

УДК 616.379-008.64-008.9-06:616.8-009.836]-085

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1260>

Кравчун П.П., Дунаєва І.П., Кравчун Н.О.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Особливості застосування мелатоніну пролонгованого вивільнення у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) та пов'язані з ним ускладнення є одними із головних причин смертності в усьому світі. За даними Міжнародної діабетичної федерації очікується, що до 2045 року від цукрового діабету страждатимуть близько 700 мільйонів осіб. ЦД є прогресуючим хронічним захворюванням, яке вражає різні системи організму і може призвести до серйозних ускладнень фізичного здоров'я. Показано, що ЦД 2-го типу (ЦД 2) пов'язаний з більшою частотою розладів сну, які можуть бути наслідком самої хвороби або виникати через вторинні ускладнення чи супутні захворювання, пов'язані з діабетом. Разом з тим епідеміологічні дані свідчать про вищий ризик ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 в осіб із меншою тривалістю та поганою якістю сну. Тому у межах комплексного медичного обстеження при наявному ЦД 2 і для груп ризику його розвитку рекомендованими є оцінка якості сну, його розладів та їх фармакологічна корекція. Серед фармакотерапевтичних засобів для лікування порушень сну особливу увагу привертає мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) — індоламін, гормон епіфіза, який синтезується в організмі людини та назва якого пов'язана зі здатністю гормону агрегувати гранули пігменту меланіну. Встановлено, що мелатонін безпосередньо бере участь у багатьох біологічних процесах та обмежує окиснювальний стрес як позаклітинно, так і внутрішньоклітинно. Ендогенний мелатонін має лінійну кінетику, період напіввиведення звичайної форми мелатоніну зі швидким вивільненням перебуває в межах від 45 до 65 хв, він швидко метаболізується і повністю виводиться через 3–4 години. Наразі представлені форми мелатоніну пролонгованої дії у дозуванні 1 та 2 мг, які забезпечують повільніше та триваліше всмоктування, пікова доза в них відстроєна та має меншу величину, а рівні підтримуються від 8 до 10 годин. Це відповідає кривій фізіологічної секреції ендогенного мелатоніну. Оскільки доза мелатоніну у формах із подовженим вивільненням значно менша, ніж у формах зі звичайним вивільненням, це допоможе знизити ймовірність появи побічних ефектів, у тому числі у хворих на ЦД 2 та у групах ризику його розвитку.

Ключові слова: мелатонін; пролонговане вивільнення; цукровий діабет 2-го типу; режим сну

Цукровий діабет (ЦД) та пов'язані з ним ускладнення є одними із головних причин смертності в усьому світі. Міжнародна діабетична федерація оцінила, що до 2045 року від цукрового діабету страждатимуть близько 700 мільйонів людей [1]. ЦД є прогресуючим хронічним захворюванням, яке вражає різні системи організму і може призвести до серйозних ускладнень фізичного здоров'я [2], включно з мікросудинними (нефропатія, ретинопатія, нейропатія) та макросудинними ускладненнями (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання, інсульт та захворювання периферичних судин тощо). Показано, що ЦД 2-го типу (ЦД 2) пов'язаний

з більшою частотою розладів сну, які можуть бути наслідком самої хвороби або виникати через вторинні ускладнення чи супутні захворювання, пов'язані з діабетом [3]. Хворі на ЦД повідомляють про більшу частоту безсоння, поганої якості сну, надмірної денної сонливості та частіше використання снодійних препаратів [4]. Порушення сну можуть бути наслідком самої хвороби або фізичних ускладнень та проявів хвороби, таких як периферична нейропатія та поліурія.

З іншого боку, епідеміологічні дані свідчать про вищий ризик ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 в осіб із меншою тривалістю сну (< 5–6 год/ніч), а також в

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кравчун Павло Павлович, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; факс: +380 (57) 700-41-42; e-mail: pp.kravchun@kntmu.edu.ua; контактний тел.: +380 (67) 445-62-81

For correspondence: Pavlo Kravchun, MD, Professor, Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv national medical university, Nauki ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; fax: +380 (57) 700-41-42; e-mail: pavel.kravchun@gmail.com; phone +380 (67) 445-62-81.

Full list of authors information is available at the end of the article.

осіб із поганою якістю сну. Дослідження також засвідчують вищий ризик ожиріння та ЦД 2 в осіб із збільшеною тривалістю сну (≥ 9 год/добу). Категорії порушень сну, які сприяють ожирінню та ЦД2, включають: зміни тривалості сну, хронічне обмеження сну та надмірний сон; зміни в архітектурі сну; фрагментацію сну; розлади та порушення циркадного ритму (тобто позмінна робота); обструктивне апное сну [5]. Разом з тим поточний спосіб життя поступово прогресує до збільшеної активності вночі та сидячого денного режиму, що також призводить до порушення циркадного ритму [6].

Продемонстровано, що порушення сну є значущими факторами ризику ЦД зі ступенем впливу, подібним до такого, що справляють традиційні фактори ризику. Труднощі із засинанням збільшують ризик ЦД 2 на 55 %, тоді як труднощі з підтриманням сну збільшують ризик на 74 %. Подібним чином ризик розвитку ЦД 2, пов'язаний із недостатньою (≤ 5 год/добу) або надмірною тривалістю сну (≥ 9 год/добу) чи виконанням позмінної роботи, був порівняним із фізичною неактивністю. Автори дійшли висновку, що порушення сну слід систематично враховувати в рекомендаціях щодо скринінгу, а також під час розробки стратегій профілактики ЦД 2 [7].

Тому оцінка якості сну та його розладів як частина комплексного медичного обстеження, а також фармакологічна корекція цієї патології є рекомендованими при наявному ЦД 2 і для груп ризику його розвитку [5].

Серед основних класів сучасних лікарських засобів (ЛЗ), які рекомендовані для фармакологічної корекції порушень сну, використовують препарати різних груп. ЛЗ, що виявляють снодійну активність, класифікують, з урахуванням принципу їх дії та хімічної будови, на похідні бензодіазепінового ряду: нітразепам, діазепам, лоразепам, феназепам, флуразепам, темазепам; препарати різної хімічної будови: золпідем, зопіклон; снодійні препарати з наркотичним типом дії, що містять гетероциклічні сполуки — похідні барбітурової кислоти (фенобарбітал, етамінал-натрій), та аліфатичні сполуки (хлоралгідрат) [8]. Також для нормалізації сну застосовують окремі препарати інших терапевтичних груп, які виявляють снодійний ефект: блокатори гістамінових H1-рецепторів (димедрол), засіб для наркозу (натрію оксibuтират), препарат гормону епіфіза — мелатонін [9], який заслуговує на особливу увагу завдяки природному походженню та різноманітності клінічних ефектів, особливо при ЦД 2, коли рівень цього гормону у хворих є зниженим [10].

Гормон мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) — це індоламін, виявлений у 1958 році в екстрактах шишкоподібної залози великої рогатої худоби. Назва «мелатонін» спочатку була пов'язана з його здатністю агрегувати гранули пігменту (меланін) у хроматофорах шкіри жаб і риб. Понад 30 років вважалося, що мелатонін виробляється виключно в шишкоподібній залозі тварин, у якій індоламін діє як нейрогормон. Однак на сьогодні відомо, що мелатонін також виробляється кількома організмами, що належать до доменів Eukarya та Bacteria. Його значне поширення підтверджує теорію про те, що цей індоламін є стародавньою молекулою, яка збереглася протягом еволюції всіх організмів [11].

Мелатоніну притаманна амфільність (коефіцієнт розподілу 1,2), оскільки він майже однаково дифундує у водному та ліпідному середовищі, що обумовлює його розподіл по всіх тканинах організму. Це потужна антиоксидантна молекула, яка ефективно поглинає майже будь-який кисень і азот [12].

Як багатofункціональна молекула, мелатонін безпосередньо бере участь у багатьох біологічних процесах та має антиейджингові, протизапальні та імунomodуючі властивості. Як антиоксидант мелатонін обмежує окиснювальний стрес як позаклітинно, так і внутрішньоклітинно за допомогою різноманітних механізмів, як-от пряме видалення радикалів, стимуляція активності та експресії антиоксидантних ферментів, підтримка синтезу та рециркуляції глутатіону, захист інших антиоксидантів та зниження активності прооксидантних ферментів [13].

Встановлено, що цей біогенний амін також позитивно впливає на проходження овуляції та поліпшує якість ооцитів, що сприяє настанню вагітності та народженню здорових дітей як у природних циклах, так і при безплідності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. У жінок репродуктивного віку до 40 років терапія мелатоніном поліпшує якість ооцитів і, в окремих випадках, дає можливість уникнути застосування донації ооцитів [14].

Мелатонін є необхідним для контролю циркадних ритмів здорового метаболізму. Існує два специфічні рецептори мелатоніну, MT1 і MT2, кодовані відповідно MTRN1A і MTRN1B [14]. Коли мелатонін зв'язується з MT1 і MT2, субодиниці α і β/γ дисоціюють, запускаючи сигнальні шляхи, які включають аденілатциклазу, фосфоліпазу C і фосфоліпазу A2. Показано, що порушення передачі сигналів мелатоніну бере участь у розвитку ЦД 2, спричиненого інсулінорезистентністю [15]. Слід згадати важливість мелатоніну і для секреції метаболічних гормонів лептину та греліну для регуляції насичення та апетиту. Лептин регулює анорексигенну реакцію шляхом впливу на продукцію нейропептидів та нейротрансмітерів. Регуляція апетиту і насичення, використання та витрат енергії забезпечується завдяки складній нейрогуморальній системі з каскадною дією і багатьма зворотними зв'язками. Нещодавно було показано, що передача сигналів MT1 може модулювати передачу сигналів лептину. Встановлено, що щури з дефіцитом мелатоніну мали резистентність до лептину та в них збільшувалася маса тіла, і ці дефекти були ліквовані введенням мелатоніну [16].

Таким чином, комбінація хронобіотичних і цитопротекторних ефектів мелатоніну може бути інноваційною стратегією в лікуванні ЦД 2, оскільки доведено, що в цій когорті пацієнтів у більшості випадків спостерігається знижена нічна продукція мелатоніну порівняно з особами без діабету [17]. Декілька досліджень показали, що разова доза мелатоніну у здорових жінок у постменопаузі та пременопаузі (1 та 5 мг відповідно) погіршує показники тесту на толерантність до глюкози вранці та ввечері [18]. З іншого боку, лікування мелатоніном пролонгованої дії (2 мг) протягом 5 місяців знижує рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) і поліпшує контроль глікемії. Крім

того, застосування мелатоніну (6 мг) протягом 3 місяців привело до кращого контролю глікемії у пацієнтів із ЦД 2 [17]. У пацієнтів із погано контрольованим ЦД 2 додавання мелатоніну (10 мг) і ацетату цинку (50 мг) до метформіну привело до кращої відповіді тканин на метформін [10]. У пацієнтів із ожирінням прийом мелатоніну (3 мг/день) протягом 12 тижнів поліпшував чутливість до інсуліну, а також загальне самопочуття [19].

Оскільки окиснювальний стрес відіграє важливу роль в індукції різноманітних ускладнень при ЦД 2, мелатонін завдяки антиоксидантній активності ефективно його послаблює. Крім того, цей гормон захищає бета-клітини підшлункової залози з низьким умістом антиоксидантів шляхом нейтралізації активних форм кисню [20]. Також мелатонін може відігравати потенційну роль у кращому контролі глікемії через підвищення чутливості до інсуліну та зниження рівня глюкози натще [17].

Застосування мелатоніну підліткам, дітям і недоношеним немовлятам з різними захворюваннями не виявило значних побічних ефектів, за винятком використання високих доз препаратів або багаторазового введення [17]. Відзначався ефект при пероральному застосуванні мелатоніну щодо полегшення задишки (3 мг на добу протягом 3 місяців) у дорослих пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легень і для захисту пацієнтів від депресії та тривоги після операції з приводу раку молочної залози (6 мг на добу протягом 3 місяців), серйозні побічні ефекти при цьому були відсутні [20]. Однак у деяких дослідженнях є повідомлення щодо незначних побічних ефектів, таких як короткочасне запаморочення, головний біль, оніміння, парестезія рук або ніг і погіршення задишки при пероральному застосуванні [21, 22]. Застосування мелатоніну (9 мг препарату уповільненого вивільнення на день протягом 4 тижнів) для поліпшення якості сну дітей з епілепсією мало деякі побічні ефекти, зокрема ранкову сонливість, шлунково-кишкові симптоми, посилення енурезу, головний біль, запаморочення, діарею, висипання та гіпотермію [23].

Оскільки мелатонін в основному метаболізується цитохромом P450 (CYP) 1A2 і CYP2C19, слід мати на увазі, що інгібітори цих ферментів призводять до підвищення концентрації мелатоніну в організмі [24]. Мелатонін знижує артеріальний тиск і рівень глюкози, тому пацієнтам, які отримують антигіпертензивні або цукрознижувальні препарати, під час призначення мелатоніну слід здійснювати корекцію їх дози. Оскільки застосування мелатоніну під час вагітності не вивчено, його призначення не рекомендується вагітним жінкам. Застосування мелатоніну жінками, які годують груддю, викликає сонливість удень у їхніх немовлят [17].

При пероральному прийомі мелатонін у дозах до 80 мг всмоктується швидко та відповідає кінетиці першого порядку [25], досягаючи максимальної концентрації в плазмі через 30–60 хвилин. Швидкість виведення мелатоніну з організму залежить від дози та шляху введення. Мелатонін розчинний у воді та жирах, легко проходить через тканини, клітини та клітинні компартменти. Період напіввиведення мелатоніну при пероральному прийомі становить приблизно 46–65 хв для

0,5–6 мг [25]. При пероральному застосуванні лише 10–15 % мелатоніну досягає системного кровообігу, а решта його метаболізується CYP1A2 до 6-гідроксимелатоніну та виводиться із сечею після кон'югації з сульфатом або глюкуроною кислотою [17, 25]. Слід зазначити, що у дітей елімінація мелатоніну відбувається швидше, ніж у дорослих [26].

Низьке всмоктування зі шлунково-кишкового тракту та висока швидкість метаболізму роблять мелатонін препаратом із низькою біодоступністю. Через низьку біодоступність пропонуються інші шляхи введення, зокрема підшкірна ін'єкція, а також трансдермально, перорально, трансмукозально та інтраназально [25]. Ендогенний мелатонін має лінійну кінетику. Після екзогенного перорального введення препарату з негайним вивільненням період напіввиведення мелатоніну перебуває в межах від 45 до 65 хв. Мелатонін швидко метаболізується і повністю виводиться через 3–4 години [26].

Наразі в деяких країнах світу вже зареєстровані пероральні форми мелатоніну пролонгованої дії у дозуванні 1 та 2 мг. Загалом у формі з пролонгованим вивільненням відбувається затримка пікової дози, процес триває від 90 до 210 хв, залежно від типу лікарської форми. Період напіввиведення також може продовжуватися, досягаючи від 3,5 до 4 годин [27]. Таким чином, лікарські форми мелатоніну з пролонгованим вивільненням забезпечують повільніше та триваліше всмоктування, ніж форми з негайним вивільненням. При цьому пікова доза відстрочена та має меншу величину, а концентрація в крові підтримується від 8 до 10 годин, подібно до кривої фізіологічної секреції ендогенного мелатоніну. Тому мелатонін пролонгованої дії може імітувати фізіологічну криву секреції мелатоніну [28].

У цьому сенсі складно встановити концентрацію мелатоніну в плазмі крові, необхідну саме для сну, оскільки на сьогодні відсутні подібні дослідження. Припускаючи, що концентрації в плазмі крові, які перевищують пік ендогенного мелатоніну, є ефективними щодо викликання та підтримки сну, форми мелатоніну із подовженим часом вивільнення можуть бути ефективними протягом усього циклу сну [29, 30]. Попри те, що немає чіткого зв'язку між старінням і засвоєнням мелатоніну (хоча встановлено високий ступінь міжіндивідуальної варіабельності), також становить великий інтерес оцінка біодоступності мелатоніну у вікових групах, схильних до порушень сну [31, 32].

Нова форма мелатоніну пролонгованої дії схвалена як монотерапія для короткочасного лікування (до 3 тижнів) первинного безсоння, що характеризується низькою якістю сну, у пацієнтів віком ≥ 55 років [33]. Клінічні дослідження мелатоніну пролонгованої дії не виявили підвищеного ризику когнітивних порушень і психомоторних побічних явищ, таких як падіння, переломи та автомобільні аварії, які пов'язані з бензодіазепінами та іншими снодійними препаратами, особливо у літніх людей [34, 35]. При застосуванні мелатоніну рідко повідомлялося про запаморочення, втрату свідомості та падіння [36]. Наразі немає жодних доказів, які б свідчили про те, що мелатонін пролонгованої дії викликає толерантність, залежність, ефект відміни або

безсоння [37]. В одному з досліджень виявлено зниження ефективності через 2 тижні після припинення прийому мелатоніну, але характеристики сну все одно залишалися кращими, ніж до лікування [38].

Щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами перевага надається саме пролонгованим формам мелатоніну, оскільки флувоксамін підвищує концентрацію мелатоніну шляхом пригнічення метаболізму ферментів цитохрому P450 (CYP) 1A2 і 2C19. Тому слід уникати цієї комбінації лікарських засобів. Слід з обережністю призначати ці форми мелатоніну особам, які отримують циметидин (інгібітор CYP2D6), 5- або 8-метоксипсорален або терапію естрогеном (інгібітор CYP1A1 і 1A2), оскільки ці препарати також можуть підвищувати концентрацію мелатоніну. Теоретично можлива взаємодія з іншими інгібіторами CYP1A2 (наприклад, хінолоновими антибіотиками) та індукторами CYP1A2 (наприклад, карбамазепіном, рифампіцином, продуктами паління) [37]. Не слід використовувати пролонгований мелатонін з бензодіазепінами та спорідненими снодійними препаратами. Це підвищує ризик когнітивних і психомоторних несприятливих ефектів, а дані щодо ефективності цієї комбінації відсутні. Пацієнтам також слід уникати одночасного вживання алкоголю, оскільки це може вплинути на властивості пролонгованого вивільнення мелатоніну [29].

Рекомендоване дозування мелатоніну пролонгованої дії становить 1 таблетку (2 мг) один раз на день за 1–2 години до сну. Таблетки слід ковтати цілими після їжі, не подрібнювати, не розжовувати і не розділяти. Їжа сповільнює всмоктування мелатоніну, але не впливає на пікові концентрації або загальну поглинену кількість [35, 39].

Таким чином, форми мелатоніну із пролонгованою дією мають двоступеневий фармакокінетичний профіль, який демонструє вищі концентрації мелатоніну в плазмі порівняно з ендогенним мелатоніном. Фаза вивільнення пролонгованого мелатоніну триває довше, ніж у звичайних форм. Це робить форми мелатоніну із модифікованим вивільненням дуже перспективними терапевтичними формами не тільки для індукції сну, але й для його підтримки. Окрім лікування розладів сну, мелатонін у пролонгованій формі також може вплинути на поліпшення прогнозу основного захворювання. Ймовірно, це пов'язано з потенційною протизапальною та антиоксидантною дією цієї сполуки. Пролонгована форма мелатоніну має більш широкий діапазон у часі для прийому, що створює додаткові зручності та перевагу. Призначати мелатонін слід із урахуванням можливих взаємодій з іншими лікарськими засобами, які приймає пацієнт, а також побічних явищ і протипоказань у кожному конкретному випадку. Оскільки доза мелатоніну у формах із подовженим вивільненням значно менша, ніж у формах зі звичайним вивільненням, це допоможе знизити ймовірність появи побічних ефектів, у тому числі у хворих на ЦД 2 та у представників із групи ризику розвитку цієї хвороби.

При підготовці цього огляду пошук літератури проводився в MEDLINE (через PubMed), EMBASE, центральній базі даних Cochrane та базі даних Web of Science з моменту їх створення до грудня 2022 року.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C., et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan. 183. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34879977.
2. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. *Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020 Mar. 10(1). 107–111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001. PMID: 32175717; PMCID: PMC7310804.
3. Nellaippan K., Preeti K., Khatri D.K., Singh S.B. *Diabetic Complications: An Update on Pathobiology and Therapeutic Strategies. Curr. Diabetes Rev.* 2022. 18(1). e030821192146. doi: 10.2174/1573399817666210309104203. PMID: 33745424.
4. Ogilvie R.P., Patel S.R. *The Epidemiology of Sleep and Diabetes. Curr. Diab. Rep.* 2018 Aug 17. 18(10). 82. doi: 10.1007/s11892-018-1055-8. PMID: 30120578; PMCID: PMC6437687.
5. Khandelwal D., Dutta D., Chittawar S., Kalra S. *Sleep Disorders in Type 2 Diabetes. Indian J. Endocrinol. Metab.* 2017 Sep-Oct. 21(5). 758–761. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_156_17. PMID: 28989888; PMCID: PMC5628550.
6. Koren D., O'Sullivan K.L., Mokhlesi B. *Metabolic and glyce-mic sequelae of sleep disturbances in children and adults. Curr. Diab. Rep.* 2015. 15. 562. DOI: 10.1007/s11892-014-0562-5.
7. Anothaisintawee T., Reutrakul S., Van Cauter E., Thakkintian A. *Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. Sleep Med. Rev.* 2016. 30. 11–24. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.
8. Proctor A., Bianchi M.T. *Clinical pharmacology in sleep medicine. ISRN Pharmacol.* 2012. 2012. 914168. doi: 10.5402/2012/914168. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23213564; PMCID: PMC3504423.
9. Cardinali D.P., Brown G.M., Pandi-Perumal S.R. *Melatonin's Benefits and Risks as a Therapy for Sleep Disturbances in the Elderly: Current Insights. Nat. Sci. Sleep.* 2022 Oct 14. 14. 1843–1855. doi: 10.2147/NSS.S380465. PMID: 36267165; PMCID: PMC9578490.
10. Patel R., Parmar N., Pramanik Palit S., Rathwa N., Ramachandran A.V., Begum R. *Diabetes mellitus and melatonin: Where are we? Biochimie.* 2022 Nov. 202. 2–14. doi: 10.1016/j.biochi.2022.01.001. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35007648.
11. Maugars G., Nourizadeh-Lillabadi R., Weltzien F.A. *New Insights Into the Evolutionary History of Melatonin Receptors in Vertebrates, With Particular Focus on Teleosts. Front Endocrinol. (Lausanne).* 2020 Sep 24. 11. 538196. doi: 10.3389/fendo.2020.538196. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 28. 11. 610274. PMID: 33071966; PMCID: PMC7541902.
12. Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A., Andersen L.P.H., Zhou Z., Galano A., et al. *Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. J. Pineal Res.* 2015. 59. 403–419. DOI: 10.1111/jpi.12267.
13. Pshenichnyuk S.A., Modelli A., Jones D., Lazneva E.F., Komolov A.S. *Low-Energy Electron Interaction with Melatonin and Related Compounds. J. Phys. Chem. B.* 2017 Apr 27. 121(16). 3965–3974. doi: 10.1021/acs.jpcc.7b01408. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28394598.

14. Mannino G., Pernici C., Serio G., Gentile C., Berteà C.M. Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals — An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22. 9996. <https://doi.org/10.3390/ijms22189996>.
15. Shen S., Liao Q., Wong Y.K., Chen X., Yang C., Xu C., Sun J., Wang J. The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2022 Jan 1. 18(3). 983-994. doi: 10.7150/ijbs.66871. PMID: 35173531; PMCID: PMC8771831.
16. Jockers R., Delagrèze P., Dubocovich M.L., Markus R.P., Renault N., Tosini G. et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br. J. Pharmacol.* 2016. 173. 2702-25. DOI: 10.1111/bph.13536.
17. Pourhanifeh M.H., Hosseinzadeh A., Dehdashtian E., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020 Apr 8. 12. 30. doi: 10.1186/s13098-020-00537-z. PMID: 32280378; PMCID: PMC7140344.
18. Behram K.Y., Guntekin U., Tosun V., Korucuk N., Bozdemir M.N. Melatonin protects against streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy by the phosphorylation of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A). *Cell Mol. Biol.* 2018. 64(14). 47-52. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.14.8>.
19. Sun H., Wang X., Chen J., Gusdon A.M., Song K., Li L., Qu S. Melatonin Treatment Improves Insulin Resistance and Pigmentation in Obese Patients with Acanthosis Nigricans. *Int. J. Endocrinol.* 2018 Mar 12. 2018. 2304746. doi: 10.1155/2018/2304746. PMID: 29706998; PMCID: PMC5867607.
20. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F., de Bruin V.M., Nunes D.M., Pereira E.D., Cavalcante M.M., et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal Res.* 2012. 53(3). 238-44. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
21. Hansen M.V., Andersen L.T., Madsen M.T., Hageman I., Rasmussen L.S., Bokmand S., et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014. 145(3). 683-95. DOI: 10.1007/s10549-014-2962-2.
22. Jain S.V., Horn P.S., Simakajornboon N., Beebe D.W., Holland K., Byars A.W., et al. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med.* 2015. 16(5). 637-44. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.01.005.
23. Besag F.M.C., Vasey M.J., Lao K.S.J., Wong I.C.K. Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *CNS Drugs.* 2019. 33(12). 1167-86. DOI: 10.1007/s40263-019-00680-w.
24. Salehi B., Sharopov F., Fokou P.V.T., Kobylinska A., Jonge L., Tadio K., et al. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells.* 2019. 8. 7. DOI: 10.3390/cells8070681.
25. Andersen L.P., Werner M.U., Rosenkilde M.M., Harpsøe N.G., Fuglsang H., Rosenberg J., et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous melatonin in healthy volunteers. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 2016. 17. 8. DOI: 10.1186/s40360-016-0052-2.
26. Balduini W., Weiss M.D., Carloni S., Rocchi M., Sura L., Rossignol C., et al. Melatonin pharmacokinetics and dose extrapolation after enteral infusion in neonates subjected to hypothermia. *J. Pineal Res.* 2019. 66(4). e12565. DOI: 10.1111/jpi.12565.
27. Román Martínez M., García Aguilar E., Martín Vilchez 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 R. D.* 2022 Sep. 22(3). 235-243. doi: 10.1007/s40268-022-00394-3. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35918587; PMCID: PMC9433621.
28. Gooneratne N.S., Edwards A.Y., Zhou C., Cuellar N., Grandner M.A., Barrett J.S. Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults. *J. Pineal Res.* 2012. 52(4). 437-45. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00958.x.
29. Bologna C., Madonna P., Pone E. Efficacy of Prolonged-Release Melatonin 2 mg (PRM 2 mg) Prescribed for Insomnia in Hospitalized Patients for COVID-19: A Retrospective Observational Study. *J. Clin. Med.* 2021 Dec 14. 10(24). 5857. DOI: 10.3390/jcm10245857. PMID: 34945156; PMCID: PMC8705392.
30. Malow B.A., Findling R.L., Schroder C.M., Maras A., Bredy J., Nir T., Zisapel N., Gringras P. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2021 Feb. 60(2). 252-261.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2019.12.007.
31. Sorokman T., Makarova O., Ostapchuk V. Melatonin in the saliva of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(2). 100-103. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1154>.
32. Lee-Chiong T., Krieger A.C. Commemorative Issue: 15 Years of the Sleep Medicine Clinics Part 2: Medication and Treatment Effect on Sleep Disorders. Elsevier Health Sciences, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.07.001>.
33. Poza J.J., Pujol M., Ortega-Albás J.J., Romero O.; on behalf of the Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl. Ed).* 2018. 18. 200-7. English, Spanish. DOI: 10.1007/s40268-022-00394-3.
34. Wichniak A., Wierzbicka A., Gustavsson K., Szymd J. Melatonin in the treatment of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders — the principles of choosing the right time and dose of administration. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.* 2018. 34 (4). 263-283. DOI: 10.33450/fpn.2019.01.002.
35. Vural E.M., van Munster B.C., de Rooij S.E. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging.* 2014. 31(6). 441-51. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0178-0>.
36. Cardinali D.P., Brown G.M., Pandi-Perumal S.R. Can Melatonin Be a Potential “Silver Bullet” in Treating COVID-19 Patients? *Diseases.* 2020. 8. 44. DOI: 10.3390/diseases8040044.
37. Lemoine P., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J. Sleep Res.* 2007 Dec. 16(4). 372-80. doi: 10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x. PMID: 18036082.
38. Romero A., Morales-García J.Á., Ramos E. Melatonin: a multitasking indoleamine to modulate hippocampal neurogenesis. *Neural Regen. Res.* 2023 Mar. 18(3). 503-505. DOI: 10.4103/1673-5374.350189. PMID: 36018154; PMCID: PMC9727438.
39. Li T.Z., Hu J., Sun J.J., Huang X.Y., Geng C.A., Liu S.B., Zhang X.M., Chen J.J. Synthesis and biological evaluation of paeovitol D derivatives as new melatonin receptor agonists with antidepressant activities. *RSC Med. Chem.* 2022. 13. 1212-1224. <https://doi.org/10.1039/D2MD00427E>.

Отримано/Received 20.12.2022

Рецензовано/Revised 10.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2023 ■

Information about authors

Pavlo Kravchun, MD, Professor, Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: pavel.kravchun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7671-1077>.

Inna Dunaieva, PhD, Associate Professor at the Department of clinical pharmacology and internal medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ip.dunaieva@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3061-3230>.

Nonna Kravchun, MD, PhD, Professor, Department of endocrinology and pediatric endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: no.kravchun@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

P.P. Kravchun, I.P. Dunaieva, N.O. Kravchun
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Features of using prolonged-release melatonin in patients with type 2 diabetes

Abstract. Diabetes mellitus (DM) and its complications are one of the leading causes of death worldwide, with approximately 700 million people expected to suffer from DM by 2045, according to the International Diabetes Federation. DM is a progressive, chronic disease that affects various body systems and can lead to serious physical health complications. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been shown to be associated with a higher incidence of sleep disturbances, which may be due to the disease itself or secondary complications or comorbidities associated with DM. However, epidemiological evidence suggests a higher risk of obesity, metabolic syndrome, and T2DM in individuals with shorter sleep duration and poor quality of sleep. Therefore, an assessment of the quality of sleep, its disorders and their pharmacological correction is recommended as a comprehensive medical examination for existing T2DM and for groups at risk of its development. Among pharmacotherapeutic agents for the treatment of sleep disorders, melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) attracts special attention. It is indoleamine, a pineal

hormone synthesized in the human body, which name is related to the ability to aggregate melanin pigment granules. It has been found that melatonin directly participates in many biological processes and limits oxidative stress both extracellularly and intracellularly. Endogenous melatonin has linear kinetics, the half-life of the usual form of melatonin with rapid release ranges from 45 to 65 minutes, it is quickly metabolized and is completely excreted after 3–4 hours. Currently, 1 and 2 mg prolonged-release forms of melatonin are available, which provide slower and longer absorption, a delayed and lower peak dose, and levels maintained for 8 to 10 hours — similar to the physiological secretion curve of endogenous melatonin. Since the dose of melatonin in prolonged-release forms is much lower than in immediate release forms, this will help reduce the risk of possible side effects, including in patients with T2DM and in groups at risk of its development.

Keywords: melatonin; prolonged release; type 2 diabetes; sleep quality

Перцева Н.О.¹, Чурсінова Т.В.¹, Гришнякова А.А.²¹ Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна² ВСП «Університетська клініка» Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна

Гіпоренімічний гіпоальдостеронізм як прояв вегетативної нейропатії у пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу на фоні коронавірусної хвороби COVID-19. Клінічний випадок

Резюме. Коронавірусна хвороба COVID-19 нерідко супроводжується ускладненнями з боку ендокринної системи. Наведений клінічний випадок пацієнта з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, який переніс інфекцію COVID-19, після якої, по-перше, постала потреба у проведенні базисно-болюсної інсулінотерапії, по-друге, виникла виражена артеріальна гіпотензія. Механізм пошкодження β-клітин підшлункової залози у хворого є дискусійним. Проаналізувавши особливості перебігу ЦД, ми виявили гострий початок захворювання у віці 44 роки з вираженою гіперглікемією та кетозом, що потребувало проведення інсулінотерапії, надалі протягом тривалого часу потреба в інсулінотерапії була відсутня і пацієнт приймав метформін, маючи надмірну масу тіла, відсутність антитіл до антигенів β-клітин. Також неможливо виключити вплив SARS-CoV-2 на інкреторну функцію β-клітин підшлункової залози. Відповідно, інтерес становлять приклади з клінічної практики, аналіз яких допомагає зрозуміти не тільки механізм перебігу та прогресування цієї інфекції, але й діагностику та лікування її ускладнень. Нами описано рідкісний випадок розвитку гіпоренімічного гіпоальдостеронізму у пацієнта з ЦД 2-го типу після перенесеної інфекції COVID-19. Особливістю перебігу гіпоренімічного гіпоальдостеронізму була відсутність у пацієнта електролітних порушень за наявності вираженої артеріальної гіпотензії, супресії реніну та альдостерону. Ми вважаємо, що розвиток гіпоренімічного гіпоальдостеронізму був пов'язаний з прогресуванням хронічних ускладнень цукрового діабету, переважно автономної нейропатії на фоні інфекції COVID-19. З метою корекції виявлених порушень пацієнту було призначено замісну терапію мінералокортикоїдами. При доборі дози флудрокортизону проводився контроль артеріального тиску, симптомів затримки рідини та рівня електролітів. Пацієнт перебуває під наглядом протягом 14 місяців, потреба у проведенні замісної терапії флудрокортизоном зберігається до сьогодні. Практичним лікарям необхідно звертати увагу на діагностику вегетативних порушень, які різко знижують якість життя пацієнтів, є незалежним фактором серцево-судинної смертності.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; гіпоренімічний гіпоальдостеронізм; коронавірусна хвороба; вегетативна нейропатія; діагностика

Коронавірусна хвороба COVID-19 характеризується системним запаленням з ураженням різних систем організму людини, зокрема ендокринної, серцево-судинної, нервової, опорно-рухової. На тлі інфекції COVID-19 описані випадки розвитку тиреоїдитів, недостатності надниркових залоз, цукрового діабету (ЦД). COVID-19

призводить як до нових випадків розвитку ЦД, так і до декомпенсації вже наявного захворювання [1, 2]. На жаль, у літературі поки що недостатньо висвітлюються дані щодо нових випадків розладів ендокринної системи у хворих з COVID-19, оскільки ведення цієї категорії пацієнтів відбувається в основному на рівні спеціалістів