуджень та покращенню загальної якості життя.

Мелатонін виявився безпечним для використання у різних вікових групах та клінічних станах. Найчастішими побічними ефектами були головний біль, сонливість та незначні шлунково-кишкові симптоми. Дослідження не виявили серйозних небажаних реакцій при тривалому застосуванні мелатоніну у різних дозах.

Хоча мелатонін показав ефективність у багатьох випадках, деякі дослідження виявили відсутність значущого покращення якості сну або інших симптомів у певних групах пацієнтів, таких як жінки з безсонням, пацієнти з біполярним розладом та після ортопедичних операцій. Це вказує на необхідність подальших досліджень для визначення оптимальних доз і умов застосування мелатоніну.

**Конфлікт інтересів.** Автори цього рукопису підтверджують, що під час написання рукопису не було конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

## REFERENCES

1. Yue JL, Chang XW, Zheng JW, Shi L, Xiang YJ, Que JY, Yuan K, Deng JH, Teng T, Li YY, Sun W, Sun HQ, Vitiello MV, Tang XD, Zhou XY, Bao YP, Shi J, Lu L. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. January 2023 [cited 2024 August 1]:101746. DOI: 10.1016/j.smrv.2023.101746.
2. Madari S, Golebiowski R, Mansukhani MP, Kolla BP. Pharmacological Management of

- Insomnia. *Neurotherapeutics* [Internet]. January 2021 [cited 2024 August 5];18(1):44-52. DOI: 10.1007/s13311-021-01010-z.
3. Proserpio P, Marra S, Campana C, Agostoni EC, Palagini L, Nobili L, Nappi RE. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric* [Internet]. September 2020 [cited 2024 August 1];23(6):539-49. DOI: 10.1080/13697137.2020.1799973.
  4. Morin CM, Carrier J. The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms. *Sleep Med* [Internet]. June 2020 [cited 2024 August 2]. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.06.005.
  5. Morozyuk K. Sleep disturbance due to war distress. *PMGP* [Internet]. June 2023 [cited 2024 August 3];8(2). Available on: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/428>. [in Ukrainian].
  6. K Pavlova M, Latreille V. Sleep Disorders. *Am J Med* [Internet]. March 2019 [cited 2024 August 3];132(3):292-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.09.021.
  7. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* [Internet]. February 2017 [cited 2024 August 7];13(02):307-49. DOI: 10.5664/jcsm.6470.
  8. Biggio G, Biggio F, Talani G, Mostallino MC, Aguglia A, Aguglia E, Palagini L. Melatonin: From Neurobiology to Treatment. *Brain Sci* [Internet]. August 2021 [September 2020];11(9):1121. DOI: 10.3390/brainsci11091121.
  9. Temirova OA. Pharmacological substantiation of the combined use of N-acetylcysteine and melatonin in type 1 diabetes [thesis abstract]. Kyiv: National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Sciences of Ukraine"; 2020. 23 c. [in Ukrainian].
  10. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurol (Engl Ed)* [Internet]. September 2020 [cited 2024 August 4]. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.08.004.
  11. Tatineny P, Shafi F, Gohar A, Bhat A. Sleep in the Elderly. *J Missouri medicine* [Internet]. 117(5), 490–495. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33311760/>
  12. Duffy JF, Wang W, Ronda JM, Czeisler CA. High dose melatonin increases sleep duration during nighttime and daytime sleep episodes in older adults. *J Pineal Res* [Internet]. April 2022 [cited 2024 August 3]. Available on: DOI: 10.1111/jpi.12801
  13. Cruz-Aguilar MA, Ramírez-Salado I, Hernández-González M, Guevara MA, del Río JM. Melatonin effects on EEG activity during non-rapid eye movement sleep in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a pilot study. *Int J Neurosci* [Internet]. April 2020 [cited 2024 August 3]:1-11. Available on: DOI: 10.1080/00207454.2020.1750392
  14. Healthcare Engineering JO. Retracted: Influence of Melatonin Treatment on Emotion, Sleep, and Life Quality in Perimenopausal Women: A Clinical Study. *J Healthc Eng* [Internet]. November 2023 [cited 2024 August 2];2023:1. DOI: 10.1155/2023/9817037
  15. Amstrup AK, Rejnmark L. Effects of melatonin on blood pressure, arterial stiffness and quality of life in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* [Internet]. January 2024. [cited 2024 August 3]:103026. DOI: 10.1016/j.ctim.2024.103026.
  16. Leerasiri P, Pariyaeksut P, Hengrasmee P, Asumpinwong C. Effectiveness of melatonin for the treatment of nocturia: a randomized controlled trial. *Int Urogynecology J* [Internet]. May 2022. [cited 2024 August 3]. DOI: 10.1007/s00192-022-05232-3.
  17. Mukhopadhyay ND, Khorasanchi A, Pandey S, Nemani S, Parker G, Deng X, Arthur DW, Urdaneta A, Del Fabbro E. Melatonin Supplementation for Cancer-Related Fatigue in Patients With Early Stage Breast Cancer Receiving Radiotherapy: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Oncologist*. [Internet]. 2024 Feb [cited 2024 August 2]; 29(2):e206-e212. DOI: 10.1093/oncolo/oyad250.
  18. Kim Y, Kang HT, Lee DC. Melatonin Supplementation for Six Weeks Had No Effect on Arterial Stiffness and Mitochondrial DNA in

- Women Aged 55 Years and Older with Insomnia: A Double-Blind Randomized Controlled Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. March 2021. [cited 2024 August ];18(5):2561. DOI: 10.3390/ijerph18052561.
19. Hannemann J, Laing A, Middleton B, Schwedhelm E, Marx N, Federici M, et al. Effect of oral melatonin treatment on insulin resistance and diurnal blood pressure variability in night shift workers. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pharmacological Research* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Feb 19];199:107011. Available on: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661823003675?via%3Dihub>
  20. Marqueze EC, Nogueira LFR, Vetter C, Skene DJ, Cipolla-Neto J, Moreno CRC. Exogenous melatonin decreases circadian misalignment and body weight among early types. *Journal of Pineal Research*. 2021 Jun 20;71(2).
  21. Nogueira LFR, Crispim CA, Cipolla-Neto J, de Castro Moreno CR, Marqueze EC. The Effect of Exogenous Melatonin on Eating Habits of Female Night Workers with Excessive Weight. *Nutrients* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Apr 30];14(16):3420. Available on: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/16/3420>
  22. Jalilolghadr S, Roozmehr S, Yazdi Z, Soltanabadi M. The effect of treatment with melatonin on primary school aged children with difficulty in initiation and maintenance of sleep. *The Turkish Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 22];64(6):993–1000. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36583881/>
  23. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* [Internet]. 2021 Feb 1;60(2):252–261.e3. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084705/>
  24. Hayashi M, Mishima K, Fukumizu M, Takahashi H, Ishikawa Y, Hamada I, et al. Melatonin treatment and adequate sleep hygiene interventions in children with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021 Jun 28;52(6).
  25. Sun Y, Chen J, Shi X, Li Z, Wan L, Yan H, et al. Safety and efficacy of melatonin supplementation as an add-on treatment for infantile epileptic spasms syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Journal of Pineal Research*. 2023 Nov 1;76(1).
  26. Barlow KM, Kirk V, Brooks B, Esser MJ, Yeates KO, Zemek R, et al. Efficacy of Melatonin for Sleep Disturbance in Children with Persistent Post-Concussion Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurotrauma*. 2021 Apr 15;38(8):950–9.
  27. Bonuccelli A, Santangelo A, Castelli F, Giulia Magherini, Volpi E, Costa E, et al. Efficacy of Liposomal Melatonin in sleep EEG in Childhood: A Double Blind Case Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Dec 29;20(1):552–2.
  28. Yilmaz S, Simsek E, Gazeteci Tekin H, Aktan G, Gokben S, Tekgul H. Melatonin Versus Chloral Hydrate for Sleep Electroencephalography Recording in Children. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2021 Feb 16; Publish Ahead of Print.
  29. Lalwani S, Srivastava K, Thakor B, Panda BK, Kaur H, Karmarkar S, et al. Efficacy and tolerability of Melatonin vs Triclofos to achieve sleep for pediatric electroencephalography: A single blinded randomized controlled trial. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2021 Sep;34:14–20.
  30. Hadi F, Agah E, Samaneh Tavanbakhsh, Zahra Mirsepassi, Seyed Hadi Mousavi, Negin Talachi, et al. Safety and efficacy of melatonin, clonazepam, and trazodone in patients with Parkinson's disease and sleep disorders: a randomized, double-blind trial. *Neurological Sciences*. 2022 Jun 6;43(10):6141–8.
  31. van Andel E, Bijlenga D, Vogel SWN, Beekman ATF, Kooij JJS. Effects of chronotherapy on circadian rhythm and ADHD symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep phase syndrome:

- a randomized clinical trial. *Chronobiology International*. 2020 Oct 29;38(2):260–9.
32. Asieh Mehrmiri, Davood Shalilhamadi, Seyed Ehsan Mohamadianejad, Kouti L, Yazdan Hosseinpour. The Effect of Melatonin on Reducing the Frequency and Severity of Migraine Attacks: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *PubMed*. 2024 May 1;49(5):313–21.
33. Verma N, Rituparna Maiti, Biswa Ranjan Mishra, Jha M, Jena M, Mishra A. Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy with generalized onset motor seizures in adults: A randomized controlled trial. *Journal of neuroscience research*. 2021 Feb 27;99(6):1618–31.
34. Maghbooli M, Alyan NajafAbadi S, MalekMahmoudi G, Molseghi MH. Effect of add-on melatonin on seizure outcomes and quality of sleep in epilepsy with idiopathic generalized tonic-clonic seizures alone in adult patients: Cross-sectional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Brain and Behavior [Internet]*. 2023 Jan 1;13(2):e2860. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9927842/>
35. Quedstedt DJ, Gibson JC, Sharpley AL, Cordey JH, Economou A, De Crescenzo F, et al. Melatonin In Acute Mania Investigation (MIAMI-UK). A randomised controlled trial of add-on melatonin in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2020 May 31.
36. Swanson LM, Trevor de Sibour, DuBuc K, Conroy DA, Raglan GB, Lorang K, et al. Low dose exogenous melatonin plus evening dim light and time in bed scheduling advances circadian phase irrespective of measured or estimated dim light melatonin onset time: preliminary findings. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2024 Jul 1;20(7):1131–40.
37. Byun JI, Shin YY, Seong YA, Yoon SM, Hwang KJ, Jung YJ, et al. Comparative efficacy of prolonged-release melatonin versus clonazepam for isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep and Breathing*. 2022 Feb 9.
38. Tanner N, Schultz B, Calderon C, Fithian A, Segovia N, Bishop J, et al. Effectiveness of melatonin treatment for sleep disturbance in orthopaedic trauma patients: A prospective, randomized control trial. *Injury*. 2022 Dec;53(12):3945–9.
39. Clarkson SJ, Yayac MF, Rondon AJ, Smith BM, Purtill JJ. Melatonin Does Not Improve Sleep Quality in a Randomized Placebo-controlled Trial After Primary Total Joint Arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2021 Nov 1;30(2):e287–94.
40. Maria S, Meireles V, Renata Santos Vasconcelos, Cirino N, Mesquita R, Felipe P. Melatonin supplementation enhances pulmonary rehabilitation outcomes in COPD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respiratory Medicine*. 2023 Dec 1;220:107441–1.
41. Mousavi SA, Heydari K, Mehravaran H, Saedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatzadeh-Omran A, et al. Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial. *Journal of Medical Virology [Internet]*. 2022 Jan 1;94(1):263–71. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34460132/>.
42. Masood Faghieh Dinevari, Farzaneh Jafarzadeh, Amirreza Jabbaripour Sarmadian, Samaneh Abbasian, Zeinab Nikniaz, Riazzi A. The effect of melatonin on irritable bowel syndrome patients with and without sleep disorders: a randomized double-blinded placebo-controlled trial study. *BMC Gastroenterology*. 2023 Apr 25;23(1).
43. Grima NA, Rajaratnam SMW, Mansfield D, McKenzie D, Ponsford JL. Poorer sleep quality predicts melatonin response in TBI patients: findings from a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021 Mar 11.
44. Elshahat Ali Yousef, El A, Aya Atef Baddor, Mohammed Abd-Elkader Sobh. A Cross-sectional Study on Pulmonary Hypertension in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2022 Feb 1;33(Suppl 1):S1–11.
45. Onyeakazi UM, Columb MO, Rosalind A, Saravanakumar Kanakarajan, Galley HF. Melatonin treatment has consistent but transient beneficial effects on sleep measures and pain in patients with severe chronic pain:

- the DREAM–CP randomised controlled trial. *British journal of anaesthesia*. 2024 Feb 1.
46. Lubas MM, Mandrell BN, Greene WL, Howell CR, Christensen R, Kimberg CI, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effectiveness of melatonin on neurocognition and sleep in survivors of childhood cancer. *Pediatric blood & cancer* [Internet]. 2021 Oct 21 [cited 2024 May 6];69(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8859989/>
47. Paryab N, Taheri M, H'Mida C, Irandoust K, Mirmoezzi M, Trabelsi K, et al. Melatonin supplementation improves psychomotor and physical performance in collegiate student-athletes following a sleep deprivation night. *Chronobiology International*. 2021 Apr 12;38(5):753–61.
48. Samira Ait Abdellah, Véronique Raverot, Gal C, Guinobert I, Bardot V, Blondeau C, et al. Bioavailability of Melatonin after Administration of an Oral Prolonged-Release Tablet and an Immediate-Release Sublingual Spray in Healthy Male Volunteers. *Drugs in R & D* [Internet]. 2023 Jul 12;23(3):257–65. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10439092/>.
49. Praewpat Pachimsawat, Piyanee Ratanachamng, Nattinee Jantaratnotai. Exogenous melatonin's effect on salivary cortisol and amylase: A randomized controlled trial. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2024 May 19;12(3).
50. Román Martínez M, García Aguilar E, Martín Vílchez S, González García J, Luquero-Bueno S, Camargo-Mamani P, et al. Bioavailability of Oniria®, a Melatonin Prolonged-Release Formulation, Versus Immediate-Release Melatonin in Healthy Volunteers. *Drugs in R&D* [Internet]. 2022 Sep 1;22(3):235–43. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35918587/>.
51. Mun JG, Wang D, Doerflein DL, Fakhary M, Gualco SJ, Grant RW, et al. A Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Investigate the Pharmacokinetics of Extended-Release Melatonin Compared to Immediate-Release Melatonin in Healthy Adults. *Journal of Dietary Supplements*. 2023 May 7;21(2):1–13.

## INFLUENCE OF MELATONIN ON SLEEP QUALITY (literature review)

*Temirova O.A., Khrystych K.P.*

*Bogomolets National Medical University*

*lfitsner@gmail.com*

**Background.** Insomnia is a common and serious disorder that affects a person's physical and mental health. A special influence on the quality of sleep is revealed in the conditions of war. Treatment for chronic insomnia includes cognitive behavioral therapy and medications such as melatonin, which regulates the sleep-wake cycle and has neuroprotective properties. The increasing use of melatonin underscores the importance of systematizing data on its efficacy and safety.

**Aim:** to conduct a systematic review of the literature to evaluate the evidence base regarding the effect of melatonin on sleep quality. To establish the clinical efficacy and safety of melatonin in treating insomnia and other sleep disorders, to analyze its impact on various sleep indicators, and identify potential adverse effects.

**Material and methods.** The systematic review included 43 clinical and randomized controlled trials selected from 1353 sources published between 2021 and 2024. Trials examining the use of melatonin in various doses and forms to improve sleep quality were analyzed. The focus was on the clinical efficacy, safety, and potential adverse effects of melatonin.

**Results.** The results of the analysis of clinical trials indicate that melatonin is a promising medicine in improving the quality of sleep in the elderly, women in perimenopause, children with autism, patients with Alzheimer's disease and other clinical conditions. In most trials, melatonin has been shown to improve sleep, reduce nighttime awakenings, and improve overall quality of life. Melatonin has been shown to be safe for use in a variety of age groups and clinical conditions. The most common side effects were headache, somnolence, and minor gastrointestinal symptoms. Trials have not revealed serious adverse reactions with long-term use of melatonin in various doses. Although melatonin has shown efficacy in many cases, some trials have found no significant improvement in sleep quality or other symptoms in certain patient groups, such as women with insomnia, patients with bipolar disorder, and after orthopedic surgery.

**Conclusion.** Further research to determine the optimal doses and conditions of melatonin use in patients with insomnia is important.

**Key words:** melatonin, sleep, insomnia, clinical studies, adverse reactions, effectiveness.