

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, McMabon 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, Мотыкина 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

пациентов старше 55 лет с первичной инсомнией препарат был разрешен к применению. Но и в этом случае у SRMP оставались определенные сомнения, обусловленные невысокой эффективностью препарата даже в этой селективной группе. В целом положительный эффект отмечался только у 25% больных, получавших мелатонин пролонгированного действия. В этой связи SRMP сделал следующий вывод: «Препарат дает небольшой эффект у относительно малого процента пациентов».

Почему же мелатонин пролонгированного действия оказался более эффективен у лиц старших возрастных групп? Известно, что с возрастом продукция эндогенного мелатонина уменьшается и, в частности, снижается его продукция в ночное время. Фактически, повторяя физиологическую продукцию мелатонина ночью, мелатонин пролонгированного действия обеспечивает заместительную терапию при дефиците данного гормона. Так как у пожилых продукция мелатонина ночью закономерно снижается, то понятно, почему заместительная терапия мелатонином пролонгированного действия у этой группы более эффективна. В то же время, если циркадная продукция эндогенного мелатонина существенно не страдает, то эффективность мелатонина пролонгированного действия может быть ниже.

Не могу здесь не упомянуть одну цитату, которую я постоянно привожу в своих лекциях: *«У здоровых добровольцев экзогенный мелатонин улучшал сон только в том случае, если в момент его приема была снижена продукция эндогенного мелатонина. То есть мелатонин «работал» как снотворное только в том случае, когда был нарушен циркадный ритм продукции эндогенного мелатонина. Это показывает целесообразность применения мелатонина при циркадных нарушениях сна и его меньшую эффективность при нарушениях сна другого генеза»* [Wyatt JK. Sleep 2006; 29 (5): 609–18].

В этом свете важно упомянуть еще один аспект заместительной терапии: несмотря на несомненную пользу при дефицитных состояниях, она может нести и определенный риск. Потенциально продукция собственного мелатонина по принципу обратной биологической связи способна еще дальше снижаться. Проблема подавления продукции эндогенных гормонов хорошо изучена на примере длительного использования кортикостероидов, особенно пролонгированного действия.

Что касается Мелаксена, мне не удалось обнаружить аналогичные мелатонину пролонгированного действия регистрационные файлы в доступной литературе. Но мое личное впечатление, что как чисто снотворный препарат при бессоннице он также весьма слаб. Более того, в связи с очень быстрой метаболизацией Мелаксен по определению не может обеспечить ни восьми-, ни шести-, ни даже четырехчасовой сон. При этом надо отметить, что прямых сравнительных исследований мелатонина короткого и пролонгированного действия в отношении первичной бессонницы не проводилось, поэтому однозначно сказать, что мелатонин пролонгированного действия эффективнее Мелаксена, нельзя.

Нам достаточно часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту с многолетней вторичной бессонницей, обусловленной психопатологией, перепробовавшему все мыслимые бензодиазепины, z-гипнотики и антидепрессанты, рекомендуют еще и Мелаксен, а последние годы – мелатонин пролонгированного действия. С моей точки зрения, это ошибка, которая в значительной мере еще и дискредитирует данные препараты, так как их снотворный эффект в целом невысок и они не могут оказать серьезного влияния на тяжелую хроническую бессонницу, особенно связанную с психопатологическими состояниями.

Таким образом, если мы говорим о собственно снотворном действии Мелаксена и мелатонина пролонгированного действия, то область их применения весьма узка и ограничивается первичной бессонницей у лиц старших возрастных групп с потенциально нарушенной продукцией эндогенного мелатонина. Причем, вероятно, у этой группы мелатонин пролонгированного действия имеет определенное преимущество, так как профиль его высвобождения соответствует профилю секреции эндогенного мелатонина ночью. Мелаксен быстро метаболизируется и может положительно влиять только на фазу засыпания, но не поддержание сна.

Циркадные расстройства сна

Второй несомненно положительный эффект мелатонина – регулировка циркадных ритмов человека. Как раз этот аспект применения мелатонина, с моей точки зрения, существенно недооценивается. Думаю, что важность циркадных ритмов сна и бодрствования лучше всего продемонстрировать конкретным клиническим примером.

Однажды во время командировки в Красноярск меня попросили проконсультировать 17-летнюю девушку, которая, со слов матери, страдала «чудовищной» бессонницей. Она уже несколько месяцев применяла комбинированную терапию снотворными, антидепрессантами и нейролептиками, которую ей прописали неврологи и психиатры. Последние месяцы начались расстройства психики, расцениваемые специалистами как возможный дебют эндогенного психического расстройства.

Девушка, поступив в институт, начала самостоятельный образ жизни, который заключался в том, что в пятницу и субботу она ходила с друзьями в клуб и возвращалась домой в 5–6 утра, а потом отсыпалась до 15–17 ч в субботу и воскресенье. В ночь с воскресенья на понедельник она никак не могла заснуть и начинала дремать только под утро, а вставать надо было в 7:00, чтобы успеть на занятия в институт. В течение дня она употребляла до 10 чашек кофе или чая, чтобы не засыпать на лекциях. В будние дни девушка пыталась лечь спать в 22:00–23:00, но у нее не получалось заснуть, что в итоге и привело к приему разных препаратов со снотворным действием.

Чем же страдала эта девушка? Фактически это был синдром смены часовых поясов, который она устраивала себе каждые выходные. Фактически еженедельно в выходные дни она совершала «трансатлантический перелет» со сменой 7–8-часовых поясов, а в рабочие дни возвращалась обратно! В западной литературе это расстройство еще называют социальным джетлагом, или бессонницей выходного дня. Как тут не получить тяжелую бессонницу ночью и резкую сонливость днем!

Три простые рекомендации позволили через 4 нед избавиться ее от нарушений сна и отменить все снотворные, антидепрессанты и нейролептики:

1. Вставать и ложиться спать в течение всей недели в одно и то же время, т.е. фактически жестко соблюдать режим сна и бодрствования.
2. Полностью исключить из рациона питания кофеинсодержащие напитки.
3. Принимать за 1 ч до сна 1 таблетку Мелаксена.

А теперь давайте представим себе, сколько людей у нас страдают циркадными расстройствами. По данным западных исследователей, социальный джетлаг отмечается приблизительно у 50% работающих жителей крупных городов («отсыпание» в выходные с вставанием на 2 ч и позже, чем в рабочие дни). Около 20% взрослого населения мегаполисов работают в сменном графике, что также приводит к циркадным расстройствам сна, 10% всего населения – выраженные «совы», которые трудно засыпают и трудно просыпаются, и это тоже циркадное расстройство, называемое син-

дромом задержки фазы сна. Оно обусловлено тем, что эндогенный мелатонин начинает продуцировать позже, чем это необходимо. Часто летают и имеют истинный джетлаг 3% работающего населения. Конечно, частично эти группы пересекаются между собой, но можно с уверенностью сказать, что больше 1/2 жителей крупных городов имеют расстройства сна, обусловленные нарушением циркадного ритма.

Как же помочь этим пациентам? Безусловно, надо начинать с банальных рекомендаций по гигиене сна у данных категорий пациентов. Если это социальный джетлаг, который происходит по вине самого человека, то достаточно просто жестко задать время подъема и отхода ко сну в течение всей недели, и циркадные ритмы достаточно быстро выйдут в норму. Если человек перелетает на другую сторону земного шара с разницей в 12 ч, то для адаптации достаточно 2 нед, и он начинает жить по новому времени. В этом никакой катастрофы нет, так как циркадные системы весьма лабильны и быстро адаптируются к новым условиям. Перестройка на новое время циркадных систем человека происходит со скоростью приблизительно 1 часовой пояс в сутки. В нашем отделении мы разработали простую и эффективную «Программу здорового сна», которая основывается именно на простых и эффективных поведенческих рекомендациях, причем одной из наиболее важных является соблюдение режима сна и бодрствования.

Но если человек все же хочет вести социальную жизнь вечером в пятницу и субботу и отоспаться в выходные, если у него сменная работа или же он выраженный «сова», то в этой ситуации мелатонин очень эффективен. В этом свете не побоюсь еще раз повторить приведенную выше цитату: *«...мелатонин "работал" как снотворное только в том случае, когда был нарушен циркадный ритм продукции эндогенного мелатонина. Это показывает целесообразность применения мелатонина при циркадных нарушениях сна и его меньшую эффективность при нарушениях сна другого генеза»*.

По моему глубокому убеждению, именно циркадные нарушения сна являются основным показанием к применению мелатонина, а это, напомним, встречается более чем у 50% всех пациентов, страдающих бессонницей в крупных городах. Дозировка достаточно проста. Мелаксен назначают за 1 ч до предполагаемого отхода ко сну на следующий день после произвольной или вынужденной смены режима сна и принимают в течение 3–4 дней. Это относится к бессоннице, обусловленной обычным или социальным джетлагом или сменным графиком работы. Повторные короткие курсы приема Мелаксена при нарушениях режима «сон–бодрствование» могут назначаться без каких-либо ограничений.

У выраженных «сов» (синдром задержки фазы сна), когда существует ежедневная проблема засыпания вечером и пробуждения утром, Мелаксен может назначаться курсом на 1 мес за 1 ч до желаемого времени отхода ко сну. В одной из работ было показано, что такое курсовое лечение мелатонином привело к смещению начала сна на более раннее время в среднем на 115 мин, пробуждение – на 106 мин [Oldani A. Neuroreport 1994; 6 (1): 132–4].

Что касается возможностей применения мелатонина пролонгированного действия при циркадных нарушениях сна, то прежде всего существует формальное препятствие в виде отсутствия таких показаний в инструкции. Если строго не следовать инструкции и назначить мелатонин пролонгированного действия, например, для лечения джетлага, то тогда могут возникнуть неприятные для врача ситуации, одна из которых в недавнем времени получила большую огласку. Известный политик оскорбил беременную журналистку, а объяснение выглядело весьма экстравагантно, что виной всему мелатонин пролонгированного действия: *«В качестве побочных действий со стороны центральной нервной системы являются такие последствия, как: раздражительность, возбудимость, утомляемость, бессонница, головокружение, плохое качество сна, психомоторная гиперактивность и агрессивное поведение»*. Мог, ведь, встать закономерный вопрос: а строго ли по показаниям был назначен этот препарат?

Второй аспект – пролонгированное действие мелатонина пролонгированного действия. Если при первичной бессоннице с эндогенным дефицитом продукции мелатонина это несомненное благо, то при циркадных нарушениях это потенциально может иметь определенные нежелательные последствия. Ведь при циркадных расстройствах проблема не в абсолютном снижении продукции мелатонина, а в том, что он продуцируется не в то время, когда это желательно. Применяя короткодействующие препараты типа Мелаксена, мы только подстраиваем «биологические часы», чтобы человек быстрее заснул в желаемое время. Далее экзогенный мелатонин быстро метаболизируется, а работать продолжает уже собственный эндогенный мелатонин, и человек спит совершенно физиологическим сном. Если же мы назначаем мелатонин пролонгированного действия, то мы фактически пытаемся заместить функцию организма, а это может приводить к снижению продукции собственного мелатонина.

В заключение кратко суммируем информацию о применении препаратов мелатонина при бессоннице и циркадных нарушениях сна. Еще раз подчеркнем, что часть из них носит эмпирический характер и не подкреплена контролируемыми сравнительными исследованиями Мелаксена и мелатонина пролонгированного действия.

Мелаксен и мелатонин пролонгированного действия могут быть эффективны у селективной группы пациентов старших возрастных групп с первичной бессонницей и потенциально сниженной эндогенной продукцией мелатонина. Мелатонин пролонгированного действия более предпочтителен у этой группы пациентов.

Мелатонин пролонгированного действия и Мелаксен, как правило, не показаны у пациентов с тяжелой хронической бессонницей вторичного генеза в связи с недостаточной эффективностью.

Мелаксен эффективен у пациентов с циркадными нарушениями сна. Целесообразность применения мелатонина пролонгированного действия у этой группы пациентов сомнительна.

