

# Циркадные ритмы и нарушения сна: возможности патогенетической фармакотерапии

**С.Г. Бурчинский**

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

В статье рассмотрены современные взгляды на проблему стресс-зависимых нарушений и расстройств сна в неврологической практике, а также проанализированы возможности и недостатки современных снотворных средств. Обсуждена роль физиологических биоритмов и гормона мелатонина как универсального биорегулятора, адаптогена и стабилизатора функций ЦНС. С этой точки зрения проанализированы возможности мелатонина в нормализации нарушений сна. Особое внимание уделено отечественному препарату мелатонина Вита-Мелатонин и его преимуществам, позволяющим реализовать стратегию патогенетически обоснованной фармакотерапии инсомний.

**Ключевые слова:** стресс, биоритмы, нарушения сна, мелатонин.

Сегодня проблема стресса и стресс-зависимых заболеваний становится одной из ведущих в современной медицине. Особую актуальность приобретает патологическое воздействие длительного, хронического психоэмоционального стресса, лежащее в основе формирования разнообразных «болезней цивилизации», среди которых ведущее значение в неврологии имеют неврозы и расстройства мозгового кровообращения.

Невротические расстройства в настоящее время являются одной из ведущих медико-социальных проблем. Распространенность их в популяции чрезвычайно высока – 10–20% всего населения в развитых странах [8, 18], причем средний ежегодный показатель прироста их распространенности в мире превышает 10%. Соответственно существенно растет и социально-экономическое значение неврозов (расходы на лечение, оплата нетрудоспособности, снижение эффективности труда и др.), а также их психологическая роль (влияние на социальные и личностные контакты, десоциализация и т.д.). Поэтому проблема эффективной диагностики и лечения невротических расстройств выходит сегодня на одно из первых мест в медицине и фармакологии.

Важнейшее место в патогенезе неврозов придается воздействию хронического стресса, особенно психосоциального характера («синдром менеджера» и др.). При этом наряду с выраженностью и длительностью стрессорного воздействия не меньшую (если не большую) роль играют особенности высшей нервной деятельности и психоэмоциональная устойчивость личности, определяющие адаптационно-компенсаторный потенциал конкретного человека. При ослаблении данного потенциала риск развития невроза существенно возрастает.

Одним из важнейших симптомокомплексов, сопровождающих подавляющее большинство клинических форм стресс-зависимой патологии, являются нарушения сна.

В настоящее время в развитых странах расстройствами сна или инсомнией страдают 30–45% населения, а 95% людей в течение жизни имели проблемы со сном [1, 17], что свидетельствует об исключительной распространенности и

социальной значимости проблемы инсомний. Однако никакая статистика не в силах отразить роль нарушений сна в последующем развитии психосоматических заболеваний, депрессий и других актуальных форм патологии. Поэтому адекватное лечение нарушений сна сегодня является одной из ведущих проблем клинической медицины.

При неврозах нарушения сна можно рассматривать как облигатное проявление клинической картины заболевания и одновременно важнейший механизм его прогрессирования [12]. Инсомнии при психосоматических заболеваниях также играют важную роль в их патогенезе, а при многих формах патологии органического характера, являясь одним из наиболее тяжело психологически переносимых симптомов, создают неблагоприятный эмоциональный фон, не способствующий успешному лечению и, по сути, усугубляющий течение основного заболевания.

В лечении инсомний в настоящее время основную роль играет фармакотерапия. Сегодня в мире около 3% людей постоянно и 25 – 29% периодически принимают различные снотворные средства, причем частота их употребления увеличивается с возрастом [7, 14]. Вместе с тем, в настоящее время снотворные средства, или гипнотики, остаются одной из наиболее проблемных в практическом плане групп нейрофармакологических средств в силу целого ряда причин:

- а) недостаточная разработанность номенклатуры данных препаратов в мировой клинической практике по сравнению с другими нейротропными средствами;
- б) наличие значительного количества побочных эффектов у многих средств, традиционно применяющихся в качестве снотворных (бензодиазепины, гистаминергические средства и в определенной степени – снотворные средства нового поколения – Z-препараты);
- в) отсутствие четких критериев выбора того или иного снотворного средства у конкретного пациента.

В итоге методология применения гипнотиков остается слабо разработанной, а их практическое назначение нередко происходит эмпирически, без должного учета механизмов действия, особенностей клинико-фармакологических эффектов и возможного побочного действия.

В качестве критериев «идеального снотворного», как правило, выделяют следующие:

- способность достаточно быстро вызывать сон, близкий к физиологическому, без нарушений его структуры и ночных пробуждений;
- сохранение бодрости и хорошего самочувствия в течение дня (отсутствие постсомнического синдрома);
- отсутствие сопутствующих соматогенных и психогенных эффектов;
- отсутствие перекрестной токсичности и клинически значимых взаимодействий с другими препаратами;
- отсутствие риска развития привыкания, зависимости и передозировки.

При внимательном анализе особенностей фармакологических эффектов и клинического действия многих попу-

лярных снотворных средств выявляется, что большинство из них не могут считаться оптимальным инструментом коррекции инсомний в силу следующих обстоятельств.

Бензодиазепины – наиболее известные из средств, использующихся в качестве снотворных, – имеют в этом отношении существенные недостатки, связанные с наличием таких клинических эффектов, как мышечная слабость, вялость, общая слабость, чувство оглушенности и, наконец, выраженное транквилизирующее действие, что может быть желательно в определенных ситуациях у больных с тревожным или тревожно-фобическим синдромом в рамках неврозов или психосоматических заболеваний, но не при наличии психосоматических расстройств без явлений клинически выраженной тревоги. В результате ослабляется социальная активность (то есть ухудшается самочувствие и дневная работоспособность), память и серьезно затрудняется, например, управление автомобилем, операторская деятельность и т.д. Наконец, при достаточно длительном приеме бензодиазепинов может развиться привыкание (психологическое и физическое) к данным препаратам, стремление к постоянному повышению дозы, что чревато риском развития лекарственной зависимости. В большей степени отмеченные недостатки свойственны классическим препаратам бензодиазепинов I и II поколений (хлордиазепоксид, сибазон, феназепам, нитразепам), в меньшей – препаратам нового поколения (флунизтапам, мидазолам, бротизолам, триазолам, альпразолам и др.).

Популярное снотворное средство из группы этаноламинов – доксиламин обладает достаточно благоприятными свойствами как гипнотик (быстрое засыпание, отсутствие влияния на структуру сна), но за счет своих центральных гистамино- и холиноблокирующих свойств также в известной мере проявляет постсомническое воздействие. Кроме того, доксиламин может вызывать сухость во рту, запоры, нарушения аккомодации и другие нежелательные антихолинергические эффекты.

Новым шагом в развитии фармакологии снотворных средств стало внедрение в практику производных циклопирролона и, в частности, зопиклона – родоначальника снотворных средств нового поколения – Z-препаратов. Важными сторонами действия упомянутого средства являются быстрота эффекта, отсутствие влияния на структуру сна и «постсомнического синдрома». В то же время прием зопиклона в ряде случаев связано с отрицательными субъективными ощущениями – слабостью, подавленным настроением, металлическим или горьким вкусом во рту, иногда – тошнотой и рвотой, а также определенным риском развития привыкания и зависимости, что ограничивает перспективы его применения у рассматриваемой категории лиц.

Наконец, последний из появившихся в отечественной практике Z-препаратов – залеплон – оптимально сочетает максимальную быстроту действия, отсутствие влияния на структуру сна и практически полное отсутствие постсомнического синдрома. Однако кратковременность действия данного средства (до 4 ч) ограничивает сферу его применения только лицами, испытывающими проблемы с засыпанием, поскольку при весьма частых формах инсомнии (особенно в пожилом и старческом возрасте), связанных с частыми ночными и/или ранними утренними пробуждениями, применение залеплона не показано ввиду его неэффективности [5].

В итоге возможности выбора оптимального инструмента фармакотерапии инсомний, особенно при необходимости достижения патогенетически направленного длительно эффекта, остаются крайне ограниченными. Во многом это связано с недостаточной оценкой важности того факта,

что основной фактор развития – хронический стресс нарушает регуляторные функции ЦНС на всех уровнях организации – от молекулярного до системного. При этом важнейшее место в упомянутом дисбалансе и «срыве» адаптационных механизмов принадлежит нарушениям циркадных ритмов.

Проблемы физиологии и патофизиологии циркадных ритмов, анализа их роли в патогенезе различных заболеваний, как и вопросы хронобиологии и хрономедицины в целом, являются сегодня одними из наиболее актуальных с точки зрения клинической практики. Интенсивное изучение механизмов цикличности процессов жизнедеятельности организма на молекулярном, клеточном и системном уровнях позволило приблизиться к пониманию возможностей их направленной регуляции при самых разных формах патологии и, прежде всего, заболеваниях ЦНС.

Нарушения цикла сон–бодрствование, связанные с этим сдвиги в секреции гормонов и нейромедиаторов сегодня рассматривают как важный фактор старения мозга, развития стресс-индуцированных реакций и, наконец, как существенный компонент патогенеза различных неврологических и психических заболеваний и, в частности, неврозов, цереброваскулярной патологии, депрессивных расстройств и др. [6, 10, 11, 13, 22].

Как известно, основные структуры регуляции циркадных ритмов локализованы в различных регионах головного мозга. Главным «водителем» упомянутых ритмов служит супрахиазматическое ядро гипоталамуса (СХЯ). Основным синхронизатором биологических часов организма является свет, достигающий СХЯ от фоторецепторов сетчатки через специализированную систему проводящих путей [16]. Дальнейшая реализация регуляторных хронобиологических процессов осуществляется через вовлечение в этот процесс другого ядра гипоталамуса – паравентрикулярного (ПВЯ), от которого проводящие пути идут к эпифизу, где осуществляется синтез и продукция «гормона сна» – мелатонина – главного фактора гуморальной регуляции цикла сон–бодрствование и одного из ключевых факторов, определяющих адаптационные возможности ЦНС и всего организма.

Роль и функции мелатонина в организме поистине уникальны и в самом общем виде включают [2, 4, 11, 19, 21]:

- а) регуляцию циркадианных и сезонных ритмов;
- б) регуляцию психоэмоциональной и когнитивной сферы;
- в) антиоксидантное, нейро- и геропротекторное действие;
- г) иммуномодулирующее действие;
- д) вегетостабилизирующее действие;
- е) онкопротекторное действие;
- ж) универсальное стресс-протекторное действие

Свои эффекты мелатонин реализует двумя путями:

а) через систему специфических мелатониновых рецепторов (MT1, MT2, MT3), различных по функции (возбуждающие и тормозные) и локализации (мембранные и ядерные) и широко представленных в ЦНС и периферических органах;

б) путем взаимодействия (за счет своего свободного проникновения через все тканевые и гистогематические барьеры) с другими ядерными рецепторами и субклеточными структурами [4, 20].

Будучи естественным хронобиотиком, синхронизирующим циркадианные биоритмы, мелатонин обеспечивает нормализацию различных сторон деятельности ЦНС, выведенных из равновесного состояния, то есть десинхронизированных. В клинической практике это отражается в наличии гипногенного эффекта мелатонина, служащего основой для ведущего клинического показателя к его применению – инсомниям различной природы.

Сегодня становится очевидным, что стратегию фармакотерапии инсомний следует рассматривать не с позиций традиционного симптоматического подхода к назначению снотворных средств – достижения одноразового гипногенного эффекта, а с точки зрения нормализации адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС в целом в условиях воздействия стрессового фактора либо той или иной формы хронической патологии ЦНС, то есть в условиях десинхроноза. Именно с таких позиций следует оценивать преимущество мелатонина в качестве снотворного средства.

Применение мелатонина в качестве эффективного и безопасного гипнотика при неврозах, цереброваскулярной и психосоматической патологии, а также при стрессогенных реакциях имеет обширную доказательную базу [3, 9, 16, 19, 23]. Хотя по мощности собственно гипногенного эффекта мелатонин и уступает традиционным гипнотикам – бензодиазепинам и Z-препаратам, он превосходит упомянутые средства, прежде всего, по критериям мягкости и физиологичности действия. Сон в результате приема мелатонина максимально близок к естественному, без нарушений его структуры. Под влиянием мелатонина ускоряется засыпание, уменьшается число ночных пробуждений и увеличивается общая продолжительность сна. Мелатонин характеризуется высоким уровнем безопасности, полным отсутствием развития постсомнического синдрома и психомоторных нарушений, а также риска развития привыкания и зависимости, что делает его препаратом выбора при:

- ситуационных инсомний, вызванных острым или хроническим стрессом, сменой часовых поясов, сменной работой и др.;
- нарушениях сна при неврозах, цереброваскулярной и психосоматической патологии, у лиц пожилого и старческого возраста.

Кроме того, снотворное действие мелатонина тесно связано с его регулирующим влиянием на психоэмоциональную и когнитивную сферу. При этом улучшение у больных с инсомнией на фоне терапии мелатонином выразилось в снижении эмоциональной лабильности, тревожности, депрессивности, улучшении настроения, повышении ясности сознания, улучшении краткосрочной памяти, уменьшении чувства усталости, повышении социальной активности [3, 19].

Мелатонин сегодня можно рассматривать как уникальный биорегулятор, адаптоген и стабилизатор деятельности всего организма и, в частности, функций ЦНС. Его терапевтический потенциал существенно превосходит по широте

подавляющее большинство известных нейрофармакологических средств.

Важно подчеркнуть, что коррекцию нарушений сна под влиянием мелатонина (в отличие от «классических» снотворных средств) следует рассматривать не просто как результат снотворного эффекта, а с позиций нормализации в условиях десинхроноза деятельности различных структур мозга, обеспечивающих процессы центральной регуляции во всей их комплексности и в том числе их нарушения в рамках неврозов и психосоматики.

Среди препаратов мелатонина, представленных в Украине, особого внимания заслуживает отечественный препарат Вита-Мелатонин в форме таблеток, содержащих 3 мг мелатонина. Данный препарат полностью соответствует всем современным международным стандартам качества и максимально доступен в экономическом плане.

Для лечения инсомний различного генеза Вита-Мелатонин применяют по 1–2 таблетки в день за 0,5–1 ч до сна после еды. Оптимальный курс лечения – 3–4 нед.

Вита-Мелатонин характеризуется высоким уровнем безопасности. Большинство побочных эффектов отмечают редко (1/1000–1/10 000) и очень редко (1/10 000 и реже). Иногда могут проявляться парадоксальные реакции в виде возбуждения, беспокойства, бессонницы (чаще при превышении рекомендуемой дозы), головной боли, головокружения, сонливости, диспепсических расстройств. Следует отметить, что все потенциальные побочные эффекты мелатонина не относятся к категории серьезных и часто спонтанно исчезают в процессе лечения.

В связи с отсутствием специальных исследований применения Вита-Мелатонина у детей и подростков до 18 лет, беременных и кормящих женщин не рекомендовано.

## ВЫВОДЫ

Применение препарата мелатонина (Вита-Мелатонин) в клинической практике позволяет по-новому подойти к возможности коррекции адаптационных процессов в организме как при стресс-зависимой патологии, так и при ситуационной инсомнии. Важно подчеркнуть, что эти возможности принципиально шире и многограннее, чем у традиционных снотворных средств, и, самое главное, позволяют обеспечить нормализацию физиологической системной регуляции реакций адаптации, что не свойственно препаратам химической природы. Именно с реализацией подобного системного подхода связаны дальнейшие перспективы Вита-Мелатонина в современной медицине.

## Циркадні ритми та порушення сну: можливості патогенетичної фармакотерапії С.Г. Бурчинський

У статті розглянуті сучасні погляди на проблему стрес-залежних порушень і розладів сну в неврологічній практиці, а також проаналізовані можливості та недоліки сучасних снодійних засобів. Обговорена роль фізіологічних біоритмів та гормону мелатоніну як універсального біорегулятора, адаптогена та стабілізатора функцій ЦНС. З цієї точки зору проаналізовані можливості мелатоніну в нормалізації порушень сну. Особливу увагу приділено вітчизняному препарату мелатоніну Вита-Мелатонін і його перевагам, що дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої фармакотерапії інсомнії.

**Ключові слова:** стрес, біоритми, порушення сну, мелатонін.

## Circadian rhythms and sleep disturbances: possibilities of pathogenetic pharmacotherapy S.G. Burchinsky

In the present paper a modern sights to problem of stress-induced disturbances and sleep disorders in neurological practice have been looked. Possibilities and disadvantages of modern hypnotic drugs also have been analyzed. A role of physiological biorhythms and hormone melatonin as universal bioregulator, adaptogen, and stabilizer of CNS functions has been discussed. With this point of view a possibilities of melatonin in normalization of sleep disorders have been analyzed. A main attention paid to the home melatonin-contained drug Vita-Melatonin and its advantages during its use in strategy of pathogenetic therapy of insomnia.

**Key words:** stress, biorhythms, sleep disorders, melatonin.

## Сведения об авторе

Бурчинский Сергей Георгиевич – ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины», 01004, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 431-05-62

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аведисова А.С. Гипнотики: достижения современной психофармакологии // Журн. неврол. психиат. – 2003. – Т. 103, № 1. – С. 51–53.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – С-Пб.: Наука, 2003. – 467 с.
3. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин в комбинированной фармакотерапии заболеваний головного мозга и соматической патологии // Эксп. клин. фармакол. – 2011. – Т. 74, № 9. – С. 39–45.
4. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин – универсальный естественный адаптоген // Успехи физиол. наук. – 2012. – Т. 43, № 2. – С. 82–100.
5. Бурчинский С.Г. Снотворные препараты нового поколения: возможности и критерии выбора // Здоров'я України. – 2009. – № 20. – С. 49.
6. Бурчинский С.Г. Нарушения сна при депрессиях: новые возможности антидепрессантов // Укр. неврол. журн. – 2012. – № 2. – С. 84–89.
7. Вакуленко Л.А. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов // Нов. мед. фарм. – 2006. – № 20–22. – С. 20.
8. Карвасарский Б.Д. Неврозы. – М.: Медицина, 1990. – 573 с.
9. Ковальзон В.М., Вейн А.М. Мелатонин и сон // Мелатонин в норме и патологии. – М., 2004. – С. 182–197.
10. Колесников Д.Б., Вознесенская Л.А., Рапопорт С.И. Роль мелатонина в развитии психосоматических заболеваний // Клин. мед. – 2010. – № 1. – С. 5–9.
11. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. та ін. Біоритми, мелатонін та старіння // Журн. практ. лікаря. – 2004. – № 1. – С. 38–43.
12. Корнієвська В.Г., Суп С.В., Лесик І.П. Ефірна олія валеріани лікарської // Фармацевт. журн. – 2000. – № 3. – С. 95–97.
13. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // Журн. неврол. психиатр. – 2007. – Т. 107, № 6. – С. 79–83.
14. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А. Лечение расстройств сна у пациентов инволюционного возраста // Нов. мед. фарм. – 2002. – № 3–4. – С. 3.
15. Cardinali D.P., Srinivasan V., Brzeczinsky A. et al. Melatonin and its analogs in insomnia and depression // J. Pineal Res. – 2012. – V. 52. – P. 365–375.
16. Klein D.C., Moore R.Y., Reppert S.M. Suprachiasmatic Nucleus: The Minds Clock. – N.Y.:N.Y. Univ. Press, 1991. – 225 p.
17. Kryger M.N., Roth T., Dement W.C. Principles and practice of sleep medicine. – W.B. Saunders & Co, 1994. – 386 p.
18. Marks I.E. Cure and care of neurosis. – N.Y.:J.V. Scott Med. Found., 2001. – 429 p.
19. Pandi-Perumal S.R., Zisapel N., Srinivasan V. et al. Melatonin and sleep in aging population // Exp. Gerontol. – 2005. – V. 40. – P. 911–925.
20. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // Therapie. – 1998. – V. 53. – P. 411–420.
21. Srinivasan V., Smits M., Spence M. et al. Melatonin in mood disorders // World J. Biol. Psychiat. – 2006. – V. 7. – P. 138–152.
22. Wirz-Justice A. Circadian disturbances in depression: therapeutic perspectives // Medicographia. – 2003. – V. 25. – P. 29–36.
23. Wyatt J.K., Dijk D.J., Ritz-de Cecco A. et al. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent // Sleep. – 2006. – V. 29. – P. 609–618.

Статья поступила в редакцию 24.03.2015