

*Н.П. Волошина, В.В. Василовский,
М.Е. Черненко, В.И. Вовк**

*ГУ «Институт неврологии,
психиатрии и наркологии
НАМН Украины»*

**Харьковский национальный
университет им. В.Н. Каразина*

СЕДАФИТОН ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

Резюме

У статті розглянуто проблемні питання інсомнії, порушень циркадного ритму «сон-неспанья», а також способів лікування порушень сну. Запропонована схема корекції інсомнії препаратом Седафітон Форте. У досліджуваній групі хворих із порушеннями циркадного ритму «сон-неспанья» високу ефективність та добру переносимість Седафітону Форте було визначено в усіх пацієнтів. Редукція клінічних проявів корелювала з поліпшенням лабораторних показників експресії денної та нічної величин мелатоніну, а також експресії кортизолу. Стійка клінічна ремісія була досягнута у 83,3% випадків. Результати дослідження дозволяють рекомендувати Седафітон Форте як засіб для лікування порушень циркадного ритму «сон-неспанья» у зв'язку з тим, що препарат добре переноситься, не володіє алергічною активністю, простий у застосуванні.

Ключові слова

Циркадний ритм, інсомнія, мелатонін, Седафітон Форте.

Инсомния — это распространенный в обще-медицинской (в т.ч. и неврологической) практике синдром, многообразный в своих клинических проявлениях, который характеризуется расстройством засыпания или поддержания сна; также встречаются больные с неадекватным сном, что проявляется в трудном засыпании, нарушении глубины и длительности сна или расстройстве соотношения фаз сна. Бессонница может быть временной проблемой или отмечаться на протяжении всей жизни. Нарушенный сон — одна из наиболее частых жалоб, с которыми сталкивается врач [4, 16, 20].

Смена дня и ночи определяет особенности существования всего живого на нашей планете. Жизнедеятельность человека так или иначе связана с временем суток, с циклом «сон-бодрствование». Наличие циркадианной функциональной активности различных физиологических систем и органов человека рассматривается как один из диагностических критериев состояния здоровья, а нарушение циркадианной ритмичности в форме ее отсутствия или искажения — как показатель предпатологии и патологии. Инсомния сказывается как на физическом, так и на психологическом состоянии человека. Недостаток сна негативно отражается на дневном социальном функционировании, эмоциональном состоянии человека, формируя состояние хронического стресса, что вызывает повышение в кро-

ви т.н. «гормона стресса» кортизола, а это, в свою очередь, приводит к серьезным соматическим проблемам [2, 5, 12, 13, 15].

Все больше сведений накапливается о роли эпифиза (шишковидной железы) как основного ритмоводителя функций организма. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, и поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови у человека и животных многих видов наблюдается в ночные часы, а минимальный — в утренние и днем. Установлено, что мелатонин оказывает эффект как на системном, так и тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. При этом действие мелатонина препятствует процессам, ведущим к старению и раку. В частности, на системном уровне мелатонин снижает продукцию гормонов, способствующих этим процессам, и стимулирует систему иммунного надзора. Одновременно подавляется продукция свободных радикалов кислорода и стимулируется система антиоксидантной защиты. Мелатонин тормозит пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса. На генетическом уровне он ингибирует эффект мутагенов и кластогенов, а также подавляет экспрессию онкогенов [1, 3, 6-9, 18, 21].

Следует отметить, что все вышперечисленное диктует необходимость к поиску новых методов и лекарственных препаратов для лечения данной патологии.

© Н.П. Волошина, В.В. Василовский, М.Е. Черненко, В.И. Вовк

Нередко для стартового лечения бессонницы используются различные седативные средства, в том числе растительного происхождения, наиболее изученным из которых является экстракт валерианы лекарственной, который снижает возбудимость ЦНС [10, 11, 14, 17, 19, 22]. Действие обусловлено содержанием эфирного масла, большая часть которого — сложный эфир спирта борнеола и изовалериановой кислоты. Седативные свойства имеют также валепотриаты и алкалоиды — валерин и хотинин. Седативное действие проявляется медленно, но достаточно стабильно. Валериановая кислота и валепотриаты оказывают слабое спазмолитическое действие. И главное, что было обнаружено свойство валерианы потенцировать экспрессию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в терминальных симпатосомах нервных клеток. Как известно, ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе. Установлено, что ГАМК-рецептор постсинаптической мембраны состоит из пяти субъединиц — двух альфа, двух бета и одной гамма субъединицы. Две молекулы ГАМК активируют рецептор путем связывания с альфа-субъединицей. После активации рецептор обеспечивает прохождение отрицательно заряженных ионов в цитоплазму, что приводит к гиперполяризации и ингибированию нейротрансмиссии [10, 14, 17, 19, 22]. Препарат Седафитон Форте отечественного производства ОАО «Фитофарм» — оригинальный комбинированный препарат растительного происхождения, который содержит в 1 таблетке 100 мг экстракта валерианы густого, 60 мг экстракта пустырника густого, 60 мг экстракта боярышника густого. Основное преимущество подобных препаратов в отсутствии побочных явлений, которые свойственны бензодиазепинам и различным снотворным средствам.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости фитотерапевтических препаратов в коррекции нарушений циркадного ритма.

Материалы и методы

Исследование проводилось с участием 60 пациентов: основная группа 30 человек и контрольная группа 30 человек. Обе группы соответствовали друг другу по полу, возрасту, симптомокомплексам клинических проявлений инсомнии.

До включения в испытание каждый пациент проходил объективное и клиничко-лабораторное обследование. После обследования в испытание включались только те пациенты, которые соответствовали критериям включения/исключения.

Пациентам основной группы назначали лечение исследуемым препаратом Седафитон Форте (капсулы, содержащие 100 мг экстракта валерианы, 60 мг экстракта боярышника и 60 мг экстракта пустырника производства ОАО «Фитофарм»,

Украина) в соответствии со схемой. Пациенты контрольной группы получали лечение мелатонин-содержащим препаратом Вита-мелатонин (мелатонин, таблетки 3 мг производства «Киевский витаминный завод», Украина).

Схема назначения Седафитон Форте: 1 капсула за 1 час до ночного сна на протяжении 24 дней.

Схема назначения Вита-мелатонин: 1 таблетка за 30 минут до ночного сна на протяжении 24 дней.

Для обследования пациентов были использованы клинические и лабораторные методы:

- клиническое обследование (оценивание эмоциональной сферы, исключение расстройств психотического регистра, сбор анамнестических данных, регистрация субъективных жалоб);
- исследование экспрессии мелатонина ночью и днем;
- исследование экспрессии кортизола;
- общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ);
- общий анализ мочи (цвет, pH, удельный вес, белок, глюкоза, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, эпителиальные клетки).

При оценивании эмоциональной сферы отмечали фон настроения, живость эмоциональных реакций, способность управлять своими эмоциями.

Все больные предъявляли жалобы на те или иные нарушения сна в рамках нарушения циркадного ритма «сон-бодрствование». Продолжительное время засыпания отмечалось у 42 пациентов, недостаточное количество времени сна — у 51, наличие ночных пробуждений — у 37, наличие утренней усталости — у 60 пациентов. Также все пациенты отмечали связанные с инсомниями эмоциональные нарушения, лабильность эмоций, сниженный фон настроения.

Эффективность применяемой терапии в группах анализировалась по следующим объективным показателям:

- данным объективного обследования (сниженный фон настроения, эмоциональная лабильность) и субъективным жалобам (продолжительное время засыпания, недостаточное количество времени сна, наличие ночных пробуждений, наличие утренней усталости);
- результатам лабораторного исследования экспрессии дневного и ночного мелатонина и уровня кортизола;
- общей эффективности лечения (интегральный показатель, включающий в себя оба предыдущих).

Результаты и их обсуждение

При применении препарата Седафитон Форте у больных на 12-й день лечения отмечалась положительная динамика циркадного ритма «сон-бодрствование»: уменьшилось количество времени засыпания, снизилось количество ночных

пробуждений, пациенты отмечали редуцирование симптоматики утренней усталости, а также повышение общего фона настроения и выравнивание эмоционального фона.

У пациентов опытной группы к 12-му дню лечения отмечалось значительное улучшение состояния: наблюдалось редуцирование субъективных жалоб, однако у некоторых больных сохранялись периодические ночные пробуждения, после которых дальнейшее засыпание происходило без какого-либо медикаментозного вмешательства. Клиническая картина: у 14 (46,7%) больных отмечалась полная клиническая ремиссия, у 9 (30,0%) — сохранялись периодические ночные пробуждения, 7 (23,3%) человек считали продолжительность своего ночного сна недостаточной.

К 24-му дню лечения у 25 (83,3%) пациентов опытной группы отмечалась клиническая ремиссия с редукцией всех субъективных жалоб и объективных признаков инсомнии, однако у 5 пациентов сохранялись те или иные нарушения сна.

У пациентов контрольной группы, получавших препарат, содержащий мелатонин, к 12-му дню лечения практически были купированы субъективные жалобы, лишь у некоторых больных сохранялись периодические ночные пробуждения, после которых дальнейшее засыпание не представляло особого труда. Клиническая картина: у 16 (53,3%) больных отмечалась полная клиническая ремиссия, у 8 (26,7%) — сохранялись периодические ночные пробуждения, 6 (20,0%) человек субъективно оценивали количество времени ночного сна как недостаточное.

К 24-му дню лечения у 27 (90,0%) пациентов контрольной группы отмечалась клиническая ремиссия с редукцией всех субъективных жалоб и объективных признаков инсомнии, однако у 3 пациентов сохранялись те или иные нарушения сна.

Результаты лабораторного исследования экспрессии дневного мелатонина представлены в табл. 1.

По данным табл. 1, в обеих сравниваемых группах уровень дневного мелатонина возрастал на всем протяжении исследования. К окончанию исследования опытный препарат давал практически такие же лабораторные показатели дневного мелатонина, как и мелатонин-содержащий препарат.

Результаты лабораторного исследования экспрессии ночного мелатонина представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, испытуемый препарат оказывал положительное влияние на повышение уровня ночной экспрессии мелатонина.

Результаты лабораторного исследования экспрессии кортизола представлены в табл. 3.

Результаты, представленные в табл. 3, обнаруживают свойство испытуемого препарата Седафитон Форте снижать уровень кортизола у паци-

ентов, страдающих инсомниями. Причем уровень кортизола в опытной группе к 24-му дню исследования был ниже ($221 \pm 33,3$ нмоль/л), чем в группе, принимающей мелатонин-содержащий препарат ($377 \pm 26,6$ нмоль/л), при практически сходных исходных данных ($639 \pm 28,8$ и $649 \pm 21,3$ нмоль/л соответственно).

Оценка переносимости препарата проводилась исследователем в течение всего периода лечения на основании субъективных и объективных данных, полученных в процессе лечения, а также динамики лабораторных показателей.

Все больные как опытной, так и контрольной групп во время лечения не отмечали отклонений в общем состоянии.

При сравнительной оценке динамики результатов клинического анализа крови больных опытной и контрольной групп достоверные различия в показателях отсутствовали, отклонений от нормальных интервалов исследуемых параметров не отмечалось.

У всех больных как опытной, так и контрольной групп при применении препаратов аллерги-

Таблица 1. Показатели экспрессии дневного мелатонина

Период исследования	Показатели уровня дневного мелатонина (пг/мл)	
	Опытная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
До начала лечения	$9,3 \pm 0,2$	$8,9 \pm 0,3$
На 12-й день лечения	$9,6 \pm 0,1$	$10 \pm 0,1$
На 24-й день лечения	$10 \pm 0,1$	$10,1 \pm 0,2$

Таблица 2. Показатели экспрессии ночного мелатонина

Период исследования	Показатели уровня ночного мелатонина (пг/мл)	
	Опытная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
До начала лечения	$58,2 \pm 11,3$	$66,3 \pm 12,2$
На 12-й день лечения	$59,3 \pm 4,4$	$93,3 \pm 6,2$
На 24-й день лечения	$71,3 \pm 0,3$	$97,7 \pm 1,3$

Таблица 3. Показатели экспрессии кортизола

Период исследования	Показатели уровня кортизола (нмоль/л)	
	Опытная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
До начала лечения	$639 \pm 28,8$	$649 \pm 21,3$
На 12-й день лечения	$277 \pm 99,1$	$531 \pm 74,2$
На 24-й день лечения	$221 \pm 33,3$	$377 \pm 26,6$

Таблица 4. Оценка переносимости исследуемых препаратов

Градации оценки переносимости	Основная группа	Контрольная группа
	Число пациентов (абс.,%)	
Хорошая	30 (100%)	30 (100%)
Удовлетворительная	0	0
Неудовлетворительная	0	0

ческой реакции не наблюдалось. Таким образом, переносимость обоих препаратов можно оценить как хорошую (табл. 4).

В ходе исследований как в опытной, так и в контрольной группе побочных эффектов не отмечалось.

Выводы

Седафитон Форте (капсулы, содержащие 100 мг экстракта валерианы, 60 мг экстракта боярышника и 60 мг экстракта пустырника) является высокоэффективным средством для лечения больных с нарушениями циркадных ритмов «сон-бодрствование». Доказана высокая эффективность и хорошая переносимость исследуемого препарата. При применении испытуемого средства у больных с инсомниями редукция клинических проявлений, наряду с улучшениями лабораторных показателей экспрессии дневного и ночного мелатонина,

а также экспрессии кортизола, наблюдалась уже к 12-му дню лечения, а к 24-му дню эти показатели значительно улучшались. Эффективность препарата достигнута в 83,3% случаев. У больных, получавших препарат сравнения Вита-мелатонин при лечении нарушений сна, нивелирование субъективной симптоматики и улучшение показателей мелатонина и кортизола наблюдались уже к 12-му дню лечения, а к 24-му дню эффективность препарата составила 90,0% случаев. Седафитон Форте хорошо переносился больными, не обладал алергизирующим действием. Препарат хорошо сохраняется, удобен в применении.

Результаты исследования позволяют рекомендовать Седафитон Форте как средство для лечения нарушений циркадного ритма «сон-бодрствование», при инсомниях различного происхождения. Длительность лечения должна определяться сроками наступления клинической ремиссии.

Список использованной литературы

1. Анисимов С.В., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Влияние мелатонина и тетрапептида на экспрессию генов в головном мозге мышей // Бюл. экспер. биол. мед. — 2004. — № 138. — С. 570-576.
2. Виноградова И.А., Шевченко А.И. Влияние светового режима на показатели биологического возраста и возрастную патологию // Мед. акад. ж. — 2005. — № 5 (приложение 7). — С. 18-20.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. — М.: ИД «Медпрактика», 2004. — 308 с.
4. Левин Я.И. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы. — М.: Медпрактика, 2005. — 116 с.
5. Ром-Бугославская Е.С., Бондаренко Л.А., Сомова Е.В., Комарова И.В. Роль пинеальной железы в развитии атеросклероза. Влияние круглосуточно-го освещения на некоторые стороны патогенеза атеросклероза // Пробл. старения и долголетия. — 1993. — № 2. — С. 91-97.
6. Abarran M.T., Lopez-Burillo S., Pablos M.I. et al. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light // J. Pineal Res. — 2001. — Vol. 30. — P. 227-233.
7. Anisimov S.V., Popovic N. Genetic aspects of melatonin biology // Rev. Neurosci. — 2004. — Vol. 15. — P. 209-230.
8. Anisimov V.N. Effect of melatonin on life span and longevity. In: Melatonin: Biological Basis of Its Function in Health and Disease / S.R. Pandi-Perumal, D.P. Cardinali, eds. — Georgetown, TX: Landes Bioscience, 2006. — P. 45-59.
9. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects // J. Biol. Rhythms. — 2005. — Vol. 20. — P. 291-303.
10. Donath F., Quispe S., Diefenbach K., Maurer A., Fietze I., Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality // Pharmacopsychiatry. — 2000. — Vol. 33. — P. 47-53.
11. Dundar Y., Boland A., Strobl J. et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation // Health Technol. Assess. — 2004. — Vol. 8. — P. 1-125.
12. Hofman M.A., Swaab D.F. Living by the clock: The circadian pacemaker in older people // Ageing Res. Rev. — 2006. — Vol. 5. — P. 33-51.
13. Hurd M.W., Ralph M.R. The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster // J. Biol. Rhythms. — 1998. — Vol. 13. — P. 430-436.
14. Lie J.D., Tu K.N., Shen D.D. and Wong B.M. Pharmacological Treatment of Insomnia // Pharmacy and Therapeutics. — 2015 Nov. — Vol. 40 (11). — P. 759-768, 771.
15. Knutsson A. Health disorders of shift workers // Occup. Med. — 2003. — Vol. 53. — P. 103-108.
16. Kunieda T., Minamino T., Katsuno T. et al. Cellular senescence impairs circadian expression of clock genes in vitro and in vivo // Circ. Res. — 2006. — Vol. 98. — P. 532-539.
17. McCall W.V., D'Agostino R.Jr., Dunn A.A meta-analysis of sleep changes associated with placebo in hypnotic clinical trials // Sleep Med. — 2003. — Vol. 4. — P. 57-62.
18. Santos M.S., Ferreira F., Cunha A.P. et al. An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes // Planta Medica. — 1994. — Vol. 60. — P. 278-279.
19. Schernhammer E.S., Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? // Br. J. Cancer. — 2004. — Vol. 90. — P. 941-943.
20. Sedative-hypnotic drugs. In: Basic and clinical pharmacology, 8th edition / B.G. Katzung. USA: The McGraw Hill Companies, Inc., 2001. — P. 364-381.
21. The international classification sleep disorders. 2-nd ed. American Academy of sleep medicine. — Westchester, 2005. — 297 p.
22. Wiechmann A.F. Regulation of gene expression by melatonin: a microarray survey of the rat retina // J. Pineal Res. — 2002. — Vol. 33. — P. 178-185.
23. Ziegler G., Ploch M., Miittinen-Baumann A., Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia: a randomized, double-blind, comparative clinical study // Eur. J. Med. Res. — 2002. — Vol. 7. — P. 480-486.

Надійшла до редакції 14.07.2016

SEDAFITON FORTE IN THE TREATMENT OF DISORDERS OF CIRCADIAN RHYTHMS

N.P. Voloshyna, V.V. Vasylovskyy, M.E. Chernenko, V.I. Vovk

Abstract

In the article was considered the problem of insomnia, circadian rhythm sleep-wake, as well as ways of treating of sleep disorders. A correction of insomnia with Sedafiton Forte was proposed. In the studied group of patients with disorders of the circadian rhythm of sleep-wake high efficacy and good tolerability of Sedafiton Forte were determined in all patients. Reduction of clinical manifestations correlated with improvements of laboratory parameters, of expression day and night melatonin and cortisol expression. Persistent clinical remission was achieved in 83.3% of cases. Results of the study allow to recommend Sedafiton Forte as medication for treating of circadian rhythm sleep-wake due to the fact that the drug was well tolerated and has no allergic activity, easy to use.

Keywords: circadian rhythm, insomnia, sleep disorders, melatonin, Sedafiton Forte.