Хронобиология при злоупотреблении алкоголем: в фокусе – мелатонин

А.В.Анипченко[1], Ю.В.Быков[2], М.Э.Григорьев
[1]СПб ГБУЗ Городская наркологическая больница;
[2]ГОУ ВПО Ставропольская государственная медицинская академия;

Эпидемиологические исследования последних 7 лет свидетельствуют о некотором снижении количества больных алкогольной зависимостью (АЗ) в России, но вместе с тем абсолютные цифры распространенности алкоголизма по-прежнему остаются угрожающими, что подтверждают, например, стабильно высокие показатели заболеваемости алкогольными психозами [15, 17]. К сожалению, данные официальной статистики не отражают реального положения дел, хотя и согласно им в России количество больных, злоупотребляющих алкоголем, превышает 2,7 млн человек. Это число включает больных алкоголизмом, алкогольными психозами и лиц, употребляющих алкоголь с вредными последствиями. По мнению экспертов, реальное количество больных может превышать данные официальной статистики в 5 раз, достигая показателя в 13,5 млн человек. Об этом также косвенно может свидетельствовать цифра потребления алкоголя «на душу населения». Так, в 2008 г. эта цифра уже официально составила 18 л чистого спирта на человека. Таким образом, предполагается, что неофициальная (т.е. реальная) статистика имеет более грозный характер [15].

Особенно актуально на сегодняшний день стоит вопрос о распространенности АЗ среди пациентов клиник общего профиля, куда они все чаще попадают, помимо «традиционной» госпитализации в психиатрические и наркологические учреждения. Данная тенденция наметилась еще в 1980-х годах и, по данным экспертов, неуклонно нарастала на протяжении последующих десятилетий [14]. Одной из причин формирования такой группы пациентов в соматических стационарах может быть признано влияние хронического потребления алкоголя на все системы организма, а также осложнения, которые в дальнейшем протекают как самостоятельные заболевания и которые в будущем требуют оказания специализированной или общесоматической помощи.

Изучение потока пациентов в многопрофильном стационаре показало, что можно прогнозировать поступление в стационар примерно 17% больных с заболеваниями алкогольной этиологии за год. Так, среди выставленных диагнозов у таких пациентов преобладали дегенеративные поражения нервной системы (38,5%), поражения сердца (11,0%), печени (2,1%), поджелудочной железы (3,2%). Большую группу составили пациенты с токсическим действием алкоголя (44,1%), которым была оказана реанимационная помощь [14]. Перечень основных соматических поражений алкогольного генеза этим не ограничивается и при более детальном рассмотрении включает в себя следующие болезни: поражение сердца и сосудов (нарушения ритма и проводимости сердца, алкогольная кардиомиопатия, алкогольная гипертония), поражение легких (пневмония), патология органов пищеварения (алкогольная болезнь печени, алкогольный панкреатит, алкогольный гематурический нефрит, уратная нефропатия) [21]. Помимо перечисленных внутренних болезней злоупотребление алкоголем приводит к поражению нервной системы, проявляющемуся многочисленными неврологическими и психическими нарушениям (алкогольная полинейропатия и такие типичные алкогольные поражения центральной нервной системы, как судорожные припадки, типичные варианты алкогольного делирия, энцефалопатия Вернике, корсаковский психоз, алкогольная деменция; а также атипичные формы алкогольного поражения центральной нервной системы, такие как атипичный алкогольный делирий, алкогольный параноид, острые и хронические алкогольные галлюцинозы, алкогольный бред ревности) [23].

Таким образом, можно говорить о комплексности и многогранности проблемы пагубного воздействия регулярного приема алкоголя на человеческий организм, требующего, очевидно, аналогичного ей комплексного подхода к ее устранению. Одним из возможных направлений в выработке оптимального, множественного решения, несомненно, следует признать хронобиологический подход (T.Danel, Y.Touitou, 2009) [2].

Алкоголь и хронобиология

Считается, что первая научная публикация по особенностям суточного метаболизма алкоголя была сделана H.Saar и W.Paulus в 1941 г. [31]. В ней авторы сообщали о замеченном снижении экскреции этанола во время сна. Это дало определенный стимул другим исследователям, подтвердившим в дальнейшем присутствие зависимости обмена алкоголя от суточных биоритмов. Данный феномен получил свое официальное признание, отразившись в термине «хронокинетика алкоголя».

Большинство последующих исследований с участием человека выявили следующую закономерность: утреннее потребление этанола приводит к большей его концентрации в крови (более высокий пик) и более быстрой его элиминации из организма по сравнению с вечерним приемом. Это наблюдение связывалось с усиленным метаболизмом алкоголя в дневное время (в частности, с определенной циркадной активностью алкогольдегидрогеназы), что, таким образом, в целом подтвердило результаты H.Saar и W.Paulus [31].

Хронотоксичность и хроноэстезия (зависимость чувствительности органов и систем к алкоголю от состояния биологических ритмов) были впервые отмечены в работах E.Haus, F.Halberg в 1959 г. В опытах на крысах они показали, что одна и та же высокая доза этанола, введенная одним и тем же путем (в их опытах – внутрибрюшинно), но в разное время суток, вызывает разный процент гибели грызунов. Последовавшие за этим эксперименты подтвердили факт: алкоголь наиболее токсичен, если вводится в самом начале периода суточной активности (у дневных животных – утром, у ночных – вечером) [31].

Однако распространить полученные результаты на человека оказалось не так просто. Хотя многие исследователи активно поддерживали и поддерживают гипотезу о зависимости действия алкоголя на человека от его биоритмов, данные клинических исследований не могут быть признаны однозначными. Главной причиной возникших трудностей явилась методологическая проблема определения индивидуальных особенностей биоритмов отдельного человека и способов измерения хронотоксичности алкоголя. В отличие от животных современного человека в хронобиологическом аспекте

трудно отнести к какому-то одному классу (например, те же «жаворонки», «совы» или «голуби»), а применение летальных или высокотоксических доз этанола в клинической практике, как это принято в лабораториях, никак не может быть оправдано с этических позиций.

Тем не менее к настоящему времени уже накоплено достаточное количество данных по хронобиологии алкоголя, представляющих значительный интерес, в том числе и в плане дальнейшего практического применения. Показано, например, что употребление алкоголя в утренние и дневные часы ведет к бóльшим когнитивным нарушениям по сравнению с вечерним приемом (B.Jones и соавт., 1974; N.Lawrence и соавт., 1983). Существуют доказательства о хронотоксичности алкоголя в отношении эндокринных процессов. В частности, будучи введенным в разное время, этанол может выступать как стимулятор (вечерний прием) или как депрессант (утренний прием) выработки кортизола (A.Reinberg, 1992). Здесь следует упомянуть, что уровень кортизола является одним из признанных маркеров циркадианных ритмов у человека. Противоречивые данные о влиянии алкоголя на выработку гормонов щитовидной железы натолкнули исследователей на мысль о том, что и эти противоречия также были обусловлены временем воздействия, что и подтвердилось в некоторых работах (Danel T., Touitou Y., 2003).

Общепризнанно, что алкоголь является депрессантом и понижает температуру тела. Таким образом, снижение температуры тела могло бы стать отражением токсичности действия этанола. Однако несколько экспериментальных работ подвергли критике эту теорию: в них алкоголь выступил как гипертермический агент. Более детальное изучение этих различий выявило следующие временные закономерности: в дневное время прием алкоголя вызывает понижение температуры тела относительно контроля, в ночное – повышение. При этом экспериментаторами подчеркивается, что контроль в таких исследованиях необходим, поскольку существуют и значительные физиологические колебания температуры тела, имеющие ярко выраженную зависимость от суточных биоритмов [31].

Мелатонин и алкоголь

Мелатонин впервые был выделен из эпифиза и идентифицирован А.Лернером в 1953 г., но прошло еще 5 лет, прежде чем его публикация вышла в свет и стала доступной общественности. И хотя число экспериментальных работ затем росло как снежный ком, долгое время функции мелатонина оставались недостаточно изученными, и вследствие этого использование его в клинической практике постоянно откладывалось. Только в 1993 г. коммерческие препараты, содержащие мелатонин, были разрешены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US FDA) к применению на Западе, и уже после этого множественность клинических эффектов молекулы сразу же привлекла повышенное внимание врачей-клиницистов (см. таблицу). Примечателен факт, что уже через 3 года авторитетнейший английский журнал Lancet отметил, что за этот период в США продажи мелатонина превзошли продажи популярного среди населения витамина С, вслед за американцами, но не без присущего англичанам чувства юмора, назвав это явление «чудом мелатонина» (D.Bonn, 1996).

Несмотря на то, что еще в 70-х годах прошлого столетия существовала гипотеза, согласно которой развитие алкоголизма сопровождается повышением функциональной активности шишковидной железы, а введение дополнительных доз мелатонина вызывает повышение потребления этанола [24], первые серьезные исследования, посвященные состоянию обмена мелатонина у больных с алкоголизмом, были проведены лишь в 1990-х годах, и они не подтвердили первоначальные наблюдения. В частности, в 1992 г. шведский ученый Л.Ветерберг и соавт. [47] установили, что у пациентов с АЗ имеется резкое уменьшение концентрации ночного мелатонина в сыворотке крови с параллельным уменьшением 6-оксисульфатомелатонина (одного из метаболитов) в моче [47]. Более поздние исследования также выявили снижение концентрации этого гормона в крови как в фазе абстиненции [34, 44], так и на стадии ремиссии, сохраняющееся при полной отмене алкоголя, по крайней мере еще в течение 3 нед [5, 44, 46]. Помимо этого показано, что более 50% больных с АЗ имеют крайне низкие показатели секреции ночного мелатонина – менее 30 пг/мл (M.Schmitz и соавт., 1998). Другими исследованиями продемонстрировано, что у больных с АЗ существует очевидная инверсия фазы выработки мелатонина как в период алкоголизации [38, 39], так и в первые сутки течения абстинентного синдрома [35], в том числе и осложненным алкогольным делирием [39]. Также известно, что даже умеренные дозы алкоголя подавляют выработку ночного мелатонина у здоровых добровольцев, не отягощенных АЗ [41]. Кроме того, есть данные о полном прекращении синтеза мелатонина при хроническом алкоголизме [39] – было показано, что хроническая алкогольная интоксикация истощает тканевые ресурсы железы, приводит к выраженным нарушениям ее функции, которые в свою очередь способствуют возникновению более тяжелых форм алкоголизма [5].

Хорошо известна способность мелатонина вызывать понижение температуры тела [25, 29] и седацию [25, 32], поэтому присутствие стойкой гипертермии и бессонницы у страдающих алкоголизмом также может являться прямым доказательством серьезных нарушений в продукции этого гормона [39].

Исследования, проведенные у пациентов с алкогольной болезнью печени [45], выявили значительные нарушения циркадной ритмики, которые проявлялись в извращении цикла «сон–бодрствование» как результата нарушения синтеза мелатонина. Имеются предположения, что именно депрессией мелатонина обусловлено быстрое физиологическое старение алкоголиков [44]. Принимая во внимание ведущую роль эпифиза в образовании циркадной ритмики путем синтеза и выделения мелатонина – основного маркера биоритмов, можно сделать предположительный вывод, что при длительной алкогольной интоксикации этот орган постепенно утрачивает свои хронобиологические характеристики. К сожалению, несмотря на важность тематики,

Основные клинические эффекты мелатонина (В.Н.Анисимов, 2007; J.Zawilska, 2009)

Механизм действия	Эффект
• Воздействие на мелатониновые рецепторы (мембранные MT_1, MT_2) в разных органах и тканях организма • Связывание свободных радикалов (мощный природный антиоксидант) • Воздействие на внутриклеточные структуры (через рецепторы MT_3, RORα1, RORα2), в частности митохондрии	• Циркадианный пейсмейкер (водитель ритма): нормализация суточных (цикл «сон–бодрствование») и сезонных биоритмов • Сосудистая регуляция • Антитромботическая активность • Иммуномодулирующее воздействие • Предотвращение гибели клеток (антиапоптозный, антиэксайтотоксичный, нейропротекторный эффекты) • Противоопухолевая защита • Профилактика старения

вплоть до настоящего времени хронобиологический аспект, связанный с длительной алкогольной интоксикацией, остается изученным крайне недостаточно, хотя вряд ли еще может вызвать какое-то сомнение тот факт, что хронобиологические сдвиги в результате алкоголизма являются причиной дополнительных осложнений в развитии болезни. Еще в 1981 г. ведущим отечественным наркологом профессором И.Н.Пятницкой было выдвинуто предположение, что часть патологии, наблюдаемой при алкоголизме и связываемой врачами с хронической интоксикацией, может оказаться следствием обычной перестройки суточных биоритмов, т.е., иными словами, длительного десинхроноза [22].

Сегодня наука уже располагает данными об изменении циркадного статуса организма даже после однократных приемов этанола. Показано, что однократный прием алкоголя вызывает существенные хронобиологические сдвиги: десинхронизацию, смещения акрофаз, изменение амплитуды и мезора, особенно ярко это прослеживается в сдвиге температурного суточного ритма [33]. Признаки внутреннего десинхроноза сохраняются после полной элиминации алкоголя еще в течение 2 сут, и лишь на 3-и сутки происходит восстановление исходного биоритмологического статуса [19, 42].

Некоторые исследования, однако, показали, что у части пациентов с АЗ даже при длительном воздержании так и не происходит нормализации суточных биоритмов; в связи с этим была высказана другая гипотеза – о первичности уже самого десинхроноза в патогенезе развития АЗ (T.Danel и соавт., 2009).

Таким образом, только лишь указанные особенности (безусловно, их значительно больше) хронобиологии влияния алкоголя на органы и системы человека и связанные с ними жизненно-важные функции ставят перед медициной ряд вопросов, требующих разрешения и проверки клинической практикой. В частности, не является ли временной (биоритмологический) фактор именно той причиной, по которой существующие терапевтические подходы к лечению алкоголизма и АЗ в подавляющем большинстве случаев (по некоторым неутешительным данным – до 90%!) приносят только весьма ограниченный и нестабильный результат? И не менее важное: нет ли возможности использовать данные, к настоящему моменту полученные от экспериментальной хронобиологии, для активного применения их в повседневной терапевтической практике?

Мелатонин как возможный фармакологический агент при лечении алкогольного абстинентного синдрома и алкогольных инсомний

Как известно, наиболее часто больные с расстройствами алкогольного генеза поступают на лечение в наркологические и многопрофильные стационары именно из-за возникновения алкогольного абстинентного синдрома (ААС) и обострения сопутствующих соматических заболеваний. ААС представляет собой ядро алкогольной патологии, он же является наиболее достоверным свидетельством образовавшейся физической зависимости от этанола, отражающим многие закономерности течения и характер ее проявлений. Купирование острых абстинентных проявлений и запойных состояний – одна из основных задач в работе врачей, в том числе и первичного звена, так как лечение большинства больных начинается именно с устранения абстинентной симптоматики. Задачами лечения ААС являются не только облегчение субъективных переживаний пациента, но и предупреждение таких тяжелых проявлений абстиненции, как делирий, судорожные припадки, острый алкогольный галлюциноз, сердечные осложнения и др. Адекватное лечение ААС и постабстинентного синдрома во многом определяет дальнейшее течение болезни, так как на этом этапе закладывается фундамент для предупреждения раннего рецидива [16].

Однако лекарственные препараты, применяемые для лечения ААС, имеют ряд недостатков. Например, препараты бензодиазепиновой группы, рассматриваемые сегодня большинством наркологов и психиатров как наиболее эффективные для лечения абстинентного синдрома, достаточно часто приводят к развитию зависимости и обладают побочными действиями [37]. Кроме того, растет число данных о том, что повторные дезинтоксикации с использованием этих препаратов могут вызывать долгосрочные когнитивные нарушения и вследствие этого фактически только утяжелить течение заболевания [26]. Поскольку у бензодиазепиновых транквилизаторов имеется аддиктивный потенциал, они не показаны для профилактики рецидивов после острого периода синдрома отмены [18]. Помимо прочего, имеются отдельные сведения об ингибирующем воздействии бензодиазепинов на синтез и экскрецию мелатонина (D.Garfinkel и соавт., 1995), что в свете описанных выше нарушений циркадианных ритмов у пациентов с АЗ никак не может быть признано лечебным.

Исходя из положения, что при алкоголизме присутствует резкое снижение или полное прекращение синтеза эпифизом мелатонина, отечественными исследователями в условиях стационара был впервые проведен ряд исследований, направленных на применение мелатонина в качестве заместительной терапии для лечения некоторых проявлений ААС средней степени тяжести [3, 8, 9, 12]. В данных работах подтверждено, что у больных в состоянии ААС имеются признаки внутреннего десинхроноза, об этом свидетельствовало отсутствие в абстиненции достоверной циркадной ритмики систолического и диастолического артериального давления и биоритма аксиллярной температуры. В качестве лечебного препарата использовалось единственно доступное в нашей стране мелатонинсодержащее лекарственное средство – Мелаксен (мелатонин, таблетки по 3 мг).

В ходе указанных исследований были получены позитивные результаты при назначении Мелаксена (дозировками 6–9 мг, до 12 мг в сутки) в остром периоде ААС. Так, динамика улучшения инсомнических показателей в группе пациентов, получавших Мелаксен в качестве моногипнотика (6 мг в 22:00 в течение 2–4 сут пребывания в стационаре), имела лучшие характеристики по сравнению с показателями в группе пациентов, получавших бензодиазепины. Преимуществами Мелаксена являлись быстрота засыпания и более длительная продолжительность ночного сна. Также обнаружено полное отсутствие побочной симптоматики (характерной при назначении седативных препаратов) при проводимой терапии Мелаксеном даже в высоких дозах, что еще раз доказало высокую безопасность этого препарата [13].

Выявленная положительная динамика в коррекции внутреннего десинхроноза и инсомнических нарушений не могла не повлиять на общую продолжительность основных клинических проявлений ААС. Сравнительная характеристика временных отрезков симптоматики ААС показала существенное уменьшение длительности таких проявлений алкогольной абстиненции, как гипергидроз, тремор рук, продолжительность тошноты и отсутствие аппетита, субъективное ощущение сердцебиения, головная боль и астения. Немаловажным стоит признать и тот факт, что на фоне уменьшения длительности симптомов ААС за счет терапии Мелаксеном наблюдается параллельное улучшение субъективного физического состояния. Однако следует отметить, что назначение Мелаксена при купировании ААС производилось в составе комплексной терапии как дополнение к существующим стандартным дезинтоксикационным мероприятиям.

Исходя из приведенных фактов, можно сделать вывод, что назначение экзогенного мелатонина в качестве заместительной терапии привело к коррекции патологи-

ческих состояний, вызванных недостатком этого гормона в организме, чем, очевидно, и обусловило его высокую терапевтическую эффективность. О том, что недостаточность мелатонина в период ААС очень высока, может свидетельствовать наблюдение, что наилучшее купирование десинхроноза и инсомнии происходило при назначении 9 мг (3 таблетки Мелаксена), а не 6 мг в сутки. Видимо, именно эта доза экзогенного мелатонина, восполняя нехватку собственного гормона у больных хроническим алкоголизмом, вызывала наиболее адекватное восстановление утерянных функций. Одномоментное назначение других снотворных препаратов в этот период считается нецелесообразным [10, 13].

В последние годы стали доступны и результаты отдельных экспериментальных исследований, согласно которым мелатонин может являться перспективным гепатопротектором за счет собственных антиоксидантных и противовоспалительных свойств, что на фоне алкогольного поражения печени делает его назначение еще более оправданным [36].

Выводы

1. Представляется весьма перспективным дальнейшее изучение действия мелатонина в качестве корректора внутреннего десинхроноза и инсомнических нарушений у больных с АЗ – как на этапе развития рецидивов, так и на этапе стабилизации ремиссии.

2. К очевидным преимуществам мелатонина стоит отнести высокую безопасность (в том числе при применении дозировок, в несколько раз превышающих рекомендованные производителем), безрецептурный отпуск в аптеках и сравнительно невысокую стоимость курса лечения.

3. Мелатонин не вызывает зависимости даже при длительном применении. В связи с этим вполне оправданным можно признать продолжение изучения эффектов Мелаксена у пациентов с АЗ при абстинентном синдроме легкой степени тяжести, которая в практической деятельности врача амбулаторной службы представлена достаточно часто.

4. Применение Мелаксена в сочетании с витаминотерапией и дезинтоксикацией может оказаться вполне обоснованным и достаточным в лечении ААС.

Список использованной литературы

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости. Руководство по наркологии. 2002; 1: 33–41.

2. Артемчук А.Ф. Хронобиология в наркологии: сезонные колебания обострений алкогольной зависимости и госпитализаций, а также внутрибольничных рецидивов среди городских и сельских жителей. Наркология. 2004; 7: 7–16.

3. Батурин В.А., Быков Ю.В. Нарушение циркадных ритмов у больных хроническим алкоголизмом. Здоровье как междисциплинарная проблема. Сб. науч. трудов. Ставрополь: СтГМА, 2002; с. 454–7.

4. Белкин А.И., Салахова Н.С., Маликова З.М. Эндокринные расстройства у больных алкоголизмом. Мед. журн. Узбекистана. 1990; 9: 23–5.

5. Боровина Н.И., Насташинская Л.М. Патоморфологические изменения эпифиза при хроническом алкоголизме. Врачеб. дело. 1990; 8: 80–3.

6. Быков Ю.В., Батурин В.А. Применение мелатонина для терапии алкогольного абстинентного синдрома. Методические рекомендации. Ставрополь: СтГМА, 2005; с. 8.

7. Быков Ю.В., Батурин В.А. Коррекция мелатонином инсомнических расстройств у больных с синдромом зависимости от алкоголя. Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2004; с. 79–80.

8. Быков Ю.В., Батурин В.А. Применение мелатонина для коррекции десинхроноза, вызванного хронической алкогольной интоксикацией. Проблемы и перспективы клинической фармакологии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под ред. проф. Н.Б.Сидоренковой. Барнаул, 2004; с. 364–6.

9. Быков Ю.В., Батурин В.А. Влияние мелатонина на циркадианный ритм температуры тела у больных с алкогольным абстинентным синдромом. Клиническая фармакология – от теории к практике. Сб. науч. трудов. Под ред. проф. В.А.Батурина. Ставрополь, 2005; с. 116.

10. Быков Ю.В. Применение мелатонина для терапии алкогольного абстинентного синдрома. Материалы 13-й итоговой (межвузовской) научной конференции студентов и молодых ученых. Ставрополь: СтГМА, 2005; с. 414–6.

11. Быков Ю.В. Влияние мелатонина на циркадианный ритм артериального давления при алкогольном абстинентном синдроме. 9-я ежегодная неделя медицины Ставрополья. Материалы конференции врачей. Ставрополь, 2005; с. 95.

12. Быков Ю.В. Новые возможности в лечении нарушений сна у больных хроническим алкоголизмом. Клиническая фармакология – от теории к практике. Сб. науч. трудов. Под ред. проф. В.А.Батурина. Ставрополь, 2005; с. 117.

13. Быков Ю.В. Хронобиологический подход к коррекции алкогольного абстинентного синдрома с использованием экзогенного мелатонина: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2005.

14. Ванчакова Н.П. Алкоголизм в соматической клинике. Профилакт. и клин. медицина. 2011; 2 (1): 50–4.

15. Гофман А.Г., Орлова М.А., Меликсетян А.С. Алкогольные психозы: клиника, классификация. Соц. и клин. психиатрия. 2010; 20 (1): 5–12.

16. Ерышев О.Ф. Этапы течения ремиссий при алкоголизме и профилактика рецидивов: Дис. ... в виде науч. доклада д-ра мед. наук. СПб., 1998.

17. Киржанова В.В. Основные тенденции заболеваемости алкоголизмом и наркоманиями в Российской Федерации. Всероссийская научно-практическая конференция «Совершенствование организации и оказания наркологической помощи населению». М., 2011.

18. Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Бураков А.М. и др. Сравнительная эффективность применения препаратов, влияющих на глутаматергическую нейротрансмиссию, для купирования алкогольного абстинентного синдрома. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. 2009; 1: 37–43.

19. Латенков В.П. Хронобиологические исследования влияния алкоголя на обмен веществ. Биологические основы алкоголизма: Сб. науч. трудов. М., 1984; с. 92–9.

20. Маньковская И.В. Изучение гормонального статуса в динамике абстинентного синдрома у больных опийной наркоманией и алкоголизмом. Рос. психиатр. журн. 1999; 1: 11–3.

21. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Мартынов А.Ю. Соматические нарушения при алкоголизме. Психические расстройства в общей медицине. 2008; 3: 15–7.

22. Пятницкая И.Н., Иванов В.И. Диагностическое значение нарушений физиологических ритмов при токсикоманиях. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1981; с. 102–4.

23. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Алкоголизм. Практ. пособие для врачей. М.: Медицина, 2007.

24. Яворский А.И., Любимов Б.И. О хронобиологическом аспекте механизма действия солей лития при экспериментальном алкоголизме. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1978; 8: 194–7.

25. Arendt J. Safety of melatonin in long-term use (?). J Biol Rhythms 1997; 12: 673–81.

26. Becker HC. Alcohol withdrawal: neuroadaptation and sesitization. CNS Spectrums 1999; 4: 38–65.

27. Bezzegh A. Alcohol withdrawal and prolactin. Acta Physiol 1990; 75: 33–4.

28. Brower KJ, Conroy DA, Kurth ME et al. Ramelteon and improved insomnia in alcohol-dependent patients: a case series. J Clin Sleep Med 2011; 7 (3): 274–5.

29. Cameron JH, Kennaway DJ. Thermoregulatory and soporific effects of very low dose melatonin injection. Am J Physiol Endocrinol Metab 1999; 276: E249–E254.

30. Danel T, Touitou Y. Alcohol, chronobiology and sleep. Article in French. Pathol Biol (Paris) 2001; 49 (9): 726–31.

31. Danel T, Touitou Y. Chronobiology of alcohol: from chronokinetics to alcohol-related alterations of circadian system. Chronobiol Int 2004; 21 (6): 923–35.

32. Derk D, Steven WL. Functional Genomics of Sleep and Circadian Rhythm. J Appl Physiol 2002; 92: 852–62.

33. Eastman CI, Stewart KT, Weed MR. Evening alcohol consumption alters the circadian rhythm of body temperature. Chronobiol Int 1994; 11; 141–2.

34. Fonzi S, Solinas GP, Costelli P et al. Melatonin and cortisol circadian secretion during ethanol withdrawal in chronic alcoholics. Chronobiologia 1994; 21: 109–12.
35. Fonzi S, Solinas GO, Costelli P et al. Melatonin and cortisol circadian secretion during ethanol withdrawal in chronic alcoholics. Chronobiologia 1994; 21: 109–12.
36. Hu S, Yin S, Jiang X et al. Melatonin protects against alcoholic liver injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis. Eur J Pharmacol 2009; 616 (1–3): 287–92.
37. Lejoyeux M, Solomon J, Ades J. Benzodiazepine treatment for alcohol – dependent patient. Alcohol and Alcohol 1998; 33 (6): 563–75.
38. Majumdar SK, Miles A. Disturbed melatonin secretion in chronic alcoholism and withdrawal. Clin Chem 1987; 33: 1291.
39. Mukai M, Uchimura N, Hirano T et al. Circadian rhythms of hormone concentrations in alcohol withdrawal. Psychiatry Clin Neurosci 1998; 52: 238–40.
40. Richardson GS, Zee PC, Wang-Weigand S et al. Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. J Clin Sleep Med 2008; 4: 456–61.
41. Rupp TL, Acebo C, Carskadon MA. Evening alcohol suppresses salivary melatonin in young adults. Chronobiol Int 2007; 24 (3): 463–70.
42. Sano H, Suzuki Y, Ohara K et al. Circadian variations in plasma monoamine metabolites level in alcoholic patients: A possible predictor of alcohol withdrawal delirium. Progin Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1994; 18: 741–52.
43. Sateia MJ, Kirby-Long P, Taylor JL. Efficacy and clinical safety of ramelteon: an evidence-based review. Sleep Med Rev 2008; 12: 319–32.
44. Schmitz MM, Sepandi A, Pishler PM, Rudas S. Disrupted melatonin secretion during alcohol withdrawal. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1996; 20: 983–95.
45. Steindl PE et al. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. Ann Intern Med 1995; 123 (4): 274–7.
46. Stevens RG, Davis S, Mirick DK et al. Alcohol consumption and urinary concentration of 6-sulphatoxymelatonin in healthy women. Epidemiology 2000; 11: 660–5.
47. Wetterberg L, Aperia B, Gorelik DA et al. Age, alcoholism and depression are associated with low levels of urinary melatonin. J Psychiatr Neurosci 1992; 17: 215–24.

Индекс лекарственных препаратов:
Мелатонин: Мелаксен (ЮНИФАРМ, Инк.)