

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ЦНС В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ КАК ПРОБЛЕМА КОРРЕКЦИИ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

к. мед. н., ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

ORCID:

Контакты:

ВВЕДЕНИЕ

Проблема адекватной направленной коррекции функций центральной нервной системы (ЦНС) у женщин при различных патологических состояниях, связанных с гормональным дисбалансом, сегодня выходит на одну из ведущих позиций в гинекологии. Она определяется комплексом нейроэндокринных, нейрометаболических и сосудистых изменений на уровне ЦНС под влиянием возрастного и стрессогенного факторов. Именно с механизмами развития упомянутого комплекса нарушений деятельности мозга, от которого существенно зависят расстройства женской половой сферы, связана патогенетически обоснованная фармакотерапия и фармакопрофилактика нейротропными средствами, которые занимают все большее место в практике врача-гинеколога. Наиболее характерными примерами такого рода расстройств, нуждающихся в адекватной фармакологической коррекции, пожалуй, являются климактерический синдром (КС) и предменструальный дисфорический синдром (ПДС).

Как известно, в настоящее время во всем мире отмечается неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни – в частности, в развитых странах женщины в среднем живут 75–80 лет. При этом возраст наступления менопаузы остается относительно стабильным и равняется примерно 48–50 годам. Таким образом, практически треть жизни женщины проходит в климактерическом периоде, или климактерии [5].

Климактерий – это период жизни женщины, характеризующийся общими возрастными инволюционными нарушениями в организме, на фоне которых происходят возрастные изменения репродуктивной системы [18]. Этот период служит проявлением общих механизмов старения и в определенной степени является уникальным, поскольку в его реализации задействованы как физиологические, так и патологические механизмы. Естественность, физиологичность климактерия определяется тем, что закономерное возрастное «выключение» репродуктивной функции реализуется у каждой женщины. В свою очередь, патологический характер климактерия связан с наблюдающимся при этом стойким нарушением гомеостаза, что в конечном счете приводит к ослаблению жизнедеятельности организма.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

В норме у женщин в постменопаузе изменения деятельности различных систем обеспечивают адекватную реакцию для реализации адаптационного поведения организма. Однако возникновение даже минимальных изменений в центральных регулирующих механизмах на фоне возрастных нарушений деятельности гипоталамуса и лимбической системы может служить основой для дезадаптации (срыва адаптации) организма в окружающей среде, т. е. быть проявлением болезни, как это отмечается при возникновении КС. В этом случае любой раздражитель приводит к кризису адаптационных механизмов и возникновению патологических реакций разной интенсивности и длительности [8].

Непосредственной причиной развития климактерия является угасание функции гонад с соответствующим снижением уровней половых гормонов (эстрогенов, прогестиннов, андрогенов) и повышением содержания гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов). В то же время фундаментом, определяющим преимущественное течение данного периода по физиологическому или патологическому типу, служит состояние адаптационно-компенсаторных процессов в ЦНС. В связи с этим среди наиболее частых патологических проявлений КС отмечаются именно нарушения деятельности мозга, связанные с ослаблением его адаптационных возможностей. К упомянутым нарушениям следует отнести [5]:

- когнитивные;
- психоэмоциональные;
- вегетативно-регуляторные;
- астенические;
- болевые;
- цереброваскулярные;
- психосоциальные.

Аналогичные нарушения тесно сопряжены и с развитием ПДС, связанного с индивидуальными особенностями гормонального и нейромедиаторного баланса, а именно неадекватным ответом со стороны ЦНС и, прежде всего, гипоталамуса на физиологические колебания уровней половых стероидов в течение менструального цикла и несбалансированностью реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на тот же раздражающий стимул [12]. Т. е., по сути, речь идет об извращенной реакции ЦНС на формирующуюся ситуацию своеобразного хронического стресса

гормональной природы с последующим развитием классических стресс-зависимых нейромедиаторных и нейрометаболических реакций.

ПДС проявляется во многом сходной с КС (особенно его начальным периодом) симптоматикой. На ее фоне видное место в клинической картине занимают когнитивные, астенические, инсомнические и психоэмоциональные расстройства [12], способствующие формированию психосоциальных нарушений (как при КС, так и при ПДС). В эти периоды отмечаются трудности адаптации, повышается чувствительность к социальному стрессу, появляются затруднения в контактах, социальная изоляция, замкнутость, возникают профессиональные трудности, семейные проблемы. Все вышесказанное приводит к существенному снижению качества жизни женщины, провоцирует страх перед закономерным этапом жизни – климаксом (при КС), либо перед естественным физиологическим процессом – месячными (при ПДС), что способствует формированию сопутствующей неврологической и соматической патологии.

Одним из важнейших симптомокомплексов, сопровождающих упомянутые патологические состояния, являются нарушения сна. В настоящее время в развитых странах расстройствами сна или инсомнией страдает 30–45% населения, а 95% людей в течение жизни имели проблемы со сном [1, 16], 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 КС и ПДС инсомнические проявления встречаются, по разным оценкам, в 60–80% случаев [9, 18], существенно влияя на психологическое состояние и качество жизни женщины, провоцируя последующее формирование невротических, цереброваскулярных, кардиологических и других заболеваний. В значительной мере это обусловлено развитием нарушений циркадных ритмов, тесно связанных с нейроэндокринологическими факторами.

Проблемы физиологии и патофизиологии циркадных ритмов, анализа их роли в патогенезе различных заболеваний, равно как и вопросы хронобиологии и хрономедицины в целом сегодня являются 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 рассматриваются как важный фактор старения мозга, развития стресс-индуцированных реакций и, наконец, как существенный компонент патогенеза различных неврологических и психических заболеваний, в частности, неврозов, цереброваскулярной патологии, депрессивных расстройств и др. [4, 6, 19].

Как известно, основные структуры регуляции циркадных ритмов локализованы в различных регионах головного мозга, главным «водителем» которых служит супрахиазматическое

ядро гипоталамуса. Основным синхронизатором «биологических часов» организма является свет, достигающий этого ядра от фоторецепторов сетчатки через специализированную систему проводящих путей [15]. Дальнейшая реализация регуляторных хронобиологических процессов осуществляется через вовлечение в них другого ядра гипоталамуса – паравентрикулярного, 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 в себя [3, 6, 17]:

- регуляцию циркадианных и сезонных ритмов;
- регуляцию психоэмоциональной и когнитивной сферы;
- антиоксидантное, нейро- и геропротекторное действие;
- иммуномодулирующее действие;
- вегетостабилизирующее действие;
- онкопротекторное действие;
- универсальное стресс-протекторное действие.

Свои эффекты мелатонин реализует двумя путями:

- через систему специфических мелатониновых рецепторов (MT1, MT2, MT3), которые различны по функции (возбуждающие и тормозные) и локализации (мембранные и ядерные) и широко представлены в ЦНС и периферических органах;
- путем взаимодействия (за счет своего свободного проникновения через все тканевые и гистогематические барьеры) с другими ядерными рецепторами и субклеточными структурами [2, 11].

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

Особенно важно подчеркнуть, что при инсомнии мелатонин выступает не просто как гипнотик, а как «стабилизатор» и «гармонизатор» функций ЦНС на различных уровнях структурно-функциональной организации мозга (системном, клеточном, молекулярном) [3], в чем и заключается его принципиальное отличие не только от всех прочих снотворных средств, но и от подавляющего большинства препаратов, используемых сегодня в качестве адаптогенов. Мелатонин обладает способностью нормализовать нейромедиаторный баланс в ЦНС в целом, при этом регулируя функции клетки, нарушенные при расстройстве суточного ритма – десинхронозе (антиоксидантное и нейропротекторное действие). Клинически это проявляется во влиянии на психоэмоциональную и когнитивную сферу – анксиолитическом, антидепрессивном и мнотропном эффектах мелатонина, весьма важных в терапии гормональной дисфункции различной природы у женщин. Как известно, именно ослабление активности основных нейромедиаторных систем мозга (катехоламины, серотонин, ГАМК) играет ведущую роль в развитии депрессивных и тревожных расстройств, а дефицит холинергических влияний в сочетании с нарушениями структуры и функции нейрональных мембран и активацией свободнорадикальных процессов лежит в основе различных форм когнитивной дисфункции.

Анксиолитическое действие мелатонина сегодня рассматривается как важная составная часть его комплексного адаптогенного, стресс-протекторного потенциала [2, 14]. Важно подчеркнуть, что этот эффект, хотя и сочетается со снотворным действием мелатонина, реализуется совершенно самостоятельно за счет модулирующего влияния на ГАМК(γ-аминомасляная кислота)-ергические рецепторы, приводящего к повышению сродства ГАМК-рецепторов к ГАМК [10]. Упомянутое модулирующее действие является гораздо более мягким и физиологичным по сравнению с эффектами бензодиазепиновых транквилизаторов, что определяет большую безопасность и переносимость проводимой фармакотерапии при тревожности на почве гормонального дисбаланса. Кроме того, учитывая частоту сочетания нарушений сна и тревожности, применение мелатонина также существенно расширяет и возможности фармакопрофилактики.

Что касается коррекции аффективной симптоматики (депрессивные, гипотимические проявления), то хоть мелатонин и не обладает классическим антидепрессивным действием, аналогичным препаратам антидепрессантов, его благоприятное влияние на упомянутую симптоматику было достоверным у лиц с изначально ослабленной его эпифизарной секрецией [13]. Это позволяет предположить возможность клинически выраженного антидепрессивного действия мелатонина у пациентов с наличием конфликта адаптации и десинхронизмом, т. е. при депрессивных расстройствах психогенной природы, что и имеет место в гинекологической практике.

В последние годы в экспериментальных и клинических исследованиях у мелатонина были выявлены отчетливые когнитивные эффекты, в частности, улучшение вербальной и зрительной памяти, ослабление проявлений амнезии [3, 11]. Важно подчеркнуть, что антиамнестическое действие мелатонина особенно четко выражено в условиях стресса различной природы, как раз и приводящего к срыву адаптации.

Таким образом, мелатонин обладает уникальным комплексным адаптогенным потенциалом в отношении нарушений функций ЦНС различной природы, тесно связанных с расстройствами сна, а именно – сочетанным хронотропным, анксиолитическим, антидепрессивным и когнитивным эффектом, не свойственным каким-либо другим препаратам нейро- и психотропного действия.

Многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность и безопасность мелатонина в качестве снотворного средства, адаптогена и регулятора функций ЦНС [2, 7, 15, 17, 20]. Несмотря на то, что по мощности собственно гипногенного эффекта мелатонин уступает традиционным гипнотикам – бензодиазепинам и Z-препаратам (небензодиазепинам), он превосходит упомянутые средства прежде всего по критериям мягкости и физиологичности действия. В результате при-

ема мелатонина сон максимально близок к естественному, его структура не нарушается. Под влиянием мелатонина ускоряется засыпание, уменьшается число ночных пробуждений и увеличивается общая продолжительность сна. Наконец, мелатонин характеризуется высоким уровнем безопасности, полным отсутствием постсомнического синдрома и психомоторных нарушений, а также риска развития привыкания и зависимости. При этом улучшение у больных с инсомнией на фоне терапии мелатонином выражалось в снижении эмоциональной лабильности, тревожности, депрессивности, улучшении настроения, повышении ясности сознания, улучшении краткосрочной памяти, уменьшении чувства усталости, повышении социальной активности [2, 17].

Мелатонин характеризуется высоким уровнем безопасности. Большинство побочных эффектов наблюдается редко (1/1000 – 1/10000) и очень редко (1/10000 и реже). Иногда могут отмечаться парадоксальные реакции в виде возбуждения, беспокойства, бессонницы (чаще при превышении рекомендуемой дозы), головная боль, головокружение, сонливость, диспепсические расстройства. 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 прием мелатонина беременными и кормящими женщинами не рекомендуется.

Среди крайне ограниченного числа 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.

Рекомендуется прием Вита-мелатонина по 1–2 таблетки в сутки за 0,5–1 час до сна после еды. Оптимальный курс лечения составляет 2 месяца с недельным перерывом через 1 месяц приема.

ВЫВОДЫ

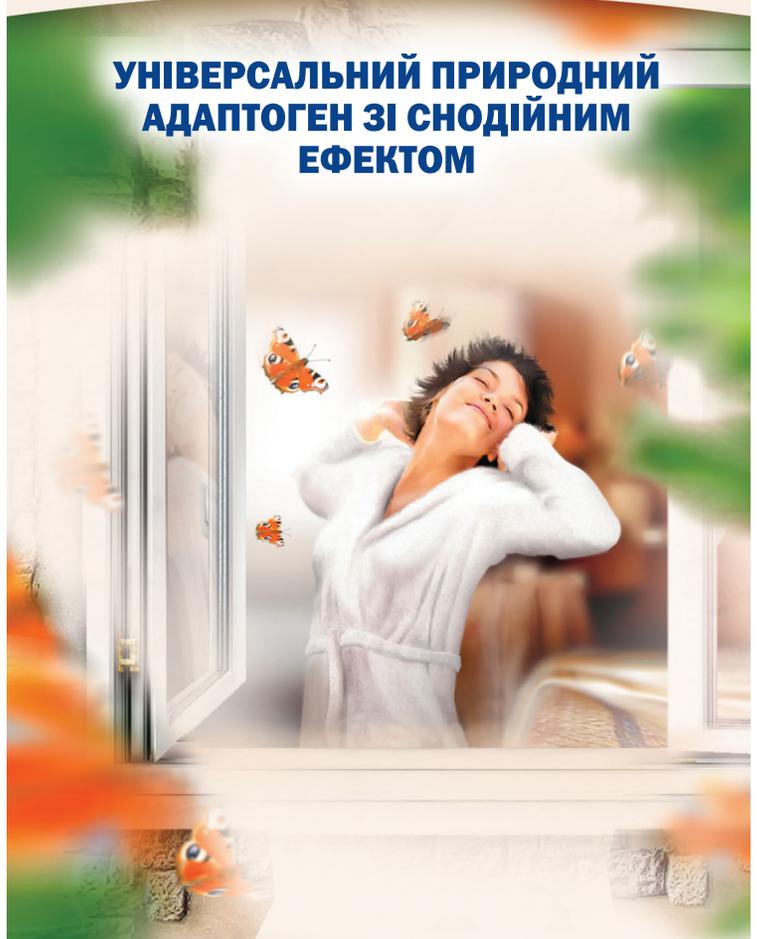
В итоге необходимо еще раз подчеркнуть важность своевременной и адекватной коррекции комплекса нарушений со стороны ЦНС у женщин с расстройствами адаптации гормональной природы, в значительной степени влияющих на качество жизни таких пациенток. Возможность достижения комплексного клинико-фармакологического эффекта с помощью одного препарата мультимодального типа действия, каковым является Вита-мелатонин, позволяет сократить вынужденную полипрагмазию, обеспечить максимальный комплаенс в процессе лечения и существенно оптимизировать проводимую специфическую терапию различного рода гормональных расстройств в гинекологической практике.

1. Аведисова, А.С. Гипнотики: достижения современной психофармакологии / А.С. Аведисова // Журнал неврологии, психиатрии. – 2003. – Т. 103, № 1. – С. 51–53.
Avedisova, A.S. "Hypnotics: the achievements of modern psychopharmacology." Journal of Neurology, Psychiatry 103.1 (2003): 51–53.
2. Арушанян, Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин в комбинированной фармакотерапии заболеваний головного мозга и соматической патологии / Э.Б. Арушанян // Экспериментальная клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 9. – С. 39–45.
Arushanyan, E.B. "Epiphyseal hormone melatonin in combined pharmacotherapy of brain disorders and somatic pathology." Experimental Clinical Pharmacology 74.9 (2011): 39–45.
3. Арушанян, Э.Б., Бейер, Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин – универсальный естественный адаптоген / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Успехи Физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 2. – С. 82–100.
Arushanyan, E.B., Beyer, E.V. "Melatonin, the hormone of a brain gland epiphysis is a universal natural adaptogen." Advances of Physiological Sciences 43.2 (2012): 82–100.
4. Бурчинский, С.Г. Нарушения сна при депрессиях: новые возможности антидепрессантов / С.Г. Бурчинский // Украинский неврологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 84–89.
Burchynskiy, S.G. "Sleep disorders in depression, new opportunities of antidepressants." Ukrainian Neurological Journal 2 (2012): 84–89.
5. Дюкова, Г.М. Качество жизни женщины в период климактерия / Г.М. Дюкова // Лечащий врач. – 2001. – № 1. – С. 3–6.
Diukova, G.M. "Quality of life in women during menopause." Treating Physician 1 (2001): 3–6.
6. Коркушко, О.В. Биоритмы, мелатонин та старіння / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, А.В. Писарук та ін. // Журнал практичного лікаря. – 2004. – № 1. – С. 38–43.
Korkushko, O.V., Shatylo, V.B., Pisaruk, A.V., et al. "Biorhythms, melatonin and aging." Journal of practitioners 1 (2004): 38–43.
7. Кочетков, Я.А. Мелатонин и депрессия / Я.А. Кочетков // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 6. – С. 79–83.
Kochetkov, Y.A. "Melatonin and depression." Journal of Neurology, Psychiatry 107.6 (2007): 79–83.
8. Поворозник, В.В., Григорьева, Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. – К., 2004. – 511 с.
Povorozniuk, V.V., Grygorieva, N.V. Menopause and musculoskeletal system. Kyiv (2004): 511 p.
9. Auersperg, K.T. "Sleep disorders during female life cycle." Ann Rev Neurogeriatr 6 (2012): 74–88.
10. Becker-Andre, M., Wiesenberg, J., Schaeren-Wilmers, N., et al. "Pineal hormone melatonin binds and activates an orphan pf the nuclear receptor superfamily." J Biol Chem 269 (1994): 28531–4.
11. Cardinali, D.P., Srinivasan, V., Brzeczinsky, A., et al. "Melatonin and its analogs in insomnia and depression." J Pineal Res 52 (2012): 365–75.
12. Connolly, M. "Premenstrual syndrome." Adv Psychiat Treat 7 (2001): 469–77.
13. Dolberg, O.T., Hirshmann, S., Grunhaus, L. "Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder." Amer J Psychiat 155 (1998): 1119–21.
14. Karakas, A., Coskun, H., Kaya, A., et al. "The effect of intraamygdalar melatonin injections on the anxiety like behaviour and the spatial memory performance in male Wistar rats." Behav Brain Res 222 (2011): 141–50.
15. Klein, D.C., Moore, R.Y., Reppert, S.M. Suprachiasmatic Nucleus: The Minds Clock. New York. Univ. Press (1991): 225 p.
16. Kryger, M.N., Roth, T., Dement, W.C. Principles and practice of sleep medicine. W.B. Saunders & Co (1994): 386 p.
17. Pandi-Perumal, S.R., Zisapel, N., Srinivasan, V., et al. "Melatonin and sleep in aging population." Exp Gerontol 40 (2005): 911–25.
18. Rehman, H.U., Masson, E.A. "Neuroendocrinology of female aging." Gend Med 2 (2005): 41–56.
19. Wirz-Justice, A. "Circadian disturbances in depression: therapeutic perspectives." Medicographia 25 (2003): 29–36.
20. 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 29 (2006): 609–18.

Віта-мелатонін

мелатонин 3 мг

УНІВЕРСАЛЬНИЙ ПРИРОДНИЙ АДАПТОГЕН ЗІ СНОДІЙНИМ ЕФЕКТОМ



- ✦ Нормалізує зміну сну і неспання
- ✦ Нормалізує циркадні ритми
- ✦ Підвищує розумову і фізичну працездатність
- ✦ Зменшує прояви стресових реакцій
- ✦ Чинить на організм імуномодуючу дію

Скорочена інструкція з медичного використання:

Діюча речовина: melatonin; 1 таблетка містить мелатоніну 3 мг.
Фармакотерапевтична група. Снодійні та седативні препарати. Агоністи рецептора мелатоніну.
Показання. Для профілактики та лікування розладів циркадного ритму «сон-неспання» при зміні часових поясів, що проявляється підвищеною стомлюваністю; порушення сну, включаючи хронічне безсоння функціонального походження; безсоння у людей літнього віку (у тому числі при супутній гіпертонічній хворобі та гіперхолестеринемії); для підвищення розумової та фізичної працездатності, а також полегшення стресових реакцій та депресивних станів, що мають сезонний характер. Підвищений артеріальний тиск та гіпертонічна хвороба (I-II стадії) у хворих літнього віку (у складі комплексної терапії).
Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Аутоімунні захворювання, лімфограулематоз, лейкоз, лімфома, мієлома, епілепсія, цукровий діабет. Одночасне застосування інгібіторів моноаміноксидази, кортикостероїдів, циклоспорину.
Спосіб застосування та дози. Для лікування Віта-мелатонін® призначають внутрішньо дорослим від 3 мг до 6 мг (1-2 таблетки) на добу. Таблетки слід приймати за 30 хв до сну щодня, бажано в один і той же час. Курс лікування триває до відновлення фізіологічного ритму «сон-неспання», але не більше 1 місяця. У разі застосування з профілактичною метою дозу препарату та тривалість його застосування визначає лікар залежно від індивідуальних особливостей пацієнта та перебігу захворювання. Зазвичай приймають по 1-2 таблетки на добу за 30 хв до сну, бажано в один і той же час, протягом 2 місяців з тижневою перервою між курсами (курс застосування – 1 місяць). Для лікування хронічних порушень сну (у тому числі при супутній гіпертонічній хворобі та/або гіперхолестеринемії) у пацієнтів літнього віку препарат призначають у мінімальній ефективній дозі 1,5 мг (1/2 таблетки) один раз на добу, таблетки приймають за 30 хв до сну. При недостатній ефективності дозу збільшують до 3 мг. Відміну препарату слід проводити повільно, зменшуючи дозу протягом 1-2 тижнів. За такою ж схемою препарат приймають пацієнти літнього віку при підвищеному артеріальному тиску та гіпертонічній хворобі. Препарат можна застосовувати протягом 3-6 місяців з інтервалами по 1 тижню між місячними курсами лікування. Особливості застосування. Не застосовувати жінкам, які планують вагітність, у зв'язку з певною контрацептивною дією мелатоніну. При застосуванні Віта-мелатоніну® слід уникати яскравого освітлення. У пацієнтів з цирозом печінки рівень метаболізму мелатоніну знижений, тому застосовувати препарат цим хворим потрібно з обережністю. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

✦ Інструкція з медичного використання препарату Віта-Мелатонін.

Регістраційне посвідчення № UA/7898/01/01 від 14.01.13
Перед використанням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якістю без компромісів!