

Точка зрения: местные формы нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов

Е.Е.Васенина, О.С.Левин
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Боль – сложный физиологический (патофизиологический) феномен, с которым сталкиваются врачи абсолютно всех специальностей. По своей распространенности и частоте встречаемости болевые синдромы (БС), несомненно, занимают лидирующую позицию, ведь порядка 70% всех возможных заболеваний сопровождается той или иной степенью выраженности боли. Исходно задуманный природой «болевого сигнальный механизм», который должен выполнять функцию защиты, информируя о возможной «поломке» и неполадках в организме, ввиду несвоевременной диагностики и неадекватной коррекции приводит к инвалидизации, ограничению трудоспособности и значительному снижению качества жизни [1]. Дифференцированный и направленный подход в терапии боли позволяет предупредить ее хронизацию, избежать полипрагмазии, лишних затрат на лечение и сохранить качество жизни пациентов.

Боль является общим неспецифическим синдромом, имеющим единые патогенетические механизмы своего происхождения. В зависимости от органов и систем, провоцирующих БС, с данной проблемой могут столкнуться врачи любой специальности. Большая часть амбулаторного неврологического приема представлена пациентами с БС, среди которых две самые частые причины боли в целом – это головные боли и боли в области спины (люмбалгии, торакалгии, цервикалгии), а также больные с разными вариантами невропатий – как моно- (варианты компрессионно-ишемических невропатий), так и полиневропатий. Несомненно, нейрогенные механизмы участвуют в происхождении практически любого варианта БС, однако часто боль – это вторичное проявление патологического процесса, как, например, при туннельных невропатиях, диабетической полиневропатии и даже при считающейся традиционно неврологической проблеме – боли в спине. Все это обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов с участием врачей разных специальностей.

Боль в спине

Боль в спине – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В течение жизни она возникает у 60–90% населения и ежегодно отмечается у 25–40%. В большинстве случаев эпизод боли в спине оказывается кратковременным, однако примерно у 4% трудоспособного населения боль в спине служит причиной длительной временной утраты трудоспособности, а у 1% – стойкой утраты трудоспособности. Это вторая по частоте причина временной нетрудоспособности и пятая по частоте причина госпитализации [2].

Длительное время остеохондроз считался единственным причинным фактором боли в спине, однако данная концепция претерпела изменения в связи с большой ролью невертебральных причин в структуре боли: патология мышц и связок спины, поражение внутренних органов, брюшинного пространства, психические расстройства и т.д. [3]. Несмотря на некое «расширение» взглядов на проблему боли в спине, по-

прежнему остеохондроз рассматривается как самая частая причина боли в спине. По сути остеохондроз представляет собой дегенеративно-дистрофический каскад, возникающий на границе костной и хрящевой ткани. Как и любая костно-хрящевая ткань, структуры позвоночного столба с возрастом в норме могут претерпевать ряд изменений, связанных с обезвоживанием, нарушением трофики ткани, что может рассматриваться как естественная возрастная инволюция. Однако повторные травмы, избыточная статическая или динамическая нагрузка, наследственная предрасположенность приводят к ранней активации патологического каскада, способствуя скорости прогрессирования (см. рисунок).

Сам по себе остеохондроз не является источником боли и становится актуальным только в аспекте провокации БС. Это связано с тем, что по мере своего прогрессирования дегенеративно-дистрофический каскад охватывает все новые и новые структуры позвоночного столба, вовлекая за собой изменения мышечного, связочного аппарата, поражение невралических структур, что и становится неким пусковым фактором в появлении боли [2, 4]. Таким образом, на разных этапах остеохондроза в позвоночнике ведущую роль в развитии БС играют различные факторы и в зависимости от преимущественного поражения проявления БС имеют определенное клиническое своеобразие. Однако необходимо отметить, что «каскадность» дегенеративного процесса, взаимное отрицательное влияние предыдущих и последующих звеньев друг на друга формируют некий порочный круг, в котором «клиническая гетерогенность» боли несколько стирается.

Впервые БС по мере формирующейся протрузии возникает вследствие раздражения болевых рецепторов (ноцицепторов) наружных слоев фиброзного кольца и задней продольной связки. В качестве защитного механизма на этом этапе формируется мышечный спазм, обеспечивающий некий каркас и иммобилизацию поврежденного сегмента. Однако длительное мышечное напряжение и микротравматизация мышц в итоге приводят к трансформации саногенетического механизма в патогенетический, приводя к раздражению ноцицепторов непосредственно мышцы, что еще больше усугубляет БС.

Постепенное снижение высоты диска нарушает функционирование всего позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), включающего два смежных позвонка, соединенных межпозвоночным диском спереди и двумя фасеточными суставами сзади, с окружающими их мышцами и связками. Суставные фасетки в межпозвоночных суставах сдвигаются друг относительно друга, что может приводить к подвывиху и смещению позвонков (*спондилолистезу*). Возникающая в итоге нестабильность ПДС повышает чувствительность позвоночника к травме или резким движениям, ускоряет дегенеративные изменения, прежде всего артроз фасеточных суставов. Эти изменения часто остаются асимптомными, но при травме или избыточной нагрузке они способны стать источником боли [3–5].

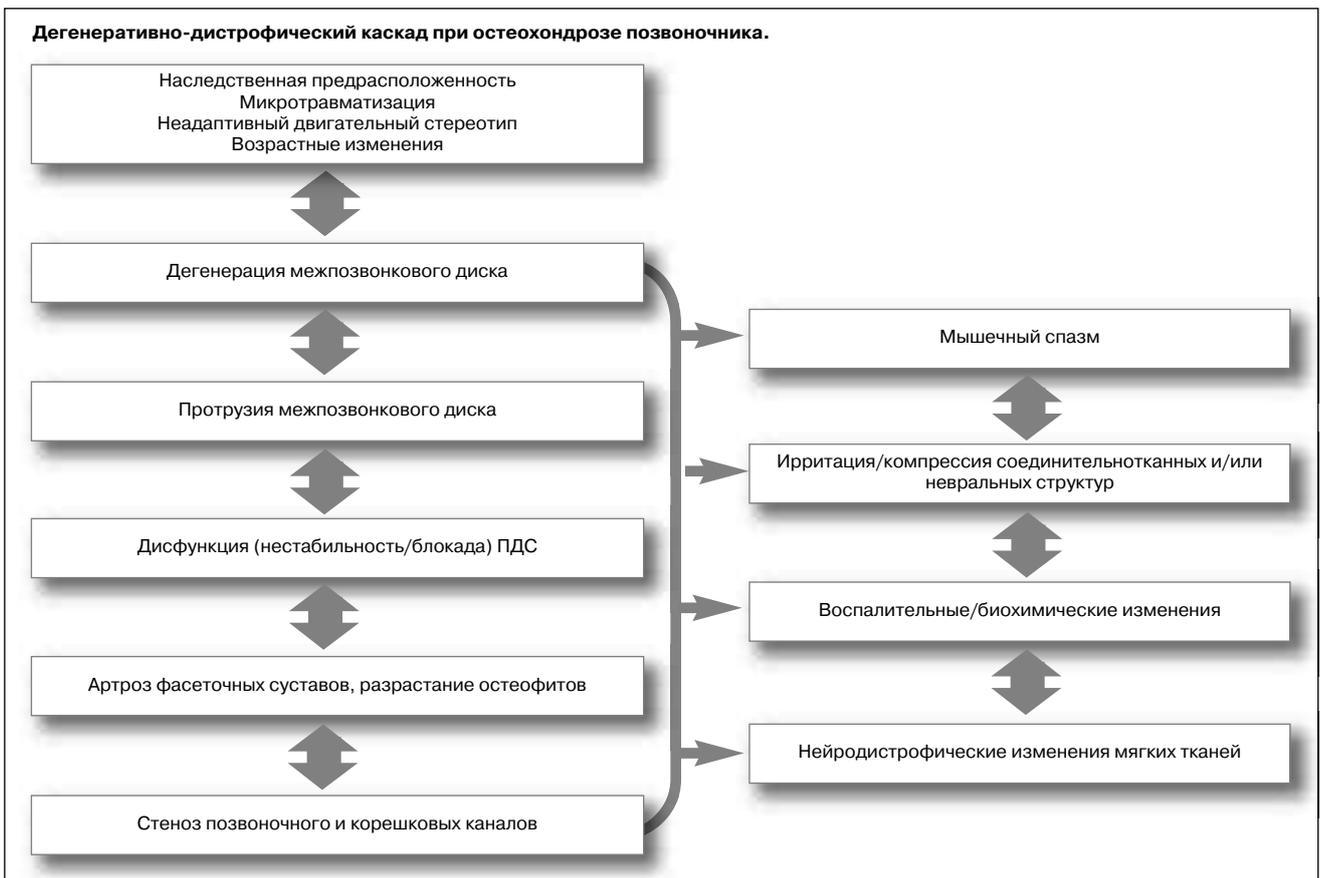
Важную роль в формировании боли играет развитие обратимой блокады ПДС, что клинически проявляется ограничением подвижности позвоночника, локальными и отраженными болями, дистрофическими изменениями соединительнотканых структур [2, 6]. С годами механическая стабильность ПДС и всего позвоночника восстанавливается за счет краевых разрастаний (остеофитов), фиброза дисков и капсулы, анкилоза фасеточных суставов, утолщения связок. Эти изменения завершают «дегенеративный каскад» в позвоночнике и иногда приводят к спонтанному стиханию боли. Однако одновременно они способны вызвать *стеноз позвоночного канала* с появлением синдрома перемежающей каудогенной хромоты.

Из трех основных механизмов развития боли (ноцицептивная, невралгическая и психогенная) ноцицептивная боль присутствует практически на любом этапе патогенетического каскада и будет рассмотрена более подробно. Пусковой механизм развития БС – выброс альгогенов (альго – боль) – веществ, запускающих болевой каскад в ответ на повреждение ткани. Согласно дегенеративно-дистрофическому каскаду первично альгогены начинают выделяться вследствие растяжения фиброзного кольца при формирующейся протрузии, что и является фактором повреждения. Альгогены могут выделяться из плазмы крови (брадикинин, каллидин), поврежденных тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, аденозинтрифосфат), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), эндотелия (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота), а также секретироваться из терминалей С-афферентов – нервных окончаний, ответственных за восприятие боли (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид). Нейропептиды, выделяемые из С-терминалей, исходно природой детерминированные на подавление воспалительной реакции, дополнительно могут способствовать выделению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, вызывать расширение сосудов и увеличивать их проницае-

мость («нейрогенное воспаление»), что в итоге приводит к еще большей активации С-афферентов (периферическая сенситизация) [1]. Этот факт усугубляют и структурная перестройка ноцицепторов, их симпатическая активация, меняя при этом порог раздражения и восприимчивости ноцицепторов к болевым стимулам в пользу уменьшения. Этот процесс затрагивает как непосредственно саму зону повреждения (на начальном этапе стенку фиброзного кольца), так и продолжается в рефлекторно спазмирующейся в ответ на повреждение мышце. Напряжение мышечной ткани приводит к нарушению в ней кровообращения, явлениям гипоксии и ацидоза [1, 3]. Таким образом, формируется дополнительное повреждение и в ткани мышцы также начинают выделяться медиаторы воспаления по тому же самому принципу, способствуя формированию уплотнений и триггерных точек, что в свою очередь может дополнительно изменять растяжения фиброзного кольца, тем самым не только усугубляя воспалительный процесс, но и формируя некий «порочный круг».

Принципы терапии

Лечение на этом этапе должно быть направлено на купирование воспалительной реакции и ликвидацию дополнительного мышечного напряжения. Для достижения первой цели традиционно применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ненаркотические анальгетики, которые направлены в первую очередь на снижение выброса альгогенов. Механизм действия НПВП основан на подавлении фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая участвует в синтезе простагландинов из арахидоновой кислоты. ЦОГ может существовать в двух основных изоформах – ЦОГ-1, которая присутствует в естественных физиологических условиях во всех здоровых тканях, и ЦОГ-2, которая формируется в условиях воспаления [2, 7, 8]. Подавление синтеза простагландинов ЦОГ-2 и является основной мишенью направленного действия. Большинство НПВП подавляет как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, с чем и связаны их традиционные побочные эффекты (по-



вреждение слизистых, риск кровотечений и т.д.). Препараты, в основном направленные на блокирование патологической ЦОГ-2 (коксибы), к сожалению, обладают риском кардиоваскулярных осложнений и чуть меньшим анальгетическим эффектом, что в условиях необходимости быстрого подавления боли также ограничивает их применение [7].

В первые сутки развития острого БС все мероприятия должны быть направлены на максимальное быстрое его купирование [3]. Это достигается назначением НПВП с максимальным противовоспалительным и анальгетическим действием, возможным проведением лечебно-медикаментозных блокад (ЛМБ) и наркотических анальгетиков при недостаточной эффективности. Основная задача лечения на этом этапе сводится не только к подавлению периферической сенситизации и асептического локального воспаления в поврежденной ткани, но и к ограничению возможной центральной сенситизации, когда в ответ на активацию и гиперчувствительность ноцицепторов в зоне повреждения развивается вторичная гипералгезия [1]. Этот феномен связан с повышением чувствительности (сенситизацией) центральных ноцицептивных нейронов и главным образом нейронов, располагающихся в дорсальных рогах спинного мозга. Сенситизированные нейроны имеют повышенную возбудимость и в ответ на предъявляемые раздражения не только генерируют разряды с увеличенной частотой, но и сохраняют усиленную активность более продолжительное время. Эти изменения уже напрямую коррелируют с возможностью хронизации БС, обуславливая необходимость назначения больших доз препаратов и применение средств, направленных на снижение возбудимости центральной нервной системы. Таким образом, воздействие на периферический компонент развития БС видится наиболее актуальной и важной задачей. Назначение НПВП и ЛМБ должно проводиться по часам и ориентироваться не на длительность действия препарата, а на возобновление боли [2]. Таким образом, формируется второе обязательное правило выбора «оптимального» НПВП – не только сила противовоспалительного и анальгетического действия, но и скорость периода полувыведения ($T_{1/2}$), так как кумуляция препарата в крови при частом назначении и длительном периоде выведения может значительно увеличивать риск побочных эффектов. В связи с этим «золотым стандартом» из НПВП остается препарат диклофенак (Вольгарен®) – при максимально «агрессивной» симптоматической активности он обладает коротким $T_{1/2}$, что при частом применении снижает риск побочного действия на фоне подавления ЦОГ-1 (см. таблицу).

Еще один важный аспект лечения острой боли – воздействие на мышечный компонент боли. Причем, кроме традиционно принятых миорелаксантов (толперизон, тизанидин, баклофен), которые должны быть наряду с анальгетиками назначены в первые часы [8, 9], важным моментом является и подавление элементов воспаления в мышечной ткани. В этом случае наряду с НПВП системного действия хорошо себя зарекомен-

довали местные формы, которые обеспечивают более быструю доставку действующего вещества в локальную зону, обладают минимальным количеством побочных реакций и могут безопасно использоваться для дополнительного воздействия на периферическую сенситизацию ткани [9]. Так, например, тот же Вольгарен® (диклофенак) при местном применении при относительно сопоставимой концентрации в зоне воспаления в плазме дает концентрацию в 50 раз меньше, чем при парентеральном и пероральном приеме, обеспечивая лучшее воздействие на миофасциальный компонент БС за счет более прицельного воздействия. Этим объясняется и крайне низкое количество побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта [9]. Данный факт крайне важен, так как вопреки общепринятому подходу к снижению риска влияния на желудочно-кишечный тракт путем назначения ингибиторов протонной помпы (омепразол) подобная тактика влияет только на профилактику желудочно-кишечных кровотечений, при этом часто пропуская негативный эффект и кровотечения из кишечника. Комбинация с местными формами Вольгарена в первые сутки лечения острой боли может позволить снизить дозу и кратность применения «больших форм», однако следует отметить – ни в коем случае не заменить их полностью. Кроме того, Вольгарен® для местного применения выпускается в широком диапазоне разных форм, что может обеспечить индивидуальный подбор для каждого пациента (Эмульгель®, пластырь, спрей). Для терапии боли в спине наиболее целесообразно использовать пластырь Вольгарен®, который действует в течение 24 ч, а также имеет большую концентрацию активного вещества (15 и 30 мг). Для мышечной боли можно также использовать Вольгарен® Эмульгель®.

При длительно текущем БС и риске центральной сенситизации к лечению должны быть присоединены антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и трициклические (наиболее выраженным противоболевым эффектом обладает amitriptилин, однако необходимо помнить об их неблагоприятных холинолитических побочных эффектах), антиконвульсанты и антиаритмики [3, 8, 10].

На более поздних этапах дегенеративно-дистрофического каскада (фасеточный синдром, блокада ПДС), когда уже не наблюдается такой реактивности БС, появляется тенденция к хронизации боли, постоянный прием НПВП ставится под сомнение ввиду малоэффективности и высокого риска побочных эффектов [2, 6]. В этом случае отдается предпочтение немедикаментозным методам воздействия (лечебная физкультура, бассейн, физиотерапия, формирование правильного «двигательного стереотипа»), которые в обязательном порядке должны присутствовать и при острой боли, и препаратам, снижающим центральную сенситизацию. Из обезболивающих в данном контексте препаратами выбора опять-таки могут быть местные формы (Вольгарен®), обеспечивающие возможность более длительного безопасного приема.

Основные эффекты НПВП

Препараты	Доза, мг/сут	Аналгезия	Воспаление	T_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч	Побочный эффект
Диклофенак	75–150	+++	+++	2–3	1–2,3	++
Ибупрофен	600–1800	++	++	1–2	1,8–2	++
Индометацин	50–200	++	+++	0,5–2	3–11	+++
Мелоксикам	7,5–15	++	++	4,9–6	15–20	+
Нимесулид	200–400	++	++	2–3	2–5	+
Целекоксиб	200–400	++	++	2–3	8–12	+
Эторикоксиб	60–180	++	++	1	22	+

Примечание. T_{max} – время наступления максимальной концентрации.

Следует отметить, что боль в спине вследствие остеохондроза трудно отнести к профессиональной сфере какой-то одной специальности. Учитывая, что к БС по сути приводит патология суставов, костной ткани, мышечного компонента, данный вопрос остается на стыке большого количества специальностей – неврологии, ревматологии, терапии, кинезиотерапии и др.

Компрессионно-ишемические невропатии

Еще одной «смежной» проблемой являются компрессионно-ишемические невропатии.

Более привычное слуху старое название «туннельные невропатии» в настоящий момент видится не совсем обоснованным, так как не отражает всего многообразия состояний, приводящих к развитию невропатии. Туннелем можно назвать врожденное анатомически узкое место прохождения нерва, которое при определенных условиях может способствовать его ущемлению. Однако развитие мононевропатии может происходить и вне исходно «узкого» места, например вследствие сдавления извне либо внутри деформированной, измененной структурой или объемным процессом. Нам видится более целесообразной следующая классификация компрессионно-ишемических невропатий:

1. Туннельные невропатии (при наличии исходного анатомического туннеля).
2. Мононевропатии вследствие сдавления извне («синдром парковой скамейки», «паралич медового месяца», «костыльный паралич»).
3. Мононевропатии вследствие внутренних причин (остеоартрозы, ревматоидный артрит, разные травмы и т.д.).

Подобное разделение отражает всю гетерогенность факторов, приводящих к развитию компрессионных невропатий: помимо особенностей труда, которые приводят к избыточной нагрузке, гипертрофии связок и сухожилий и могут способствовать «ущемлению» нерва, свою роль могут играть травмы, патологии костей и суставов (так, например, при ревматоидном артрите частота встречаемости карпального туннельного синдрома достигает 35,7%), остеоартрозы, подагра. Достоверно чаще компрессионно-ишемические невропатии встречаются при беременности, других гормональных перестройках, сахарном диабете. Существуют врожденные особенности, способствующие формированию «дополнительных туннелей», – супракондилярный отросток, аномалии строения *m. brachialis*, *m. brachioradialis*, дополнительные головки *m. flexor pollicis longus* или наличие отсутствующей в норме *m. epitrocchlearis*. Из приобретенных причин следует упомянуть возможное ущемление нерва опухолевыми образованиями (фибромы, шванномы), а также артериовенозными мальформациями и венозными фистулами.

Патогенез развития компрессионно-ишемических невропатий достаточно сложен и включает множество факторов [3, 11].

В результате воздействия общих и местных этиологических факторов возникает увеличение объема периневральной ткани (гиперплазия, гипертрофия связок и сухожилий, увеличение объема суставов, отеки, опухоли и т.д.), что нарушает взаимоотношение между структурами, непосредственно формирующими канал, и объемом его просвета. Повышающееся вследствие этого давление, а также прямое компремирующее воздействие помимо непосредственно нервного окончания вовлекают и сосудистые структуры (причем как артерии, так и вены). Нарушение венозного оттока, длительно существующая ишемия и гипоксия приводят к нарушению работы капиллярного русла, порозности эндотелия, способствуя проникновению белков и плазмы в межтканевое пространство, формируя отек и еще большее повышение интратуннельного давления

[11]. Таким образом, образуется «порочный круг», присутствующий любому туннельному синдрому, с формированием стойкого БС и снижением иннервации в зоне поврежденного нерва. Схожие изменения формируются и при «динамических» невропатиях вследствие нарушения физиологической подвижности нерва (гиперфиксация), и при стереотипных монотонных движениях (профессиональные невропатии). Повреждение нерва, повышение давления, гипоксия ткани, отек – все это приводит к раздражению ноцицепторов, выбросу альгогенов и запуску описанной реакции [11].

Подход к лечению компрессионно-ишемических невропатий должен быть комплексным. Первичным звеном в терапии должна стать иммобилизация конечности для предупреждения дальнейшей травмы нерва. При истинных туннельных невропатиях, особенно карпальном и кубитальном туннельных синдромах, при наличии выраженных гипертрофий больным показано хирургическое лечение с надсечением связок и освобождением нерва из туннельной «ловушки». Альтернативным вариантом терапии могут быть медикаментозные блокады с местными анестетиками и кортикостероидами, что позволяет уменьшить отек, подавить воспалительную реакцию и снизить интратуннельное давление. Однако эффективность данной методики ограничена истинно туннельными невропатиями, кроме того, процедуру нельзя проводить часто, а провоцирующий фактор удается элиминировать лишь в ограниченном числе компрессионно-ишемических невропатий. Эндогенные причины невропатий, такие как остеоартроз, ревматоидный артрит, требуют более широкого подхода. И в этом случае блокады оказываются эффективными, но хроническое течение процесса, постоянная провокация боли требуют подбора альтернативных методик. НПВП, оказывая противовоспалительное, анальгетическое действие, способствуя уменьшению отека, несомненно, показаны в этом случае. Однако выбор препарата должен базироваться на адекватной оценке ожидаемой пользы и риска побочных эффектов. Необходимость длительного применения, четкая локализация зоны повреждения и частое сочетание с патологией суставов делают местные формы НПВП средством выбора. Так, например, местные формы Вольгарен[®], являющиеся препаратами 1-й линии в лечении остеоартрита с 2007 г. в США (согласно рекомендации Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США – FDA) и с 2008 г. в Англии (согласно рекомендации NICE) [12], могут быть хорошей альтернативой как в непосредственной терапии провоцирующего фактора, так и в лечении последствий, приводящих к развитию невропатии. В данном случае наиболее целесообразным видится использование препарата Вольгарен[®] Эмульгель[®], имеющего две базовые концентрации (1 и 2%), что позволяет не только варьировать кратность применения препарата, но и иметь возможность выбора в зависимости от интенсивности БС [9].

При появлении невропатической боли (жгучие, стреляющие, острые) при туннельных невропатиях необходимо использовать препараты, влияющие на центральную сенситизацию, – антиконвульсанты и антидепрессанты. При сформированном дефиците в зоне иннервации нерва обсуждается вопрос назначения витаминов группы В и средств, усиливающих холинергическую передачу.

*Опубликовано при поддержке
ООО «Новартис Консьюмер Хелс»*

Литература

1. Кузюшкин М.А. Патогенетическое обоснование принципов лечения соматогенных болевых синдромов.
2. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. *Cons. Med.* 2004; 6 (8).
3. Левин О.С., Штульман Д.Р. *Неврология: справочник практического врача. 9-е изд., доп. и перераб.* М.: МЕДпресс-информ, 2013; с. 183–200.

4. Ляшенко ЕА, Жезлов МА, Левин ОС. Острая боль в спине: алгоритмы диагностики и терапии. *Фарматека*. 2013; 13: 87–94.
5. McCulloch JA, Transfeldt EE. *Macnab's Backache*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
6. Quintero S, Manusov EG. The disability evaluation and low back pain. *Prim Care* 2012; 39 (3): 553–9. Doi: 10.1016/j.ppop.2012.06.011.
7. Feldman M, McMbon AT. Do COX-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132: 134–43.
8. Gerster JC. Medical treatment of low back pain according to evidence-based medicine. *Praxis (Bern 1994)* 2000; 89 (15): 619–23.
9. Brunner M, Dehghanyar P, Seigfried B et al. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 573–7.
10. Hall H. *Back pain. Neurological therapeutics: principles and practice*. JH. Noseworthy (eds). London: Martin Dunitz, 2003.
11. Новиков АВ, Щедрин МА, Мотьякина ОП. Современные представления об этиологии и механизмах патогенеза компрессионно-ишемических невропатий верхних конечностей (обзор литературы). *Вопросы травматологии и ортопедии*. 2012; 3 (4): 35–9.
12. Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Topical NSAIDs for acute pain in adults (Review)* Copyright© 2012. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
13. Bogduk N, McGuirk B. *Medical management of acute and chronic low back pain*. Amsterdam: Elsevier, 2002.

Роль мелатонина в лечении бессонницы и циркадных нарушений сна

Р.В.Бузунов

ФГБУ Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ

Мелатонин – как много в этом слове... Данная фраза постоянно всплывала в моей голове во время подготовки к написанию этого материала. Статей о мелатонине написано тысячи, обзоров – сотни, книг – десятки. Спектр мнений порой диаметрально противоположный. Апологеты приписывают ему чудодейственные свойства и считают его чуть ли не эликсиром жизни. Критики говорят, мало что доказано, и эффект плацебо никто не отменял.

В рамках данной статьи я выскажу собственное мнение о проблеме. Приверженцы доказательной медицины тут же могут обвинить меня в том, что факты нужно подтверждать источниками, а мнение эксперта – самый низкий уровень доказательности. Отчасти это правда, но, как я уже говорил, по мелатонину имеется широчайший разброс мнений, подкрепленный многочисленными публикациями. В этой ситуации можно написать вполне «качественный» обзор с сотней источников, подтверждающих то, что мелатонин эффективен при раке груди и кишечника, обладает антиэйджинговой активностью, регулирует иммунитет, помогает при болезни Альцгеймера и излечивает бессонницу, при этом скромно умолчав еще о сотне источников, которые четко не подтвердили данных эффектов мелатонина.

Вал информации настолько велик, что практически для любого факта можно найти источники, которые описывают его если не совсем с противоположных сторон, то точно не совпадают во мнении. Вероятно поэтому на разных мировых конгрессах сейчас очень популярны дискуссии типа «pro and con» (за и против): один докладчик специально готовит материал, который позитивно отражает какую-то тему, а второй – негативно. Все это основывается на тех или иных опубликованных источниках, а публика все это оценивает и делает свои выводы.

Вот и в рамках этой статьи я постараюсь привести за и против применения мелатонина при бессоннице и циркадных расстройствах сна, а читателю представлю возможность сделать вывод о том, насколько ценен мелатонин в лечении расстройств сна.

Здесь я не буду касаться мелатонинергических препаратов типа Вальдоксана (агомелатина) и Розерема (рамельтеона) – это предмет отдельной публикации.

Препараты мелатонина

В настоящее время в России официально разрешены к применению два фармакологических препарата на

основе мелатонина: Мелаксен (мелатонин короткого действия (3 мг)) и Циркадин (мелатонин пролонгированного действия (2 мг)). Фактически препараты содержат одно и то же вещество, но у Мелаксена период полувыведения составляет около 1 ч, а у мелатонина пролонгированного действия – 3,5–4 ч. Это обусловлено тем, что Мелаксен выпускается в обычных таблетках, а мелатонин пролонгированного действия – в таблетках соответствующего действия. Согласно классификации ВОЗ, эти препараты относятся к разной **анатомо-терапевтической-химической классификации** (АТХ), связанной с данными рекомендациями лекарственных средств.

Показания к применению у Мелаксена согласно инструкции: при нарушениях сна в качестве снотворного средства, в качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов. Показания к применению у мелатонина пролонгированного действия: кратковременное лечение первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии).

Прежде всего интересно проанализировать, почему у препаратов с одинаковым действующим веществом разные показания. Особенно меня заинтересовал вопрос узости показаний у мелатонина пролонгированного действия. Почему только первичная бессонница и почему только у лиц старше 55 лет? Это очень небольшая группа пациентов. Первичная бессонница, особенно при хронической инсомнии, – достаточно редкая патология. Если бессонница длится более месяца, то частота первичной инсомнии не превышает 20%, остальное – вторичные формы, обусловленные другой патологией. Кроме этого, чем старше становится человек, тем больше у него накопленных болезней и тем реже встречается первичная бессонница и чаще вторичные ее формы.

Ответ я нашел в истории регистрации мелатонина пролонгированного действия, которая отражена в отчете Европейского комитета по медицинским продуктам для использования у человека (СРМР, 2007, Procedure No. ЕМЕА/Н/С/695). Первичная заявка на регистрацию была отозвана самой компанией-производителем в связи с тем, что СРМР указал основное возражение: «Эффективность мелатонина пролонгированного действия при первичной инсомнии не была показана». И только после проведения дополнительных исследований и демонстрации эффективности мелатонина пролонгированного действия у селективной группы