

# **Выбор дозы мелатонина для коррекции расстройства сна у хирургических больных отделений интенсивной терапии: двойное, слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование**

*Лесной И.И., Бондарь М.В.*

**Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца**

**Национальная медицинская академия последипломного образования**

**им. П.Л. Шупика**

Внедрение в практику агрессивного мониторинга явилось основной причиной расстройств сна различной степени выраженности у больных отделений интенсивной терапии (ОИТ). Нейрофизиологическими методами исследования было установлено, что расстройство сна проявлялось его фрагментацией, подавлением третьей, четвертой и REM стадий [1]. Кроме вышеуказанного, факторами, которые способствуют нарушению сна у больных ОИТ, являются: тип и тяжесть основного заболевания [2, 3], используемые медикаменты [4, 5] и непосредственно само окружение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [6]. Депривация (deprivation, англ., нарушение, лишение) сна у больных ОИТ может приводить к нарушению когнитивной функции, которая может проявляться апатией, делириумом. Развитие делириума предрасполагает к увеличению смертности больных ОИТ. Предполагается, что сон — это важный фактор в процессах регенерации тканей в больном организме. Нарушение сна приводит к снижению скорости синтеза протеинов и деления клеток. Было высказано предположение, что бессонница может значительно активировать процессы катаболизма, а сон сдвигает процессы метаболизма в сторону анаболизма [7].

Лекарственные препараты значительно изменяют физиологию сна. Наркотические анальгетики уменьшают активность REM (rapid eye movement) фазы сна. Бензодиазепины могут значительно изменять эффект SWS (slow-wave sleep) [5, 6]. Окружающая обстановка в ОИТ может быть важным фактором, способствующим расстройству сна у больных. ОИТ является очень шумным местом с ярким освещением в течение суток. Bentley S. и др. [8] показали, что средний уровень шума в ОИТ в дневное время равнялся 53 dB и 42,5 dB в ночное время, что значительно снижает санитарно-гигиенические нормы.

Нарушение эндогенной секреции мелатонина также может быть причиной нарушения сна у тяжелых больных в ОИТ [9, 10]. Мелатонин и кортизол являются биологическими маркерами циркадных ритмов организма. Мелатонин имеет максимальную секрецию ночью, а кортизол в дневное время с превалированием в утренние часы. Shilo et al. [9, 10] измеряли уровень секреции метаболита мелатонина 6-SMT (6-sulphatoxymelatonin) в моче в течение ночи у 14 больных ОИТ. Они обнаружили нарушение секреции мелатонина у всех больных, которое проявлялось отсутствием ночного увеличения его уровня секреции.

Попытки использовать экзогенный мелатонин для коррекции сна у больных ОИТ и восстановления «биологических часов» предпринимались некоторыми исследователями [11]. К сожалению, оптимальная доза мелатонина для коррекции таких расстройств сна не была установлена. Данное исследование было проведено для выбора оптимальной дозы экзогенного мелатонина для коррекции нарушений сна у больных ОИТ.

## **Материалы и методы**

Было проведено проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, в которое было включено 64 больных, проходивших лечение в ОИТ Киевской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. Больные находились в ОИТ в течение более 24 часов. Данные по нозологиям представлены в таблице 1. Средний возраст больных составил  $37,4 \pm 13,4$  лет, из них мужчин — 47,

женщин — 17. Больные группы Р получали плацебо (вода 25 мл), группы М3, группы М6 и группы М9 соответственно получали Вита-мелатонин (Киевский витаминный завод) в дозах 3, 6 и 9 мг. Одна таблетка «Вита-мелатонина» содержит 3 мг сухого вещества мелатонина. Таблетки Вита-мелатонина растворяли в 25 мл воды или воду как плацебо давали больному в 22:00.

**Таблица 1. Распределение больных в группах в зависимости от диагноза**

Диагноз	Группа			
	Р	М3	М6	М9
Проникающее колото-резанное ранение грудной и брюшной полости с повреждением диафрагмы. Гемоторакс, гемоперитониум	2	4	4	3
О. панкреатит; Острая спаечная тонко кишечная непроходимость; перфорация язвы 12-ти перстной кишки, перитонит	5	4	4	7
Сотрясение головного мозга. Разрыв диафрагмы. Левосторонний гемопневмоторакс. Перелом бедренной кости. Закрытая травма живота. Ушиб органов брюшной полости. Перелом лонной и седалищной костей. Перелом предплечья, закрытая травма грудной клетки. Перелом ребер. Повреждение селезенки.	3	2	8	7
Сотрясение головного мозга. Разрыв большого сальника, гематома забрюшинного пространства. Разрыв поперечно-ободочной кишки. Ушиб поджелудочной железы. Гемоперитониум. Ушиб грудной клетки. Разрыв мочевого пузыря. Разрывы печени, ушиб брыжейки тонкой кишки.	2	2	4	5
Всего	12	12	20	22

Качество сна оценивали после суточного пребывания больного в ОИТ утром в 8:00 по субъективной 5 бальной шкале расстройства сна, где 1 балл — полное отсутствие сна, а 5 баллов — отличный сон. Проводили оценку уровня боли по десяти бальной шкале ВАШ каждые 2 часа, при этом, если больной спал ночью, оценку уровня боли не проводили. Для оценки уровня седации использовали шкалу седации RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) [11] каждые 2 часа. Оценка уровня гликемии и содержания в крови уровня мочевины проводили утром в 8:00 после проведенной ночи в ОИТ. Оценка нарушений циркадных ритмов организма (по изменению секреции кортизола), проводили на следующих этапах: в 24:00 и в 06:00. Уровень кортизола в плазме исследовали методом РИА. Согласно фирмы производителя нормальный уровень кортизола в плазме для данных наборов составлял 350-520 нмоль/л. Забор крови проводили у всех больных, включенных в исследование для сохранения его слепости. Определение уровня кортизола в плазме проводили у больных в Группе Р и Группе М9. Все больные получали одинаковую противоболевую терапию омнопном в сочетании с НСПВП. Критериями исключения были: выраженная седация больного по RASS более (-)2 баллов или возбуждение по RASS более (+)1 баллов, шкала ком Глазго ниже 13 баллов, известная аллергия на мелатонин, больные старше 65 и младше 18 лет, наличие расстройства сна у больных в виде бессонницы до поступления в ОИТ. Статистическая обработка данных была проведена с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel». Вычислялись

средняя арифметическая, ошибка средней. Для множественных сравнений между группами дисперсионный анализ. Различия между выборочными совокупностями считались достоверными при уровне вероятности  $P < 0,05$ .

Результаты исследования: в исследование было включено 64 больных. Достоверных статистических различий по возрасту, полу, основному заболеванию среди больных, включенных в исследование, не было. Группу Р составили 16 больных (возраст  $33 \pm 13,7$  лет). Группу М3 составили 16 больных ( $35 \pm 11,6$  лет). Группу М6 и М9 составили соответственно по 17 больных, ( $38 \pm 14,5$  и  $39 \pm 13,4$  лет). Больные вышеуказанных групп достоверно не различались между собой, ( $P = 0,594$ ). Не наблюдалось различий между группами в дозе наркотических анальгетиков и НСПВП, используемых для послеоперационного обезболивания. Двое больных (1 больной Группы М6 и 1 больной Группы М9) были исключены из исследования из-за раннего их перевода в отделение общего профиля. При проведении исследования не было отмечено побочных эффектов, связанных с применением Вита-мелатонина.

При оценке качества сна у больных ОИТ были установлены следующие различия между группами. Так, у больных в Группе Р субъективная оценка качества сна составила  $3,12 \pm 1,21$  баллов, в Группе М3 —  $3,44 \pm 1,26$  ( $P = 0,604$ ), в Группе М6  $3,53 \pm 1,33$  ( $P = 0,484$ ) и Группе М9  $4,26 \pm 0,73$  баллов ( $P = 0,006$ ), при сравнении с группой Р. Уровень гликемии на 08:00 у больных в группах составил: в Группе Р —  $8,14 \pm 2,65$  ммоль/л, в Группе М6  $8,78 \pm 2,04$  ммоль/л ( $P = 0,564$ ) и Группе М9  $7,35 \pm 1,92$  ммоль/л ( $P = 0,376$ ), при сравнении с группой Р. Исходное содержание мочевины в крови у больных всех групп исследования достоверно не различалось между собой и составило в Группе Р  $5,59 \pm 1,18$  ммоль/л, Группе М6  $4,83 \pm 2,27$  ммоль/л, а в Группе М9  $4,57 \pm 1,41$  ммоль/л ( $P = 0,266$ ). Утром 08:00 ее содержание в крови в Группе Р составило  $6,5 \pm 1,81$  ммоль/л ( $P = 0,189$ ), в Группе М6 —  $4,78 \pm 1,66$  ммоль/л, ( $P = 0,138$ ), а в Группе М9 —  $4,41 \pm 0,92$  ммоль/л ( $P = 0,046$ ), по сравнению с исходными значениями. Оценка уровня седации по шкале RASS в группах сравнения показала, что все больные имели незначительный уровень седации, который статистически не различался между группами на всех этапах наблюдения. Распределение этих показателей представлено в таблице 2.

**Таблица 2. Динамика изменений показателей седации по шкале RASS\***

Группа	Этап наблюдения					
	22:00	24:00	6:00	8:00	10:00	12:00
Р	$-0,24 \pm 0,46$	$-0,27 \pm 0,46$	$-0,25 \pm 0,46$	$-0,25 \pm 0,46$	$-0,12 \pm 0,35$	$-0,12 \pm 0,35$
М3	$-0,23 \pm 0,44$	$-0,27 \pm 0,44$	$-0,22 \pm 0,44$	$-0,22 \pm 0,44$	$-0,22 \pm 0,44$	$-0,11 \pm 0,33$
М6	$-0,75 \pm 0,63$	$-0,85 \pm 0,53$	$-0,76 \pm 0,83$	$-0,85 \pm 0,83$	$-0,66 \pm 0,41$	$-0,55 \pm 0,48$
М9	$-0,23 \pm 0,42$	$-0,22 \pm 0,42$	$-0,22 \pm 0,42$	$-0,22 \pm 0,42$	$-0,16 \pm 0,38$	$-0,22 \pm 0,42$

\* $P > 0,05$  для всех этапов исследования по сравнению с группой плацебо.

При анализе изменений уровня боли по шкале ВАШ было установлено, что интенсивность боли была более выражена в Группе Р по сравнению с группами М3, М6 и М9 (Таблица 3). При сравнении групп с различными дозами мелатонина отмечалось более выраженная анальгезия в группах М6 и М9

**Таблица 3. Данные изменений показателей ВАШ**

Группа	Этап наблюдения			
	6:00	8:00	10:00	12:00
Р	$3,71 \pm 2,69$	$3,71 \pm 2,69$	$3,57 \pm 2,63$	$3,57 \pm 2,63$
М3	$2,88 \pm 2,02$	$2,88 \pm 2,02$	$2,77 \pm 1,92$	$2,77 \pm 1,92$
М6	$2,66 \pm 1,94^*$	$2,77 \pm 1,95^*$	$2,77 \pm 1,95^*$	$2,83 \pm 1,94^*$
М9	$1,14 \pm 2,035^*$	$1,0 \pm 2,13^*$	$1,5 \pm 2,13^*$	$1,16 \pm 1,83^*$

\* $P < 0,05$  по сравнению с группой плацебо.

При исследовании сохранности циркадных ритмов организма было установлено, что в Группе М9 уровень кортизола в плазме составил в 24:00  $686,2 \pm 330,4$  нмоль/л, а в 06:00  $720,8 \pm 287,7$  нмоль/л ( $P=0,787$ ). Содержание кортизола в плазме больных Группы Р составило  $756,2 \pm 418,9$  нмоль/л и  $653,8 \pm 432,3$  нмоль/л соответственно ( $P=0,546$ ). Хотя уровень кортизола в Группе Р был ниже в 06:00 по сравнению с 00:00 часов эти различия были статистически не достоверны. В группе больных, получавших Вита-мелатонин, сохранялся циркадный ритм секреции кортизола, с характерным его повышением в 06:00 часов, хотя эти колебания также носили статистически не достоверный характер ( $P=0,787$ ).

### **Обсуждение результатов исследования**

Результаты данного исследования показали, что применение Вита-мелатонина в дозах 3, 6, 9 мг и плацебо у больных в ОИТ с целью коррекции сна наблюдался положительный дозозависимый эффект и его отсутствие при использовании плацебо. Это проявлялось в более лучшей оценке качества сна в группе больных, которые получали Вита-мелатонин на ночь. Наиболее низкая оценка качества сна наблюдалась в Группе Р. Кроме того, качество сна было выше в группе больных, которые получали 9 мг Вита-мелатонина на ночь по сравнению с больными, которые получали 3 и 6 мг Вита-мелатонина. Больные в нашем исследовании не получали целенаправленной седации (сибазон) на ночь. Поэтому можно утверждать, что улучшение качества сна было связано с назначением экзогенного мелатонина.

Несмотря на то, что качество сна у больных в группах, получавших Вита-мелатонин, была выше, чем в Группе Р, уровень седации достоверно не различался между группами утром в 6:00 и 08:00. Таким образом, можно предположить, что Вита-мелатонин не обладает выраженным седативным эффектом в исследуемых дозах и его применение не сопровождается симптомами характерными для седативных препаратов в частности, бензодиазепинов (дискомфорта, сонливости, тяжести в голове и др.). Ранее мы сообщали о потенцирующем эффекте Вита-мелатонина при его сочетанном применении с морфином при лечении болевого синдрома у онкологических больных [12]. В нашем исследовании мы наблюдали улучшение качества обезболивания (по шкале ВАШ) у больных в группах М6 и М9. При сравнении качества обезболивания с Группой Р больные, получавшие 6 и 9 мг Вита-мелатонина, имели более низкий балл боли по ВАШ. Вита-мелатонин в дозе 3 мг не давал достоверных различий по качеству обезболивания при сравнении с Группой Р и группами М6 и М9. Основываясь на полученных данных, мы предполагаем, что Вита-мелатонин обладает синергическим действием с наркотическими анальгетиками.

Послеоперационный психоз (ICU syndrome/delirium) нередко встречается в ОИТ. Развитие этого синдрома увеличивает длительность лечения больных в ОИТ [13]. Была показана прямая зависимость между депривацией сна и развитием психоза у больных ОИТ [14]. Эти данные были подтверждены в исследованиях Miyasaki et al. [15], который показал существенную корреляционную связь между развитием психоза и нарушением циркадных ритмов мелатонина. В нашем исследовании ни у одного больного не развивался синдром ОИТ, что может косвенно свидетельствовать о положительном влиянии экзогенного мелатонина на метаболизм в ЦНС.

В нашем исследовании было зафиксировано увеличение содержания мочевины в плазме больных Группы Р уже к концу первых суток нахождения в ОИТ. Подобные изменения были получены в исследованиях Scrimshaw N.S. [16], который показал двухфазные колебания концентрации мочевины в плазме у здоровых молодых волонтеров после 2-х суточной депривации сна. В нашем исследовании более высокое содержание в плазме мочевины совпадало с более низкой оценкой качества сна у больных группы Р, что может свидетельствовать о влиянии депривации сна на азотовыделительную функцию почек.

Подтверждением этому может служить тот факт, у больных, получавших Вита-мелатонин перед сном, не наблюдалось повышения уровня мочевины в плазме.

Окружающая обстановка в ОИТ сама может быть важным независимым фактором, способствующим развитию стресса у больных ОИТ независимо от природы самого заболевания, которое привело больного в ОИТ. Как один из маркеров стресса мы оценивали уровень гликемии. Было обнаружено, что у больных получавших Вита-мелатонин, уровень гликемии был несколько ниже по сравнению с Группой Р. Это дает нам возможность сделать предположение, что добавление Вита-мелатонина в комплексное лечение больных в ОИТ, может оказывать кроме соннормализирующего эффекта еще и стресспротекторное действие.

Различные группы препаратов, такие как бета-блокаторы, альфа<sub>2</sub>-агонисты и бензодиазепины снижают ночной уровень мелатонина в плазме [17]. Высокое содержание в плазме кортизола также может тормозить секрецию мелатонина [18]. В нашем исследовании содержание кортизола в плазме у больных Группе Р в 00:00 было выше, чем утром в 06:00, что свидетельствует о нарушении его циркадной секреции. Это дает нам основание заключить о нарушении секреции мелатонина у больных этой группы. У больных, которые получали Вита-мелатонин, сохранялся циркадный ритм секреции кортизола. У больных, которым не назначали Вита-мелатонин вечером, субъективная оценка качества сна была меньше и совпадала с нарушением циркадной секреции кортизола по сравнению с теми больными, которые получали Вита-мелатонин.

Основываясь на полученных результатах исследования можно считать рациональным назначение Вита-мелатонина (Киевский витаминный завод) для лечения нарушений сна в дозе 9 мг. Вита-мелатонин может снизить тяжесть расстройств сна и, следовательно, предупредить развитие побочных эффектов, связанных с его нарушением.

## **Выводы**

1. У больных уже через сутки их пребывания в ОИТ развивается нарушение сна, которое сопровождается, нарушением азотовыделительной функции почек с повышением концентрации мочевины в плазме, нарушением циркадного ритма секреции кортизола.
2. Добавление в схему интенсивной терапии вита-мелатонина в дозе 9 мг способствует улучшению качества сна у больных ОИТ без существенного изменения уровня седации.

*Список литературы находится в редакции.*

*I.I. Лісний, М.В. Бондар*

## **Вибір дози мелатоніну для корекції розладів сну у хірургічних хворих відділень інтенсивної терапії. Подвійне, сліпе, плацебо контрольоване, рандомізоване дослідження**

Мета цього дослідження — визначити ефективну дозу мелатоніну для корекції розладів сну у хворих у відділенні інтенсивної терапії. Мелатонін, гормон шишкоподібної залози, відповідає за регуляцію сну у людини. Внаслідок сильних зовнішніх подразників у хворих у відділенні інтенсивної терапії виникають передумови для порушення сну, які негативно впливають на перебіг основного захворювання и продовжують тривалість лікування хворого. Цим дослідженням було встановлено, що мелатонін у дозі 9 мг на ніч у хворих у відділенні інтенсивної терапії поліпшує суб'єктивну оцінку якості сну, має стреспротекторний ефект, зберігає циркадну секрецію кортизолу і, як наслідок, не порушує циркадну секрецію мелатоніну.

**Ключові слова:** порушення сну, кортизол, мелатонін.

*I.I. Lisnyy, M.V. Bondar*

## **The choice of the dose melatonin for correcting sleep deprivation i surgical patients at the critical care unit. Double, blind, placebo controlled randomized study**

The goal of this study was to define the efficient doses of melatonin for the correction of sleep deprivation in patients in adult ICU. Melatonin, hormone of the pineal gland is responsible for normal sleep regulation in mammals. As consequence of strong external irritants severe patient in ICU have sleep deprivation, which render the negative influence upon current of the main severe disease and lengthen the duration of the treatment. The present study was established that melatonin in dose 9 mg at night for severe patients have improved the quality of sleep, possesses the stress protective effect, saves circadian secretion of Cortisol and doesn't interrupt the melatonin secretion.

**Keywords:** sleep deprivation, Cortisol, melatonin.